

Biochemie van Leven

college 6 uit de serie *Het Levend Heelal*

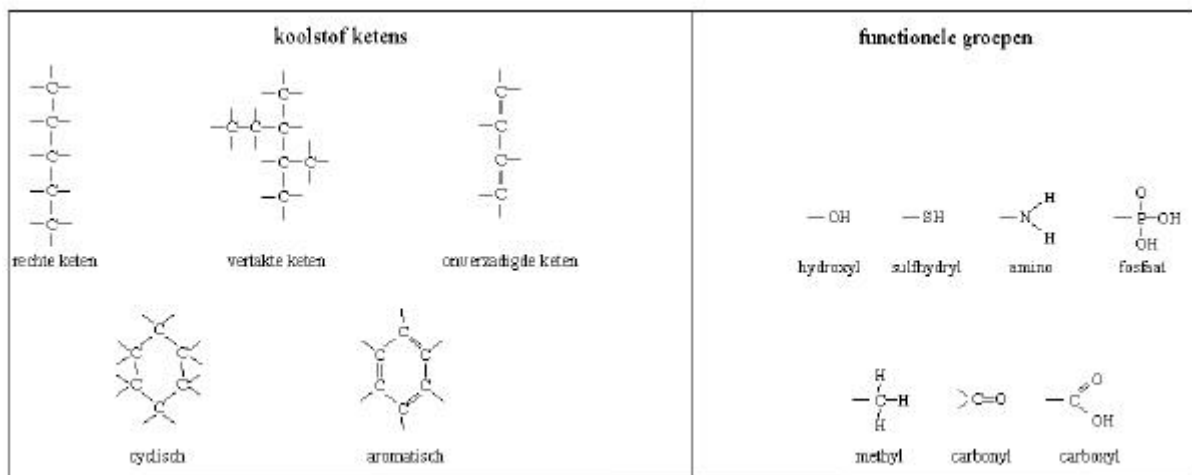
Nora Goosen
Moleculaire Genetica
Leids Instituut voor Chemie
Universiteit Leiden

1. Introductie

Elke vorm van leven op aarde is opgebouwd uit een zelfde basale unit: de cel. Cellen zijn min of meer afgesloten compartimenten waarin zich een grote verscheidenheid aan zgn. organische moleculen bevindt. De naam organische moleculen stamt uit de tijd dat men dacht dat deze door leven gecreëerde chemische verbindingen fundamenteel verschilden van chemisch materiaal uit de niet-levende wereld. Men veronderstelde dat de chemische reacties die ten grondslag liggen aan het leven, alleen binnen de cel konden plaats vinden, gedreven door een mysterieuze "levenskracht". Het was dan ook een hele doorbraak toen Friedrich Wöhler in 1828 aantoonde dat ureum (een organische verbinding die in de lever wordt gesynthetiseerd als afbraakproduct van eiwitten) in een laboratorium gesynthetiseerd kon worden uit de anorganische verbinding, ammonium cyanaat. Tegenwoordig weten we dat organische chemie niet anders is dan "koolstof chemie" en dat alle processen die in een cel plaats vinden voldoen aan precies dezelfde fysische en chemische wetten als elk ander chemisch proces.

2. Koolstof

Het element koolstof is uniek in de mogelijkheid tot associatie met zichzelf en een reeks van andere elementen. Koolstof kan vier covalente banden vormen, hetgeen de mogelijkheid biedt tot het vormen van een oneindig aantal mogelijke verbindingen, variërend van klein tot heel groot (macromoleculen).



De meeste moleculen uit levende systemen bevatten naast koolstof de volgende elementen: waterstof (H), stikstof (N), zuurstof (O), fosfor (P) en zwavel (S). Deze elementen kunnen voorkomen als onderdeel van de koolstof keten, of als onderdeel van een functionele groep. Een functionele groep heeft altijd dezelfde eigenschappen, ongeacht aan welke C deze gekoppeld zit.

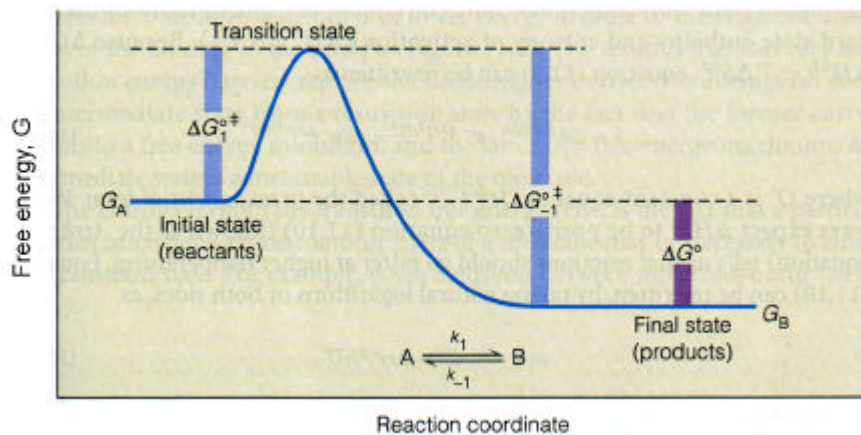
Functionele groepen binnen macromoleculen kunnen een zwakke (niet covalente) interactie met elkaar hebben, hetgeen macromoleculen een specifieke drie-dimensionale structuur geeft.

