

Welkom bij Slim Academy!

Leuk dat je dit jaar Geneeskunde gaat studeren! Dit is de voorbeeldsamenvatting voor het **vak Van Cel tot Molecuul**. Deze samenvatting helpt je de stof sneller te snappen, slim te herhalen én die studiepunten binnen te slepen. Gebruik het dus als aanvulling op de verplichte stof, niet als vervanging!

Met onze samenvattingen:

- ✓ Focus je op de kern van de stof die is geschreven door studiehelden die het vak nu volgen in combinatie met ouderejaars die het vak met een hoog cijfer hebben afgerond.
- ✓ Bespaar je kostbare tijd, zodat jij nog wat voor jezelf kunt doen na een lange dag
- ✓ Heb je altijd toegang via de Slim Academy app waar en wanneer je maar wil
- ✓ Heb je altijd oefenvragen en flashcards om te testen hoe goed jij de stof kent

Digitaal studeren? 🔥

Ga naar app.slimacademy.nl of download de Slim Academy app voor de volgende voordelen

- Digitale samenvattingen voor al jouw vakken
- Flashcards & oefenvragen om jezelf te testen
- Altijd en overal studeren: op je laptop, tablet of mobiel

 **Tip:** Gebruik de code **MFLS-ABO** op SlimAcademy.nl en ontvang je **eerste maand gratis** bij een abonnement als je lid bent bij de **MFLS!**

Vragen? Feedback? Bij ons werken?

Whatsapp ons via 06 81 60 19 60, mail naar klantenservice@slimacademy.nl of join de Whatsappgroep hieronder om je medestudenten om hulp te vragen!

Blijf verder op de hoogte via TikTok of Instagram **@SlimAcademy.nl** of bezoek onze website.

We wensen je veel succes met studeren en bij 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



Let op: Nadruk en het delen van de samenvatting met derden is uiteraard verboden. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Gebruik het daarom als aanvulling op de stof, niet als vervanging.

Inhoudsopgave

 Welkom bij Slim Academy!	1
Inhoudsopgave	2
Informatie over het vak	3
COLLEGES	4
HC Overervingspatronen I & II	4
PD + HC 22q11-deletie syndroom	11
HC Delingsfouten en chromosoomafwijkingen	13
PD + HC Chromosomale syndromen	22
LITERATUUR	27
Alberts et al.; Essential Cell Biology, 2019, 5th Edition	27
Hoofdstuk 3: Energie, katalyse en biosynthese	27
Hoofdstuk 4: Eiwitstructuur en -functie	29
Turnpenny en Ellard; Emery's Elements of Medical Genetics, 2018, 15th Edition	32
Hoofdstuk 1: Geschiedenis en impact van genetica in de geneeskunde	32
Oefenvragen	35
Antwoorden oefenvragen	36
Nawoord	37

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 colleges en eerste delen van de literatuur opgenomen. De overige delen vind je in de volledige samenvatting.

Studenten die starten met de studie Geneeskunde in Leiden 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 deze periode.

Studiehulp	Wat houdt het in?	Wanneer?
Digitale college- en literatuursamenvatting 2024-2025	De samenvatting 2024-2025 bevat de colleges van vorig collegejaar zodat je meteen bij start van het vak al kan beginnen met sturen. Daarnaast is de verplichte literatuur van 2024-2025 ook digitaal beschikbaar.	Begin collegejaar
Literatuur	Deze samenvatting behandelt alle verplichte literatuur voor dit blok.	25-09-2025
Colleges	Deze samenvatting, soms in twee delen, behandelt alle hoorcolleges, werkcolleges, practica en werkgroepen. Ideaal om al je voor te bereiden op het tentamen. Indien er een deeltentamen is, wordt deel 1 eerder uitgegeven.	25-09-2025

Succes met studeren!

COLLEGES

HC Overervingspatronen I & II

De medische genetica heeft veel te maken met DNA-onderzoek. Dit college gaat daar echter veel minder over. In dit college wordt vooral gefocust op overervingsonderzoek waarbij je vaak geen DNA tot je beschikking hebt.

