

Тема 1

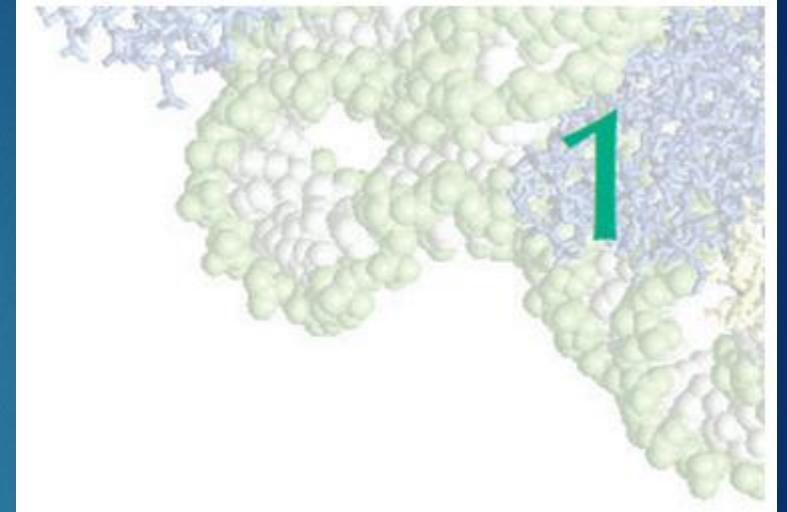
Со откривањето на клетката, биологијата го откри сопствениот атом... За да се карактеризира животот, отсега е важно да се испитува клетката и да се анализира нејзината структура, да се издвојат заедничките особини потребни за животот на секоја клетка, или да се идентификуваат разликите поврзани со извршувањето на посебните функции.

—Франсоа Жакоб, 1970

ОСНОВИ НА БИОХЕМИЈАТА

АДАПТИРАНО СПОРЕД ДЕЈВИД Л. НЕЛСОН И МАЈКЛ М. КОКС

ЛЕНИНЦЕР ПРИНЦИПИ НА БИОХЕМИЈАТА, ПЕТТО ИЗДАНИЕ



доц. д-р Наташа Ристовска, Институт за хемија ПМФ-Скопје

За животот и хемијата...

- ▶ “ **Живите организми се изградени од неживи молекули** ” (Albert Lehninger)
- ▶ Пред околу 4 милијарди години микроорганизмите од прости супстанции на површината на Земјата, со помош на хемиска, а подоцна и сончева енергија, образувале огромен број комплексни биомолекули.
- ▶ **Биомолекули**: протеини, нуклеински киселини, јаглехидрати, липиди, ензими, витамини, хормони.
- ▶ Биомолекулите заемно дејствуваат и го одржуваат животот со помош на истите физички и хемиски закони кои важат за неживата природа.
- ▶ Структурата, механизмите и хемиските процеси заеднички за сите организми во биохемијата се опишуваат на молекуларно ниво.

Карактеристики на живите организми

- ▶ Имаат **висок степен на сложена хемиска природа и микроскопска организација**.
 - ▶ Сложена микроскопска структура на обоен пресек на мускулното ткиво кај 'рбетниците.
- ▶ Содржат системи за извлекување, **претворба и користење на енергијата од околината**.
 - ▶ Прерискиот сокол се храни со мала птица.

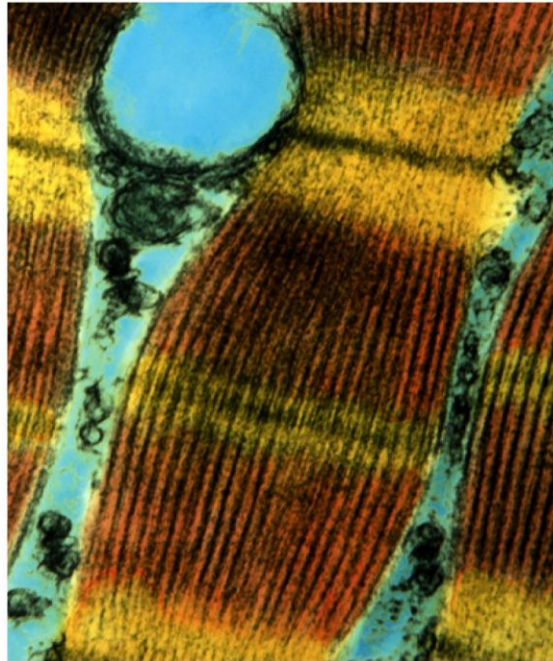


Figure 1-1a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

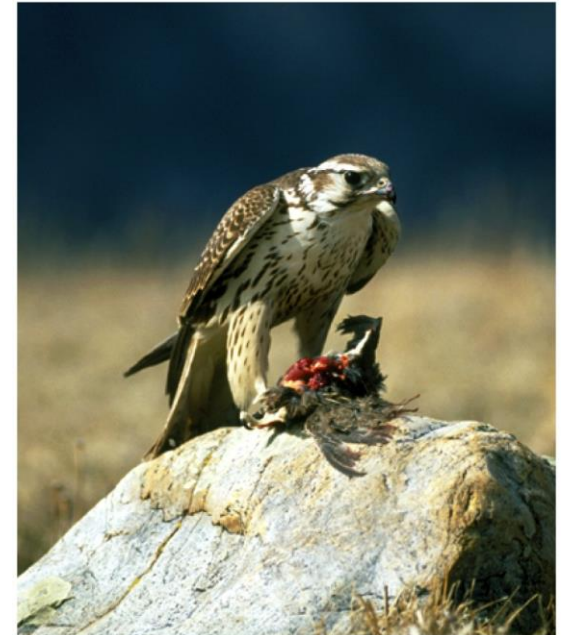


Figure 1-1b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Карактеристики на живите организми

- ▶ Изградени се од **компоненти со определена функција и регулирана заемна интеракција** на макроскопско (стебло-лист; срце-бели дробови) и микроскопско ниво (клеточни структури и хемиски компоненти).
 - ▶ Заемното дејство меѓу хемиските компоненти на живиот организам е динамичко.
- ▶ Поседуваат механизам за **примање дразби и одговор на промените на нивната околина**. (Примери?)
- ▶ Имаат способност за **точна саморепликација** и самосврзување.
 - ▶ Биолошката репродукција се одвива со речиси совршена точност.



Figure 1-1c
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Карактеристики на живите организми

- ▶ Имаат способност за **промена со постепена еволуција**.
 - ▶ Големiot број различни животни форми се поврзани со нивното **заедничко потекло**: имаат иста основна структурна единица – клетка, содржат ист вид макромолекули (DNA, RNA, протеини) изградени од ист вид мономерни субединици (нуклеотиди, аминокиселини).
 - ▶ **Сличност на генетската секвенца** и протеинските структури. (Пр: Аминокиселинска секвенца на миоглобин)

Морска желка GLSDD EWNHV LGIWA KVEPD LSAHG QEVII
RLFQL HPETQ ERFK FKNLT TIDAL KSSEE VKKHG TTVLT ALGRI
LKQKN NHEQE LKPLA ESHAT KHKIP VKYLE FICEI IVKVI AEKHP
SDFGA DSQAA MKKAL ELFRN DMASK YKEFG FQG (153)

Човек GLSDG EWQLV LNVWG KVEAD IPGHG QEVLI RLFKG HPETL
EKFDR FKHLK SEDEM KASED LKKHG ATVLT ALGGI LKKKG HHEAE
IKPLA QSHAT KHKIP VKYLE FISEA IIQVL QSKHP GDFGA DAQGA
MNKAL ELFRK DMASN YKELG FQG (153)



Figure 1-2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Цели за учење

- Клеточна структура на прокариотични и еукариотични клетки.
- Хемиски врски и органски функционални групи.
- Стереоиизомери и цис-транс изомери.
- Основи на термодинамика и хемиска кинетика.
- Основи на катаболизам и анаболизам.
- Биохемиска хиерархија: мономери → полимери → клеточни структури
- Еволуција на клетките: ендосимбиоза; вертикален и хоризонтален пренос на гените.
- Еволуција на протеините: ортолог и паралог.

Основни поими за клетката

Градба на клетката

- ▶ Клетките се структурни и функционални единици на сите живи организми
- ▶ Сите видови клетки (еукариоти и прокариоти) имаат заеднички структурни карактеристики:
 - ▶ **Јадро или јадренце(нуклеоид)**
 - ▶ **Клеточна мембрана**
 - ▶ **Цитоплазма**
- ▶ Што е **ЦИТОСОЛ**? Дел од цитоплазмата кој останува во супернатантот по внимателното разложување на клеточната мембрана и центрифугирање на добиениот екстракт на 150,000 g во текот на 1 час.

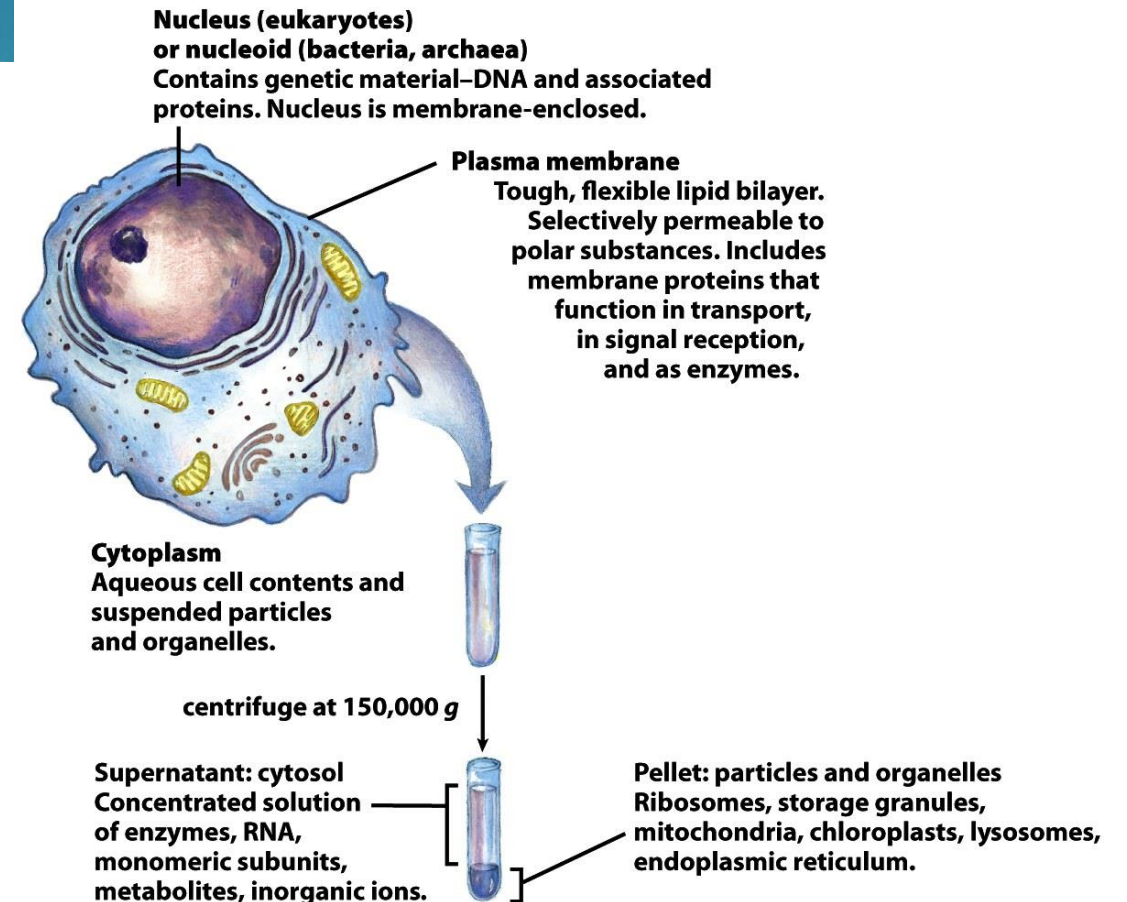


Figure 1-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Димензии на клетката

- ▶ Најчесто микроскопски и невидливи со голо око.
- ▶ **Животинските и растителните клетки** имаат димензии од 5 до 10 μm во дијаметар, а многу **едноклеточни микроорганизми** се само 1 до 2 μm .
- ▶ Најмалите клетки – **микоплазми** имаат дијаметар од 300 nm и волумен од 10^{-14} mL. (Споредба: бактерискиот рибозом има должина од 20 nm).
- ▶ Од што зависи големината на клетките?
- ▶ Долната граница – најмал број на секој тип биомолекули потребни за функцијата на клетката.
- ▶ Горната граница – брзина на дифузија на растворените молекули (однос површина на клетка / волумен).

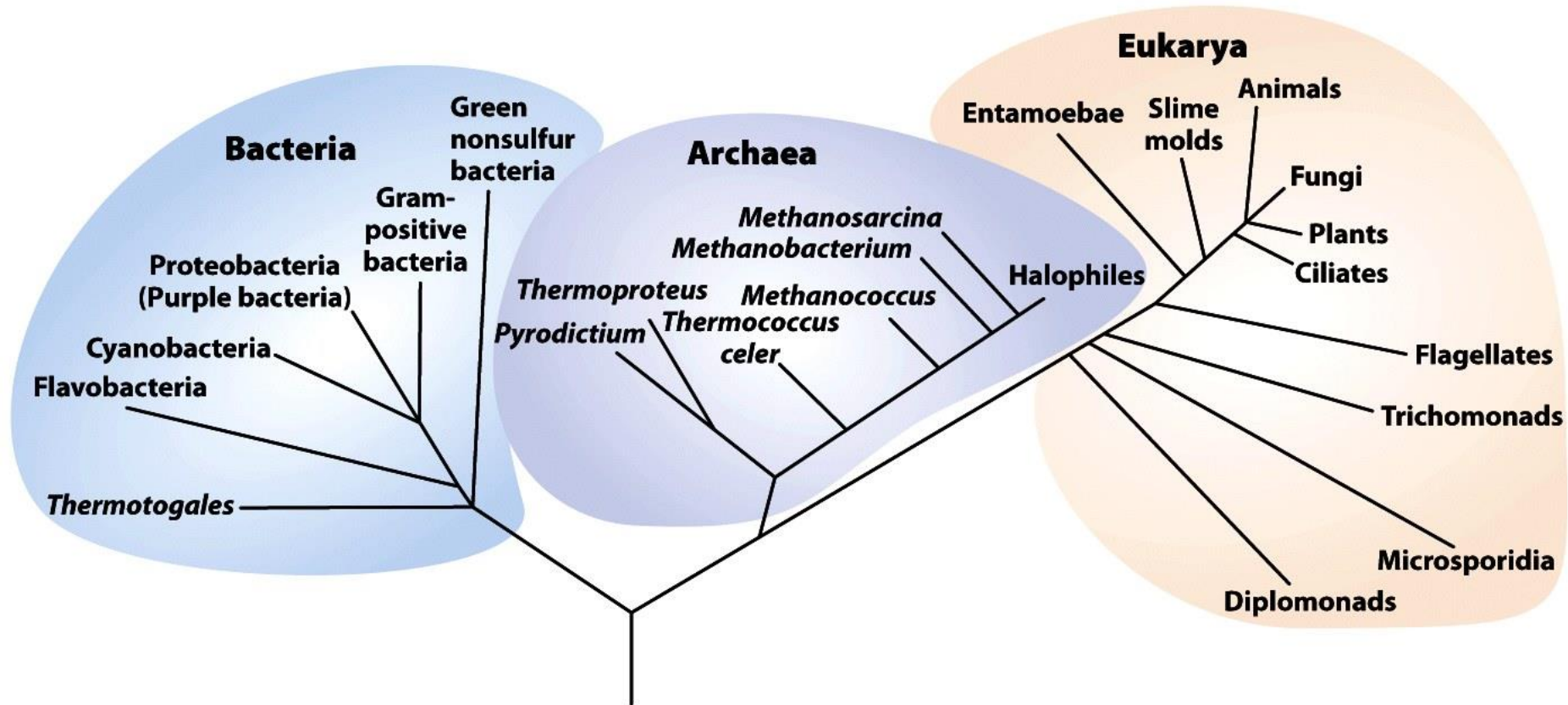


Figure 1-4
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Филогенетско (семејно) дрво за трите домени (групи организми)
 Еукариотите се посродни со археа отколку со бактериите.

- ▶ Во домените Археа и Бактерии има подгрупи кои се разликуваат според нивното место на наоѓање:
- ▶ **аеробни** во средини богати со кислород (произведуваат енергија при пренос на електрони од горивните молекули кон кислородот).
- ▶ **анаеробни** во средини без кислород (добиваат енергија при преносот на електрони на нитрат $\rightarrow \text{N}_2$, на сулфати $\rightarrow \text{H}_2\text{S}$ или на $\text{CO}_2 \rightarrow \text{CH}_4$.
 - ▶ задолжителни (облигаторни) анаероби: изумираат кога се изложени на кислород.
 - ▶ необврзувачки (факултативни) анаероби: можат да живеат со или без кислород.

