

7.2 LOKALISATIE VAN DE GENEN

De verschillende cellen van een organisme hebben alle dezelfde aanleg, dus hetzelfde genotype. Dit betekent dus dat bij iedere 'gewone' celdeling (mitose) het erfelijk materiaal van de moedercel aan de beide dochtercellen moet worden doorgegeven. Er zal dus vóór de deling eerst een verdubbeling van het erfelijk materiaal moeten plaatsvinden.

We weten dat de chromosomen zich verdubbelen gedurende een bepaalde periode in de interfase (afb. 3.7). In de profase van de mitose is ieder chromosoom dan ook 'dubbel' d.w.z. ieder chromosoom bestaat uit twee chromatiden (dochterchromosomen). Dit is dus een eerste argument om te zeggen dat de genen moeten liggen in de chromosomen. Het is verder bekend dat chromosomen bijv. door radioactieve straling kunnen worden beschadigd, hetgeen automatisch leidt tot erfelijke afwijkingen. Mede door andere argumenten weten we nu met zekerheid dat het erfelijk materiaal is gelokaliseerd in de chromosomen. De vraag is nu: in welk gedeelte van een chromosoom? Ieder chromosoom blijkt te zijn opgebouwd uit eiwitten en bepaalde *kernzuren* (*nucleïnezuren*). De kernzuren in de chromosomen worden meestal aangeduid met de Engelse afkorting DNA (*deoxyribonucleic acid*). De, weinig gebruikte, Nederlandse afkorting is DNZ (*deoxyribonucleïnezuur*). Het blijkt dat de genen zijn gelokaliseerd in het DNA. Het bewijs hiervoor wordt o.a. geleverd door *transformatieproeven* met pneumokokken. Van deze bacteriën is een bepaalde stam (A) resistent tegen het antibioticum penicilline en in staat om een beschermend kapsel te vormen, terwijl een andere stam (B) wel gevoelig is voor penicilline maar niet in staat is om kapsels te vormen.

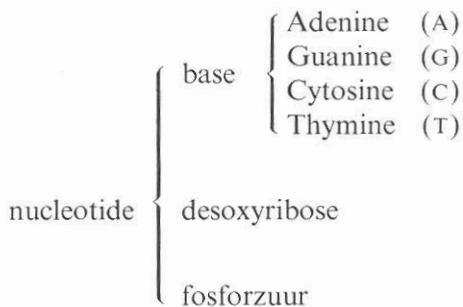
Wanneer DNA, geëxtraheerd uit stam A, wordt overgebracht op stam B, dan blijken vele nakomelingen van stam B penicillineresistent en kapselvormend te zijn.

Wanneer we eiwitten van de ene stam overbrengen op de andere stam treden de besproken veranderingen niet op.

7.2.1 STRUCTUUR VAN DNA (afb. 7.1)

DNA-moleculen zijn *polynucleotiden*, d.w.z. ketenvormige moleculen die zijn opgebouwd uit vele duizenden nucleotiden. Ieder nucleotide is opgebouwd uit drie componenten nl. een stikstofbevattende heterocyclische base, deoxy-

ribose (een pentose: suiker met 5 C atomen) en fosforzuur:

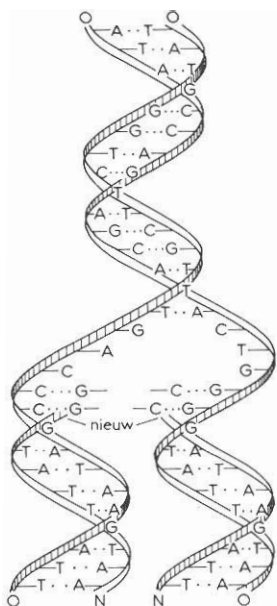


Ieder nucleotide bevat slechts een van de vier basen. Adenosinemonofosfaat is een voorbeeld van een nucleotide. (De pentose in dit molecuul is niet desoxyribose maar ribose; wat is het verschil? Zie RNA.) De basen adenine en guanine zijn afgeleide verbindingen van purine, terwijl de basen cytosine en thymine afgeleid zijn van pyrimidine.