Simpel weg kan gesteld worden dat alle biochemische reacties in een cel bestaan uit het maken of verbreken van koolstof ketens, of uit het verhuizen van functionele groepen. Zoals gezegd voldoen chemische reacties in de cel aan alle chemische en fysische wetten. Wat biochemische reacties speciaal maakt is hun enorme efficiëntie en specificiteit dankzij het gebruik van katalysatoren: de enzymen. Elk enzym stimuleert een specifieke reactie, maar omdat het product van de ene reactie het substraat van een volgende enzymreactie kan opleveren kunnen enzymen in enkele seconden een reeks van ingewikkelde reacties katalyseren die in een laboratorium maanden tijd zou vergen.

3. Water

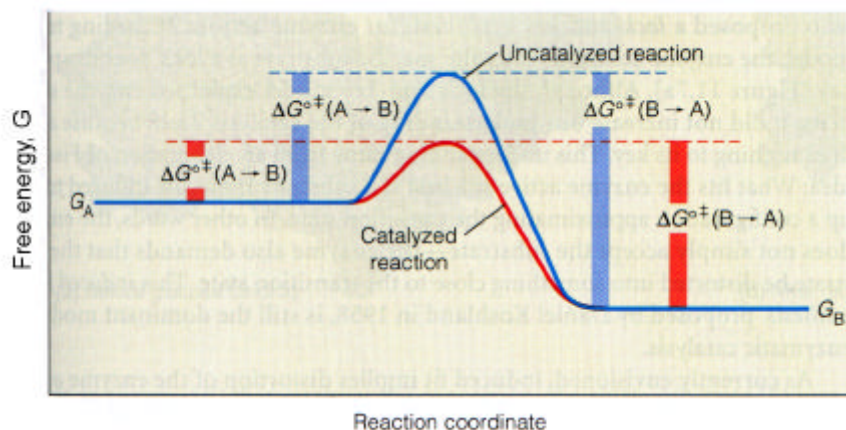
Naast de vele soorten organische moleculen die in een cel voorkomen, bestaat de inhoud van een cel voor 70-90% uit water. Een van de belangrijkste functies van water binnen de cel is als oplosmiddel voor de aanwezige organische (macro)moleculen. Water is een heel goed oplosmiddel omdat het waterstofbruggen kan vormen met de polaire functionele groepen van de organische moleculen. In het oplosmiddel kunnen enzymen en reactanten elkaar “vinden” door middel van diffusie. Daarnaast kan water ook een meer directe rol spelen in biochemische processen. Watermoleculen kunnen via de waterstofbruggen direct bijdragen aan de drie-dimensionale structuur van macromoleculen. Bovendien fungeert water als reactant in veel biochemische reacties (hydrolyse, hydratatie).

4. Energie

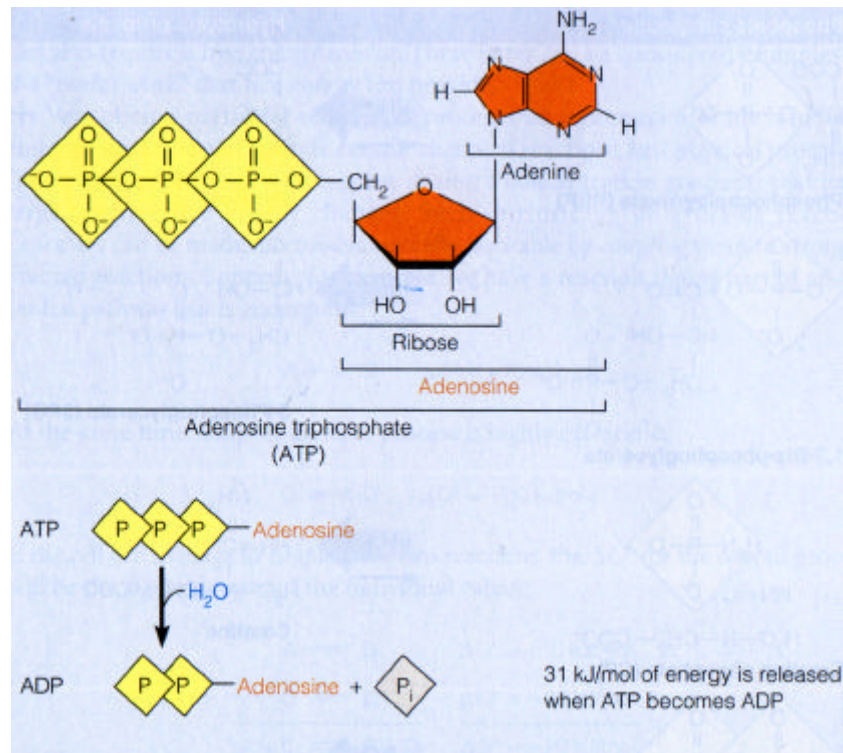


Biochemische reacties verlopen volgens de wetten van de thermodynamica. Wanneer we een vrije energie diagram tekenen voor de simpele reactie $A \rightleftharpoons B$, waarbij de vrije energie van A hoger is dan van B (ΔG° is negatief), zal de omzetting van A naar B gunstig zijn. Voor deze omzetting geldt echter dat de reactie door een energie barrière moet: de transitie of activatie staat.

De rol van een enzym is om de vrije energie van de activatie staat te verlagen, waardoor de reactie makkelijker verloopt.



De omgekeerde reactie van B naar A verloopt ook via een activatie staat die door een enzym verlaagd kan worden, maar omdat nu ΔG° positief is kan de reactie alleen verlopen als er energie in het systeem wordt gestopt. In een laboratorium kunnen we dit vaak doen door ons reactiemengsel te verhitten, maar bij biochemische reacties in een cel moet de energie ergens anders vandaan komen. Dit gebeurt door een reactie met een positieve ΔG° te koppelen aan een reactie met een zeer sterk negatieve ΔG° , zodat de netto ΔG° weer negatief is. Bij biochemische reacties wordt hier bijna altijd dezelfde reactie voor gebruikt: de hydrolyse van adenosine trifosfaat (ATP).



