

Inhoud

Hoofdstuk1: Erfelijke informatie in de cel.....	2
1. Bouw van de kern tijdens de interfase.....	2
2. Nucleïnezuren	2
2.1. Primaire structuur van nucleïnezuren.....	2
2.2. De ruimtelijke structuur van DNA en RNA	5
2.3. De replicatie van DNA.....	12
3. De “vertaling” van de genetische informatie naar proteïnen.....	16
3.1. De genetische code	16
3.2. Transcriptie.....	18
3.3. Translatie	20
3.4. Genregulatie	23
4. Mutaties	26
4.1. Oorzaken van mutaties.....	28

Hoofdstuk1: Erfelijke informatie in de cel

In het eerste jaar van de derde graad is de microscopische bouw van de cel uitgebreid aan bod gekomen. In dit hoofdstuk komt de manier waarop erfelijke eigenschappen zijn opgeslagen, worden overgedragen naar een volgende generatie, tot expressie komen – evenals de regulatie van de expressie - aan bod.

1. Bouw van de kern tijdens de interfase

De interfase (zie later) is het deel van de levenscyclus van een cel, waar de cel haar normale werking verricht. De kern is omgeven door (bevat een) een dubbel membraan dat in contact staat met het endoplasmatisch reticulum. Zowel het buitenmembraan als het binnenmembraan zijn eenheidsmembranen (bilayer van fosfolipiden met trilaminaire structuur). Het kernmembraan bevat talrijke poriën en op het buitenblad zitten ribosomen. De kernvloeistof (karyolymfe) is wezenlijk niet verschillend in samenstelling dan het cytoplasma. In de kern worden verder maximaal drie nucleoli of kernlichaampjes aangetroffen. Dit zijn plaatsen waar rRNA wordt gesynthetiseerd en ribosomen worden samengesteld. De kern bevat al het DNA (desoxyribonucleïnezuren), dat alle erfelijke informatie bevat. Bij eukaryoten zijn dit lineaire fragmenten, bij prokaryoten (die geen kern bevatten!) is het DNA circulair. Het DNA is gewonden rond eiwitten (histonen) en vormt chromatine. Euchromatine is weinig gecondenseerd en kan worden afgeschreven (transcriptie, zie later), heterochromatine is deels gecondenseerd en kan niet worden 'vertaald' naar eiwitten.

2. Nucleïnezuren

Nucleïnezuren (DNA, RNA) zijn de grootste moleculen die aangetroffen worden in levende cellen. Hun moleculair gewicht bedraagt 10^4 - 10^{11} μ. Het langste DNA-fragment van het menselijk genoom bestaat uit ca. 220 miljoen basenparen (zie ook verder, i.e. ca. 440 miljoen nucleotiden). De naam nucleïnezuren is afgeleid van het feit dat de moleculen een zuur karakter hebben en in de kern (nucleus) zijn ontdekt¹. Chromosomen, die de erfelijke kenmerken van een individu bepalen, bestaan in hoofdzaak uit deze moleculen.

Elk levend organisme gebruikt hetzelfde chemisch systeem om erfelijke informatie op te slaan, uit te drukken en over te dragen op de volgende generatie. Nucleïnezuren zijn dus universele moleculen.

2.1. Primaire structuur van nucleïnezuren

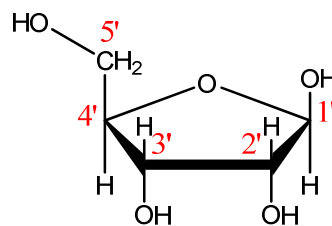
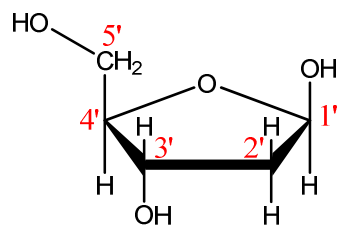
2.1.1. Bouwstenen

Een nucleïnezuur is een polymeer van nucleotiden, i.e. een polynucleotide. Alle nucleotiden zijn opgebouwd uit drie onderling covalent gebonden moleculen:

- een organische stikstofhoudende base;
- een pentose;
- een fosforzuurmolecule (PO_4^{3-}).

¹ De nucleïnezuren rRNA, tRNA en mRNA worden ook buiten de kern aangetroffen.

Er komen slechts twee pentosen voor in de nucleotiden: desoxyribose (links) en ribose (rechts).



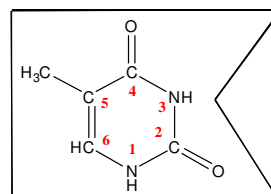
DNA is opgebouwd op basis van desoxyribonucleotiden, RNA is opgebouwd op basis van ribonucleotiden.

De basen behoren tot twee groepen, de pyrimidinebasen en de purinebasen, respectievelijk afgeleid van pyrimidine (een zesring bestaande uit 4C-atomen en 2N-atomen) en purine (een gecondenseerde 5-en 6 ring, elk met twee N-atomen).

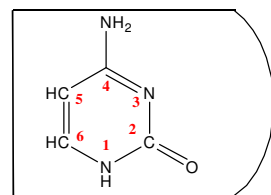
Als pyrimidinebasen treffen we thymine (T), uracil (U) en cytosine (C) aan, als purinebasen adenine (A) en guanine (G).

Merk op dat de atomen die deel uitmaken van de ringstructuur, zowel in de base als in het pentose worden genummerd. De atomen van het pentose krijgen naar afspraak een bijkomende ' , om verwarring met atomen van de base te vermijden.

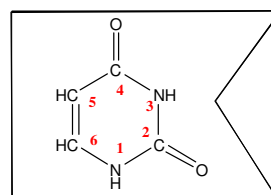
Pyrimidine-basen



Thymine

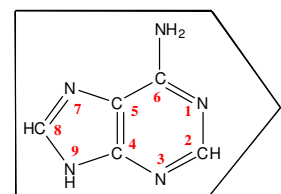


Cytosine

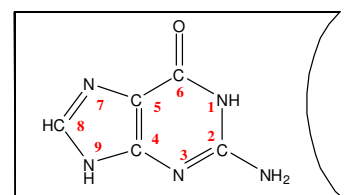


Uracil

Purine-basen

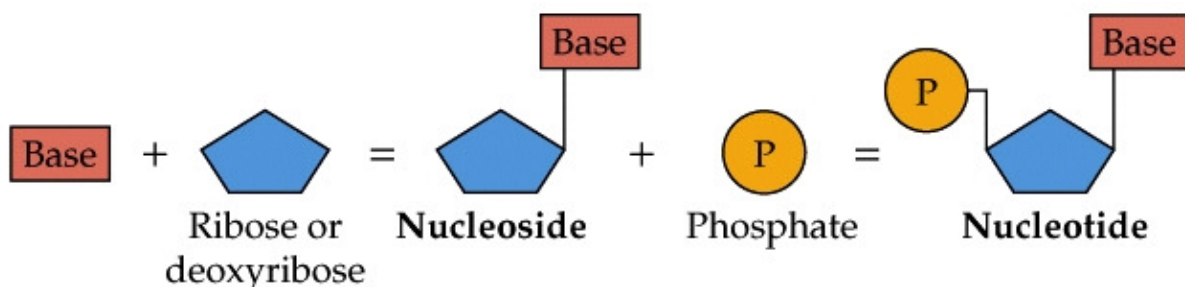


Adenine



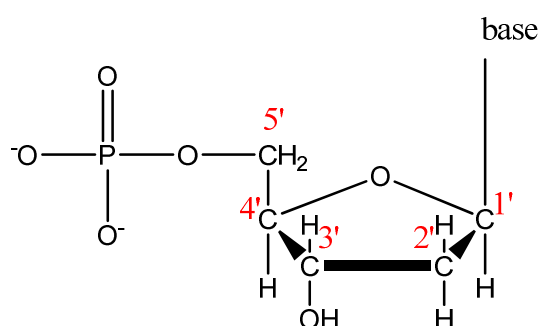
Guanine

De pentose en de base vormen samen een nucleoside. Een nucleoside gekoppelde aan een fosforzuurrest heet een nucleotide.

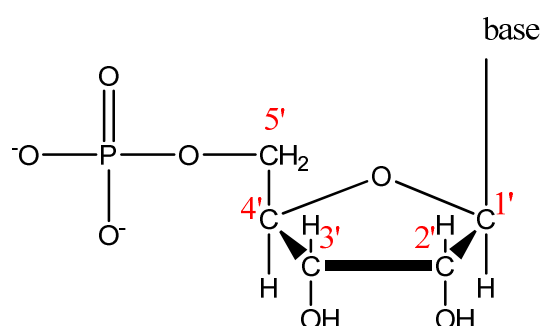


organische base	nucleoside (nucleotide) met ribose	nucleoside(nucleotide) met desoxyribose
adenine	adenosine(fosfaat)	desoxyadenosine(fosfaat)
uracil	uridine(fosfaat)	desoxyuridine(fosfaat)*
guanine	guanosine(fosfaat)	desoxyguanosine(fosfaat)
thymine	methylimidine(fosfaat)*	desoxythimidine(fosfaat)
cytosine	cytidine(fosfaat)	desoxycytidine(fosfaat)

Zowel DNA als RNA zijn opgebouwd uit slechts vier nucleotiden. DNA is opgebouwd uit de desoxyribonucleotiden die de basen A, C, G en T bevatten. RNA is opgebouwd uit de ribonucleotiden die de basen A, U, G en C bevatten. RNA en DNA verschillen dus in de aard van het pentose en één van de basen.



DNA-nucleotide

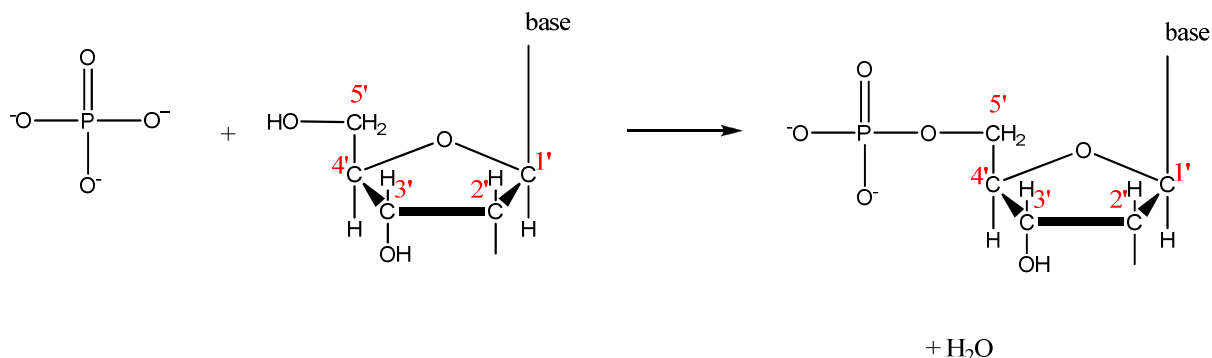
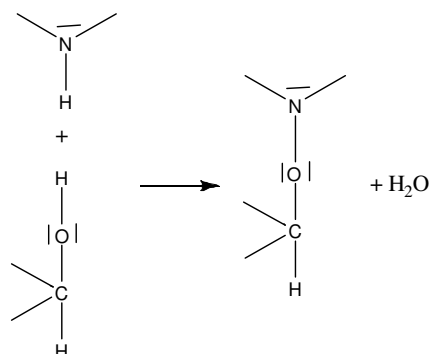


RNA-nucleotide

2.1.2. Binding tussen de bouwstenen

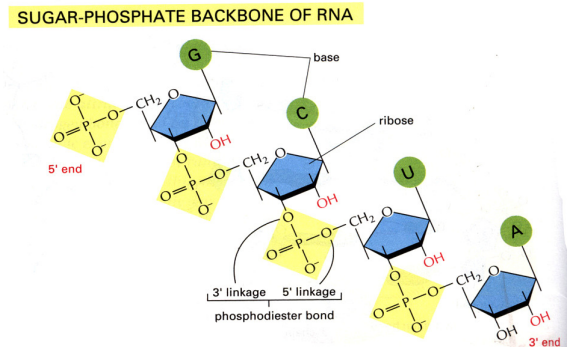
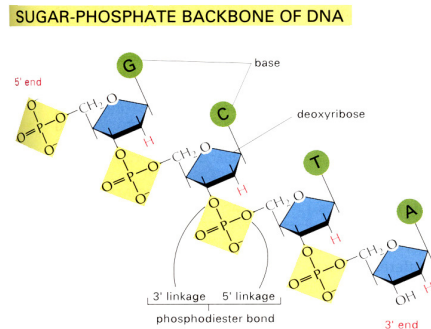
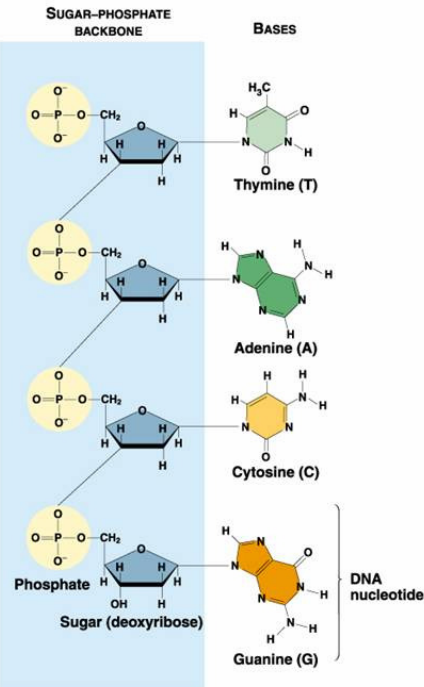
Het nucleoside wordt gevormd door waterafsplijting tussen de OH op het 1'-C-atoom van het pentose en de N-H van de base.

De binding tussen het pentose en een fosforzuurmolecule ontstaat door afsplitsing van water tussen de OH-groep op het 5'C-atoom van het pentose en een OH-groep van de fosforzuurmolecule. Een nucleoside gebonden aan een fosforzuurmolecule vormt een nucleotide.



Verscheidende nucleotiden worden aan elkaar gebonden door waterafsplijting tussen de OH van een 3'C van een pentose en een OH-groep van de fosforzuurrest op een andere nucleotide. De ruggengraat van

een nucleïnezuur bestaat aldus uit een afwisseling van een pentose en een fosforzuurmolecule, waarbij het pentose via het 5' en 3' C-atoom gebonden is aan twee fosforzuurresten. Het overblijvende H-atoom wordt in waterig milieu afgesplitst (waardoor we beter van een fosfaatgroep spreken). De twee uiteinden van een enkelstrengige DNA-streng zijn asymmetrisch, en worden aangeduid met 5' en 3'.