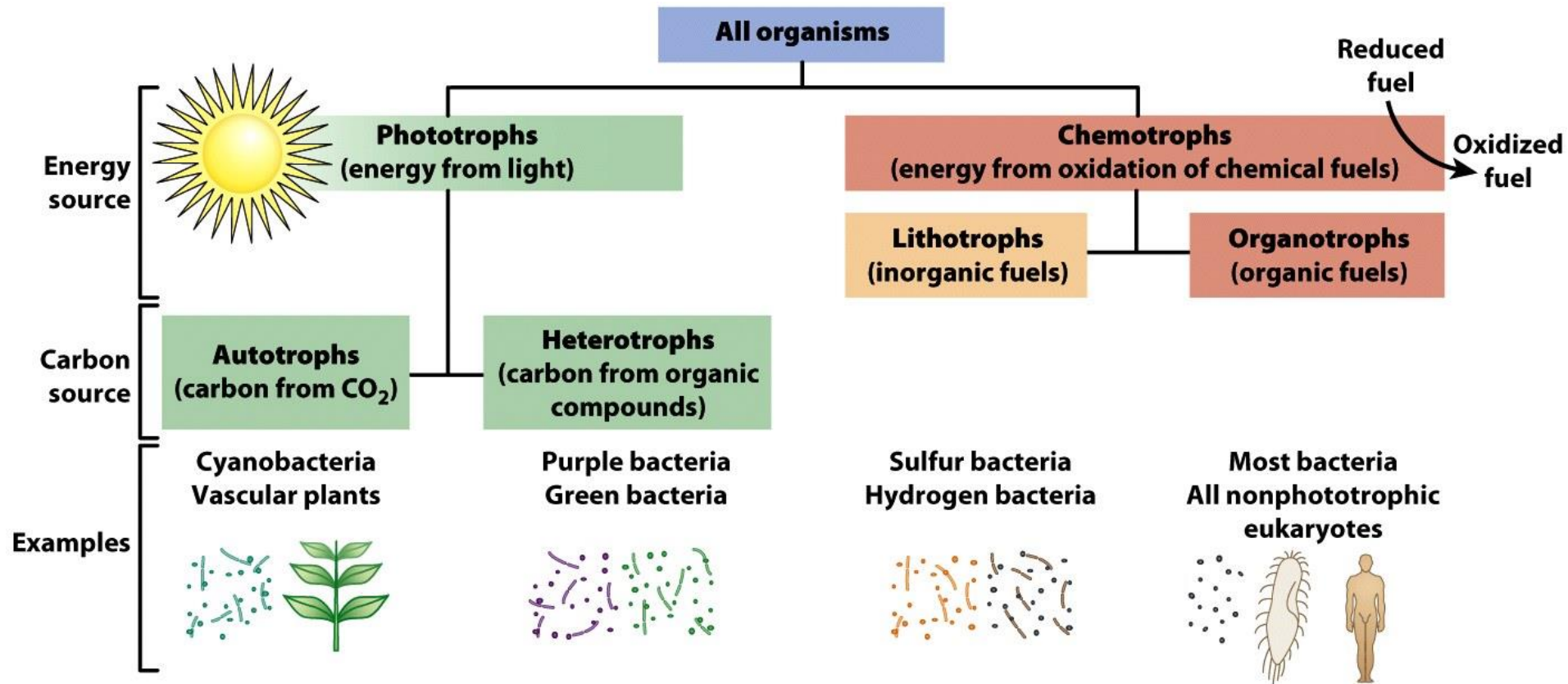


Figure 1-5

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Класификација на организмите според изворот на енергија

Прокариоти

- ▶ ***Escherichia coli*** е најиспитуваната бактерија
 - ▶ безопасна бактерија во човечкиот цревен систем.
 - ▶ долга околу 2 μm со дијаметар помал од 1 μm .
 - ▶ Цитоплазмата содржи околу 15 000 рибозоми, до неколку илјади молекули на 1 000 различни ензими, 1 000 органски соединенија (метаболити и кофактори) и различни неоргански јони.
 - ▶ Нуклеоидот има една циркуларна молекула DNA и цитоплазма со една или повеќе помали циркуларни сегменти од DNA – плазмиди (пр. резистентност).
 - ▶ има **клеточната обвивка** од внатрешна и надворешна мембрана и тенок тврд слој од пептидогликан

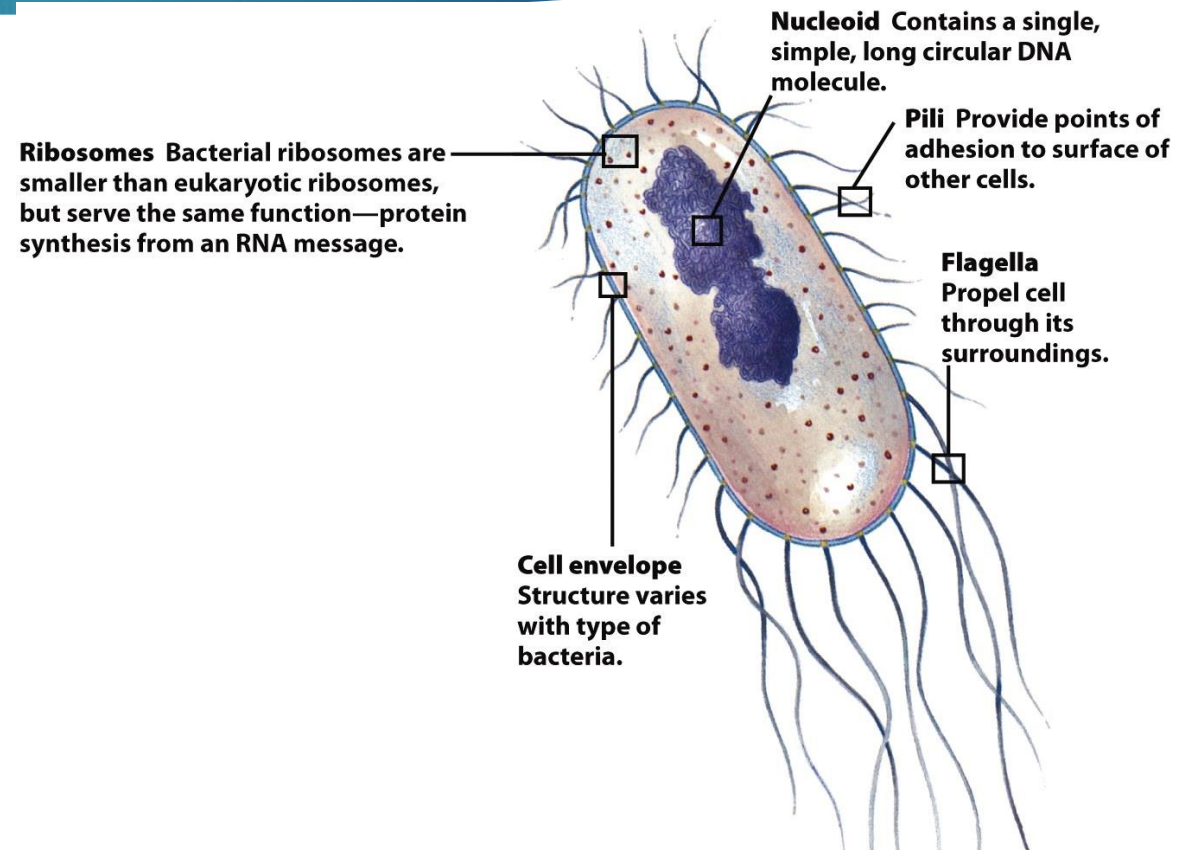


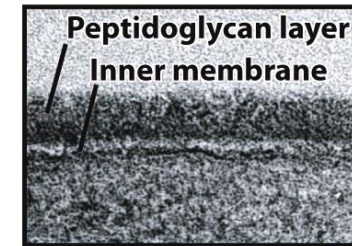
Figure 1-6 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Прокариоти

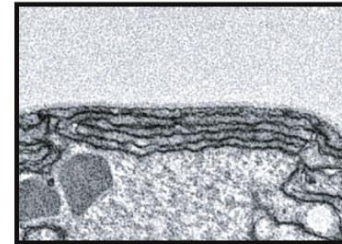
- ▶ Разликите во структурата на клеточната обвивка:
 - ▶ **Грам-позитивни бактерии** се бојат според Грам (нема надворешна мембрана, пептидогликани).
 - ▶ **Грам-негативни бактерии** не даваат обојување (надворешна мембрана, пептидогликани)
 - ▶ **Цијанобактерии** се грам-негативни, кои во внатрешниот мембрански систем имаат фотосинтетички пигменти.
 - ▶ **Археа** немаат надворешна мембрана (како грам-позитивни), псевдопептидогликани.



Gram-negative bacteria
Outer membrane;
peptidoglycan layer



Gram-positive bacteria
No outer membrane;
thicker peptidoglycan layer



Cyanobacteria
Gram-negative; tougher
peptidoglycan layer; extensive
internal membrane system
with photosynthetic pigments



Archaea
No outer membrane;
pseudopeptidoglycan layer
outside plasma membrane

Еукариоти

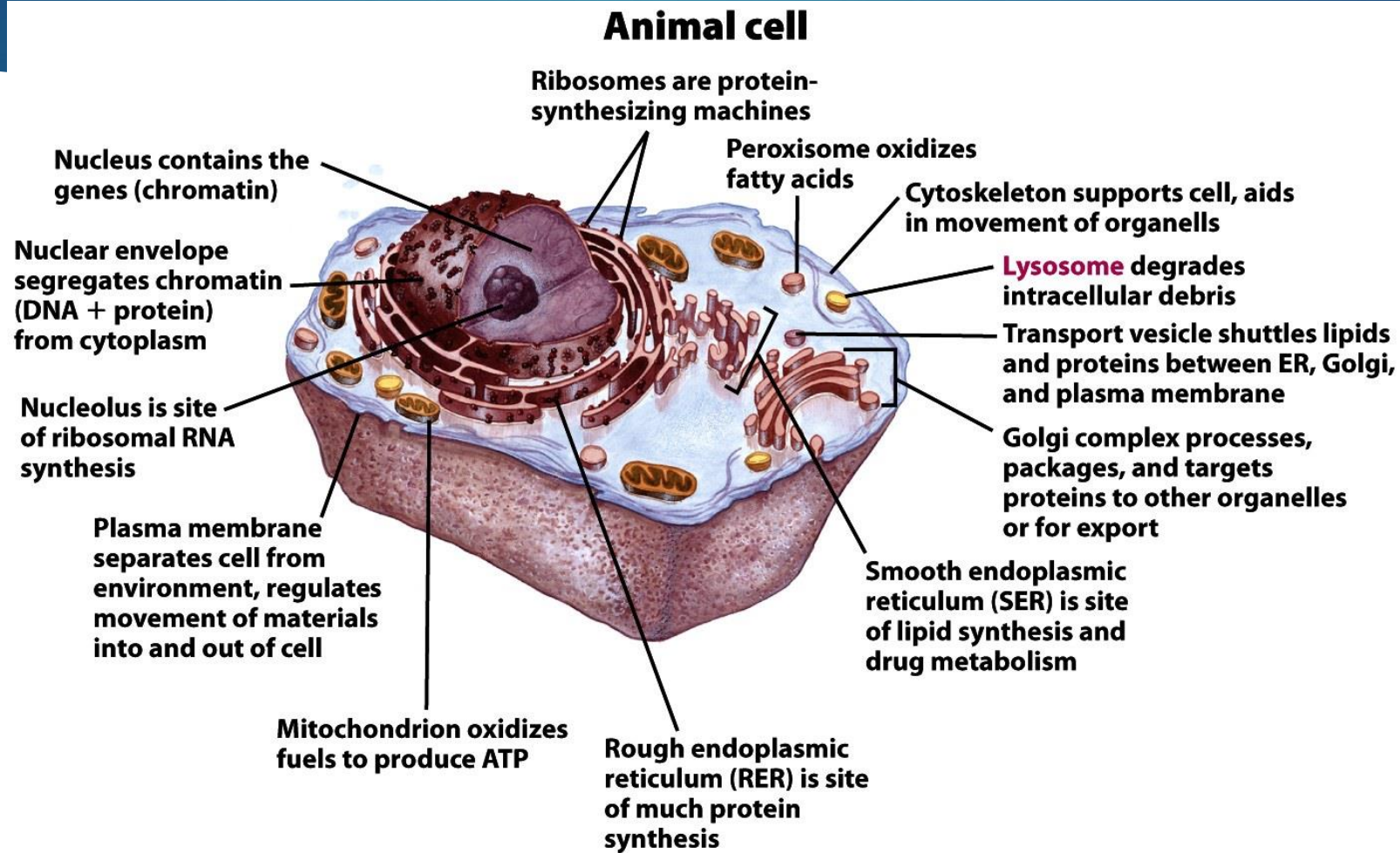


Figure 1-7a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Еукариоти

- ▶ Јадро (јадренце)
- ▶ Цитоплазма
- ▶ Органели: митохондрии, ендоплазматичен ретикулум (ЕР), Голџиев комплекс, пероксизоми.
- ▶ Гранули или капки со хранливи материи (скроб и масти).
- ▶ Клеточна мембрана

Еукариоти

Plant cell

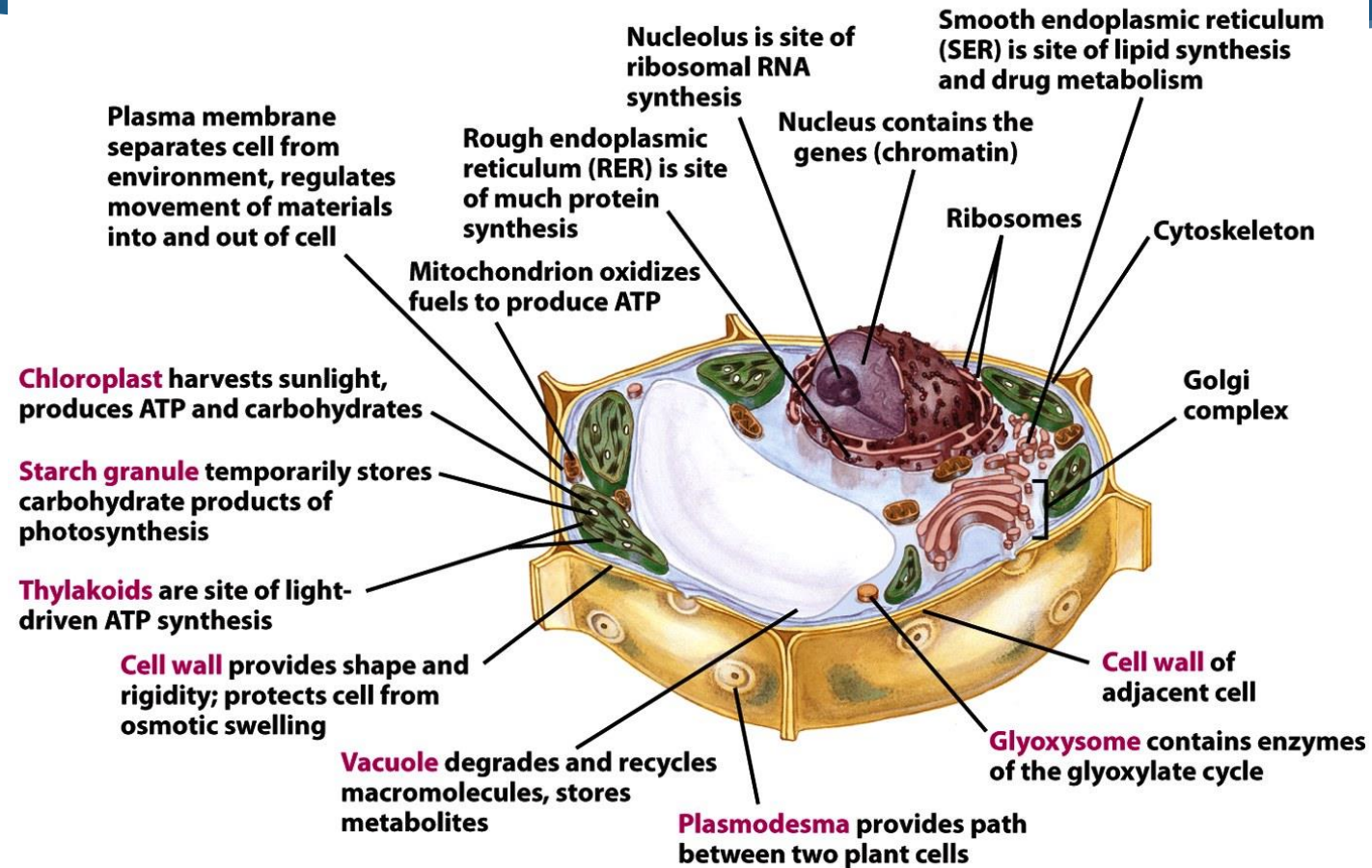


Figure 1-7b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Животинска vs. растителна клетка

Животинска клетка

- ▶ Дијаметар од 5 до 30 μm .
- ▶ Лизозоми

Растителна клетка

- ▶ Дијаметар од 10 до 100 μm .
- ▶ Клеточен сид
- ▶ Плазмодезма
- ▶ Вакуола
- ▶ Хлоропласти
- ▶ Тилакоиди
- ▶ Скробни зрна
- ▶ Глиоксизоми

Изолирање на органели

- ▶ **Органелите имаат мембрани, поради што можат да се изолираат за испитување** Алберт Клод, Кристијан де Дув и Џорџ Палад.
- ▶ **Клеточно фракционирање:** клетките и ткивата внимателно се разложуваат под дејство на некој физички фактор. Се раскинува клеточната мембрана при што органелите остануваат целосни.
- ▶ Добиениот хомогенат се центрифугира – органелите се разликуваат според својата големина и се таложат со различна брзина:
- ▶ **Диференцијално центрифугирање:** грубо разделување (фракционирање) на составните делови на цитоплазмата.
- ▶ **Изопикнометарско центрифугирање:** разделување на органели според нивната густина (однос липиди–протеини).

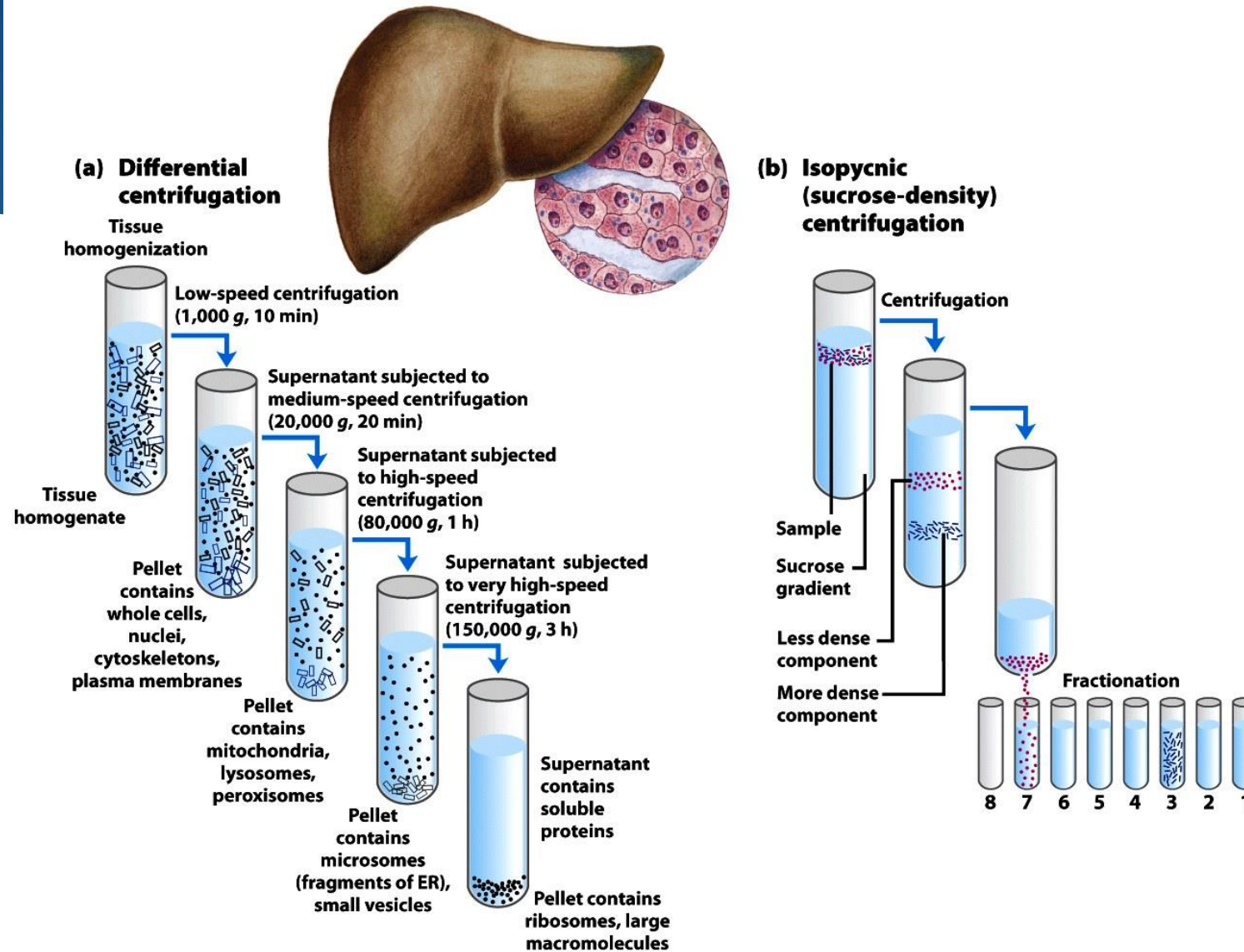


Figure 1-8

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Цитоскелет

- ▶ Цитоскелет е тридимензионална мрежа (**6-22 nm**) од протеински влакна (филаменти) кои учествуваат во градбата и организацијата на цитоплазмата и формата на клетката.
- ▶ **Филаментите** (снопчиња) со еднаква дебелина се составени од **нековалентно сврзани протеински субединици**.
- ▶ Филаментите не се постојани структури и немаат постојано фиксирана положба (може да се променат при митоза, цитокинеза, амебоидни движења, егзо- и ендо-цитоза) → **цитоплазмата е динамичка структура**.
- ▶ Клеточните структури се **означуваат со антитела**, ковалентно се сврзуваат со флуоресцентно соединение, а структурата е видлива со флуоресцентен микроскоп.
 - ▶ Актински влакна - „стресни филаменти“ **црвено** (движење на органелите или на целата клетка).
 - ▶ Микротубули излегуваат ѕвездесто од центарот на клетката **зелено** (движење на органелите или на целата клетка).
 - ▶ Интермедиерни филаменти