In een DNA-molecuul blijkt het gehalte aan A gelijk te zijn aan dat van T, terwijl de hoeveelheden C en G eveneens aan elkaar gelijk zijn. Mede op grond van andere gegevens zijn Watson en Crick in 1953 tot de conclusie gekomen dat een DNA-molecuul bestaat uit twee polynucleotideketens, die spiraalsgewijs om elkaar heen zijn gewonden. De verbindingen tussen beide ketens worden gevormd door 'treden', bestaande uit de basenparen AT en CG. Dat base A altijd een paar vormt met base T, en C altijd met G wordt verklaard door het feit dat tussen A en T twee zgn. waterstofbruggen aanwezig zijn, terwijl de basen C en G door drie H-bruggen met elkaar zijn verbonden. De volgorde van de basen in de ene keten bepaalt derhalve de volgorde van de basen in de andere keten. We zeggen daarom dat de beide ketens *complementair* zijn.

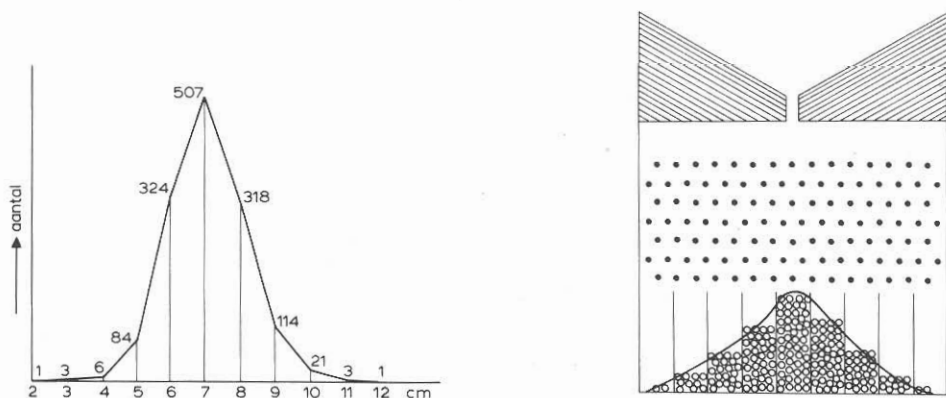
7.2.2 DNA EN MITOSE; INVLOED VAN HET MILIEU

Het erfelijk materiaal, het DNA, moet bij de mitose nauwkeurig worden doorgegeven aan de beide dochtercellen. We weten nu dat gedurende een bepaalde periode in de interfase de complementaire ketens van het DNA-molecuul zich van elkaar losmaken. De gescheiden ketens vormen elk afzonderlijk een matrijs waarop zich vrije nucleotiden gaan hechten, die zich tot een nieuwe keten verbinden. Er zijn op deze wijze dus twee nieuwe DNA-moleculen ontstaan, die volkomen identiek zijn aan het oorspronkelijke molecuul. Dit proces wordt *DNA-replicatie* (*DNA-duplicatie*) genoemd. Zie afb. 7.2. De chromosomen zijn dan ook in de profase van de mitose reeds 'dubbel' d.w.z. bestaan ieder voor zich uit twee chromatiden (dochterchromosomen). Na de metafase gaan deze uit elkaar en worden dan ieder voor zich weer chromosoom genoemd.



Afb. 7.2 De replicatie (duplicatie) van DNA tijdens de interfase
O : oorspronkelijke ketens; N : nieuwe complementaire ketens

Bij iedere mitose wordt het erfelijk materiaal onveranderd doorgegeven. De DNA-structuren van de dochtercellen zijn volkomen identiek aan de DNA-structuren van de moedercel. Dit betekent dus ook dat bij organismen die zich ongeslachtelijk voortplanten het erfelijk materiaal, het genotype, onveranderlijk wordt doorgegeven. Alle nakomelingen van één plant (bijv. aardappel) of dier (bijv. pantoffeldiertje) die zijn ontstaan door ongeslachtelijke voortplanting, vormen een *kloon*. De verschillen in de grootte van de aard-



Afb. 7.3 Links: frequentiekromme voor de lengte van een groot aantal aardappelen van een kloon
Rechts: toestel van Galton

appelknollen van een kloon kunnen dus uitsluitend het gevolg zijn van uitwendige omstandigheden (bijv. hoeveelheid kunstmest, hoeveelheid zonlicht, insektenvraat). Variaties die uitsluitend het gevolg zijn van uitwendige omstandigheden, noemen we *modificaties*.

Wanneer we van een groot aantal organismen van een kloon het verband weergeven tussen aantal en bijv. de lengte, ontstaat een zgn. *frequentiekromme* (afb. 7.3 links).

Wanneer we met behulp van het toestel van Galton (afb. 7.3 rechts) de zgn. *waarschijnlijkheidsproef* doen, krijgen we ongeveer dezelfde verdeling. De kogeltjes die bovenin de trechter worden gebracht, hebben een even grote kans om door de spijkertjes naar links als naar rechts afgebogen te worden. Slechts enkele kogeltjes wijken voortdurend naar links af, terwijl eveneens een zeer klein gedeelte steeds naar rechts wordt afgebogen. Probeer de overeenkomst te verklaren tussen de frequentiekromme en de *toevalskromme* van Galton.

