

**Voorbeeldsamenvatting | Groei en Ontwikkeling | Bachelor
1**

Geneeskunde | Universiteit Maastricht

2022 - 2023

UMGK-1960-050 | €0,00

Tentamengericht | Overzichtelijke structuur

Sinds 1994 | Beoordeeld met een 8,2



Voorwoord

Beste student,

Leuk dat je dit jaar Geneeskunde gaat studeren! Voor je ligt de samenvatting van het vak Groei en Ontwikkeling I. Slim Academy heeft de belangrijkste studiestof voor je samengevat. Zo kun jij zo prettig mogelijk studeren. We wensen je alvast succes met studeren en natuurlijk met het behalen van jouw eerste studiepunten!

Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode MSVPULSE-ABO bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis! Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en voeg de kortingscode toe in je winkelmand.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Auteursrechten voorbehouden

Houd er rekening mee dat onze samenvattingen beschermd zijn door de auteurswet. Dat betekent dat het doorverkopen of delen van onze fysieke en/of digitale samenvattingen illegaal is. Als je wilt dat wij samenvattingen kunnen blijven aanbieden, verzoeken wij je jouw eigen exemplaar te kopen. Als je vragen hebt of schendingen van het auteursrecht wilt melden, kun je contact met ons opnemen via klantenservice@slimacademy.nl.

Stay in touch

Wil je verder op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:
www.slimacademy.nl
[@SlimAcademy.nl](https://www.instagram.com/SlimAcademy.nl)
klantenservice@slimacademy.nl
010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en bij het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

P.S. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Het is en blijft een samenvatting, die als aanvulling op de verplichte lesstof gezien moet worden en geen vervanging is van de verplichte lesstof.

Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000 studenten joinde vorig jaar

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!	1
Werken bij	1
Stay in touch	1
Inhoudsopgave	2
Informatie over het vak	3
Hoe kan je het beste studeren?	3
Wat voor samenvattingen bieden we aan en wanneer kun je ze verwachten?	4
Casus 1	5
De menselijke cel	5
Het genoom	9
Opbouw en functie van RNA	12
Transcriptie van RNA	12
DNA-replicatie	13
Onderzoekstechnieken genvariatie	14
Epigenetica	16
Casus 1: Oefen- en tentamenvragen	17
Casus 2	18
Verschil prokaryoot en eukaryoot	18
Eiwitsynthese	18
Transcriptie	19
Translatie	21
Opbouw van een gen	23
Posttranslationale modificatie	23
Casus 2: Oefen- en tentamenvragen	26
College: Wat is een gen?	27
Introductie	27
DNA	27
Soorten bindingen	27
Het genoom	27
Chromosomen	28
Transcriptie	28
Nawoord	29
Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!	29
Werken bij	29
Kom in contact met Slim Academy	29

Informatie over het vak

Je staat op het punt de voorbeeldsamenvatting van je eerste vak van de studie Geneeskunde te lezen. Hierin hebben we de eerste drie casussen opgenomen. De overige casussen vind je in de volledige samenvatting.

Studenten die starten met de studie Geneeskunde in Maastricht vinden het vaak uitdagend om de diepgang te bepalen van de stof die je zult moeten leren voor het tentamen. Maar maak je geen zorgen, we hebben deze samenvatting geschreven met als doel je door dit vak heen te helpen. Meerdere topstudenten, die recentelijk dit vak hebben gevolgd, hebben hun expertise gedeeld en aan deze samenvatting gewerkt, om je te helpen met de dingen waar de meeste studenten mee worstelen bij het studeren van Geneeskunde.

We hebben gewerkt aan de volgende punten om je de beste hulp te bieden:

- Analyseren van oude examens om inzicht te geven in wat er wordt gevraagd;
- Eerstejaars studenten betrokken bij het maken van deze samenvatting, om ervoor te zorgen dat het is geschreven op een manier die het beste is voor jou om mee te studeren;
- Gebruiken van oefen- en voorbeeldoefeningen op examenniveau, zodat je de beste werkwijze krijgt.

Hoe kan je het beste studeren?

Tijdens het studeren voor dit vak, is het aanbevolen dat je ook delen uit het boek bestudeert voor een beter begrip, omdat het extra informatie biedt. Oefenen is ook de sleutel tot een goed cijfer voor dit examen. Om je goed voor te bereiden op het tentamen zou je veel oefenvragen kunnen maken. Zo kun je jezelf testen op je verworven kennis van de afgelopen periode. Op deze manier kun je beter de vragen van het examen beantwoorden. Je vindt een paar van zulke oefeningen in dit boekje.

Wat voor samenvattingen bieden we aan en wanneer kun je ze verwachten?

Voor Geneeskunde maken wij verschillende typen samenvattingen. Hieronder vind je een overzicht van deze samenvattingen en wanneer je deze kan verwachten van Groei en Ontwikkeling I..

Studiehulp	Wat houdt het in?	Wanneer?
Casussen	Alle casussen worden uitgewerkt in onze samenvattingen.	18 oktober 2022
Hoorcolleges	Alle relevante tentamenstof uit de hoorcolleges.	18 oktober 2022
Literatuur	De verplichte literatuur wordt verweven in onze samenvattingen.	18 oktober 2022
Werkgroepen	In onze samenvattingen vind je ook uitwerkingen van de werkgroepen.	18 oktober 2022
Oefenvragen	In onze boekjes vind je oefenvragen op tentamen niveau, super handig om je optimaal voor te bereiden op het tentamen.	18 oktober 2022
Supplementen	In onze digitale supplementen vind je de stof van de laatste dagen voor het tentamen. Hierdoor kunnen we ruim op tijd voor het tentamen de papieren samenvatting naar je sturen en deze digitaal aanvullen met de meest recente stof!	22 oktober 2022 (supplement 1) en 26 oktober 2022 (supplement 2)
Samenvatting uit 2021-2022	In deze boekjes vind je de samenvattingen van vorig jaar van dit blok. Hierdoor kan je vanaf dag 1 van het blok al beginnen met studeren en je goed voorbereiden op de hoorcolleges van huidig studiejaar.	5 september 2022

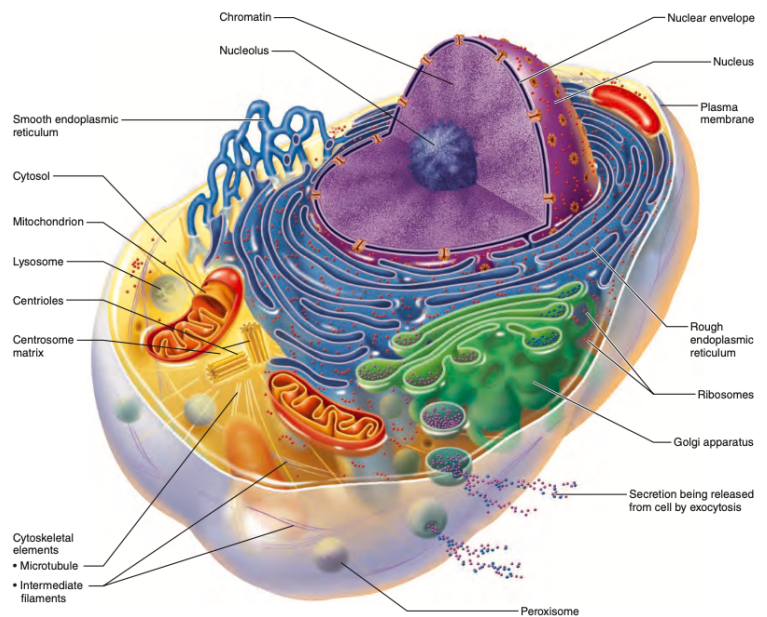
Succes met studeren!

Casus 1

De menselijke cel

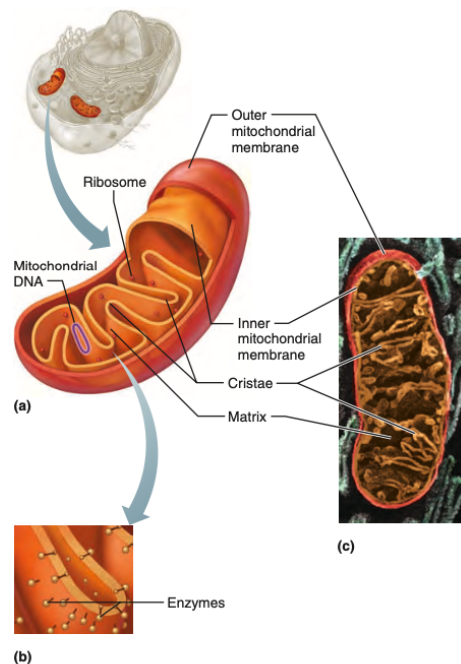
Organismen waarvan cellen een **nucleus/celkern** bevatten, worden **eukaryoten** genoemd. Organismen waarvan cellen geen nucleus bevatten, worden **prokaryoten** genoemd. Onder de prokaryoten vallen de **bacteriën** en de **archaea** (eencellige micro-organismen). De cellen van de mens worden tot de eukaryotische cellen gerekend.

Organellen in de eukaryotische cel
Organellen zijn delen van een cel met bepaalde functies, die door **membranen** worden begrensd (uitzonderingen zijn de **ribosomen**). Het belangrijkste organel van de eukaryotische cel is de **nucleus**. Hierin ligt alle genetische informatie van de cel opgeslagen. De nucleus bevat **DNA-moleculen** en is ingesloten door twee concentrische membranen, de **nuclear envelope**. In de nucleus ligt de nucleolus (donker gekleurd gebied), hierin wordt **rRNA** gemaakt. Wanneer de cel zich voorbereidt op het delen, wordt het DNA in de kern zichtbaar als individuele **chromosomen**, het is dan **gedespiraliseerd**.



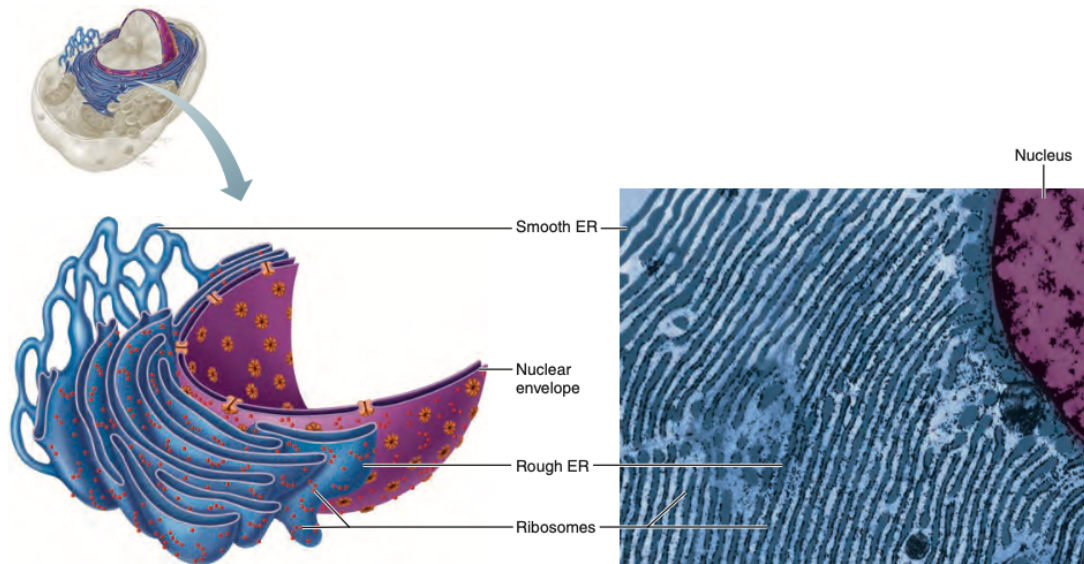
Cel anatomie. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

De energievoorziening van een cel wordt geregeld door de **mitochondriën**. Deze organellen genereren bruikbare energie. Dit doen ze door voedselmoleculen te **oxideren** waarbij **ATP** ontstaat (**oxidatieve fosforylering**), de algemene chemische brandstof voor de meeste activiteiten voor de cel. Mitochondriën verbruiken **zuurstof** en geven **koolstofdioxide** af tijdens deze activiteit. Dit wordt daarom de **cellulaire ademhaling** (*cellular respiration*) genoemd. Mitochondriën bevatten twee aparte membranen, waarvan de binnenste gevouwen is om het oppervlak zo groot mogelijk te maken. Verder bevatten ze hun eigen DNA. Ze reproduceren zich door zichzelf in tweeën te delen.



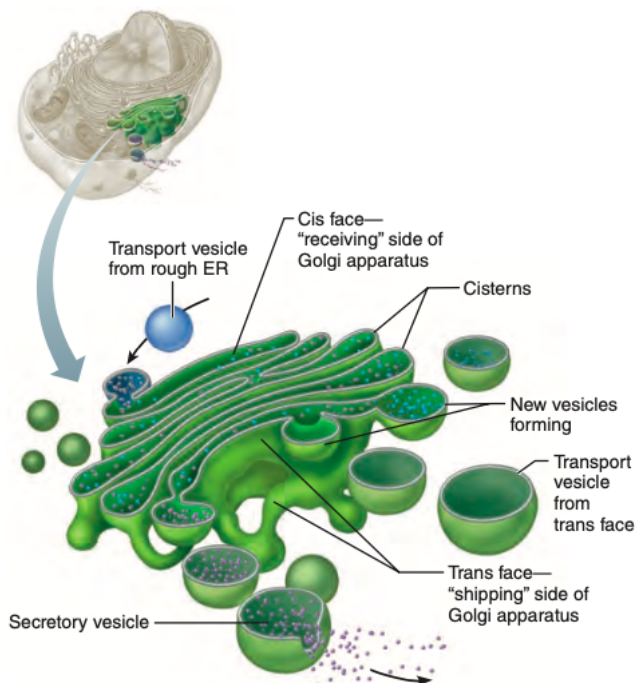
Mitochondriën. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Het **endoplasmatisch reticulum (ER)** is een onregelmatig doolhof van onderling verbonden ruimten, ingesloten door een membraan. Hier worden de meeste celmembraan-onderdelen en exportproducten van de cel gemaakt. Er zijn twee soorten, het **ruw endoplasmatisch reticulum (RER)** en het **glad endoplasmatisch reticulum (SER)**. Op het ruw ER liggen **ribosomen**, deze zorgen voor het maken van eiwitten, door **aminozuren** aan elkaar te koppelen. Het glad ER zorgt voornamelijk voor **stofwisselingsprocessen** in de cel. In sommige cellen maakt het schadelijke stoffen onschadelijk en in andere cellen maakt het bijvoorbeeld vetten.



Endoplasmatisch reticulum. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Het **Golgi Apparaat** (zie afbeelding) bestaat uit schoteltjes van membranen die op elkaar zijn gestapeld. Dit bewerkt en verpakt ER-moleculen die naar een andere cel of naar een ander organel moeten worden getransporteerd.

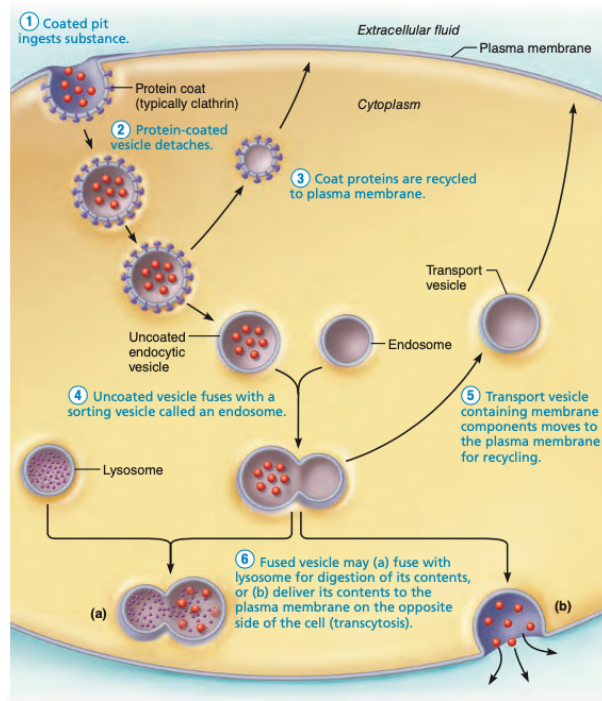


Golgi apparaat. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Lysosomen zijn kleine, onregelmatig gevormde organellen, die **verteringsenzymen** bevatten. Er vindt **intracellulaire vertering** plaats: ze geven de voedingsstoffen uit opgenomen voedseldeeltjes vrij en breken de niet-gewenste moleculen af. Deze niet-gewenste moleculen worden gerecycled of uitgescheiden.

Peroxisomen zijn kleine door een membraan ingesloten blaasjes. Ze zorgen voor een veilige omgeving voor diverse reacties. **Waterstofperoxide** wordt hierbij gebruikt om toxische moleculen te inactiveren.

Tussen het ER, het Golgi Apparaat en de lysosomen vindt voortdurend transport plaats. Dit transport verloopt via **transportblaasjes**, door middel van **endocytose** (opname van stoffen buiten de cel) en **exocytose** (afgifte van stoffen uit de cel). Endocytose en exocytose worden ook gebruikt om materiaal de cel in of uit te transporteren (zie afbeelding).



Endocytose. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Verder is er nog een opslag van stoffen die van het glad ER en het Golgi Apparaat afkomen, deze worden dan in de **vesicles** opgeslagen. Daarnaast bevinden zich ook **centriolen** in de cel, deze bestaan uit 9 x 3 microtubuli (triplets). Centriolen zijn voornamelijk betrokken bij de celdeling. Twee staafvormige centriolen vormen samen het **centrosoom**, het centrosoom helpt bij het organiseren van spoelen met vezels die de chromosomen eerlijk verdelen over de 2 cellen tijdens de **mitose**. Als laatste bevatten de cellen **flagella** (enkelvoud: flagellum), deze zijn een verzameling van **microtubuli**. Een flagellum bestaat uit 9 paar microtubuli, die nog eens een paar microtubuli insluiten. Zo'n flagellum zit aan het celmembraan vast en zorgt voor de voortbeweging van de cel, zoals bij een spermacel. Een bepaald **motoreiwit** zorgt ervoor dat de paren gaan bewegen ten opzichte van elkaar. Aangezien de 9 paren onderling aan elkaar vastzitten, zullen deze dus een beweging maken, een **slagbeweging**. De meeste menselijke cellen hebben echter geen flagellum.

Het cytoplasma en cytoskelet van de cel

Het **cytoplasma** is de vloeistof in een cel. Het is een geconcentreerde oplossing van vele grote en kleine moleculen waar vele chemische reacties plaatsvinden die fundamenteel zijn voor het bestaan van die cel. Hier wordt de eerste stap gemaakt in het afbreken van voedselmoleculen en worden de meeste eiwitten gemaakt. Deze productie van eiwitten wordt gedaan door ribosomen, die op het ruw ER liggen.

Het cytoplasma is structureel opgebouwd. Dit komt door het **cytoskelet**. Dit is een systeem van eiwitdraden die vaak geankerd zitten aan het plasmamembraan en de nucleus. Er zijn drie soorten eiwitdraden:

- **Actinedraden:** dit zijn de dunste draden en komen veel in spiercellen voor. Het is het centrale deel in het mechanisme, het draagt de spanning van de cel en is verantwoordelijk voor de spiercontractie;
- **Microtubuli:** dit zijn de dikste draden en lijken op holle buizen. Ze zijn nauw betrokken bij de celdeling en zorgen voor transport van moleculen;
- **Intermediaire draden:** deze verstevigen de cel.

Aan deze drie draden zitten vaak nog andere eiwitten bevestigd. Samen vormen ze een systeem van balken, touwen en motoren die de cel zijn mechanische kracht en vorm geeft en zorgt voor de bewegingen van de cel. De binnenkant van een cel is constant in beweging. **Motoreiwitten** (*motor proteins*) gebruiken de energie van ATP om organellen en eiwitten door het cytoplasma te dragen en te verplaatsen door de hele cel binnen enkele seconden.

Celmembraan

Een belangrijk onderdeel van de cel is het **celmembraan**. Het celmembraan bestaat uit een dubbele laag **fosfolipiden**. Een fosfolipide is een **amfipatisch** molecuul dat wil zeggen dat het bestaat uit een **apolair vetzuur** (de staart) en een **hydrofiele** kop. In het celmembraan zitten de apolaire staarten naar elkaar toe gericht en steken de polaire koppen naar buiten; dit komt doordat de polaire koppen zich aangetrokken voelen tot het water waaruit cytoplasma grotendeels bestaat en de apolaire vetzuren zullen zich juist afstoten hiervan. In het celmembraan zitten naast de fosfolipiden ook een heleboel eiwitten.

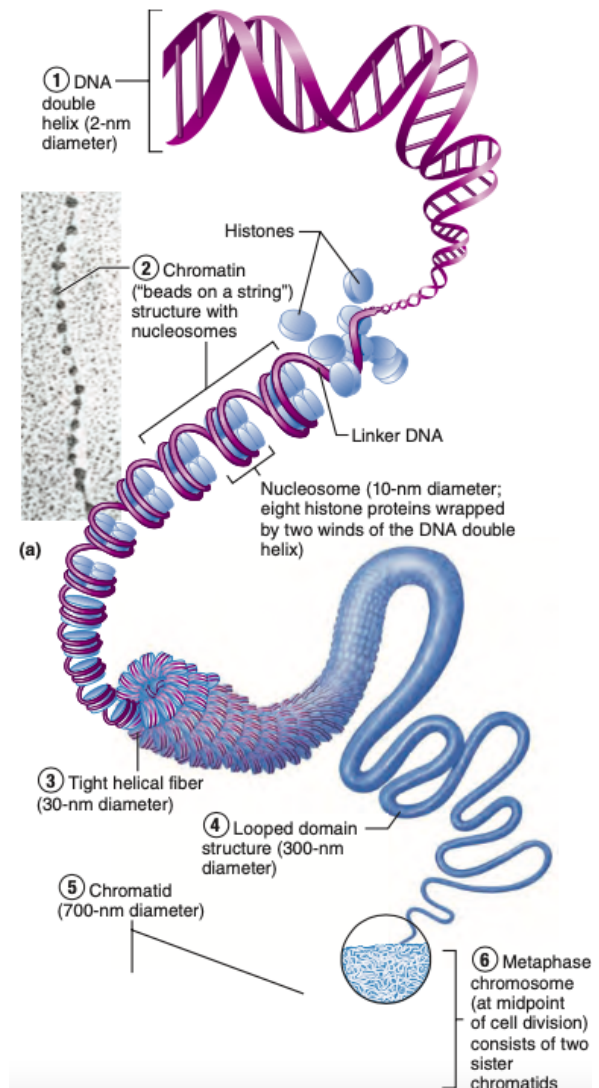
Celorganellen	Functies celorganellen
Nucleus/celkern	- Opslag van al het erfelijke materiaal (DNA) - Aanmaak mRNA
Nucleolus	- Aanmaak rRNA
Mitochondriën	- Levering van energie (ATP) aan de cel
Ruw endoplasmatisch reticulum (RER)	- Aanwezigheid ribosomen: aanmaak eiwitten
Glad endoplasmatisch reticulum (SER)	- Zorgen voor stofwisselingsprocessen
Golgi Apparaat	- Bewerking en verpakking ER-moleculen voor transport
Lysosomen	- Afbraak macromoleculen
Peroxisomen	- Inactivatie toxische moleculen
Centriolen	- Ondersteuning bij celdeling
Flagellum	- Voortbeweging van de cel
Cytoplasma	- Hierin vinden veel chemische reacties plaats
Cytoskelet	- Biedt stevigheid en vorm aan de cel - Houdt de cel geordend - Zorgt voor transport van celproducten, celorganellen en de gehele cel
Celmembraan	- Beslist selectief welke stoffen wel en niet er doorheen mogen (semipermeabiliteit)

Tabel celorganellen. Bron: SlimAcademy

Het genoom

Het **genoom** beschrijft de combinatie van alle **erfelijke** factoren. Onder het genoom wordt één complete set van chromosomen verstaan. De menselijke cellen, **somatische cellen** zijn onder te verdelen in **diploïde** en **haploïde cellen**. Haploïde cellen bevatten 1 set chromosomen, dit zijn 23 chromosomen. Hieronder vallen de gameten, de geslachtscellen. Diploïde cellen bevatten 2 sets van chromosomen. Deze cellen hebben 23 paar chromosomen, oftewel 46 chromosomen. Ze bevatten dus twee genomen, twee kopieën van ieder chromosoom. In deze cellen is één genoom afkomstig van de vader en één genoom afkomstig van de moeder.