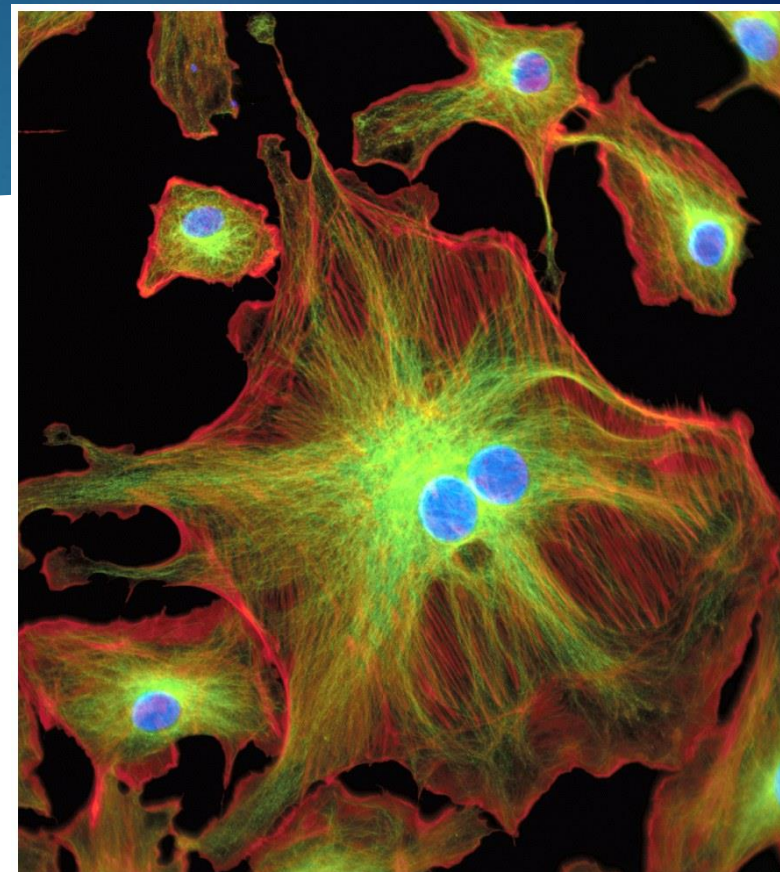
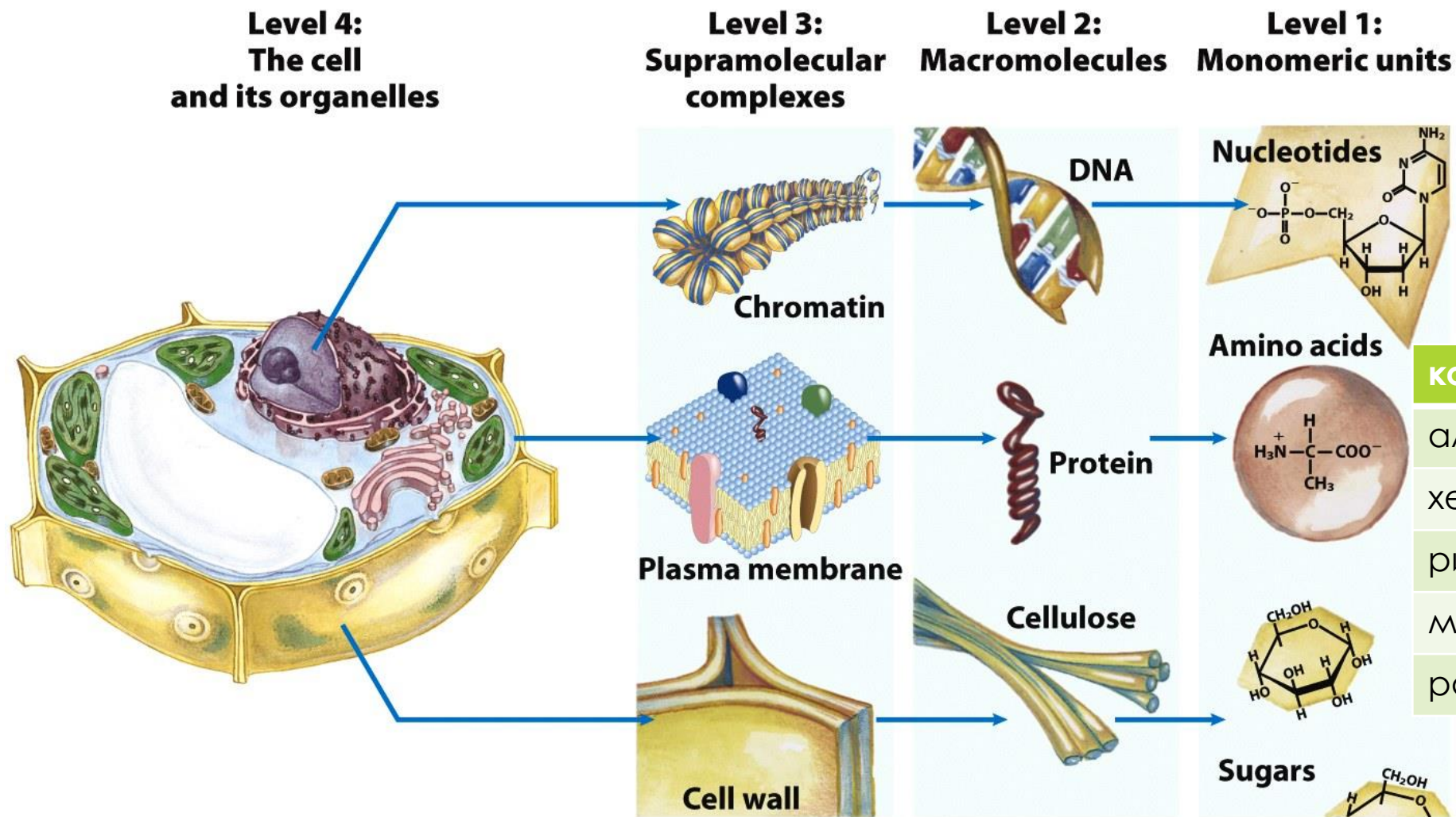


Figure 1-9a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Ендотелни клетки од говедска пулмонална артерија.
Хромозомите во јадрото се обоени **сино**.



КОМПОНЕНТИ	ДИМЕНЗИИ
аланин	0,5 nm
хемоглобин	5,5 nm
рибозоми	20 nm
митохондрии	1000 nm
растителна клетка	10 - 100 μm

Figure 1-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Структурна хиерархија во молекуларната организација на клетката врз основа на разлика во димензиите меѓу биомолекулите и клеточните структури (видливо со светлосен микроскоп)

Супрамолекуларни комплекси

- ▶ Супрамолекуларен комплекс е единствена **сложена структура изградена од макромолекули меѓусебно сврзани со слаби нековалентни интеракции:**
 - ▶ Водородни врски (меѓу поларни групи)
 - ▶ Јонски интеракции (меѓу наелектризирани групи)
 - ▶ Хидрофобни интеракции (меѓу неполарни групи)
 - ▶ Ван дер Ваалсови интеракции (Лондонови сили)
- ▶ Пр.: хроматин кој се состои од два типа на молекули, DNA и многу различни протеини изградени од едноставни субединици.

Органски соединенија во клеточните материјали и компоненти

Some of the amino acids of proteins

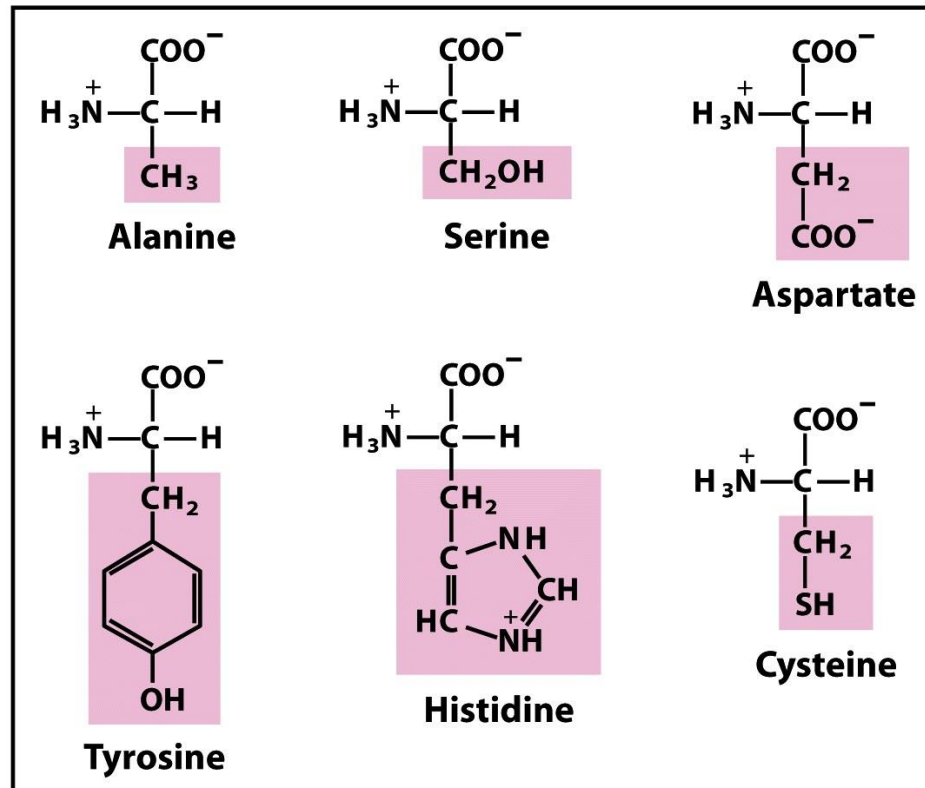
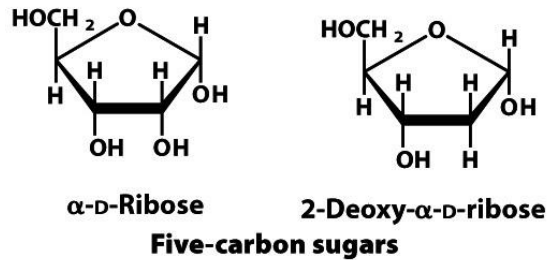
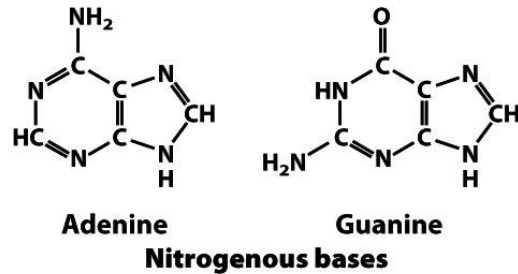


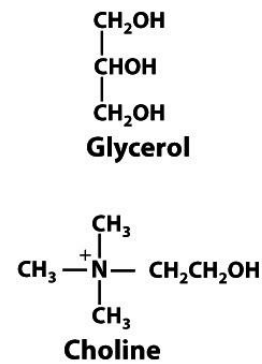
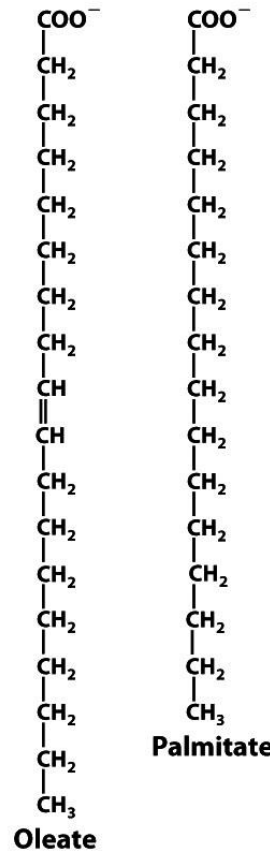
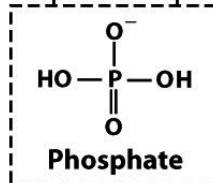
Figure 1-10a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Органски соединенија во клеточните материјали и компоненти

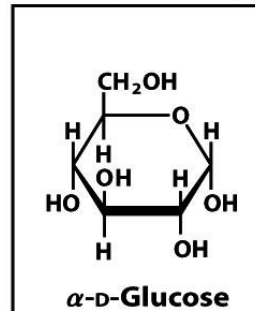
(b) The components of nucleic acids



(c) Some components of lipids



(d) The parent sugar



ОСНОВНИ ПОИМИ ОД ХЕМИЈАТА

ОСНОВНАТА ЦЕЛ НА
БИОХЕМИЈАТА Е ДА ГО ОБЈАСНИ
ЖИВОТОТ И ФУНКЦИЈАТА НА
ОРГАНИЗМОТ СО ПОМОШ НА
ОСНОВНИ ХЕМИСКИ ПОИМИ

Малку историја...

- ▶ До крајот на XVIII век: составот на живата материја (сложен) е поразличен од составот на неживиот свет (прост).
 - ▶ Antoine-Laurent Lavoisier: растителниот и животинскиот свет се составени од соединенија богати со хемиските елементи јаглерод, кислород, азот и фосфор.
- ▶ Во првата половина од XX век: разложувањето на глукозата во квасецот и во мускулните клетки има голема хемиска сличност и ги вклучува истите хемиски интермедиери и 10 ензими.
 - ▶ Jacques Monod: „**Она што е вистина за *E. coli*, вистина е и за слонот**“.
- ▶ Сега: сите организми имаат заедничко потекло базирано на општиот карактер на хемиските трансформации и интермедиери („биохемиско единство“).

Есенцијални елементи за ЖИВОТИНСКИОТ СВЕТ

1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra		Lanthanides Actinides														

Bulk elements

Trace elements

Figure 1-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

- ▶ За живите организми се значајни помалку од **30 хемиски елементи** од 90 застапени во природата.
- ▶ Најзначајните имаат **релативно мали атомски броеви** (Se 34).
- ▶ Во организмите **најраспространети се водород, кислород, азот и јаглерод** (99% од масата на повеќето клетки).
- ▶ Елементите во траги (есенцијални) се важни за функцијата на специфични протеини.

Биомолекули

- Биомолекулите се **соединенија на јаглеродот** и функционални групи.
- Начини на сврзување на јаглеродот:

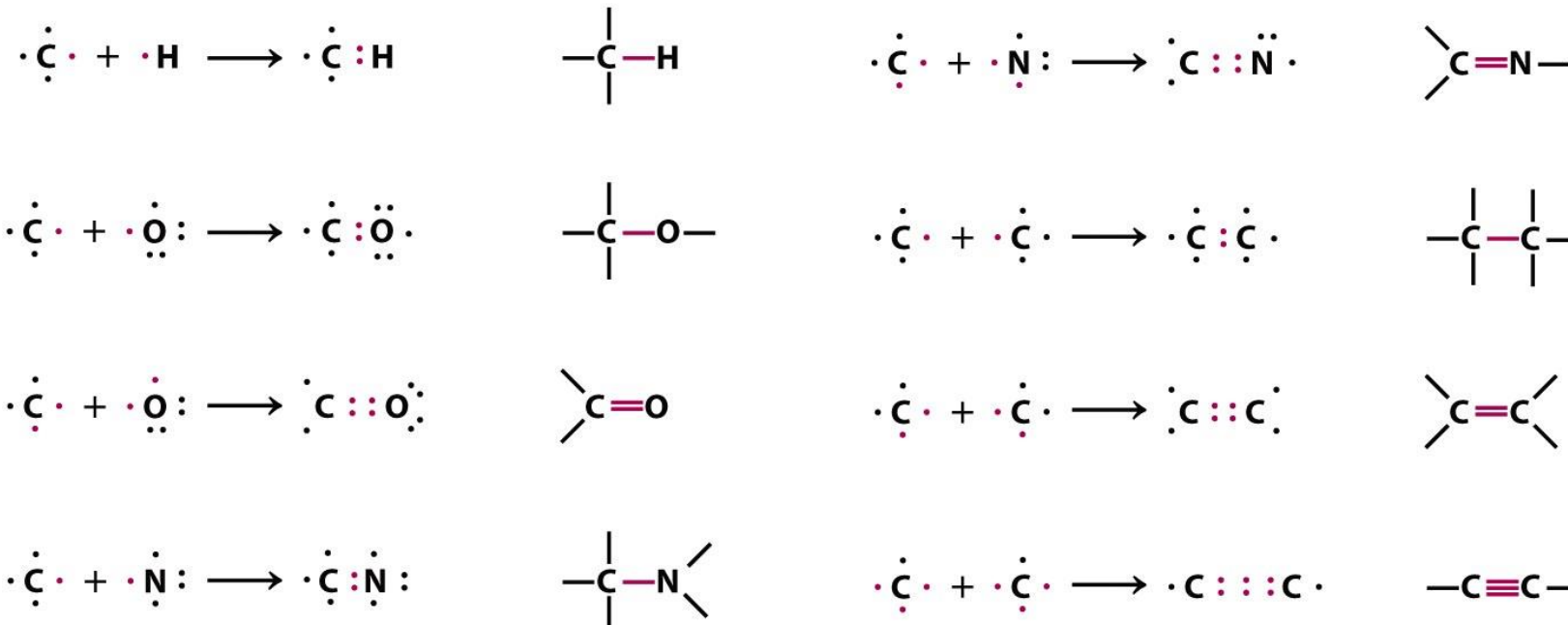


Figure 1-13
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Геометрија кај јаглеродните врски

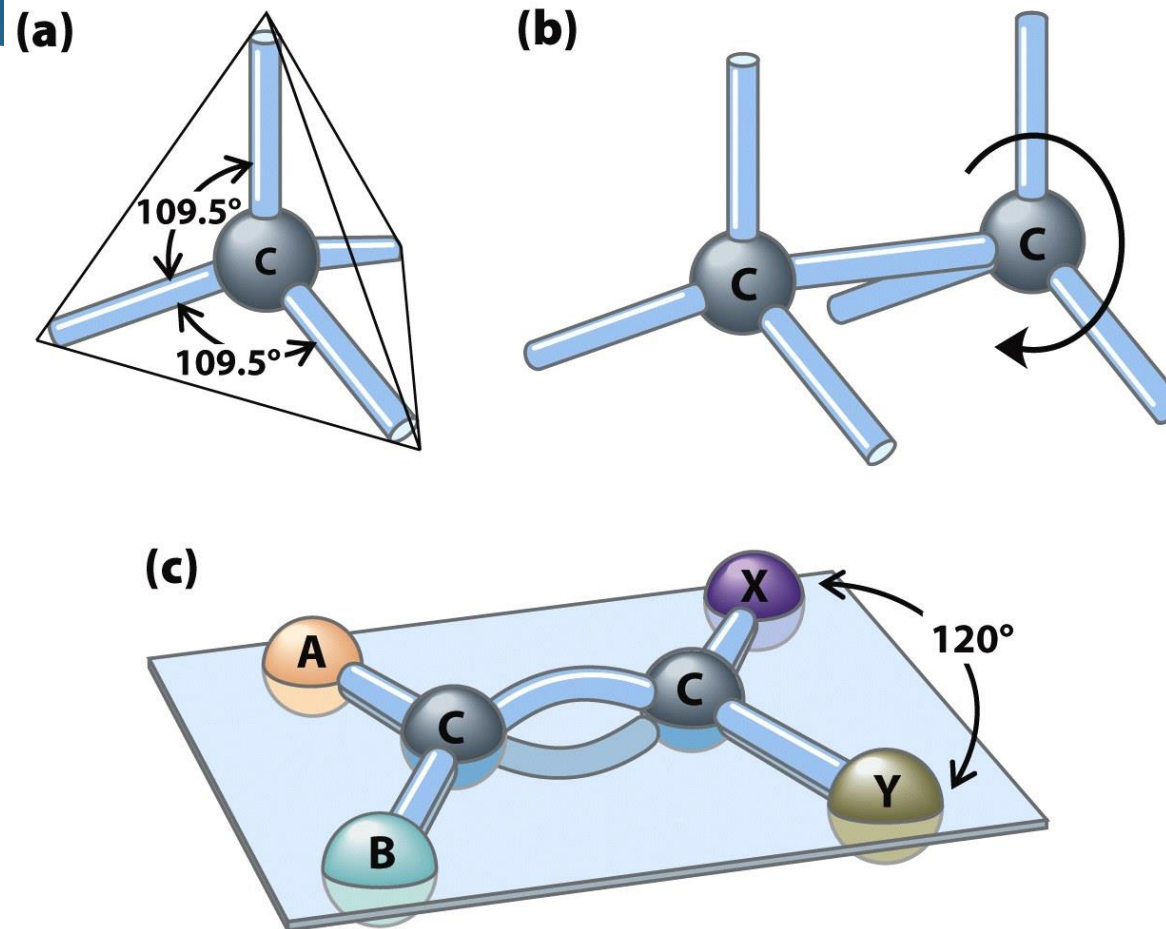


Figure 1-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Функционални групи

- Биомолекулите можат да се разгледуваат како деривати на јаглеродородите, каде што водородните атоми се заменети со **различни функционални групи**.

