



# GENETICA EN EVOLUTIE

Pearson – Basisboek biologie

VWO Hoofdstuk 3

Linda Grotenbreg (MSc.)

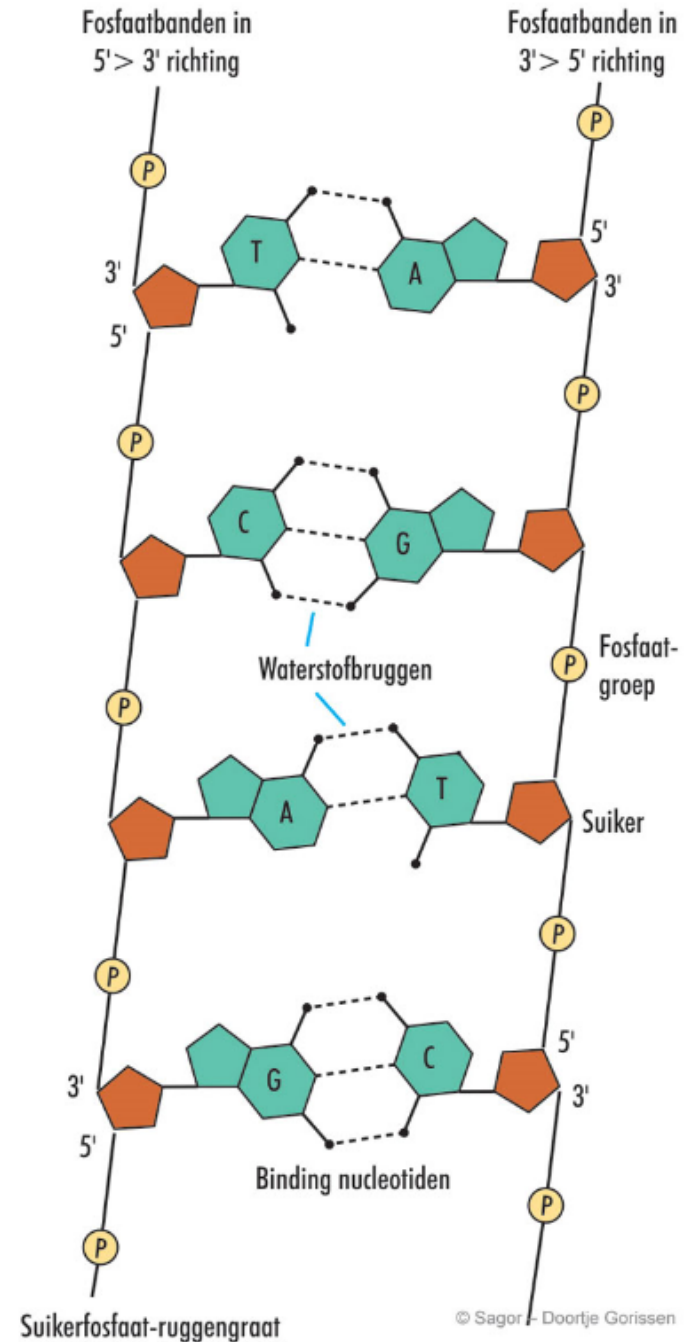
VAN DNA NAAR EIWIT



# **GENETICA EN EVOLUTIE**

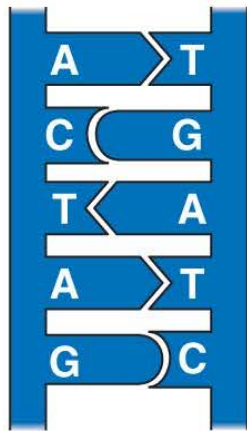
# DNA

- Alle erfelijke informatie ligt opgeslagen in DNA in de vorm van genen.
- Al het DNA van een cel wordt tijdens de S-fase van de celcyclus verdubbeld = DNA-replicatie
  - Het enzym DNA polymerase kan alleen losse nucleotide aan de 3' kant (het uiteinde met de fosfaatgroep) bevestigen – replicatie vind plaats van 3' uiteinde (van moederstreng) naar 5' uiteinde toe

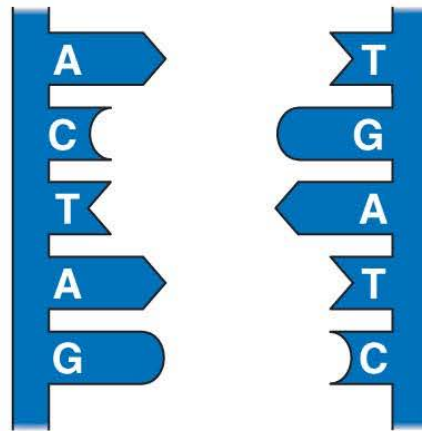


# S-fase: DNA replicatie

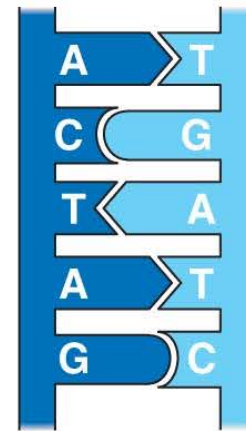
- Voordat mitose begint, vormt elk chromosoom er een tweede draad bij: een nauwkeurige kopie
- DNA replicatie is semi-conservatief



(a) Parent molecule

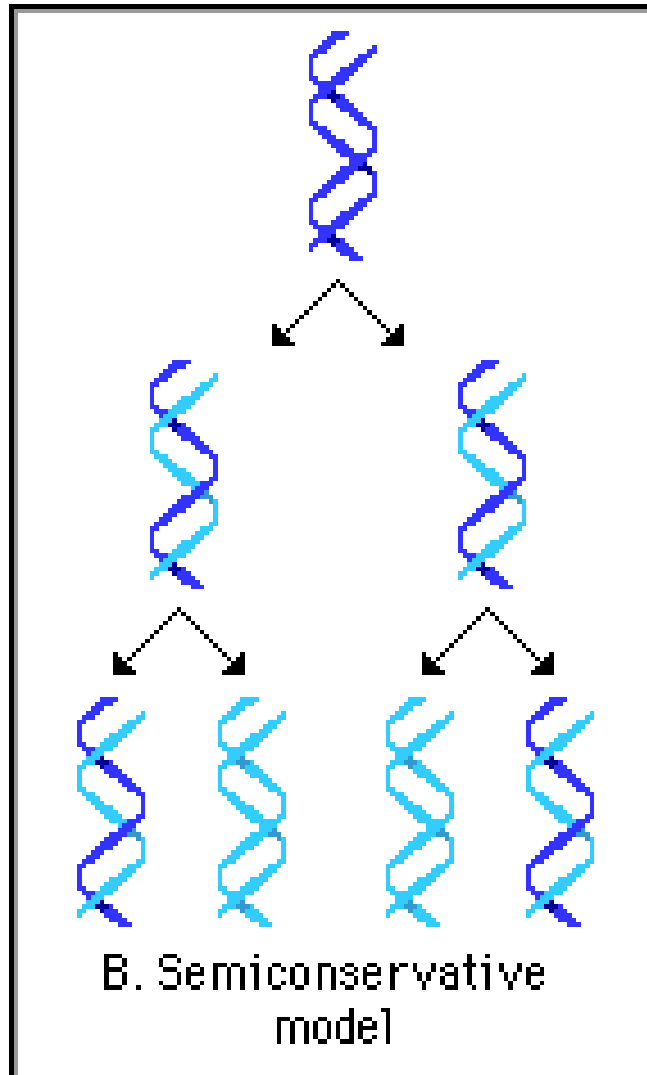


(b) Separation of strands

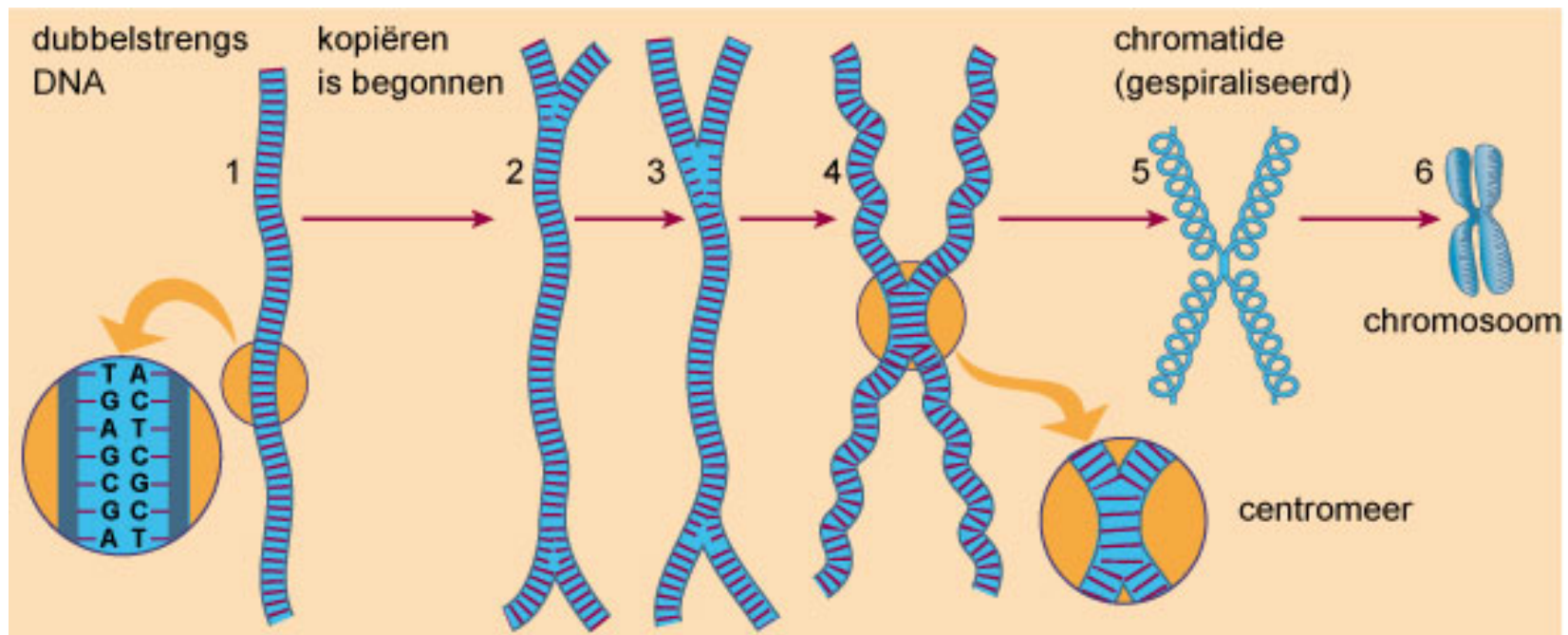


(c) "Daughter" DNA molecules, each consisting of one parental strand and one new strand

# S-phase: DNA replicatie



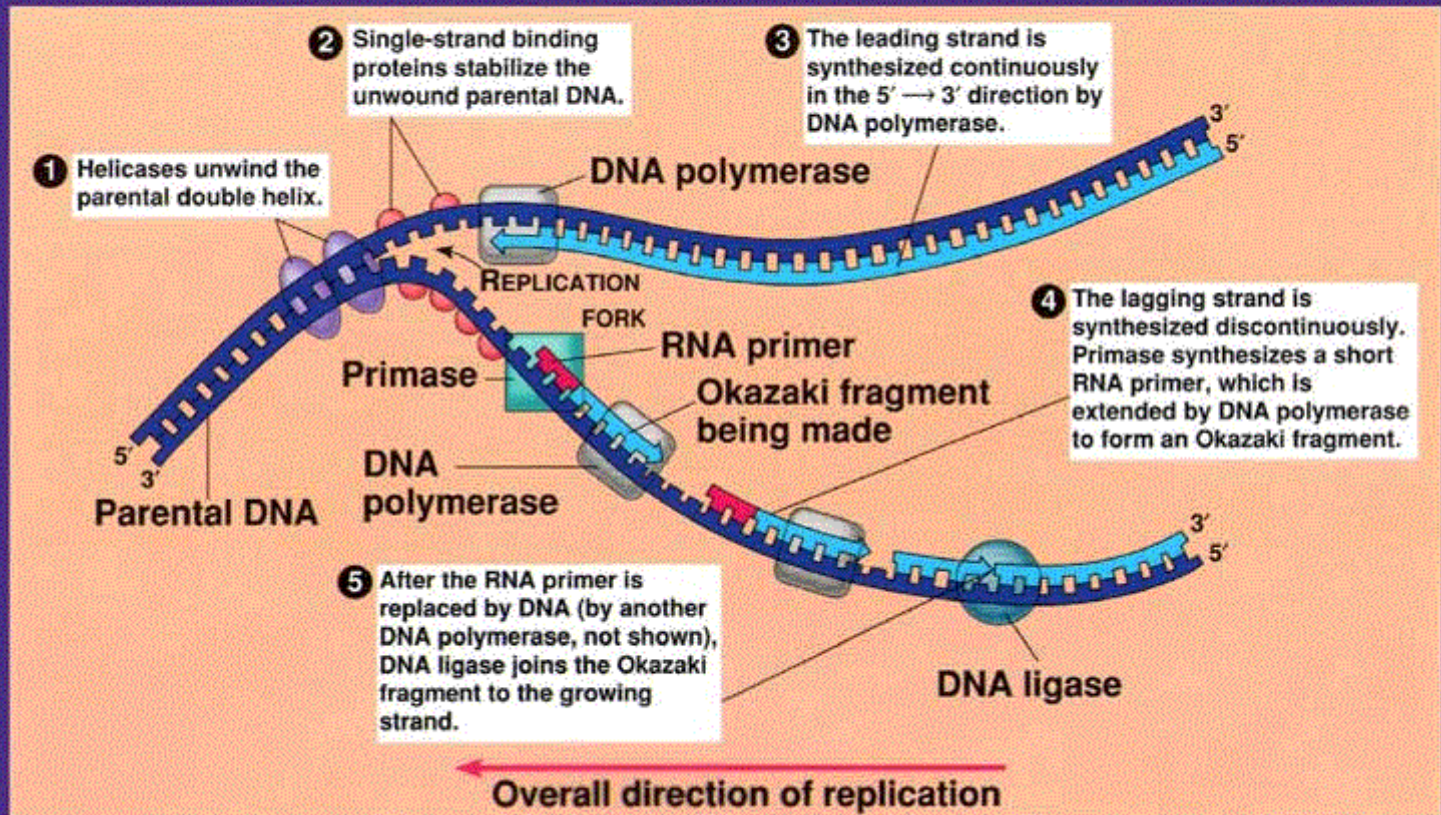
# S-fase: DNA replicatie



# DNA replicatie

[http://www.bioplek.org/animations/moleculaire\\_genetica/dna.html](http://www.bioplek.org/animations/moleculaire_genetica/dna.html)