De chromosomen bestaan uit opgerold DNA. In niet-delende cellen is dit DNA niet zichtbaar en wordt het **chromatine** genoemd. Vlak voordat een cel gaat delen, condenseert het DNA en worden het **chromosomen** genoemd. Deze chromosomen zijn nu onder de microscoop zichtbaar. DNA bestaat voor 95% uit niet-coderend "**junk-DNA**", dat wil zeggen dat het niet codeert voor een eiwit.



Chromatiden en chromosomen structuur. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Elk DNA-molecuul is een **polymeerketen** dat wordt opgebouwd uit vier verschillende nucleotiden. Verschillende volgordes van **nucleotiden** staan voor bepaalde informatie. Deze informatie kan via **transcriptie** worden vertaald naar RNA.

Deze informatie kan via **translatie** worden omgezet naar **eiwitten**. Deze eiwitten bestaan uit **aminozuren**. Alle organismen maken gebruik van dezelfde 20 aminozuren.

Opbouw en functie van DNA

DNA bestaat uit **nucleotiden**. Een nucleotide is de combinatie van een **fosfaatgroep**, een **desoxyribose** (suikergroep) en een **stikstofbase** (G, A, T, C).

De belangrijkste bouwstenen van DNA zijn de volgende vier stikstofbasen (zie afbeelding 3):

1. **Guanine (G);**
2. **Adenine (A);**
3. **Thymine (T);**
4. **Cytosine (C).**

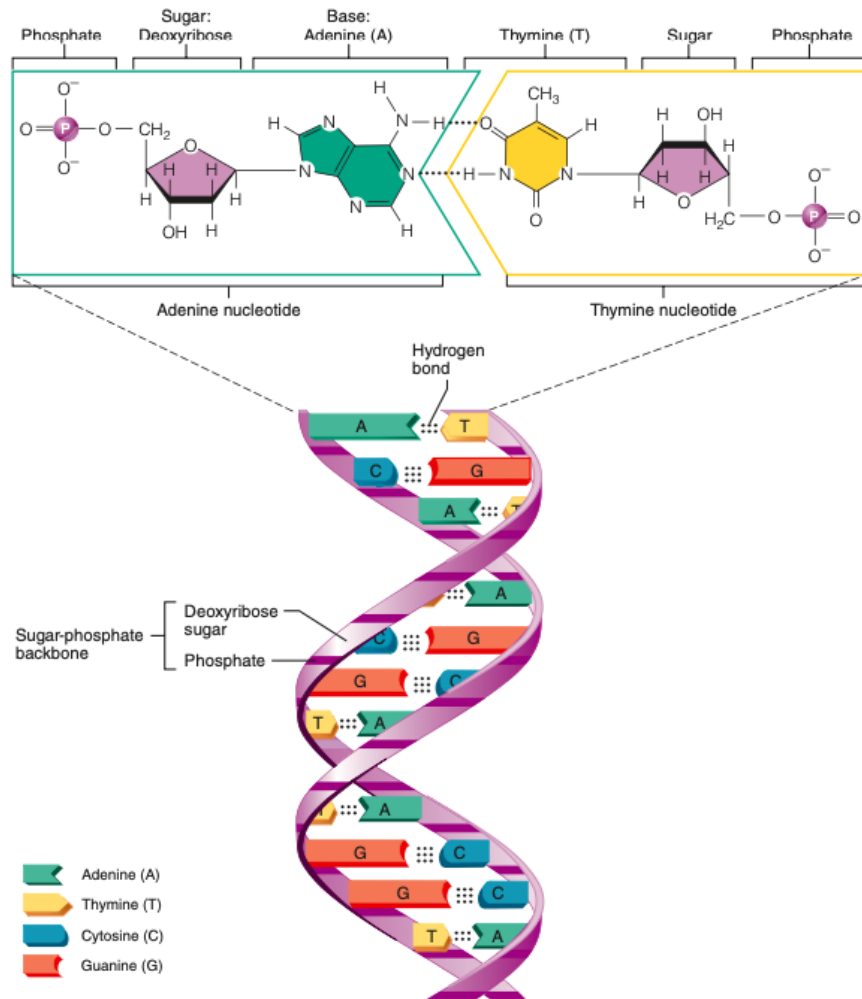
Cytosine en thymine zijn enkele koolstof-stikstof ringen: de **pyrimidines**. Adenine en guanine zijn dubbele koolstof-stikstof ringen: de **purines**.

De fosfaatgroep moet het geheel bij elkaar houden en wordt daarom ook een **fosfaat backbone** genoemd.

Het DNA heeft een

dubbele

helixstructuur, een gedraaide ladder. De twee zijkanten van de ladder bestaan uit een suiker (**desoxyribose**) en de fosfaatgroepen. Tussen de zijkanten lopen treden. Elke tree bestaat uit twee stikstofbasen, waarvan beide vastzitten aan een andere zijkant.



Structuur DNA. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

De basen en strengen zijn **complementair** aan elkaar. Er is sprake van twee vaste baseparen. Guanine (G) en cytosine (C) zullen altijd met elkaar binden door *drie* waterstofbruggen en adenine (A) en thymine (T) zullen altijd met elkaar binden door *twee* waterstofbruggen. Daaruit blijkt dat de binding tussen adenine en thymine minder sterk is. Het verschil in waterstofbruggen zorgt voor een niet volledig symmetrische DNA-helix. De centrale as van de helix bevindt zich door de chemische eigenschappen van het DNA niet precies in het midden, waardoor een **major groove** (grotere inkeping in streng) en een **minor groove** (kleinere inkeping in streng) ontstaat (zie afbeelding 4). De major groove is toegankelijker voor eiwitten van buitenaf, omdat daar meer ruimte is. De twee strengen hebben een tegenovergestelde **polariteit** (richting), dat houdt in dat het **5'-uiteinde** altijd tegenover het **3'-uiteinde** ligt.

Ruimtelijke bouw

De ruimtelijke bouw van een DNA-molecuul is geen lange rechte lijn. Er zijn bovendien 4 soorten structuren:

- **Primaire structuur:** hierbij wordt het DNA weergegeven met de fosfaatgroepen, de suikergroepen en de volgorde van de typerende stikstofbasen;
- **Secundaire structuur:** hierbij wordt het DNA weergegeven in een dubbele helix. Deze komt tot stand door **waterstofbruggen** in peptidebindingen;
- **Tertiaire structuur:** hierbij wordt de interactie tussen delen van een polypeptide weergegeven, er kunnen namelijk tussen die delen **zwavelbruggen** ontstaan;
- **Quaternaire structuur:** hierbij wordt de interactie tussen meerdere **polypeptides** weergegeven.

DNA vormt **nucleosomen** doordat het DNA om **histoneiwitkernen (histonen)** wordt gewonden. Deze nucleosomen vormen vervolgens een spiraalvormige **solenoïde**. Deze solenoïden zijn opgerold tot het uiteindelijke **chromosoom**.

Soorten DNA

- Chromosomen;
- *Repeat sequenties;*
 - *Middle repetitive;*
 - *Highly repetitive;*
- Satelliet DNA;
- Mitochondriaal DNA.

Chromosomen bestaan uit coderende genen en wat men vroeger "*nonsense-DNA*" of "*junk-DNA*" noemde, omdat men dacht dat het overbodig was. Nu is echter bekend dat het belangrijk is voor de regulatie van genen en er wel degelijk een functie voor is.

Repeat sequenties zijn stukjes DNA die heel vaak herhaald worden. Men spreekt van **highly repetitive** als het een hele rij van dat soort repeats achter elkaar is en **middle repetitive** wanneer het slechts enkele keren achter elkaar is. Zulke *repetitive repeats* bestaan uit een gen dat meerdere keren achter elkaar herhaald wordt, omdat er veel van nodig is. Dit kan bijvoorbeeld voorkomen wanneer er op een bepaald moment een grote hoeveelheid van een bepaald eiwit nodig is. **tRNA** en **rRNA** kunnen bijvoorbeeld door *middle repetitive repeats* worden gecodeerd, doordat deze twee RNA-vormen vaak in grote hoeveelheden tegelijkertijd gebruikt worden.

Satelliet-DNA bevindt zich aan de uiteinden van chromosomen en is te zien als een soort antennes. Het heeft een hoog **AT-gehalte** (waardoor het makkelijk breekt) en bestaat uit honderden of duizenden korte identieke sequenties die betrokken zijn bij het paren of uit elkaar halen van de chromosomen bij de celdeling.

Mitochondriaal DNA is het DNA van het mitochondrium zelf. Mitochondriën zijn een soort kleine fabriekjes met een apart genoom in de cel en ze bevatten tRNA's, rRNA's en dertien genen die betrokken zijn bij de energievoorziening van de cel.

Opbouw en functie van RNA

Verschillen tussen DNA en RNA

Er zijn een aantal verschillen tussen DNA en RNA:

- De thymine (T) nucleotide wordt in RNA vervangen door een **uracil (U)** nucleotide;
- In RNA bevindt zich een ander suikermolecuul, waardoor ook de naamgeving van het molecuul verandert. In RNA zit namelijk **ribose**, in plaats van **desoxyribose** in DNA. Het verschil is dat er bij desoxyribose geen zuurstofatoom aan het tweede koolstofatoom aanwezig is, hier zit alleen een waterstofatoom. Bij ribose zit aan het tweede koolstofatoom een **OH-groep**. Een RNA-molecuul bestaat dus uit een fosfaatgroep, een ribose molecuul en een base (A, U, G of C);
- RNA is meestal **enkelstrengs**;
- Bij **interne base pairing** paren RNA-moleculen met elkaar. Er ontstaan complexere structuren, waaronder ook delen die dubbelstrengs zijn;
- Een cel bevat een vaste hoeveelheid DNA (chromosomen), maar er wordt doorlopend nieuwe RNA gemaakt en afgebroken. RNA kent dus geen vaste hoeveelheid.

Soorten RNA

Er zijn verschillende soorten RNA:

- **r(ribosomaal)RNA** (80%):
 - Bouwsteen voor ribosomen;
 - Zorgt tijdens de translatie voor de vorming van peptidebindingen tussen aminozuren;
- **t(transfer)RNA** (15%):
 - Specifieke structuur (klaverblad structuur);
 - Elk tRNA molecuul heeft voor één specifiek aminozuur (acceptor) een bindingsplaats;
 - Bevat een **anticodon**. Het anticodon dient om het aminozuur in het ribosoom tijdelijk te laten binden met een bijbehorend codon (nucleotidenvolgorde) op het mRNA. Ondanks dat er 64 verschillende mRNA codons zijn, zijn er geen 64 verschillende tRNA-moleculen. Zo zijn er bijvoorbeeld geen tRNA moleculen die een anticodon bevatten die complementair zijn aan de drie stopcodons (UGA, UAA, UAG). Hierdoor kunnen de anticodons van sommige tRNA's meer dan 1 codon herkennen.
 - Eigen bindingsplaats in het ribosoom: de **A-site**;
- **m(messenger)RNA** (5%):
 - Codeert voor eiwitten.
- **mi(micro)RNA** :
 - Reguleren de genexpressie;
- Ander **niet-coderend RNA**:
 - Wordt gebruikt bij RNA-splitsing, genregulatie, dienen als telomeren en andere processen.

DNA – transcriptie → mRNA – translatie → eiwit

Transcriptie van RNA

RNA wordt altijd van **5' naar 3'** gesynthetiseerd. Er is geen primer (start enzym) nodig bij de synthese van RNA.

Voor de transcriptie van de verschillende soorten RNA bestaan drie enzymen:

- RNA Polymerase I: rRNA;
- RNA Polymerase II: mRNA;
- RNA Polymerase III: tRNA.

Polymerase I en **III** zijn verantwoordelijk voor de transcriptie van de genen die coderen voor tRNA, rRNA en verschillende andere RNA's die structureel een rol spelen in de cel.

Polymerase II is verantwoordelijk voor de transcriptie van de grote meerderheid van de genen die coderen voor eiwitten (mRNA) en het reguleren van de genexpressie (miRNA). Polymerase II zal dan ook verantwoordelijk zijn bij de translatie van RNA en vervolgens de **eiwitsynthese**.

Functie RNA-polymerase

RNA-polymerase heeft verschillende functies:

- Herkenning van het begin en eind van een gen;
- Lokale ontbinding van de DNA-helix;
- Selectie van DNA template streng;
- Synthese van complementaire RNA streng;
- Sluiten van DNA-helix.

Alleen de **niet-coderende streng** (of ook wel template streng, **matrijsstreng** of *leading strand*) van het DNA wordt afgelezen om RNA te maken.

Start en stop van transcriptie

De **promotor** is een bindingsplek voor RNA-polymerase en zo dus de *start site* voor de transcriptie van RNA. Bij prokaryoten cellen (bacteriën) is dit startpunt makkelijk te vinden, bij eukaryoten cellen moeilijker. **Terminatie** (het beëindigen) van de transcriptie vindt plaats door vele **C-G verbindingen**. De C-G verbindingen zijn lastig uit elkaar te halen door de drie waterstofbruggen waarmee ze verbonden zijn waardoor de RNA-streng loslaat.

DNA-replicatie

Wanneer cellen delen, moeten de dochtercellen hetzelfde DNA bevatten. Hiervoor moet het DNA eerst uit elkaar worden gedraaid, dit wordt gedaan door **topoisomerase**. Daarna moet het DNA verdubbeld worden, dit heet **DNA-replicatie**. De replicatie begint bij een bepaalde nucleotidenvolgorde in het DNA: de *origin of replication*. De zwakke waterstofbruggen tussen de stikstofbasen van de DNA-helix worden hier verbroken door het enzym **helicase**, waardoor twee enkele strengen DNA ontstaan. De energie die hiervoor nodig is wordt gehaald uit de **hydrolyse** van ATP. Door de opening van het DNA ontstaan er twee **replicatievorken**. De 2 vorken bewegen van de *origin of replication* af in tegengestelde richting: **bidirectioneel**. De gevormde vorken zijn asymmetrisch, de ene nieuwe DNA-keten wordt gevormd in de 3'-5' richting, de andere in de 5'-3' richting.

Het belangrijkste enzym dat betrokken is bij de replicatie van het DNA is **DNA-polymerase**. Het bindt aan de beide replicatievorken en synthetiseert nieuw DNA door de oude streng als template te gebruiken. DNA-polymerase katalyseert de toevoeging van een nieuw nucleotide aan het 3' uiteinde.

Dit gebeurt door een **fosfodi-esterbinding** tussen het 3' uiteinde en de 5'-fosfaatgroep te plaatsen, ook hierbij wordt ATP verbruikt.

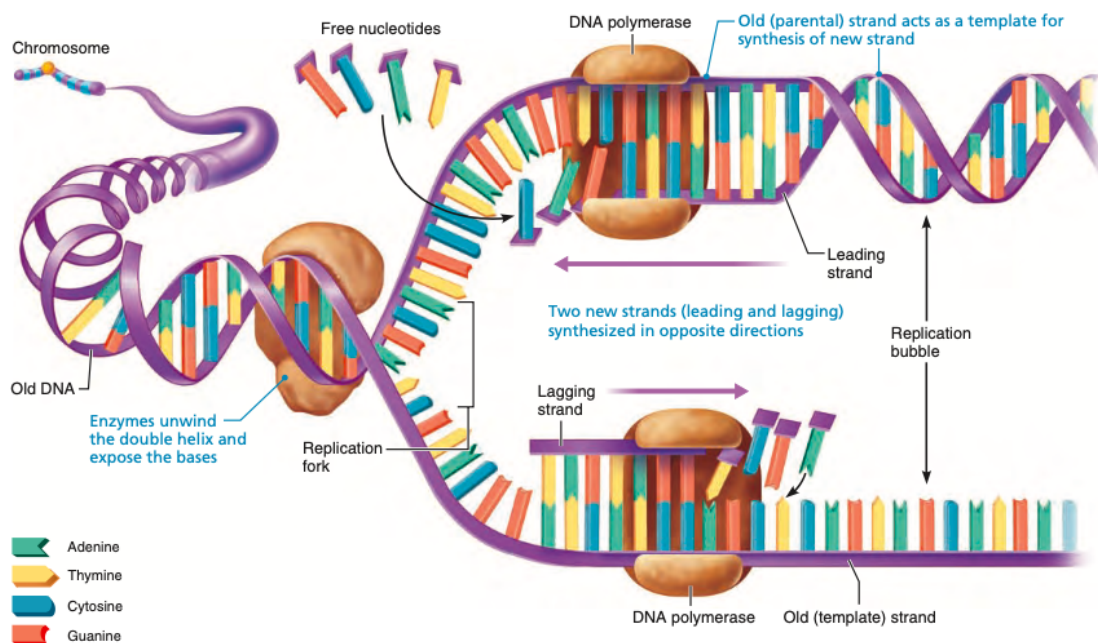
DNA-polymerase kan alleen een nucleotide aan het 3' uiteinde vastmaken als er al een DNA-streng is. Het kan niet de vorming van een nieuwe streng starten. Daarvoor zorgt een **RNA-polymerase**, welke een RNA-primer vormt van ongeveer 10 nucleotiden, complementair aan de DNA-streng. Het DNA-polymerase kan vervolgens nucleotiden aan die RNA-primer toevoegen zodat een complementaire DNA-streng ontstaat.

Het 3' uiteinde van de beide strengen van het DNA liggen in tegenovergestelde richtingen. Hierdoor verloopt de replicatie van beide strengen op verschillende manieren. Bij de **leidende streng** (*leading strand* of de *anti-sense*) wordt aan het 3' uiteinde continu een DNA-nucleotide toegevoegd in de richting van de replicatievork. Daar bevindt zich helicase. In de andere streng, de **sense streng**, is de groeirichting juist van de replicatievork af. Er worden steeds nieuwe stukjes gesynthetiseerd. Deze nieuwe stukjes worden **Okazaki-fragmenten** genoemd. Om de replicatie sneller te laten verlopen, worden replicatie sprongen (*replication origins*) gemaakt. De replicatie begint dus tegelijk op verschillende punten in het DNA-molecuul. De DNA-streng die met behulp van Okazaki-fragmenten wordt gerepliceerd heet de **lagging strand**.

Om vervolgens een continue DNA-streng te krijgen zijn drie enzymen nodig: **nuclease**, **repair polymerase** en **DNA-ligase**. Nuclease breekt de RNA-primer af. Repair polymerase vervangt het RNA door DNA. De okazaki fragmenten worden hierbij als primer gebruikt. DNA-ligase verbindt vervolgens het 5' einde van het ene okazaki fragment met het 3' einde van het volgende okazaki fragment. Voor deze reactie is de **hydrolyse** van ATP of NADH noodzakelijk.

DNA-polymerase kan ook fouten in de DNA-replicatie herkennen en corrigeren. Dit wordt **proofreading** genoemd. DNA-polymerase kan dit alleen als het een nieuwe streng in de 5' naar 3' richting vormt.

Aan het einde van de chromosomen zorgen **telomeren** ervoor dat ook hier replicatie kan plaatsvinden. Zonder deze telomeren zouden de DNA-strengen na elke replicatie een stuk korter worden. Aan het uiteinde van de DNA-streng is namelijk geen plek om een RNA-primer te plaatsen. Daarom zitten er aan het einde van de DNA-streng speciale nucleotiden, de telomeren, die het enzym telomerase aantrekken. Dit is een enzym die kopieën van dezelfde telomeer nucleotiden aan het einde van het chromosoom plakt. Hierdoor ontstaat een template die het mogelijk maakt de replicatie van de lagging strand af te maken.



DNA replicatie. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Onderzoekstechnieken genvariatie

Er zijn verschillende onderzoekstechnieken om genetische variatie te onderzoeken. Een manier om genetische variatie te onderzoeken is **eiwit-elektroforese** (*protein electrophoresis*). Door deze techniek is het aantal detecteerbare polymorfe systemen erg toegenomen. Deze methode maakt gebruik van het feit dat één verandering van aminozuur binnen een eiwit een lichte verandering in de elektrische lading van het eiwit kan veroorzaken. Eiwitten met deze lichte verandering in hun aminozuur reeks zullen anders migreren door een elektrisch geladen gel. De ene kant van de gel is positief geladen en de andere kant negatief geladen. Afhankelijk van de lading van het eiwit zal het dus dichterbij de positief geladen of dichterbij de negatief geladen kant terechtkomen.

Bij **gelelektroforese** wordt DNA in een gel gedaan, nadat het in stukjes is geknipt en is vermeerderd. Hierna wordt de bak met gel onder stroom gezet. Aangezien de DNA-stukjes lichtelijk negatief zijn, doordat er waterstofatomen zijn losgekomen van de fosfaatgroepen, zullen deze naar de positieve pool bewegen. Grote stukken DNA zullen uiteraard langzamer gaan dan kleine stukken DNA. Dit wordt gebruikt bij onder andere politieonderzoek. Zo kan er gekeken worden of het DNA van de verdachte overeenkomt met het gevonden DNA op plaats delict.

Ook kan variatie op DNA-niveau worden gevonden. Technieken die hiervoor gebruikt worden zijn: **southern blotting** en **restrictiefragment analyse**. Hierbij wordt gebruik gemaakt van bacteriële enzymen. Deze enzymen splijten specifieke reeksen van menselijk DNA. Deze reeksen worden de restrictieplaatsen genoemd. Zo wordt het DNA in fragmenten geknipt. Deze fragmenten worden vervolgens door middel van elektroforese gesorteerd op hun lengte.

Dan worden ze overgedragen naar een **solide membraan** (Southern blotting), waar ze worden gevisualiseerd door gelabelde probes te gebruiken. Met dit proces kunnen verwijderingen of verdubbelingen van DNA worden gevonden, net zoals polymorfismen in de restrictieplaatsen.

DNA-moleculen zijn erg klein, dus moeten er erg veel kopieën worden gemaakt om DNA variatie zichtbaar te maken. Voor de verdubbeling van het DNA wordt het proces **PCR** (*polymerase chain reaction*) gebruikt. Voor PCR zijn twee primers, taq-polymerase (DNA-polymerase), veel vrije nucleotiden en genomisch DNA van een individu nodig. Het DNA wordt eerst sterk verhit tot 95°C. Hierdoor gaan de strengen uit elkaar. Dit proces wordt **denaturatie** genoemd. Vervolgens wordt het afgekoeld tot ongeveer 55°C. Het DNA wordt nu blootgesteld aan hoge aantallen enkelstrengse primers. De primers hechten aan passende stukken DNA, dit proces heet **hybridisatie**. De primers binden zich, omdat ze complementair zijn aan bepaalde specifieke volgorde van elke streng. De primers zijn in het monster naast het DNA-stuk (dat gekopieerd moet worden) ook aanwezig. Twee primers binden dan elk aan een streng. Het DNA wordt daarna weer verhit tot 72°C en in aanwezigheid van de vrije stikstofbasen wordt een complementaire DNA-streng gevormd door taq-polymerase, deze is bestendig tegen hoge temperaturen en dus denatureert het niet. Het nieuw gevormde dubbelstrengs DNA (dsDNA) wordt hierna opnieuw verhit. De twee strengen denatureren vervolgens weer. Het hele proces kan zo herhaald worden, waarbij het aantal DNA-strengen exponentieel toeneemt.