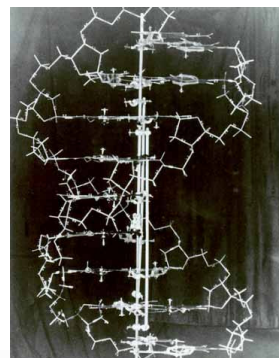


Een RNA-molecule is een polymeer van ca. 100 tot een paar honderdduizend nucleotiden, een DNA-molecule is een polymeer van 10^3 tot $>10^8$ nucleotiden. Verschillende moleculen onderscheiden zich van elkaar door het aantal nucleotiden, het aantal van elk nucleotide en de volgorde van de nucleotiden. Omdat de nucleotiden enkel verschillen in de gebonden basen, bepaalt de volgorde van de basen de specificiteit van het nucleïnezuur. Daarom worden de nucleotiden vaak enkel voorgesteld door de gebonden basen.

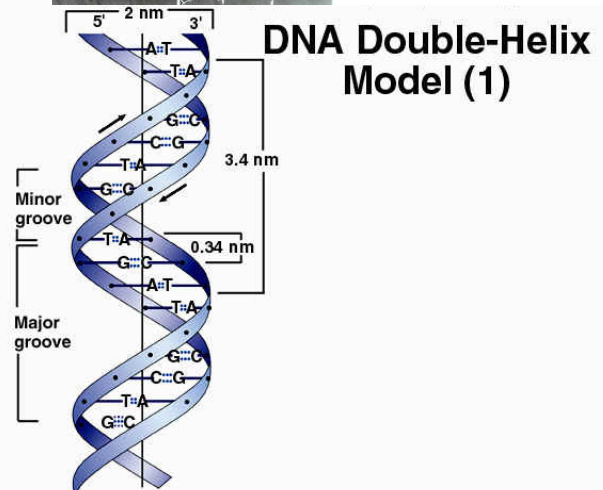
2.2. De ruimtelijke structuur van DNA en RNA

De ruimtelijke structuur van DNA werd ontrafeld door James Watson en Francis Crick (zie bijgevoegd artikel, Eos 2003). De ontdekking van de ruimtelijke bouw van DNA (1953) wordt als een van de belangrijkste mijlpalen in de biologie beschouwd. Het ontrafelen van de structuur van het DNA, leverde inzichten in replicatie van DNA (verdubbeling), mutaties, codering van erfelijke informatie, vertaling van de erfelijke informatie naar eiwitten, etc... Watson en Crick ontvingen in 1962 omwille van het ontrafelen van de structuur van DNA ook de Nobelprijs voor de geneeskunde.

Het DNA bestaat uit twee antiparallelle (evenwijdig maar in tegengestelde) ketens die in een dubbele, rechtsdraaiende helix vormen. Beide ketens zijn verbonden door waterstofbruggen tussen de basen van de nucleotiden, waarbij telkens een purinebase ten opzichte van een pyrimidine base gericht staat. Ten opzichte van A staat steeds T, tegenover een G steeds een C (regel van Chargaff). A en T en G

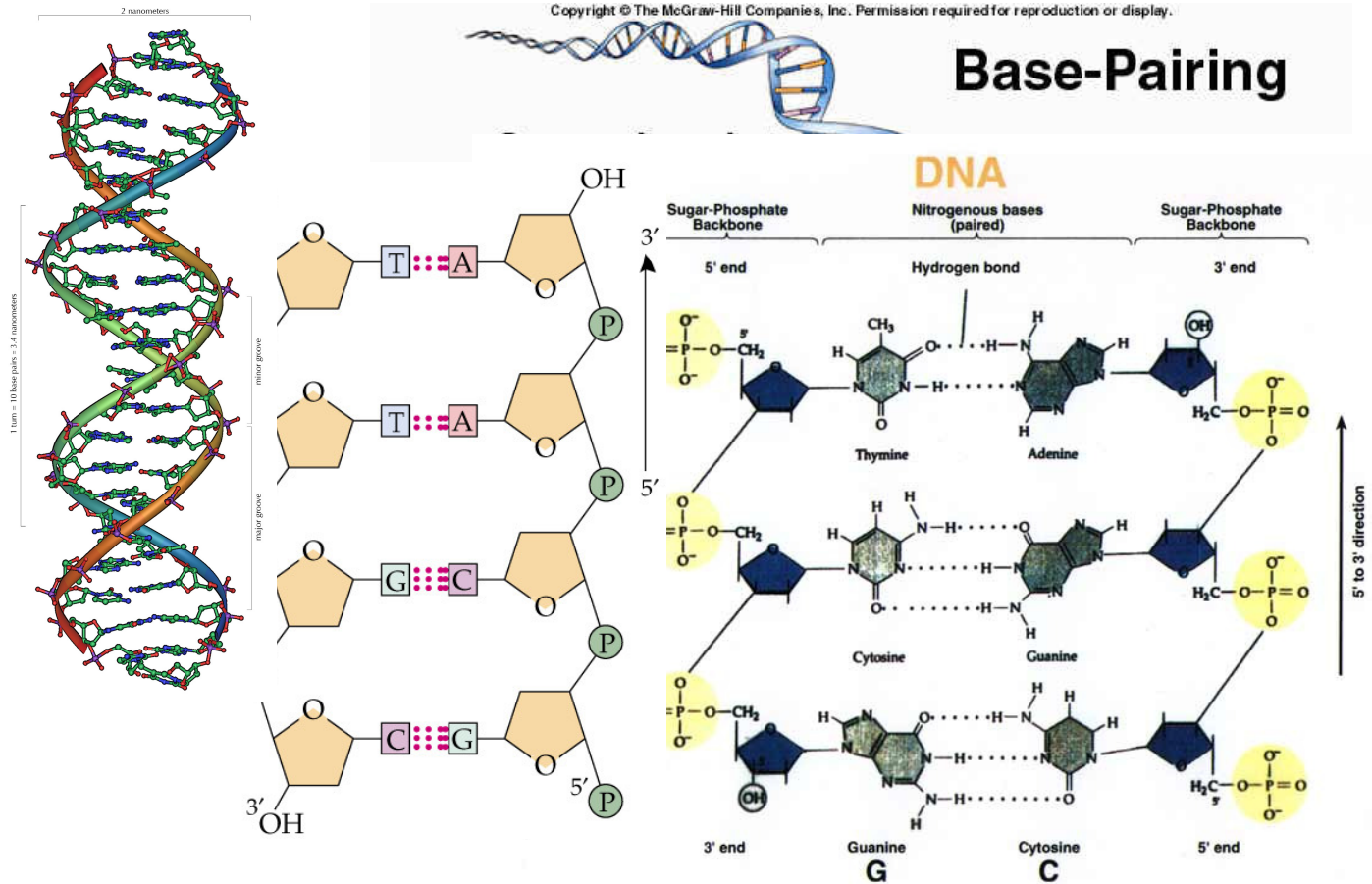


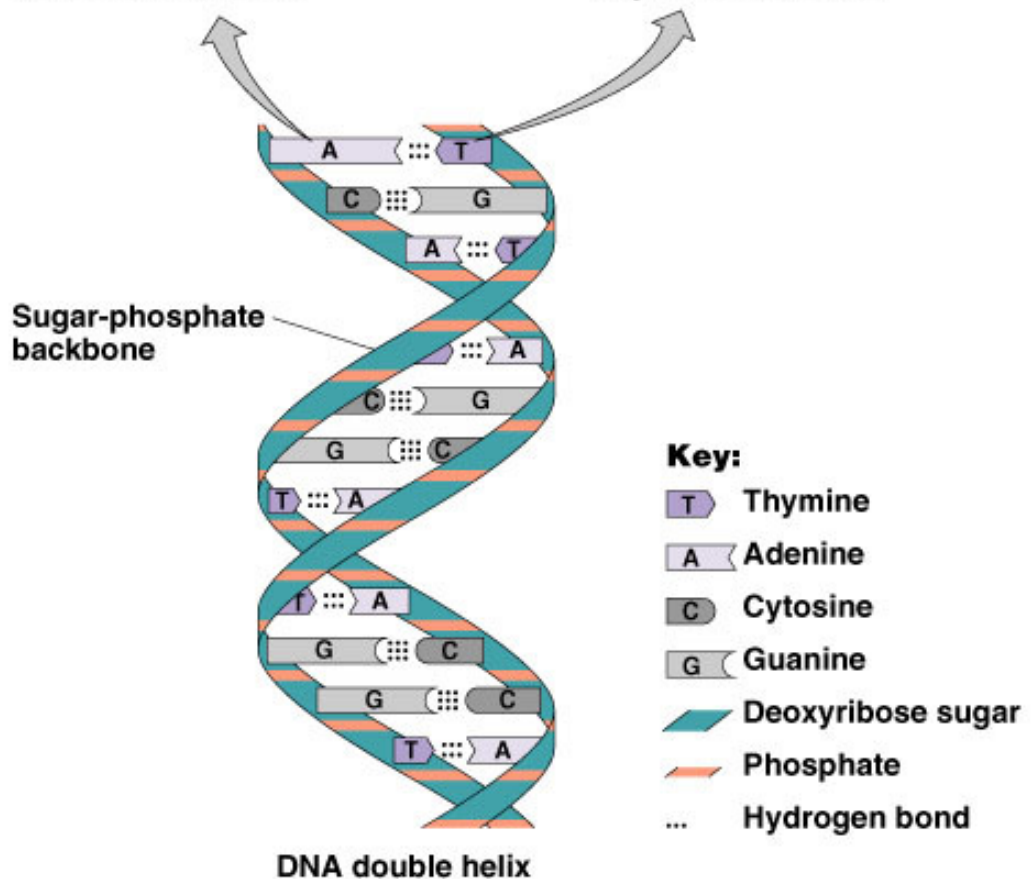
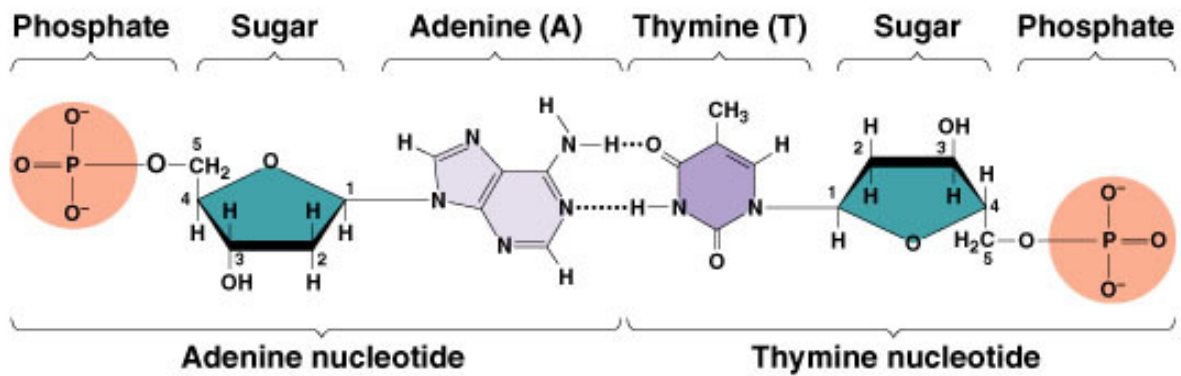
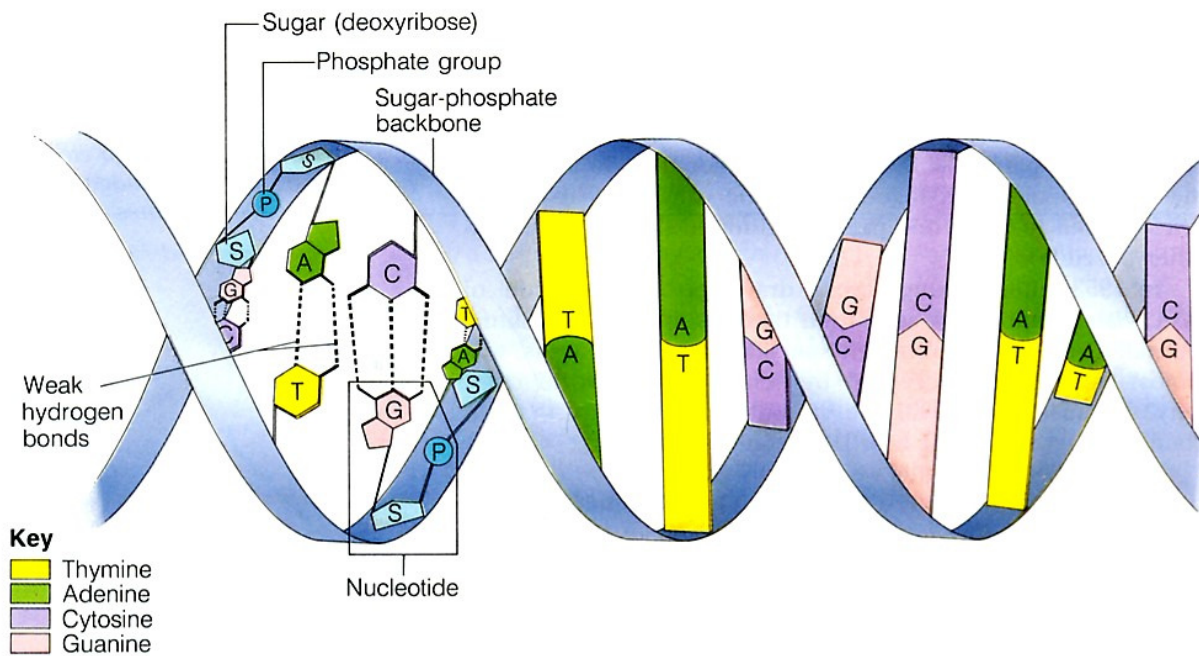
Credit: DDBL, From: An Introduction to Molecular Biology