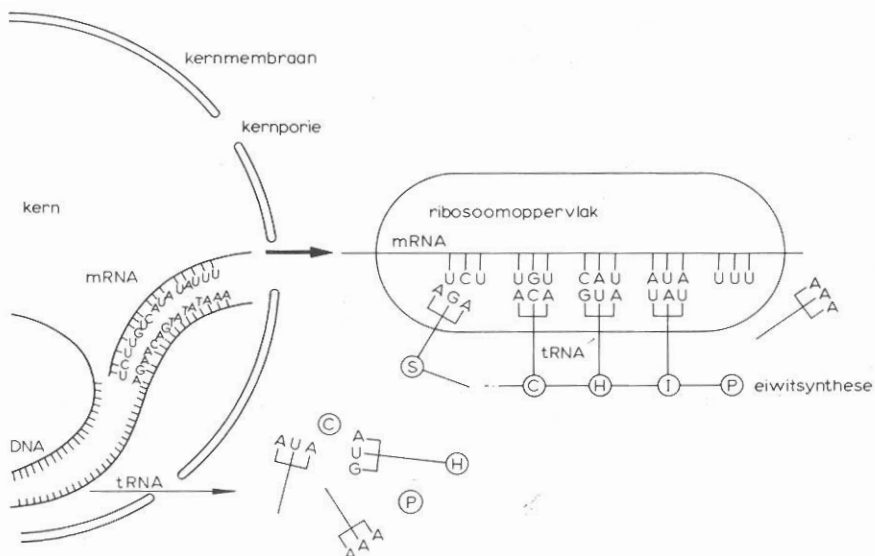
Heeft de grootte van de aardappel die we poten veel invloed op de uiteindelijke oogst?

7.2.3 DNA EN EIWITSYNTHESE; GENETISCHE CODE

Men heeft reeds lang geleden gezocht naar de relatie tussen DNA en eiwitten. Het zijn beide zeer grote moleculen (macromoleculen) waarvan de aard wordt bepaald door de volgorde van bepaalde elementen in de moleculen. Een DNA-molecuul wordt gekenmerkt door een bepaalde volgorde van de nucleotiden terwijl in een eiwitmolecuul de volgorde der aminozuren bepalend is. Door experimenten is inderdaad vastgesteld dat de volgorde van de nucleotiden in DNA-moleculen maatgevend is voor de rangschikking der aminozuren in de geproduceerde eiwitten. We noemen dit de *genetische code*.

Zoals we weten zijn er ruim 20 verschillende soorten aminozuurmoleculen. Het is natuurlijk onmogelijk dat de vier verschillende basen afzonderlijk in staat zijn om de ruim 20 aminozuren een bepaalde rangschikking te geven in het eiwitmolecuul. Zelfs wanneer we uitgaan van doubletten (groepjes van twee basen, bijv. AC, AG, AT, AA, CC enz.) komen we op een totaal van 16, hetgeen nog te gering is om een groter aantal aminozuurmoleculen te kunnen coderen. Het is gebleken dat de codering verloopt via *tripletten*, groepjes van drie naast elkaar liggende nucleotidenbasen, bijv. ACG, GAC, AGG, GGG, enz. Met behulp van de vier basen zijn er 64 tripletten mogelijk. Dat er geen sprake is van een overschot zal verder nog blijken.

De eiwitsynthese vindt plaats op de ribosomen in het cytoplasma (vooral op het endoplasmatisch reticulum). Zie afb. 7.4. De genetische informatie moet dus de kern verlaten en wel via de 'poriën' in het kernmembraan. Dit gebeurt niet in de vorm van DNA, maar in de vorm van RNA, ribonucleïnezuur. Het DNA in de chromosomen dient als blauwdruk (matrijs) voor de synthese van RNA. Een RNA-molecuul is te beschouwen als een complemen-



Afb. 7.4 Schema van de synthese van eiwitten

S, C, H, I, P zijn aminozuren en wel resp. serine, cysteine, histidine, isoleucine en fenylalanine

taire keten van een DNA-polynucleotideketen, met dien verstande dat zich tegenover de base A geen base T nestelt, maar de base U (uracil; afb. 7.1). In tegenstelling tot een DNA-molecuul bestaat een RNA-molecuul derhalve uit één streng, en bevat als pentose ribose in plaats van desoxyribose. Het zojuist besproken RNA wordt *boodschapper-* of *messenger*-RNA (mRNA) genoemd. De mRNA moleculen rangschikken zich op het oppervlak van de ribosomen. De verschillende tripletten, in dit geval UCU, UGU, CAU, AUA en UUU, hebben als het ware de boodschap aan erfelijke informatie van het DNA in de kern overgebracht naar het ribosoomoppervlak.