Een nieuwere methode, waarbij tijdens de PCR het DNA al kan worden aangetoond, is de **real time PCR-methode**. Hierbij worden primers gebruikt met een label dat pas zichtbaar wordt, als de primer wordt gebruikt: als het label vrijkomt wordt er licht van een bepaalde golflengte uitgezonden en dat wordt gemeten. Hoe meer DNA wordt omgezet, hoe groter het signaal. Hoe meer DNA in het begin, hoe sneller de detectiegrens wordt bereikt. Uit de grafiek (verband tussen hoeveelheid DNA en detectietijd) kan worden berekend hoeveel DNA er in het begin aanwezig was. Dit is een snelle methode om virussen, bacteriën en schimmels aan te tonen.

Een primair doel van vele genetische studies is om de feitelijke reeks van DNA-basenparen waaruit een gen of een deel van een gen bestaat te bepalen. **DNA-sequencing** is een methode die hiervoor wordt gebruikt. Dit bestaat uit 2 methodes:

- **Maxim-Gilbert sequentie.** In het begin moet het DNA vaak worden gerepliceerd. Hierna worden de nucleotiden via chemische reacties gesplitst. Er kunnen hierbij 4 specifieke reacties optreden. Zo breekt een reactie de keten voor een C-nucleotide, een andere voor de G-nucleotide, de derde breekt zowel voor een A- als een G-nucleotide en de laatste breekt zowel een T- als een C-nucleotide. Elke reactie wordt in een andere buis uitgevoerd. Bij zo'n splitsing wordt dan aan de nucleotide een **radioactief-label** gehangen. Hierdoor kan het niet nog eens op deze plek gesplitst worden. De specifieke reactie vindt meerdere keren plaats in het buisje aangezien het om stukken DNA gaat die niet uit een paar nucleotiden bestaan. Als laatste worden de stukken DNA van de 4 buisjes via **gelelektroforese** gesplitst, met het verkregen bandenpatroon wordt de nucleotidenvolgorde bepaald. Deze methode wordt niet meer gebruikt aangezien de Sanger sequencing goedkoper en een stuk sneller is;
- **Sanger sequencing.** Hierbij wordt dideoxy methode gebruikt. Er wordt gebruikt gemaakt van **kettingbeëindigende dideoxynucleotiden (ddNTP)**. Deze lijken erg op de gewone deoxynucleotiden, maar missen een hydroxy-groep. Hierdoor kan er na een dideoxynucleotide geen deoxynucleotide meer worden ingebouwd. Op deze manier worden kettingen met verschillende lengtes gevormd. Deze DNA-fragmenten worden vervolgens met behulp van een gelelektroforese gescheiden op lengte. Zo kunnen de exacte plaatsen van de nucleotiden stap voor stap worden bepaald. Alle vier de deoxynucleotiden kunnen worden ingebouwd, die corresponderen met de verschillende nucleotiden: A, T, C en G.

Mutaties of **polymorfismen** detecteren in DNA-reeksen is vaak een kritieke stap in het begrijpen van hoe bepaalde genen specifieke ziektes veroorzaken. Bij het opsporen van mutaties en bij vele andere toepassingen wordt ook vaak gebruik gemaakt van microarrays, oftewel **DNA-chips**. Deze DNA-chip heeft honderden spots, waar op de bodem een bepaald gen is vastgehecht. Door zowel een controlemonster als een proefmonster aan deze spots toe te voegen, kan gekeken worden of bepaalde genen aanwezig zijn op het DNA. Het DNA zal dan namelijk binden aan de genen in de spots. Dit kan zichtbaar worden gemaakt met behulp van fluorescentie.

Epigenetica

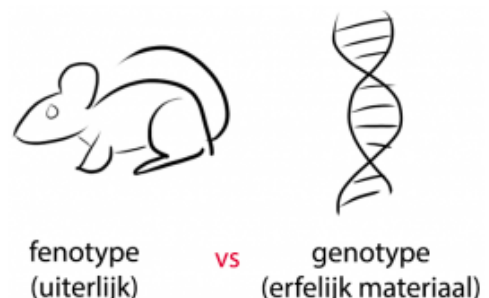
Verwijst naar de erfelijke veranderingen in de genexpressie, die reversibel zijn en geen mutaties zijn. Zulke veranderingen zijn modificaties die na de translatie optreden van histonen en **DNA methylering**. Deze twee onderdelen hebben invloed op de genexpressie. Onder normale omstandigheden komt een groot deel van het DNA niet tot expressie, deze delen van het genoom worden als het ware stil gehouden door DNA methylering en histon modificaties.

Genotype en fenotype

Genotype: verzameling van eigenschappen die een individu erft van zijn ouders. Het genotype wordt bepaald door DNA en zit dus in nucleus (chromosomen).

Fenotype: wordt bepaald door invloed van milieu en genotype. Het zijn alle waarneembare eigenschappen van een organisme.

Als iemand bloedgroep A heeft is dat een fenotype. Er zijn hierbij twee mogelijke genotypes: AA en AO.



Structuur DNA. Bron: <http://ratteryacastor.nl/intro-in-genetica>

Casus 1: Oefen- en tentamenvragen

Oefenvraag 1

Waar zorgt het endoplasmatisch reticulum voornamelijk voor?

- A. Synthese van de lipiden en koolhydraten en het maakt schadelijke stoffen onschadelijk;
- B. Modificeert, transporteert en slaat eiwitten op die gemaakt zijn door de ribosomen;
- C. Eiwitten produceren en binden aan het mRNA;
- D. Katabolisme van vetzuren.

Oefenvraag 2

Gegeven: dsDNA bestaat uit twee DNA strengen genaamd de "lagging en leading" strand. Wat onderscheidt de lagging- van de leading strandsynthese tijdens de DNA replicatie?

- A. De 5' naar 3' richting;
- B. De continue synthese;
- C. De DNA polymerase;
- D. De Okazaki fragmenten.

Oefenvraag 3

Door wat wordt Thymine vervangen in RNA?

- A. Uracil;
- B. Guanine;
- C. Cytosine;
- D. Adenine.

Oefenvraag 4

Welk enzym verbind de Okazaki-fragmenten?

- A. Nuclease;
- B. DNA-ligase;
- C. RNA-polymerase;
- D. RNA-primer.

Oefenvraag 5

Gegeven: Dideoxyribonucleotide-trifosfaten (ddNTP) zijn een speciaal type nucleotide. Het verschil met gewone deoxyribonucleotide-trifosfaten (dNTP) is dat ze een 3'-OH-groep missen.

Vraag: waarvoor wordt ddNTP, vanwege de ontbrekende 3'-OH-groep, gebruikt?

- A. Bij het klonen van DNA tot virale vectoren voor DNA-genexpressie;
- B. Bij de bepaling van de nucleotidesequentie in DNA;
- C. Voor DNA-analyse met enkelvoudig nucleotide polymorfisme;
- D. Bij de DNA-amplificatietechniek met polymerase-kettingreactie.

Casus 2

Vershil prokaryoot en eukaryoot

Een prokaryoten cel heeft geen celkern. Bacterie en archea zijn voorbeelden van prokaryoten. Belangrijkste verschil tussen prokaryoten cellen en eukaryoten cellen is dat prokaryoten cellen geen **celkern** hebben en eukaryoten wel. In eukaryoten ligt het DNA in de celkern, en omdat prokaryoten cellen geen celkern hebben ligt het DNA dus los in het cytoplasma. Het wordt dan ook niet gescheiden door een membraan van de rest van de celinhoud.

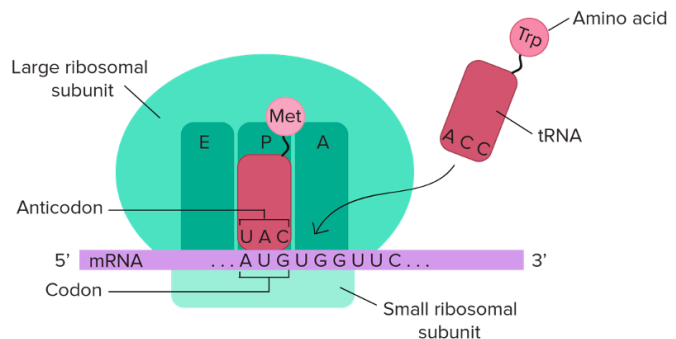
Prokaryoot	Eukaryoot
Geen celkern	Wel celkern
Geen mitochondriën	Wel mitochondriën
Geen lysosomen	Wel lysosomen
Geen ER	Wel ER
Geen golgi-apparaat	Wel golgi-apparaat
Geen splicing nodig	Wel splicing nodig
Minder complexe bouw	Complexere bouw

Tabel celopbouw. Bron: SlimAcademy

Eiwitsynthese

Naast de DNA-replicatie in de nucleus, vindt er **eiwitsynthese** plaats in het cytoplasma. De genetische informatie in het DNA wordt door middel van **messenger-RNA (mRNA)** naar het cytoplasma getransporteerd. Na de transcriptie verlaten die mRNA-moleculen de celkern en verplaatsen ze zich naar andere delen van de cel, bijvoorbeeld naar het cytoplasma of naar het **endoplasmatisch reticulum**. Daar worden ze vertaald in een reeks aaneengeschakelde aminozuren (**translatie**), wat een polypeptide vormt, die vaak in een driedimensionale structuur geplooid wordt om een eiwit te vormen.

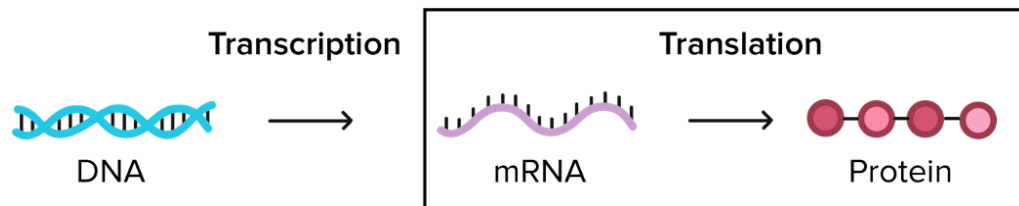
- **A-site:** aminozuur wordt gebonden aan ribosoom → Aankomst
- **P-site:** ketting van polymeren (veel aminozuren aan elkaar vast) → Polymeren ketting
- **E-site:** ribosoom gaat weg via die kant → Exit



Eiwitsynthese. Bron: Khanacademy.com

Transcriptie

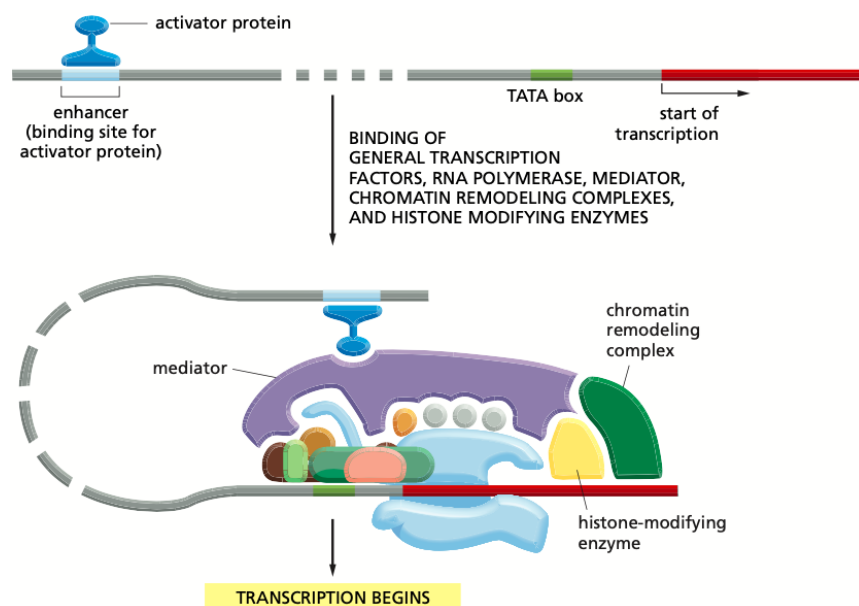
Dit is de synthese van een RNA-kopie van een deel van het DNA. Een DNA-molecuul bestaat uit twee strengen, een **coderende streng** en een **matrijs (volgende) streng**. Slechts een van de twee DNA-strengen wordt afgelezen tot RNA (template streng, of matrijsstreng). De dubbele helix van het DNA windt zich voor een klein deel los naast het gen voordat de transcriptie begint. Bij transcriptie wordt het RNA gesynthetiseerd in de **5'-3' richting**. De template streng wordt dus in de **3'-5' richting** afgelezen. Dit proces vindt plaats in de nucleus. RNA-polymerase heeft in tegenstelling tot DNA-polymerase geen primer nodig. RNA-strengen hebben de base **uracil** die paart met adenine in plaats van thymine.



Translatie vs transcriptie. Bron: Khanacademy.com

Begin transcriptie

Het enzym **RNA-polymerase**, wat DNA afhankelijk is, koppelt op een specifieke plaats aan een DNA-keten, wat de **initiatiefase** wordt genoemd. Het hecht zich aan het **promotorgebied** van het DNA. Dit bevindt zich aan het 5' einde van de streng die wordt afgelezen (oftewel de matrijsstreng). Een specifieke volgorde in het DNA zorgt voor de binding van de polymerase. Deze sequentie begint met **TATAAA** (de **TATA-box**), wat dus het beginpunt is van de transcriptie voor RNA-synthese. Daarna breekt RNA-polymerase de dubbele DNA-keten waardoor het DNA in enkelstrengs-vorm tijdelijk toegankelijk is voor het enzym. Daarna worden steeds nieuwe nucleotiden aan de te vormen RNA streng gekoppeld. Welke nucleotide dit is, wordt steeds bepaald door de tegenoverliggende DNA-nucleotide. Het DNA fungeert dus als een mal (of ook wel 'template' in het Engels). Aan het einde is de initiatiefase voltooid en wordt de polymerase een aantal malen **gefosforyleerd**, waardoor het zich kan losmaken van het **basale transcriptie complex**, wat het complex is waar de basale transcriptiefactoren aan het promotorgebied gekoppeld is om het proces te starten.



Initiatie transcriptie. Bron: Molecular Biology of the Cell

Werking

Het RNA-polymerase beweegt zich in de 3' naar 5' richting over het DNA. Het mRNA-molecuul kan alleen in de 5' naar 3' richting groeien. Dit heet **stroomafwaarts** (*downstream*). De van 3' naar 5' richting wordt **stroomopwaarts** (*upstream*) genoemd.

Deze fase wordt **elongatie** genoemd. Tijdens de elongatie moet het dubbelstrengs-DNA elke keer uit elkaar worden gehouden vlak voor het RNA-polymerase. Dit wordt gedaan door DNA **topoisomerasen I en II**, die de strengen uit elkaar houden zodat het RNA-polymerase erbij kan. Vlak na de elongatie wordt aan het 5' einde van de RNA-synthetiserende streng een beschermingselement gekoppeld, een zogenaamde 'cap'.

Polyadenylatie levert een speciale structuur aan het 3'-einde van het mRNA. Dit 3'-einde wordt eerst door een enzym bij een bepaalde nucleotidesequentie afgeknipt en een tweede enzym zet vervolgens een serie van adenine nucleotide aan het eind. Deze poly-a-staart is meestal een paar honderd nucleotiden lang.

De elongatie stopt, wanneer de polymerase een specifieke sequentie tegenkomt. Deze basenvolgorde ('...AAAA...') wordt **polyadenylerings sequentie/terminatie sequentie** genoemd en is een stopsignaal. Hierna komt de laatste fase van de transcriptie dat terminatie wordt genoemd. Hier eindigt de transcriptie en de gesynthetiseerde RNA-keten wordt afgesplitst. Kort daarop wordt ook het RNA-polymerase ontkoppeld.

Er is een RNA-streng ontstaan met daarin **introns** en **exons**, het is dan nog **pre-mRNA**. Exonen bevatten informatie over de eiwitten die moeten worden gemaakt, het coderende DNA. De functie van intronen is niet bekend, niet coderend DNA. De intronen vormen een soort lusjes, waardoor de exonen met elkaar verbonden zijn. De intronen worden weggeknipt door enzymen, ook wel **splicing** genoemd, en er ontstaat een RNA-streng met alleen exonen, het mRNA. De **untranslated regions (UTR's)** bevat informatie die zorgt voor de stabiliteit van het mRNA.

Uitwerking splicing

Uit het nieuwe aangeleverde pre-RNA worden introns verwijderd, waarna exonen aan elkaar worden geplakt. Om de introns uit het pre-RNA te verwijderen, zal er in het pre-RNA geknipt moeten worden. Bij de bepaling op welke plek in het pre-RNA er geknipt moet worden, is de nucleotidenvolgorde niet van belang. Echter bevat het pre-RNA wel enkele "**hint**"-nucleotide die aangeven op welke plek het RNA geknipt zal moeten worden. Op deze manier, geeft **GU-sequentie** (een paar van twee nucleotide) standaard het begin van een intron aan, deze plek zal dan dus ook geïmpliceerd worden als het punt voor de eerste knip in het pre-RNA. De eerste knip vindt plaats voor de GU-sequentie aan de 5'-kant van het intron. Aan het einde van het intron, richting de 3'-kant bevindt zich een **A-nucleotide**; de **UG-sequentie** zal zich gaan binden aan deze A-nucleotide. Hierdoor zal er een lus ontstaan. Vervolgens zal deze lus afgeknipt worden bij de **AG-sequentie** aan de 3'-kant, die het einde van het intron weergeeft. Deze AG-sequentie ligt iets verderop van de A-nucleotide richting de 3'-kant, oftewel iets verderop van waar het hechtingspunt met de GU-sequentie voor de lus ontstaat. Achtereenvolgens worden de twee exonen aan elkaar geplakt.

Het proces **splicing** zal niet kunnen plaatsvinden zonder de vorming van een complex dat het mogelijk maakt RNA-stukken door te knippen; dit complex wordt in zijn uiteindelijke versie het **spliceosome** genaamd.

Het spliceosome komt op deze manier tot stand: aan de 5'-kant van het intron op de plek van de GU-sequentie bindt het enzym **U1**. Aan de 3'-kant van het intron aan de A-sequentie bindt het enzym **U2**. Over U1 en U2 zal vervolgens nog een **binding complex** overheen gaan: **U4, U5 en U6**. Doordat dit binding complex U1 en U2 bij elkaar brengt, zal zich er een lus/loop vormen. Deze lus/loop wordt de **lariatloop** genoemd en wordt vervolgens weg geknipt door het gevormde spliceosome.

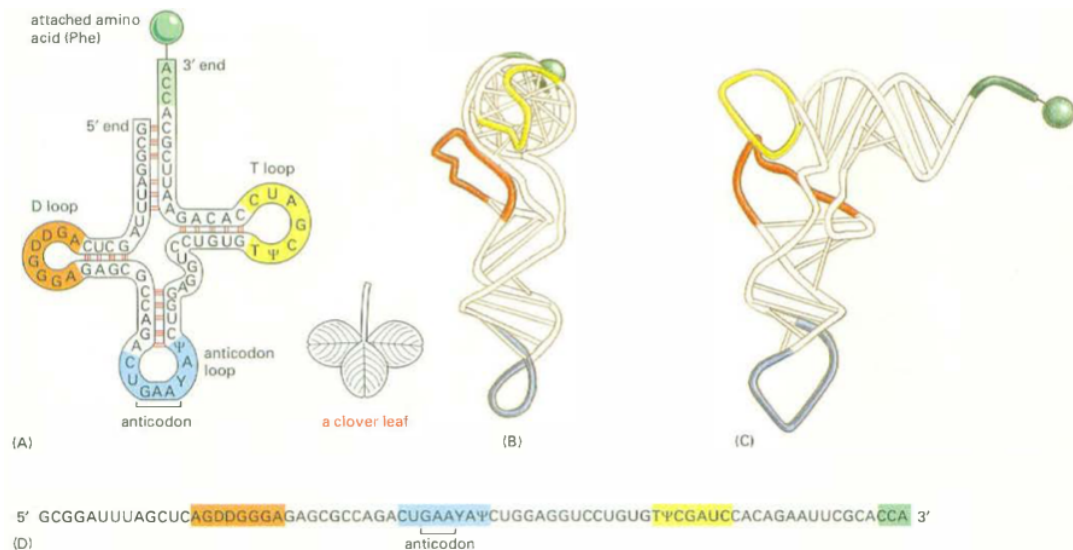
Translatie

Het proces waarbij het mRNA wordt vertaald naar een polypeptide. Het **ribosoom** is een belangrijke **katalysator** bij de omzetting. Dit is een complex die bestaat uit enzymatische eiwitten en ribosomaal RNA (rRNA). Het rRNA helpt het mRNA en het tRNA aan het ribosoom te binden. In het ribosoom worden tRNA-moleculen gebruikt om van de code op het mRNA een streng aminozuren te maken. Dit proces heet **translatie**. In het ribosoom komen mRNA en tRNA dus bij elkaar. Het ribosoom katalyseert zowel het bij elkaar brengen van het mRNA en het tRNA als het aankoppelen van de aminozuren en loskoppelen van het aminozuur en het tRNA. Het feit dat rRNA een enzymatische activiteit heeft, maakt het tot een **ribozyme**.

Codons

Eiwitten worden samengesteld uit een of meer polypeptiden, welke bestaan uit reeksen aminozuren. In het lichaam komen 20 verschillende aminozuren voor en vier verschillende RNA-basen. Drie achtereenvolgende RNA-basen staan samen voor één aminozuur. Een dergelijk triplet heet een **codon**. Er zijn 64 verschillende codons mogelijk, maar er bestaan maar 20 aminozuren. Verschillende codons kunnen namelijk voor hetzelfde aminozuur coderen. Bovendien zijn er drie codons die niet voor een aminozuur coderen. Dit zijn zogenaamde **stopcodons**.

De verschillende codons van het mRNA geven hierbij aan in welke volgorde de aminozuren moeten worden ingebouwd. Het mRNA kan niet direct binden aan aminozuren, maar communiceert met moleculen van **tRNA** (transfer-RNA). Elk tRNA-molecuul heeft aan het 3' uiteinde een plaats waar een specifiek aminozuur kan hechten. Aan de andere kant van het molecuul zit een reeks van drie nucleotiden, het **anticodon**. De drie nucleotiden van het anticodon binden aan drie nucleotiden van het mRNA. Het bijgevoegde aminozuur wordt dan overgebracht naar de polypeptideketen en gesynthetiseerd.



Initiatie transcriptie. Bron: *Essential Cell Biology*

Werking

Er is een codon dat aangeeft waar het eiwit moet starten. Het kleine gedeelte van het ribosoom bindt zich hieraan. Dit codon heet het **startcodon "AUG"** wat codeert voor het aminozuur **methionine**. Elk polypeptide begint dus met methionine, al wordt dit in de meeste eiwitten er later wel weer afgeknipt. De benodigde energie voor dit proces wordt verkregen door hydrolyse van **GTP** (Guanosine Trifosfaat) naar **GDP**.

Het ribosoom bindt vervolgens het tRNA aan zijn oppervlakte, zodat het paren van de basen van het tRNA en mRNA kan gebeuren. Het ribosoom beweegt langs de mRNA-reeks en zodra het ribosoom een stopcodon tegenkomt, stopt de translatie en is het **polypeptide** gevormd. Vervolgens wordt het polypeptide vrijgelaten in het cytoplasma.