Geschiedenis van de medische genetica

In 1908 ontdekten William Bateson en Archibald Garrod **alkaptonurie** als de eerste monogenetische aandoening. De urine van de patiënten met alkaptonurie werd zwart na blootstelling aan lucht. Dit wordt veroorzaakt doordat het enzym dan homogentisinezuur omzet niet goed werkt, waardoor het aminozuur tyrosine niet goed verwerkt kan worden. Niet alleen de urine is zwart, maar ook botten en kraakbeen kunnen zwart worden.

Victor McKusick is 'de vader van de medische genetica'. Hij is verantwoordelijk voor het verzamelen van veel genetische informatie. Er kan worden geconcludeerd dat er veel monogenetische ziektes zijn. Veel informatie is te vinden in de McKusick catalogus.

Hoofdcategorieën van medische gebreken

Er zijn een aantal hoofdcategorieën wanneer het gaat om medische gebreken:

- **Enkel genafwijking** (*single-gene disorder*): Mendeliaanse overerving veroorzaakt door een mutatie in een enkel gen. PKU is hiervan een voorbeeld;
- **Chromosomale afwijkingen**: kwalitatieve en/of kwantitatieve afwijkingen van de chromosomen. Het syndroom van Down is hiervan een voorbeeld;
- **Multifactoriële aandoening**: interactie van meerdere genen, een polygene overerving binnen de familie. Diabetes mellitus is hier een voorbeeld van.

Familiestamboom

Een klinisch geneticus bestudeert de genetische overerving van een ziekte door gebruik te maken van een familiestamboom (*family pedigree*). Zo'n stamboom bevat de volgende aspecten:

- **Proband**: het eerste bekende familielid met de aandoening;
- Andere familieleden, waaronder *sibs* (broers en zussen);
- Eerste generatie (deelt 50% van het DNA met de proband), tweede generatie (deelt 25% van het DNA met de proband) en derde generatie (deelt 12.5% van het DNA met de proband);
- Het eindresultaat: een grote groep verwanten.

De gemaakte stamboom bestaat uit de gehele familie. De belangrijkste symbolen in een stamboom zijn:

- Proband: aangegeven met een pijl;
- Vrouwen: cirkel;
- Mannen: vierkant;
- Dubbele horizontale lijn: een **consanguine band**. Dit betekent dat twee mensen met een gemeenschappelijke voorouder een relatie hebben.

Definities in medische genetica

De volgende definities zijn belangrijk in de medische genetica:

- **Locus**: een specifieke positie in het genoom;
- **Allel**: alternatieve varianten van een gen;
- **Wild-type**: het meest voorkomende allel, het is een gezond allel;
- **Variant/mutant**: een allel dat verschilt van het wild-type:
 - **Polymorfisme**: een verandering die in het verleden is ontstaan in een eerdere generatie. Men hoeft er niet ziek van te worden;
 - **Mutatie**: een nieuwe verandering in een familie. Het veroorzaakt vaak ziekten;
- **Genotype**: set van allelen van een persoon op een bepaalde locus of op zekere loci;

- **Fenotype:** zichtbare expressie van een genotype. Op deze manier presenteert een ziekte zich;
- **Homozygoot:** twee dezelfde allelen van een gen;
- **Heterozygoot:** twee verschillende allelen van een gen;
- **Enkel gen afwijking:** gedefinieerd door allelen op één locus:
 - Compound (samengesteld) heterozygoot: twee verschillende mutante allelen;
 - **Hemizyoot:** een mutant allel op het X-chromosoom in een man;
 - Mitochondriaal: andere naamgeving, erft over via maternale lijn;
- **Consanguiniteit:** bloedverwantschap vaak door culturele, geografische, religieuze redenen.

Een ziekte kan dominant of recessief overerven. Het onderscheid is als volgt:

- **Dominant:** als het fenotype tot expressie komt door één mutant op het locus:
 - Puur dominant: één mutant allel is voldoende om de ziekte te veroorzaken;
 - Incompleet dominant (semi-dominant): bij aanwezigheid van één mutant allel is iemand ziek, maar bij twee mutante allelen is iemand nog zieker;
 - Codominant: bij een heterozygoot komen beide allelen tot expressie, zoals bij de ABO bloedgroep;
- **Recessief:** fenotype komt alleen tot expressie als er twee mutante allelen op een locus aanwezig zijn.