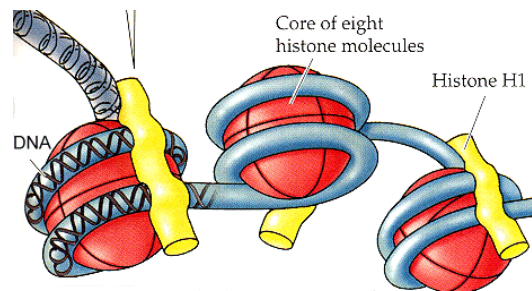
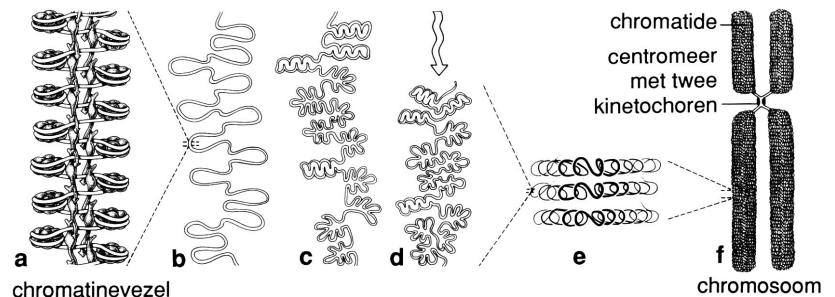
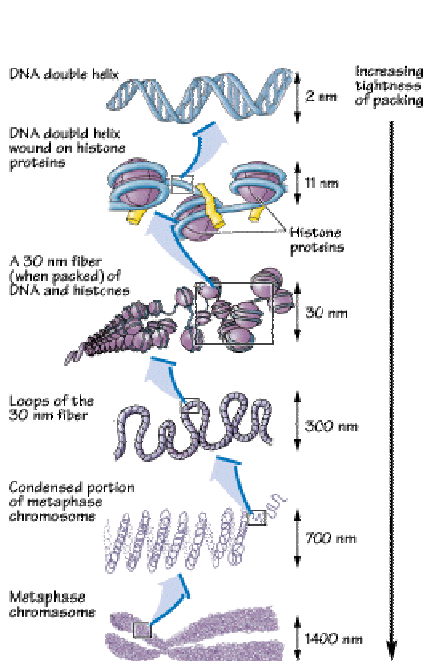
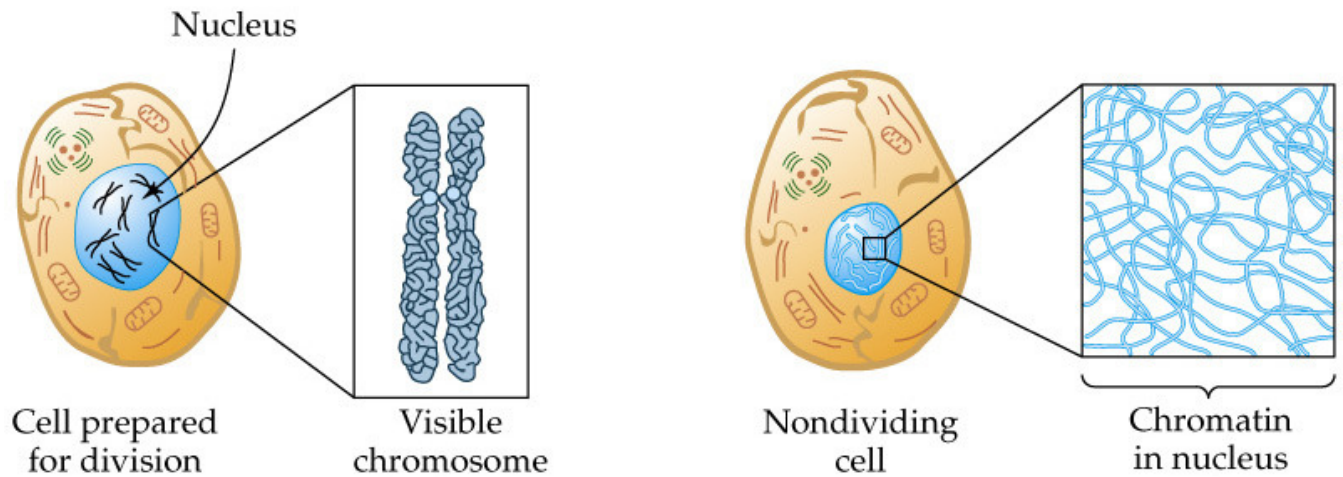
en C worden daarom complementaire basen genoemd. Tussen A en T vormen zich telkens twee H-bruggen, tussen G en C telkens drie H-bruggen. Deze bouw verklaart meteen waarom de hoeveelheid A en T enerzijds, G en C anderzijds, van een DNA-fragment gelijk zijn.

De helix, 2.2 tot 2.6nm breed, telt 10 baseparen per winding (360°) en vertoont een grote en kleinere groeve.





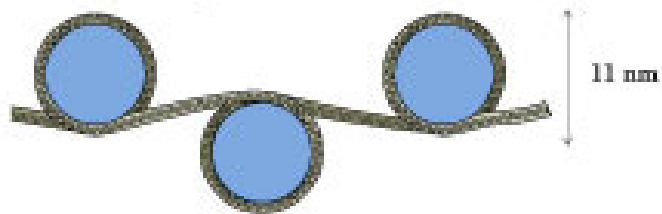
In elke menselijke cel bevindt zich ca. 2 meter DNA. Dit vereist een zekere mate van compactie van het DNA. Het DNA zit in twee lussen gewonden rond een bundel van 8 histonen (nucleosoom). Verschillende van deze 'parels' worden samengehouden door een ander eiwit, namelijk H1. Een verdere compactie bestaat vooral uit een vorming van diverse lusvormige structuren (zie figuren).



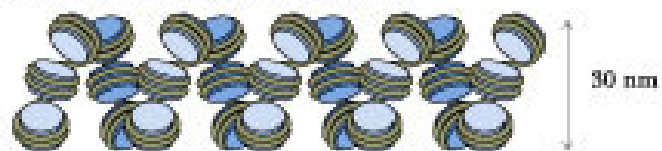
DNA double helix



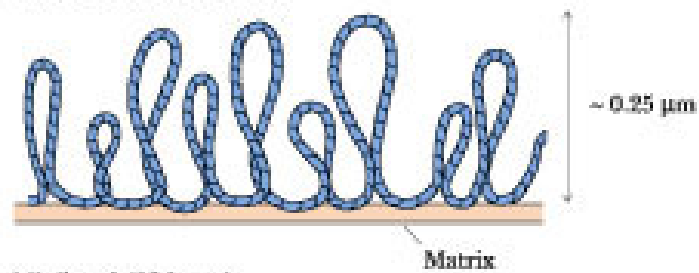
"Beads on a string" chromatin form



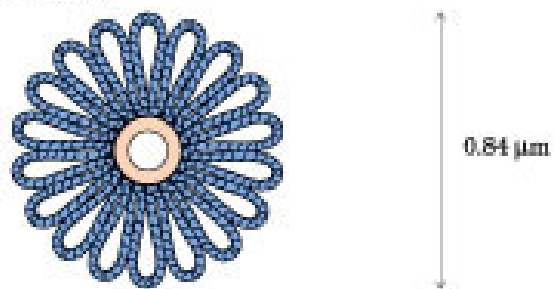
Solenoid (six nucleosomes per turn)



Loops (50 turns per loop)



Miniband (18 loops)



Chromosome (stacked minibands)



Base pairs per turn	Packing ratio
10	1
80	6-7
1200	~40
60,000	680
$\sim 1.1 \times 10^6$	1.2×10^4
18 loops/miniband	1.2×10^4

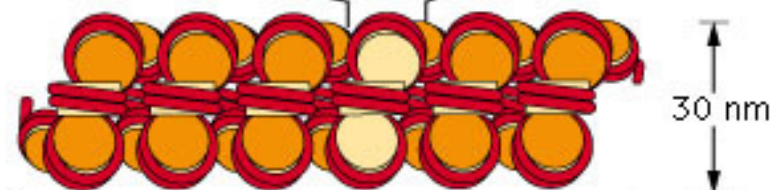
short region of
DNA double helix



"beads-on-a-string"
form of chromatin



30-nm chromatin
fiber of packed
nucleosomes



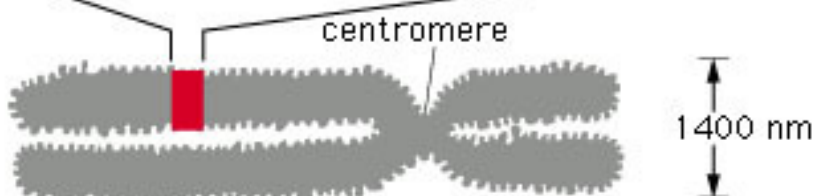
section of
chromosome in an
extended form



condensed section
of chromosome



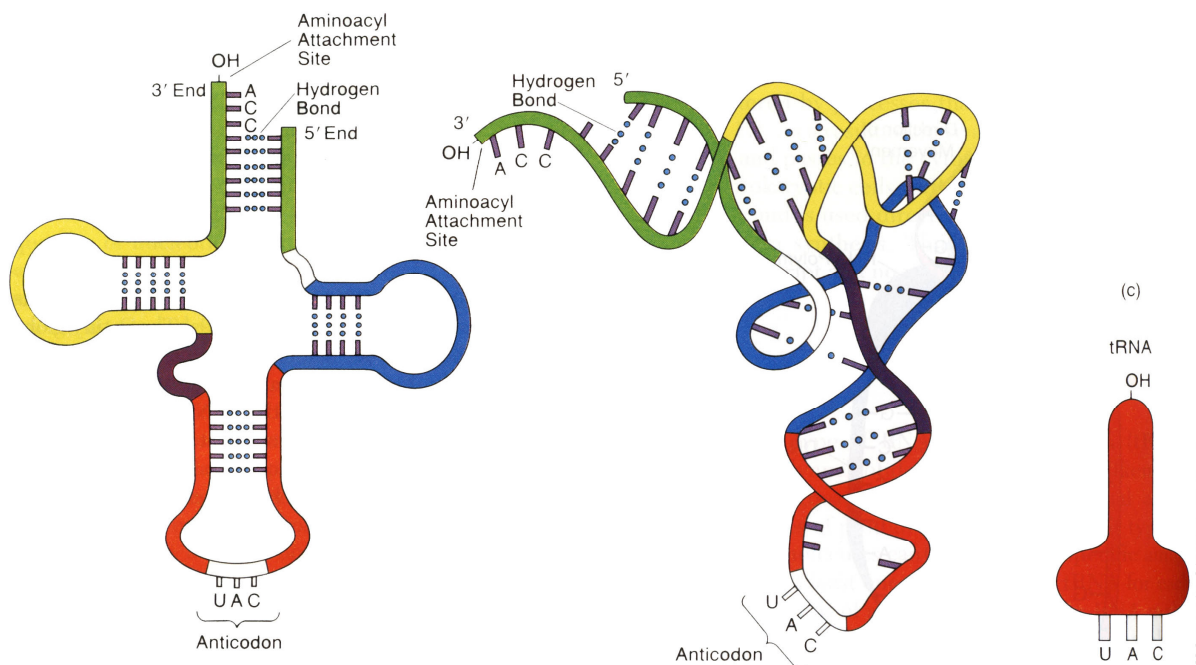
entire
mitotic
chromosome

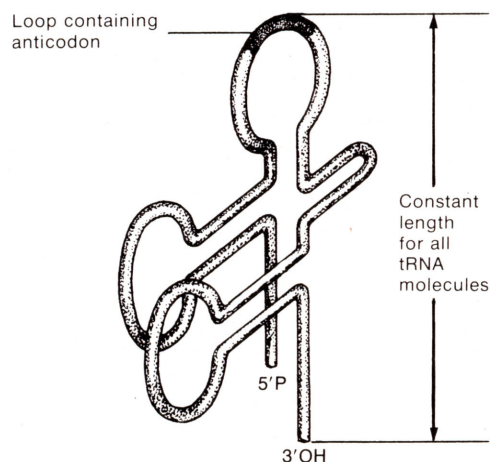
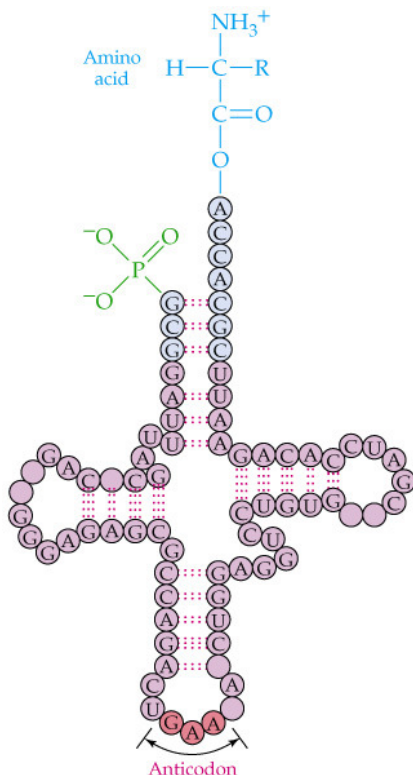


NET RESULT: EACH DNA MOLECULE HAS BEEN
PACKAGED INTO A MITOTIC CHROMOSOME THAT
IS 50,000x SHORTER THAN ITS EXTENDED LENGTH

RNA bestaat in tegenstelling tot DNA niet uit twee (antiparallelle) ketens die door middel van waterstofbruggen met elkaar verbonden zijn, maar slechts uit één enkele keten. De hoeveelheid purine-basen en pyrimidine basen zijn bijgevolg niet aan elkaar gelijk. Hoewel RNA gesynthetiseerd wordt uit 4 verschillende soorten nucleotiden, worden basen en pentosen vaak gewijzigd in 'mature' RNA. Hoewel deze modificaties niet altijd worden begrepen, grijpen ze vaak plaats in functionele regio's, wat er op wijst dat ze belangrijk zijn voor het normale functioneren van de molecule. Er bestaan verschillende vormen van RNA, waarvan de belangrijkste hier worden besproken:

- messenger RNA of mRNA: is een lange keten van RNA, een complement van een gen op het DNA en brengt de informatie van dit gen over naar het cytoplasma (zie transcriptie en translatie).
- ribosomaal RNA of rRNA: vier stukken RNA vormen samen met een aantal eiwitten de ribosomen, die een belangrijke rol spelen in de translatie. Eukaryoten (80S) en prokaryoten (70S) hebben verschillen types ribosomen. Mitochondriën en plastiden hebben hun eigen ribosomen, die van het bacterieel type zijn. Een ribosoom is opgebouwd uit een kleine subeenheid bestaande uit één RNA molecule, de grote subeenheid bevat twee (prokaryoten) of drie (eukaryoten) verschillende RNA-moleculen.
- transport RNA of tRNA: een sequentie van 74 à 95 nucleotiden lang die een belangrijke rol speelt in de synthese van eiwitten. Door het voorkomen van omgekeerde "herhalingen" (vb. ACUG....CAGU) vormen deze moleculen helixen met zichzelf op welbepaalde plaatsen. tRNA moleculen verkrijgen op deze manier een secundaire en tertiaire structuur. Zo ontstaat een dichtgevouwen klaverblad. Aan het 3' uiteinde kan een tRNA gebonden worden met een (welbepaald) aminozuur. Op de tweede lus bevinden zich drie nucleotiden/basen die met een speciale "betekenis" (zie translatie): het anticodon (en zijn hiermee complementair aan een codon).





Naast deze beschreven vormen bestaan er nog een aantal niet-coderende RNA-types (ncRNA) zoals miRNA (MicroRNA), siRNA (small interfering RNA), piRNA (Piwi-interacting RNA). Sommige van deze moleculen zijn betrokken in genregulatie en RNA-processing. Bepaalde RNA-moleculen katalyseren reacties en zijn mogelijk overblijfselen van de RNA-wereld, toen DNA nog niet geëvolueerd was en RNA de genetische informatie droeg.

2.3. *De replicatie van DNA*

Wanneer cellen delen krijgen beide dochtercellen een foutloze kopie (op een paar mutaties na) van het DNA van de moeder cel. De onttrafeling van de structuur van het DNA, legde meteen het mechanisme van het verdubbelen van het DNA (de replicatie) bloot. Deze replicatie grijpt plaats in de S-fase van de celcyclus (zie eerder).