Er zijn drie codons die een stopsignaal betekenen: **UAA, UAG, UGA**. Dit zijn stopcodons, omdat er geen tRNA's met de bijpassende anticodons voor zijn. Het aflezen van het mRNA gebeurt maar in één leesrichting. Deze leesrichting wordt bepaald door de nummering van het **koolstofatoom** van de ribose suikers. Een mRNA-molecuul wordt namelijk gevormd door een afwisseling van ribose en fosfaat. Een nucleotide van mRNA bestaat uit een fosfaat die aan het vijfde koolstofatoom van ribose vast zit en aan de ribose-eenheid zit een stikstofbase vast. RNA ontstaat als de fosfaatgroep van het **ribosenucleotide** aan het derde koolstofatoom van een ander ribosenucleotide koppelt. Zo ontstaat een streng die een richting heeft van het vijfde atoom van het eerste nucleotide (de 5'-kant) aan de ene kant, naar het derde atoom van het laatste nucleotide (de 3'-kant). Dit is belangrijk omdat als er geen 5'-3'-richting zou worden aangegeven, de streng nucleotiden op twee manieren zou kunnen worden afgelezen en zo dus twee eiwitten gevormd zouden vormen waarvan slechts één zou werken. Doordat mRNA altijd van de 5'- naar 3'- kant wordt afgelezen, is dit geen probleem. De aminozuurketen vormt zich op basis van lading en krachten, zoals **H-bruggen** en **S-bruggen**, tot een eiwit.

Vaak wordt een streng meerdere malen afgelezen door een serie van ribosomen, waardoor er in korte tijd veel van een bepaald eiwit gemaakt kan worden. De vorm van een eiwit en de groepen die eraan vastgekoppeld zijn bepalen samen de **functie** van het eiwit. Ook enzymen zijn eiwitten.

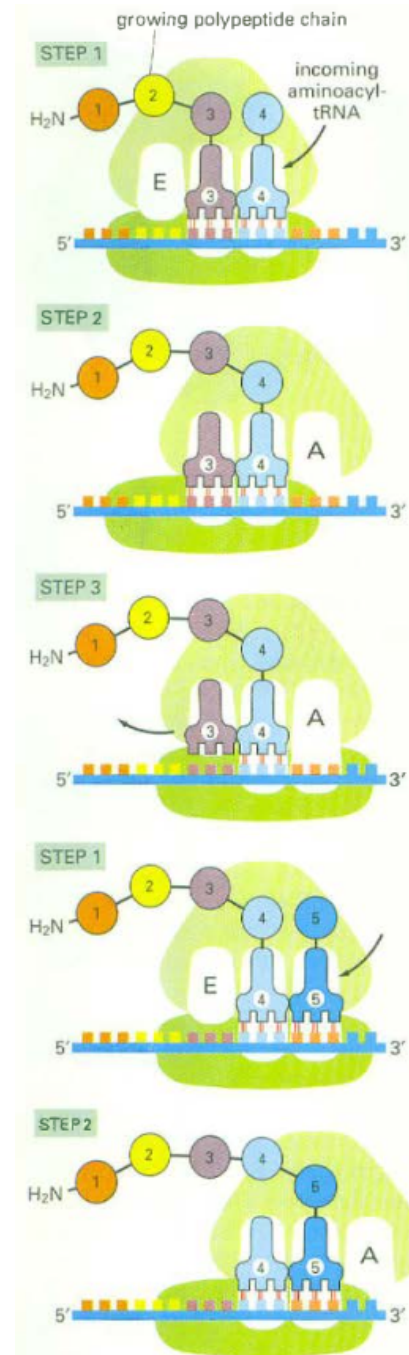
Ribosoom

Het ribosoom bestaat uit twee delen; een groot en een klein deel. Het kleine gedeelte matcht de codons met het tRNA terwijl het grote gedeelte de formatie van peptidebindingen katalyseert en de aminozuren linkt in een polypeptideketen. Deze twee delen komen samen op een **mRNA-molecuul**, meestal rond het 5'-einde om daar de synthese van het eiwit te beginnen. Het mRNA wordt dan door het ribosoom gehaald, vertaalt de nucleotidesequentie in een aminozuursequentie, één codon per keer, gebruik maken van het tRNA. Hierdoor wordt elk aminozuur in de juiste volgorde aan de polypeptideketen toegevoegd. Elk ribosoom bevat een binding voor het mRNA en drie bindingen voor het tRNA, de **E-, P-, en A-site**.

Het passende codon komt bij de A-site binnen, bij de P-site wordt het aminozuur aan de ketting vastgemaakt en op de E-site verlaat het tRNA het ribosoom.

Deze cyclus loopt door tot het stopcodon van het mRNA. De initiatie van de translatie begint met het startcodon AUG en een speciaal initiator-tRNA is nodig. Dit tRNA heeft altijd het aminozuur methionine (wordt vaak later verwijderd).

Als de eiwitsynthese voltooid is laat het ribosoom los van het mRNA. Als het stopcodon (UAA, UAG of UGA) worden gelezen wordt er geen aminozuur toebedeeld maar binden er **release factors** gebonden aan het stopcodon op de A-site. Deze binding verandert de activiteit binnen het ribosoom en zorgt ervoor dat er een watermolecuul bindt aan het peptidyl-tRNA. Hierdoor laat het ribosoom het mRNA los en vervalt in 2 delen.



mRNA

translatie. Bron: *Essential Cell Biology*

Opbouw van een gen

Een **gen** is een bepaalde volgorde van nucleotiden die codeert voor één of meerdere specifieke eiwitten. Een gen bevat altijd een **promotor**, **introns** en **exons**. Wanneer een gen vertaald is naar RNA worden de introns verwijderd door middel van splicing. De **locus** is de vaste plaats van een gen op een chromosoom. Genen komen in lichaamscellen in paren voor, op elk homolog chromosoom liggen dezelfde genen. Deze twee genen bevatten informatie over dezelfde erfelijke eigenschap maar hoeft niet hetzelfde te zijn. Van elk gen zijn er meerdere uitvoeringen. Zo'n uitvoering wordt een **allel** genoemd. Een allel kan **dominant**, **recessief** of **intermediair** zijn. De informatie op twee allelen kan **homozygoot** of **heterozygoot** zijn. Het **genoom** van de mens bestaat naar schatting uit 22.500 genen.

De mens kent twee soorten genen:

- **Niet-coderende RNA-genen** (2-5%): coderen voor RNA-moleculen, die een belangrijke rol spelen in de genexpressie;
- **Coderende eiwit genen**: komen via transcriptie en translatie tot expressie. Het overgrote deel van de eiwitgenen codeert niet voor specifieke eiwitten. Deze genen noemen we daarom **structuurgenen**. De structuurgenen zorgen voor de genregulatie en beïnvloeden op deze manier de genen die wel coderen voor een eindproduct.

Posttranslationele modificatie

De eiwitten die in het **ER** worden geproduceerd, worden door het ER in blaasjes getransporteerd naar het **Golgi Apparaat**. Het Golgi Apparaat heeft een **cis-**, **midden-** en **transgedeelte**. Het cis-gedeelte bevindt zich aan de kant van het ER. Tijdens transport door het ER en het Golgi Apparaat vinden er **posttranslationele modificaties** plaats. Een posttranslationele modificatie is een **enzym-gekatalyseerde** verandering aan een eiwit, nadat het gesynthetiseerd is bij de translatie. De eiwitten worden daarna in blaasjes van het Golgi Apparaat afgesnoerd. De blaasjes die de cel via het celmembraan de cel verlaten, worden **secretieblaasjes** genoemd. Sommige enzymen, zoals **lysosomale enzymen**, blijven in de cel, omdat ze daar een functie hebben.

Er zijn verschillende posttranslationale modificaties, die de hoeveelheid, activiteit en locatie van eiwitten reguleren, zoals onder andere.:

- **Processing:**
 - Het afsplitsen van een **signaalpeptide**;
- **Fosforylering:**
 - Het aanzetten van een **fosfaatgroep** op een van de reactieve OH-groepen van de samenstellende aminozuren (tyrosine, threonine en serine) van een eiwit;
 - Speelt een belangrijke rol bij het reguleren van de celcyclus, celgroei, celapoptose en signaaltransductie ketens;
- **Glycosylering:**
 - Het koppelen van **suikers** (glycanen/koolhydraten) aan eiwitten, waardoor glycoproteïnen ontstaan;
 - Speelt een belangrijke rol bij de vouwing, vorm, uitrekking, stabiliteit en activiteit van eiwitten;
 - Zo bepalen suikers die gekoppeld zijn, aan eiwitten en vetten, aan het oppervlakte van de rode bloedcel de bloedgroep;
- **Ubiquitinerig:**
 - Het koppelen van het polypeptide **ubiquitin** aan **lysine**, waardoor proteasomen de afbraak van dit molecuul in gang zetten;
- **Proteolyse:**
 - Het breken van **peptide** verbindingen, waardoor globulaire delen kunnen worden afgesplitst;
 - Speelt een belangrijke rol bij het verwerken van antigenen, celapoptose, cel signalen en het activeren van pro-enzymen (bv. caspases, pepsinogeen, stollingscascade-eiwitten);
- **Farnesylering:**
 - Het aanzetten van een **lipide** groep (farnesyl groep) aan een eiwit (bv. RAS-eiwit);
 - Via een **farnesyl groep** kan het eiwit in het celmembraan verankerd worden. Dit is belangrijk voor de activiteit van bv. het RAS-eiwit. Dit eiwit reguleert zo de celgroei en celdeling;
- **Nitrosylering:**
 - Het reageren van (de chemische "messenger") **NO** met **cysteïne**, waardoor **S-nitrothiols** ontstaan;
 - Speelt een belangrijke rol bij het stabiliseren van eiwitten, het reguleren van de genexpressie en, het activeren en lokaliseren van S-nitrothiols;
- **Methylering:**
 - Het toevoegen van een **CH₃-groep (methylgroep)** aan een N- of O-atoom van een aminozuur;
 - Speelt een belangrijke rol bij de beschikbaarheid van DNA voor transcriptie;
- **Acetylering:**
 - Het toevoegen van een **CH₃-OH-groep (acetylgroep)** aan een N-atoom van een aminozuur;
 - Speelt een belangrijke rol bij de pakking van het chromatine;
- **Lipidatie:**
 - De verandering van de **hydrofobiteit** van eiwitten;
 - Hierdoor kunnen de eiwitten naar verschillende membranen, lysosomen en endosomen worden gestuurd.

Post-transcriptionele modificaties

Er zijn drie belangrijke post-transcriptionele modificaties: **capping**, **splicing** en **polyadenylatie**. Bij **capping** wordt er een aangepaste G-nucleotide aan de 5'-kant van de streng geplaatst waardoor er dus eigenlijk een 3'-kant ontstaat. Hierdoor wordt het mRNA herkend door ribosomen, kan het uit de kern getransporteerd worden en wordt het beschermd tegen **5'-exonucleasen**. De **poly(A)-staart** wordt door poly(a)polymerase aan het 3'-eind van het pre-mRNA vastgemaakt. De lengte van de staart bepaalt hoe lang er bescherming is en dus hoelang het mRNA bestaat. Het stimuleert de translatie en geeft diversiteit. Het zorgt voor de **stabiliteit** van het mRNA. **Splicing** is het proces waarbij niet-coderende intronen uit het pre-mRNA worden gehaald en de exonen daarna aan elkaar worden geplakt.

Het mRNA zal naar het **cytoplasma** migreren, maar voordat dit gebeurt, wordt het mRNA aangepast om de stabiliteit te vergroten. Dit gebeurt door een **G-kop (5' capping)** en een **poly-A-staart (3'-poly A tailing)** toe te voegen. 5' capping houdt in dat trifosfaat groep aan het 5' uiteinde van het mRNA wordt vervangen door de 'cap'.

Later speelt deze 'cap' een rol bij de ribosomale herkenning van mRNA. 3'-poly A tailing houdt in dat aan de 3' kant van het mRNA vaak enkele honderden **adenine** nucleotiden worden toegevoegd. Dit voorkomt **degradatie** van het mRNA, daarnaast is het kenmerkend voor mRNA dat gereed is de celkern te verlaten.

Bij sommige genen vindt in alle cellen van het lichaam **transcriptie** plaats. Dit zijn zogeheten **housekeeping genen** en dienen voor het onderhoud en de stofwisseling van de cel. De meeste genen dienen echter voor specifieke weefsels op specifieke punten in de tijd. Deze genen worden alleen in specifieke cellen van de specifieke weefsels afgelezen. Veel verschillende eiwitten nemen deel aan de transcriptie. Sommige van deze eiwitten, de **algemene transcriptiefactoren**, zijn nodig bij de transcriptie van alle genen. Andere eiwitten, de **specifieke transcriptiefactoren**, hebben gespecialiseerde rollen en worden alleen bij bepaalde genen op bepaalde momenten in de ontwikkeling geactiveerd. De transcriptie activiteit van specifieke genen kan sterk worden verhoogd door interactie met sequenties genaamd **enhancers**. Zij hebben geen direct contact met de genen, maar specifieke transcriptiefactoren, de **activators**, kunnen aan deze sequentie binden. **Coactivators** kunnen vervolgens binden aan de activators. Aan de coactivators kan vervolgens de basale transcriptiefactor binden. Deze helpen bij de herkenning en de binding van de coactivators. Waar enhancers helpen met het verhogen van de transcriptie activiteit van genen, zorgen **silencers** voor het onderdrukken van de transcriptie van genen met behulp van hetzelfde soort interacties. Specifieke DNA-reeksen worden gelokaliseerd door **DNA-bindende motieven** (DNA-binding motifs). Dit zijn configuraties in het transcriptiefactor eiwit die het toelaten om precies en stabiel te passen in een uniek gedeelte van het DNA. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de **β -sheet**.

De activiteit van de genen kan ook gerelateerd zijn aan een opgerolde vorm of verstevigde patronen van chromatine. Open chromatine regio's worden **euchromatine** genoemd. Deze zijn gekarakteriseerd door histon acetylering, het bevestigen van acetylgroepen aan lysine residuen in de histonen. Acetylering van histonen vermindert hun binding met DNA. Dit helpt om de chromatine te **decondenseren** zodat het toegankelijker is voor de transcriptiefactoren. Euchromatine is dus transcriptioneel actief. **Heterochromatin** is daarentegen minder geacetyleerd, gecondenceerder en transcriptioneel inactief. Ook kan de expressie van de genen worden beïnvloed door **microRNAs (miRNA)**. Dit zijn kleine RNA-moleculen, waar geen translatie plaatsvindt. Zij kunnen binden aan specifieke mRNA reeksen en de expressie niveaus van deze reeksen verminderen.

Casus 2: Oefen- en tentamenvragen

Oefenvraag 1

Welk van de 4 antwoorden is geen stopcodon?

- A. UAU;
- B. UAA;
- C. UAG;
- D. UGA.

Oefenvraag 2

Tijdens transcriptie wordt de template streng afgelezen. In welke richting wordt dit gedaan en waar gebeurt dit?

- A. De 5' naar 3' richting en in de nucleus;
- B. De 5' naar 3' richting en in het endoplasmatisch reticulum;
- C. De 3' naar 5' richting en in de nucleus;
- D. De 3' naar 5' richting en in het endoplasmatisch reticulum.

Oefenvraag 3

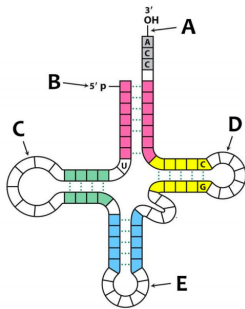
Gegeven: Alle nucleïnezuren worden een gistcel cultuur geëxtraheerd. Vervolgens wordt dit extract gemengd met beads waaraan de polynucleotide 5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-3' covalent gekoppeld is. Na een korte incubatie worden de beads uit het extract gehaald.

Vraag: Welke van de nucleïnezuren komt het meest voor, wanneer de nucleïnezuren die aan de beads zijn blijven 'plakken' geanalyseerd worden?

- A. DNA;
- B. mRNA;
- C. rRNA;
- D. tRNA.

Oefenvraag 4

De figuur laat de structuur van een t-RNA molecuul zien. In de figuur zijn verschillende posities gelabeld met de letters A t/m E.



tRNA molecuul. Bron: Tentamen Maastricht University 2018-2019

Vraag: Op welke positie bevindt zich het anticodon?

- A. Structuur A;
- B. Structuur B;
- C. Structuur C;
- D. Structuur D;
- E. Structuur E;

Oefenvraag 5

Hoe wordt de correcte volgorde van triplet codons in een mRNA, zonder inserties of deleties van nucleotiden, genoemd?

- A. Helix-turn-helix;
- B. Reading frame;
- C. Tertiaire structuur;
- D. Universele code.

College: Wat is een gen?

Introductie

College door prof. dr. H. Spronk. Dit college sluit aan op casussen 1 en 2.

DNA

DNA bestaat uit **nucleotiden**. Een nucleotide is de combinatie van een fosfaatgroep, een desoxyribose (suikergroep) en een stikstofbase (G, A, T, C).

De belangrijkste bouwstenen van DNA zijn de volgende vier stikstofbasen (zie de afbeelding op deze pagina):

1. Guanine (G);
2. Adenine (A);
3. Thymine (T);
4. Cytosine (C).

Cytosine en thymine zijn enkele koolstof-stikstof ringen: de **pyrimidines**. Adenine en guanine zijn dubbele koolstof-stikstof ringen: de **purines**.

De fosfaatgroep moet het geheel bij elkaar houden en wordt daarom ook een fosfaat backbone genoemd. Het DNA heeft een dubbele **helixstructuur**, een gedraaide ladder. De twee zijkanten van de ladder bestaan uit een suiker (desoxyribose) en de fosfaatgroepen. Tussen de zijkanten lopen treden. Elke trede bestaat uit stikstofbasen, die allebei vastzitten aan een andere kant.

De basen en strengen zijn **complementair** aan elkaar. Er is sprake van vaste basenparen. Guanine (G) en cytosine (C) zullen altijd met elkaar binden door *drie* waterstofbruggen en adenine (A) en thymine (T) zullen altijd met elkaar binden door *twee* waterstofbruggen. Daaruit blijkt dat de binding tussen adenine en thymine minder sterk is. Het verschil in waterstofbruggen zorgt voor een niet volledig symmetrische DNA-helix.

Soorten bindingen

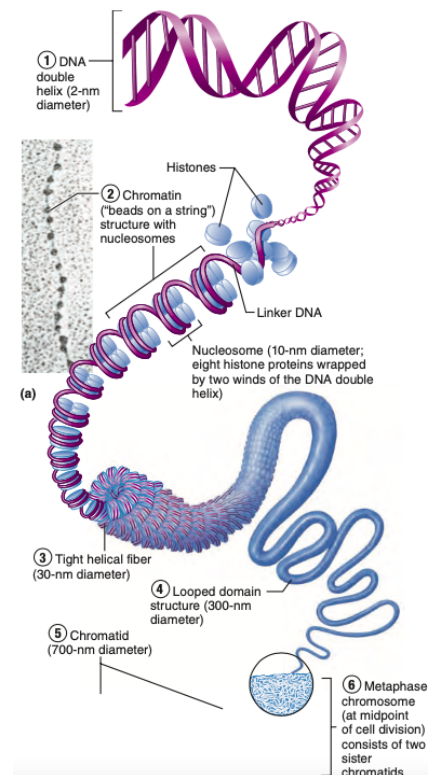
Er zijn twee soorten bindingen:

1. **Covalente** bindingen;
2. **Non-covalente** bindingen.

Covalente bindingen (bijvoorbeeld **atoombindingen**) zijn bindingen waarvoor veel energie nodig is om de binding te verbreken. In het lichaam is het toch relatief eenvoudig om covalente bindingen te verbreken, omdat dit in het lichaam gebeurt met behulp van enzymen. Voor **non-covalente bindingen** (bijvoorbeeld **waterstofbruggen** of **vanderwaalsbindingen**) is een stuk minder energie nodig om deze te verbreken.

Het genoom

In elke cel is ongeveer 2 meter DNA aanwezig. Aangezien dit veel te groot is voor één cel, moet dit opgerold worden op een speciale manier. Dit gebeurt met behulp van **histonen**. Histonen zijn positief geladen en DNA is negatief geladen, waardoor ze makkelijk aan elkaar binden. Het DNA wordt vervolgens om de histonen gewonden. Dat wordt dan verder gecondenseerd, waardoor het nog strakker rondom de histonen komt te zitten. Op deze manier past al het DNA in een cel.



Chromatiden en chromosomen structuur. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Alle stukjes DNA die strak om de histonen zijn gewikkeld, zijn niet beschikbaar voor transcriptie. Het DNA kan namelijk niet 'opengeritst' worden. De stukjes DNA die tussen twee histonen in zitten, zijn dus wel beschikbaar voor transcriptie. Toch is het mogelijk om ervoor te zorgen dat op sommige plekken DNA strakker of minder strak rondom de histonen wordt gewonden door te **acetyleren** of te **methyleren**. Dit gebeurt door van milieu te veranderen. Denk bijvoorbeeld aan de manier van eten of welke activiteiten er worden verricht.

Chromosomen

Iedereen heeft **22 chromosoomparen** en daarnaast nog XX of XY (afhankelijk van het geslacht). Van de 6 miljard aanwezig basenparen in het lichaam, wordt slechts 2% gebruikt voor het maken van de eiwitten.

Mitochondriën bevatten ook DNA (mtDNA). Vroeger dacht men dat deze volledig vanuit de moeder werd doorgegeven, maar er is ook een kleine kans dat het mtDNA vanuit de vader wordt doorgegeven.

In het lichaam zijn **telomeren** aanwezig. Telomeren zijn nodig om de uiteinden van het DNA te kunnen kopiëren. Bij DNA-replicatie kan namelijk niet het volledige DNA gekopieerd worden. De uiteinden blijven dan 'ongekopieerd'. Als dit proces zich blijft voordoen zonder dat telomeren aanwezig zijn, blijft er uiteindelijk geen DNA meer over. Als je ouder wordt, zal het aantal telomeren afnemen. Dit zou er dan ook voor kunnen zorgen dat iemand overlijdt.

Transcriptie

Een **gen** wordt mRNA dat uiteindelijk gaat coderen voor een eiwit. Naast dat stukje gen ligt een **TATA box** en een **promotor**. Een TATA box is een box rijk aan thymine (T) en adenine (A). Een TATA box bindend eiwit heeft een herkennings factor waardoor **RNA-polymerase II** weet dat hij de TATA box bereikt heeft en kan beginnen met de transcriptie. **Thymine** vormt slechts *twee waterstofbruggen* met **adenine**, waardoor deze makkelijker te verbreken zijn dan guanine met cytosine. RNA-polymerase II heeft een soort holte en is te vergelijken met een soort tube die eromheen vliegt. RNA-polymerase moet goed aan de promotor kunnen binden, maar hij moet niet goed aan DNA binden. Anders kan RNA-polymerase zich niet voortbewegen over het DNA. Dit gebeurt met behulp van **transcriptiefactoren**.

Daarnaast kunnen er ook **enhancers** en/of **silencers** aanwezig zijn. Zonder een enhancer zal de transcriptie gewoon plaatsvinden, maar met een enhancer verloopt het beter. De silencer daarentegen, zorgt ervoor dat RNA-polymerase niet of nauwelijks kan binden aan de transcriptiefactoren. Hierdoor zal de transcriptie niet verlopen en zal er dus ook geen eiwit ontstaan.

De transcriptie stopt als er **terminatie sequenties** voorkomen. In die sequenties zijn juist veel bindingen te vinden tussen guanine en cytosine. Guanine vormt namelijk *drie* waterstofbruggen met cytosine, waardoor deze moeilijker te verbreken zijn. Daardoor valt RNA-polymerase van de streng af. Wat ook voor kan komen, is dat RNA-polymerase tegen een histon botst. Ook dan stopt de transcriptie.

Nawoord

Hèhè, het is je gelukt! Je hebt jouw samenvatting uitgelezen.

Wil je meer vertrouwen tanken voor het tentamen? Geen paniek! Wij kunnen je verder helpen in de vorm van handige abonnementen. Met een abonnement ontvang jij de samenvattingen altijd met korting en als eerste in huis! Nieuwsgierig geworden naar een abonnement? Bekijk dan onze website!

Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode MSVPULSE-ABO bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis! Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en voeg de kortingscode toe in je winkelmand.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Kom in contact met Slim Academy

Wil je op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl

@SlimAcademy.nl

klantenservice@slimacademy.nl

010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000 studenten joinde vorig jaar

Voorwoord

Beste student,

Leuk dat je dit jaar Geneeskunde gaat studeren! Voor je ligt de samenvatting van het vak Groei en Ontwikkeling I. Slim Academy heeft de belangrijkste studiestof voor je samengevat. Zo kun jij zo prettig mogelijk studeren. We wensen je alvast succes met studeren en natuurlijk met het behalen van jouw eerste studiepunten!

Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode MSVPULSE-ABO bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis! Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en voeg de kortingscode toe in je winkelmand.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Auteursrechten voorbehouden

Houd er rekening mee dat onze samenvattingen beschermd zijn door de auteurswet. Dat betekent dat het doorverkopen of delen van onze fysieke en/of digitale samenvattingen illegaal is. Als je wilt dat wij samenvattingen kunnen blijven aanbieden, verzoeken wij je jouw eigen exemplaar te kopen. Als je vragen hebt of schendingen van het auteursrecht wilt melden, kun je contact met ons opnemen via klantenservice@slimacademy.nl.

Stay in touch

Wil je verder op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:
www.slimacademy.nl
[@SlimAcademy.nl](https://www.instagram.com/SlimAcademy.nl)
klantenservice@slimacademy.nl
010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en bij het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

P.S. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Het is en blijft een samenvatting, die als aanvulling op de verplichte lesstof gezien moet worden en geen vervanging is van de verplichte lesstof.

Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000 studenten joinde vorig jaar

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!	1
Werken bij	1
Stay in touch	1
Inhoudsopgave	2
Informatie over het vak	3
Hoe kan je het beste studeren?	3
Wat voor samenvattingen bieden we aan en wanneer kun je ze verwachten?	4
Casus 1	5
De menselijke cel	5
Het genoom	9
Opbouw en functie van RNA	12
Transcriptie van RNA	12
DNA-replicatie	13
Onderzoekstechnieken genvariatie	14
Epigenetica	16
Casus 1: Oefen- en tentamenvragen	17
Casus 2	18
Verschil prokaryoot en eukaryoot	18
Eiwitsynthese	18
Transcriptie	19
Translatie	21
Opbouw van een gen	23
Posttranslationale modificatie	23
Casus 2: Oefen- en tentamenvragen	26
College: Wat is een gen?	27
Introductie	27
DNA	27
Soorten bindingen	27
Het genoom	27
Chromosomen	28
Transcriptie	28
Nawoord	29
Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!	29
Werken bij	29
Kom in contact met Slim Academy	29

Informatie over het vak

Je staat op het punt de voorbeeldsamenvatting van je eerste vak van de studie Geneeskunde te lezen. Hierin hebben we de eerste drie casussen opgenomen. De overige casussen vind je in de volledige samenvatting.

Studenten die starten met de studie Geneeskunde in Maastricht vinden het vaak uitdagend om de diepgang te bepalen van de stof die je zult moeten leren voor het tentamen. Maar maak je geen zorgen, we hebben deze samenvatting geschreven met als doel je door dit vak heen te helpen. Meerdere topstudenten, die recentelijk dit vak hebben gevolgd, hebben hun expertise gedeeld en aan deze samenvatting gewerkt, om je te helpen met de dingen waar de meeste studenten mee worstelen bij het studeren van Geneeskunde.

We hebben gewerkt aan de volgende punten om je de beste hulp te bieden:

- Analyseren van oude examens om inzicht te geven in wat er wordt gevraagd;
- Eerstejaars studenten betrokken bij het maken van deze samenvatting, om ervoor te zorgen dat het is geschreven op een manier die het beste is voor jou om mee te studeren;
- Gebruiken van oefen- en voorbeeldoefeningen op examenniveau, zodat je de beste werkwijze krijgt.

Hoe kan je het beste studeren?

Tijdens het studeren voor dit vak, is het aanbevolen dat je ook delen uit het boek bestudeert voor een beter begrip, omdat het extra informatie biedt. Oefenen is ook de sleutel tot een goed cijfer voor dit examen. Om je goed voor te bereiden op het tentamen zou je veel oefenvragen kunnen maken. Zo kun je jezelf testen op je verworven kennis van de afgelopen periode. Op deze manier kun je beter de vragen van het examen beantwoorden. Je vindt een paar van zulke oefeningen in dit boekje.

Wat voor samenvattingen bieden we aan en wanneer kun je ze verwachten?

Voor Geneeskunde maken wij verschillende typen samenvattingen. Hieronder vind je een overzicht van deze samenvattingen en wanneer je deze kan verwachten van Groei en Ontwikkeling I..

Studiehulp	Wat houdt het in?	Wanneer?
Casussen	Alle casussen worden uitgewerkt in onze samenvattingen.	18 oktober 2022
Hoorcolleges	Alle relevante tentamenstof uit de hoorcolleges.	18 oktober 2022
Literatuur	De verplichte literatuur wordt verweven in onze samenvattingen.	18 oktober 2022
Werkgroepen	In onze samenvattingen vind je ook uitwerkingen van de werkgroepen.	18 oktober 2022
Oefenvragen	In onze boekjes vind je oefenvragen op tentamen niveau, super handig om je optimaal voor te bereiden op het tentamen.	18 oktober 2022
Supplementen	In onze digitale supplementen vind je de stof van de laatste dagen voor het tentamen. Hierdoor kunnen we ruim op tijd voor het tentamen de papieren samenvatting naar je sturen en deze digitaal aanvullen met de meest recente stof!	22 oktober 2022 (supplement 1) en 26 oktober 2022 (supplement 2)
Samenvatting uit 2021-2022	In deze boekjes vind je de samenvattingen van vorig jaar van dit blok. Hierdoor kan je vanaf dag 1 van het blok al beginnen met studeren en je goed voorbereiden op de hoorcolleges van huidig studiejaar.	5 september 2022

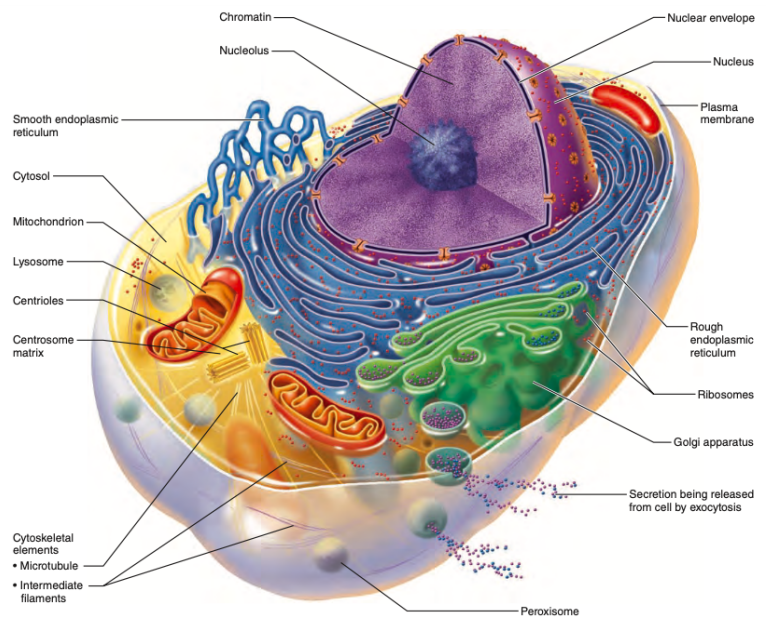
Succes met studeren!

Casus 1

De menselijke cel

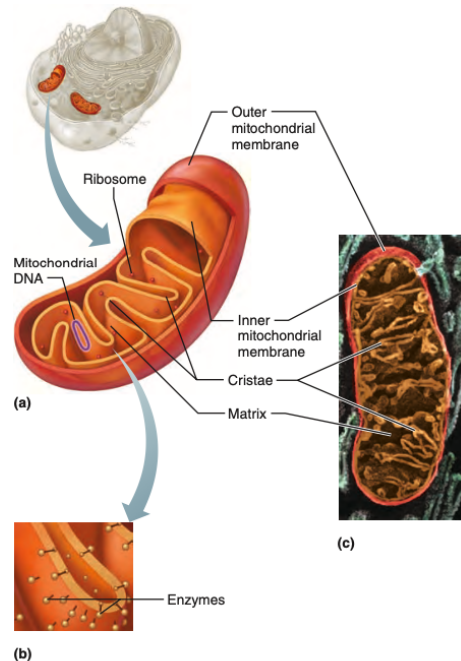
Organismen waarvan cellen een **nucleus/celkern** bevatten, worden **eukaryoten** genoemd. Organismen waarvan cellen geen nucleus bevatten, worden **prokaryoten** genoemd. Onder de prokaryoten vallen de **bacteriën** en de **archaea** (eencellige micro-organismen). De cellen van de mens worden tot de eukaryotische cellen gerekend.

Organellen in de eukaryotische cel
Organellen zijn delen van een cel met bepaalde functies, die door **membranen** worden begrensd (uitzonderingen zijn de **ribosomen**). Het belangrijkste organel van de eukaryotische cel is de **nucleus**. Hierin ligt alle genetische informatie van de cel opgeslagen. De nucleus bevat **DNA-moleculen** en is ingesloten door twee concentrische membranen, de **nuclear envelope**. In de nucleus ligt de nucleolus (donker gekleurd gebied), hierin wordt **rRNA** gemaakt. Wanneer de cel zich voorbereidt op het delen, wordt het DNA in de kern zichtbaar als individuele **chromosomen**, het is dan **gedespiraliseerd**.



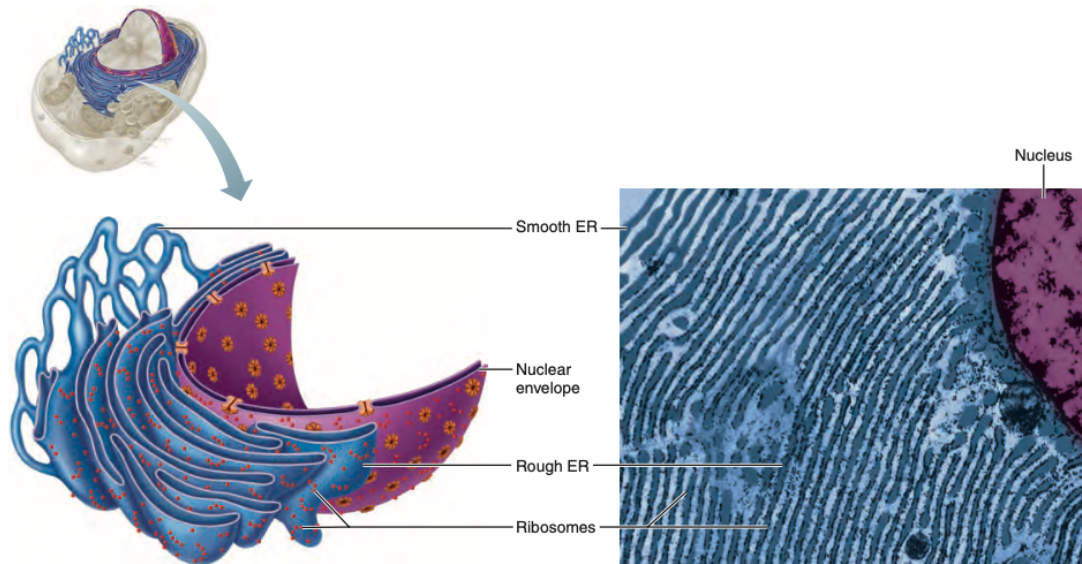
Cell anatomie. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

De energievoorziening van een cel wordt geregeld door de **mitochondriën**. Deze organellen genereren bruikbare energie. Dit doen ze door voedselmoleculen te **oxideren** waarbij **ATP** ontstaat (**oxidatieve fosforylering**), de algemene chemische brandstof voor de meeste activiteiten voor de cel. Mitochondriën verbruiken **zuurstof** en geven **koolstofdioxide** af tijdens deze activiteit. Dit wordt daarom de **cellulaire ademhaling** (*cellular respiration*) genoemd. Mitochondriën bevatten twee aparte membranen, waarvan de binnenste gevouwen is om het oppervlak zo groot mogelijk te maken. Verder bevatten ze hun eigen DNA. Ze reproduceren zich door zichzelf in tweeën te delen.



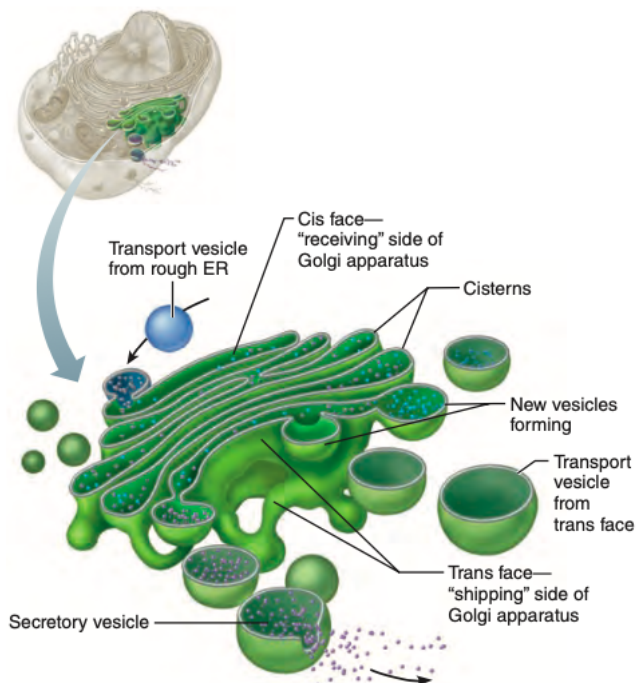
Mitochondriën. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Het **endoplasmatisch reticulum (ER)** is een onregelmatig doolhof van onderling verbonden ruimten, ingesloten door een membraan. Hier worden de meeste celmembraan-onderdelen en exportproducten van de cel gemaakt. Er zijn twee soorten, het **ruw endoplasmatisch reticulum (RER)** en het **glad endoplasmatisch reticulum (SER)**. Op het ruw ER liggen **ribosomen**, deze zorgen voor het maken van eiwitten, door **aminozuren** aan elkaar te koppelen. Het glad ER zorgt voornamelijk voor **stofwisselingsprocessen** in de cel. In sommige cellen maakt het schadelijke stoffen onschadelijk en in andere cellen maakt het bijvoorbeeld vetten.



Endoplasmatisch reticulum. Bron: *Human Anatomy and Physiology, N. Marieb*

Het **Golgi Apparaat** (zie afbeelding) bestaat uit schoteltjes van membranen die op elkaar zijn gestapeld. Dit bewerkt en verpakt ER-moleculen die naar een andere cel of naar een ander organel moeten worden getransporteerd.

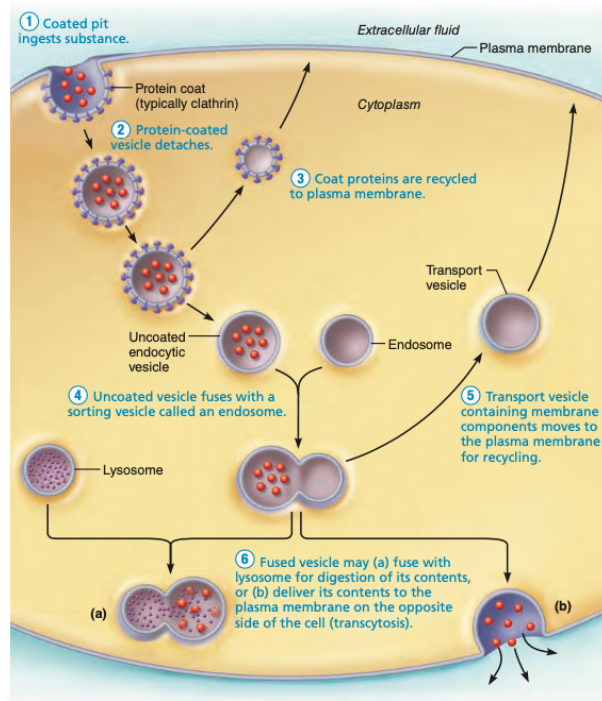


Golgi apparaat. Bron: *Human Anatomy and Physiology, N. Marieb*

Lysosomen zijn kleine, onregelmatig gevormde organellen, die **verteringsenzymen** bevatten. Er vindt **intracellulaire vertering** plaats: ze geven de voedingsstoffen uit opgenomen voedseldeeltjes vrij en breken de niet-gewenste moleculen af. Deze niet-gewenste moleculen worden gerecycled of uitgescheiden.

Peroxisomen zijn kleine door een membraan ingesloten blaasjes. Ze zorgen voor een veilige omgeving voor diverse reacties. **Waterstofperoxide** wordt hierbij gebruikt om toxische moleculen te inactiveren.

Tussen het ER, het Golgi Apparaat en de lysosomen vindt voortdurend transport plaats. Dit transport verloopt via **transportblaasjes**, door middel van **endocytose** (opname van stoffen buiten de cel) en **exocytose** (afgifte van stoffen uit de cel). Endocytose en exocytose worden ook gebruikt om materiaal de cel in of uit te transporteren (zie afbeelding).



Endocytose. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Verder is er nog een opslag van stoffen die van het glad ER en het Golgi Apparaat afkomen, deze worden dan in de **vesicles** opgeslagen. Daarnaast bevinden zich ook **centriolen** in de cel, deze bestaan uit 9 x 3 microtubuli (triplets). Centriolen zijn voornamelijk betrokken bij de celdeling. Twee staafvormige centriolen vormen samen het **centrosoom**, het centrosoom helpt bij het organiseren van spoelen met vezels die de chromosomen eerlijk verdelen over de 2 cellen tijdens de **mitose**. Als laatste bevatten de cellen **flagella** (enkelvoud: flagellum), deze zijn een verzameling van **microtubuli**. Een flagellum bestaat uit 9 paar microtubuli, die nog eens een paar microtubuli insluiten. Zo'n flagellum zit aan het celmembraan vast en zorgt voor de voortbeweging van de cel, zoals bij een spermacel. Een bepaald **motoreiwit** zorgt ervoor dat de paren gaan bewegen ten opzichte van elkaar. Aangezien de 9 paren onderling aan elkaar vastzitten, zullen deze dus een beweging maken, een **slagbeweging**. De meeste menselijke cellen hebben echter geen flagellum.

Het cytoplasma en cytoskelet van de cel

Het **cytoplasma** is de vloeistof in een cel. Het is een geconcentreerde oplossing van vele grote en kleine moleculen waar vele chemische reacties plaatsvinden die fundamenteel zijn voor het bestaan van die cel. Hier wordt de eerste stap gemaakt in het afbreken van voedselmoleculen en worden de meeste eiwitten gemaakt. Deze productie van eiwitten wordt gedaan door ribosomen, die op het ruw ER liggen.

Het cytoplasma is structureel opgebouwd. Dit komt door het **cytoskelet**. Dit is een systeem van eiwitdraden die vaak geankerd zitten aan het plasmamembraan en de nucleus. Er zijn drie soorten eiwitdraden:

- **Actinedraden:** dit zijn de dunste draden en komen veel in spiercellen voor. Het is het centrale deel in het mechanisme, het draagt de spanning van de cel en is verantwoordelijk voor de spiercontractie;
- **Microtubuli:** dit zijn de dikste draden en lijken op holle buizen. Ze zijn nauw betrokken bij de celdeling en zorgen voor transport van moleculen;
- **Intermediaire draden:** deze verstevigen de cel.

Aan deze drie draden zitten vaak nog andere eiwitten bevestigd. Samen vormen ze een systeem van balken, touwen en motoren die de cel zijn mechanische kracht en vorm geeft en zorgt voor de bewegingen van de cel. De binnenkant van een cel is constant in beweging. **Motoreiwitten** (*motor proteins*) gebruiken de energie van ATP om organellen en eiwitten door het cytoplasma te dragen en te verplaatsen door de hele cel binnen enkele seconden.

Celmembraan

Een belangrijk onderdeel van de cel is het **celmembraan**. Het celmembraan bestaat uit een dubbele laag **fosfolipiden**. Een fosfolipide is een **amfipatisch** molecuul dat wil zeggen dat het bestaat uit een **apolair vetzuur** (de staart) en een **hydrofiele** kop. In het celmembraan zitten de apolaire staarten naar elkaar toe gericht en steken de polaire koppen naar buiten; dit komt doordat de polaire koppen zich aangetrokken voelen tot het water waaruit cytoplasma grotendeels bestaat en de apolaire vetzuren zullen zich juist afstoten hiervan. In het celmembraan zitten naast de fosfolipiden ook een heleboel eiwitten.

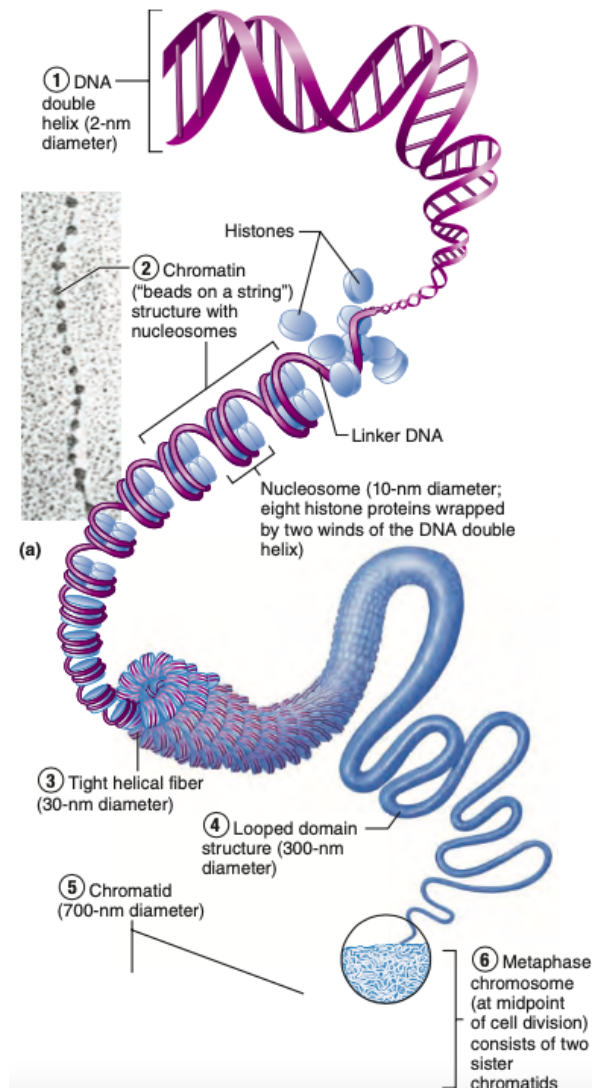
Celorganellen	Functies celorganellen
Nucleus/celkern	- Opslag van al het erfelijke materiaal (DNA) - Aanmaak mRNA
Nucleolus	- Aanmaak rRNA
Mitochondriën	- Levering van energie (ATP) aan de cel
Ruw endoplasmatisch reticulum (RER)	- Aanwezigheid ribosomen: aanmaak eiwitten
Glad endoplasmatisch reticulum (SER)	- Zorgen voor stofwisselingsprocessen
Golgi Apparaat	- Bewerking en verpakking ER-moleculen voor transport
Lysosomen	- Afbraak macromoleculen
Peroxisomen	- Inactivatie toxische moleculen
Centriolen	- Ondersteuning bij celdeling
Flagellum	- Voortbeweging van de cel
Cytoplasma	- Hierin vinden veel chemische reacties plaats
Cytoskelet	- Biedt stevigheid en vorm aan de cel - Houdt de cel geordend - Zorgt voor transport van celproducten, celorganellen en de gehele cel
Celmembraan	- Beslist selectief welke stoffen wel en niet er doorheen mogen (semipermeabiliteit)

Tabel celorganellen. Bron: SlimAcademy

Het genoom

Het **genoom** beschrijft de combinatie van alle **erfelijke** factoren. Onder het genoom wordt één complete set van chromosomen verstaan. De menselijke cellen, **somatische cellen** zijn onder te verdelen in **diploïde** en **haploïde cellen**. Haploïde cellen bevatten 1 set chromosomen, dit zijn 23 chromosomen. Hieronder vallen de gameten, de geslachtscellen. Diploïde cellen bevatten 2 sets van chromosomen. Deze cellen hebben 23 paar chromosomen, oftewel 46 chromosomen. Ze bevatten dus twee genomen, twee kopieën van ieder chromosoom. In deze cellen is één genoom afkomstig van de vader en één genoom afkomstig van de moeder.