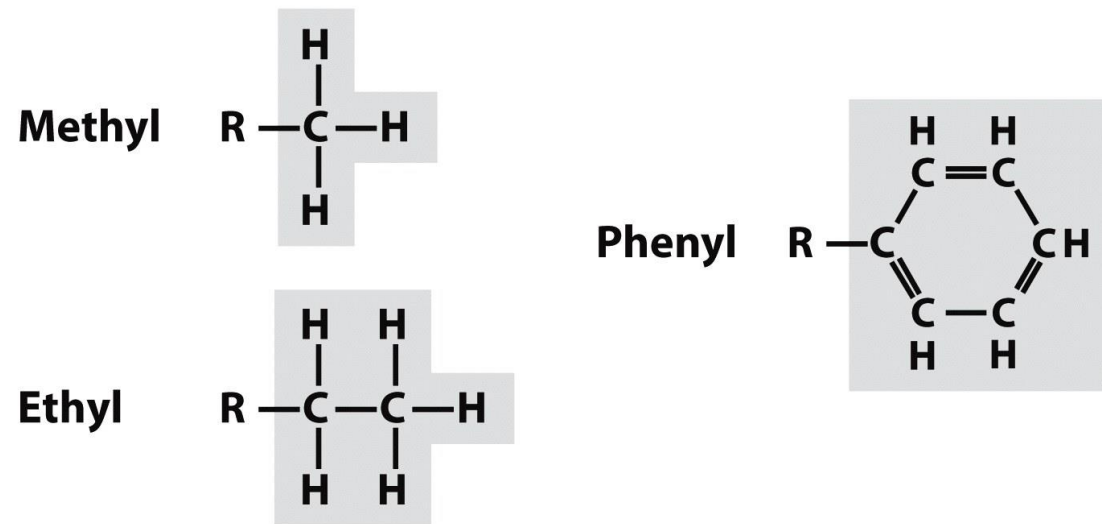
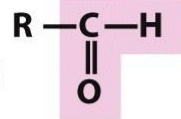


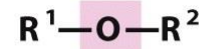
Figure 1-15 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Функционални групи

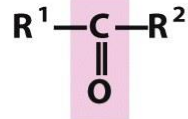
Carbonyl
(aldehyde)



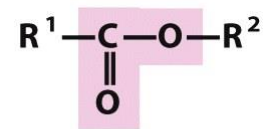
Ether



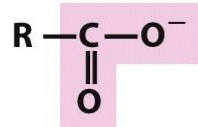
Carbonyl
(ketone)



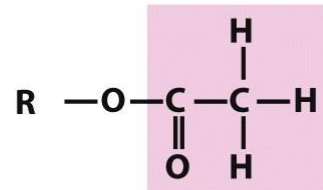
Ester



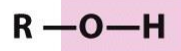
Carboxylate



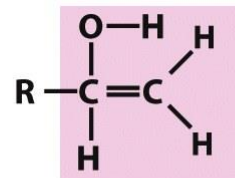
Acetyl



Hydroxyl
(alcohol)

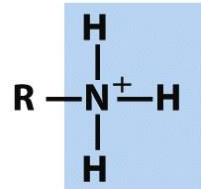


Enol

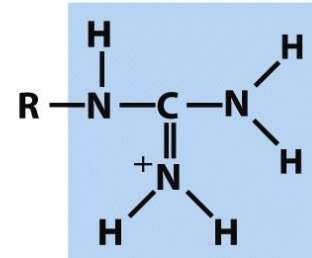


Функционални групи

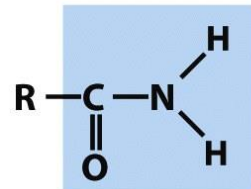
**Amino
(protonated)**



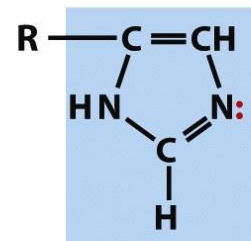
Guanidinium



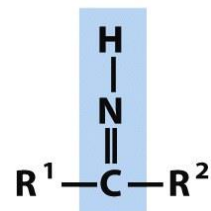
Amido



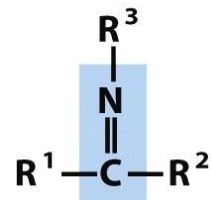
Imidazole



Imine



**N-Substituted
imine (Schiff
base)**



Функционални групи

Sulfhydryl



Disulfide



Thioester

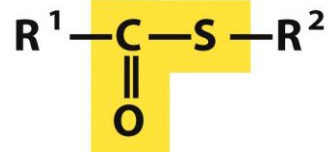
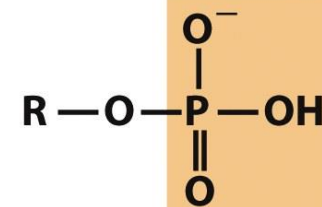
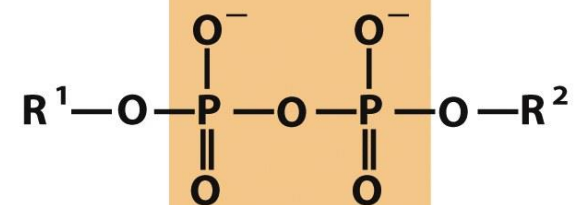


Figure 1-15 part 4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Phosphoryl



Phosphoanhydride



**Mixed anhydride
(carboxylic acid and
phosphoric acid;
also called acyl
phosphate)**

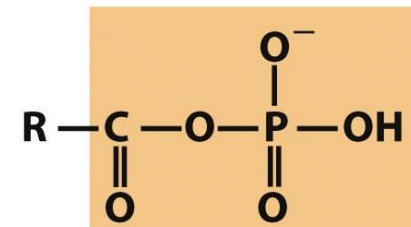


Figure 1-15 part 5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Функционални групи

- ▶ Најголем број биомолекули се **повеќефункционални соединенија**:
- ▶ Хемиската „природа“ на соединението е определена со хемијата на неговите функционални групи и нивниот тридимензионален распоред во просторот.

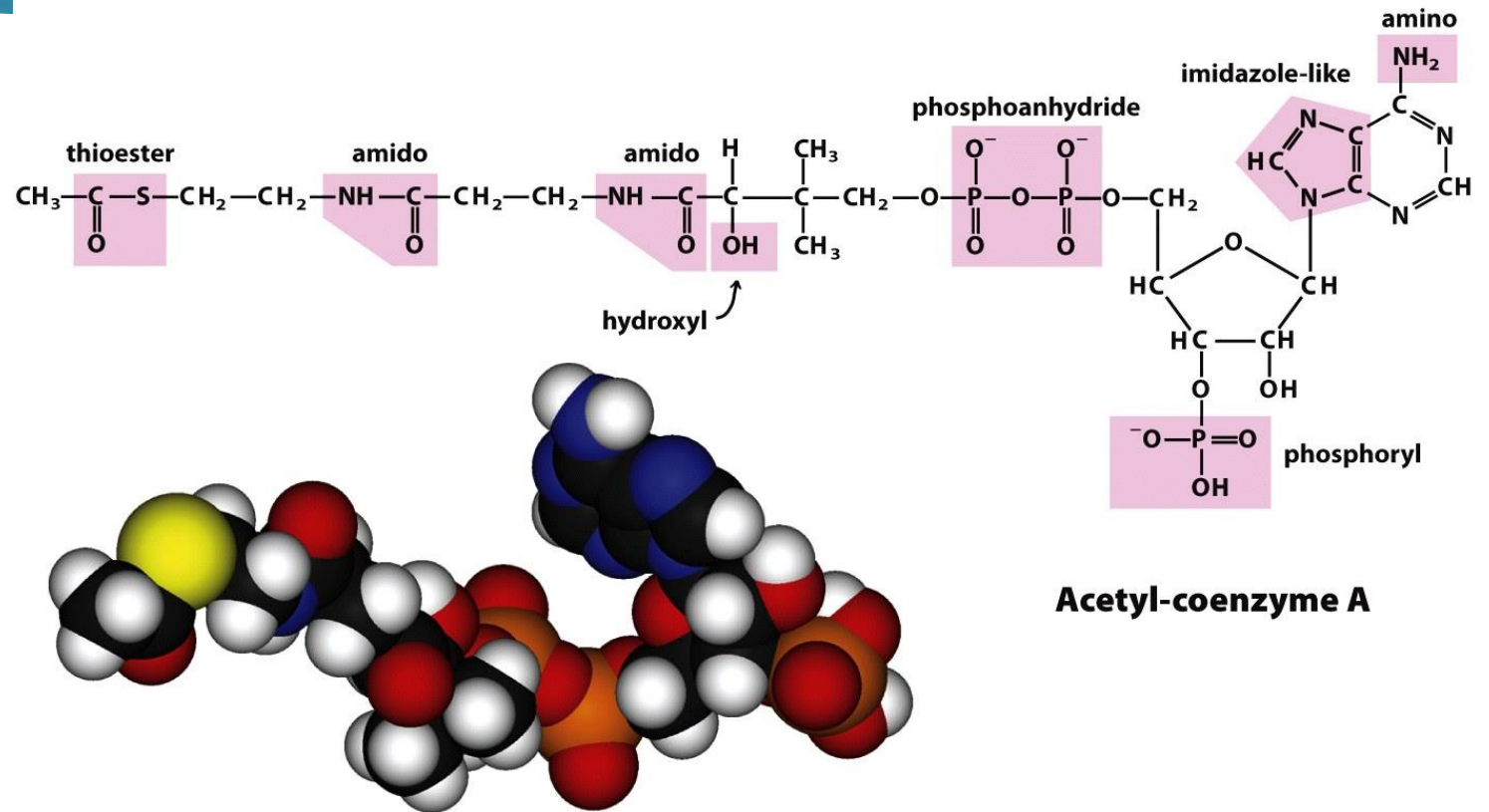


Figure 1-16
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Клеточен метаболом

- ▶ Вкупното множество мали молекули во клетката е наречено **клеточен метаболом**.
- ▶ Водната фаза на сите клетки (цитосолот) содржи илјадници различни мали органски молекули со $M_r \sim 100$ до ~ 500 .
- ▶ Тука спаѓаат:
 - ▶ Главните производи од метаболичките патишта (**примарни метаболити**)
 - ▶ Мали биомолекули карактеристични за некои определени типови клетки или организми (**секундарни метаболити**), кои имаат специфична улога во животот на растенијата.

Макромолекули

- ▶ Повеќето биомолекули се **макромолекули** – полимери со над ~5000 D.
- ▶ Изградени се од релативно прости прекурсори – **мономер** со молекулска маса до 500 D.
- ▶ Пократките полимери се наречени **олигомери** (од грчки, *oligos*, „неколку“).
- ▶ Макромолекулите можат меѓусебно да се поврзуваат во **супрамолекулски комплекси** кои градат поголеми честички.

Биомолекули во клетката

TABLE 1–1	Molecular Components of an <i>E. coli</i> Cell	
	Percentage of total weight of +1cell	Approximate number of different
Water	70	1
Proteins	15	3,000
Nucleic acids		
DNA	1	1
RNA	6	>3,000
Polysaccharides	3	5
Lipids	2	20
Monomeric subunits and intermediates	2	500
Inorganic ions	1	20

Table 1-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

- ▶ Целокупната разновидност на сите протеини кои влијаат на клетката се нарекува клеточен **протеом**.
- ▶ Протеините, нуклеинските киселини и полисахаридите имаат голем број мономерни субединици и големи молекулски маси.
- ▶ Протеини: од 5000 до над еден милион.
- ▶ Нуклеинските киселини: до неколку милијарди.
- ▶ Полисахариди: неколку милиони.

Стереохемија на биомолекулите

- ▶ Јаглеродните соединенија постојат во форма на **стереоизомери** – молекули со ист број атоми и хемиски врски, иста молекулска формула, но со различен просторен распоред на атомите (**конфигурација**).
- ▶ Интеракциите помеѓу биомолекулите, речиси секогаш се **стереоспецифични** и се одвиваат меѓу специфични конфигурации на молекулите што заемдејствуваат.

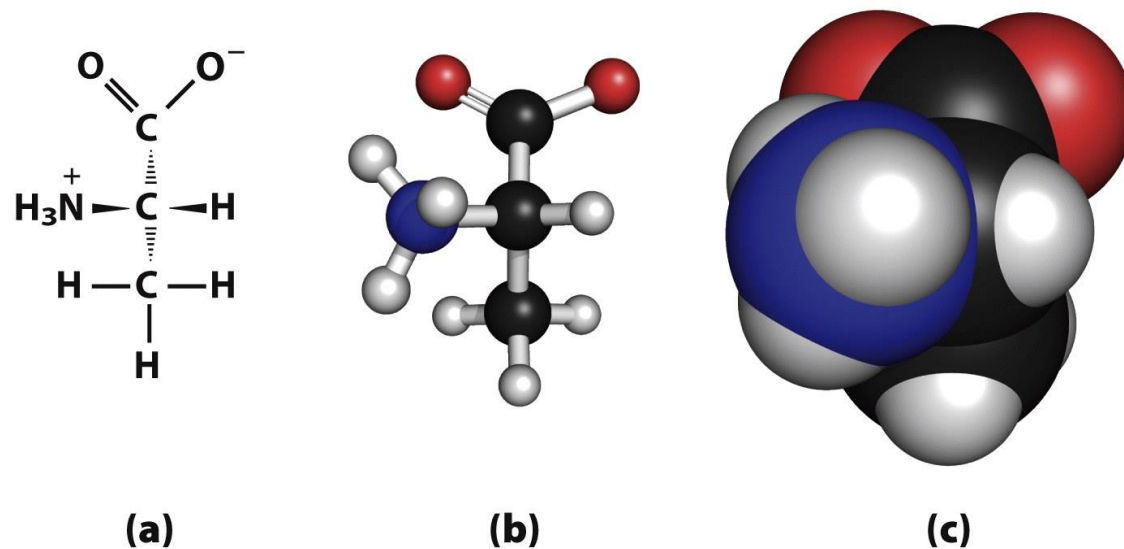
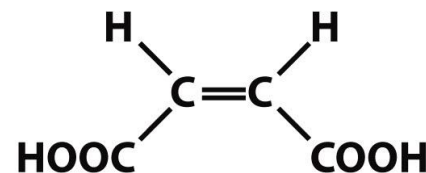
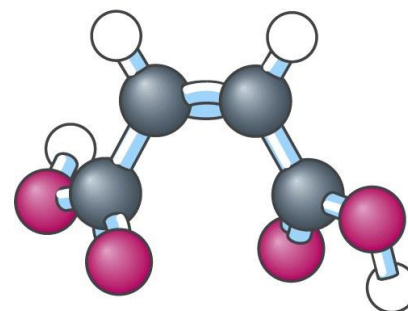


Figure 1-17
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

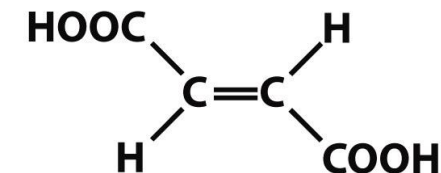
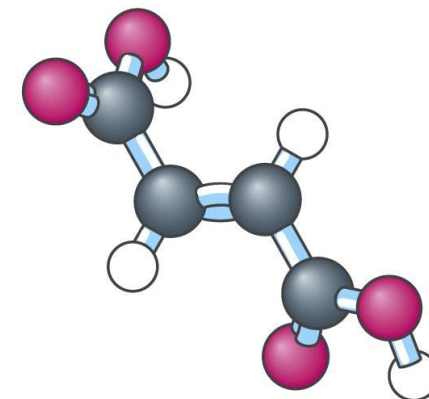
Претставување на молекулите: а) со перспективна формула б) со топчиња и стапчиња с) со калоти.

Конфигурација на геометриски изомери

- ▶ Конфигурацијата се карактеризира со присуството на двојни врски – спречена ротација
- ▶ **Cis-trans** изомерите не можат да се преведат еден во друг, без раскинување на една или повеќе ковалентни врски.
- ▶ Имаат **слични хемиски, а различни физички својства**.
- ▶ Имаат различни специфични хемиски особини и можат да бидат изолирани од смеса.
- ▶ Имаат **различни биолошки улоги**: местото за сврзување во еден ензим е комплементарно само за една од овие молекули.