De complementaire structuur van beide strengen ligt aan de basis van de replicatie. Beide strengen gaan uiteen, en ten opzichte van elke base hecht zich een complementaire base

AGCTTACG	
AGCTTACG	TCGAATGC
→	
TCGAATGC	AGCTTACG
	TCGAATGC

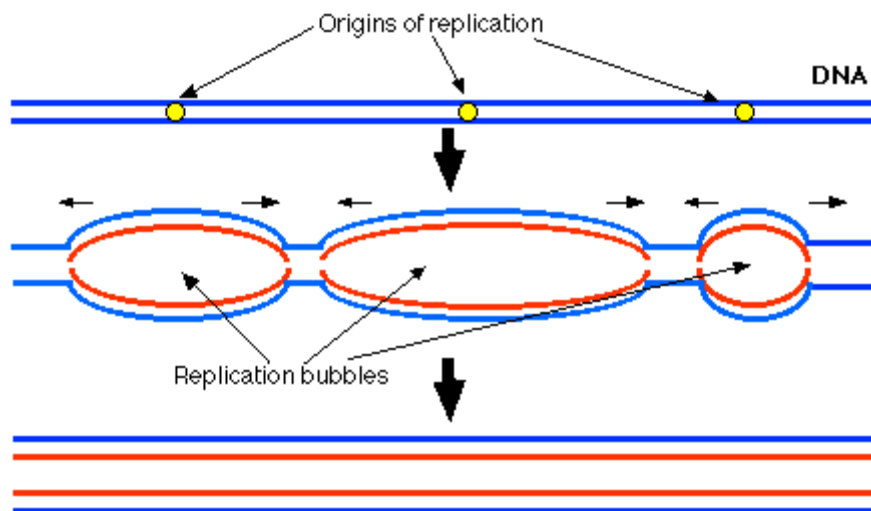
Replicatie begint met het uiteenwijken van beide strengen ter hoogte van welbepaalde sequenties (origin of replication). Het DNA wordt er door DNA-helicase (en topo-isomerase) ontwonden. Hierdoor ontstaan replicatievorken. DNA-primase maakt een korte RNA-primer aan, een dertigtal RNA-nucleotiden die het mogelijk maakt dat DNA-polymerase desoxyribonucleotiden polymeriseert. Eenmaal de RNA-primer gebonden, kan DNA-polymerase III aan het 3'-uiteinde van de primer of



groeijende nucleotiderekten/streng, molecuul voor molecuul desoxyribonucleotiden (complementair aan de 'template'-streng) binden. 2

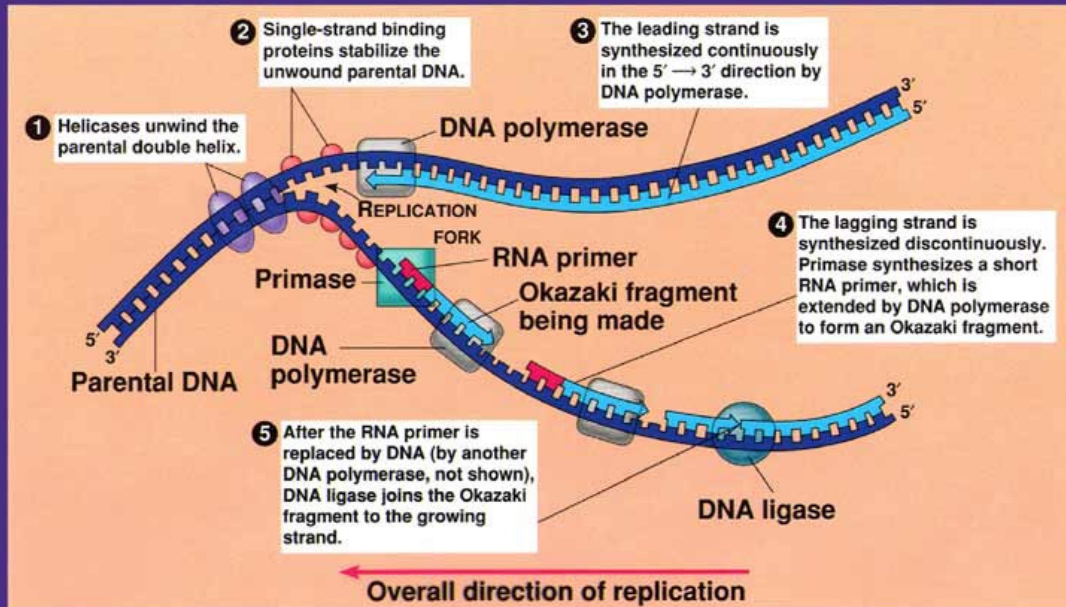
Wanneer DNA-helicase beide DNA-strengen ontwindt, ontstaan twee enkelstrengige DNA-regio's. Omdat de twee strengen antiparallel zijn en DNA-polymerase III enkel nieuwe nucleotiden kan binden aan een vrij 3' uiteinde (synthese $5' \rightarrow 3'$), kan slechts één van de strengen continu worden gevormd wanneer de replicatievork verschuift. De nieuwe DNA-streng die continu wordt gevormd, wordt de "leading strand" genoemd. De andere streng ($3' \rightarrow 5'$) van de replicatievork wordt discontinu afgeschreven en de "lagging strand" genoemd. Net zoals de leading strand bindt DNA-polymerase III nucleotiden aan het 3' einde van de primer ($5' \rightarrow 3'$). Naarmate de replicatievork opschuift, wordt hier een stuk DNA aan het 5' einde van de primer ('stroomopwaarts') enkelstrengig. Omdat DNA-polymerase III geen nucleotiden kan binden aan het 5' uiteinde van de primer, moet ter hoogte van de replicatievork een nieuwe RNA primer worden gevormd. DNA-polymerase III bindt aan het 3' uiteinde van deze primer nieuwe nucleotiden tot aan de eerstvolgende primer. Met andere woorden: één van de strengen van een replicatievork wordt continu afgeschreven, een andere discontinu. De korte RNA/DNA-strengen van de lagging strand worden Okazaki-fragmenten genoemd. DNA-polymerase I verwijdert de RNA-primers en vervangt ze door DNA-nucleotiden. DNA-ligase bindt vervolgens de enkelstrengige breuken die overblijven (hecht losse fragmenten aan elkaar).

De snelheid van replicatie bedraagt ca. 50 baseparen per seconde. Omdat er duizenden origines of replication verspreid zijn over het DNA, kan het ganse DNA gerepliceerd worden in amper een uur. Verder valt op te merken dat DNA-polymerase III over een "proofreading" mechanisme beschikt (het enzym controleert of het nieuw gebonden nucleotide complementair is aan dat op de moederstreng), waardoor gemiddeld genomen maar 1 fout nucleotide per 10^7 wordt ingebouwd.

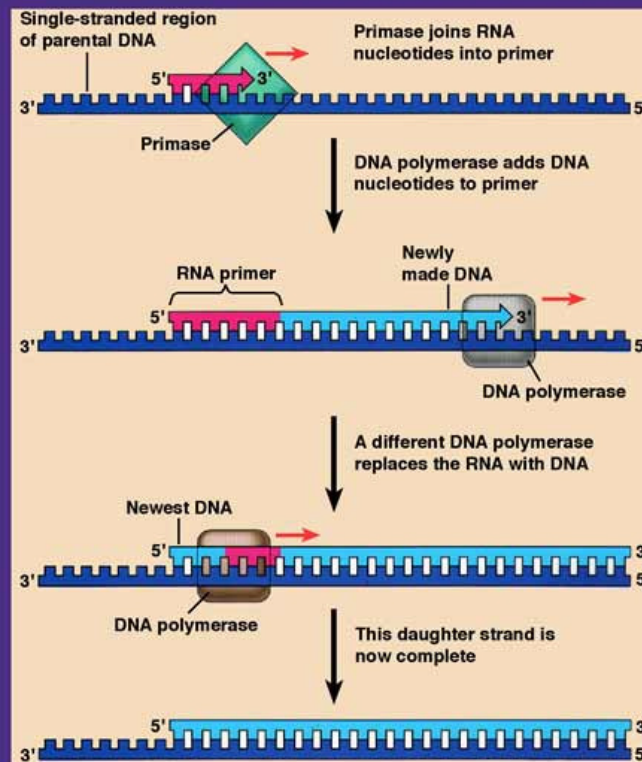


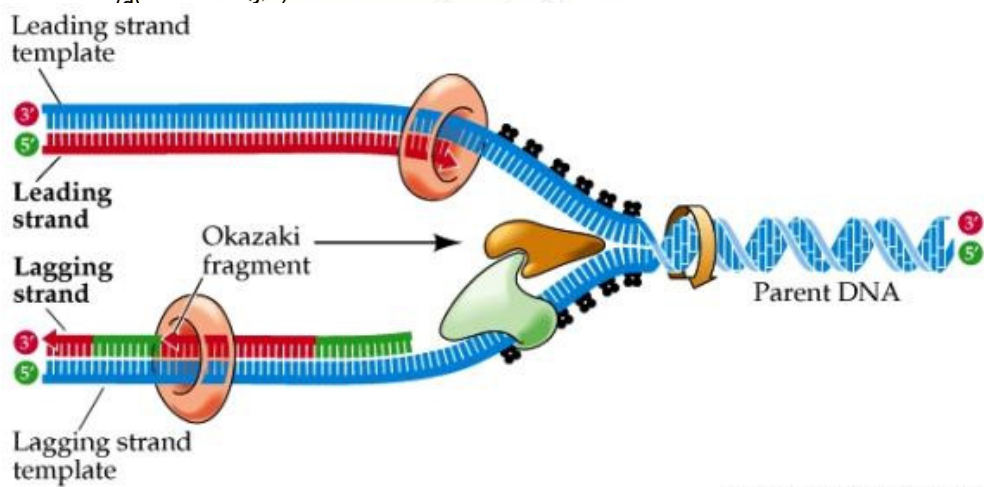
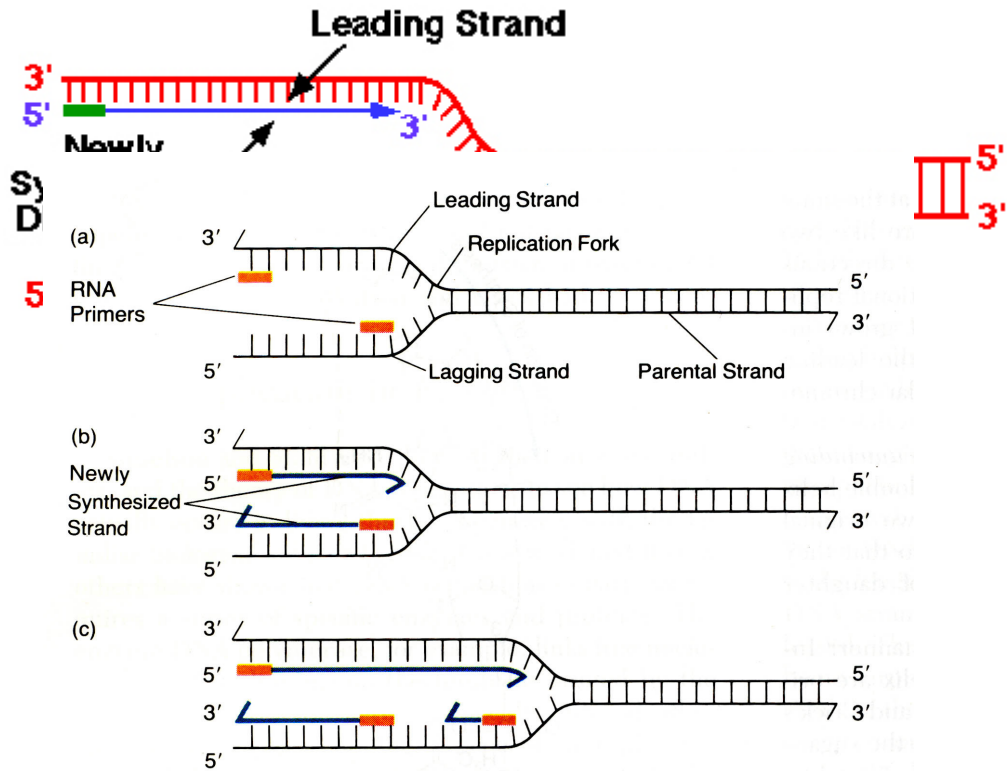
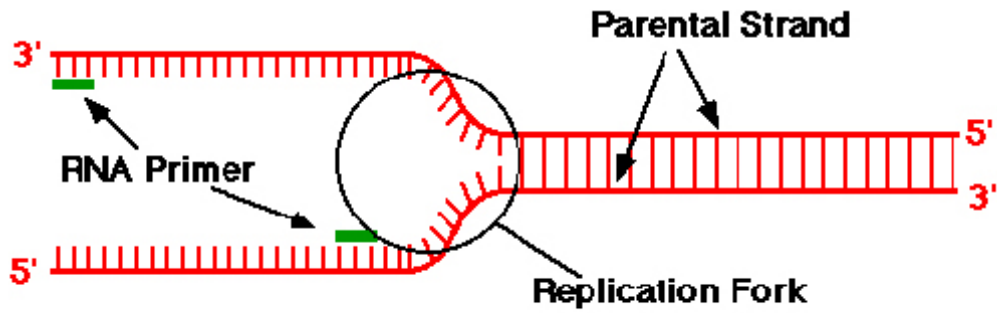
² De energie noodzakelijk voor de reactie is afkomstig van additionele fosfaatgroepen gebonden aan het nucleotide. Losse nucleotiden in het cytoplasma zijn in feite nucleosidetrifosfaten. Wanneer een nucleotide aan een groeiende keten wordt toegevoegd, worden twee fosfaatgroepen afgesplitst met vrijstelling van energie.