De chromosomen bestaan uit opgerold DNA. In niet-delende cellen is dit DNA niet zichtbaar en wordt het **chromatine** genoemd. Vlak voordat een cel gaat delen, condenseert het DNA en worden het **chromosomen** genoemd. Deze chromosomen zijn nu onder de microscoop zichtbaar. DNA bestaat voor 95% uit niet-coderend "**junk-DNA**", dat wil zeggen dat het niet codeert voor een eiwit.



Chromatiden en chromosomen structuur. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Elk DNA-molecuul is een **polymeerketen** dat wordt opgebouwd uit vier verschillende nucleotiden. Verschillende volgordes van **nucleotiden** staan voor bepaalde informatie. Deze informatie kan via **transcriptie** worden vertaald naar RNA.

Deze informatie kan via **translatie** worden omgezet naar **eiwitten**. Deze eiwitten bestaan uit **aminozuren**. Alle organismen maken gebruik van dezelfde 20 aminozuren.

Opbouw en functie van DNA

DNA bestaat uit **nucleotiden**. Een nucleotide is de combinatie van een **fosfaatgroep**, een **desoxyribose** (suikergroep) en een **stikstofbase** (G, A, T, C).

De belangrijkste bouwstenen van DNA zijn de volgende vier stikstofbasen (zie afbeelding 3):

1. **Guanine (G);**
2. **Adenine (A);**
3. **Thymine (T);**
4. **Cytosine (C).**

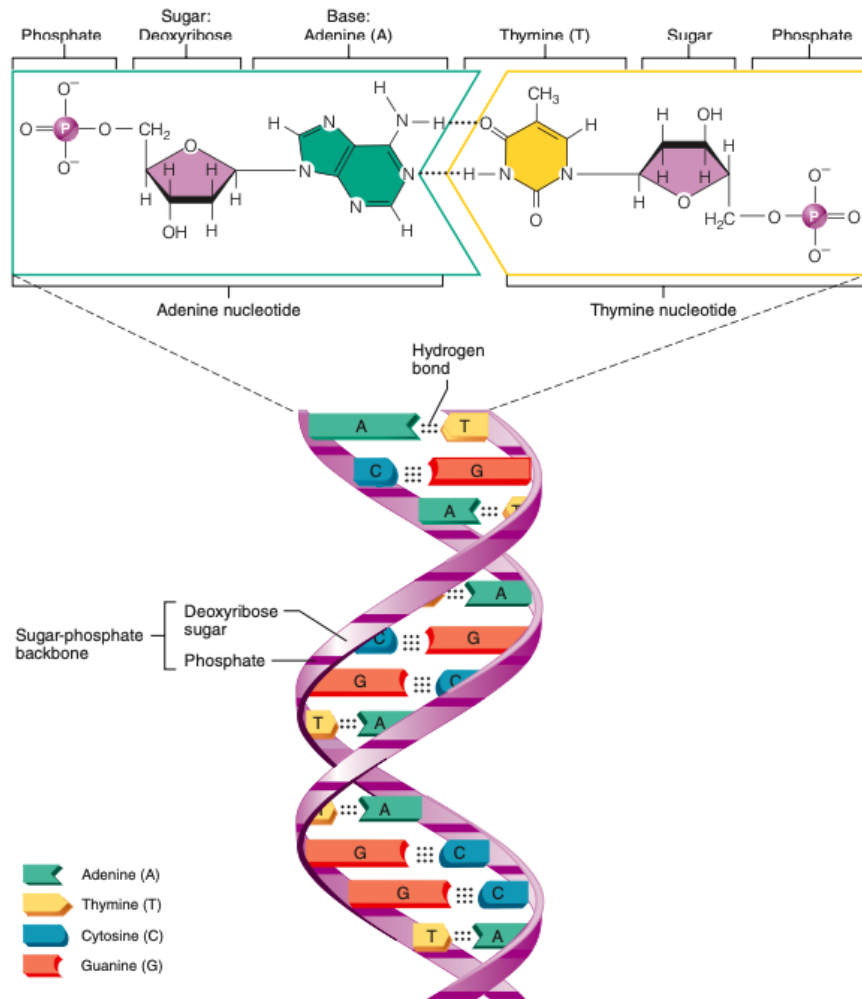
Cytosine en thymine zijn enkele koolstof-stikstof ringen: de **pyrimidines**. Adenine en guanine zijn dubbele koolstof-stikstof ringen: de **purines**.

De fosfaatgroep moet het geheel bij elkaar houden en wordt daarom ook een **fosfaat backbone** genoemd.

Het DNA heeft een

dubbele

helixstructuur, een gedraaide ladder. De twee zijanten van de ladder bestaan uit een suiker (**desoxyribose**) en de fosfaatgroepen. Tussen de zijanten lopen treden. Elke tree bestaat uit twee stikstofbasen, waarvan beide vastzitten aan een andere zijkant.



Structuur DNA. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

De basen en strengen zijn **complementair** aan elkaar. Er is sprake van twee vaste baseparen. Guanine (G) en cytosine (C) zullen altijd met elkaar binden door *drie* waterstofbruggen en adenine (A) en thymine (T) zullen altijd met elkaar binden door *twee* waterstofbruggen. Daaruit blijkt dat de binding tussen adenine en thymine minder sterk is. Het verschil in waterstofbruggen zorgt voor een niet volledig symmetrische DNA-helix. De centrale as van de helix bevindt zich door de chemische eigenschappen van het DNA niet precies in het midden, waardoor een **major groove** (grotere inkeping in streng) en een **minor groove** (kleinere inkeping in streng) ontstaat (zie afbeelding 4). De major groove is toegankelijker voor eiwitten van buitenaf, omdat daar meer ruimte is. De twee strengen hebben een tegenovergestelde **polariteit** (richting), dat houdt in dat het **5'-uiteinde** altijd tegenover het **3'-uiteinde** ligt.

Ruimtelijke bouw

De ruimtelijke bouw van een DNA-molecuul is geen lange rechte lijn. Er zijn bovendien 4 soorten structuren:

- **Primaire structuur:** hierbij wordt het DNA weergegeven met de fosfaatgroepen, de suikergroepen en de volgorde van de typerende stikstofbasen;
- **Secundaire structuur:** hierbij wordt het DNA weergegeven in een dubbele helix. Deze komt tot stand door **waterstofbruggen** in peptidebindingen;
- **Tertiaire structuur:** hierbij wordt de interactie tussen delen van een polypeptide weergegeven, er kunnen namelijk tussen die delen **zwavelbruggen** ontstaan;
- **Quaternaire structuur:** hierbij wordt de interactie tussen meerdere **polypeptides** weergegeven.

DNA vormt **nucleosomen** doordat het DNA om **histoneiwitkernen (histonen)** wordt gewonden. Deze nucleosomen vormen vervolgens een spiraalvormige **solenoïde**. Deze solenoïden zijn opgerold tot het uiteindelijke **chromosoom**.

Soorten DNA

- Chromosomen;
- *Repeat sequenties;*
 - *Middle repetitive;*
 - *Highly repetitive;*
- Satelliet DNA;
- Mitochondriaal DNA.

Chromosomen bestaan uit coderende genen en wat men vroeger "*nonsense-DNA*" of "*junk-DNA*" noemde, omdat men dacht dat het overbodig was. Nu is echter bekend dat het belangrijk is voor de regulatie van genen en er wel degelijk een functie voor is.

Repeat sequenties zijn stukjes DNA die heel vaak herhaald worden. Men spreekt van **highly repetitive** als het een hele rij van dat soort repeats achter elkaar is en **middle repetitive** wanneer het slechts enkele keren achter elkaar is. Zulke *repetitive repeats* bestaan uit een gen dat meerdere keren achter elkaar herhaald wordt, omdat er veel van nodig is. Dit kan bijvoorbeeld voorkomen wanneer er op een bepaald moment een grote hoeveelheid van een bepaald eiwit nodig is. **tRNA** en **rRNA** kunnen bijvoorbeeld door *middle repetitive repeats* worden gecodeerd, doordat deze twee RNA-vormen vaak in grote hoeveelheden tegelijkertijd gebruikt worden.

Satelliet-DNA bevindt zich aan de uiteinden van chromosomen en is te zien als een soort antennes. Het heeft een hoog **AT-gehalte** (waardoor het makkelijk breekt) en bestaat uit honderden of duizenden korte identieke sequenties die betrokken zijn bij het paren of uit elkaar halen van de chromosomen bij de celdeling.

Mitochondriaal DNA is het DNA van het mitochondrium zelf. Mitochondriën zijn een soort kleine fabriekjes met een apart genoom in de cel en ze bevatten tRNA's, rRNA's en dertien genen die betrokken zijn bij de energievoorziening van de cel.

Opbouw en functie van RNA

Verschillen tussen DNA en RNA

Er zijn een aantal verschillen tussen DNA en RNA:

- De thymine (T) nucleotide wordt in RNA vervangen door een **uracil (U)** nucleotide;
- In RNA bevindt zich een ander suikermolecuul, waardoor ook de naamgeving van het molecuul verandert. In RNA zit namelijk **ribose**, in plaats van **desoxyribose** in DNA. Het verschil is dat er bij desoxyribose geen zuurstofatoom aan het tweede koolstofatoom aanwezig is, hier zit alleen een waterstofatoom. Bij ribose zit aan het tweede koolstofatoom een **OH-groep**. Een RNA-molecuul bestaat dus uit een fosfaatgroep, een ribose molecuul en een base (A, U, G of C);
- RNA is meestal **enkelstrengs**;
- Bij **interne base pairing** paren RNA-moleculen met elkaar. Er ontstaan complexere structuren, waaronder ook delen die dubbelstrengs zijn;
- Een cel bevat een vaste hoeveelheid DNA (chromosomen), maar er wordt doorlopend nieuwe RNA gemaakt en afgebroken. RNA kent dus geen vaste hoeveelheid.

Soorten RNA

Er zijn verschillende soorten RNA:

- **r(ribosomaal)RNA** (80%):
 - Bouwsteen voor ribosomen;
 - Zorgt tijdens de translatie voor de vorming van peptidebindingen tussen aminozuren;
- **t(transfer)RNA** (15%):
 - Specifieke structuur (klaverblad structuur);
 - Elk tRNA molecuul heeft voor één specifiek aminozuur (acceptor) een bindingsplaats;
 - Bevat een **anticodon**. Het anticodon dient om het aminozuur in het ribosoom tijdelijk te laten binden met een bijbehorend codon (nucleotidenvolgorde) op het mRNA. Ondanks dat er 64 verschillende mRNA codons zijn, zijn er geen 64 verschillende tRNA-moleculen. Zo zijn er bijvoorbeeld geen tRNA moleculen die een anticodon bevatten die complementair zijn aan de drie stopcodons (UGA, UAA, UAG). Hierdoor kunnen de anticodons van sommige tRNA's meer dan 1 codon herkennen.
 - Eigen bindingsplaats in het ribosoom: de **A-site**;
- **m(messenger)RNA** (5%):
 - Codeert voor eiwitten.
- **mi(micro)RNA** :
 - Reguleren de genexpressie;
- Ander **niet-coderend RNA**:
 - Wordt gebruikt bij RNA-splitsing, genregulatie, dienen als telomeren en andere processen.

DNA – transcriptie → mRNA – translatie → eiwit

Transcriptie van RNA

RNA wordt altijd van **5' naar 3'** gesynthetiseerd. Er is geen primer (start enzym) nodig bij de synthese van RNA.

Voor de transcriptie van de verschillende soorten RNA bestaan drie enzymen:

- RNA Polymerase I: rRNA;
- RNA Polymerase II: mRNA;
- RNA Polymerase III: tRNA.

Polymerase I en **III** zijn verantwoordelijk voor de transcriptie van de genen die coderen voor tRNA, rRNA en verschillende andere RNA's die structureel een rol spelen in de cel.

Polymerase II is verantwoordelijk voor de transcriptie van de grote meerderheid van de genen die coderen voor eiwitten (mRNA) en het reguleren van de genexpressie (miRNA). Polymerase II zal dan ook verantwoordelijk zijn bij de translatie van RNA en vervolgens de **eiwitsynthese**.

Functie RNA-polymerase

RNA-polymerase heeft verschillende functies:

- Herkenning van het begin en eind van een gen;
- Lokale ontbinding van de DNA-helix;
- Selectie van DNA template streng;
- Synthese van complementaire RNA streng;
- Sluiten van DNA-helix.

Alleen de **niet-coderende streng** (of ook wel template streng, **matrijsstreng** of *leading strand*) van het DNA wordt afgelezen om RNA te maken.

Start en stop van transcriptie

De **promotor** is een bindingsplek voor RNA-polymerase en zo dus de *start site* voor de transcriptie van RNA. Bij prokaryoten cellen (bacteriën) is dit startpunt makkelijk te vinden, bij eukaryoten cellen moeilijker. **Terminatie** (het beëindigen) van de transcriptie vindt plaats door vele **C-G verbindingen**. De C-G verbindingen zijn lastig uit elkaar te halen door de drie waterstofbruggen waarmee ze verbonden zijn waardoor de RNA-streng loslaat.

DNA-replicatie

Wanneer cellen delen, moeten de dochtercellen hetzelfde DNA bevatten. Hiervoor moet het DNA eerst uit elkaar worden gedraaid, dit wordt gedaan door **topoisomerase**. Daarna moet het DNA verdubbeld worden, dit heet **DNA-replicatie**. De replicatie begint bij een bepaalde nucleotidenvolgorde in het DNA: de *origin of replication*. De zwakke waterstofbruggen tussen de stikstofbasen van de DNA-helix worden hier verbroken door het enzym **helicase**, waardoor twee enkele strengen DNA ontstaan. De energie die hiervoor nodig is wordt gehaald uit de **hydrolyse** van ATP. Door de opening van het DNA ontstaan er twee **replicatievorken**. De 2 vorken bewegen van de *origin of replication* af in tegengestelde richting: **bidirectioneel**. De gevormde vorken zijn asymmetrisch, de ene nieuwe DNA-keten wordt gevormd in de 3'-5' richting, de andere in de 5'-3' richting.

Het belangrijkste enzym dat betrokken is bij de replicatie van het DNA is **DNA-polymerase**. Het bindt aan de beide replicatievorken en synthetiseert nieuw DNA door de oude streng als template te gebruiken. DNA-polymerase katalyseert de toevoeging van een nieuw nucleotide aan het 3' uiteinde.

Dit gebeurt door een **fosfodi-esterbinding** tussen het 3' uiteinde en de 5'-fosfaatgroep te plaatsen, ook hierbij wordt ATP verbruikt.

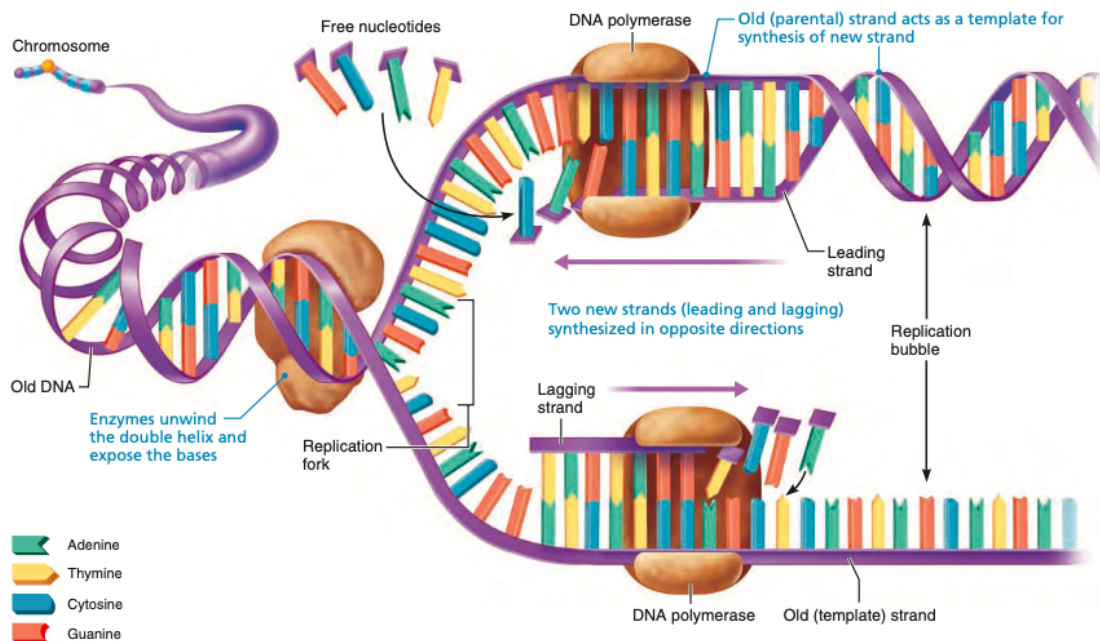
DNA-polymerase kan alleen een nucleotide aan het 3' uiteinde vastmaken als er al een DNA-streng is. Het kan niet de vorming van een nieuwe streng starten. Daarvoor zorgt een **RNA-polymerase**, welke een RNA-primer vormt van ongeveer 10 nucleotiden, complementair aan de DNA-streng. Het DNA-polymerase kan vervolgens nucleotiden aan die RNA-primer toevoegen zodat een complementaire DNA-streng ontstaat.

Het 3' uiteinde van de beide strengen van het DNA liggen in tegenovergestelde richtingen. Hierdoor verloopt de replicatie van beide strengen op verschillende manieren. Bij de **leidende streng** (*leading strand* of de *anti-sense*) wordt aan het 3' uiteinde continu een DNA-nucleotide toegevoegd in de richting van de replicatievork. Daar bevindt zich helicase. In de andere streng, de **sense streng**, is de groeirichting juist van de replicatievork af. Er worden steeds nieuwe stukjes gesynthetiseerd. Deze nieuwe stukjes worden **Okazaki-fragmenten** genoemd. Om de replicatie sneller te laten verlopen, worden replicatie sprongen (*replication origins*) gemaakt. De replicatie begint dus tegelijk op verschillende punten in het DNA-molecuul. De DNA-streng die met behulp van Okazaki-fragmenten wordt gerepliceerd heet de **lagging strand**.

Om vervolgens een continue DNA-streng te krijgen zijn drie enzymen nodig: **nuclease**, **repair polymerase** en **DNA-ligase**. Nuclease breekt de RNA-primer af. Repair polymerase vervangt het RNA door DNA. De okazaki fragmenten worden hierbij als primer gebruikt. DNA-ligase verbindt vervolgens het 5' einde van het ene okazaki fragment met het 3' einde van het volgende okazaki fragment. Voor deze reactie is de **hydrolyse** van ATP of NADH noodzakelijk.

DNA-polymerase kan ook fouten in de DNA-replicatie herkennen en corrigeren. Dit wordt **proofreading** genoemd. DNA-polymerase kan dit alleen als het een nieuwe streng in de 5' naar 3' richting vormt.

Aan het einde van de chromosomen zorgen **telomeren** ervoor dat ook hier replicatie kan plaatsvinden. Zonder deze telomeren zouden de DNA-strengen na elke replicatie een stuk korter worden. Aan het uiteinde van de DNA-streng is namelijk geen plek om een RNA-primer te plaatsen. Daarom zitten er aan het einde van de DNA-streng speciale nucleotiden, de telomeren, die het enzym telomerase aantrekken. Dit is een enzym die kopieën van dezelfde telomeer nucleotiden aan het einde van het chromosoom plakt. Hierdoor ontstaat een template die het mogelijk maakt de replicatie van de lagging strand af te maken.



DNA replicatie. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Onderzoekstechnieken genvariatie

Er zijn verschillende onderzoekstechnieken om genetische variatie te onderzoeken. Een manier om genetische variatie te onderzoeken is **eiwit-elektroforese** (*protein electrophoresis*). Door deze techniek is het aantal detecteerbare polymorfe systemen erg toegenomen. Deze methode maakt gebruik van het feit dat één verandering van aminozuur binnen een eiwit een lichte verandering in de elektrische lading van het eiwit kan veroorzaken. Eiwitten met deze lichte verandering in hun aminozuur reeks zullen anders migreren door een elektrisch geladen gel. De ene kant van de gel is positief geladen en de andere kant negatief geladen. Afhankelijk van de lading van het eiwit zal het dus dichterbij de positief geladen of dichterbij de negatief geladen kant terechtkomen.

Bij **gelelektroforese** wordt DNA in een gel gedaan, nadat het in stukjes is geknipt en is vermeerderd. Hierna wordt de bak met gel onder stroom gezet. Aangezien de DNA-stukjes lichtelijk negatief zijn, doordat er waterstofatomen zijn losgekomen van de fosfaatgroepen, zullen deze naar de positieve pool bewegen. Grote stukken DNA zullen uiteraard langzamer gaan dan kleine stukken DNA. Dit wordt gebruikt bij onder andere politieonderzoek. Zo kan er gekeken worden of het DNA van de verdachte overeenkomt met het gevonden DNA op plaats delict.

Ook kan variatie op DNA-niveau worden gevonden. Technieken die hiervoor gebruikt worden zijn: **southern blotting** en **restrictiefragment analyse**. Hierbij wordt gebruik gemaakt van bacteriële enzymen. Deze enzymen splijten specifieke reeksen van menselijk DNA. Deze reeksen worden de restrictieplaatsen genoemd. Zo wordt het DNA in fragmenten geknipt. Deze fragmenten worden vervolgens door middel van elektroforese gesorteerd op hun lengte.

Dan worden ze overgedragen naar een **solide membraan** (Southern blotting), waar ze worden gevisualiseerd door gelabelde probes te gebruiken. Met dit proces kunnen verwijderingen of verdubbelingen van DNA worden gevonden, net zoals polymorfismen in de restrictieplaatsen.

DNA-moleculen zijn erg klein, dus moeten er erg veel kopieën worden gemaakt om DNA variatie zichtbaar te maken. Voor de verdubbeling van het DNA wordt het proces **PCR** (*polymerase chain reaction*) gebruikt. Voor PCR zijn twee primers, taq-polymerase (DNA-polymerase), veel vrije nucleotiden en genomisch DNA van een individu nodig. Het DNA wordt eerst sterk verhit tot 95°C. Hierdoor gaan de strengen uit elkaar. Dit proces wordt **denaturatie** genoemd. Vervolgens wordt het afgekoeld tot ongeveer 55°C. Het DNA wordt nu blootgesteld aan hoge aantallen enkelstrengse primers. De primers hechten aan passende stukken DNA, dit proces heet **hybridisatie**. De primers binden zich, omdat ze complementair zijn aan bepaalde specifieke volgorde van elke streng. De primers zijn in het monster naast het DNA-stuk (dat gekopieerd moet worden) ook aanwezig. Twee primers binden dan elk aan een streng. Het DNA wordt daarna weer verhit tot 72°C en in aanwezigheid van de vrije stikstofbasen wordt een complementaire DNA-streng gevormd door taq-polymerase, deze is bestendig tegen hoge temperaturen en dus denatureert het niet. Het nieuw gevormde dubbelstrengs DNA (dsDNA) wordt hierna opnieuw verhit. De twee strengen denatureren vervolgens weer. Het hele proces kan zo herhaald worden, waarbij het aantal DNA-strengen exponentieel toeneemt.