Behalve het mRNA verlaat ook nog een ander soort RNA de kern, nl. het *transfer*-RNA (tRNA), ook wel overdrachts-RNA genoemd. Een transfer-RNA-molecuul, eveneens gecodeerd door chromosomaal DNA, draagt een bepaald triplet. Ieder tRNA-molecuul neemt een specifiek aminozuur op dat als het ware hoort bij het triplet. Zo draagt het tRNA-molecuul met triplet GUA het aminozuur H (histidine). Wanneer we de tripletten van het mRNA beschouwen als codewoordjes of *codons*, kunnen we de tripletten van de tRNA-moleculen bestempelen als *anticodons*. Deze anticodons zijn nl. in staat de bij hen passende tripletten (codons) van het mRNA te 'herkennen' volgens het principe van de complementaire paring. Zo gaat het triplet AGA van tRNA precies liggen boven het triplet UCU van het mRNA, en het triplet ACA boven het triplet UGU van het mRNA enz. Telkens wanneer de aminozuurmoleculen aan elkaar zijn gekoppeld worden de tRNA-moleculen weer ontkoppeld. In korte tijd is er op de zojuist besproken wijze een eiwitmolecuul gevormd, waarin de volgorde van de aminozuurmoleculen uiteindelijk

is bepaald door de erfelijke materie, het DNA. Doordat de genetische informatie in eerste instantie als het ware is overgeschreven op mRNA, wordt deze eerste fase van de eiwitsynthese *transcriptie* genoemd. De tweede fase, de overgang RNA naar eiwit, wordt *translatie* genoemd. Het erfelijk materiaal is immers 'vertaald' in eiwitten. Zo zijn de aminozuurmoleculen in afb. 7.4 'vertaald' in een bepaald eiwitmolecuul, hier voorgesteld door het woord 'schip'.

De eiwitten, en met name de enzymen die bij de vele biochemische reacties zijn betrokken, zijn verantwoordelijk voor het *fenotype*: de manifestatie van de erfelijke aanleg. Een *gen* is nu een zodanig stukje van een DNA-molecuul dat de informatie bevat voor een eiwitmolecuul, dus bijv. voor een bepaald enzym. Wanneer de volgorde van de basen in het DNA is veranderd (mutatie) wordt er bijv. in plaats van het woord 'schip' (afb. 7.4) het woord 'schpi' afgelezen. Dit betekent dat het desbetreffende enzym door een verkeerde schakeling van een aminozuurmolecuul nu onwerkzaam is geworden.

Het codewoord van de verschillende aminozuurmoleculen is reeds bekend. Wanneer synthetisch RNA, dat slechts de base U bevat, wordt toegevoegd aan een suspensie van fijngemaakte colibacillen wordt er na enige tijd een eiwit gevormd waarin slechts één soort aminozuurmolecuul voorkomt, nl. fenylalanine. Dit betekent dat het triplet (codon) UUU in mRNA het codewoord is voor dit aminozuur.

De indruk zou gewekt kunnen worden dat er veel te veel codons zijn om de ruim 20 verschillende soorten aminozuurmoleculen te coderen. Er zijn immers 64 tripletten (codons) mogelijk. Dit is onjuist omdat proefondervindelijk is gebleken dat ieder aminozuurmolecuul twee of meer codewoorden bezit. Bovendien is er een drietal codons die niet vertaald blijken te worden in aminozuurmoleculen; deze zgn. 'nonsens'-codons zijn te beschouwen als stop-tekens die aangeven dat de synthese van de eiwitketen is voltooid.

We kunnen ons afvragen waardoor de verschillende weefsels van een organisme zo sterk verschillen hoewel alle cellen identieke DNA-moleculen en dus een identiek genotype bezitten. Deze *differentiatie* wordt veroorzaakt door het feit dat op bepaalde tijden en op bepaalde plaatsen in het organisme slechts bepaalde genen worden geactiveerd. Op andere plaatsen in het organisme krijgen deze genen geen kans zich te uiten doordat ze waarschijnlijk door bepaalde stoffen worden onderdrukt. In de verschillende weefsels van een organisme zijn dus telkens verschillende DNA-ketens actief.