A SUMMARY OF DNA REPLICATION

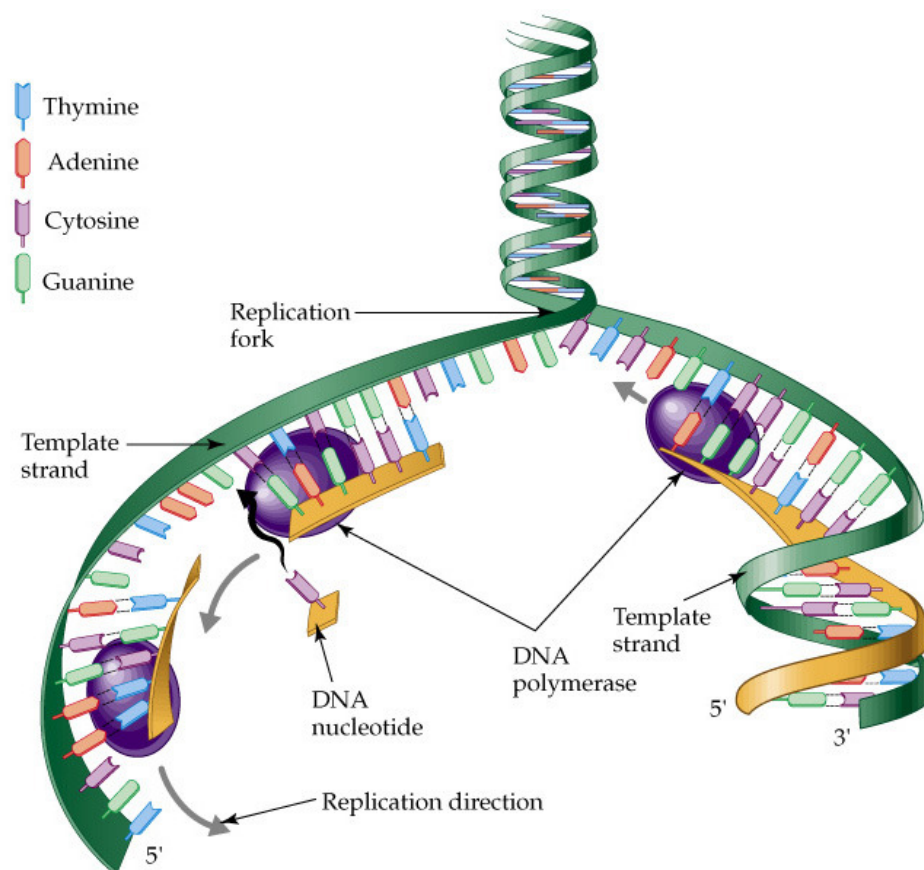
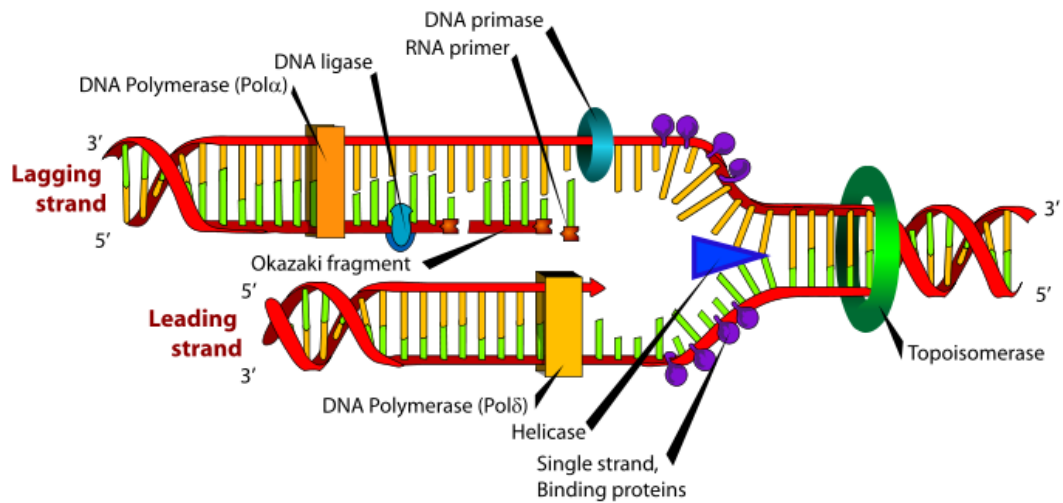


PRIMING DNA SYNTHESIS





© 2001 Sinauer Associates, Inc.



3. De “vertaling” van de genetische informatie naar proteïnen

3.1. De genetische code

Verschillen tussen verschillende soorten en verschillende individuen van eenzelfde soort zijn uiteindelijk te herleiden tot verschillende proteïnen. Dit is onder meer aangetoond doordat patiënten met erfelijke ziekten/afwijkingen, proteïnen met een andere aminozuursamenstelling bevatten in vergelijking tot personen die de erfelijke ziekte/afwijking niet vertonen. Vermits DNA drager is van de erfelijke

informatie³ en de volgorde van de aminozuren in de proteïnen erfelijke kenmerken bepalen, moet DNA de proteïnesynthese bepalen. Hoe dat gebeurt, vormt het centrale dogma van de moleculaire biologie.

De manier waarop dit gebeurt lag voor de hand: de volgorde van de nucleotiden (basen) bepaalt op de een of andere manier de volgorde van de aminozuren in de proteïnen. Vermits voor de bouw van proteïnen gebruik wordt gemaakt van 20 verschillende α -L-aminozuren en er slechts vier verschillende desoxyribonucleotiden zijn, kan één nucleotide/base niet coderen voor één aminozuren. Met twee nucleotiden kunnen 4^2 combinaties gemaakt worden, wat nog steeds ontoereikend is. Voor sequenties van drie nucleotiden lang bestaan uitgaande van vier verschillende nucleotiden, 64 combinaties ($4^3=64$).

De informatie voor de volgorde van de aminozuren van het proteïne zit met andere woorden vervat in de volgorde van sequenties van 'tri-nucleotiden' in het DNA^{4,5}. Een welbepaalde sequentie van drie nucleotiden staat telkens voor een welbepaald aminozuur. Een sequentie van drie nucleotiden wordt een triplet genoemd, een triplet gelegen op het DNA is een codogen, op mRNA (zie later) een codon. Vermits 64 tripletten bestaan en slechts 20 aminozuren, worden een aantal aminozuren door verschillende tripletten gecodeerd. 61 van de 64 verschillende tripletten/codons/codogenen coderen voor één aminozuur, de drie overige tripletten (**UAG, UGA, UAA**) duiden het einde van een proteïne aan, en worden daarom stop-codons genoemd (zij coderen voor de binding van zogenaamde *release factors*, die het eiwit losmaken van het ribosoom, zie verder). Een codon, het codon AUG, codeert voor het aminozuur methionine en fungeert als startcodon. Het duidt hiermee aan vanaf welk codon de tripletten dienen gelezen te worden (zie ook verder). De genetische code – i.e. het geheel van codons – is gedegeneerd: elk triplet/codon/codogen staat voor één aminozuur, maar één aminozuur kan door verschillende tripletten/codons/codogenen worden gecodeerd. De degeneratie van de genetische code vormt een buffer tegen mutaties: door mutatie van een nucleotide in een ander nucleotide, wordt in bepaalde gevallen eenzelfde aminozuur ingebouwd (dit is een *silent* mutatie, zie verder). Verder dient opgemerkt te worden dat gelijkaardige tripletten vaak coderen voor aminozuren met gelijkaardige eigenschappen (tripletten van de vorm XUX coderen voor hydrofobe aminozuren, XCX voor kleine aminozuren, XAX voor hydrofiele aminozuren). Mutatie leidt desgevallend tot inbouw van een ander aminozuur met *gelijkaardige* eigenschappen, zodat de mutatie geen of weinig gevolgen heeft voor de werking van het proteïne (zie verder voor soorten mutaties en hun gevolgen).

In 1961 identificeerde Nirenberger aan de hand van experimenten het aminozuur dat met een eerste triplet overeenstemt. Samen met zijn teamleden kon hij van 54 van de 61 tripletten het bijhorende aminozuur bepalen. In de eropvolgende jaren bepaalde Khorana de resterende aminozuren. De genetische code is nagenoeg⁶ universeel: bij vrijwel alle organismen coderen dezelfde tripletten voor dezelfde aminozuren.

Omdat bij de vorming van proteïnen de volgorde van de aminozuren niet wordt bepaald door aflezen van het DNA, maar wel van RNA, wordt de genetische code gebruikelijk voorgesteld aan de hand van de ribonucleotiden. Vermits (zie ook verder) dit (m)RNA afgelezen wordt in de 5'→3'

	U	C	A	G	
U	UUU Phe UUC Leu UUA Leu UUG Leu	UCU Ser UCC Ser UCA Ser UCG Ser	UAU Tyr UAC Tyr UAA Stop UAG Stop	UGU Cys UGC Cys UGA Stop UGG Trp	U C A G
C	CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu	CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro	CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln	CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg	U C A G
A	AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met	ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr	AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg	U C A G
G	GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val	GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala	GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu	GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly	U C A G

First position (5' end)

Third position (3' end)

Amino acid names:

Ala = alanine	Gln = glutamine	Leu = leucine	Ser = serine
Arg = arginine	Glu = glutamate	Lys = lysine	Thr = threonine
Asn = asparagine	Gly = glycine	Met = methionine	Trp = tryptophan
Asp = aspartate	His = histidine	Phe = phenylalanine	Tyr = Tyrosine
Cys = cysteine	Ile = Isoleucine	Pro = proline	Val = valine

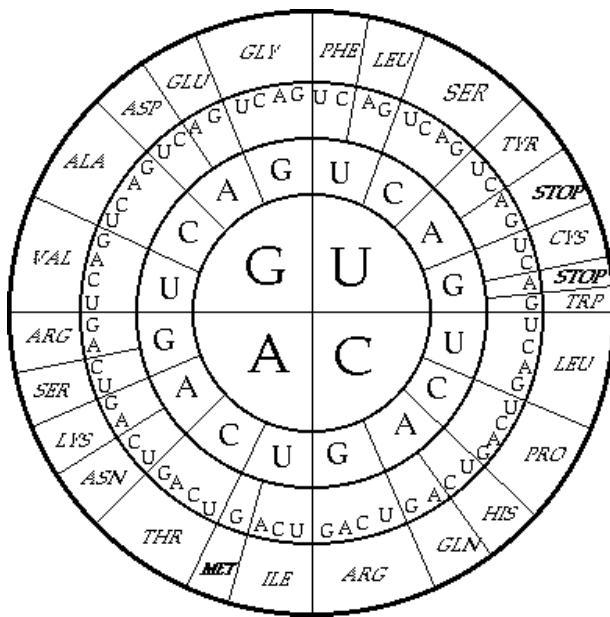
³ Oswald Avery toonde in 1943 aan dat DNA betrokken is in overdracht van kenmerken. De rol van DNA in erfelijkheid werd bevestigd door de Hershey-Chase experimenten (1952).

⁴ Dit werd in 1954 gesuggereerd door George Gamow en pas later experimenteel bevestigd.

⁵ Dit is ook experimenteel aangetoond (a.h.v. mutaties en leesraamverschuivingen).

⁶ Er zijn, doch weinig, variaties gekend.

richting, worden de nucleotiden van de tripletten gegeven volgens de 5'→3' richting.



		SECOND POSITION				
		U	C	A	G	
FIRST POSITION	U	phenyl-alanine	serine	tyrosine	cysteine	U
		leucine		stop	stop	C
				stop	tryptophan	A
						G
FIRST POSITION	C	leucine	proline	histidine	arginine	U
				glutamine		C
						A
						G
FIRST POSITION	A	isoleucine	threonine	asparagine	serine	U
		* methionine		lysine	arginine	C
						A
						G
FIRST POSITION	G	valine	alanine	aspartic acid	glycine	U
				glutamic acid		C
						A
						G

* end start

3.2. Transcriptie

De erfelijke informatie (volgorde van de aminozuren) zit vervat in het DNA. DNA bevindt zich in de kern en kan deze niet verlaten. Het aaneenschakelen van aminozuren tot eiwitten gebeurt echter in het cytoplasma.

De 'schakel' tussen het DNA in de kern en de proteïnesynthese is het messenger-RNA of mRNA. Een mRNA-molecule is complementair aan een stuk DNA dat de erfelijke informatie draagt voor een erfelijke eigenschap⁷. Een stuk DNA dat de informatie draagt voor een erfelijke eigenschap, is een gen.

In tegenstelling tot DNA, kan mRNA de kern verlaten. Vermits RNA complementair is aan een DNA-fragment en de volgorde van de aminozuren wordt bepaald door de volgorde van de nucleotiden in het DNA, bepaalt de volgorde van de nucleotiden in het mRNA ook de volgorde van de aminozuren (elk triplet/codogen van het DNA komt overeen met een triplet/codon op het mRNA, en elk codon codeert voor één aminozuur). Synthese van mRNA ('overschrijven' of 'vertalen' van een DNA-fragment) grijpt plaats in de kern en wordt transcriptie genoemd. Het is vrij analoog aan de replicatie van DNA.

Transcriptie start met de binding van RNA-polymerase II ter hoogte van een specifieke regio, de promotor, die 15 tot 300base paren voor het gen gelegen is. De binding van RNA-polymerase II met de promotor kan bij eukaryoten slechts plaatsvinden nadat bepaalde proteïnen, zgn. transcriptiefactoren, zich vastgehecht hebben op de promotor en het RNA-polymerase⁸. De promotor bevat meestal een herhaling van TA: de TATA-box.

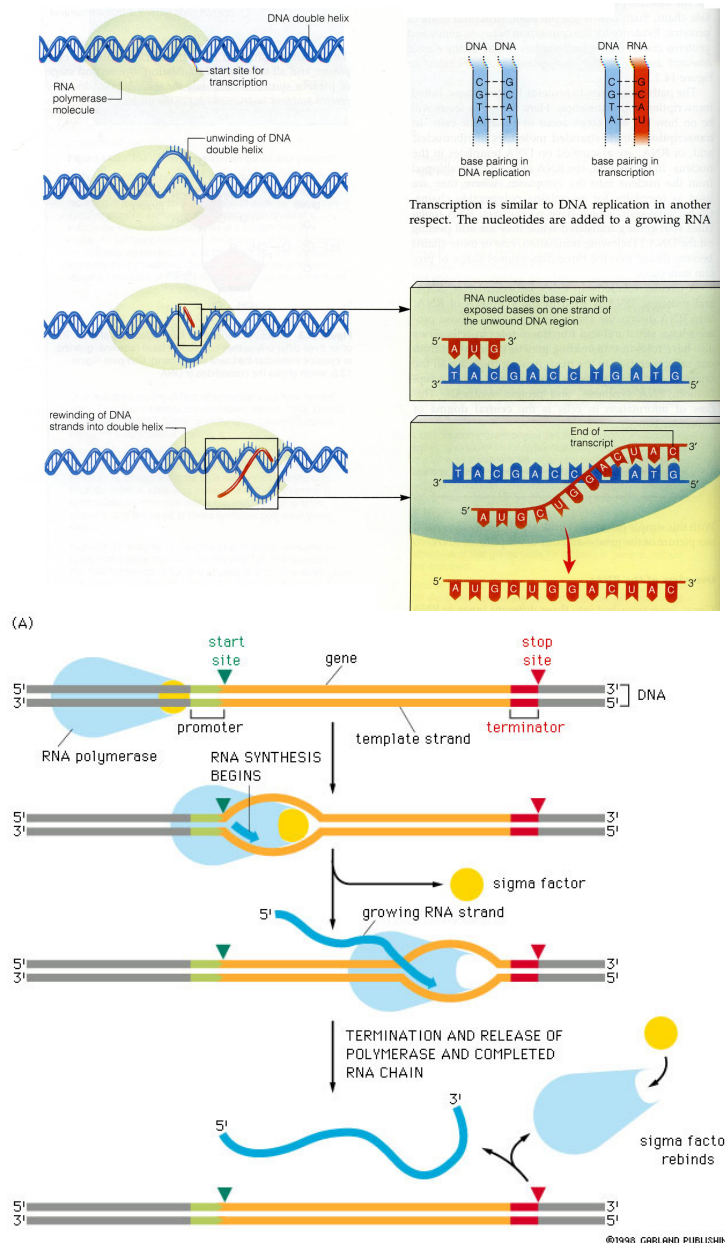
⁷ Strikt genomen zou er moeten staan 'Een RNA-molecule is...' Genen coderen immers niet altijd voor proteïnen, soms zijn de eindproducten ook functionele RNA-moleculen.