Een nieuwere methode, waarbij tijdens de PCR het DNA al kan worden aangetoond, is de **real time PCR-methode**. Hierbij worden primers gebruikt met een label dat pas zichtbaar wordt, als de primer wordt gebruikt: als het label vrijkomt wordt er licht van een bepaalde golflengte uitgezonden en dat wordt gemeten. Hoe meer DNA wordt omgezet, hoe groter het signaal. Hoe meer DNA in het begin, hoe sneller de detectiegrens wordt bereikt. Uit de grafiek (verband tussen hoeveelheid DNA en detectietijd) kan worden berekend hoeveel DNA er in het begin aanwezig was. Dit is een snelle methode om virussen, bacteriën en schimmels aan te tonen.

Een primair doel van vele genetische studies is om de feitelijke reeks van DNA-basenparen waaruit een gen of een deel van een gen bestaat te bepalen. **DNA-sequencing** is een methode die hiervoor wordt gebruikt. Dit bestaat uit 2 methodes:

- **Maxim-Gilbert sequentie.** In het begin moet het DNA vaak worden gerepliceerd. Hierna worden de nucleotiden via chemische reacties gesplitst. Er kunnen hierbij 4 specifieke reacties optreden. Zo breekt een reactie de keten voor een C-nucleotide, een andere voor de G-nucleotide, de derde breekt zowel voor een A- als een G-nucleotide en de laatste breekt zowel een T- als een C-nucleotide. Elke reactie wordt in een andere buis uitgevoerd. Bij zo'n splitsing wordt dan aan de nucleotide een **radioactief-label** gehangen. Hierdoor kan het niet nog eens op deze plek gesplitst worden. De specifieke reactie vindt meerdere keren plaats in het buisje aangezien het om stukken DNA gaat die niet uit een paar nucleotiden bestaan. Als laatste worden de stukken DNA van de 4 buisjes via **gelelektroforese** gesplitst, met het verkregen bandenpatroon wordt de nucleotidenvolgorde bepaald. Deze methode wordt niet meer gebruikt aangezien de Sanger sequencing goedkoper en een stuk sneller is;
- **Sanger sequencing.** Hierbij wordt dideoxy methode gebruikt. Er wordt gebruikt gemaakt van **kettingbeëindigende dideoxynucleotiden (ddNTP)**. Deze lijken erg op de gewone deoxynucleotiden, maar missen een hydroxy-groep. Hierdoor kan er na een dideoxynucleotide geen deoxynucleotide meer worden ingebouwd. Op deze manier worden kettingen met verschillende lengtes gevormd. Deze DNA-fragmenten worden vervolgens met behulp van een gelelektroforese gescheiden op lengte. Zo kunnen de exacte plaatsen van de nucleotiden stap voor stap worden bepaald. Alle vier de deoxynucleotiden kunnen worden ingebouwd, die corresponderen met de verschillende nucleotiden: A, T, C en G.

Mutaties of **polymorfismen** detecteren in DNA-reeksen is vaak een kritieke stap in het begrijpen van hoe bepaalde genen specifieke ziektes veroorzaken. Bij het opsporen van mutaties en bij vele andere toepassingen wordt ook vaak gebruik gemaakt van microarrays, oftewel **DNA-chips**. Deze DNA-chip heeft honderden spots, waar op de bodem een bepaald gen is vastgehecht. Door zowel een controlemonster als een proefmonster aan deze spots toe te voegen, kan gekeken worden of bepaalde genen aanwezig zijn op het DNA. Het DNA zal dan namelijk binden aan de genen in de spots. Dit kan zichtbaar worden gemaakt met behulp van fluorescentie.

Epigenetica

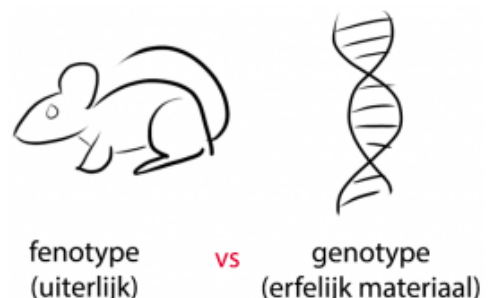
Verwijst naar de erfelijke veranderingen in de genexpressie, die reversibel zijn en geen mutaties zijn. Zulke veranderingen zijn modificaties die na de translatie optreden van histonen en **DNA methylering**. Deze twee onderdelen hebben invloed op de genexpressie. Onder normale omstandigheden komt een groot deel van het DNA niet tot expressie, deze delen van het genoom worden als het ware stil gehouden door DNA methylering en histon modificaties.

Genotype en fenotype

Genotype: verzameling van eigenschappen die een individu erft van zijn ouders. Het genotype wordt bepaald door DNA en zit dus in nucleus (chromosomen).

Fenotype: wordt bepaald door invloed van milieu en genotype. Het zijn alle waarneembare eigenschappen van een organisme.

Als iemand bloedgroep A heeft is dat een fenotype. Er zijn hierbij twee mogelijke genotypes: AA en AO.



Structuur DNA. Bron: <http://ratterycastor.nl/intro-in-genetica>

Casus 1: Oefen- en tentamenvragen

Oefenvraag 1

Waar zorgt het endoplasmatisch reticulum voornamelijk voor?

- A. Synthese van de lipiden en koolhydraten en het maakt schadelijke stoffen onschadelijk;
- B. Modificeert, transporteert en slaat eiwitten op die gemaakt zijn door de ribosomen;
- C. Eiwitten produceren en binden aan het mRNA;
- D. Katabolisme van vetzuren.

Oefenvraag 2

Gegeven: dsDNA bestaat uit twee DNA strengen genaamd de "lagging en leading" strand. Wat onderscheidt de lagging- van de leading strandsynthese tijdens de DNA replicatie?

- A. De 5' naar 3' richting;
- B. De continue synthese;
- C. De DNA polymerase;
- D. De Okazaki fragmenten.

Oefenvraag 3

Door wat wordt Thymine vervangen in RNA?

- A. Uracil;
- B. Guanine;
- C. Cytosine;
- D. Adenine.

Oefenvraag 4

Welk enzym verbindt de Okazaki-fragmenten?

- A. Nuclease;
- B. DNA-ligase;
- C. RNA-polymerase;
- D. RNA-primer.

Oefenvraag 5

Gegeven: Dideoxyribonucleotide-trifosfaten (ddNTP) zijn een speciaal type nucleotide. Het verschil met gewone deoxyribonucleotide-trifosfaten (dNTP) is dat ze een 3'-OH-groep missen.

Vraag: waarvoor wordt ddNTP, vanwege de ontbrekende 3'-OH-groep, gebruikt?

- A. Bij het klonen van DNA tot virale vectoren voor DNA-genexpressie;
- B. Bij de bepaling van de nucleotidesequentie in DNA;
- C. Voor DNA-analyse met enkelvoudig nucleotide polymorfisme;
- D. Bij de DNA-amplificatietechniek met polymerase-kettingreactie.

Casus 2

Vershil prokaryoot en eukaryoot

Een prokaryoten cel heeft geen celkern. Bacterie en archea zijn voorbeelden van prokaryoten. Belangrijkste verschil tussen prokaryoten cellen en eukaryoten cellen is dat prokaryoten cellen geen **celkern** hebben en eukaryoten wel. In eukaryoten ligt het DNA in de celkern, en omdat prokaryoten cellen geen celkern hebben ligt het DNA dus los in het cytoplasma. Het wordt dan ook niet gescheiden door een membraan van de rest van de celinhoud.

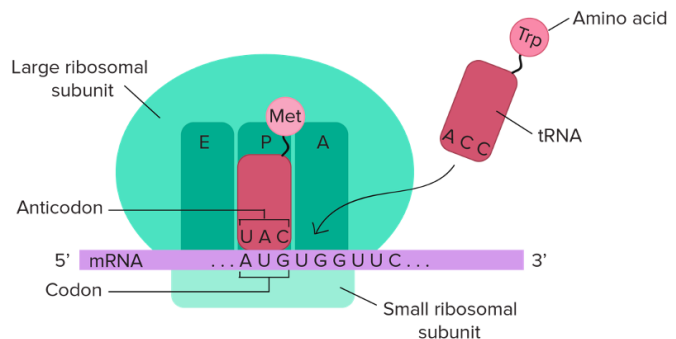
Prokaryoot	Eukaryoot
Geen celkern	Wel celkern
Geen mitochondriën	Wel mitochondriën
Geen lysosomen	Wel lysosomen
Geen ER	Wel ER
Geen golgi-apparaat	Wel golgi-apparaat
Geen splicing nodig	Wel splicing nodig
Minder complexe bouw	Complexere bouw

Tabel celopbouw. Bron: SlimAcademy

Eiwitsynthese

Naast de DNA-replicatie in de nucleus, vindt er **eiwitsynthese** plaats in het cytoplasma. De genetische informatie in het DNA wordt door middel van **messenger-RNA (mRNA)** naar het cytoplasma getransporteerd. Na de transcriptie verlaten die mRNA-moleculen de celkern en verplaatsen ze zich naar andere delen van de cel, bijvoorbeeld naar het cytoplasma of naar het **endoplasmatisch reticulum**. Daar worden ze vertaald in een reeks aaneengeschakelde aminozuren (**translatie**), wat een polypeptide vormt, die vaak in een driedimensionale structuur geplooid wordt om een eiwit te vormen.

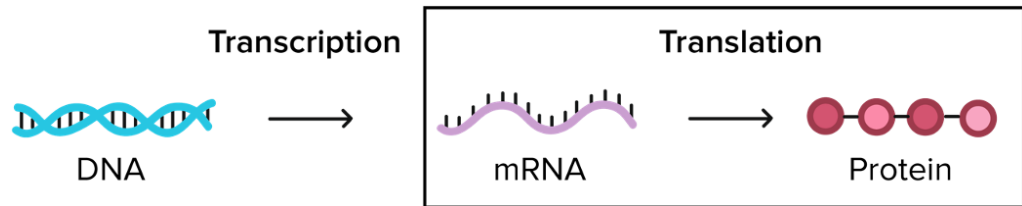
- **A-site:** aminozuur wordt gebonden aan ribosoom → Aankomst
- **P-site:** ketting van polymeren (veel aminozuren aan elkaar vast) → Polymeren ketting
- **E-site:** ribosoom gaat weg via die kant → Exit



Eiwitsynthese. Bron: Khanacademy.com

Transcriptie

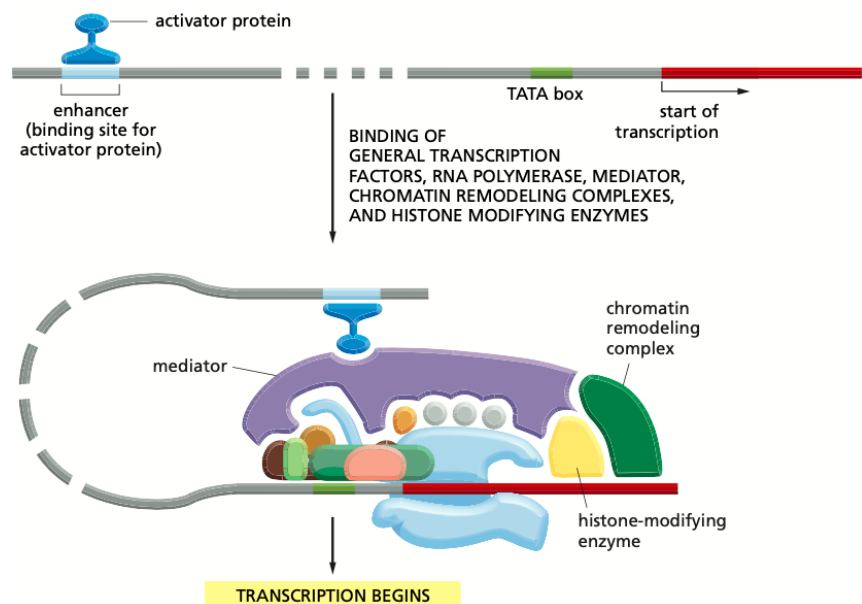
Dit is de synthese van een RNA-kopie van een deel van het DNA. Een DNA-molecuul bestaat uit twee strengen, een **coderende streng** en een **matrijs (volgende) streng**. Slechts een van de twee DNA-strengen wordt afgelezen tot RNA (template streng, of matrijsstreng). De dubbele helix van het DNA windt zich voor een klein deel los naast het gen voordat de transcriptie begint. Bij transcriptie wordt het RNA gesynthetiseerd in de **5'-3' richting**. De template streng wordt dus in de **3'-5' richting** afgelezen. Dit proces vindt plaats in de nucleus. RNA-polymerase heeft in tegenstelling tot DNA-polymerase geen primer nodig. RNA-strengen hebben de base **uracil** die paart met adenine in plaats van thymine.



Translatie vs transcriptie. Bron: Khanacademy.com

Begin transcriptie

Het enzym **RNA-polymerase**, wat DNA afhankelijk is, koppelt op een specifieke plaats aan een DNA-keten, wat de **initiatiefase** wordt genoemd. Het hecht zich aan het **promotorgebied** van het DNA. Dit bevindt zich aan het 5' einde van de streng die wordt afgelezen (oftewel de matrijsstreng). Een specifieke volgorde in het DNA zorgt voor de binding van de polymerase. Deze sequentie begint met **TATAAA** (de **TATA-box**), wat dus het beginpunt is van de transcriptie voor RNA-synthese. Daarna breekt RNA-polymerase de dubbele DNA-keten waardoor het DNA in enkelstrengs-vorm tijdelijk toegankelijk is voor het enzym. Daarna worden steeds nieuwe nucleotiden aan de te vormen RNA streng gekoppeld. Welke nucleotide dit is, wordt steeds bepaald door de tegenoverliggende DNA-nucleotide. Het DNA fungeert dus als een mal (of ook wel *'template'* in het Engels). Aan het einde is de initiatiefase voltooid en wordt de polymerase een aantal malen **gefosforyleerd**, waardoor het zich kan losmaken van het **basale transcriptie complex**, wat het complex is waar de basale transcriptiefactoren aan het promotorgebied gekoppeld is om het proces te starten.



Initiatie transcriptie. Bron: Molecular Biology of the Cell

Werking

Het RNA-polymerase beweegt zich in de 3' naar 5' richting over het DNA. Het mRNA-molecuul kan alleen in de 5' naar 3' richting groeien. Dit heet **stroomafwaarts** (*downstream*). De van 3' naar 5' richting wordt **stroomopwaarts** (*upstream*) genoemd.

Deze fase wordt **elongatie** genoemd. Tijdens de elongatie moet het dubbelstrengs-DNA elke keer uit elkaar worden gehouden vlak voor het RNA-polymerase. Dit wordt gedaan door DNA **topoisomerasen I en II**, die de strengen uit elkaar houden zodat het RNA-polymerase erbij kan. Vlak na de elongatie wordt aan het 5' einde van de RNA-synthetiserende streng een beschermingselement gekoppeld, een zogenaamde 'cap'.

Polyadenylatie levert een speciale structuur aan het 3'-einde van het mRNA. Dit 3'-einde wordt eerst door een enzym bij een bepaalde nucleotidesequentie afgeknipt en een tweede enzym zet vervolgens een serie van adenine nucleotide aan het eind. Deze poly-a-staart is meestal een paar honderd nucleotiden lang.

De elongatie stopt, wanneer de polymerase een specifieke sequentie tegenkomt. Deze basenvolgorde ('...AAAA...') wordt **polyadenylerings sequentie/terminatie sequentie** genoemd en is een stopsignaal. Hierna komt de laatste fase van de transcriptie dat terminatie wordt genoemd. Hier eindigt de transcriptie en de gesynthetiseerde RNA-keten wordt afgesplitst. Kort daarop wordt ook het RNA-polymerase ontkoppeld.

Er is een RNA-streng ontstaan met daarin **introns** en **exons**, het is dan nog **pre-mRNA**. Exonen bevatten informatie over de eiwitten die moeten worden gemaakt, het coderende DNA. De functie van intronen is niet bekend, niet coderend DNA. De intronen vormen een soort lusjes, waardoor de exonen met elkaar verbonden zijn. De intronen worden weggeknipt door enzymen, ook wel **splicing** genoemd, en er ontstaat een RNA-streng met alleen exonen, het mRNA. De **untranslated regions (UTR's)** bevat informatie die zorgt voor de stabiliteit van het mRNA.

Uitwerking splicing

Uit het nieuwe aangeleverde pre-RNA worden introns verwijderd, waarna exonen aan elkaar worden geplakt. Om de introns uit het pre-RNA te verwijderen, zal er in het pre-RNA geknipt moeten worden. Bij de bepaling op welke plek in het pre-RNA er geknipt moet worden, is de nucleotidenvolgorde niet van belang. Echter bevat het pre-RNA wel enkele "**hint**"-nucleotide die aangeven op welke plek het RNA geknipt zal moeten worden. Op deze manier, geeft **GU-sequentie** (een paar van twee nucleotide) standaard het begin van een intron aan, deze plek zal dan dus ook geïmpliceerd worden als het punt voor de eerste knip in het pre-RNA. De eerste knip vindt plaats voor de GU-sequentie aan de 5'-kant van het intron. Aan het einde van het intron, richting de 3'-kant bevindt zich een **A-nucleotide**; de **UG-sequentie** zal zich gaan binden aan deze A-nucleotide. Hierdoor zal er een lus ontstaan. Vervolgens zal deze lus afgeknipt worden bij de **AG-sequentie** aan de 3'-kant, die het einde van het intron weergeeft. Deze AG-sequentie ligt iets verderop van de A-nucleotide richting de 3'-kant, oftewel iets verderop van waar het hechtingspunt met de GU-sequentie voor de lus ontstaat. Achtereenvolgens worden de twee exonen aan elkaar geplakt.

Het proces **splicing** zal niet kunnen plaatsvinden zonder de vorming van een complex dat het mogelijk maakt RNA-stukken door te knippen; dit complex wordt in zijn uiteindelijke versie het **spliceosome** genaamd.

Het spliceosome komt op deze manier tot stand: aan de 5'-kant van het intron op de plek van de GU-sequentie bindt het enzym **U1**. Aan de 3'-kant van het intron aan de A-sequentie bindt het enzym **U2**. Over U1 en U2 zal vervolgens nog een **binding complex** overheen gaan: **U4, U5 en U6**. Doordat dit binding complex U1 en U2 bij elkaar brengt, zal zich er een lus/loop vormen. Deze lus/loop wordt de **lariatloop** genoemd en wordt vervolgens weg geknipt door het gevormde spliceosome.

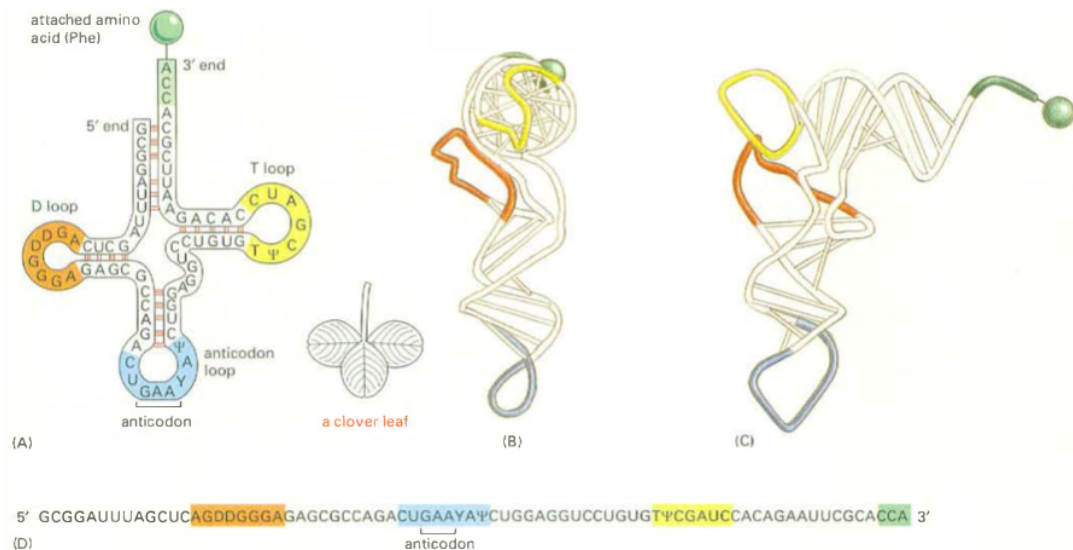
Translatie

Het proces waarbij het mRNA wordt vertaald naar een polypeptide. Het **ribosoom** is een belangrijke **katalysator** bij de omzetting. Dit is een complex die bestaat uit enzymatische eiwitten en ribosomaal RNA (rRNA). Het rRNA helpt het mRNA en het tRNA aan het ribosoom te binden. In het ribosoom worden tRNA-moleculen gebruikt om van de code op het mRNA een streng aminozuren te maken. Dit proces heet **translatie**. In het ribosoom komen mRNA en tRNA dus bij elkaar. Het ribosoom katalyseert zowel het bij elkaar brengen van het mRNA en het tRNA als het aankoppelen van de aminozuren en loskoppelen van het aminozuur en het tRNA. Het feit dat rRNA een enzymatische activiteit heeft, maakt het tot een **ribozome**.

Codons

Eiwitten worden samengesteld uit een of meer polypeptiden, welke bestaan uit reeksen aminozuren. In het lichaam komen 20 verschillende aminozuren voor en vier verschillende RNA-basen. Drie achtereenvolgende RNA-basen staan samen voor één aminozuur. Een dergelijk triplet heet een **codon**. Er zijn 64 verschillende codons mogelijk, maar er bestaan maar 20 aminozuren. Verschillende codons kunnen namelijk voor hetzelfde aminozuur coderen. Bovendien zijn er drie codons die niet voor een aminozuur coderen. Dit zijn zogenaamde **stopcodons**.

De verschillende codons van het mRNA geven hierbij aan in welke volgorde de aminozuren moeten worden ingebouwd. Het mRNA kan niet direct binden aan aminozuren, maar communiceert met moleculen van **tRNA** (transfer-RNA). Elk tRNA-molecuul heeft aan het 3' uiteinde een plaats waar een specifiek aminozuur kan hechten. Aan de andere kant van het molecuul zit een reeks van drie nucleotiden, het **anticodon**. De drie nucleotiden van het anticodon binden aan drie nucleotiden van het mRNA. Het bijgevoegde aminozuur wordt dan overgebracht naar de polypeptideketen en gesynthetiseerd.



Initiatie transcriptie. Bron: *Essential Cell Biology*

Werking

Er is een codon dat aangeeft waar het eiwit moet starten. Het kleine gedeelte van het ribosoom bindt zich hieraan. Dit codon heet het **startcodon "AUG"** wat codeert voor het aminozuur **methionine**. Elk polypeptide begint dus met methionine, al wordt dit in de meeste eiwitten er later wel weer afgeknipt. De benodigde energie voor dit proces wordt verkregen door hydrolyse van **GTP** (Guanosine Trifosfaat) naar **GDP**.

Het ribosoom bindt vervolgens het tRNA aan zijn oppervlakte, zodat het paren van de basen van het tRNA en mRNA kan gebeuren. Het ribosoom beweegt langs de mRNA-reeks en zodra het ribosoom een stopcodon tegenkomt, stopt de translatie en is het **polypeptide** gevormd. Vervolgens wordt het polypeptide vrijgelaten in het cytoplasma.