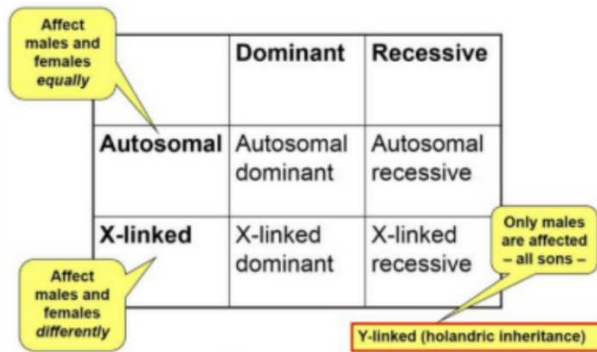
Bemoeilijkende factoren voor stamboomonderzoek

Er zijn een aantal factoren dat het stamboomonderzoek moeilijk maakt, namelijk de volgende:

- **Penetrantie:** het percentage mutatie dragers dat ook écht ziekteverschijnselen zal gaan vertonen. Niet iedereen krijgt het fenotype dat hoort bij het genotype. Dit kan ook leeftijdsafhankelijk zijn, dat heb bijvoorbeeld pas tegen 50-jarige leeftijd zich zal gaan uiten. Penetrantie kan bemoeilijkend werken bij het vaststellen of een individu een bepaalde mutatie heeft, omdat het mogelijk is dat de mutatie zich (nog) niet heeft geuit in het fenotype.
 - Het **all-or-none concept:** een individu met een mutatie heeft het fenotype of heeft het fenotype niet. Als een individu de mutatie heeft, maar niet het fenotype, noemen we dit **gereduceerde penetrantie** of **non-penetrant**. Er is dus een verschil in de fenotypische expressie.
- **Pleiotropie:** één genafwijking kan tot meerdere kenmerken in het fenotype leiden;
- **Expressie:** de mate van expressie van het fenotype. Deze expressie kan variëren (variabele expressie) tussen patiënten door bijvoorbeeld een verschil in leeftijd. Andere factoren die hier invloed op kunnen hebben:
 - Er is gebruik gemaakt van een te kleine stamboom;
 - Er is een diagnose gemist;
 - Er is een nieuwe mutatie opgetreden;
 - Het kind is van andere ouders dan in de stamboom staat (non-paterniteit of non-materniteit);
- **Genetische heterogeniteit:**
 - **Allelische heterogeniteit:** er zitten verschillende allelen op een bepaalde locus. Allelen hebben verschillende functionele gevolgen. Dit leidt tot een verschil in de ernst van de ziekte;
 - **Locus heterogeniteit:** verschillende loci (genen) veroorzaken hetzelfde fenotype;
- **Fenotypische/klinische heterogeniteit:** verschillende mutaties in hetzelfde gen kunnen zeer verschillende fenotypes veroorzaken. Zo kan er verlies, maar ook hyperactiviteit van de genexpressie zijn.

Mendeliaanse erfelijkheidsanalyse

Een locus kan zich bevinden op twee soorten chromosomen, namelijk op een autosoom (1-22) of op een geslachtschromosoom (X- of Y-gebonden). De pseudoautosomale regio op het X-chromosoom en het Y-chromosoom gedraagt zich als een autosomale regio.



Stamboom ezelsbruggetje. Bron:
Hoorcolleges Van Cel tot Molecuul 2019-2020.