⁸ Andere transcriptiefactoren kunnen de transcriptie afremmen, belemmeren of versnellen.

Ribonucleotiden hechten zich op basis van complementariteit tegenover de desoxyribonucleotiden van het DNA. Het RNA-polymerase II hecht de opeenvolgende ribonucleotiden telkens vast door binding aan/met het vrije 3' uiteinde van een voorgaande ribonucleotide. Transcriptie (synthese mRNA molecule) gebeurt in de 5'→3' richting, waarbij het DNA in de 3'→5' richting wordt afgelezen.

Tijdelijk ontstaat een DNA-RNA-hybride, naarmate RNA-polymerase opschuift komt de RNA-molecule los, worden H-bruggen gevormd tussen beide DNA-strengen, en vormt de DNA-helix zich opnieuw. Het einde van een gen wordt aangeduid door een zogenaamde terminatorregio (nucleotidensequentie die het einde van een gen aanduidt). Na het afschrijven van deze sequentie, koppelen het RNA-polymerase en het mRNA zich los van het DNA.

Slechts één van beide DNA-strengen van het gen wordt als 'template' gebruikt en afgeschreven (en deze streng is natuurlijk altijd dezelfde). Vermits het mRNA wordt afgelezen volgens de 5'→3' (sense), maar complementair is aan de afgelezen 3'→5' DNA streng (dus er antiparallel mee loopt), wordt deze DNA-streng de antisense-streng genoemd. De DNA streng die bij transcriptie niet wordt afgelezen is antiparallel aan de antisense, maar parallel aan de gevormde mRNA, en daarom 'sense'. Eenzelfde DNA-streng kan zowel sense als antisense regio's bevatten⁹.

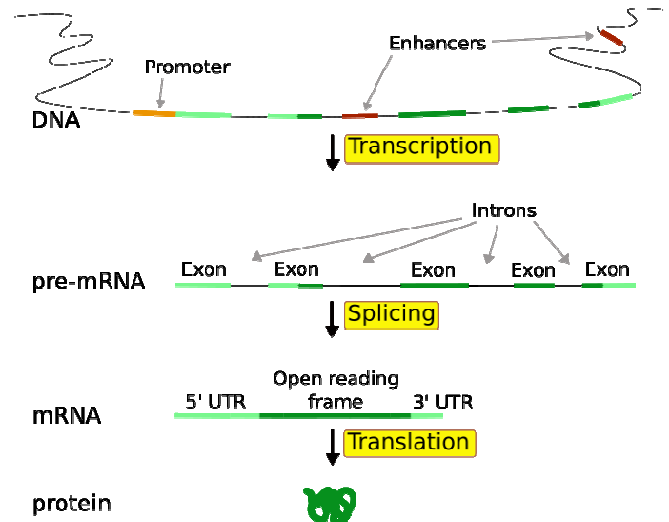
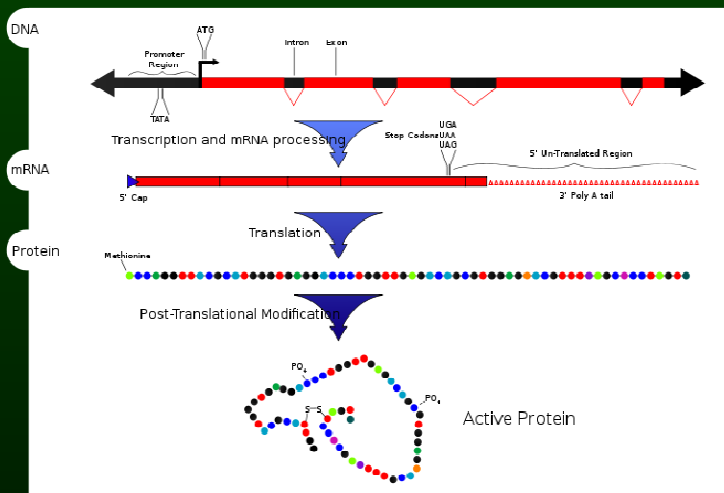


Tijdens en kort na de transcriptie ondergaat het mRNA nog enkele wijzigingen. Onmiddellijk nadat de eerste ribonucleotiden aan elkaar worden gebonden, wordt aan het 5' uiteinde een gewijzigd nucleotide gebonden (de 'cap'). Deze cap is belangrijk voor herkenning door ribosomen. Het 3' uiteinde wordt voorzien van een groot aantal A-nucleotiden (poly-A-staart), die het RNA moeten beschermen tegen exonuclease-enzymen. Het bekomen 'mRNA' bevat bij eukaryoten coderende (exons) en niet-coderende (introns) regio's. De introns worden verwijderd vooraleer de informatie uit het RNA wordt gebruikt voor de synthese van proteïnen, tijdens een proces dat splicing wordt genoemd.

⁹ Meer nog: de antisense streng van een dNA-keten, kan zelf deel uitmaken van een sense regio van de andere streng.

Omdat tijdens translatie (synthese van eiwitten) de RNA-molecule bekomen na splicing wordt gebruikt, wordt deze molecule mRNA genoemd. De RNA-molecule bekomen na transcriptie, die zowel de intronen als exonen bevat, wordt het pre-mRNA genoemd. Het is niet duidelijk welke rol de intronen spelen. Mogelijkerwijze zijn dit restanten van primitieve enzymen, of fragmenten die zich later in het DNA hebben ingevoegd (en meereizen)

Central Dogma of Molecular Biology : Eukaryotic Model



3.3. Translatie

Het mRNA bevat de informatie over de volgorde van de aminozuren van een proteïne. Het mRNA is niet in staat om de peptidebinding tussen verschillende aminozuren te vormen en vrije aminozuren uit het cytoplasma te gebruiken. tRNA-moleculen spelen een belangrijke rol tijdens de synthese van proteïnen. Het zijn korte RNA-moleculen die 3 lussen vertonen en een tertiaire structuur hebben. Het 3' uiteinde kan een aminozuur binden, dat overeenstemt met codon complementair aan drie nucleotiden op de tweede lus: het anticodon.

De translatie start met de binding van de kleine subunit van het ribosoom aan het 5' (de cap) van het mRNA. De kleine subeenheid gaat vanaf het 5' uiteinde op zoek naar het eerste AUG-codon, waarmee het leesraam wordt vastgelegd.



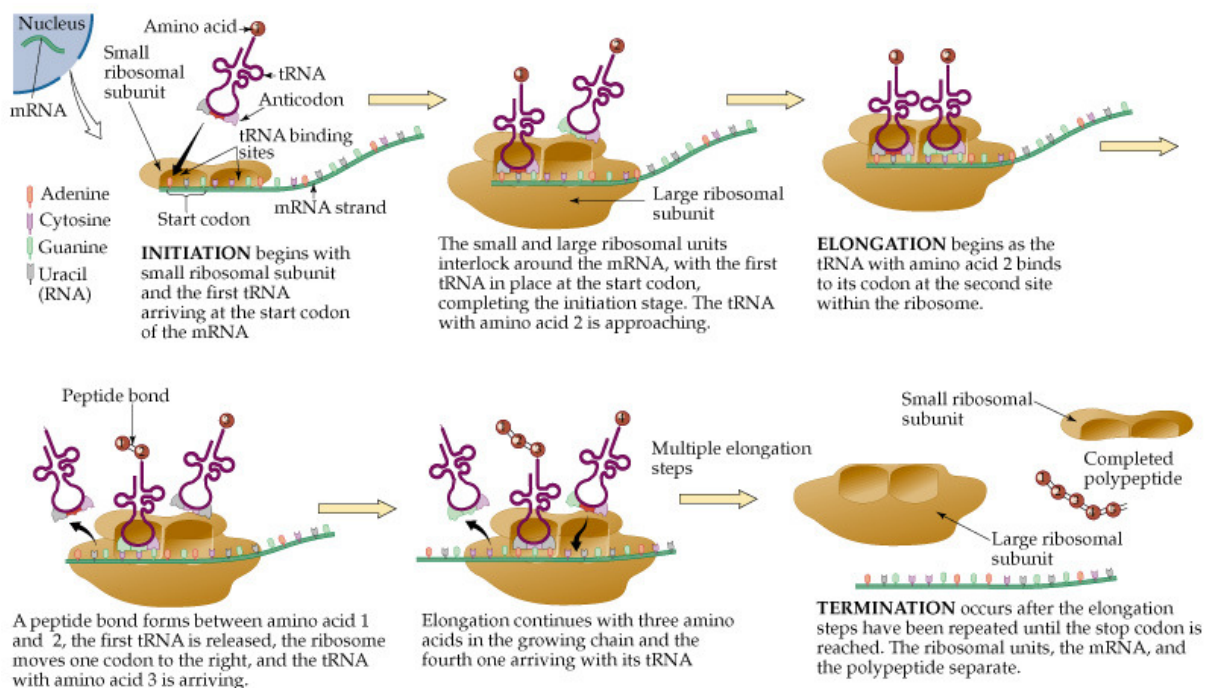
Veronderstel volgende mRNA-molecule: CAPAGAUGGGGAA. Startend van het eerste nucleotide na de promotor verkrijgt men na translatie het proteïne Arg-Trp-Gly..., startend van het tweede nucleotide geeft dit Asp-Gly-Glu, startend van het derde nucleotide geeft dit Met-Gly...Er zijn met andere woorden drie mogelijke 'leesramen', die elk een andere aminozuursequentie opleveren (omwille van andere tripletten). Het leesraam dat de tripletten bevat die de aminozuurvolgorde voor het proteïne bepaalt, wordt door het startcodon gedefinieerd (vastgelegd, aangeduid, gemarkeerd).

Een tRNA met een anticodon complementair aan dit codon, brengt (in dit geval altijd) het aminozuur methionine aan. Eenmaal het anticodon van dit tRNA zich geplaatst heeft tegenover het startcodon, kan

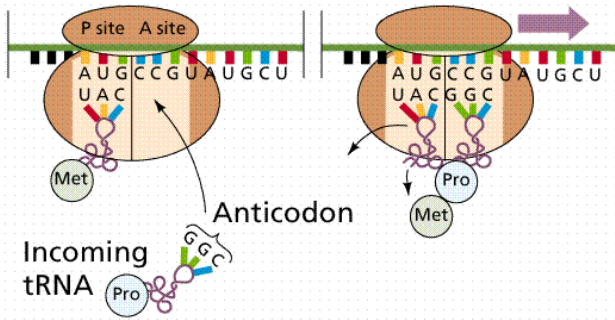
de grote subeenheid van het ribosoom binden op de kleine subeenheid en de mRNA-molecule. Hierbij komt het tRNA terecht in de P-plaats in het ribosoom. Een tRNA-molecule met een anticodon complementair aan het volgende codon (het codon gelegen aan de 3' zijde van het startcodon) en een corresponderend aminozuur, plaatst zich in de A-plaats van de grote subeenheid. Het ribosoom verbreekt de binding tussen de het aminozuur methionine gebonden aan de tRNA-molecule in de P-plaats, en katalyseert de vorming van een peptidebinding tussen methionine en het aminozuur gebonden aan de tRNA-molecule in de A-plaats. Het ribosoom schuift vervolgens één triplet op in de richting van het 3' uiteinde. Het tRNA zonder aminozuur komt vrij, de tRNA met een gebonden dipeptide bevindt zich in de P-plaats en een tRNA met anticodon complementair aan het codon komt in de A-plaats terecht. De binding in de P-plaats tussen de tRNA en de gebonden aminozuursequentie wordt verbroken, een peptidebinding wordt gevormd tussen deze sequentie en het aminozuur gebonden aan de tRNA-molecule die zich in de A-plaats bevindt. Vervolgens schuift het ribosoom opnieuw een triplet op in de richting van het 3' einde van het mRNA. Dit herhaalt zich steeds tot in de A-plaats een stop-codon verschijnt. Een proteïne plaatst zich in de A plaats, maakt de kleine subeenheid los van de grote subeenheid en het mRNA en verbreekt de binding tussen tRNA en de peptideketen. Het eerste aminozuur (altijd methionine) wordt in de meeste gevallen verwijderd.

Zodra het 5' uiteinde uit het ribosoom tevoorschijn komt, hecht er zich een nieuw ribosoom aan vast, waardoor de bouw van een nieuw proteïne wordt gestart. Eenzelfde mRNA fragment kan tegelijkertijd door verschillende ribosomen worden afgelezen, zodat op korte tijd grote hoeveelheden van een proteïne kunnen worden aangemaakt. Een cluster van ribosomen gebonden op een mRNA-molecule is een polysoom. De snelheid van translatie bedraagt 5-20 AZ/s.

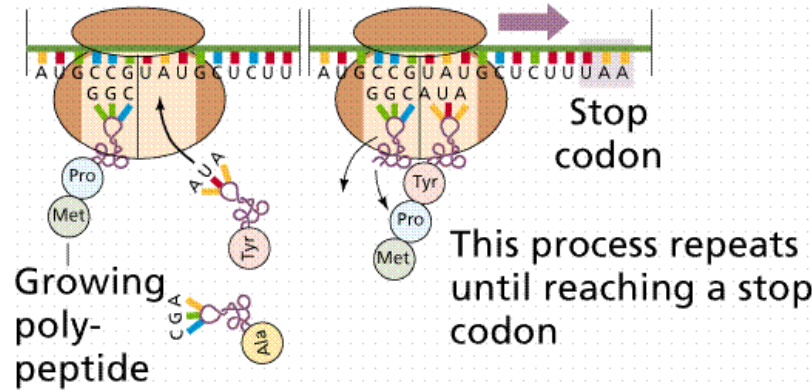
Bij eukaryoten gebeurt transcriptie in kern en translatie in het cytoplasma. Aangezien prokaryoten geen kern hebben, start translatie zodra het 5' vrije uiteinde van de mRNA-molecule loskomt van de antisense DNA-streng, ook al is de transcriptie nog niet beëindigd. Bij prokaryoten gebeurt de transcriptie en translatie tegelijkertijd, waar bij eukaryoten transcriptie en translatie gescheiden zijn in plaats en tijd.