## A SUMMARY OF DNA REPLICATION



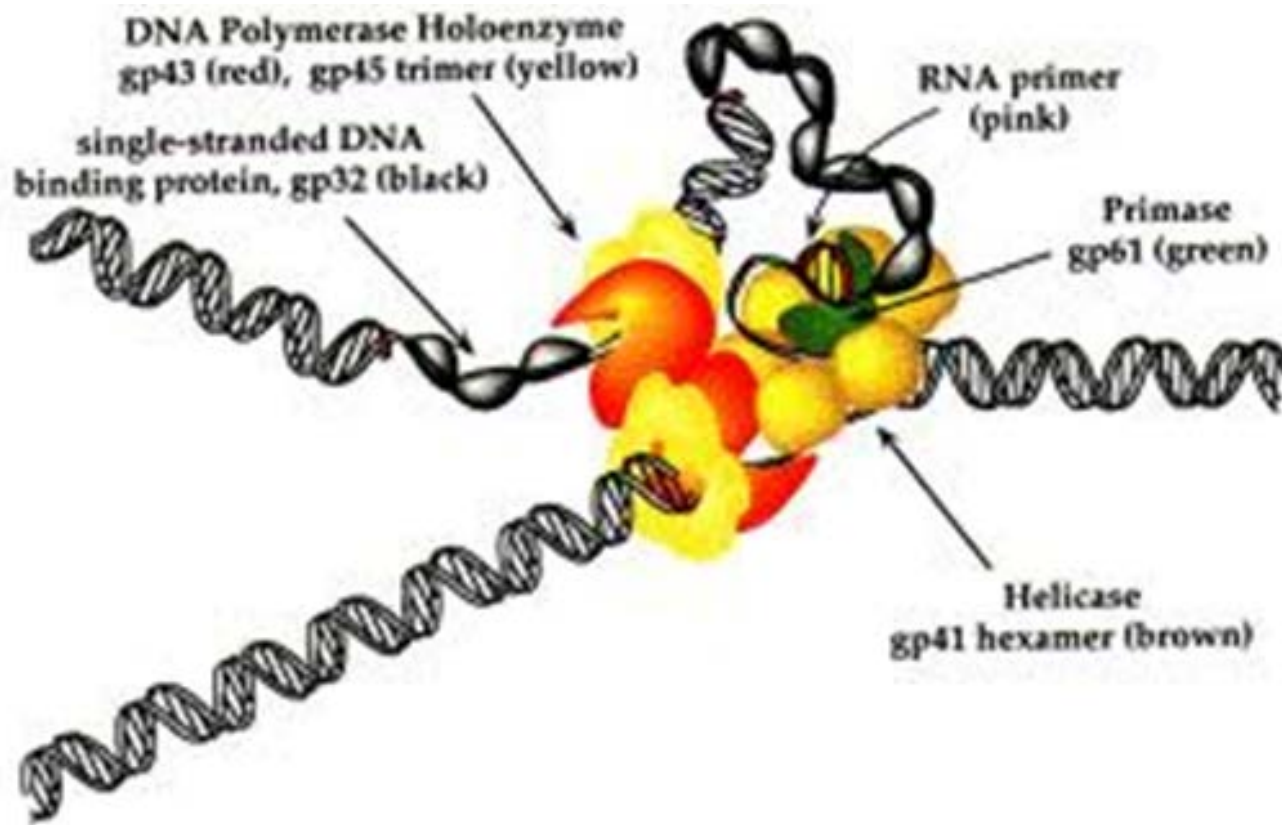
# DNA replicatie

- De eiwitten die betrokken zijn bij DNA replicatie:
- *DNA helicase* – ontwindt de dubbele DNA helix en verbreekt de waterstofbruggen tussen de strengen
- *DNA polymerase* – maakt de complementaire streng aan elke open DNA streng
- *Primase* – maakt RNA primer op de lagging-strand
- *DNA ligase* – bindt de Okazaki fragmenten van de lagging-strand aan elkaar

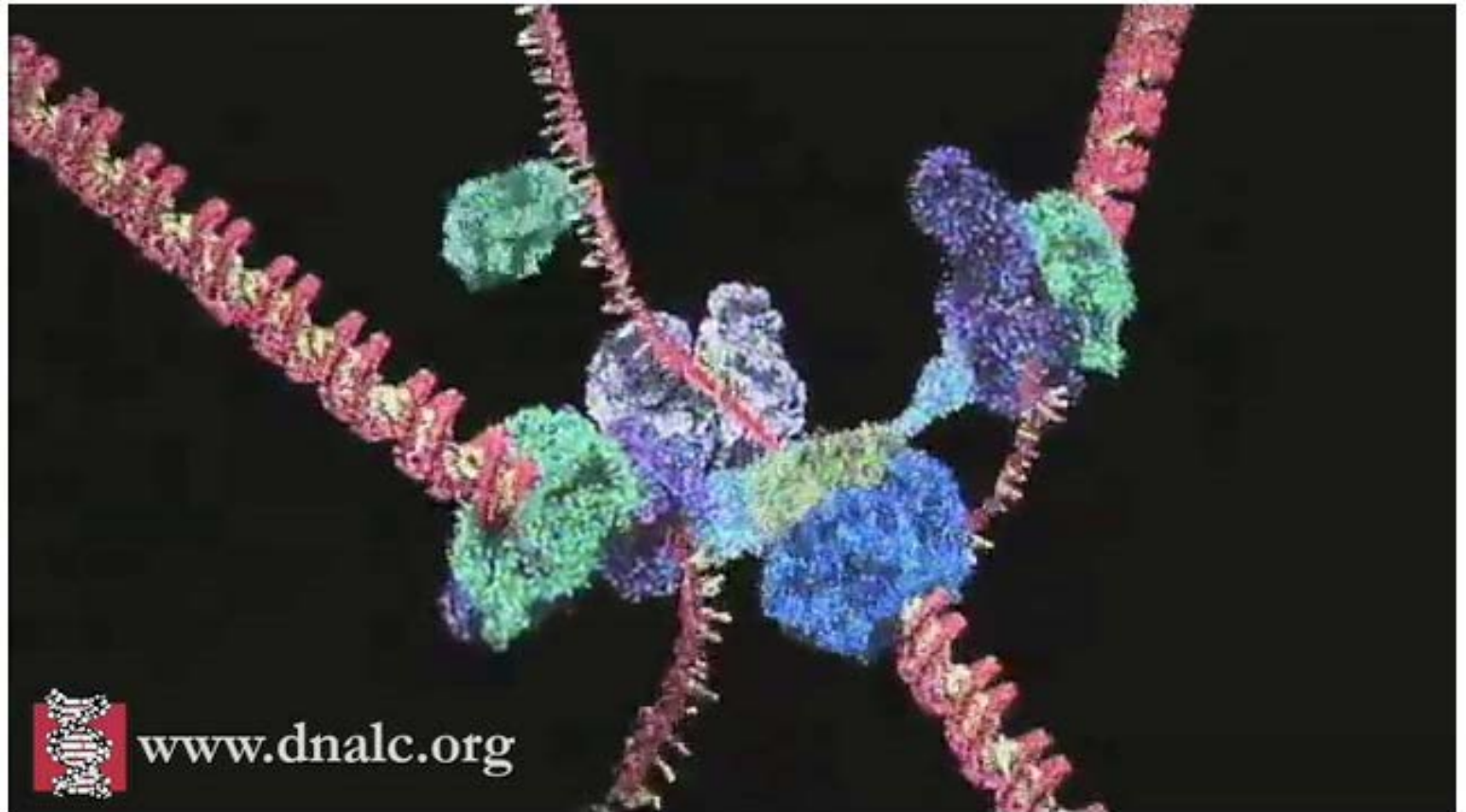


# DNA replicatie

- In werkelijkheid zijn de eiwitten – betrokken bij DNA replicatie – aan elkaar gekoppeld en worden de Okazakifragmenten middels een lus gerepliceerd.

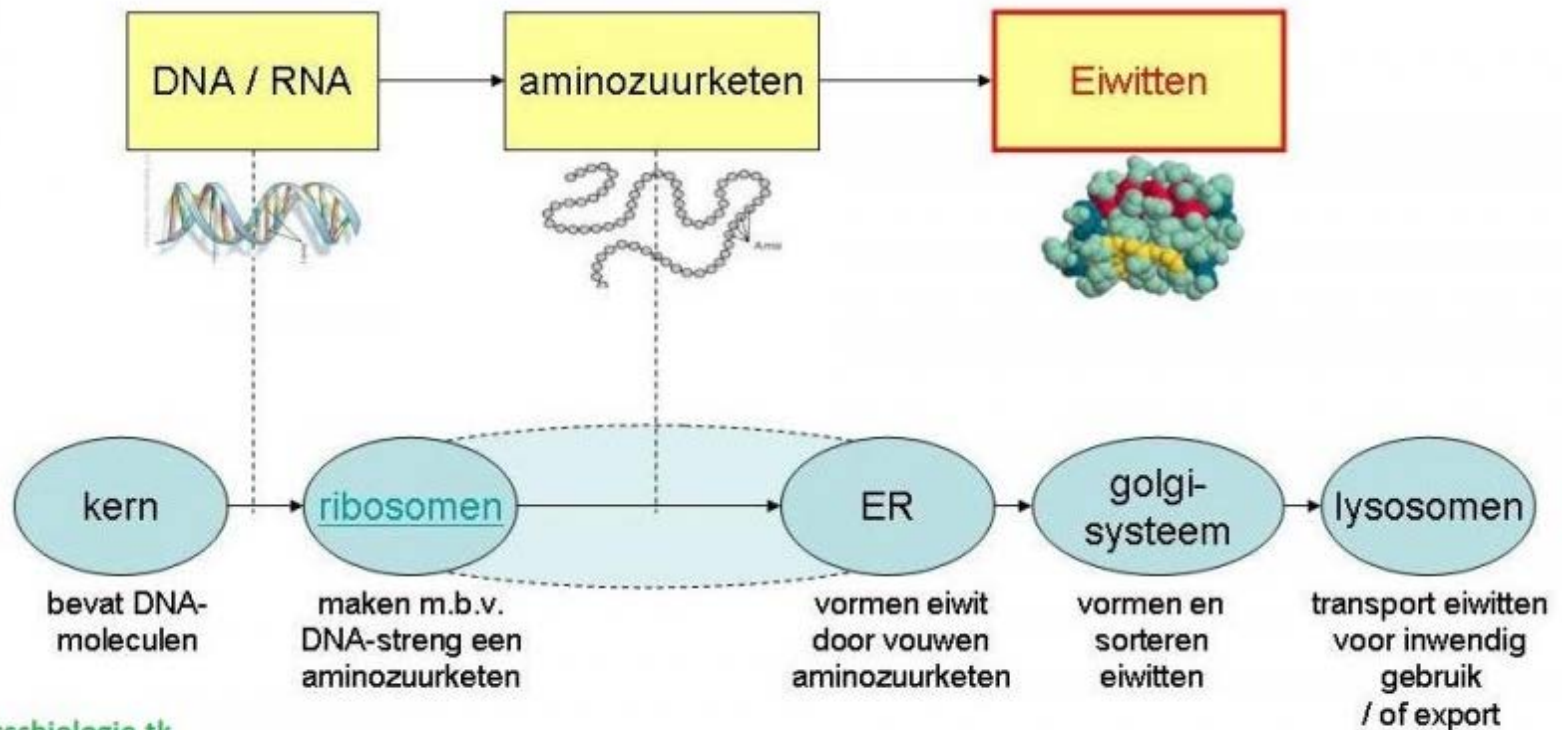


# DNA replicatie



# Van DNA naar eiwit

Doel elke cel: eiwitten maken!

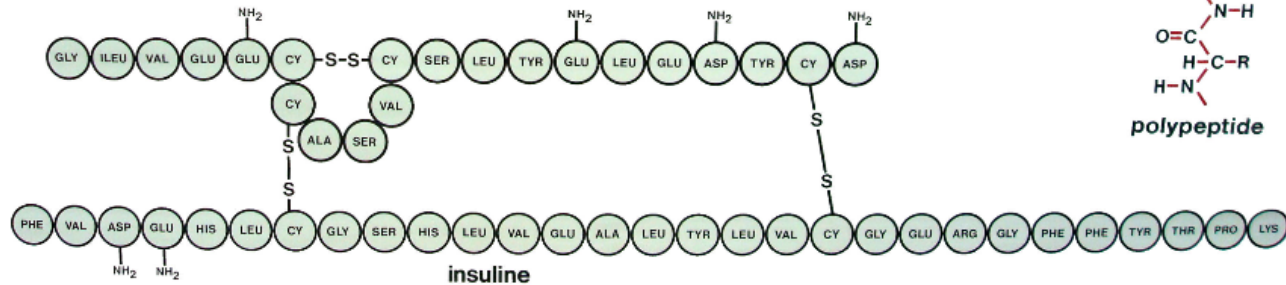
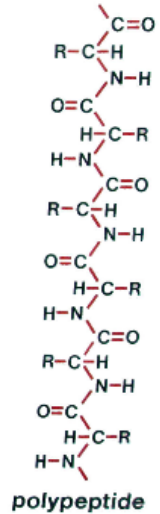
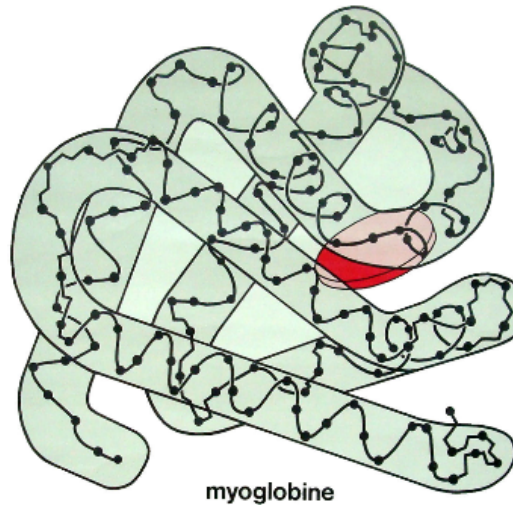
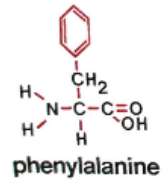
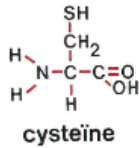
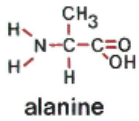
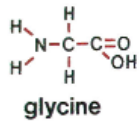
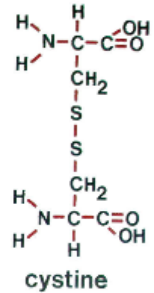
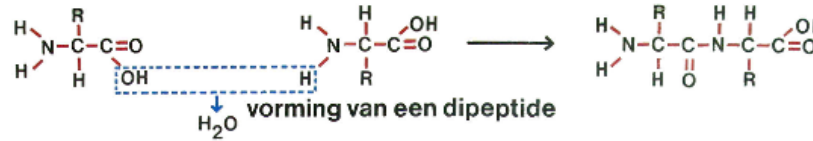
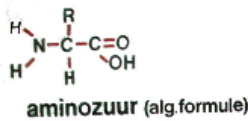


# Van DNA naar eigenschap

- Erfelijke eigenschappen komen tot uiting in het fenotype door de aanwezigheid van bepaalde eiwitten (bijv. enzymen).
  - Een eiwitmolecuul bestaat uit een groot aantal aan elkaar gekoppelde aminozuurmoleculen.
  - In de eiwitten van een mens komen 20 verschillende aminozuren voor.
  - Het aantal en de volgorde van de aminozuren bepalen de eigenschappen en de werking van een eiwitmolecuul.
- Het DNA bevat de 'code' voor elk eiwit = **gen**
  - Aangezien DNA níet de celkern uit kan moet voor elk gen een kopie gemaakt worden wat wél de celkern uit kan (=mRNA)
  - Deze kopie begeeft zich naar ribosomen in het cytoplasma waar het eiwit gemaakt zal worden