Maleic acid (cis)



Fumaric acid (trans)

Figure 1-18a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Хирални и ахирални молекули

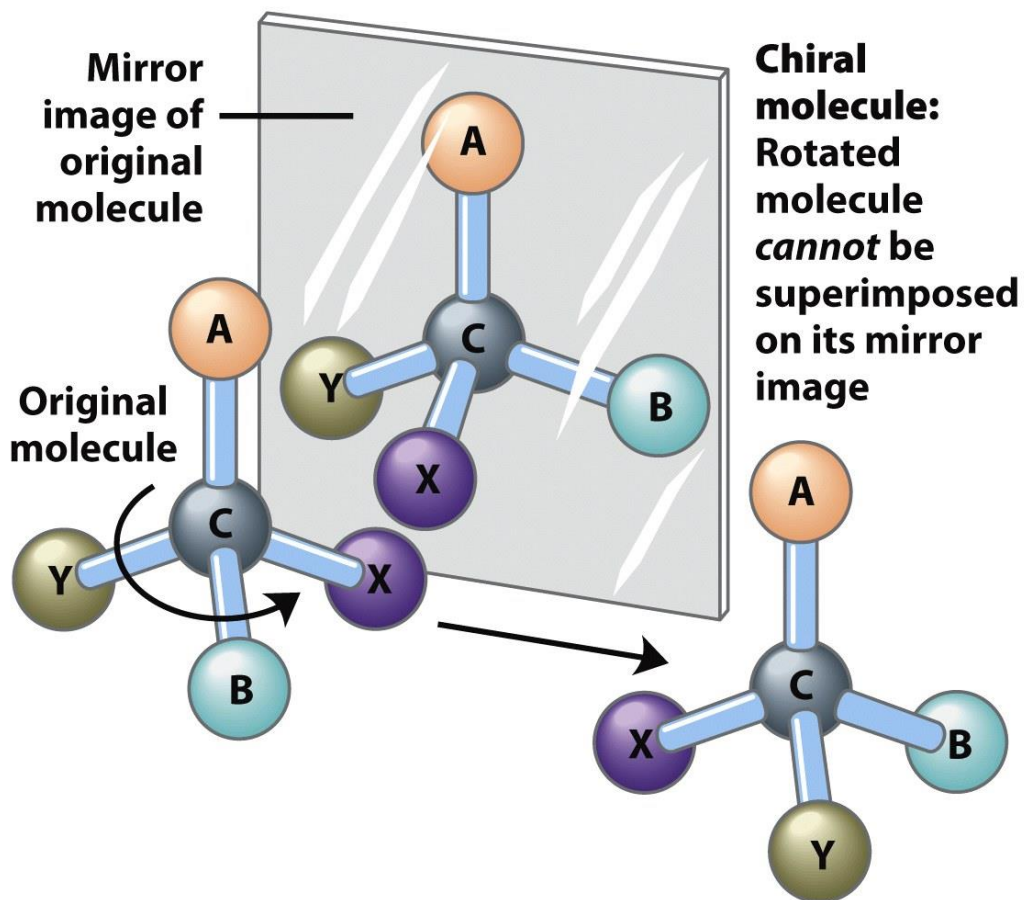


Figure 1-19a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

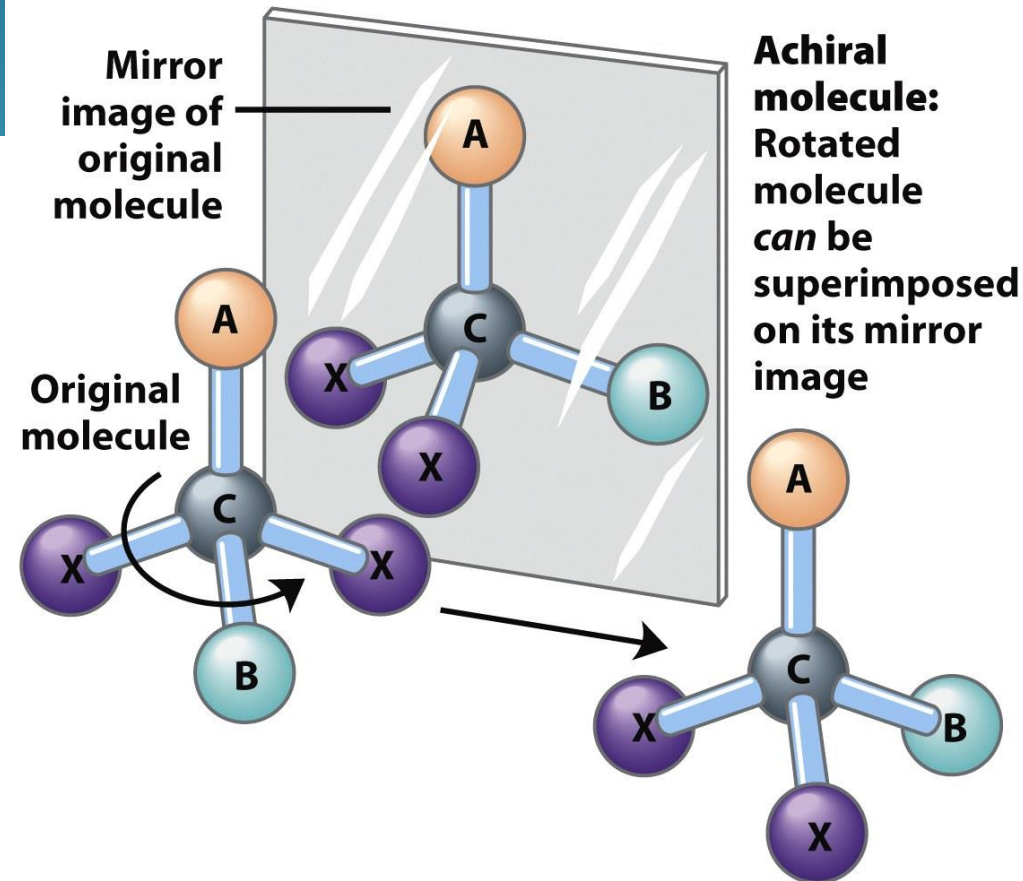


Figure 1-19b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

► Хирални центри – специфична ориентација на атомските групи

Оптички стереоизомери

- ▶ Молекулата со еден хирален јаглороден атом може да има два стереоизомери (R и S конфигурација на хиралниот C-том).
- ▶ Кога молекулите имаат n хирални јаглероди, постојат **2ⁿ стереоизомери**.
- ▶ Стереоизомерите кои се однесуваат како предмет и лик во огледалото, се наречени **енантиомери**.
- ▶ Енантиомерите имаат речиси **идентични хемиски својства**, но **различни** физички својства, како што е **интеракцијата со планарно-поларизираната светлина**.
- ▶ Растворот од еквимоларна смеса на двата енантиомери е **рацемска смеса**, и не покажува оптичка активност.
- ▶ Парот стереоизомери кои не се огледални слики се викаат **дијастереомери**.

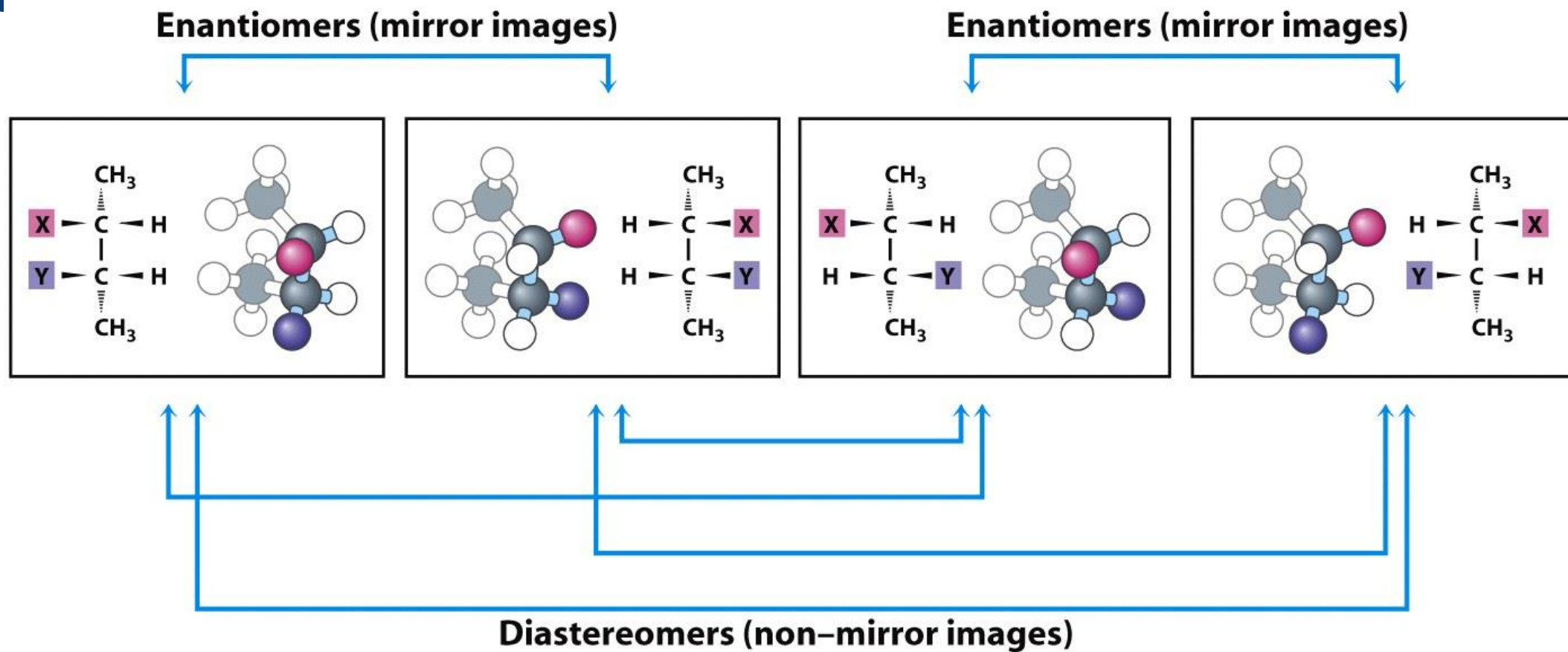


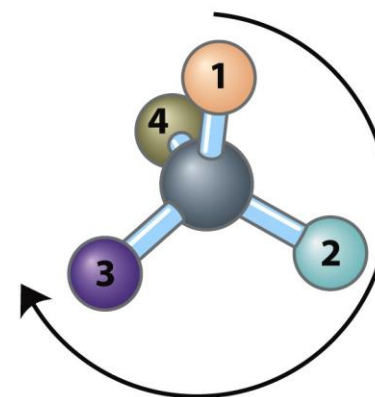
Figure 1-20

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

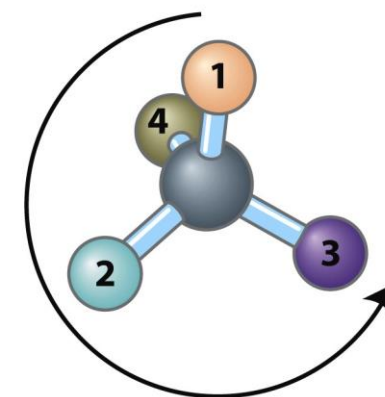
© 2008 W.H. Freeman and Company

RS номенклатурен систем

- ▶ Се врши **рангирање на групите** сврзани за хиралниот јаглерод.
- ▶ Ранговите за некои поважни групи (супституенти) се:
 $\text{—OCH}_3 > \text{—OH} > \text{—NH}_2 > \text{—COOH} > \text{—CHO} > \text{—CH}_2\text{OH} > \text{—CH}_3 > \text{—H}$
- ▶ Моделот на молекулата се ориентира така што групата со најмал ранг е ориентирана подалеку од набљудувачот.
- ▶ Ако рангот на другите три групи (од 1 кон 3) опаѓа во насоката на движење на стрелката на часовникот, конфигурацијата се означува со **(R)** (од латински *rectus*, „десно“).
- ▶ Ако оваа насока на опаѓање на рангот е обратна, тогаш конфигурацијата е **(S)** (од латински *sinister*, „лево“).



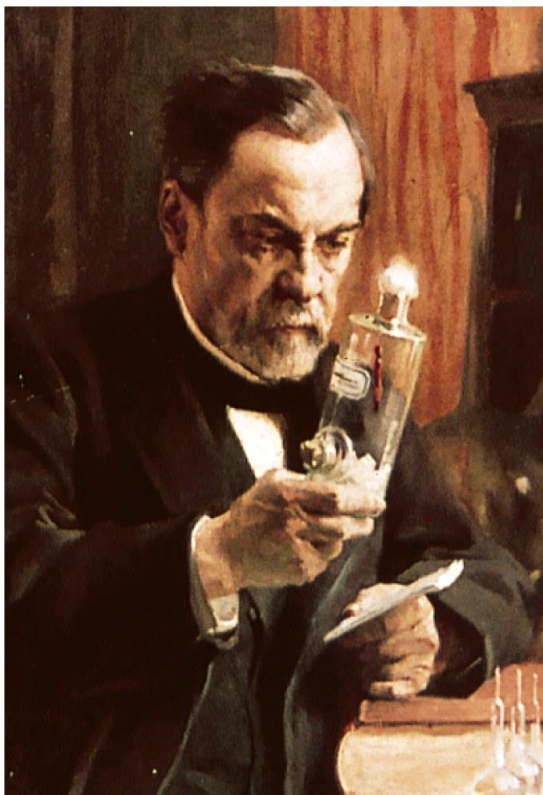
**Clockwise
(R)**



**Counterclockwise
(S)**

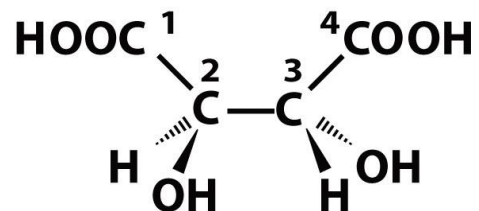
Unnumbered 1 p17a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Во виното е вистината

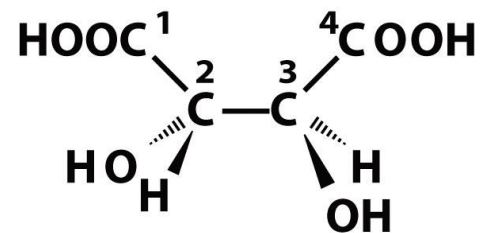


Box 1-2 photo
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

- ▶ Луј Пастер (1843) ја открил појавата **ОПТИЧКА АКТИВНОСТ**.
- ▶ Двата типа кристали, кои според обликот изгледале како предмет и лик во огледало, ги имаат сите хемиски особини на винската киселина.
- ▶ Растворот на еден од типовите кристали ја вртел планарно-поларизираната светлина налево (левогири), а другиот надесно (десногири).



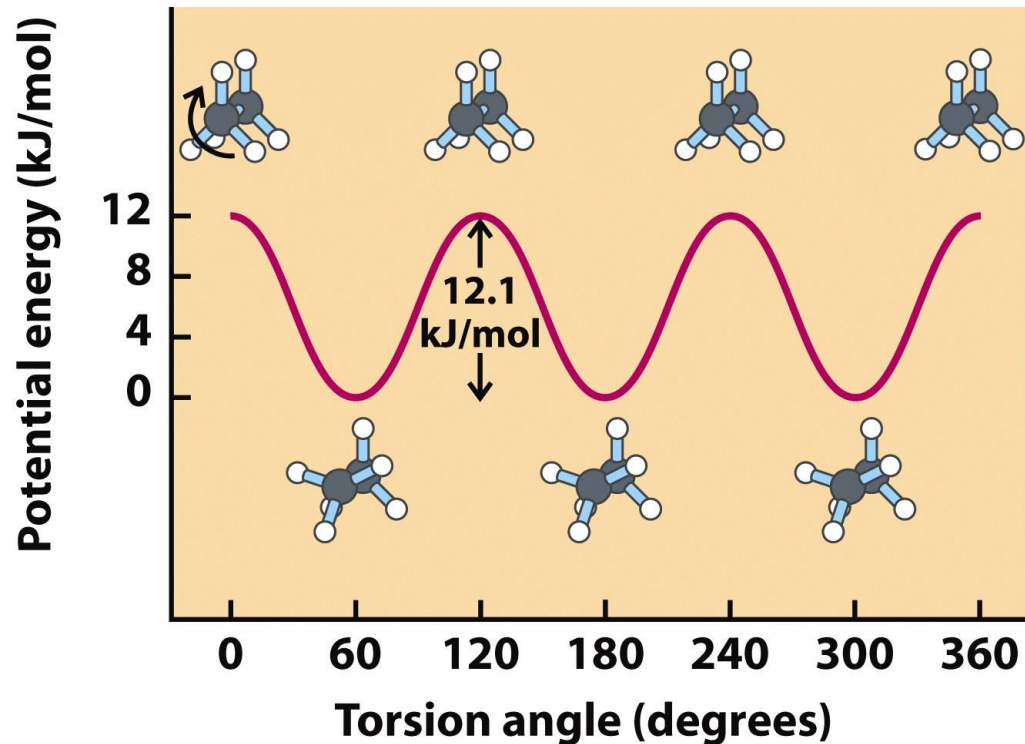
(2R,3R) -Tartaric acid
(dextrorotatory)



(2S,3S) -Tartaric acid
(levorotatory)

Box 1-2 figure 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Конформери



- ▶ Поради можноста за слободна ротација околу единичните врски, атомите во супституентите можат да заземат различен просторен распоред без раскинување на врските.
- ▶ Од смесата на различни конформации не може да биде изолирана ниту една, бидејќи преоѓаат една во друга.
- ▶ Најзначајни конформации се: скалеста (свездеста) и еклипсната (засенетата).

Стереоспецифични интеракции меѓу биомолекулите

- ▶ Тридимензионалната структура на малите и големите биомолекули во зависност од нивната конформација и конфигурација е од најголема важност при нивните биолошки интеракции.
- ▶ Пр., интеракции реактант – ензим, хормон – рецептор, антиген – антитело. **Комплементарно вклопување помеѓу една макромолекула и мала молекула.**
- ▶ Во лабораториски услови се синтетизираат соединенија со сите можни хирални форми. Живите клетки синтетизираат само една хирална форма на биомолекулата поради хиралноста на ензимите.

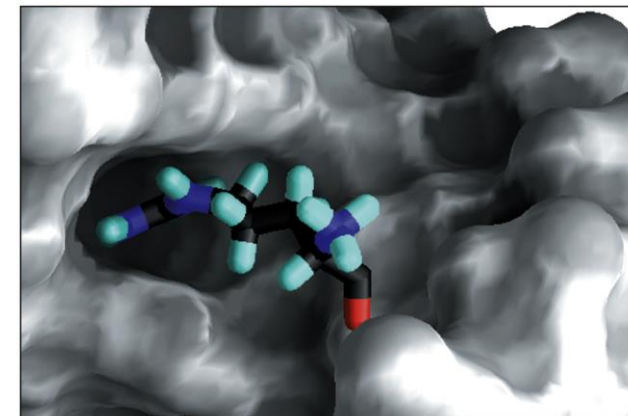
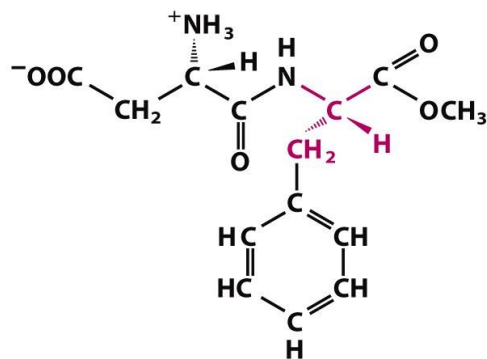


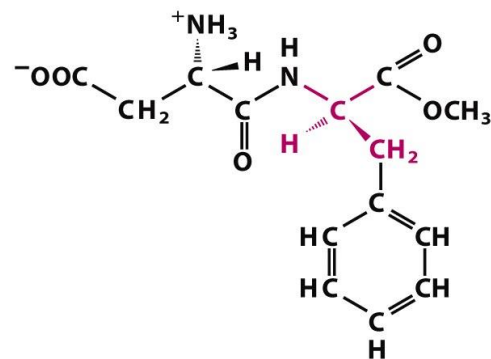
Figure 1-22
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Различен ефект на стереоизомерите

- ▶ (*R*)-карвон изолиран од етерично масло на мента и (*S*)-карвон изолиран од етерично масло на семе од ким.
- ▶ Вештачкиот засладувач аспартам, *NutraSweet*, се разликува од неговиот стереоизомер со горчлив вкус.
- ▶ Циталопрам (трговско име, *Celexa*) лекот против депресија и инхибитор на серотонинот е рацемска смеса од два стереоизомери, но само (*S*)-циталопрамот има терапевтски ефект.