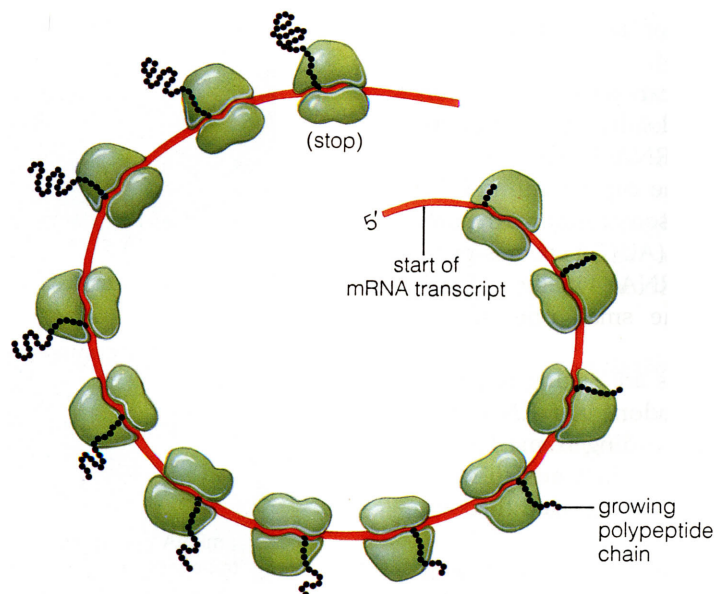
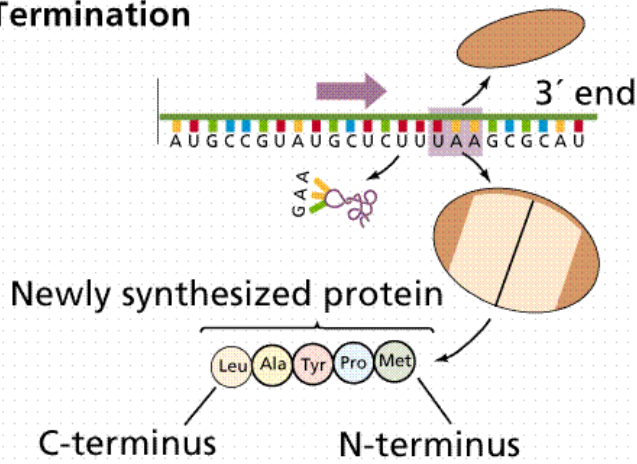
Elongation (translation)



Elongation continues



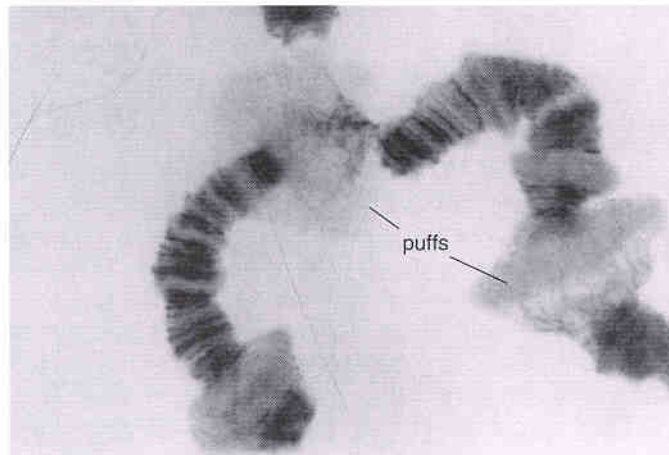
Termination



3.4. Genregulatie

Hoewel alle cellen van een organisme (ontstaan door mitotische delingen van een bevruchte eicel of zygote) dezelfde genetische informatie bevatten, bestaat een organisme uit een grote variatie aan celtypes (met een eigen specifieke morfologie en functie). Bij een aantal organismen heeft men aangetoond dat het mogelijk is om een volledig nieuw organisme te klonen op basis van om het eendere welke lichaamscel. Een cel, waaruit elk ander celtipe kan ontstaan, heet een toti- of omnipotente cel. Bij hogere organismen (zoogdieren) zijn enkel de cellen van een vroeg embryonaal stadium totipotent. Deze cellen worden ook stamcellen genoemd. Naarmate de cellen differentiëren verliezen ze echter hun totipotentie, doordat bepaalde delen van het genoom buiten werking worden gesteld. Heel wat onderzoek wordt verricht naar stamcellen en het terug omnipotent maken van gedifferentieerde cellen, vormt een belangrijk onderzoeksdomein in de wetenschappen. Lichaamseigen stamcellen vormen immers een oneindige bron voor vervangingstherapieën in het lichaam. Wetenschappers boeken grote vooruitgang in inzicht in de genetische processen, en de vorming van totipotente cellen uit lichaamseigen cellen zal niet lang meer op zich laten wachten.

De tegenstelling tot de erfelijke gelijkheid en de verschillende ontwikkeling betekent dat niet alle aanwezige informatie wordt gebruikt. Niet alle genen zijn in alle cellen actief: enkel die genen die de specifieke kenmerken van de cellen bepalen, zijn actief. Men spreekt dan ook van een differentiële genactivering. Actieve genen ondergaan transcriptie. Op deze plaatsen zijn beide strengen van de DNA-helix uiteengegaan, wat zichtbaar is als een 'opgeblazen' DNA-deel: een [puff](#). Een puff stemt overeen met een actief geworden gen of genengroep.



Hoe het aan/uit schakelen van genen in zijn werk gaat, werd ontrafeld bij [Escherichia coli](#), een commensale darmbacterie, waarvan het [genoom](#) inmiddels volledig gekend is. De genregulatie bij eukaryoten en andere organismen is complexer en valt buiten deze cursus (al zijn de grote lijnen wel dezelfde).

E. coli produceert de enzymen voor lactoseafbraak enkel in aanwezigheid van lactose. De aanwezigheid van de suiker zorgt voor de productie van de afbraakenzymen, er is *inductie* van enzymensynthese¹⁰. Lactose fungeert hier als inductor.

Afbraak van lactose impliceert de aanwezigheid van drie enzymen:

- permease regelt de doorgang van lactose doorheen het membraan;
- β -galactosidase hydrolyseert lactose tot glucose en galactose;
- β -galactoside transacetylase (acetylase) katalyseert de overdracht van een acetylgroep van acetylCoA naar β -galactose, het doel/de functie van deze reactie is niet duidelijk.

¹⁰ De genen worden enkel afgeschreven, als het substraat van de eindproducten (de enzymen) aanwezig is.

Elk van deze enzymen wordt gecodeerd door een eigen gen. Omdat de genen coderen voor een proteïne, worden deze genen structuurgenen genoemd. Deze structuurgenen zijn naast elkaar gelegen zodat de eindproducten steeds in gelijke hoeveelheden worden geproduceerd. De genen worden steeds samen afgelezen, er wordt bij transcriptie één mRNA molecule gemaakt en de synthese van de proteïnen is gekoppeld.

Dat sommige mutanten met ongemuteerde enzymgenen de enzymen altijd, anderen nooit, produceren, wijst op het bestaan van andere genen die de activiteit van de enzymgenen reguleren. De aflezing van de structuurgenen wordt geregeld door een eiwit dat het translatieproduct is van een regulatorgen. Omdat het eiwit transcriptie verhindert, wordt het een repressor(eiwit) genoemd. Omdat de repressor enkel transcriptie van lactose-enzymen remt, moet in de buurt van (en voor) de structuurgenen een DNA-sequentie zijn waarmee de repressor in interactie treedt. Deze sequentie wordt de operator genoemd.

Transcriptie start met binding van RNA-polymerase-II op een specifieke bindingsplaats van het DNA, gelegen voor de structuurgenen en de operator (al kan de promotor ook overlappen met de promotor).

Indien geen lactose aanwezig is, bindt het repressoreiwit op het DNA ter hoogte van de operator. Hierdoor kan het RNA-polymerase zich niet vasthechten op de promotor: er is geen transcriptie en de lactose enzymen kunnen niet door translatie worden gesynthetiseerd.

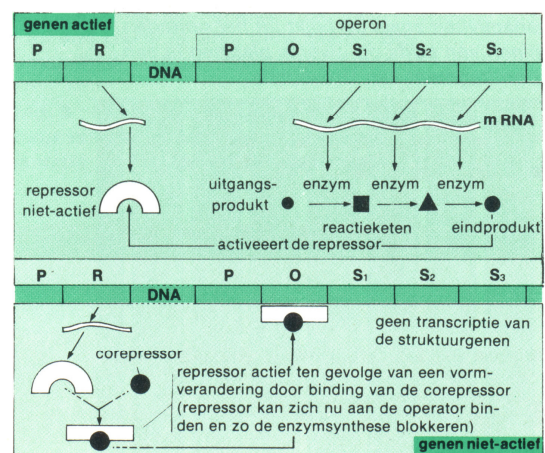
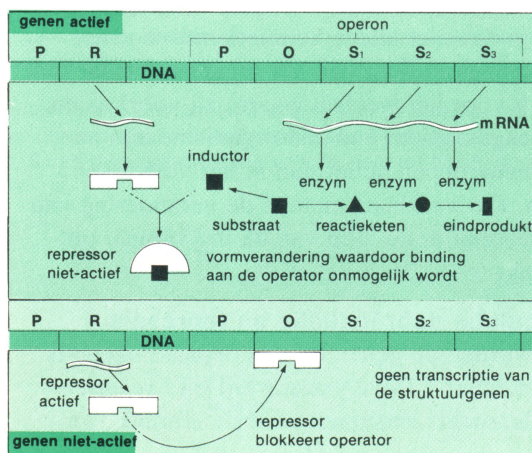
Lactose (de inductor) zal indien aanwezig, binden met het repressoreiwit, dat hierdoor een structurele wijziging ondergaat en niet meer kan binden op de operator. RNA-polymerase kan nu op de promotor binden en er grijpt transcriptie van de structuurgenen plaats, gevolgd door translatie van het mRNA.

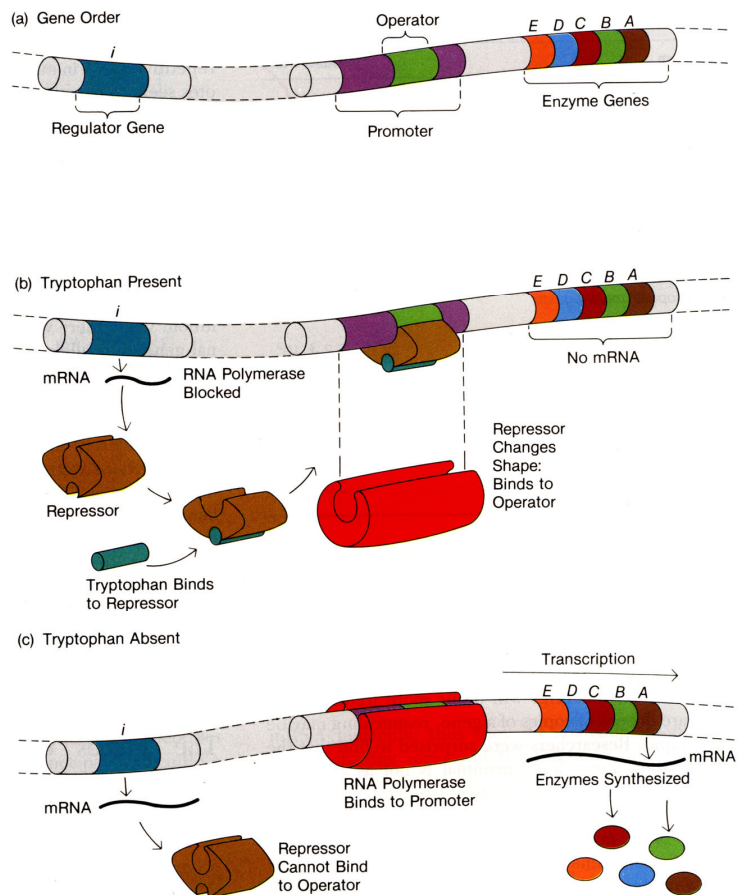
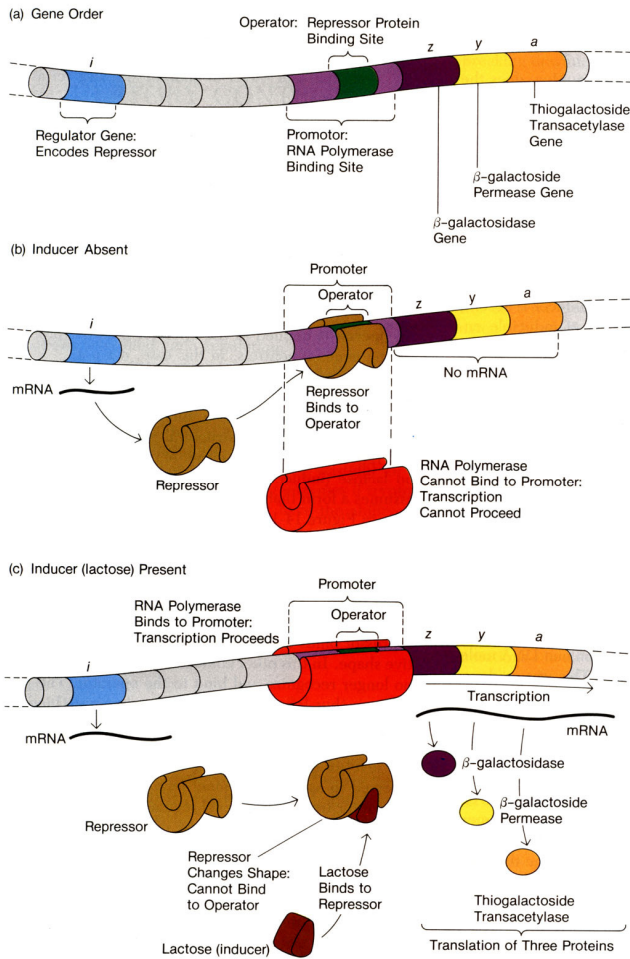
Het geheel van de operator, promotor en structuurgenen noemt men een operon.

Wanneer – zoals in het besproken voorbeeld – het substraat van een enzym de genactiviteit op gang brengt, is er substraatinductie (of inductie van enzym synthese).