Enzymen die een energetisch ongunstige reactie moeten katalyseren kunnen dit doen door gelijktijdig de hydrolyse van ATP te katalyseren.

ATP fungeert in de cel als het ware als een batterij waar biochemische processen op kunnen lopen. Het is daarom noodzakelijk voor een levende cel dat er constant nieuwe ATP wordt gegenereerd. Deze aanmaak gebeurt door de omgekeerde reactie, dwz door enzymen die een reactie katalyseren met een negatieve ΔG° , en die energie kunnen opslaan in de gelijktijdige synthese van ATP uit ADP en P_i. Dit zijn met name de enzymen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van ons voedsel.

5. De macromoleculen van het leven

We kunnen 4 soorten macromoleculen onderscheiden die een belangrijke rol spelen bij het leven zoals we dat hier op aarde kennen.

1. lipiden

Ze kunnen dienen als opslag voor energie (vetten), maar de meest belangrijke functie is dat ze gebruikt worden om membranen te vormen. Membranen vormen de buitenkant van cellen en kunnen ook binnen een cel specifieke compartimenten afscheiden. Membranen zijn meer dan een passieve scheidingslijn tussen de inhoud van een cel en zijn omgeving. Ze kunnen zeer selectief bepaalde materialen doorlaten, hetzij van buiten naar binnen, hetzij van binnen naar buiten.

2. polysacchariden

Ook polysacchariden vormen een belangrijke vorm van energie opslag (b.v. zetmeel). Maar ze kunnen ook een belangrijke structurele functie vervullen, zoals cellulose bij planten en chitine bij o.a. insecten.

3. eiwitten

Eiwitten spelen een centrale rol in de “levende wereld”. Ze kunnen allerhande functies uitvoeren: transport van kleine moleculen, structurele opbouw van cellen en weefsels, spiercontractie, immuun response, bloedstolling etc. Maar de meest belangrijke klasse van eiwitten, zonder welke de meest primitieve vorm van aards leven niet mogelijk zou zijn, zijn de enzymen.

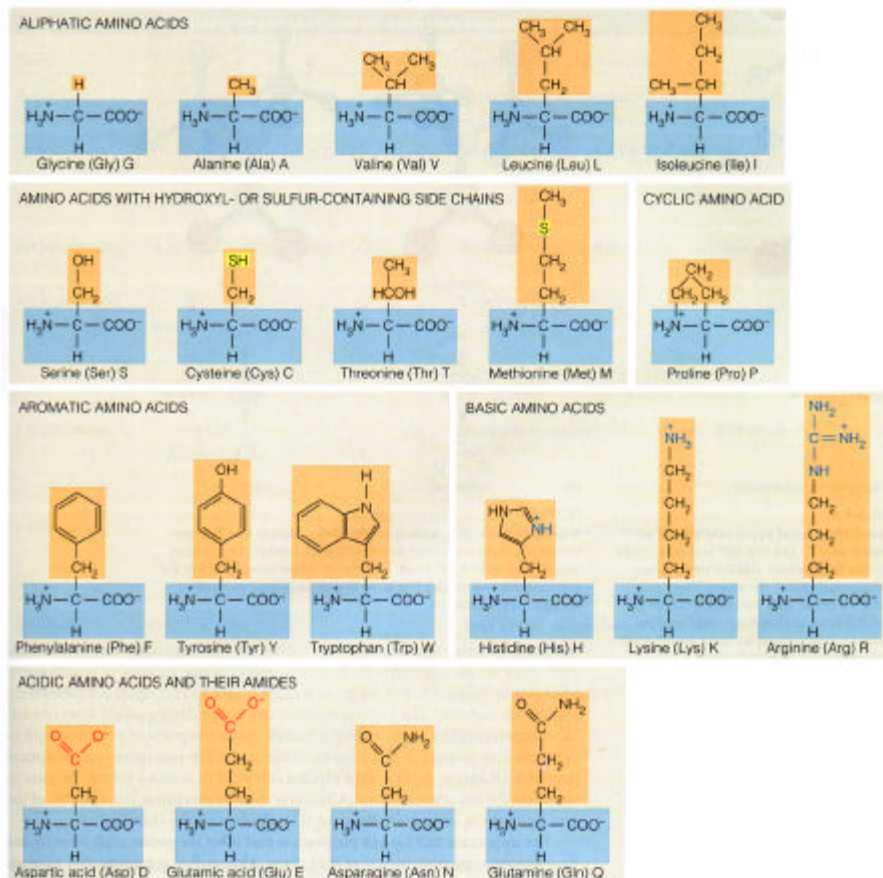
4. nucleïezuren

Deze kunnen beschouwd worden als het meest fundamentele bestanddeel van de levende cel. Nucleïezuren hebben het vermogen tot zelf-duplicatie, wat in feite de basis van “het leven” vormt. Daarnaast bevatten nucleïezuren de genetische informatie voor de synthese van elk molecuul, cel, weefsel waaruit een levend organisme is opgebouwd. Deze genetische informatie houdt in dat nucleïezuren dicteren hoe de eiwitten opgebouwd worden.