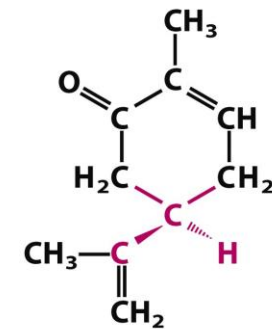


L-Aspartyl-L-phenylalanine methyl ester
(aspartame) (sweet)

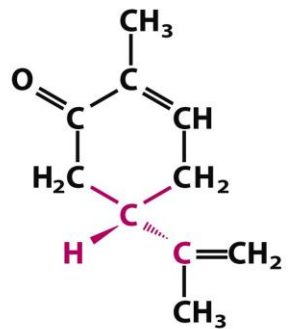


L-Aspartyl-D-phenylalanine methyl ester
(bitter)

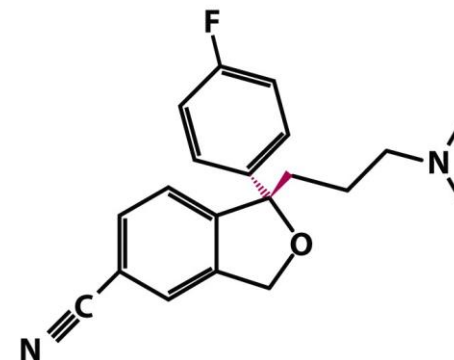
Figure 1-23b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company



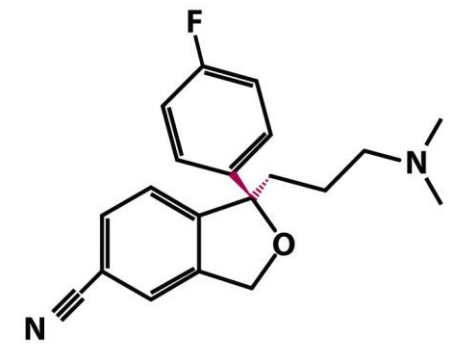
(*R*)-Carvone
(spearmint)



(*S*)-Carvone
(caraway)



(*S*)-Citalopram

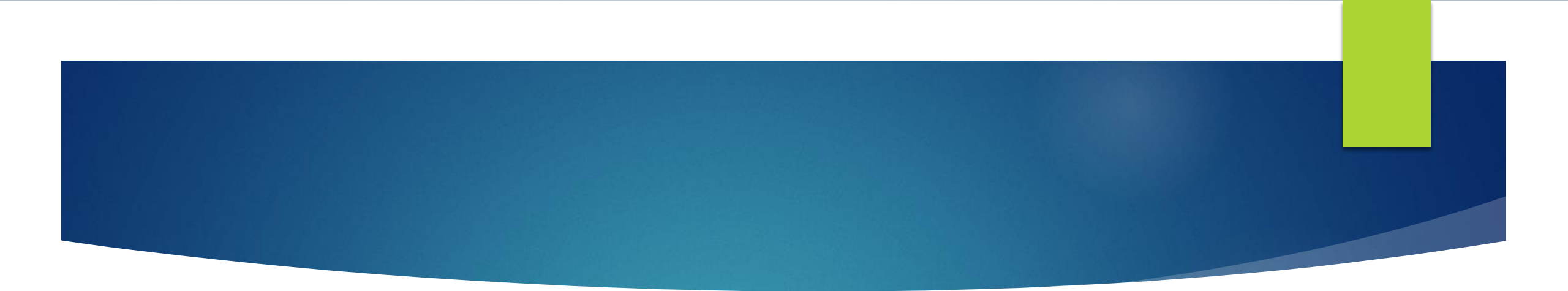


(*R*)-Citalopram

Figure 1-23c
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

ОСНОВНИ ПОИМИ ОД ФИЗИКАТА

ЖИВИТЕ КЛЕТКИ СЕ ОТВОРЕНИ
СИСТЕМИ КОИ РАЗМЕНУВААТ
МАТЕРИЈА И ЕНЕРГИЈА СО
НИВНАТА ОКОЛИНА

- 
- ▶ Енергија е неопходна за раст, размножување, движење, пренесување и складирање на информации.... на живите организми и клетките.
 - ▶ **Задача на биохемијата:** да ги објасни со квантитативни и хемиски поими, начините на добивање и користење на енергијата, и како се насочува во живите клетки.
 - ▶ Енергетските трансформации во клетката, како и сите други претворби на енергијата, се одвиваат според **законите на термодинамиката**.
 - ▶ **Прв закон:** *при која било физичка или хемиска промена, вкупното количество енергија во универзумот останува постојано, иако можат да се менуваат формите на енергијата.*
 - ▶ **Втор закон:** *вкупната ентропија на универзумот постојано се зголемува, односно процесите во природата секогаш се стремат кон поголем неред.*

Динамичка стационарна состојба

- ▶ Молекулите и јоните во живите организми се **разликуваат** од оние во нивната околина според видот и нивната концентрација, но не претрпуваат големи промени во хемискиот состав, при промени во околината.
- ▶ Сепак, множеството молекули во организмот не е статично: постојано се синтетизираат и разложуваат преку хемиски реакции при што постојано се внесуваат маса и енергија во системот.
- ▶ Брзината на синтеза и внесувањето на овие молекули е во рамнотежа со брзината на разложување или претворба во некој друг производ, поради што **концентрацијата е постојана** (динамичка стационарна состојба, за чие одржување е потребна енергија).
- ▶ Пр., глюкоза: се внесува преку храната, циркулира низ крвотокот, во текот на денот се претвораат во јаглерод диоксид или во масти. Тие, ќе бидат заменети со нови глюкозни молекули.

Живиот организам е отворен систем

- ▶ Систем - ограничен дел од просторот, составен од реактанти и продукти:
 - ▶ **Отворен систем**, разменува и енергија и материја со неговата околина.
 - ▶ **Затворен систем**, разменува енергија, но не разменува материја со околината
 - ▶ **Изолиран систем**, не разменува ниту материја ниту енергија со неговата околина.
- ▶ Систем + негова околина = **универзум**.
- ▶ Организмите примаат енергија од околината (пренос на електрони – оксидационо-редукциони реакции):
 - ▶ **Директно од сончевата енергија** преку апсорпција (фотосинтетски клетки, автотрофни организми).



- ▶ **Индириектно од сончевата енергија** со оксидација на производите богати со енергија од фотосинтезата (хетеротрофни организми)



Живиот организам ја трансформира енергијата

- ▶ Организмите и клетките ја трансформираат енергијата (важи **Прв закон на термодинамиката**):
 - ▶ вршат корисна работа,
 - ▶ се ослободува топлина,
 - ▶ се добиваат продукти на метаболизмот (CO_2 , NH_3 , H_2O , HPO_4^{2-}) – зголемена ентропија во околината,
 - ▶ се образуваат сложени макромолекули DNA, RNA, протеини – намалена ентропија во системот.

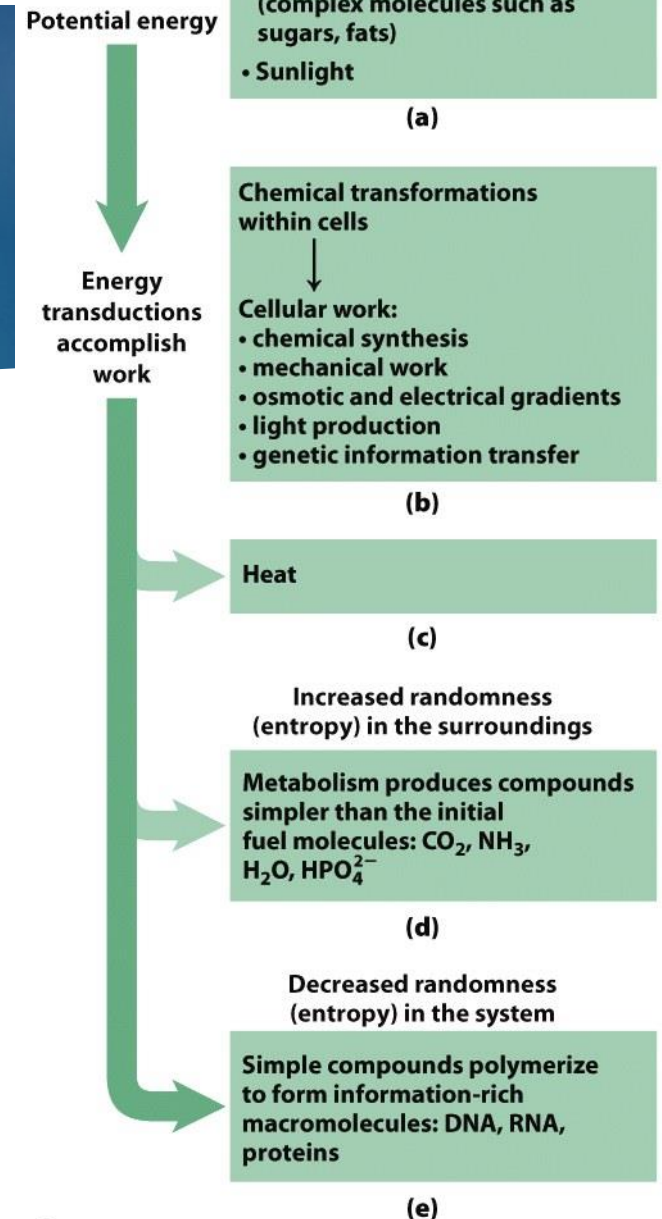
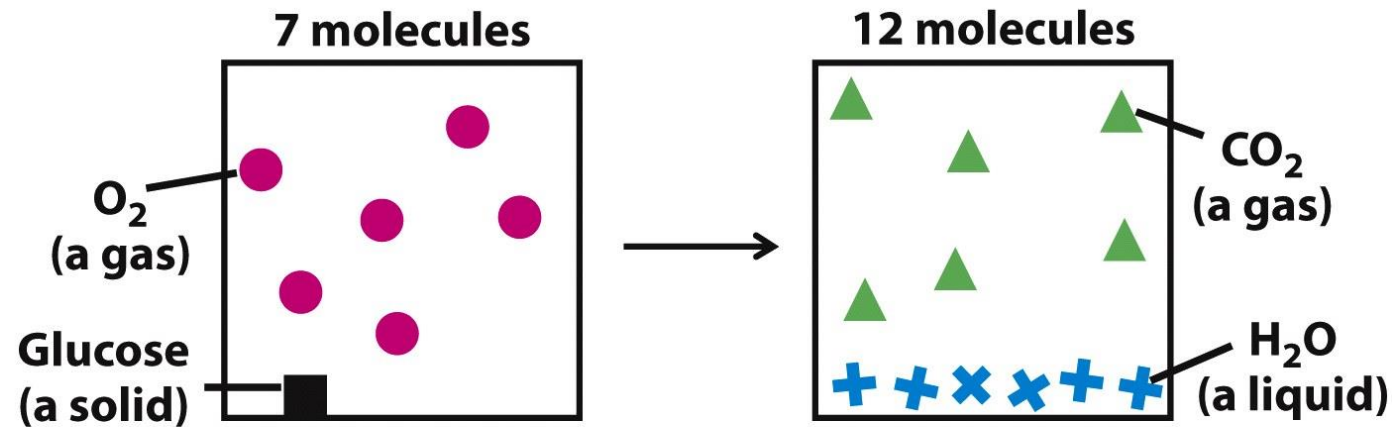


Figure 1-24
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

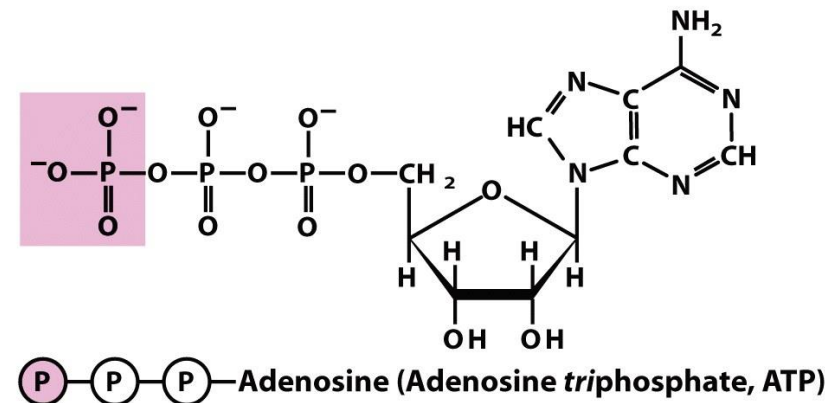
Ентропија



Box 1-3a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

- ▶ Рудолф Клаусиус, 1851
- ▶ Најважните поими со кои се опишува се **случајност** и **неред**.
- ▶ Пр. Оксидација на глюкоза: $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$
- ▶ се зголемува ентропијата во околината, а организмот останува во **стаационарна состојба** и не се променува неговиот внатрешен ред.

- Дали е можно спонтано сврзување на аминокиселините од смеса во еден тип протеин со соодветна единствена секвенца?
- Тоа значи зголемување на редот, што не е во согласност со вториот закон на термодинамиката.
- За да се синтетизираат макромолекули од нивните мономерни единици, треба да се внесе слободна енергија во системот.
- Најчест извор на слободна енергија во спрегнатите биолошки реакции е енергијата што се ослободува при раскинување на фосфоанхидридни врски:

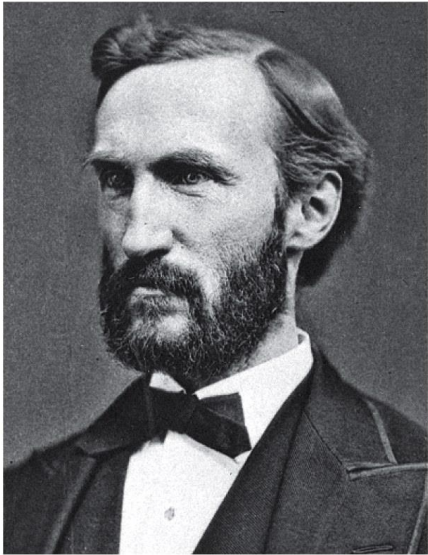


Inorganic phosphate



Inorganic pyrophosphate

Енергетски промени при хемиските реакции

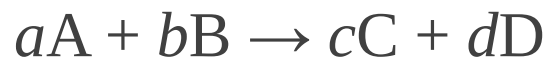


**J. Willard Gibbs,
1839–1903**

Unnumbered 1 p22b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

- ▶ Џ. Вилард Гибс: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$
- ▶ **ΔG – промена на слободната енергија**
- ▶ ΔH - промена на енталпија – се однесува на типот и бројот на хемиски и нековалентни врски што се образуваат и раскинуваат. $\Delta H < 0$, се ослободува топлина.
- ▶ ΔS – промена на ентропија - ги опишува промените на случајноста во системот. $\Delta S > 0$, се зголемува нередот.
- ▶ Ако $\Delta G < 0$, процесот се одвива спонтано (во процесот се ослободува енергија – егзергона реакција).
- ▶ Ако $\Delta G > 0$, термодинамички неповолна реакција (потребна е енергија – ендергона реакција)

Промена на стандардна слободна енергија ΔG°



$$K_{eq} = \frac{[C]_{eq}^c \times [D]_{eq}^d}{[A]_{eq}^a \times [B]_{eq}^b}$$

- Гибс: ΔG за која било хемиска реакција е функција на **промена на стандардната слободната енергија (ΔG°)**

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]_i^c \times [D]_i^d}{[A]_i^a \times [B]_i^b}$$

- Кога системот е во рамнотежа, $\Delta G = 0$, тогаш $\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq}$
- Кога $K_{eq} \gg 1$, тогаш ΔG° е голема и негативна,
- кога $K_{eq} \ll 1$, тогаш ΔG° е голема и позитивна.

Енергетски промени при биолошките реакции

- ▶ За одвивање на термодинамички неповолни реакции, клетките ги спрегаат овие реакции со други егзергони реакции.

Аминокиселини $\rightarrow$ протеин

$\Delta G_1 > 0$ (ендергона реакција)

ATP $\rightarrow$ AMP + P—P или ATP $\rightarrow$ ADP + P

$\Delta G_2 < 0$ (егзергона реакција)

- ▶ Вкупниот процес во клетката е егзергона реакција:

$$\Delta G_1 + \Delta G_2 < 0$$

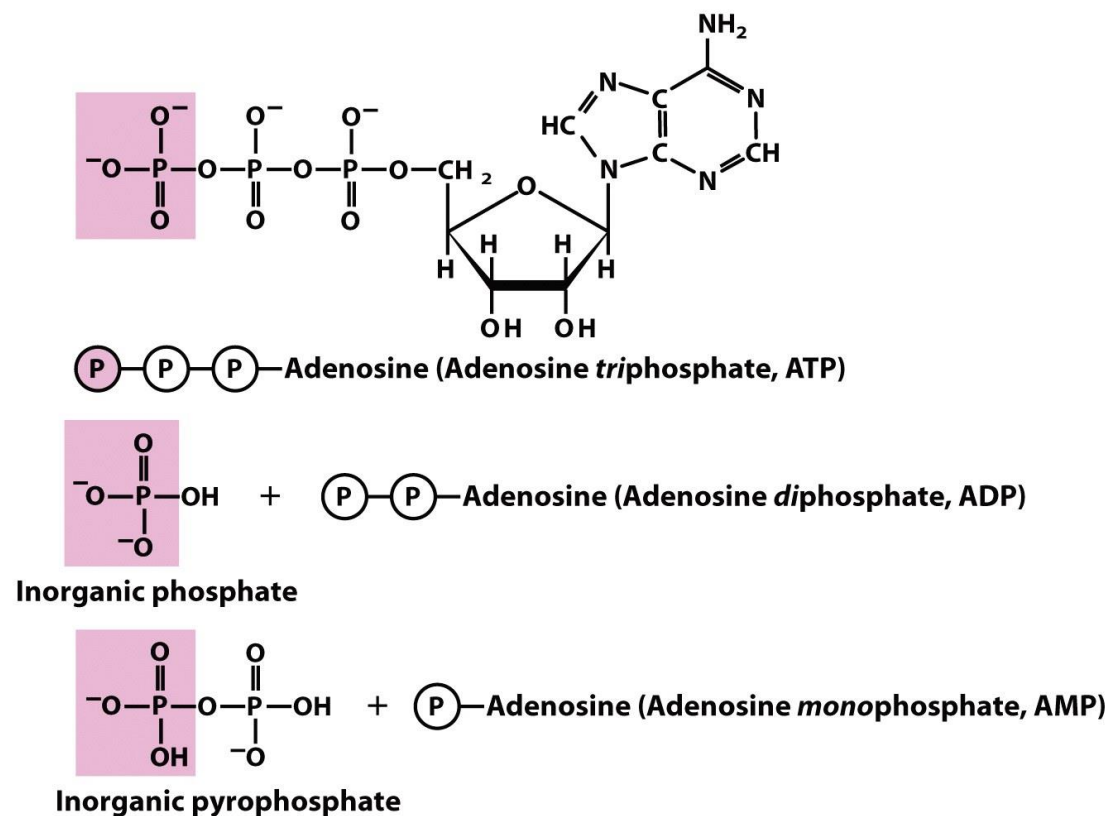
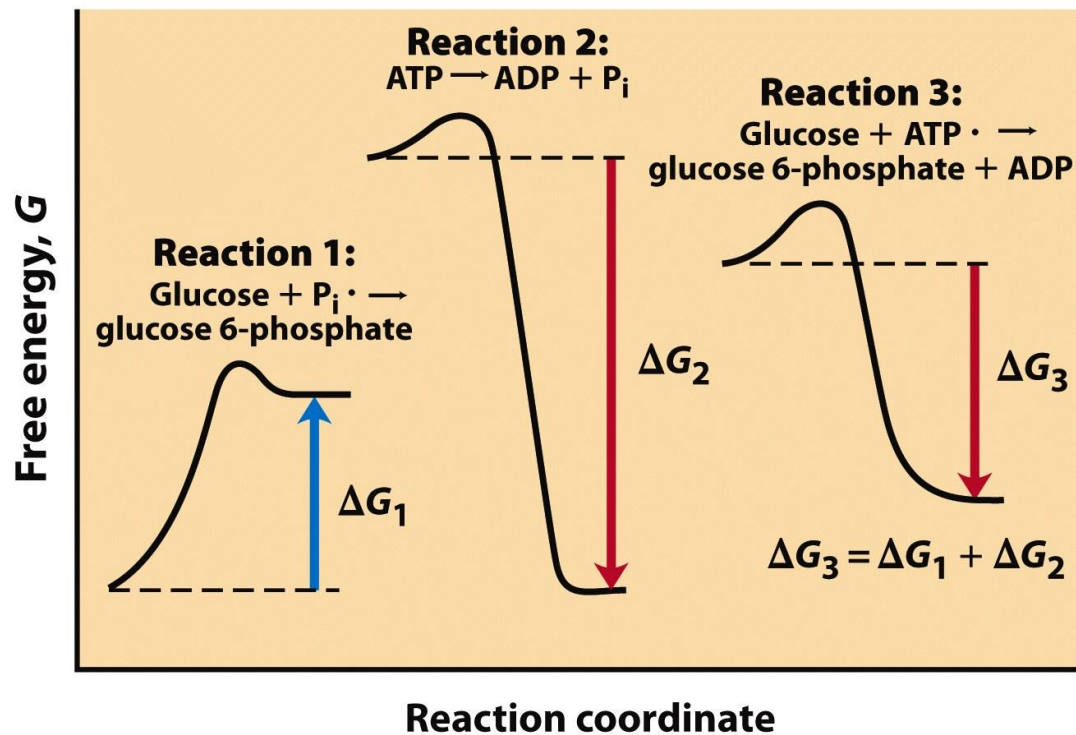