# Van DNA naar eigenschap

## EIWITTEN



# Van DNA naar eigenschap

- De synthese van eiwitmoleculen in de ribosomen wordt bepaald door het DNA in de celkern:
  - De volgorde van nucleotidebasen in het DNA bepaalt de volgorde van aminozuren in een eiwitmolecuul.
  - Op de locus van een ingeschakeld gen worden van één van beide nucleotideketens afschriften van het DNA gemaakt: het boodschapper RNA (mRNA) = TRANSCRIPTIE
  - Het boodschapper RNA (mRNA) verlaat de celkern via de kernporiën.
  - Boodschapper RNA (mRNA) brengt in de ribosomen de eiwitsynthese op gang met behulp van transfer RNA (tRNA) = TRANSLATIE

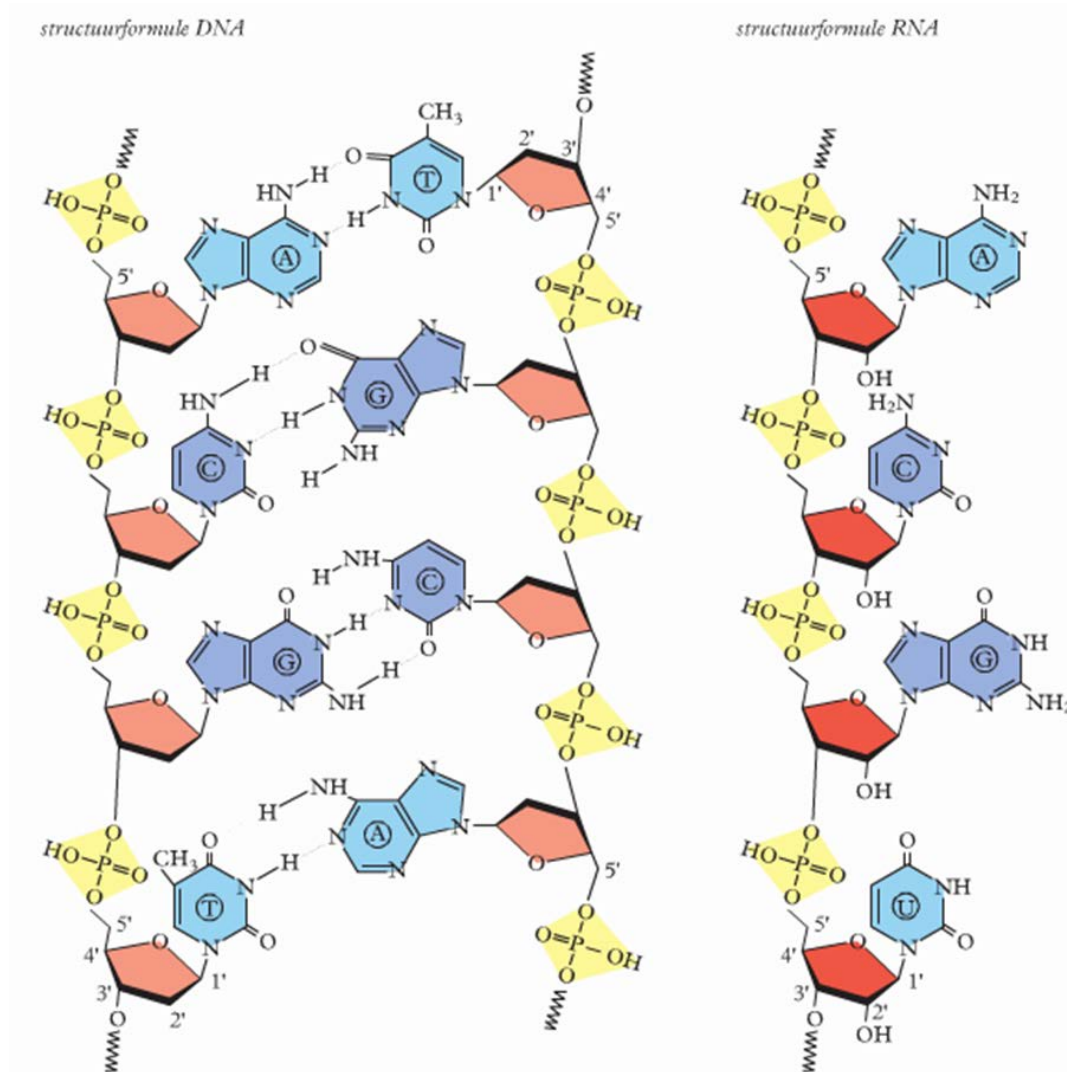
# Verskil tussen DNA en RNA

[http://www.bioplek.org/sheets/sheet\\_dna\\_rna\\_schematisch.html](http://www.bioplek.org/sheets/sheet_dna_rna_schematisch.html)

## Bouw van nucleïnezuren

	DNA (deoxyribonucleïnezuur)	RNA (ribonucleïnezuur)	opmerkingen
stikstof-bevattende basen			
.primidinen (6-ring)	thymine cytosine	uracil cytosine	
.purinen (5+6 ring)	adenine guanine	adenine guanine	
C-5 suiker (pentose)	$\beta$ -D-2-deoxyribose	$\beta$ -D-ribose	
base + suiker = nucleoside			
base + suiker + fosfaat = nucleotide	een reeks gekoppelde nucleotiden	idem	andere nucleotiden: ATP; coënzym-A (CoA); cyclisch AMP (cAMP)
aantal strengen	meestal dubbelstrengs	enkelstrengs	
vormen	dubbele $\alpha$ -helix; $\pm$ 10 nucleotidenparen per winding (l = 3,4 nm)	mRNA; tRNA; rRNA	

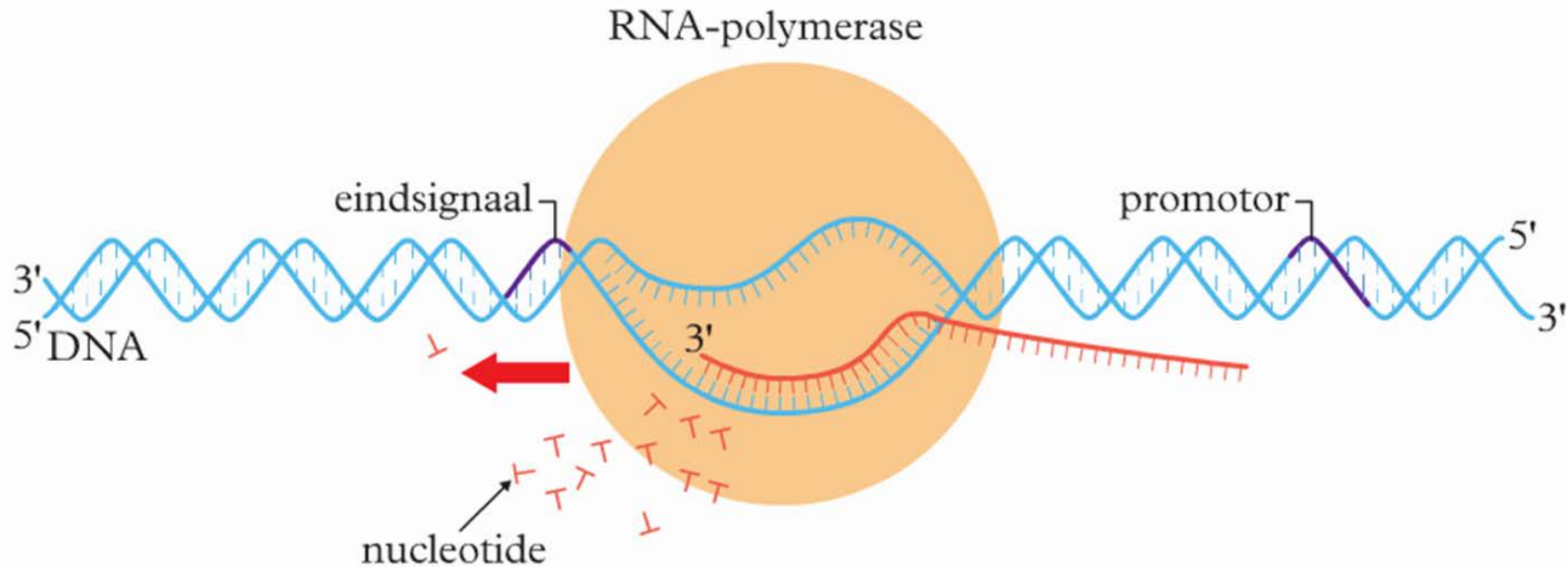
# Verskil tussen DNA en RNA



In de cel: mRNA, tRNA en rRNA

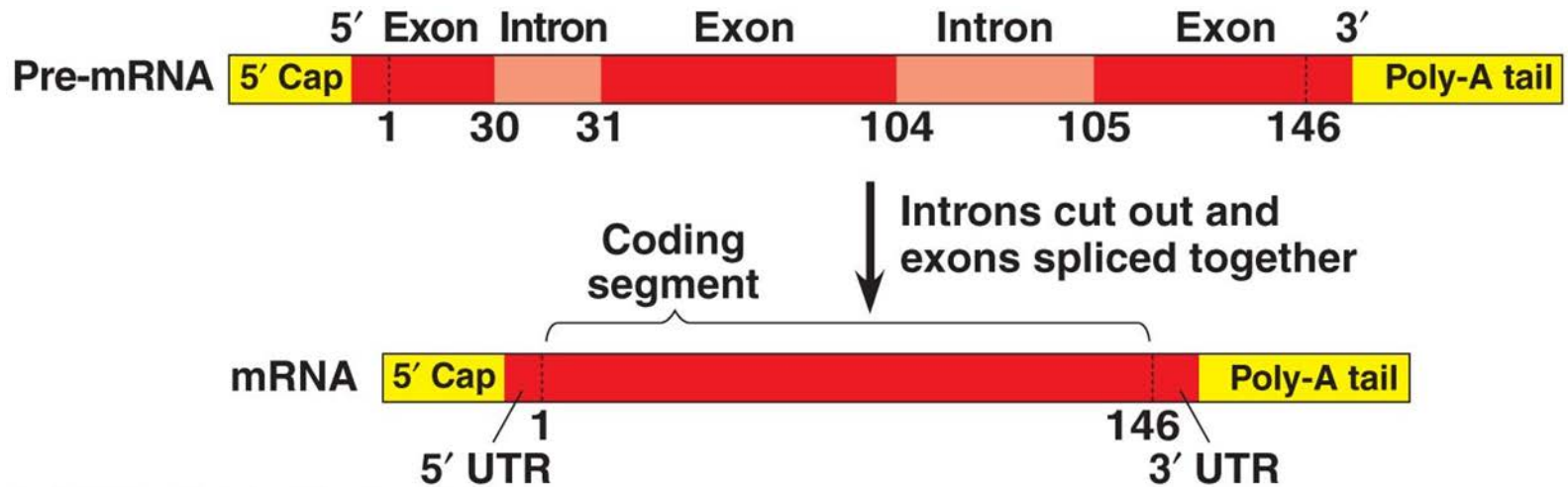


# Transcriptie - van DNA naar mRNA



# Transcriptie - van DNA naar mRNA

- Voordat mRNA de celkern uit kan door de poriën worden er een paar aanpassingen gedaan:



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

[http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/introns.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/introns.html)

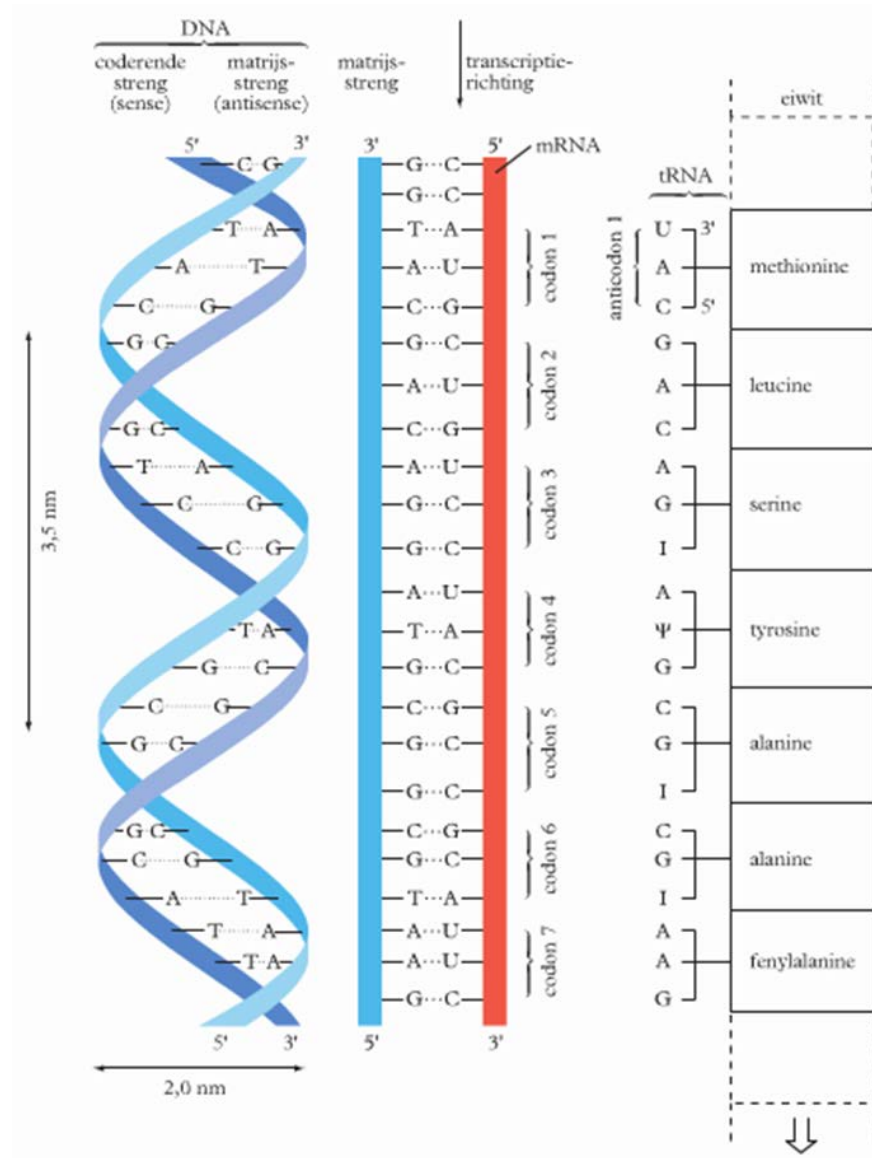
# Transcriptie - van DNA naar mRNA

- De volgorde van nucleotidebasen in een mRNA-molecuul codeert welke aminozuren in een eiwitmolecuul worden ingebouwd (de genetische code).
- Een mRNA-molecuul bevat een groot aantal codons van drie opeenvolgende nucleotiden (triplets).
  - Er zijn 64 verschillende codons.
  - Een mRNA-molecuul begint met een startcodon.
  - 61 mRNA-codons zorgen voor de inbouw van één specifiek aminozuur in een eiwitmolecuul.
  - 3 mRNA-codons kunnen de eiwitsynthese beëindigen (de stopcodons).