Hoofdtypen van de Mendeliaanse overerving

In de Mendeliaanse overerving is een aantal hoofdtypen te onderscheiden:

- **Autosomaal dominant:**
 - In elke generatie aangedane personen (verticale transmissie);
 - Minimaal één aangedane ouder, behalve bij nieuwe mutaties en non-penetrantie;
 - Elk kind van de aangedane ouder heeft 50% risico op de aandoening;
 - Evenveel mannen als vrouwen zijn aangedaan;
- **Autosomaal recessief:**
 - Niet iedere generatie is aangedaan: horizontale transmissie;
 - Ouders zijn asymptomatisch (dragers), dus heterozygoot;
 - Evenveel mannen als vrouwen zijn aangedaan;
 - De kans op overerving met dragers als ouders: 25%;
 - Bij pseudodominantie ($R/r \times r/r$) is 50% van de kinderen aangedaan:
 - **Pseudodominantie:** wanneer er maar één recessief allel wordt overgeërfd en dit allel toch tot uiting komt;
 - De meeste mutante allelen zitten in de heterozygote dragers;
 - Als er sprake is van consanguiniteit, is er meer kans op het krijgen van de aandoening.

X-gebonden overerving

X-gebonden overerving houdt in dat de genen die de eigenschap bepalen op het X-chromosoom liggen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen, mannen slechts één. Mannen zijn hemizygoot. Ze hebben dus een mutant X-allel of een wild-type X-allel. Vrouwen hebben drie mogelijke genotypen: XX , XX^Z , $X^Z X^Z$. Bij de vrouwen wordt één X-chromosoom geïnactiveerd. Dit gebeurt tijdens de vroege ontwikkeling. Op dat moment is er sprake van mozaïcisme door de twee verschillende celpopulaties van de beide X-chromosomen. Dragers van een X-gebonden mutatie hebben in veel gevallen ook een afwijking. Als het fenotype ernstig is en de *fitness* laag is, betekent dit dat er dus veel nieuwe mutaties op moeten treden om de ziekte in stand te houden.

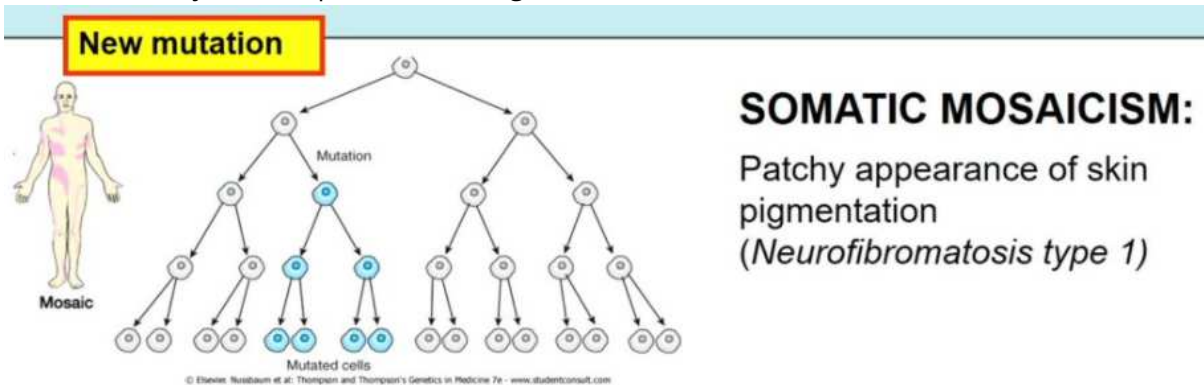
- **X-gebonden dominant:**
 - De zoons van een aangedane man zijn allemaal gezond: geen man-op-man transmissie;
 - Zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan;
 - Er zijn meer vrouwelijke patiënten met over het algemeen een milder fenotype;
 - De kinderen van een aangedane vrouw hebben 50% kans dat ze aangedaan zijn;
 - Bij een aangedane man zijn alle dochters aangedaan;
- **X-gebonden recessief:**
 - Een aangedane vader kan de aandoening niet doorgeven aan de zoon, omdat de zoon het Y-chromosoom van vader krijgt en dit is gezond: geen diagonale transmissie;
 - Er zijn meer mannen dan vrouwen aangedaan;

- Een aangedane man geeft het mutante allel door aan al zijn dochters, zij zijn dus in ieder geval dragers, is de moeder drager of heeft de ziekte, dan komt de aandoening tot uiting;
- Heterozygote vrouwen zijn over het algemeen asymptomatisch;
- Veel geïsoleerde gevallen komen door een nieuwe (**de novo**) mutatie;
- Als de moeder drager is, heeft een zoon 50% kans om aangedaan te zijn.