Figure 1-25
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Биоенергетика

Chemical example



- ▶ Претворба на глюкоза во глюкоза 6-фосфат:
- ▶ (1) Глюкоза + $\text{P}_i \rightarrow$ глюкоза 6-фосфат (ендергона; $\Delta G_1 > 0$)
- ▶ (2) $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$ (егзергона; $\Delta G_2 < 0$)
- ▶ (3) Глюкоза + $\text{ATP} \rightarrow$ глюкоза 6-фосфат + ADP
 $\Delta G_1 + \Delta G_2 = \Delta G_3$, (егзергона; $\Delta G_3 < 0$)

Ензимски катализирани реакции

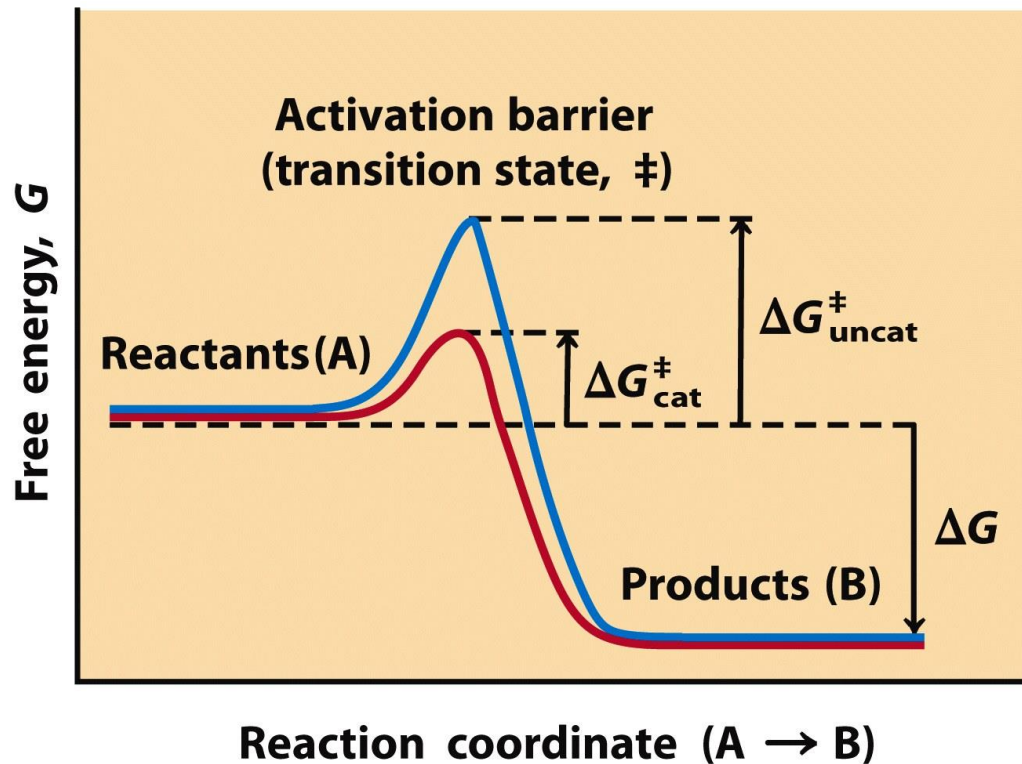
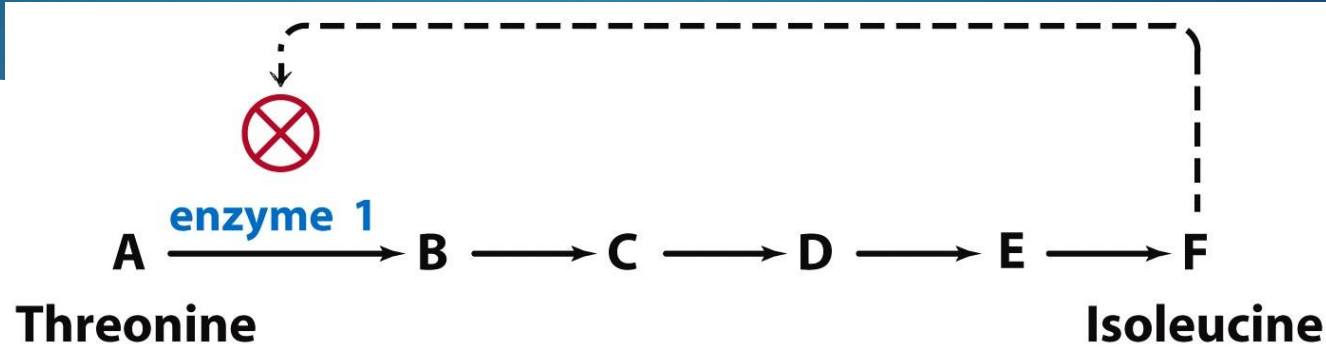


Figure 1-27
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

- ▶ Ензимите ги катализираат реакциите со намалување на енергијата на активација ($\Delta G^{\ddagger}_{\text{uncat}}$) (сина крива)
- ▶ Тие цврсто ги сврзуваат интермедиерите на преодниот комплекс и сврзувачката енергија од оваа интеракција е $\Delta G^{\ddagger}_{\text{cat}}$ (црвена крива).
- ▶ Ензимски катализирани реакции се одвиваат 10^{12} пати побрзо од некатализирани реакции.
- ▶ Ензимите имаат протеинска природа.
- ▶ Секој ензим катализира специфична реакција во клетката и секоја реакција е катализирана со различен ензим.

Метаболизам



Unnumbered 1 p26
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

- ▶ Низите од илјадници последователни (консекутивни) ензимско-катализирани реакции во клетките се наречени **патишта**.
- ▶ Притоа продуктот од една реакција станува реактант во наредната реакција.
- ▶ **Катаболизам** – реакции на разложување и добивање на хемиска енергија.
- ▶ **Анаболизам** – синтеза на поголеми и посложени молекули за што е потребна енергија.
- ▶ Целата мрежа од ензимски катализирани реакции се означува како клеточен **метаболизам**.

ОСНОВНИ ПОИМИ ОД ГЕНЕТИКАТА

ЖИВИТЕ КЛЕТКИ СЕ
РЕПРОДУЦИРААТ СЕБЕСИ ВО
БЕЗБРОЈ ГЕНЕРАЦИИ СО
РЕЧИСИ СОВРШЕНА ТОЧНОСТ

Генетската информација е содржана во молекулата на DNA

- ▶ Разликата меѓу посебните видови и постојаноста на последователните генерации се должи на генетската информација, која треба:
 - ▶ да се одржува во стабилна форма (ефективно складирање),
 - ▶ да се пренесува прецизно во генетските производи (експресија)
 - ▶ да се репродуцира со малку грешки.
- ▶ Постојаноста во структурата и составот е резултат на континуитетот во структурата на генетскиот материјал, **деоксирибонуклеинската киселина (DNA)**.

Структура и репликација на DNA

- ▶ Линеарен полимер (полинуклеотид) од четири различни мономерни субединици, **деоксирибонуклеотиди (А, Г, С, Т)**, подредени во точна секвенца.
- ▶ Две полимерни низи образуваат двојна спирала (хеликс) на DNA.
- ▶ Двете низи се држат заедно со водородни врски помеѓу паровите од комплементарните нуклеотиди (A = T и G ≡ C).
- ▶ Пр., Една молекула DNA на *E. coli* содржи 4,64 милиони нуклеотидни парови.
- ▶ Репликација: одвиткување на двете DNA низи од хеликсот и синтеза на една нова комплементарна низа на секоја од нив.
- ▶ Краен резултат: две молекули, идентични на оригиналните двојно спирални молекули на DNA.

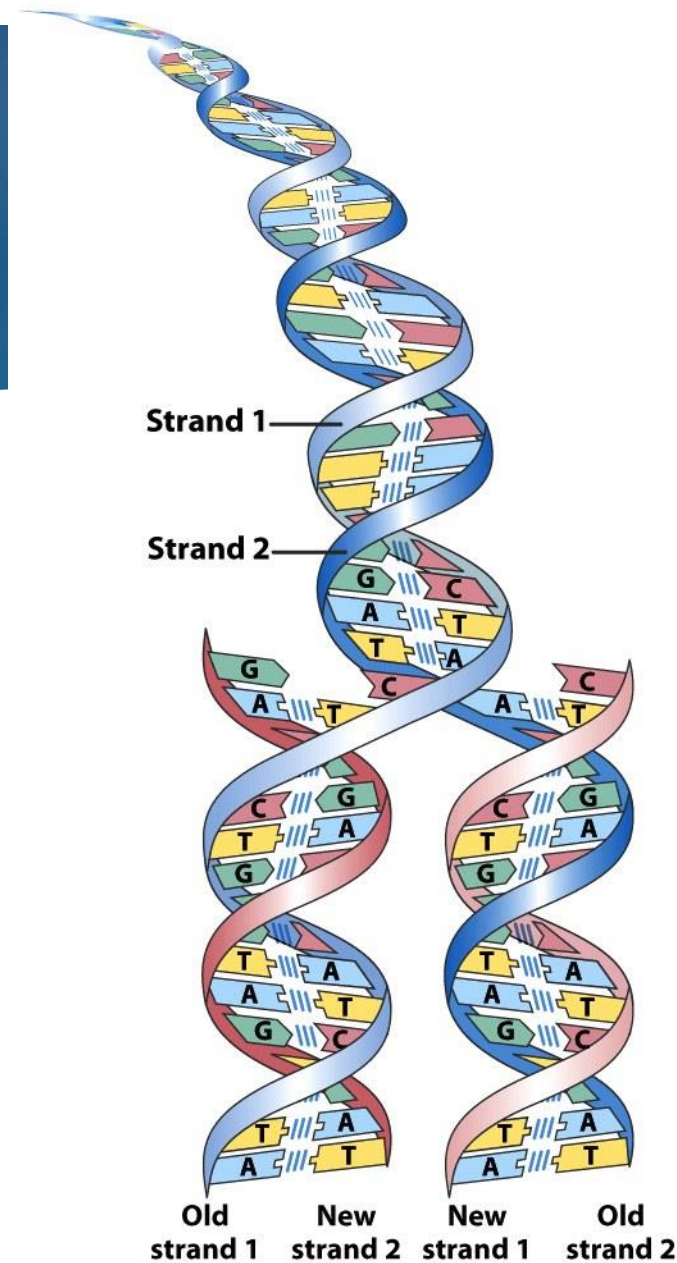
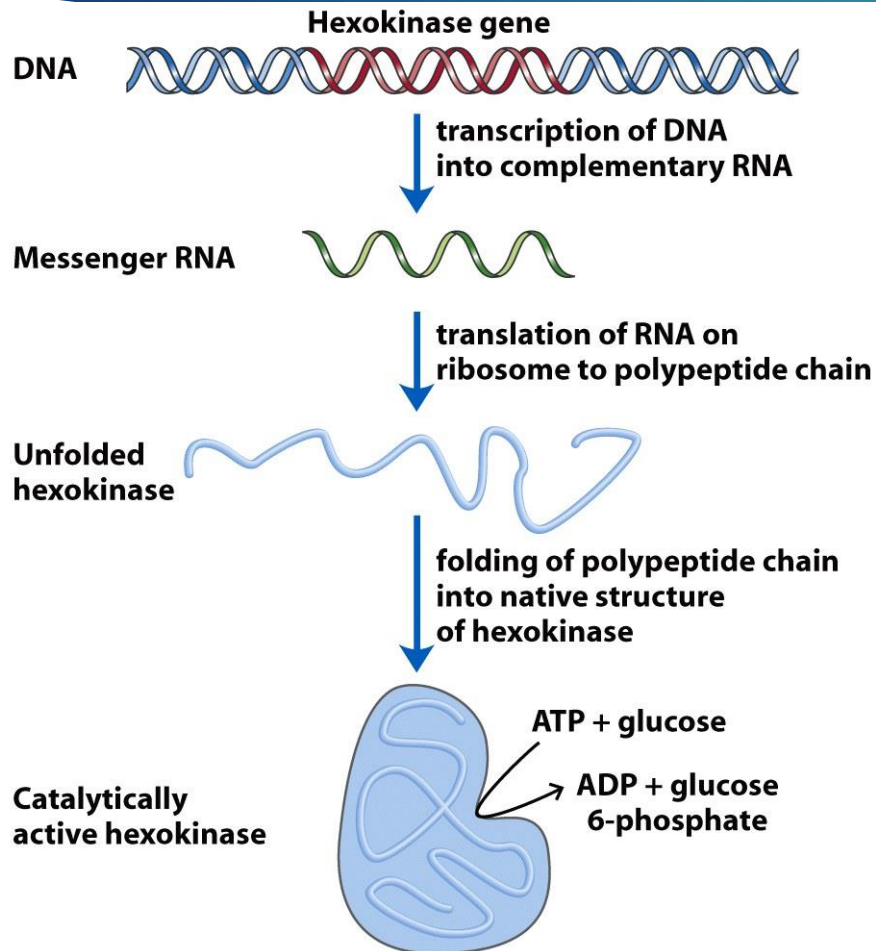


Figure 1-30

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

DNA ги кодира информациите за синтеза на протеини



- ▶ Линеарната секвенца на деоксирибонуклеотидите во DNA (ген) се транскрибира во комплементарна RNA.
- ▶ Гласничката RNA ги кодира информациите за синтеза на протеин со соодветна линеарна аминокиселинска секвенца.
- ▶ Природната (нативна) конформација на протеинот е тридимензионална форма, определена од аминокиселинската секвенца.
- ▶ Свиткувањето е помогнато од „молекулски хаперони“, а структурата е стабилизирано со нековалентни интеракции.
- ▶ Пр. Хексокиназата во нејзината нативна форма има каталитичка активност.

ОСНОВНИ ПОИМИ ОД ЕВОЛУЦИЈАТА

СЛИЧНОСТА НА МЕТАБОЛИЧКИТЕ ПАТИШТА И ГЕНЕТСКИТЕ СЕКВЕНЦИ КАЈ ВИДОВИТЕ Е ЦВРСТ ДОКАЗ ДЕКА СИТЕ ДЕНЕШНИ ОРГАНИЗМИ НАСТАНАЛЕ ОД ЗАЕДНИЧКИ ПРЕДОК СО СЕРИЈА МАЛИ ПРОМЕНИ (МУТАЦИИ).

Генетска мутација

- ▶ **Генетски мутации** се последица на непоправените грешки при процесот на репликацијата на DNA.
- ▶ Доаѓа до промени во нуклеотидната секвенца на DNA и промена во упатствата за синтеза на клеточните компоненти.
- ▶ Мутациите се пренесуваат на потомците.
 - ▶ можат да бидат штетни и смртоносни за новиот организам или клетка.
 - ▶ подобро да оспособат еден организам или клетка да преживеат во нејзината околина – природна селекција (Дарвин)



- ▶ **Генетска мутација со дуплирање на генот и добивање нова ензимска активност.**
- ▶ Организмот добива две целосно исти копии на генот, од кои едната е непотребна.
- ▶ Во мал број случаи, протеинот добиен од овој мутантен ген (може да се пренесува на потомството) се променува така што може да сврзува нов супстрат, на пр. галактоза.
- ▶ Клетката која го содржи мутантниот ген стекнала нова способност за метаболизам на галактоза, која ѝ овозможува да преживее.

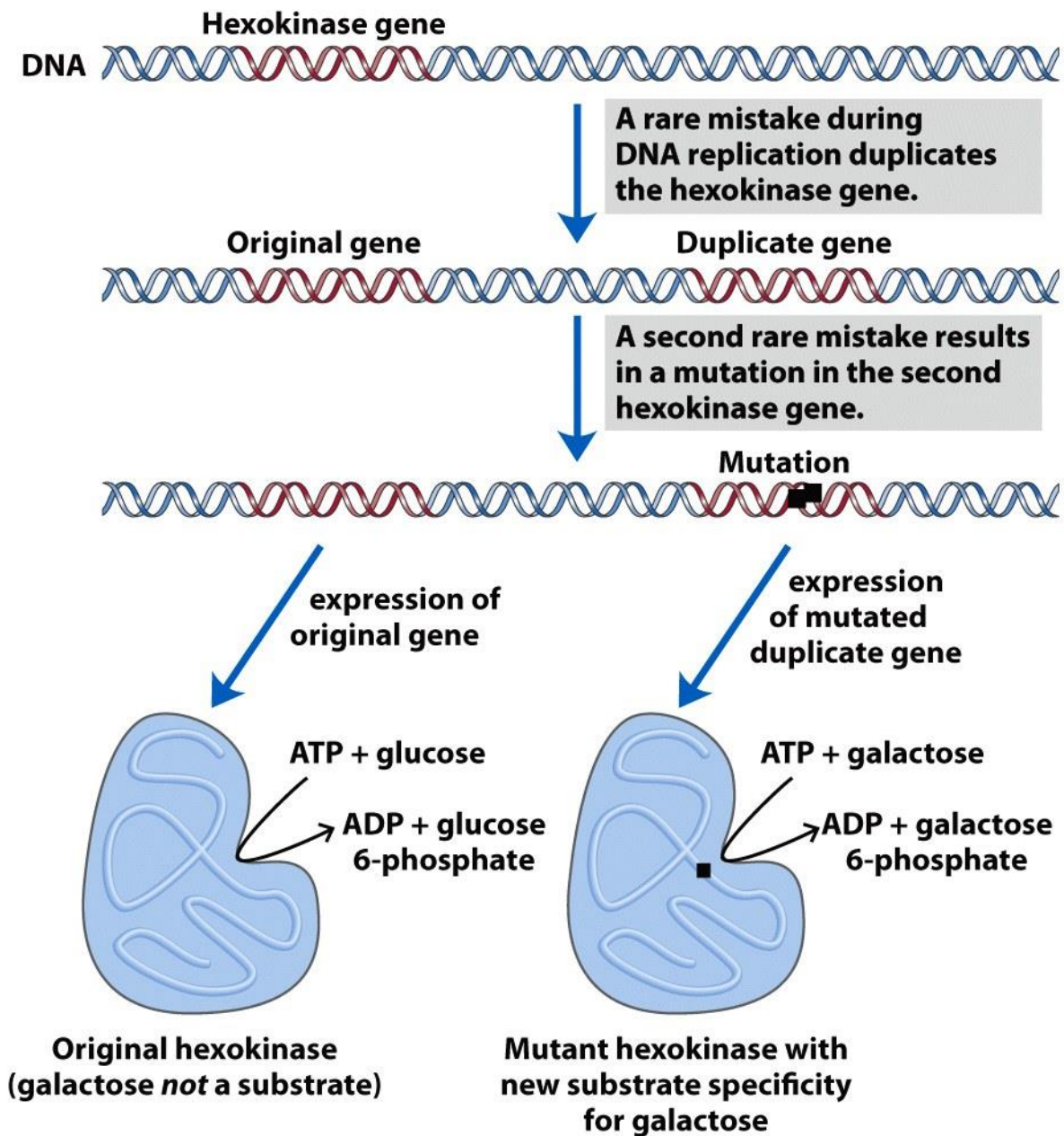


Figure 1-32
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Хемиска еволуција