# Codering voor aminozuren

	Tweede base is U	Tweede base is C	Tweede base is A	Tweede base is G	
Eerste base is U	UUU	UCU	UAU	UGU	Derde base is U
	UUC	UCC	UAC	UGC	Derde base is C
	UUA	UCA	UAA	UGA	Derde base is A
	UUG	UCG	UAG	UGG	Derde base is G
Eerste base is C	CUU	CCU	CAU	CGU	Derde base is U
	CUC	CCC	CAC	CGC	Derde base is C
	CUA	CCA	CAA	CGA	Derde base is A
	CUG	CCG	CAG	CGG	Derde base is G
Eerste base is A	AUU	ACU	AAU	AGU	Derde base is U
	AUC	ACC	AAC	AGC	Derde base is C
	AUA	ACA	AAA	AGA	Derde base is A
	AUG	ACG	AAG	AGG	Derde base is G
Eerste base is G	GUU	GCU	GAU	GGU	Derde base is U
	GUC	GCC	GAC	GGC	Derde base is C
	GUA	GCA	GAA	GGA	Derde base is A
	GUG	GCG	GAG	GGG	Derde base is G

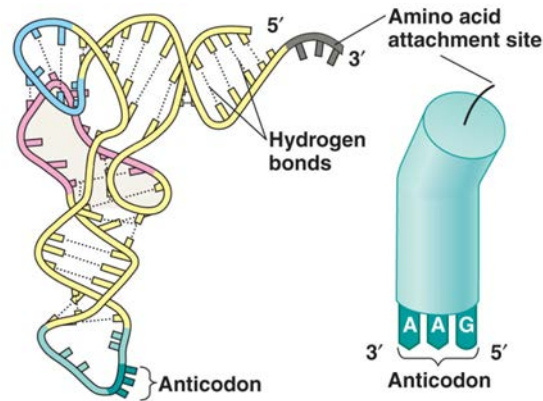
# Transcriptie - van DNA naar mRNA



# Translatie van mRNA naar eiwit

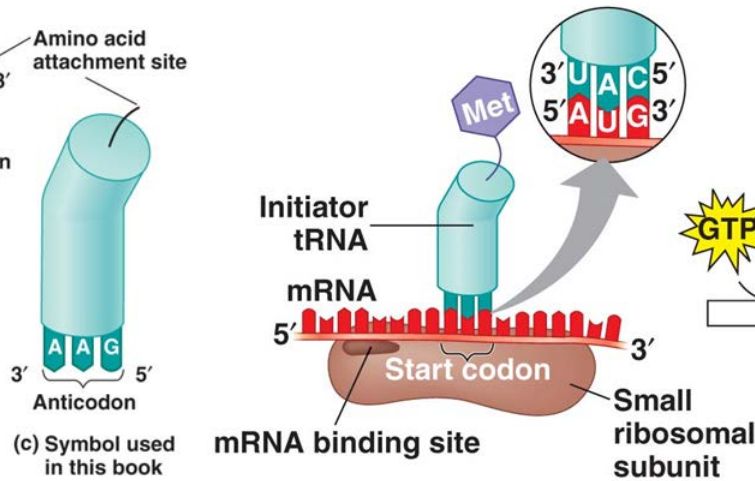
- Een mRNA-molecuul bevat een groot aantal codons van drie opeenvolgende nucleotiden (triplets).
  - Een tRNA-molecuul bevat één anticodon met drie nucleotiden.
  - In het cytoplasma ontstaan tRNA-aminozuurcomplexen.
  - Een mRNA-molecuul wordt met zijn startcodon aan een klein en een groot ribosoomdeel gebonden.
- 
- [http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/t\\_RNA.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/t_RNA.html)
  - [http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/translatienieuw.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/translatienieuw.html)

# Translatie van mRNA naar eiwit



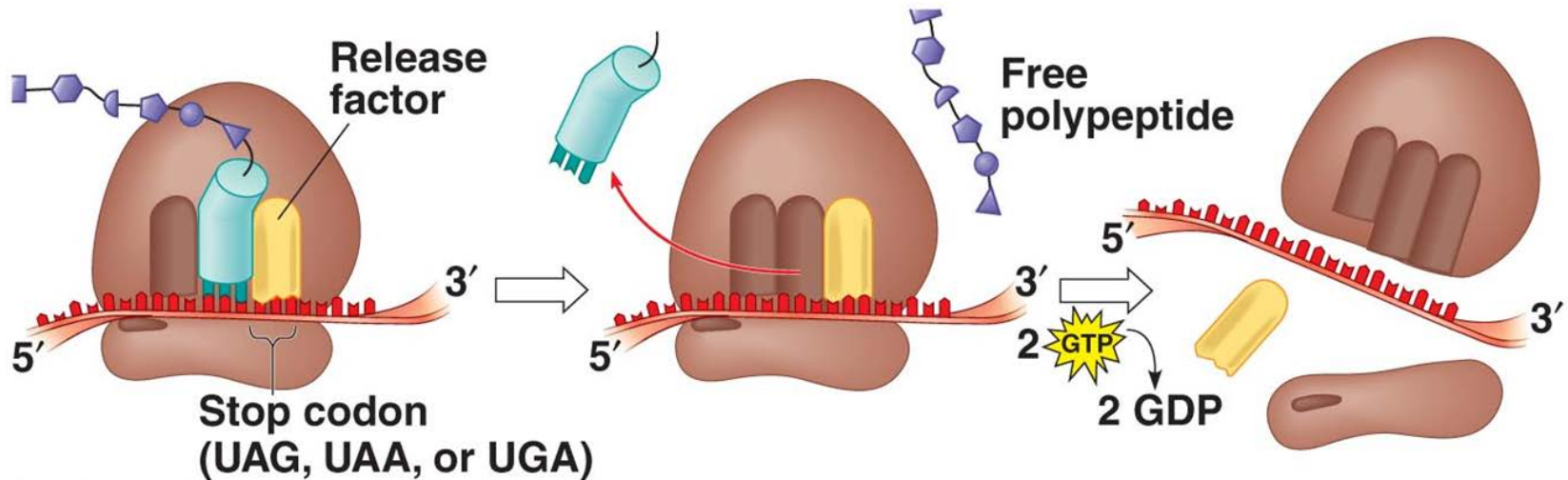
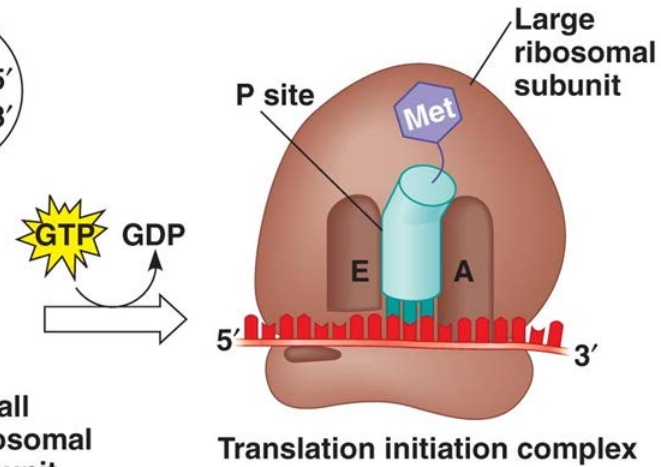
(b) Three-dimensional structure

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.



(c) Symbol used in this book

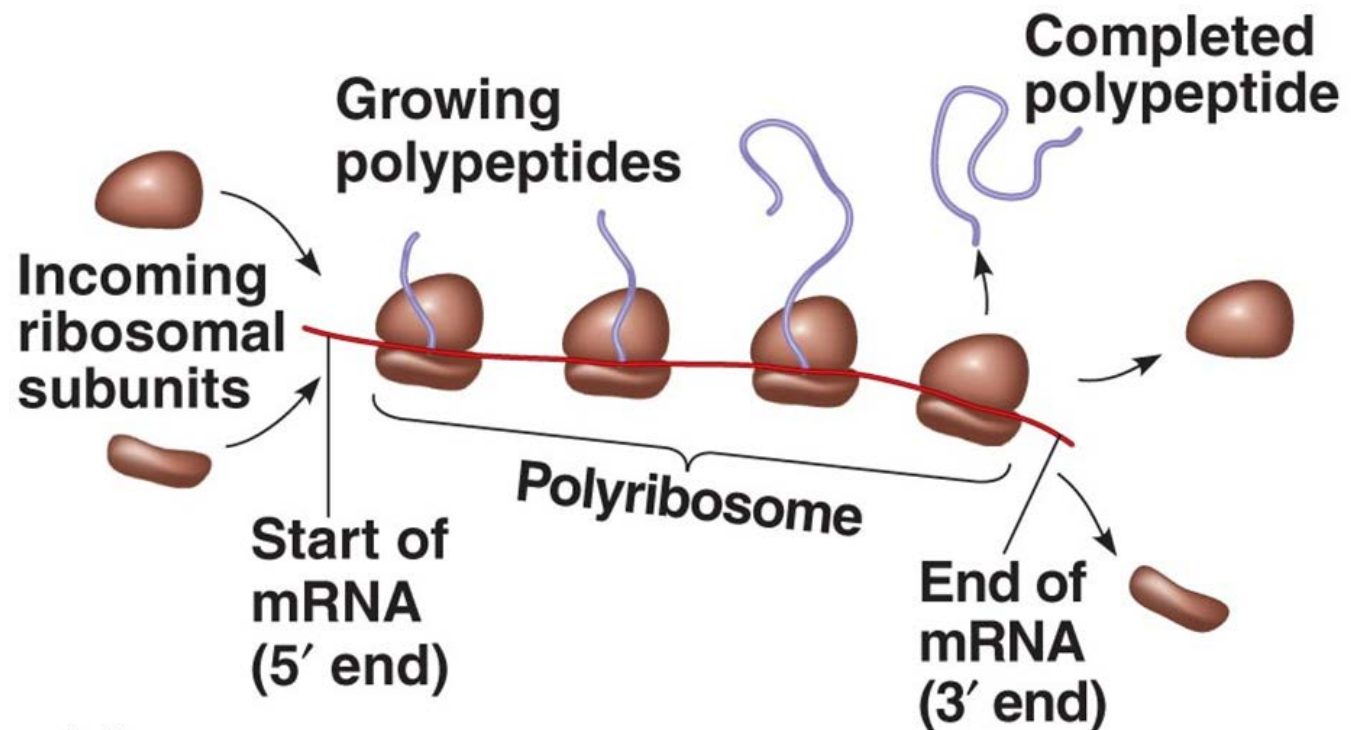
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

# Translatie van mRNA naar eiwit

- Langs één mRNA-molecuul worden verschillende ribosomen gebonden en meerdere aminozuurketens gevormd.



(a)



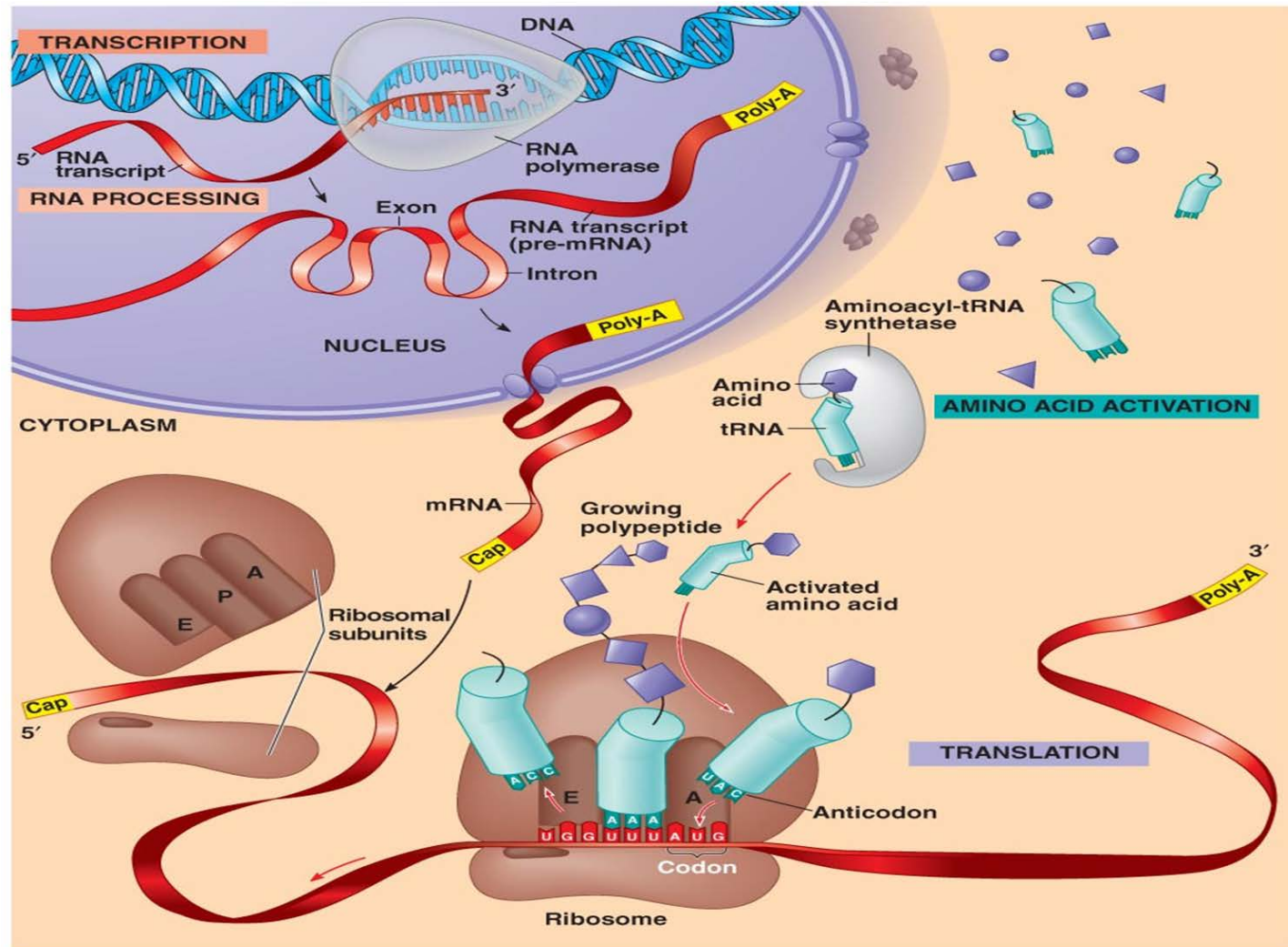
# Via transcriptie, translatie naar eiwit

DNA

RNA

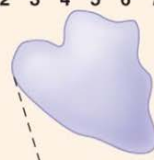
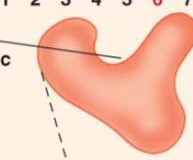
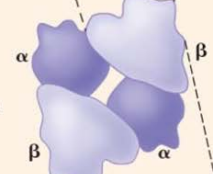
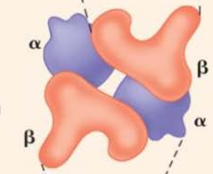

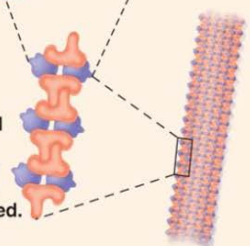
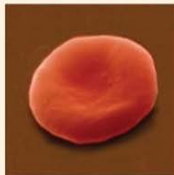