Abnormale segregatie

Somatisch mozaïcisme

Bepaalde cellen zijn afwijkend van de rest. Een deel van de cellen is aangetast. Dit kan ergens in het lichaam ontstaan. Bij een mutatie in één cel zijn alle dochtercellen aangedaan en komen er steeds meer cellen met de mutatie. Cellen eromheen hebben de mutatie niet. Een voorbeeld zijn de *café-au-lait* vlekjes bij neurofibromatose type 1. Kanker heeft veel somatische mutaties. Deze hebben niet altijd effect op de nakomelingen.



Somatisch mozaïcisme stukken huid pigmentatie. Bron: Hoorcolleges Van Cel tot Molecuul 2019-2020.

Gonadisch mozaïcisme (geslachtscellen)

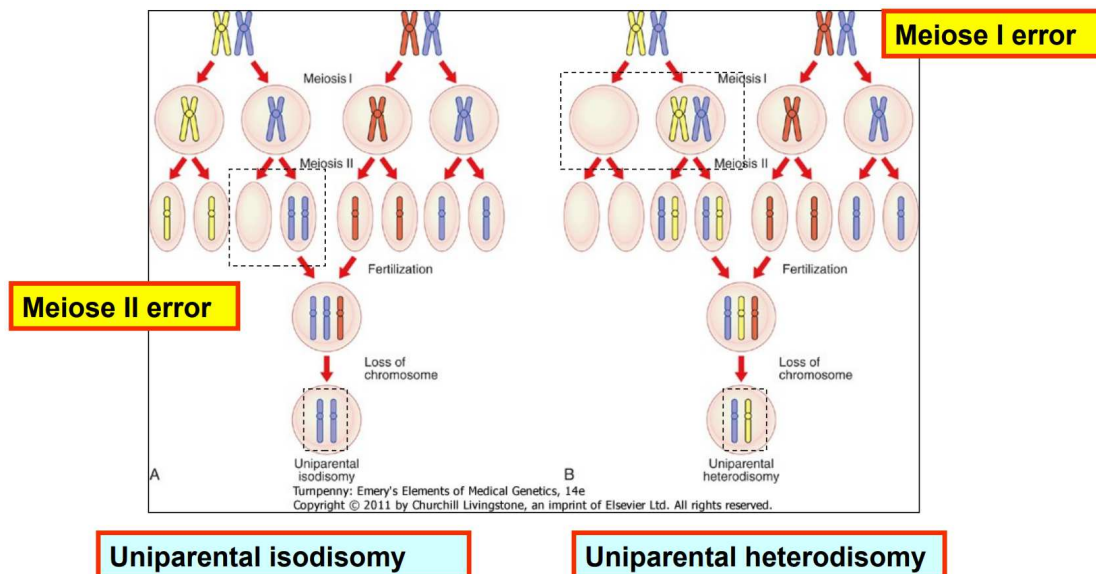
De ouders zijn fenotypisch normaal en worden negatief getest als dragers. De mutatie zit namelijk in de geslachtscellen. Hierom hebben de nakomelingen wel de aandoening, maar de ouders niet.

Disomie

Uniparentale disomie:

Bij uniparentale disomie kan door een fout in de meiose een kind van een drager van een recessief gen en een niet drager alsnog een kind ontstaan dat ziek is. Er zijn twee typen:

- **Uniparentale heterodisomie:** hierbij gaat het om een fout in meiose I;
- **Uniparentale isodisomie:** hierbij gaat het om een fout in meiose II.



Uniparentale isodisomie en uniparentale heterodisomie. Bron: Hoorcolleges Van Cel tot Molecuul 2023-2024.