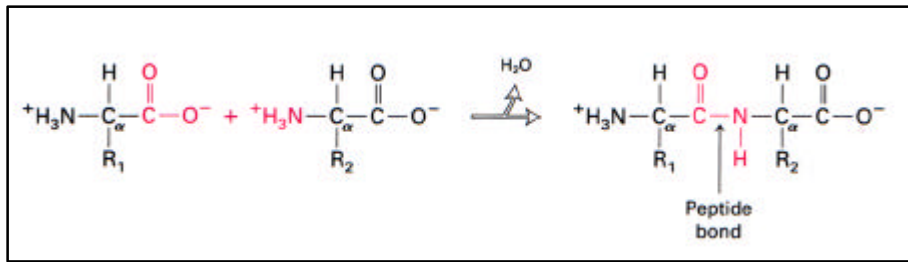
6. Eiwitten (proteïnen, polypeptides)

Alle eiwitten zijn polymeren, waarvan de aminozuren de monomere bouwstenen vormen.

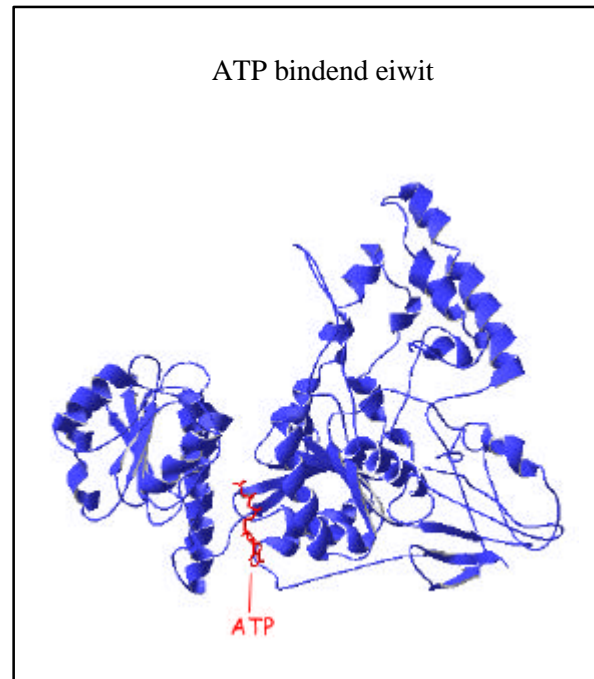
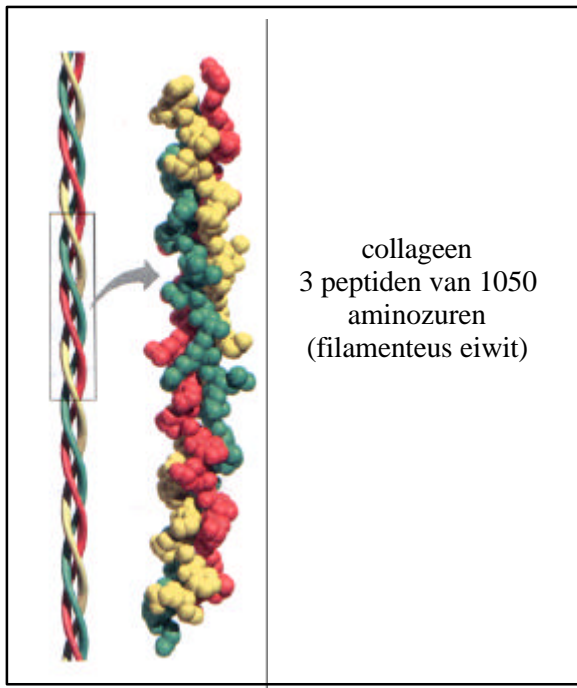
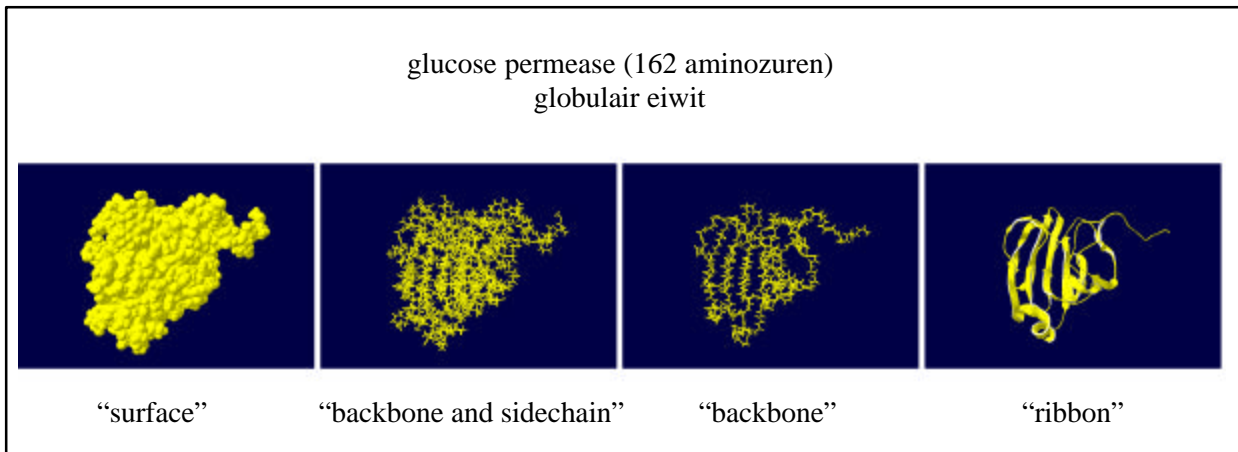
Een aminozuur bestaat uit een centraal C atoom (C_{α}), waaraan een waterstof (H) atoom, een amino (NH_2) groep, een carboxyl ($COOH$) groep en een variabele (R) groep is gebonden. In principe zijn voor de R groep (ook wel zijketen genaamd) veel variaties mogelijk, maar in al het leven op aarde worden maar 20 verschillende aminozuren gebruikt.