Koppelen  
aminozuren

Eiwit =  
eigenschap



# Van DNA naar eiwit - foutjes

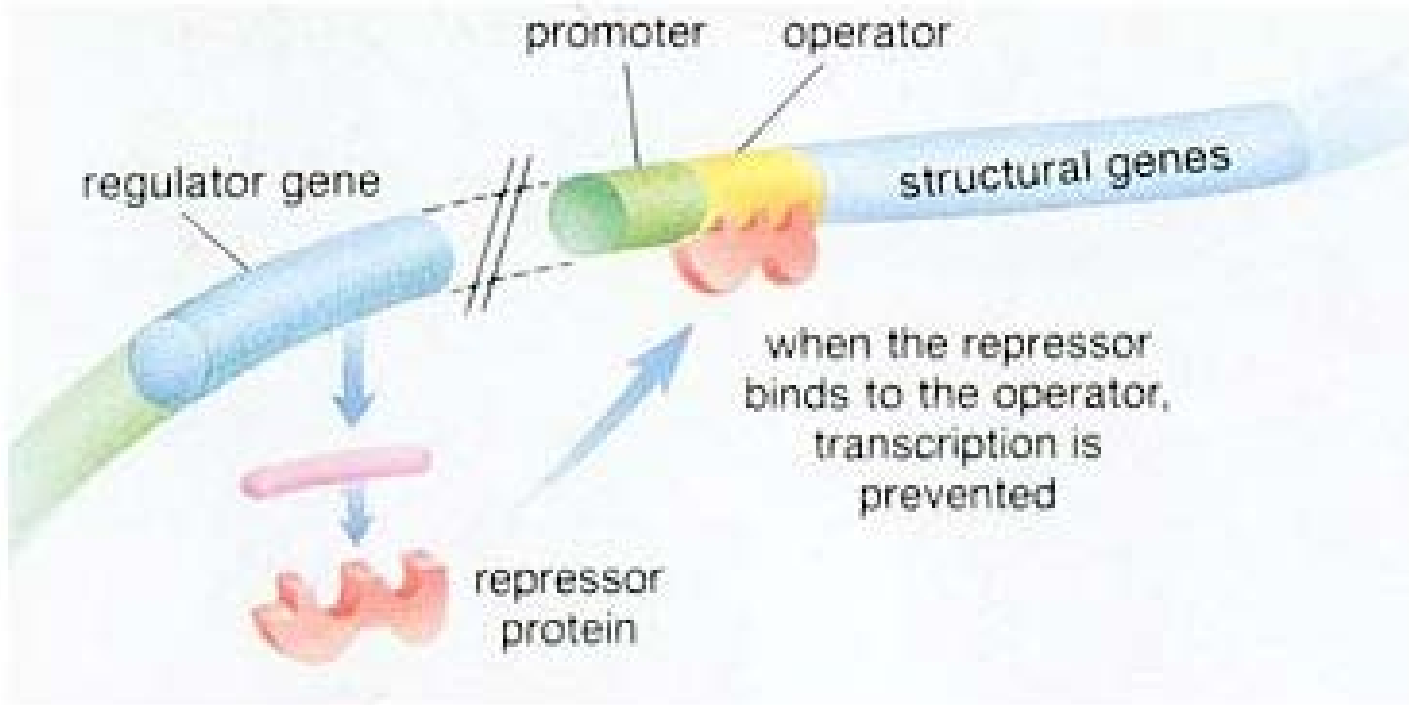
- [http://www.youtube.com/watch?v=yqESR7E4b\\_8](http://www.youtube.com/watch?v=yqESR7E4b_8)

	Normal hemoglobin	Sickle-cell hemoglobin
<b>Primary structure</b>	<p>Val His Leu Thr Pro Glu Glu</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p>	<p>Val His Leu Thr Pro Val Glu</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p>
<b>Secondary and tertiary structures</b>	 <p>β subunit</p>	<p>Exposed hydrophobic region</p>  <p>β subunit</p>
<b>Quaternary structure</b>	<p>Normal hemoglobin (top view)</p>  <p>α β</p>	<p>Sickle-cell hemoglobin</p>  <p>α β</p>
<b>Function</b>	<p>Molecules do not associate with one another; each carries oxygen.</p> 	<p>Molecules interact with one another and crystallize into a fiber; capacity to carry oxygen is greatly reduced.</p> 
<b>Red blood cell shape</b>	<p>Normal red blood cells are full of individual hemoglobin molecules, each carrying oxygen.</p>  <p>10 μm</p>	<p>Fibers of abnormal hemoglobin deform red blood cell into sickle shape.</p>  <p>10 μm</p>

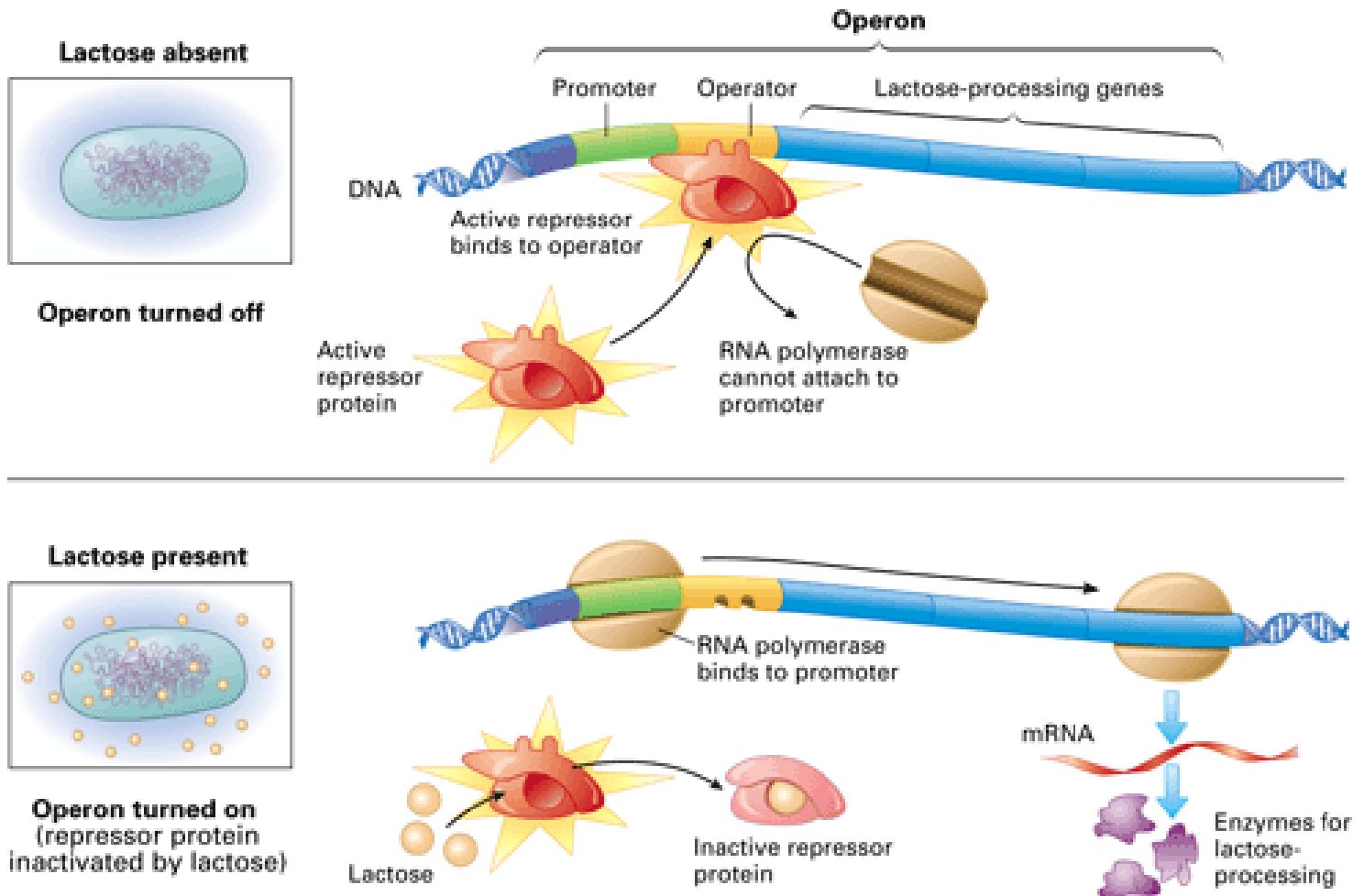
# Aan- en uitschakelen van genen

- Het DNA is in elke cel gelijk, elke cel draagt dus de codes om een héél organisme te maken.
- DNA bevat delen met verschillende functies.
  - Structuurgenen: bevatten informatie voor de synthese van enzymen.
  - Promotor: de plaats waar RNA-polymerase kan starten met de transcriptie, die langs de structuurgenen moet plaatsvinden.
  - Operator: plaats tussen de promotor en de bijbehorende structuurgenen.
  - Regulatorgenen: zorgen voor de synthese van repressoren. Een repressor kan een binding aangaan met een operator. Hierdoor kan RNA-polymerase de structuurgenen niet bereiken.
  - Mastergenen: schakelen vele genen tegelijk aan of uit (vooral tijdens de embryonale ontwikkeling).

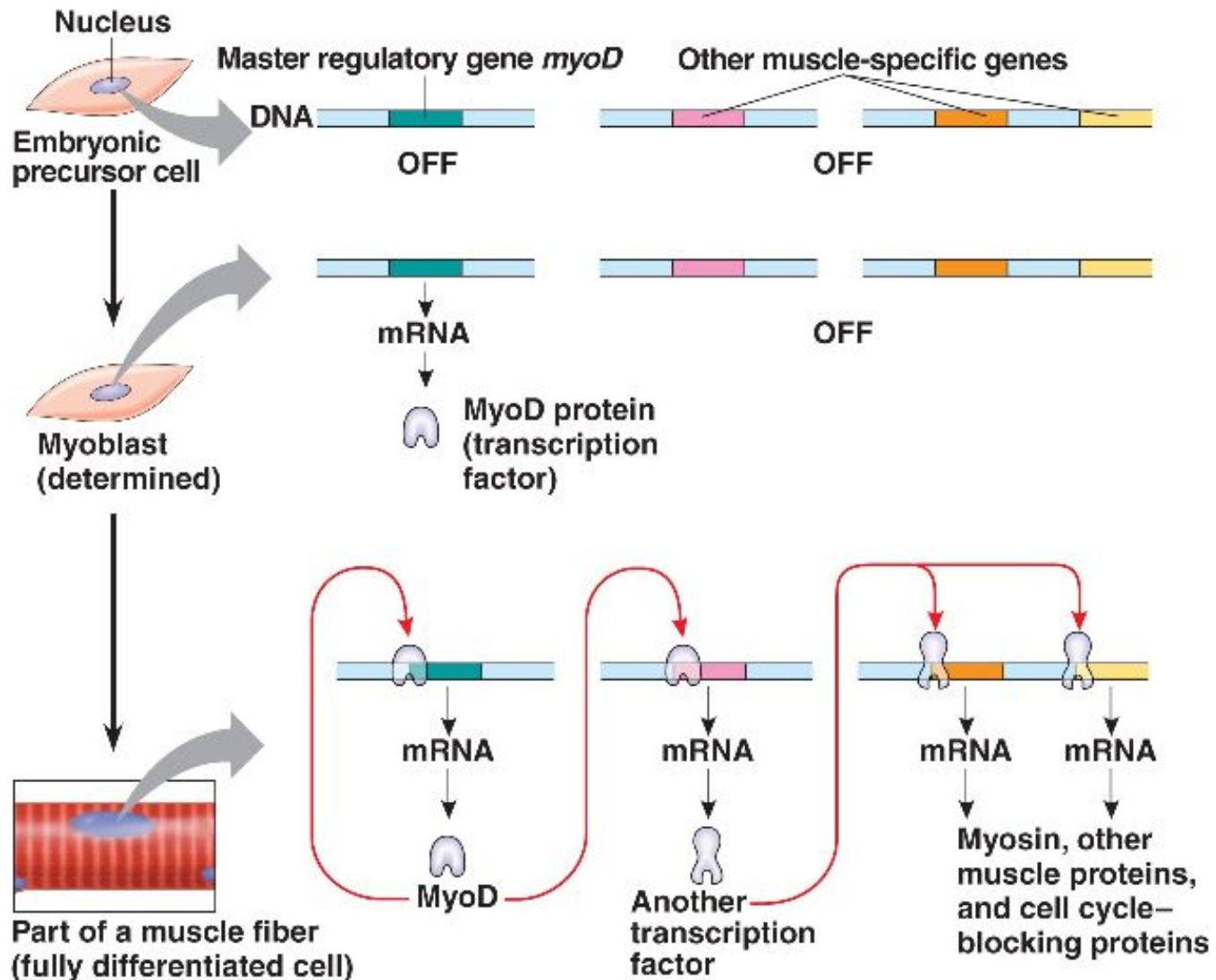
# Aan- en uitschakelen van genen



# Aan- en uitschakelen van genen

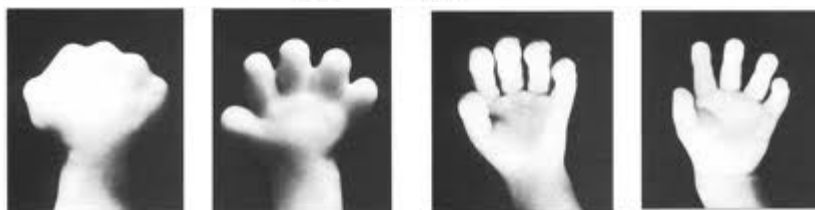
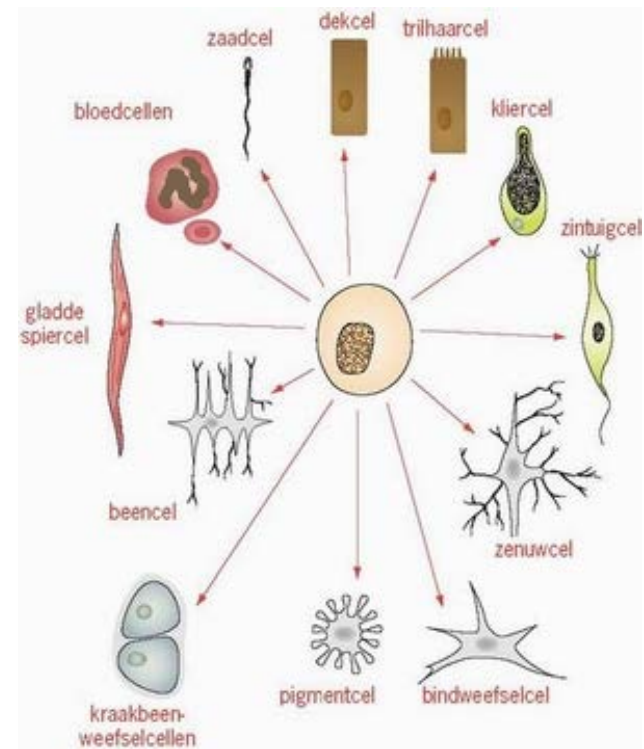
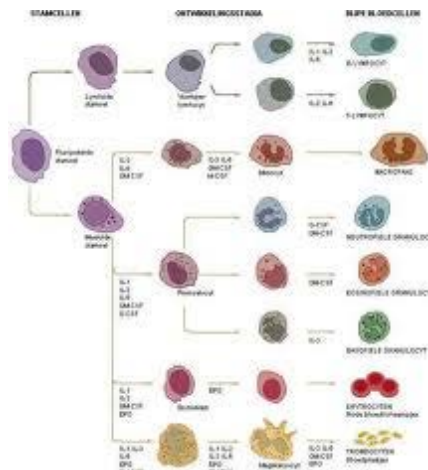
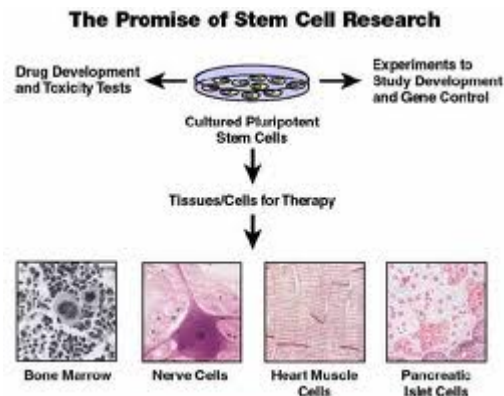