Er zijn drie codons die een stopsignaal betekenen: **UAA, UAG, UGA**. Dit zijn stopcodons, omdat er geen tRNA's met de bijpassende anticodons voor zijn. Het aflezen van het mRNA gebeurt maar in één leesrichting. Deze leesrichting wordt bepaald door de nummering van het **koolstofatoom** van de ribose suikers. Een mRNA-molecuul wordt namelijk gevormd door een afwisseling van ribose en fosfaat. Een nucleotide van mRNA bestaat uit een fosfaat die aan het vijfde koolstofatoom van ribose vast zit en aan de ribose-eenheid zit een stikstofbase vast. RNA ontstaat als de fosfaatgroep van het **ribosenucleotide** aan het derde koolstofatoom van een ander ribosenucleotide koppelt. Zo ontstaat een streng die een richting heeft van het vijfde atoom van het eerste nucleotide (de 5'-kant) aan de ene kant, naar het derde atoom van het laatste nucleotide (de 3'-kant). Dit is belangrijk omdat als er geen 5'-3'-richting zou worden aangegeven, de streng nucleotiden op twee manieren zou kunnen worden afgelezen en zo dus twee eiwitten gevormd zouden vormen waarvan slechts één zou werken. Doordat mRNA altijd van de 5'- naar 3'- kant wordt afgelezen, is dit geen probleem. De aminozuurketen vormt zich op basis van lading en krachten, zoals **H-bruggen** en **S-bruggen**, tot een eiwit. Vaak wordt een streng meerdere malen afgelezen door een serie van ribosomen, waardoor er in korte tijd veel van een bepaald eiwit gemaakt kan worden. De vorm van een eiwit en de groepen die eraan vastgekoppeld zijn bepalen samen de **functie** van het eiwit. Ook enzymen zijn eiwitten.

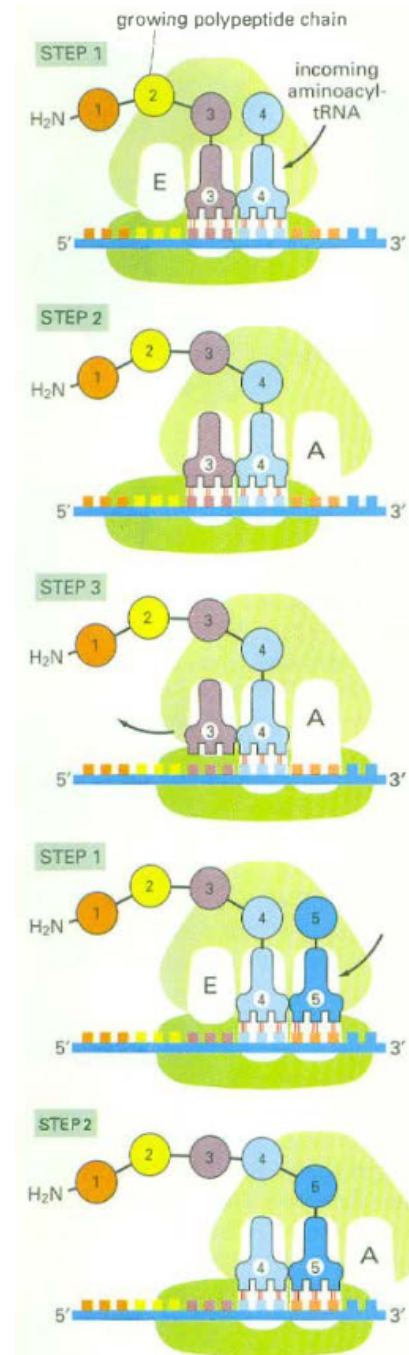
Ribosoom

Het ribosoom bestaat uit twee delen; een groot en een klein deel. Het kleine gedeelte matcht de codons met het tRNA terwijl het grote gedeelte de formatie van peptidebindingen katalyseert en de aminozuren linkt in een polypeptideketen. Deze twee delen komen samen op een **mRNA-molecuul**, meestal rond het 5'-einde om daar de synthese van het eiwit te beginnen. Het mRNA wordt dan door het ribosoom gehaald, vertaalt de nucleotidesequentie in een aminozuursequentie, één codon per keer, gebruik maken van het tRNA. Hierdoor wordt elk aminozuur in de juiste volgorde aan de polypeptideketen toegevoegd. Elk ribosoom bevat een binding voor het mRNA en drie bindingen voor het tRNA, de **E-, P-, en A-site**.

Het passende codon komt bij de A-site binnen, bij de P-site wordt het aminozuur aan de ketting vastgemaakt en op de E-site verlaat het tRNA het ribosoom.

Deze cyclus loopt door tot het stopcodon van het mRNA. De initiatie van de translatie begint met het startcodon AUG en een speciaal initiator-tRNA is nodig. Dit tRNA heeft altijd het aminozuur methionine (wordt vaak later verwijderd).

Als de eiwitsynthese voltooid is laat het ribosoom los van het mRNA. Als het stopcodon (UAA, UAG of UGA) worden gelezen wordt er geen aminozuur toebedeeld maar binden er **release factors** gebonden aan het stopcodon op de A-site. Deze binding verandert de activiteit binnen het ribosoom en zorgt ervoor dat er een watermolecuul bindt aan het peptidyl-tRNA. Hierdoor laat het ribosoom het mRNA los en vervalt in 2 delen.



mRNA

translatie. Bron: *Essential Cell Biology*

Opbouw van een gen

Een **gen** is een bepaalde volgorde van nucleotiden die codeert voor één of meerdere specifieke eiwitten. Een gen bevat altijd een **promotor**, **introns** en **exons**. Wanneer een gen vertaald is naar RNA worden de introns verwijderd door middel van splicing. De **locus** is de vaste plaats van een gen op een chromosoom. Genen komen in lichaamscellen in paren voor, op elk homolog chromosoom liggen dezelfde genen. Deze twee genen bevatten informatie over dezelfde erfelijke eigenschap maar hoeft niet hetzelfde te zijn. Van elk gen zijn er meerdere uitvoeringen. Zo'n uitvoering wordt een **allel** genoemd. Een allel kan **dominant**, **recessief** of **intermediair** zijn. De informatie op twee allelen kan **homozygoot** of **heterozygoot** zijn. Het **genoom** van de mens bestaat naar schatting uit 22.500 genen.

De mens kent twee soorten genen:

- **Niet-coderende RNA-genen** (2-5%): coderen voor RNA-moleculen, die een belangrijke rol spelen in de genexpressie;
- **Coderende eiwit genen**: komen via transcriptie en translatie tot expressie. Het overgrote deel van de eiwitgenen codeert niet voor specifieke eiwitten. Deze genen noemen we daarom **structuurgenen**. De structuurgenen zorgen voor de genregulatie en beïnvloeden op deze manier de genen die wel coderen voor een eindproduct.

Posttranslationele modificatie

De eiwitten die in het **ER** worden geproduceerd, worden door het ER in blaasjes getransporteerd naar het **Golgi Apparaat**. Het Golgi Apparaat heeft een **cis-**, **midden-** en **transgedeelte**. Het cis-gedeelte bevindt zich aan de kant van het ER. Tijdens transport door het ER en het Golgi Apparaat vinden er **posttranslationele modificaties** plaats. Een posttranslationele modificatie is een **enzym-gekatalyseerde** verandering aan een eiwit, nadat het gesynthetiseerd is bij de translatie. De eiwitten worden daarna in blaasjes van het Golgi Apparaat afgesnoerd. De blaasjes die de cel via het celmembraan de cel verlaten, worden **secretieblaasjes** genoemd. Sommige enzymen, zoals **lysosomale enzymen**, blijven in de cel, omdat ze daar een functie hebben.

Er zijn verschillende posttranslationale modificaties, die de hoeveelheid, activiteit en locatie van eiwitten reguleren, zoals onder andere.:

- **Processing:**
 - Het afsplitsen van een **signaalpeptide**;
- **Fosforylering:**
 - Het aanzetten van een **fosfaatgroep** op een van de reactieve OH-groepen van de samenstellende aminozuren (tyrosine, threonine en serine) van een eiwit;
 - Speelt een belangrijke rol bij het reguleren van de celcyclus, celgroei, celapoptose en signaaltransductie ketens;
- **Glycosylering:**
 - Het koppelen van **suikers** (glycanen/koolhydraten) aan eiwitten, waardoor glycoproteïnen ontstaan;
 - Speelt een belangrijke rol bij de vouwing, vorm, uitrekking, stabiliteit en activiteit van eiwitten;
 - Zo bepalen suikers die gekoppeld zijn, aan eiwitten en vetten, aan het oppervlakte van de rode bloedcel de bloedgroep;
- **Ubiquitinerig:**
 - Het koppelen van het polypeptide **ubiquitin** aan **lysine**, waardoor proteasomen de afbraak van dit molecuul in gang zetten;
- **Proteolyse:**
 - Het breken van **peptide** verbindingen, waardoor globulaire delen kunnen worden afgesplitst;
 - Speelt een belangrijke rol bij het verwerken van antigenen, celapoptose, cel signalen en het activeren van pro-enzymen (bv. caspases, pepsinogeen, stollingscascade-eiwitten);
- **Farnesylering:**
 - Het aanzetten van een **lipide** groep (farnesyl groep) aan een eiwit (bv. RAS-eiwit);
 - Via een **farnesyl groep** kan het eiwit in het celmembraan verankerd worden. Dit is belangrijk voor de activiteit van bv. het RAS-eiwit. Dit eiwit reguleert zo de celgroei en celdeling;
- **Nitrosylering:**
 - Het reageren van (de chemische "messenger") **NO** met **cysteïne**, waardoor **S-nitrothiols** ontstaan;
 - Speelt een belangrijke rol bij het stabiliseren van eiwitten, het reguleren van de genexpressie en, het activeren en lokaliseren van S-nitrothiols;
- **Methylering:**
 - Het toevoegen van een **CH₃-groep (methylgroep)** aan een N- of O-atoom van een aminozuur;
 - Speelt een belangrijke rol bij de beschikbaarheid van DNA voor transcriptie;
- **Acetylering:**
 - Het toevoegen van een **CH₃-OH-groep (acetylgroep)** aan een N-atoom van een aminozuur;
 - Speelt een belangrijke rol bij de pakking van het chromatine;
- **Lipidatie:**
 - De verandering van de **hydrofobiteit** van eiwitten;
 - Hierdoor kunnen de eiwitten naar verschillende membranen, lysosomen en endosomen worden gestuurd.

Post-transcriptionele modificaties

Er zijn drie belangrijke post-transcriptionele modificaties: **capping**, **splicing** en **polyadenylatie**. Bij **capping** wordt er een aangepaste G-nucleotide aan de 5'-kant van de streng geplaatst waardoor er dus eigenlijk een 3'-kant ontstaat. Hierdoor wordt het mRNA herkend door ribosomen, kan het uit de kern getransporteerd worden en wordt het beschermd tegen **5'-exonucleasen**. De **poly(A)-staart** wordt door poly(a)polymerase aan het 3'-eind van het pre-mRNA vastgemaakt. De lengte van de staart bepaalt hoe lang er bescherming is en dus hoelang het mRNA bestaat. Het stimuleert de translatie en geeft diversiteit. Het zorgt voor de **stabiliteit** van het mRNA. **Splicing** is het proces waarbij niet-coderende intronen uit het pre-mRNA worden gehaald en de exonen daarna aan elkaar worden geplakt.

Het mRNA zal naar het **cytoplasma** migreren, maar voordat dit gebeurt, wordt het mRNA aangepast om de stabiliteit te vergroten. Dit gebeurt door een **G-kop (5' capping)** en een **poly-A-staart (3'-poly A tailing)** toe te voegen. 5' capping houdt in dat trifosfaat groep aan het 5' uiteinde van het mRNA wordt vervangen door de 'cap'.

Later speelt deze 'cap' een rol bij de ribosomale herkenning van mRNA. 3'-poly A tailing houdt in dat aan de 3' kant van het mRNA vaak enkele honderden **adenine** nucleotiden worden toegevoegd. Dit voorkomt **degradatie** van het mRNA, daarnaast is het kenmerkend voor mRNA dat gereed is de celkern te verlaten.

Bij sommige genen vindt in alle cellen van het lichaam **transcriptie** plaats. Dit zijn zogeheten **housekeeping genen** en dienen voor het onderhoud en de stofwisseling van de cel. De meeste genen dienen echter voor specifieke weefsels op specifieke punten in de tijd. Deze genen worden alleen in specifieke cellen van de specifieke weefsels afgelezen. Veel verschillende eiwitten nemen deel aan de transcriptie. Sommige van deze eiwitten, de **algemene transcriptiefactoren**, zijn nodig bij de transcriptie van alle genen. Andere eiwitten, de **specifieke transcriptiefactoren**, hebben gespecialiseerde rollen en worden alleen bij bepaalde genen op bepaalde momenten in de ontwikkeling geactiveerd. De transcriptie activiteit van specifieke genen kan sterk worden verhoogd door interactie met sequenties genaamd **enhancers**. Zij hebben geen direct contact met de genen, maar specifieke transcriptiefactoren, de **activators**, kunnen aan deze sequentie binden. **Coactivators** kunnen vervolgens binden aan de activators. Aan de coactivators kan vervolgens de basale transcriptiefactor binden. Deze helpen bij de herkenning en de binding van de coactivators. Waar enhancers helpen met het verhogen van de transcriptie activiteit van genen, zorgen **silencers** voor het onderdrukken van de transcriptie van genen met behulp van hetzelfde soort interacties. Specifieke DNA-reeksen worden gelokaliseerd door **DNA-bindende motieven** (DNA-binding motifs). Dit zijn configuraties in het transcriptiefactor eiwit die het toelaten om precies en stabiel te passen in een uniek gedeelte van het DNA. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de **β -sheet**.

De activiteit van de genen kan ook gerelateerd zijn aan een opgerolde vorm of verstevigde patronen van chromatine. Open chromatine regio's worden **euchromatine** genoemd. Deze zijn gekarakteriseerd door histon acetylering, het bevestigen van acetylgroepen aan lysine residuen in de histonen. Acetylering van histonen vermindert hun binding met DNA. Dit helpt om de chromatine te **decondenseren** zodat het toegankelijker is voor de transcriptiefactoren. Euchromatine is dus transcriptioneel actief. **Heterochromatin** is daarentegen minder geacetyleerd, gecondenceerder en transcriptioneel inactief. Ook kan de expressie van de genen worden beïnvloed door **microRNAs (miRNA)**. Dit zijn kleine RNA-moleculen, waar geen translatie plaatsvindt. Zij kunnen binden aan specifieke mRNA reeksen en de expressie niveaus van deze reeksen verminderen.

Casus 2: Oefen- en tentamenvragen

Oefenvraag 1

Welk van de 4 antwoorden is geen stopcodon?

- A. UAU;
- B. UAA;
- C. UAG;
- D. UGA.

Oefenvraag 2

Tijdens transcriptie wordt de template streng afgelezen. In welke richting wordt dit gedaan en waar gebeurt dit?

- A. De 5' naar 3' richting en in de nucleus;
- B. De 5' naar 3' richting en in het endoplasmatisch reticulum;
- C. De 3' naar 5' richting en in de nucleus;
- D. De 3' naar 5' richting en in het endoplasmatisch reticulum.

Oefenvraag 3

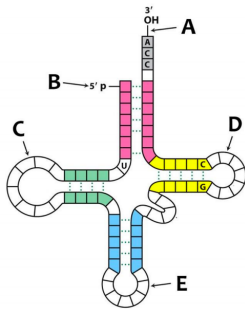
Gegeven: Alle nucleïnezuren worden een gistcel cultuur geëxtraheerd. Vervolgens wordt dit extract gemengd met beads waaraan de polynucleotide 5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-3' covalent gekoppeld is. Na een korte incubatie worden de beads uit het extract gehaald.

Vraag: Welke van de nucleïnezuren komt het meest voor, wanneer de nucleïnezuren die aan de beads zijn blijven 'plakken' geanalyseerd worden?

- A. DNA;
- B. mRNA;
- C. rRNA;
- D. tRNA.

Oefenvraag 4

De figuur laat de structuur van een t-RNA molecuul zien. In de figuur zijn verschillende posities gelabeld met de letters A t/m E.



tRNA molecuul. Bron: Tentamen Maastricht University 2018-2019

Vraag: Op welke positie bevindt zich het anticodon?

- A. Structuur A;
- B. Structuur B;
- C. Structuur C;
- D. Structuur D;
- E. Structuur E;

Oefenvraag 5

Hoe wordt de correcte volgorde van triplet codons in een mRNA, zonder inserties of deleties van nucleotiden, genoemd?

- A. Helix-turn-helix;
- B. Reading frame;
- C. Tertiaire structuur;
- D. Universele code.

College: Wat is een gen?

Introductie

College door prof. dr. H. Spronk. Dit college sluit aan op casussen 1 en 2.

DNA

DNA bestaat uit **nucleotiden**. Een nucleotide is de combinatie van een fosfaatgroep, een desoxyribose (suikergroep) en een stikstofbase (G, A, T, C).

De belangrijkste bouwstenen van DNA zijn de volgende vier stikstofbasen (zie de afbeelding op deze pagina):

1. Guanine (G);
2. Adenine (A);
3. Thymine (T);
4. Cytosine (C).

Cytosine en thymine zijn enkele koolstof-stikstof ringen: de **pyrimidines**. Adenine en guanine zijn dubbele koolstof-stikstof ringen: de **purines**.

De fosfaatgroep moet het geheel bij elkaar houden en wordt daarom ook een fosfaat backbone genoemd. Het DNA heeft een dubbele **helixstructuur**, een gedraaide ladder. De twee zijkanten van de ladder bestaan uit een suiker (desoxyribose) en de fosfaatgroepen. Tussen de zijkanten lopen treden. Elke trede bestaat uit stikstofbasen, die allebei vastzitten aan een andere kant.

De basen en strengen zijn **complementair** aan elkaar. Er is sprake van vaste basenparen. Guanine (G) en cytosine (C) zullen altijd met elkaar binden door *drie* waterstofbruggen en adenine (A) en thymine (T) zullen altijd met elkaar binden door *twee* waterstofbruggen. Daaruit blijkt dat de binding tussen adenine en thymine minder sterk is. Het verschil in waterstofbruggen zorgt voor een niet volledig symmetrische DNA-helix.

Soorten bindingen

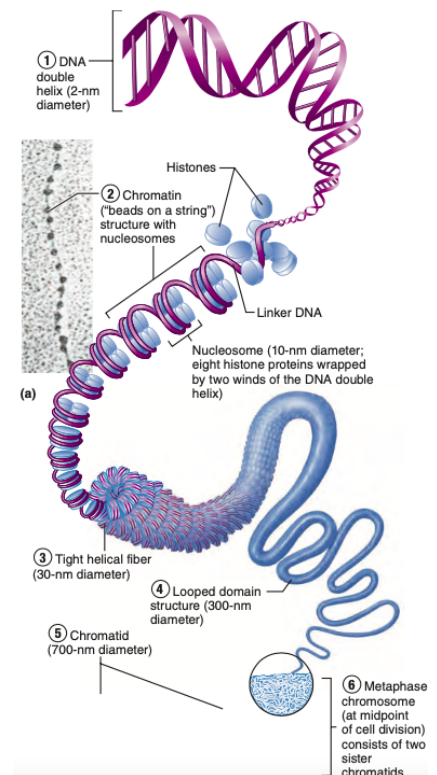
Er zijn twee soorten bindingen:

1. **Covalente** bindingen;
2. **Non-covalente** bindingen.

Covalente bindingen (bijvoorbeeld **atoombindingen**) zijn bindingen waarvoor veel energie nodig is om de binding te verbreken. In het lichaam is het toch relatief eenvoudig om covalente bindingen te verbreken, omdat dit in het lichaam gebeurt met behulp van enzymen. Voor **non-covalente bindingen** (bijvoorbeeld **waterstofbruggen** of **vanderwaalsbindingen**) is een stuk minder energie nodig om deze te verbreken.

Het genoom

In elke cel is ongeveer 2 meter DNA aanwezig. Aangezien dit veel te groot is voor één cel, moet dit opgerold worden op een speciale manier. Dit gebeurt met behulp van **histonen**. Histonen zijn positief geladen en DNA is negatief geladen, waardoor ze makkelijk aan elkaar binden. Het DNA wordt vervolgens om de histonen gewonden. Dat wordt dan verder gecondenseerd, waardoor het nog strakker rondom de histonen komt te zitten. Op deze manier past al het DNA in een cel.



Chromatiden en chromosomen structuur. Bron: *Human Anatomy and Physiology*, N. Marieb

Alle stukjes DNA die strak om de histonen zijn gewikkeld, zijn niet beschikbaar voor transcriptie. Het DNA kan namelijk niet 'opengeritst' worden. De stukjes DNA die tussen twee histonen in zitten, zijn dus wel beschikbaar voor transcriptie. Toch is het mogelijk om ervoor te zorgen dat op sommige plekken DNA strakker of minder strak rondom de histonen wordt gewonden door te **acetyleren** of te **methyleren**. Dit gebeurt door van milieu te veranderen. Denk bijvoorbeeld aan de manier van eten of welke activiteiten er worden verricht.

Chromosomen

Iedereen heeft **22 chromosoomparen** en daarnaast nog XX of XY (afhankelijk van het geslacht). Van de 6 miljard aanwezig basenparen in het lichaam, wordt slechts 2% gebruikt voor het maken van de eiwitten.

Mitochondriën bevatten ook DNA (mtDNA). Vroeger dacht men dat deze volledig vanuit de moeder werd doorgegeven, maar er is ook een kleine kans dat het mtDNA vanuit de vader wordt doorgegeven.

In het lichaam zijn **telomeren** aanwezig. Telomeren zijn nodig om de uiteinden van het DNA te kunnen kopiëren. Bij DNA-replicatie kan namelijk niet het volledige DNA gekopieerd worden. De uiteinden blijven dan 'ongekopieerd'. Als dit proces zich blijft voordoen zonder dat telomeren aanwezig zijn, blijft er uiteindelijk geen DNA meer over. Als je ouder wordt, zal het aantal telomeren afnemen. Dit zou er dan ook voor kunnen zorgen dat iemand overlijdt.

Transcriptie

Een **gen** wordt mRNA dat uiteindelijk gaat coderen voor een eiwit. Naast dat stukje gen ligt een **TATA box** en een **promotor**. Een TATA box is een box rijk aan thymine (T) en adenine (A). Een TATA box bindend eiwit heeft een herkennings factor waardoor **RNA-polymerase II** weet dat hij de TATA box bereikt heeft en kan beginnen met de transcriptie. **Thymine** vormt slechts *twee* **waterstofbruggen** met **adenine**, waardoor deze makkelijker te verbreken zijn dan guanine met cytosine. RNA-polymerase II heeft een soort holte en is te vergelijken met een soort tube die eromheen vliegt. RNA-polymerase moet goed aan de promotor kunnen binden, maar hij moet niet goed aan DNA binden. Anders kan RNA-polymerase zich niet voortbewegen over het DNA. Dit gebeurt met behulp van **transcriptiefactoren**.

Daarnaast kunnen er ook **enhancers** en/of **silencers** aanwezig zijn. Zonder een enhancer zal de transcriptie gewoon plaatsvinden, maar met een enhancer verloopt het beter. De silencer daarentegen, zorgt ervoor dat RNA-polymerase niet of nauwelijks kan binden aan de transcriptiefactoren. Hierdoor zal de transcriptie niet verlopen en zal er dus ook geen eiwit ontstaan.

De transcriptie stopt als er **terminatie sequenties** voorkomen. In die sequenties zijn juist veel bindingen te vinden tussen guanine en cytosine. Guanine vormt namelijk *drie* waterstofbruggen met cytosine, waardoor deze moeilijker te verbreken zijn. Daardoor valt RNA-polymerase van de streng af. Wat ook voor kan komen, is dat RNA-polymerase tegen een histon botst. Ook dan stopt de transcriptie.

Nawoord

Hèhè, het is je gelukt! Je hebt jouw samenvatting uitgelezen.

Wil je meer vertrouwen tanken voor het tentamen? Geen paniek! Wij kunnen je verder helpen in de vorm van handige abonnementen. Met een abonnement ontvang jij de samenvattingen altijd met korting en als eerste in huis! Nieuwsgierig geworden naar een abonnement? Bekijk dan onze website!

Krijg nu de 1e MAAND van een abonnement GRATIS via de MSV Pulse!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode MSVPULSE-ABO bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis! Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en voeg de kortingscode toe in je winkelmand.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Kom in contact met Slim Academy

Wil je op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl

@SlimAcademy.nl

klantenservice@slimacademy.nl

010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000 studenten joinde vorig jaar