In eiwitten zijn de aminozuren met elkaar verbonden via een peptideband, die gevormd is door reactie van de carboxylgroep van het ene aminozuur met de aminogroep van het volgende aminozuur. Door het aan elkaar koppelen van aminozuren ontstaan polypeptides.

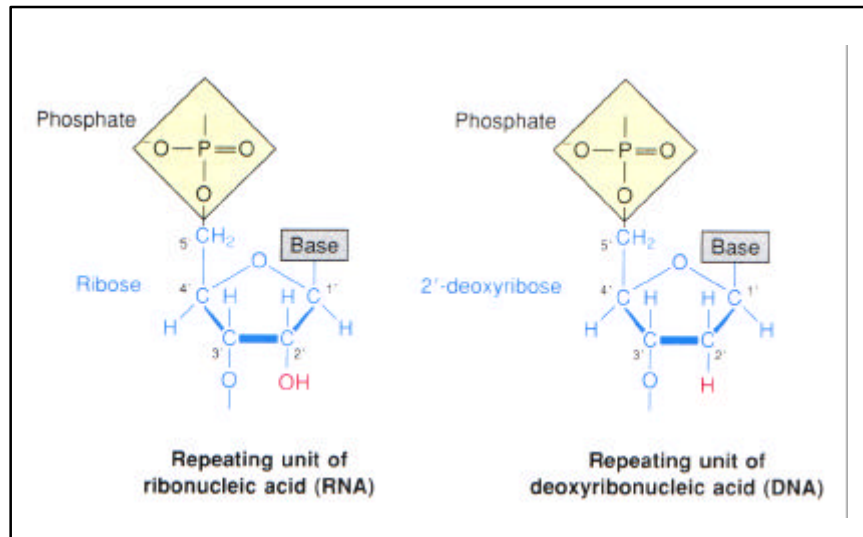


Doordat de functionele groepen van de diverse aminozuren vervolgens zwakke interacties met elkaar aangaan (waterstofbruggen, zoutbruggen, van der Waals interacties, hydrofobe interacties) ontstaat een zeer specifieke 3-dimensionale structuur van het eiwit. De aminozuurvolgorde dicteert dus hoe uiteindelijk een eiwit 3 dimensionaal wordt gevouwen en deze 3 dimensionale structuur bepaald vervolgens weer de activiteit van het eiwit.



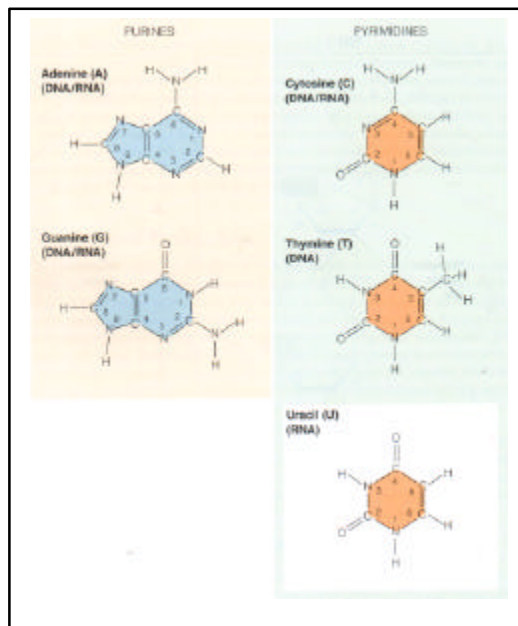
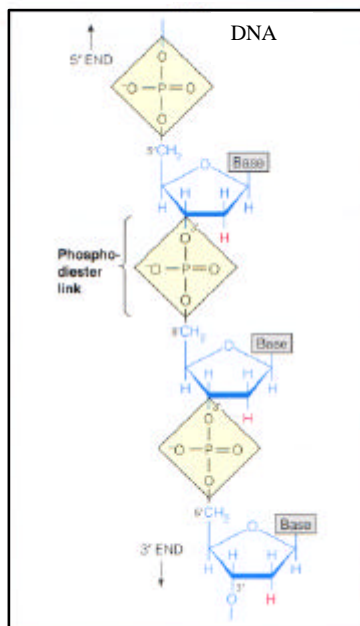
7. Nucleïnezuren

Er zijn in de levende cel 2 soorten nucleïnezuren: ribonucleïnezuur (RNA) en desoxyribonucleïnezuur (DNA). Beide nucleïnezuren zijn polymeren waarvan nucleotiden de monomere bouwstenen vormen. Nucleotiden bestaan uit een ribose molecuul (in het geval van RNA) of een desoxyribose (in het geval van DNA) waaraan op de C1 positie een base is gebonden en aan de C5 positie een fosfaat.