# Aan- en uitschakelen van genen



# Celdifferentiatie en celspecialisatie

- Tijdens ontwikkeling zygote genen actief/inactief, dit leidt tot cel differentiatie en specialisatie onder invloed van inductie (invloed van cellen op elkaar) = determinatie
- Inductie kan ook leiden tot geprogrammeerde celdood = apoptose



Het scheiden van de vingers door apoptose

Mutaties



# **GENETICA EN EVOLUTIE**



# Mutaties

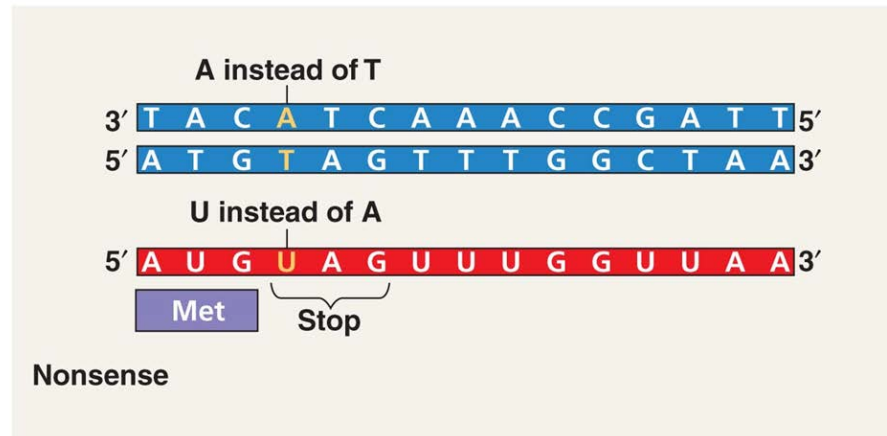
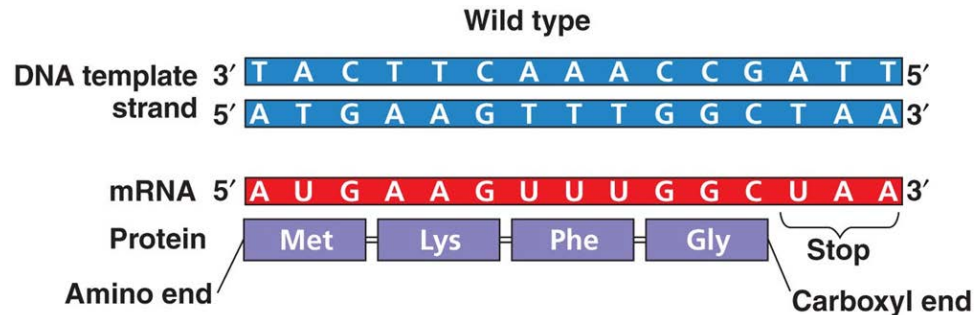
- Mutatie: een plotselinge verandering van het genotype.
- Mutaties hebben meestal geen grote uitwerking, doordat:
  - de meeste (gemuteerde) genen in een cel uitgeschakeld zijn;
  - de meeste gemuteerde allelen recessief zijn;
  - de uitwerking van een mutatie die is opgetreden in een lichaamscel, meestal beperkt blijft tot die ene cel.
- Mutaties kunnen wel een grote uitwerking hebben als ze optreden in een geslachtscelmoeder cel, een geslachtscel, een zygote of een cel van een embryo.
  - Mutaties zijn meestal ongunstig voor het organisme.

# Mutaties

- Mutaties kunnen vaker voorkomen door mutagene invloeden:
  - kortgolvlige straling (bijv. radioactieve straling, röntgenstraling, ultraviolette straling);
  - bepaalde chemische stoffen (bijv. stoffen in sigarettenrook, asbest);
  - virussen

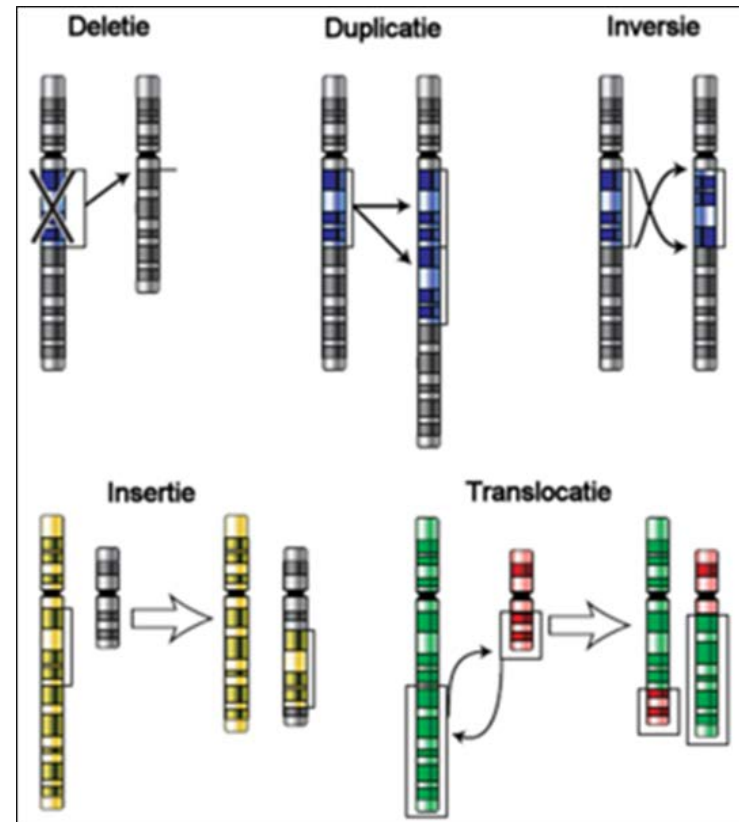
# Mutaties – verschillende soorten

- Puntmutatie (genmutatie): het DNA is op één plaats veranderd.
  - Een of meer stikstofbasen kunnen zijn tussengevoegd, verdwenen of vervangen door andere stikstofbasen.



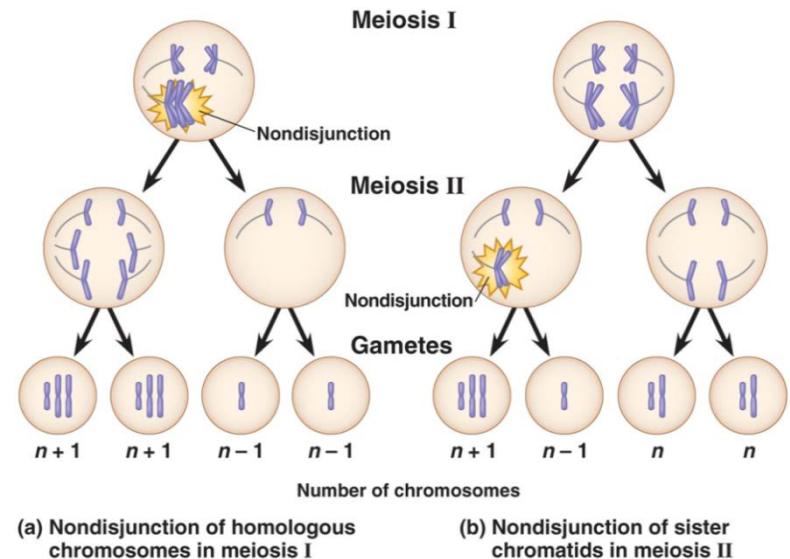
# Mutaties – verschillende soorten

- Chromosoommutatie: een deel van een chromosoom met meerdere genen is veranderd.
- Een deel van een chromosoom kan afbreken en zich vasthechten op een andere plaats aan hetzelfde chromosoom of aan een ander chromosoom.
- Transposon: een chromosoomdeel dat er zelf voor zorgt dat het wordt verplaatst.



# Mutaties – verschillende soorten

- Ploïdiemutatie (genoommutatie): het aantal chromosomen in een cel is veranderd.
  - Onder invloed van colchicine kunnen polyploïde cellen ontstaan (cellen met een veelvoud van het oorspronkelijke aantal chromosomen).
  - Als bij mitose of meiose non-disjunctie optreedt, heeft een van de dochtercellen één chromosoom te veel (bijv. bij het syndroom van Down) en de andere dochtercel één chromosoom te weinig.



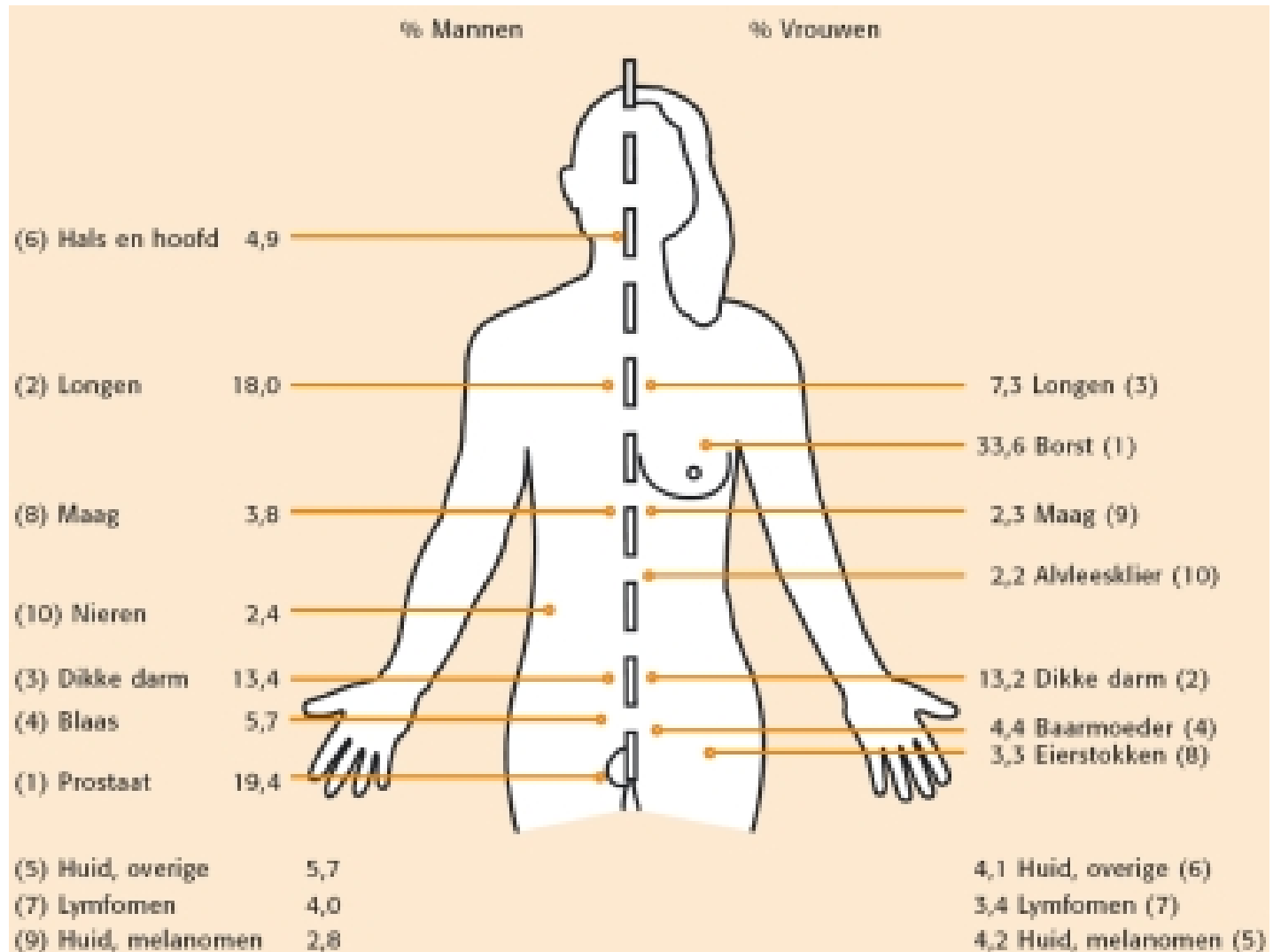
Mutaties

Ongecontroleerde celdeling - kanker



# **GENETICA EN EVOLUTIE**

# Meest voorkomende kankersoorten



# Oorzaken van kanker

- Chemisch
  - Direct (voeding, oxidanten)
  - Indirect (na metaboliseren)
- Fysisch
  - UV, asbest, radioactieve straling, voeding
- Micro-organismen
  - Bacterieel
  - Viraal
    - Helicobacter pylori - Maagcarcinoom
    - Humaan papilloma virus (HPV) - Cervixcarcinoom
    - Epstein Barr virus (EBV) - Burkitt lymfoom en Nasofaryngeaal carcinoom
    - Hepatitis B virus (HBV) – Levercelcarcinoom
- Genetisch (kiembaanmutaties)