- ▶ Како живите организми ги стекнале нивните карактеристични органски градбени единици (присутни во траги во земјината кора, морето и атмосферата) ?
- ▶ Хипотеза: органските соединенија биле образувани под влијание на UV зрачење, електрично празнење во атмосферата, вулкански ерупции на гасови и на неорганските растворени супстанции во прегреаните термички извори, длабоко во океаните.
- ▶ Класичен експеримент за абиотичкото (небиолошко) потекло на органските биомолекули, изведен во 1953 година од страна на Стенли Милер:

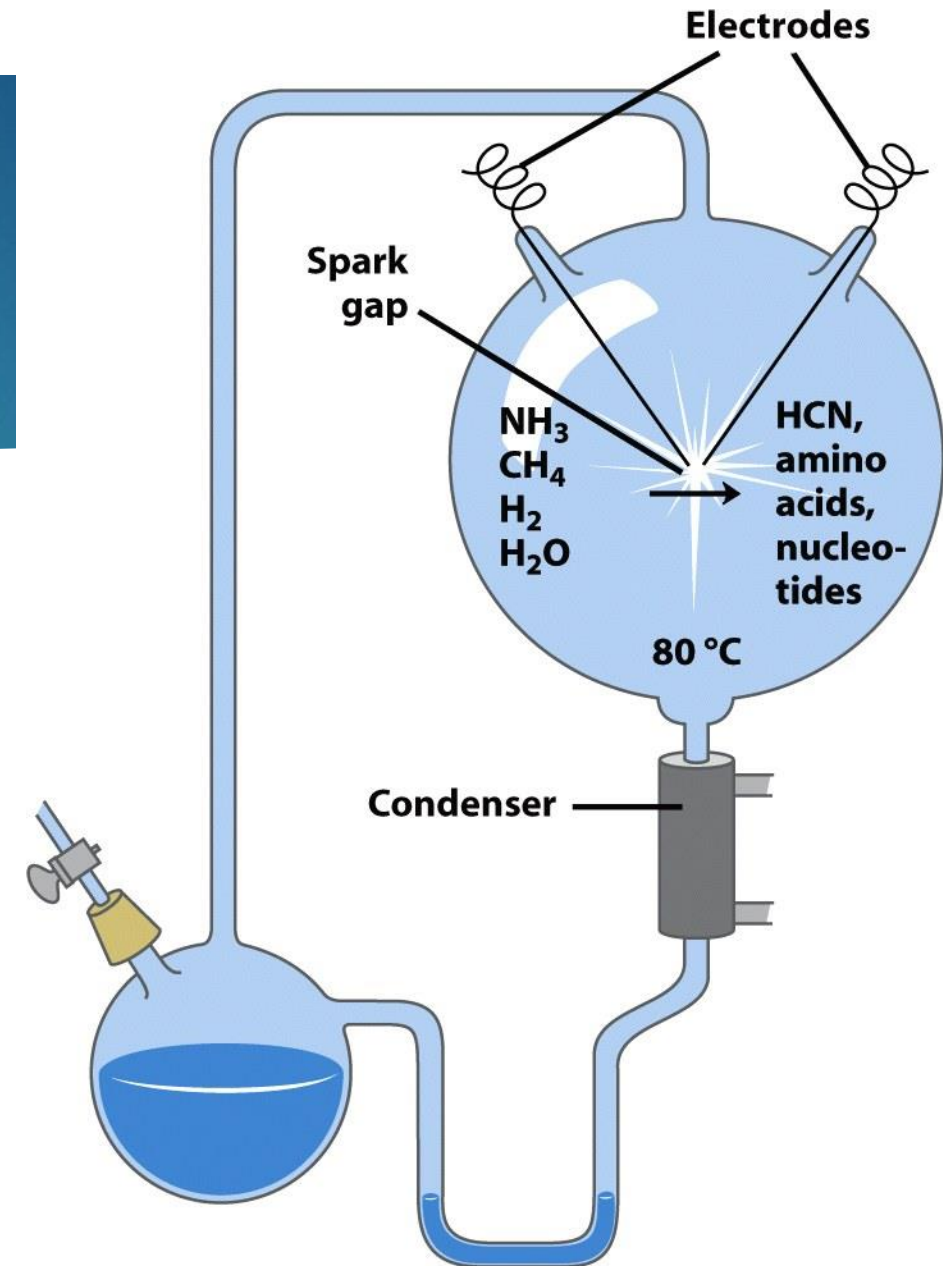


Figure 1-33
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

RNA – први гени и катализатори

- ▶ Хипотеза: Во една од најраните фази во биолошката еволуција се одвивало добивањето на првобитната (пребиотичка) супа.
- ▶ Тоа била молекулата на RNA со својство на саморепликија (носител на генетски информации).
- ▶ Биле добиени различни молекули на RNA со дополнителна способност да ја катализираат кондензацијата на аминокиселините во пептиди.
- ▶ Каталитичката и генетската улога која ја имал првобитниот RNA геном, бил заменет со протеините и DNA.

Биолошка еволуција

- ▶ Пред 3,5 милијарди год.: Првите клетки се развиле во атмосфера сиромашна со кислород – анаеробни и хемотрофни, способни за саморепликација (RNA), ги внесувале органските молекули од околината.
- ▶ Организми способи за синтеза на сопствени биомолекули – независни од околината.
- ▶ Со добивањето пигменти за „фраќање“ на сончевата светлина, се развиле фотосинтетски бактерии – производители на кислород (предци на сулфурни и цијанобактерии)
- ▶ Кислороден холокауст. Потоа микроорганизмите се преобразиле во аеробни: модерни бактерии и археа.
- ▶ Пред 1,5 милијарди год.: Се појавиле првите еукариоти, Protista.

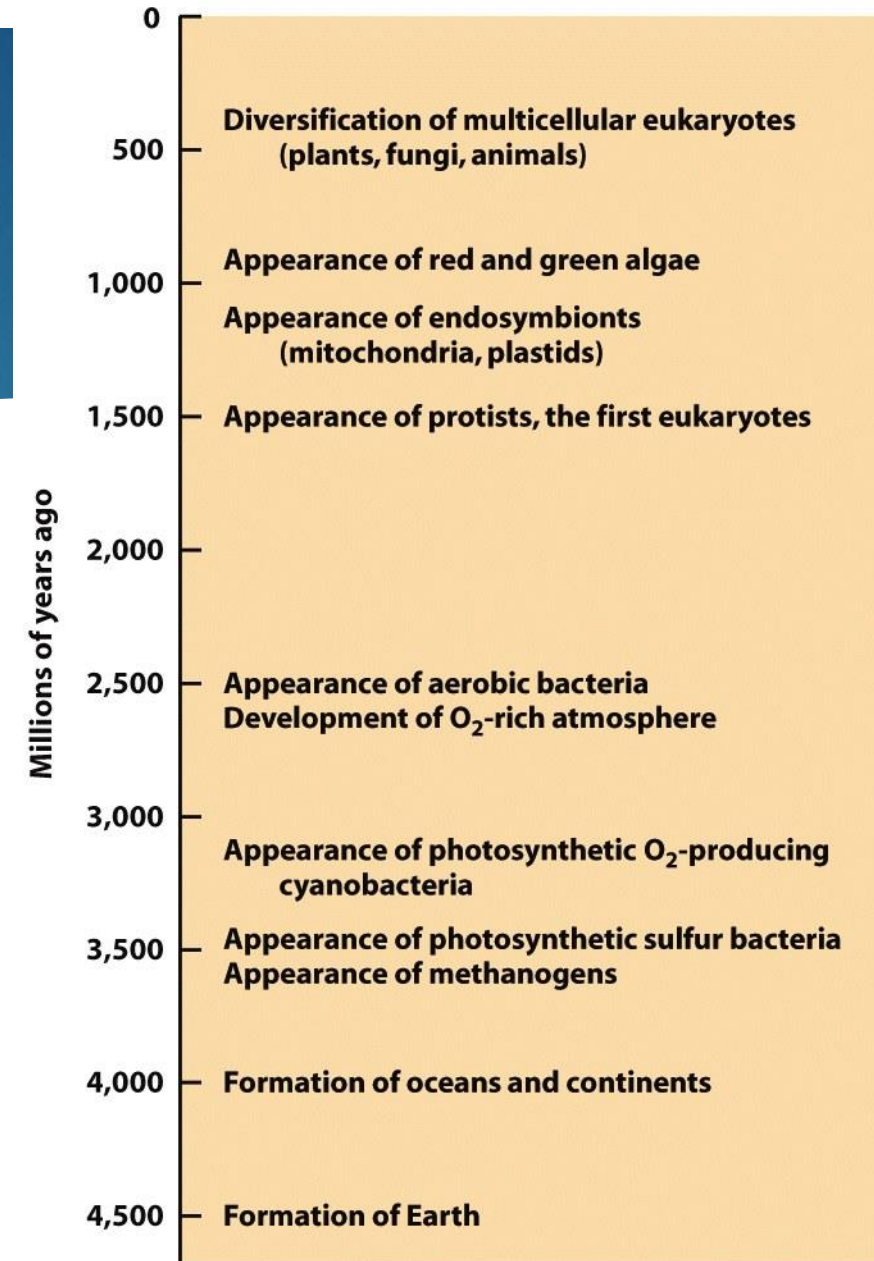


Figure 1-35

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Развој на еукариотични клетки

- ▶ Три фази на развој:
- ▶ **Специјализирани протеини** за стабилизирање на свитканата DNA и за разделување на DNA – протеинскиот комплекс (хромозом), при клеточна делба.
- ▶ **Системи со интраклеточни мембрани и систем со двојна мембрана околу DNA.**, што овозможило разделување на процесите на синтеза на RNA во јадрото, од синтезата на протеини на рибозомите во цитоплазмата.
- ▶ **Ендосимбиотски асоцијации**, симбиоза на еукариотични клетки неспособни за фотосинтеза или аеробен метаболизам со аеробни или фотосинтетички бактерии.
 - ▶ Аеробните бактерии се развиле во **митохондри** на модерните еукариотички клетки, а фотосинтетичките цијанобактерии станале **пластиди**.

Anaerobic metabolism is inefficient because fuel is not completely oxidized.

Bacterium is engulfed by ancestral eukaryote, and multiplies within it.

Symbiotic system can now carry out aerobic catabolism. Some bacterial genes move to the nucleus, and the bacterial endosymbionts become mitochondria.

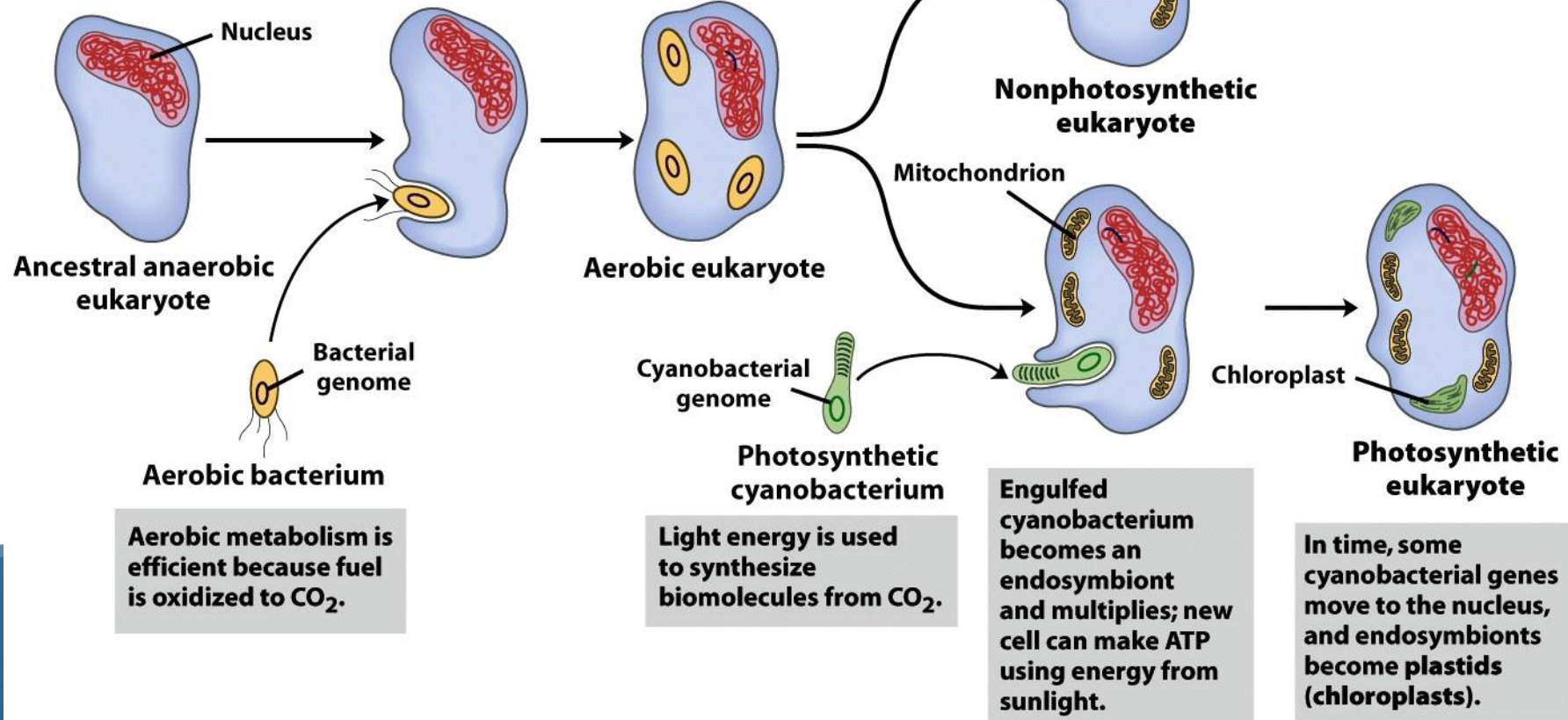
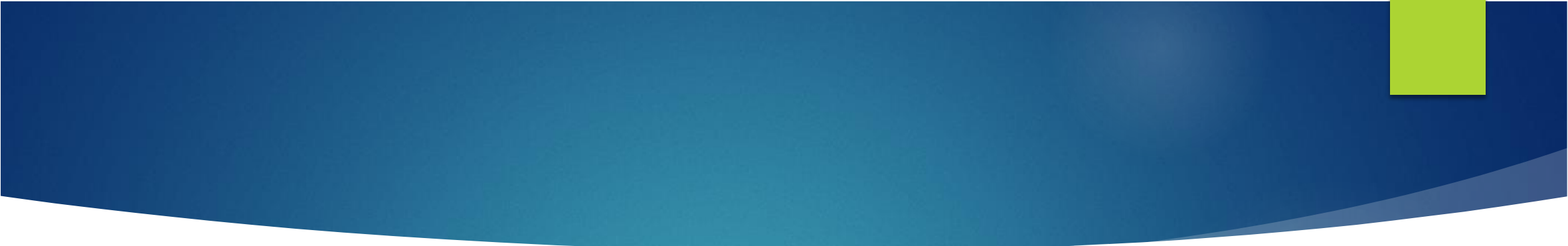


Figure 1-36

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

- 
- ▶ Едноклеточните организми меѓусебно се здружувале во **кластери**: поголема подвижност, ефикасност и способност за репродукција.
 - ▶ Градење на постојани **клеточни заедници** (асоцијации) меѓу поодделните клетки и, конечно, специјализација во **клеточна колонија**.
 - ▶ Клеточната специјализација довела до **клеточна диференцијација**: развивање на многу сложени и високодиференцирани организми во кои некои клетки извршуваат сетилни функции, дигестивни, фотосинтетички или репродуктивни...
 - ▶ Повеќето денешни мултиклеточни организми содржат стотици различни типови клетки, секоја специјализирана за функција со која го поддржува целиот организам.

Анализа на еволуционите врски

- ▶ Информации за молекулската анатомија на клетките, на ниво на секвенците на DNA или протеински секвенци.
- ▶ **Хомологни секвенци**: два гени имаат слична нуклеотидна секвенца во DNA или аминокиселинска секвенца во кодираните протеини. Протеините се **хомолози**.
 - ▶ Хомологните гени кои се наоѓаат **во ист вид** се паралогни, и нивните протеински производи се **паралогни** (слична тридимензионалната структура, имаат различни функции).
 - ▶ Хомологните гени кои се наоѓаат **во различни видови** се **ортологни** (имаат исти функции).
- ▶ Разликите во секвенцата помеѓу хомологните гени може да се сметаат за приближна мерка за **степенот на дивергенција** на два различни организми во текот на еволуцијата.
- ▶ Разликата помеѓу видовите е претставена со **филогенетско дрво**.

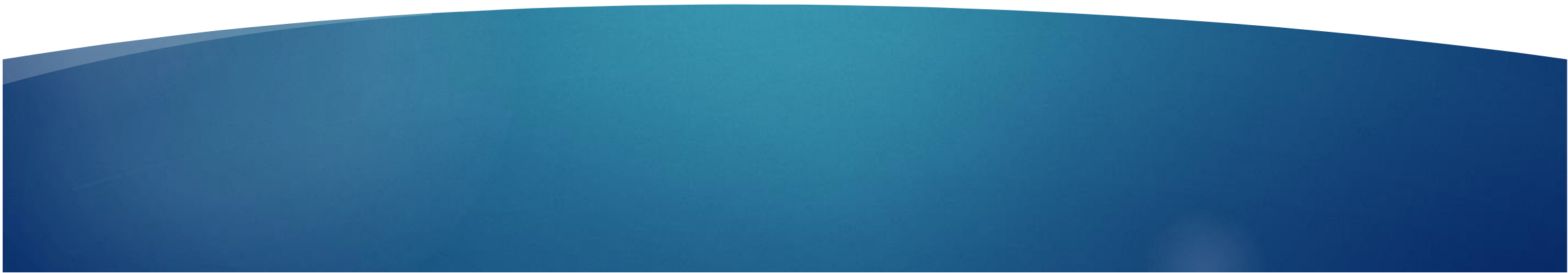
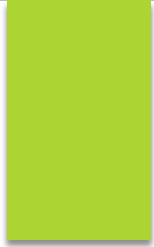


TABLE 1–2 A Few of the Many Organisms Whose Genomes Have Been Completely Sequenced

Organism	Genome size (millions of nucleotide pairs)	Number of genes	Biological interest
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0.58	483	Smallest true organism
<i>Treponema pallidum</i>	1.1	1,039	Causes syphilis
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1.44	1,738	Causes Lyme disease
<i>Helicobacter pylori</i>	1.7	1,589	Causes gastric ulcers
<i>Methanococcus jannaschii</i>	1.7	1,783	Archaeon; grows at 85 °C!
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.8	1,738	Causes bacterial influenza
<i>Archaeoglobus fulgidus</i> *	2.2	—	High-temperature methanogen
<i>Synechocystis</i> sp.	3.6	4,003	Cyanobacterium
<i>Bacillus subtilis</i>	4.2	4,779	Common soil bacterium
<i>Escherichia coli</i>	4.6	4,377	Some strains cause toxic shock syndrome
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12.5	5,770	Unicellular eukaryote
<i>Plasmodium falciparum</i>	23	5,268	Causes human malaria
<i>Caenorhabditis elegans</i>	100	19,400	Multicellular roundworm
<i>Anopheles gambiae</i>	278	13,700	Malaria vector
<i>Arabidopsis thaliana</i>	157	25,500	Model plant
<i>Oryza sativa</i>	390	37,500	Rice
<i>Drosophila melanogaster</i>	140	13,000	Laboratory fly ("fruit fly")
<i>Mus musculus domesticus</i>	2.4×10^3	25,000	Laboratory mouse
<i>Pan troglodytes</i>	2.4×10^3	25,000	Chimpanzee
<i>Homo sapiens</i>	2.9×10^3	25,000	Human

*The number of genes is not yet determined.

Table 1-2

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

- ▶ **Геном** – целосен збир на наследни информации кај еден организам.
- ▶ Колку што е посложен организмот, толку е поголем уделот на неговиот геном кој учествува во регулација на клеточните процеси.