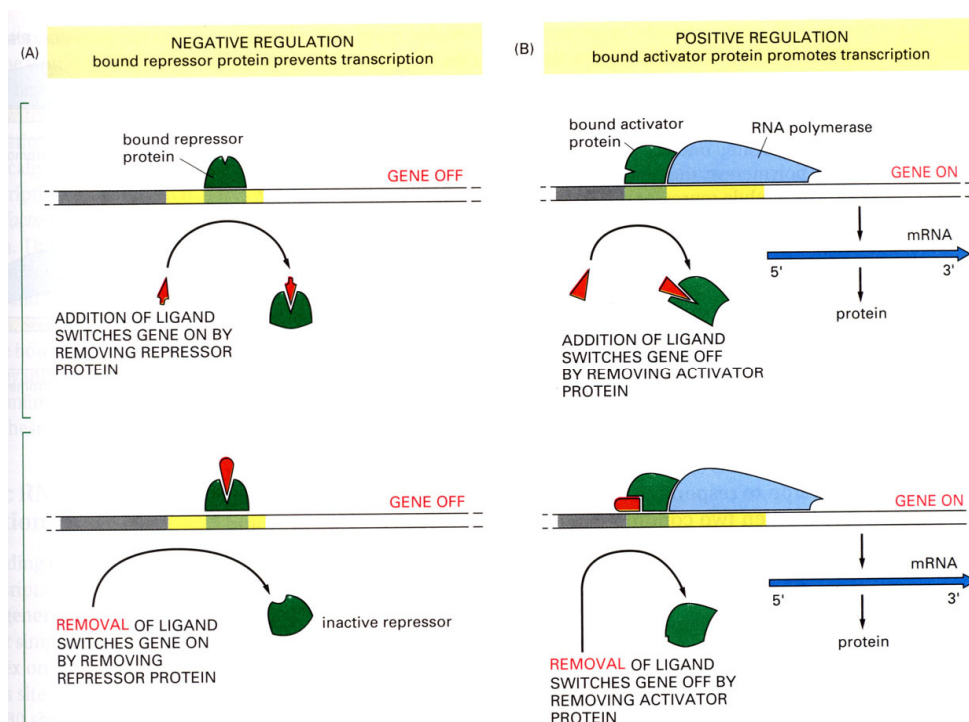
Omgekeerd kan de aanwezigheid van een stof transcriptie van genen verhinderen. Dit is enzymrepressie. Wanneer het aminozuur tryptofaan aanwezig is in het voedingsmilieu van E.coli, is er geen transcriptie van genen voor enzymen om tryptofaan te synthetiseren.

Het repressoreiwit zal bij enzymrepressie, in aanwezigheid van het substraat binden op de operator en transcriptie verhinderen. Een product dat door binding aan de repressor de transcriptie verhindert, is een corepressor. In afwezigheid van het substraat tryptofaan (hier), kan de repressor niet binden op de operator, waardoor er transcriptie van de structuurgenen plaatsvindt, gevolgd door translatie van het mRNA naar de enzymen.





Onderstaande figuur toont hoe genregulatie kan gebeuren. Zowel substraatinductie (linksboven) als enzymrepressie (linksonder) zijn vormen van negatieve regulatie: binding van een eiwit op het DNA verhindert transcriptie. Genregulatie kan ook onder de vorm van positieve regulatie: transcriptie grijpt plaats als een eiwit wordt gebonden is aan het RNA-polymerase. Het eiwit kan gebonden worden op het RNA-polymerase als een bepaalde stof aanwezig is (rechtsonder; hier is ook sprake van inductie) of als een stof *niet* aanwezig is (rechtsboven; hier is eveneens sprake van repressie).



4. Mutaties

Een gen is een stuk van het DNA dat de informatie bevat - in code vastgelegd in de nucleotidenvolgorde - voor de synthese van een specifiek polypeptide¹¹.

Een mutatie is een *overerfbare*¹² verandering van het *genetisch* materiaal. Dit kan de wijziging zijn van één of meerdere basen in de nucleotidensequentie, maar kan ook grotere stukken van, tot ganse chromosomen omvatten. Enkel mutaties die optreden in de voortplantingscellen (of de cellen die aanleiding geven tot de voortplantingscellen) en in delen van het organisme die aanleiding kunnen geven tot nieuwe individuen¹³, worden doorgegeven aan de volgende generatie (de nakomelingen). Mutaties die optreden in somatische cellen, worden niet doorgegeven aan de volgende generatie – maar wel aan de cellen die door celdeling uit deze cel ontstaan.

Een wijziging van een base in de DNA-molecule leidt bij transcriptie tot het inbouwen van een gewijzigde nucleotide. Het codogen verandert hierdoor, wat bij translatie kan leiden tot de inbouw van een ander aminozuur, waardoor de werking van het uiteindelijke eiwitproduct gewijzigd kan zijn. Indien dit eiwitproduct een enzym is die een belangrijke reactie katalyseert, kan een mutatie leiden tot het uitvallen van een stofwisselingsproduct, met de dood van de mutant tot gevolg.

Naargelang de omvang van de mutatie onderscheidt men:

- puntmutaties: dit zijn wijzigingen van één nucleotide;
- chromosoommutaties: dit zijn wijzigingen van stukken van een chromosoom (zie later: men onderscheidt inversie, deletie, translocatie, duplicatie, insertie);
- genoommutaties: dit zijn mutaties waarbij het aantal chromosomen wordt gewijzigd (zie later: men onderscheidt aneuploidie, euploidie en amphiploidie of allopolyploidie).

Een puntmutatie behelst de verandering van één nucleotide van het DNA. Men onderscheidt volgende vormen:

- deletie: het wegvallen van een nucleotide (met als gevolg de verschuiving van het leesraam);
- insertie: het bijkomen/invoegen van een nucleotide (met een verschuiving van het leesraam als gevolg);
- substitutie: een nucleotide wordt vervangen door een ander nucleotide. Wordt een purinebase vervangen door een andere purinebase en een pyrimidinebase door een pyrimidinebase, dan spreekt men van een transitie. Bij een transversie wordt een purinebase vervangen door een pyrimidinebase of omgekeerd.

Het uiteindelijke effect van een mutatie hangt van vele factoren af.

Substituties leiden omwille van de degeneratie van de genetische code niet altijd tot de inbouw van een ander aminozuur. Mutaties die niet tot inbouw van een ander aminozuur leiden, worden silent-mutaties genoemd. Toch zijn er aanwijzingen voor het bestaan van een "[voorkeursspelling](#)" in het DNA, waarbij verandering van een codogen in een ander codogen dat voor eenzelfde aminozuur codeert, een invloed zou hebben op de snelheid van synthese.

Een mutatie waarbij een verkeerd aminozuur wordt ingebouwd, heet een missense mutatie. Het effect van deze mutatie hangt af van de eigenschappen van het andere aminozuur en de plaats waar de

¹¹ of voor een stukje RNA met een specifieke functie, vb. een ribozyme.

¹² met overerfbaar wordt bedoeld dat na celdeling, de dochtercel(len) deze verandering ook zouden bezitten; overerfbaar mag hier niet worden geïnterpreteerd als overdragen aan de volgende generatie volwaardige (meercellige) individuen.

¹³ bij. een cel van een plant omvat een mutatie, deze cel groeit uit tot een blad/takje dat na afvallen aanleiding geeft tot een nieuwe plant.

mutatie optreedt. Wanneer een aminozuur wordt ingebouwd met gelijkaardige eigenschappen (een hydrofoob aminozuur vervangen door ene hydrofoob, een negatief geladen aromatisch aminozuur door een ander negatief geladen aromatisch aminozuur, etc...) zullen de effecten mogelijks gering zijn. Inbouw van één ander aminozuur kan op welbepaalde plaatsen leiden tot volledig verlies van functie (bijv. in die regio's die essentieel zijn voor de werking van het eiwit, zoals het actieve centrum van een enzym), terwijl op andere plaatsen inbouw nauwelijks leidt tot een gewijzigde functie/werking¹⁴.

Wanneer door substitutie een triplet coderend voor een aminozuur wordt gewijzigd in een stop-codogen, spreekt men van een nonsense mutatie (vb. GCT (Arg) → ACT (Stop)). De translatie wordt voortijdig afgebroken en het resulterende proteïne zal veel korter zijn dan het oorspronkelijke proteïne en daarom niet functioneel zijn (tenzij slechts enkele niet cruciale aminozuren op het einde van het eiwit ontbreken). Voorbeelden bij de mens van afwijkingen ten gevolge van nonsense mutaties zijn:

- [cystic fibrosis](#) (mucoviscidose, recessief autosomaal),
- spierziekte van [Duchenne](#) (zelden bij vrouwen, X-gebonden)
- syndroom van [Hurler](#)

Een deletie en een insertie leiden tot een verschuiving van het [leesraam](#) al of niet (maar vaak) gepaard met het verdwijnen/verschijnen van stopcodons. Omdat dit gepaard gaat met wijziging van een groot aantal aminozuren, zal dit meestal leiden tot een niet-functioneel eiwitproduct. Enkel wanneer de deletie/insertie optreedt op het einde van een gen, kan het zijn dat het eindproduct niet noemenswaardig gewijzigd is en het zijn functie kan blijven uitvoeren (maar ook hier: wijziging van de laatste aminozuren kan een ingrijpend effect hebben indien deze laatste aminozuren een cruciale rol spelen in het eindproduct). Wanneer drie deleties of inserties dicht bij elkaar voorkomen, blijft het leesraam voor het grootste gedeelte van het gen ongewijzigd. Dit kan leiden tot een eiwit met slechts één aminozuur te weinig/veel of een gering aantal gewijzigde aminozuren. In bepaalde gevallen zal de oorspronkelijke functie van het eiwit niet of weinig gewijzigd zijn.

Verder merken we op dat mutaties ook optreden in allerhande regio's die niet rechtstreeks voor eiwitten coderen. Mutaties in de promotor of operator regio kunnen er voor zorgen dat transcriptie sneller/trager/niet/voortdurend verloopt omdat RNA-polymerase of transcriptiefactoren (zie genregulatie) niet meer met deze regio's kunnen binden. Dit betekent dat een mutatie niet altijd mag gezien worden als een 'alles-of-niets' fenomeen. Een mutatie kan ervoor zorgen dat er meer/of minder van een eiwitproduct ontstaat, het eiwit (als gevolg van een missense mutatie) sneller of trager werkt, etc... Grote delen van het DNA hebben ogenschijnlijk geen functie. Mutaties in deze regio's ([repetitief DNA](#), junk DNA, intronen) hebben geen invloed op het organisme.

Omdat bij eukaryote organismen op overeenkomstige plaatsen op de homologe chromosomen dezelfde genen hebben, en een mutatie meestal leidt tot het wegvallen van een product, zal de aanwezigheid van het niet-gemuteerde gen op het homologe chromosoom de uiting van de mutatie in vele gevallen maskeren (maar niet altijd, bijv. bij dwerggroei). Met andere woorden, het niet gemuteerde gen is meestal dominant ten opzichte van het gemuteerde gen. Dwerggroei als gevolg van [achondroplasie](#) is een voorbeeld van een dominante puntmutatie (substitutie, missense-mutatie).

Soms kan een mutatie een vorige mutatie ongedaan maken. Dit wordt een omgekeerde mutatie genoemd.

¹⁴ een korte toelichting/herhaling: eiwitten hebben een primaire (volgorde aminozuren), secundaire (a-helix en b-vouwblad), tertiaire (oriëntering a-helices en/of b-vouwbladen ten opzichte van elkaar) en quaternaire structuur (oriëntering van verschillende eiwitketens ten opzichte van elkaar). De secundaire, tertiaire en quaternaire structuur worden in stand gehouden door interacties (H-bruggen, ionbindingen) tussen de zijketens van de aminozuren. Inbouw van één enkel aminozuur (op een cruciale plaats) kan ervoor zorgen dat de opvouwing in de ruimte van de proteïne niet correct verloopt, met een volledig verlies van functie tot gevolg. Op minder belangrijke plaatsen, kan het zijn dat inbouw van een ander aminozuur nauwelijks gevolgen heeft.

Belangrijk is steeds voor ogen te houden dat mutaties niet gericht optreden. Als gevolg van externe factoren wordt het DNA op willekeurige plaatsen beschadigd/gewijzigd¹⁵. Gedurende de afgelopen jaren zijn organismen door natuurlijke selectie (zie later) steeds beter aangepast aan hun omgeving. De meeste mutaties zijn om deze reden ongunstig (omdat ze een verlies van functie met zich meebrengen en de kans dat een willekeurige verandering een verbetering is, is klein geworden). Soms zijn de mutaties neutraal of gunstig. Alle 'vormen' of variaties van een gen, uiteindelijk ontstaan door mutatie, worden allelen genoemd. Hoewel mutaties vaak nadelig zijn, zijn mutaties de uiteindelijke bron voor variatie (een dier met langere of kortere poten, harder of zachter schild, beter of minder goed gecamoufleerd, sneller of trager zijn, etc...). Op deze variatie kan selectie optreden, wat resulteert in evolutie (waarbij de organismen die het best zijn aangepast, de meeste nakomelingen krijgen, zie later).

Een voorbeeld van een mutatie die in sommige gevallen de drager ervan een voordeel oplevert, is [sikkelcelanemie](#). Door een missense-puntmutatie wordt het codon GAG vervangen door het codon GTG. Dit resulteert in de inbouw van valine in plaats van glutamine in β -hemoglobine. Dit gemuteerde hemoglobine vertoont een neiging om te polymeriseren bij lage zuurstofspanning, waardoor de rode bloedcellen een sikkelvorm krijgen, hun elasticiteit verliezen en moeilijk doorheen de capillairen (haarvaten) kunnen. Een persoon die twee kopijen heeft van het gemuteerde hemoglobine gen (homozygoot) leidt aan een vrij ernstige en pijnlijke vorm van bloedarmoede, en heeft hierdoor een vrij lage levensverwachting. Een heterozygote persoon (één normaal en één gemuteerd gen) heeft evenveel normaal als gemuteerd β -hemoglobine. Polymerisatie van β -hemoglobine is hier zelden een probleem. [Malaria](#) is een ééncellige, eukaryote parasiet die getransporteerd wordt door muggen. De malariaparasiet plant zich voort in de rode bloedcellen. Waar malaria teistert, lopen mensen met twee ongemuteerde genen (homozygoot normaal) de ziekte malaria op, en sterven hier aan. Mensen met twee gemuteerde genen, leiden aan de ernstige vorm van anemie en hebben eveneens een lage levensverwachting. Personen die drager zijn van één gemuteerd gen, kunnen echter overleven (de mutatie levert hen hier een voordeel op!): zodra de malariaparasiet een rode bloedcel binnendringt, doet ze er de zuurstofspanning dalen. Het β -hemoglobine polymeriseert hier, de erytrocyt verkrijgt de typische sikkelcelvorm en wordt vervolgens afgebroken.

4.1. Oorzaken van mutaties.

Spontane mutaties treden op tijdens replicatie van DNA door inbouw van foutieve nucleotiden door DNA-polymerase (geen enkel enzym is perfect). Daarnaast kunnen heel wat exogene factoren (factoren van buitenaf) mutaties veroorzaken. Hoogenergetische straling (UV-straling, röntgenstraling, radioactieve straling), warmte, chemicaliën (radicalen, nitrosaminen, benzeen, formaldehyde, asbest, 3500 stoffen in sigarettenrook, etc...) en virussen vormen de belangrijke mutagene factoren. Per dag worden per cel ca. 1000 à 1000000 beschadigingen aan DNA aangebracht (wat toch maar ca. 0.000165% van het genoom is). Gelukkig zijn er allerlei herstelmechanismen ...

¹⁵ Al dient opgemerkt te worden dat sommige regio's veel gevoeliger zijn voor mutaties dan andere regio's. Bovendien blijken sommige organismen in staat de mutatiefrequentie van bepaalde genen flink op te drijven.