# Oorzaken van kanker

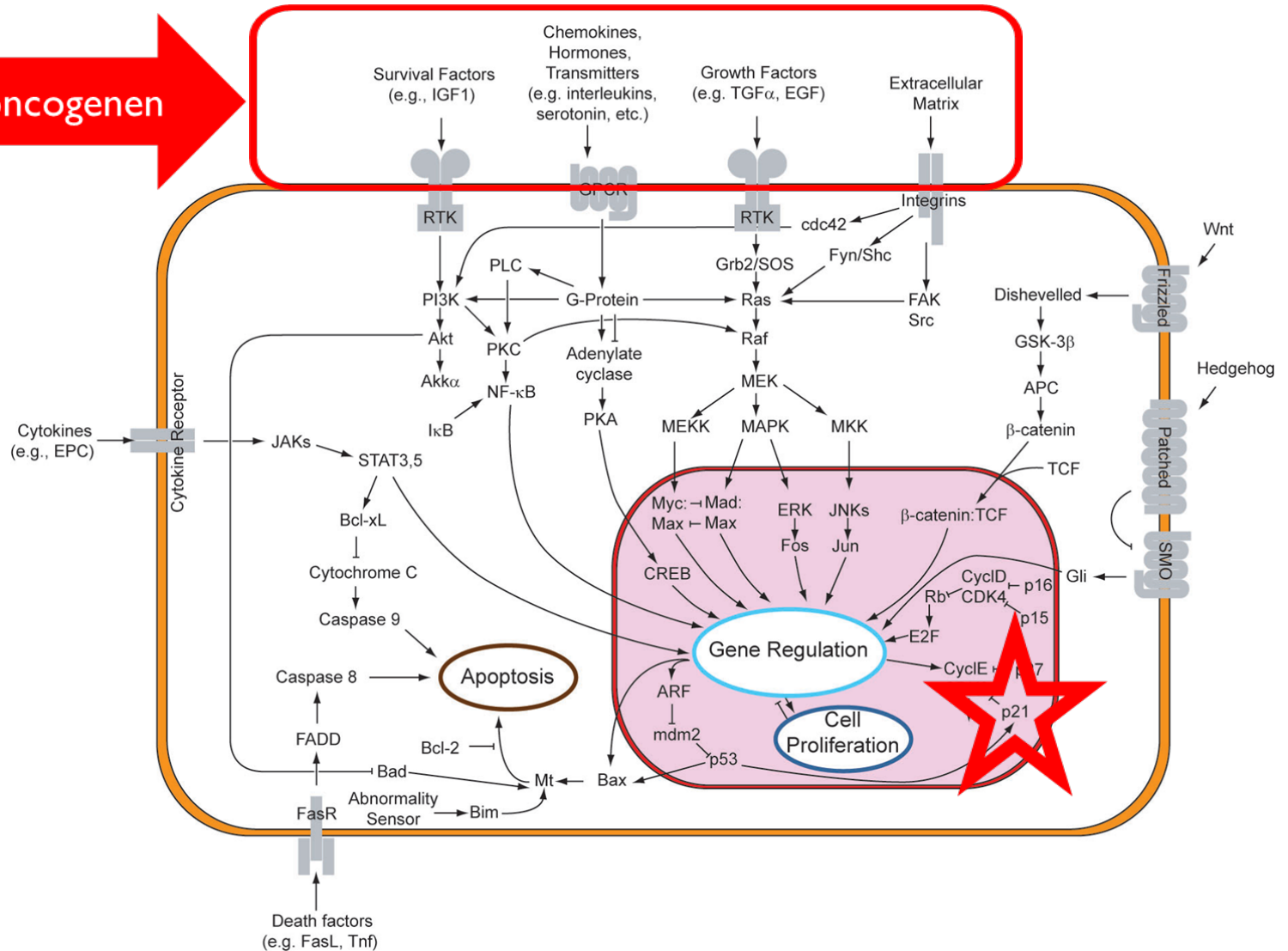
- Bij de regulatie van de celgroei zijn in ieder geval twee typen genen van belang:
- proto-oncogenen (K-ras, H-ras, and N-ras )
  - dit zijn genen die betrokken zijn bij de normale, gecontroleerde groei en deling van cellen; door mutatie kunnen ze veranderen in oncogenen; oncogenen bevorderen het ontstaan van tumoren;
- tumorsuppressor-genen (p53/Rb)
  - dit zijn genen waarvan de producten waarvoor ze coderen, bijdragen aan remming van de celdeling.
- mismatch repair genen
  - Mutaties in genen die een rol spelen bij DNA repair. Verhoogde kans op genetische instabiliteit
- Verstoring van het functioneren van p53/Rb komt bijna in alle (menselijke) kankersoorten voor.

# Oorzaken van kanker

- Tumorsuppressorgen:
- Bij celschade heeft p53 2 “keuzes”: 1) stopzetten van de celgroei of 2) apoptose (suicide).
- p53 zorgt voor de transcriptie en translatie van het p21 gen.
- p21 eiwit is een zogenaamd CdK's inhibitor protein.
- Het zal binden met CdK's waardoor deze inactief worden en er geen mitose zal plaatsvinden.
  - Indien de schade te groot is en niet hersteld kan worden, zal ditzelfde eiwit apoptotische (celdood) signalen doorsturen.
  - In vele gevallen van kanker is dit gen onderdrukt en wordt het eiwit niet meer aangemaakt waardoor mitose door zal gaan en apoptose niet meer plaatsvindt = ongecontroleerde celgroei

# Oorzaken van kanker

(proto)oncogenen

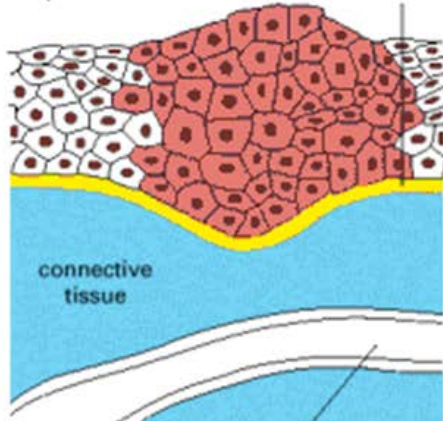


# Overzicht kanker stadia

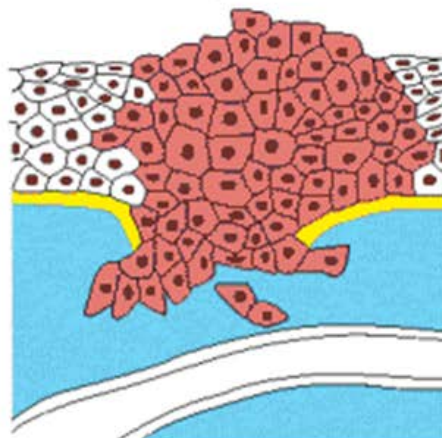
- De kankercel gaat zich ongeremd delen en er ontstaat een primaire tumor (gezwel).
- Bij kanker is de tumor kwaadaardig (maligne): de bouw van het weefsel wordt verstoord en de delingssnelheid wordt niet afgeremd.
  - In dit stadium is genezing goed mogelijk. Een primaire tumor kan operatief worden verwijderd. Ook kan de tumor door bestraling worden gedood (radiotherapie).
- Metastase (uitzaaiing): cellen uit de primaire tumor komen in het bloed of in de lymfe terecht en veroorzaken in andere organen secundaire tumoren.
  - Door metastase wordt genezing zeer bemoeilijkt. Bij chemotherapie worden cytostatica toegediend: stoffen die de celdeling remmen (ook in gezonde weefsels).

cells grow as a benign tumor  
in epithelium

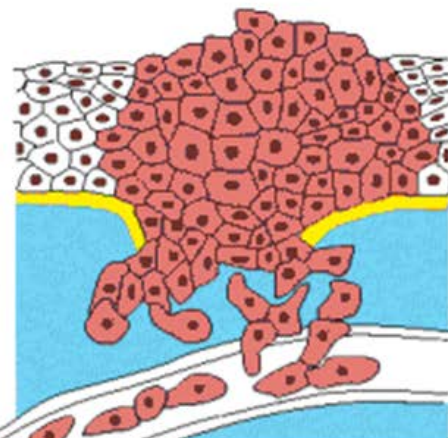
basal  
lamina



break through basal lamina

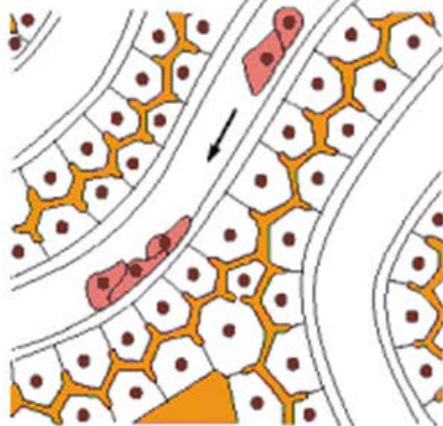


invade capillary

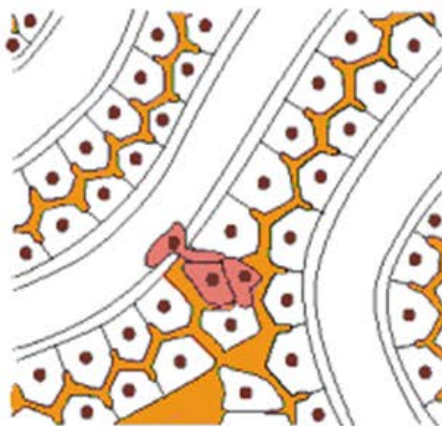


capillary

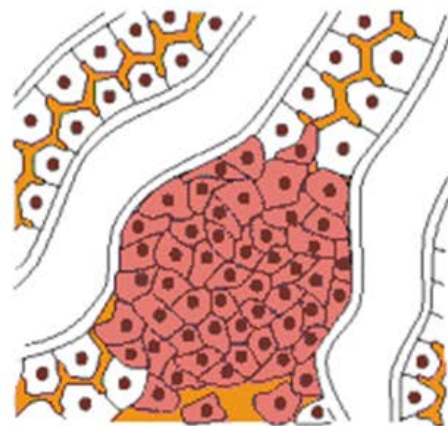
travel through bloodstream  
(less than 1 in 1000 cells will survive  
to form metastases)



adhere to blood vessel  
wall in liver



escape from blood vessel  
(extravasation)



proliferate to form  
metastasis in liver

# Behandeling van kanker

- Behandeling met verschillende doelen:
  - Curatieve - genezing
  - Neo-adjuvante – aanvullende behandeling vóór curatieve behandeling
  - Adjuvante – aanvullende behandeling ná curatieve behandeling
  - Palliatieve – afremmen van ziekte/verminderen van klachten wanneer genezing niet mogelijk is
- Mogelijke behandelingen van kanker:
  - Operatie
  - Chemotherapie
  - Hormonale therapie
  - Hyperthermie
  - Immunotherapie
  - Radiotherapie
  - Stamceltransplantatie

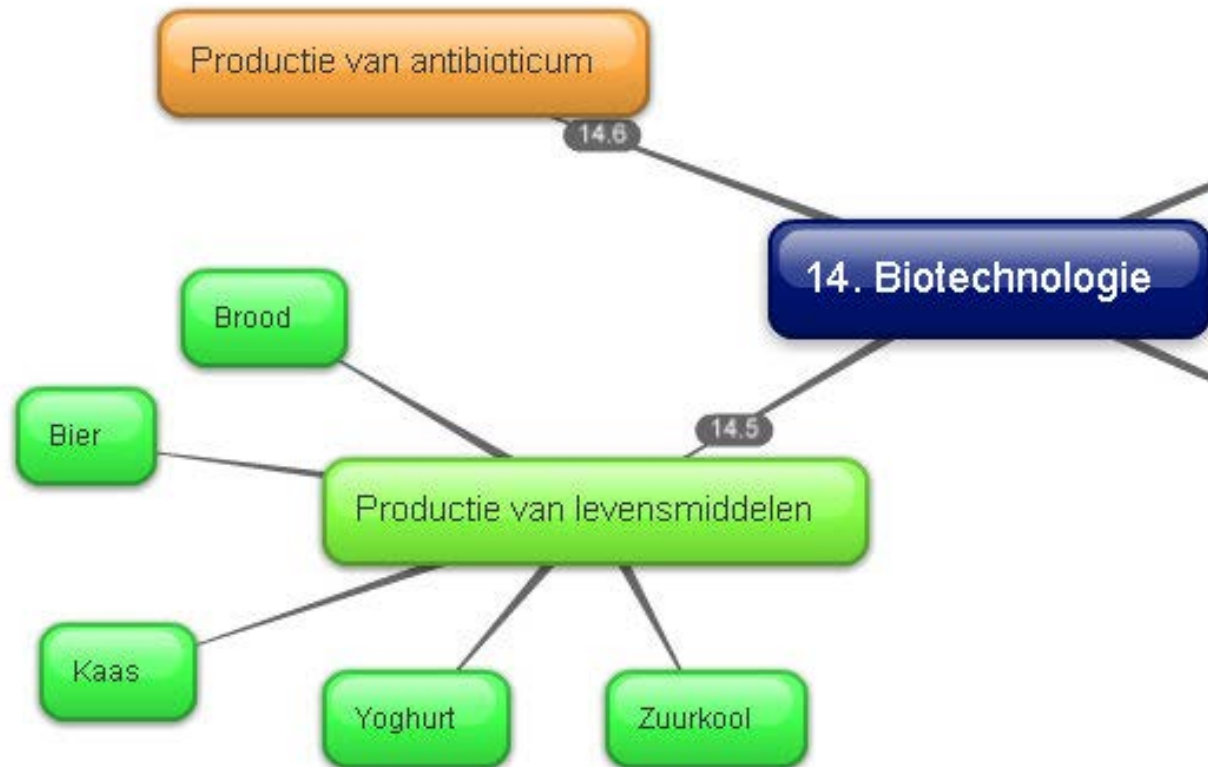
Biotechnologie



# **GENETICA EN EVOLUTIE**

# Biotechnologie

- Biotechnologie = gebruik van organismen om producten te maken voor de mens





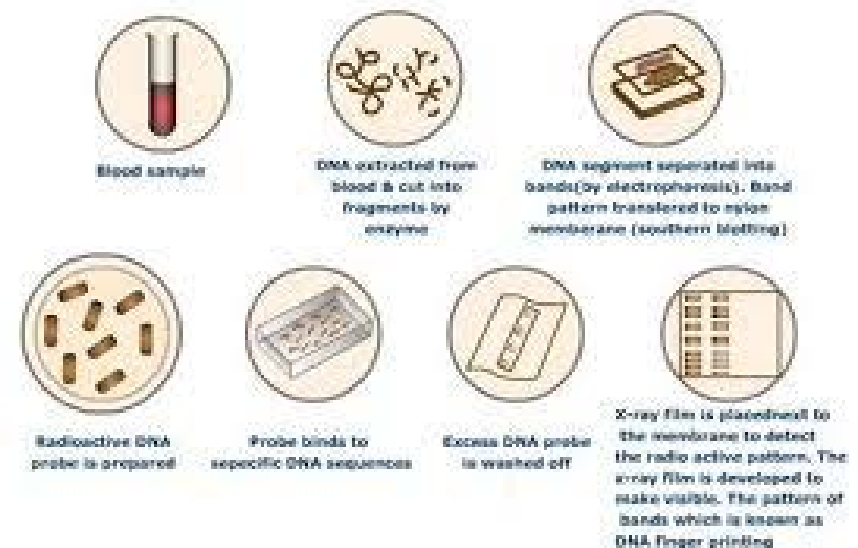
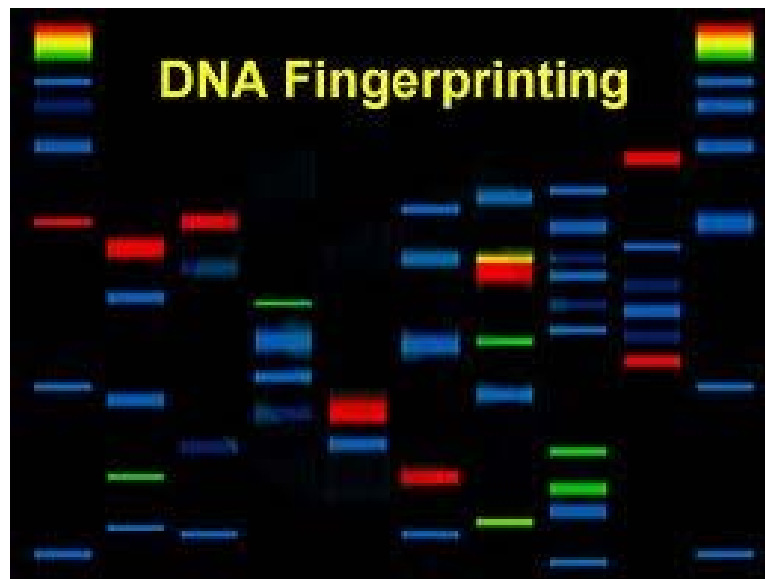
# Biotechnologie