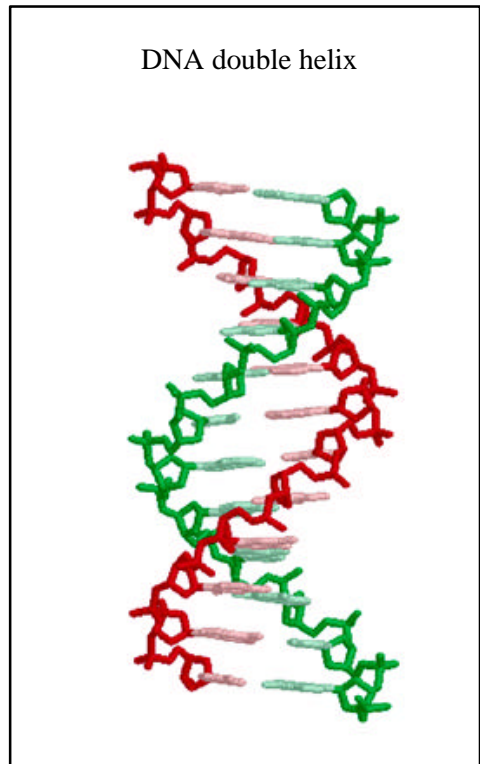
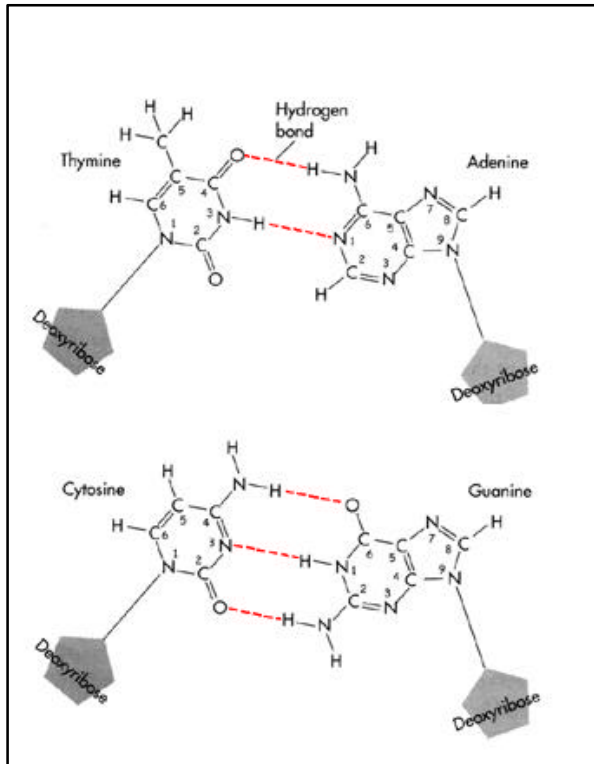
De nucleotiden zijn onderling met elkaar verbonden via een fosfodiester band tussen een hydroxyl groep (op de C3 positie) van het ene nucleotide en de fosfaatgroep van het volgende nucleotide. Er zijn 4 verschillende monomeren in DNA en RNA, elk met een andere base.

In DNA treffen we de basen adenine (A), guanine (G), cytosine (C) en thymine (T) aan. In RNA bevindt zich ook A, G en C, maar in plaats van thymine is uracil (U) aanwezig. De A en G basen worden purines genoemd en de C, T en U basen pyrimidines.

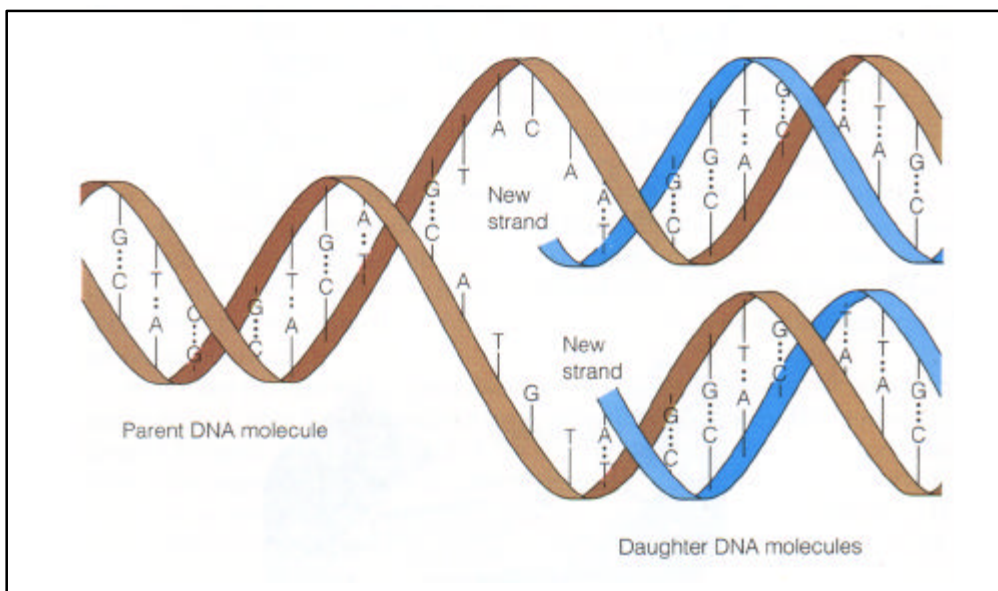


De verschillende typen basen kunnen op zeer specifieke manier via waterstofbruggen met elkaar paren, de G altijd met C en de A altijd met T (in DNA) of U (in RNA). Deze paring vormt de basis

van een zeer belangrijke eigenschap van het DNA: de mogelijkheid om een exacte kopie van het molecuul te maken, een voorwaarde voor “leven”.



De structuur van DNA is een dubbele helix waarbij twee polymeerstrengen om elkaar heen gewonden zitten, bij elkaar gehouden door basenparing. Wanneer een DNA molecuul dupliceert worden de twee strengen van elkaar gescheiden en tegenover elke streng wordt een nieuwe DNA streng gesynthetiseerd die complementair is aan de oude streng. Op deze wijze ontstaan twee identieke DNA moleculen.