- **Klassieke biotechnologie:**
  - Kunstmatige selectie
  - Kweken
  - Fokken
    - Organismen die homozygoot zijn voor de gekozen eigenschap = raszuiver
    - Alle homozygote nakomelingen = zuivere lijn
- **Moderne biotechnologie**
  - Ingrijpen in het erfelijk materiaal van organismen
    - De eerste stap was kennis van de DNA codes voor aminozuren en eiwitten – Human Genome Project
    - DNA kennis kan gebruikt worden om individuen en verwantschap te bepalen


# Biotechnologie

- DNA-fingerprinting

[http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/gelectrof2.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/gelectrof2.html)



# Biotechnologie

- Recombinant-DNA-techniek: stukje DNA uit cellen van een organisme wordt ingebracht in cellen van een ander organisme  genetische modificatie/manipulatie
  - Genetisch gemodificeerd organisme = transgeen

[http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/transgenebacterien.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/transgenebacterien.html)

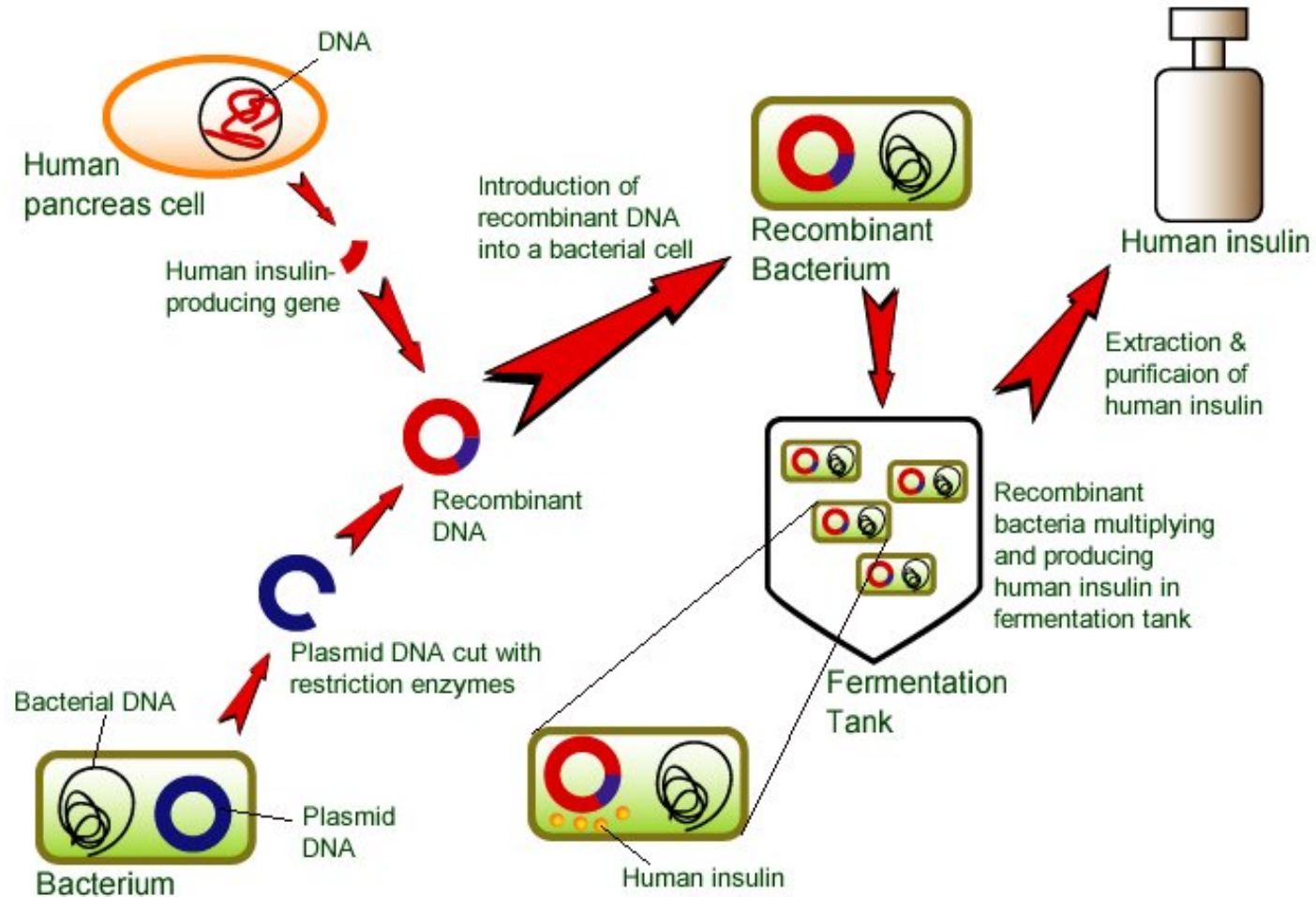
[http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/transgeneplanten.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/transgeneplanten.html)

[http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/transgedieren.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/transgedieren.html)

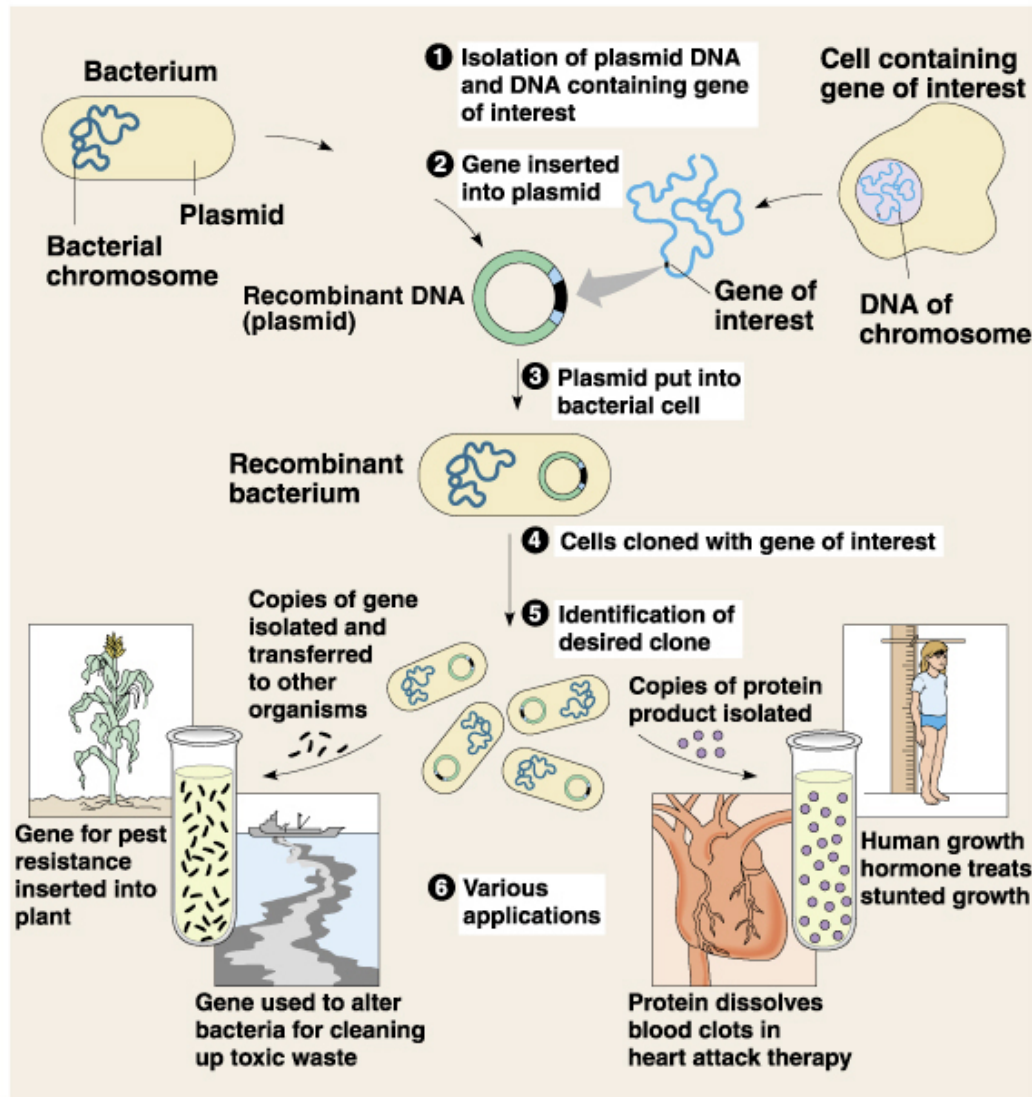
[http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire\\_genetica/transgeneoverzicht.html](http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/transgeneoverzicht.html)

# Biotechnologie

## Human Insulin Production



# Biotechnology

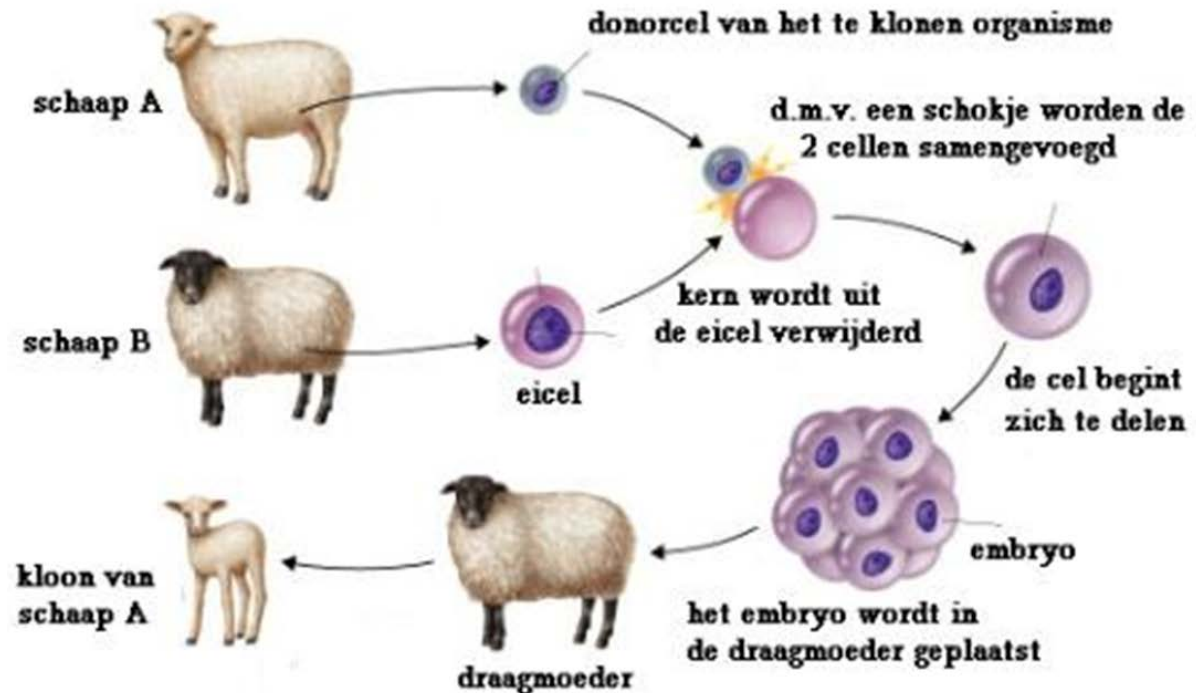


# Biotechnologie

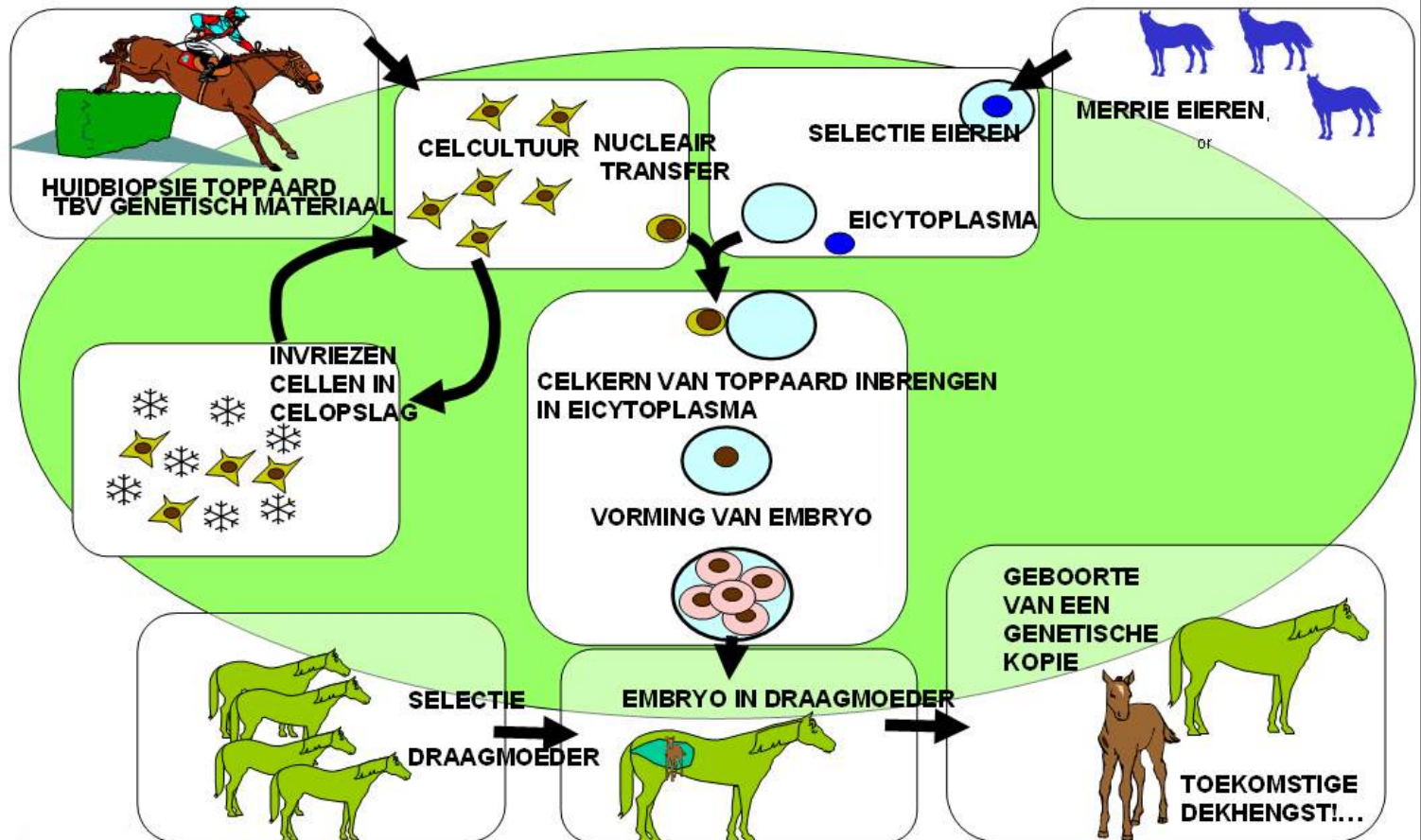
- Andere technieken:
  - Celfusietechniek
    - cellen van twee soorten organismen worden samengesmolten tot 1 nieuwe soort cel die kan uitgroeien tot een nieuw soort organisme (hybride)
    - Bij mens en dier moeten de twee soorten organismen verwant zijn oftewel genetisch naast elkaar liggen
    - Bij de mens kennen we celfusietechniek als IVF
    - Bij planten:  
<http://celfusietechniek.webklik.nl/page/planten>

# Biotechnologie

- Celfusietechniek kan ook gebruikt worden om te klonen



# Biotechnologie





# Toekomst?