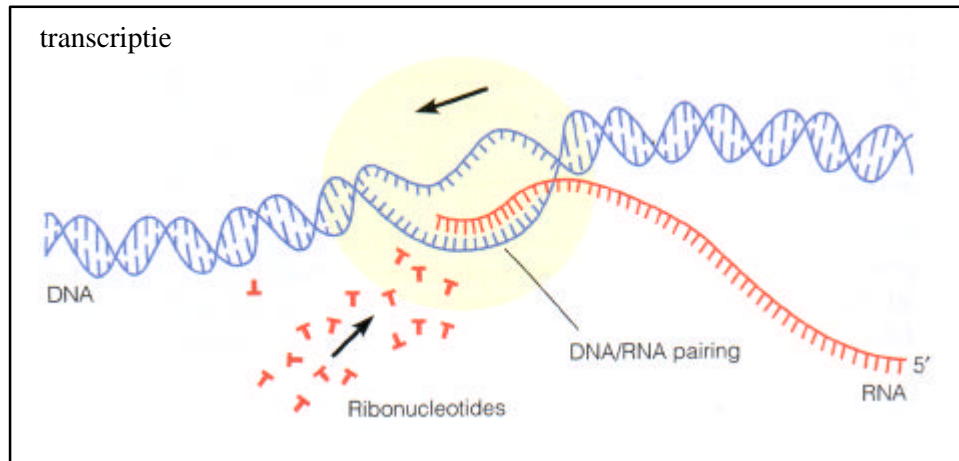


8. De erfelijke informatie

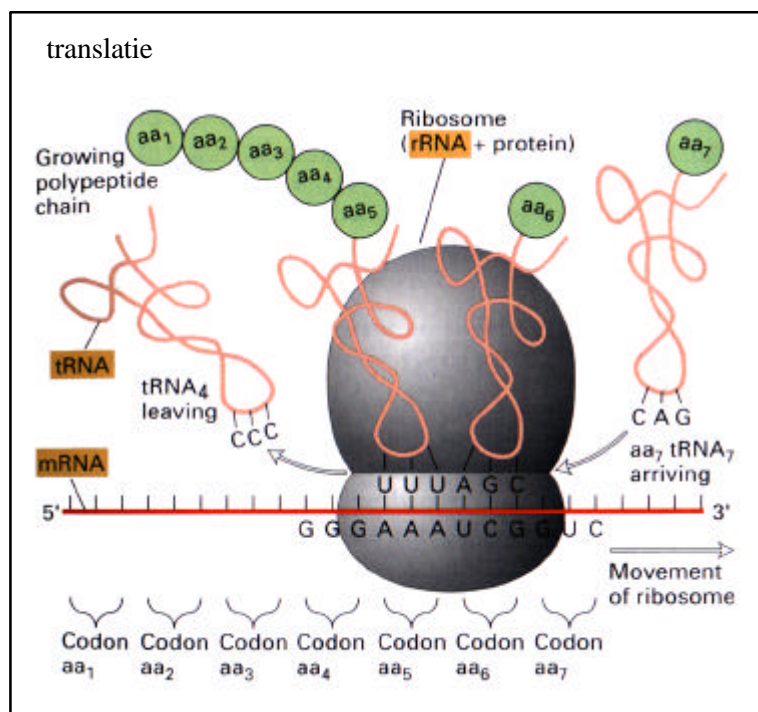
In de primaire structuur van het DNA zit de erfelijke informatie opgeslagen. Dat wil zeggen dat de base volgorde in het DNA dicteert wat de aminozuur volgorde in de eiwitten zal zijn. Voor het

vertalen van deze informatie fungeert RNA als intermediair. Het gedeelte van het DNA dat codeert voor 1 bepaald eiwit wordt gen genoemd. Voor het omzetten van informatie van een gen naar een eiwit zijn 2 stappen nodig.

1. Het maken van een RNA kopie van het betreffende gen (transcriptie). De synthese van RNA is vergelijkbaar met die van DNA, met het verschil dat er maar 1 streng gesynthetiseerd wordt.



2. Het aflezen van het RNA door complexe eiwit structuren, de zgn. ribosomen (translatie). Hierbij doet zich een fundamenteel probleem voor: eiwitten bestaan uit 20 verschillende aminozuren, maar er zijn slechts 4 verschillende basen in RNA (en DNA). De ribosomen “lezen” daarom niet de individuele basen, maar codons bestaande uit een serie van 3 basen. Elk codon codeert voor een specifiek aminozuur. Aangezien er bij een serie van 3 basen 64 mogelijke codons zijn, kan een aminozuur door verschillende codons gecodeerd worden.



Voor de uiteindelijke synthese van eiwit zijn tRNA moleculen nodig die ervoor zorgen dat het juiste aminozuur bij het juiste codon terechtkomt, waarna in de ribosomen de peptideband wordt gevormd.

8. Hoeveel genen zijn er nodig voor het leven?

Van een aantal organismen is de sequentie van het totale genoom bekend. Uit deze sequentie kan afgeleid worden hoeveel genen elk van deze organismen nodig heeft voor zijn bestaan.

organisme	totaal DNA (bp)	(geschat)aantal genen
E.coli (bacterie)	4.6×10^6	4288
S.cerevisiae (gist)	12×10^6	6340
D.melanogaster (vlieg)	120×10^6	13000
C.elegans (worm)	97×10^6	18000
A.thaliana (plant)	115×10^6	26000
H.sapiens (mens)	3.2×10^9	35000

Het kleinst bekende organisme is de bacterie *Mycoplasma genitalum*. Het totale DNA van dit organisme bedraagt slechts 580,000 bp en codeert voor 470 genen. Geschat wordt dat van deze genen er een aantal “overbodig” zijn en dat de bacterie ook kan leven als “minimaal organisme” met 265-350 genen.

9. Het ontstaan van het leven

Er zijn een groot aantal argumenten aan te voeren dat al het leven op aarde ontstaan is uit dezelfde allereerste meest primitieve vorm van leven. Ten eerste gebruiken alle levende cellen nucleïnezuren en eiwitten voor hun bestaan. Bovendien zijn alle eiwitten opgebouwd uit dezelfde 20 verschillende aminozuren. Maar nog veel belangrijker is dat de code in het DNA (en RNA) universeel is, hetgeen wil zeggen dat bij elke vorm van leven de verschillende codons voor dezelfde aminozuren coderen. Wanneer we echter ons proberen voor te stellen hoe de eerste levensvorm er uit zag, belanden we bij een bekend “kip of ei probleem”: wat was er eerder, de nucleïnezuren of de eiwitten. Immers DNA en RNA zijn nodig om eiwitten te synthetiseren, maar enzymen (eiwitten) zijn nodig om DNA en RNA te synthetiseren.

Een eerste aanwijzing dat aminozuren aan de basis van het leven zouden kunnen staan kwam van een experiment uitgevoerd door Stanley Miller in 1953. Hij nam een mengsel van methaan, ammonia, watersof en water en liet hierin herhaalde elektrische vonken overslaan. Hiermee probeerde hij na te bootsen wat het effect zou zijn van bliksem op de vroege aardse atmosfeer. Na enkele dagen bleek 15% van het methaan omgezet in organische verbindingen waaronder een groot aantal aminozuren zoals we ze vandaag in eiwitten aantreffen. Later werd aangetoond dat het mogelijk was aan bv een klei oppervlak aminozuren te laten polymeriseren. Het grootste probleem van de “eiwit-eerst” hypothese is echter dat eiwitten absoluut het vermogen missen tot zelf-duplicatie, een eigenschap die de nucleïnezuren wel bezitten.

De zgn abiotische experimenten van Miller vonden veel navolging. Door de gas samenstelling en condities te wijzigen bleek men in staat om ook een aantal andere organische moleculen te kunnen verkrijgen uit anorganische materie. Juan Oro was bv als eerste in staat om in 1961 uit een mengsel van waterstofcyanide (HCN), ammonia (NH₃) en water de base adenine te krijgen, een van de onderdelen van nucleïnezuren. Een groot probleem van de “nucleïnezuren-eerst” hypothese was echter dat het onmogelijk leek dat nucleïnezuren zouden kunnen dupliceren zonder de hulp van enzymen. De grote doorbraak kwam toen Sidney Altman and Thomas Cech in 1983 ontdekten dat RNA enzymatische activiteit kan hebben (een zgn ribozym). Deze eerst ontdekte ribozymen waren in staat om de keten van bestaande RNA moleculen te verbreken en weer te ligeren hetgeen het idee versterkte dat de allereerst levende wereld een “RNA-wereld” was. In deze RNA-wereld zouden dan in een later stadium eiwitten hun intrede hebben gedaan. In eerste instantie zouden ribozymen de koppeling van aminozuren gekatalyseerd hebben, totdat er eiwitten ontstonden die deze rol konden overnemen. Recente aanwijzingen dat de vorming van peptidebanden in een ribosoom gekatalyseerd worden door een in het ribosoom aanwezig RNA molecuul ondersteunen dit idee. De DNA moleculen zouden als allerlaatste gevormd zijn, mogelijk via een enzymatische “omgekeerde transcriptie” (reverse

transcription) reactie. Ook in de huidige wereld kennen we (virus gecodeerde) enzymen die in staat zijn om van een RNA molecuul een DNA copie te maken.

Zoals hierboven reeds beschreven is het ATP molecuul een belangrijke energie leveraar in alle levende systemen. Het is zeer waarschijnlijk dat dit molecuul al heel vroeg in de evolutie van het eerste leven is ontstaan. Hetzelfde ATP molecuul vormt ook een van de 4 bouwstenen van RNA. Ook dit is een sterk argument om te veronderstellen dat RNA er het eerste was.

Toch is de theorie van een “RNA-wereld” niet algemeen geaccepteerd, en zijn er ook een aantal argumenten tegenin te brengen:

1. Het is tot nu toe nog niemand gelukt om complete nucleotiden op abiotische manier te verkrijgen (de synthese van ribose alleen blijkt al heel moeilijk).
2. RNA is chemisch zeer instabiel.
3. De katalytische activiteiten van RNA lijken zeer beperkt.

Er zijn dus nog veel onduidelijkheden over het ontstaan van leven op aarde. Wanneer we denken aan (al dan niet primitief) leven elders in het heelal lijken twee van de hierboven besproken aspecten een minimaal vereiste:

- a. Een zelfreplicerend molecuul.
- b. Enzymen om dit mogelijk te maken

Uiteraard hoeft dit niet gebaseerd te zijn op hetzelfde principe van nucleïnezuren en eiwitten waaruit het aardse leven bestaat. Interessant is het echter wel dat er meteorieten op aarde zijn gevonden die dezelfde soorten aminozuren bleken te bevatten als die Miller in zijn abiotische experimenten aantrof. Ook basen als adenine en guanine zijn in meteorieten aangetoond. Dat zou kunnen betekenen dat elders in het heelal leven kan zijn ontstaan (of zal gaan ontstaan) dat veel lijkt op het aardse leven. Aan de andere kant kan de meteorieten vondst er op duiden dat het leven helemaal niet op de aarde is ontstaan, maar dat de allereerste levensvorm met een meteoriet is meegelift naar de aarde.