Anticipatie

Bepaalde mutaties zijn niet stabiel van generatie tot generatie. Het klinische beeld wordt steeds erger en het uit zich steeds eerder qua leeftijd in de volgende generatie: **anticipatie**. Er is een herhalende unit van drie of meer nucleotiden op een plek in het genoom: bijvoorbeeld (CAG)*n repeat*, waarbij de *n* staat voor het aantal herhalingen van deze unit. Het is polymorfisch, maar de expansie is groter dan normaal in patiënten. Het zorgt voor '**repeat expansion disorders**' zoals myotonische dystrofie type 2 en spinobulbaire musculaire atrofie. Afwijking ligt hierbij in het eiwit, waarbij het fenotype per persoon kan verschillen.

Spinocerebellaire ataxie

Spinocerebellaire ataxie (SCA) is een verzamelnaam voor een groep van erfelijke neurodegeneratieve aandoeningen die worden gekenmerkt door progressieve ataxie (coördinatieproblemen) als gevolg van degeneratie van het cerebellum en soms andere delen van het zenuwstelsel. SCA wordt veroorzaakt door mutaties in verschillende genen, en tot nu toe zijn er tientallen verschillende genetische loci geïdentificeerd die elk een (andere vorm van) SCA veroorzaken. SCA is dus een mooi voorbeeld van hoe verschillende mutaties tot eenzelfde ziektebeeld kunnen leiden, het is dus niet zo dat één specifieke mutatie altijd één specifiek ziektebeeld geeft.

Mitochondriale overerving

Alleen de moeder kan het doorgeven en vader kan het wel krijgen, maar niet doorgeven. Dit komt doordat de eikel vol zit met mitochondriën, terwijl er in de staart van de zaadcel erg weinig mitochondriën zitten. Het klinische beeld kan verschillen, afhankelijk van de overerving van de mutante genen. Een mitochondriale ziekte zal zich alleen uiten als de **heteroplasmie** (% mutant mitochondriaal DNA) boven de grenswaarde is.

Populatie en mathematische genetica

Genmutaties zijn aanwezig in een deel van de populatie. Onder bepaalde omstandigheden blijft de genfrequentie van generatie op generatie gelijk. Dit wordt dan ook wel de wet van Hardy-Weinberg genoemd met de volgende rekenkundige afspraken:

- Allel A (dominant) = p ;
- Allel a (recessief) = q ;
- Allelfrequentie: $p + q = 1$;
- Genotypen: $AA + Aa + aa$;
- Genotype frequentie: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$.

Mogelijke genotypen:

	A (p)	a (q)
A (p)	AA (p ²)	Aa (pq)
a (q)	Aa (pq)	aa (q ²)

Mogelijke typen in de volgende generatie:

	AA (p ²)	Aa (2pq)	aa (q ²)
AA (p ²)	p ⁴	2p ³ q	p ² q ²
Aa (2pq)	2p ³ q	4p ² q ²	2pq ³
aa (q ²)	p ² q ²	2pq ³	q ⁴

De wet van Hardy-Weinberg geldt alleen bij willekeurig 'voortplanten' in een grote populatie. Het is niet van toepassing bij:

- **Non-random mating:** assortative mating/consanguine;
- Mutatie: nieuwe mutaties;
- Selectie: fenotype selectie (bijvoorbeeld sikkelcel en malaria);
- Kleine populatie: genetische drift (het verliezen van allelen, bijvoorbeeld bij immigratie);
- **Gen 'flow':** combineren van populaties.

Voorbeeld

Recessieve aandoening met frequentie 1 op 10.000:

AA	Aa	aa
p ²	2pq	q ²

$$p + q = 1$$

$$q^2 = 1/10.000, \text{ dus } q = 1/100;$$

$$p = 1 - 1/100 = 99/100;$$

$$2pq = 2 * (99/100) * 1/100 = 0,0198 = \text{dragerfrequentie, dus ongeveer 1 op de 50.}$$

Genetisch raad geven en Bayesiaanse theorie

- Wet van optellen (kind): $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$. Dus een jongen of meisje (komt bij optellen altijd uit op 1, uitkomsten zijn gemeenschappelijk exclusief);
- Wet van vermenigvuldigen (twee-eiige tweeling): $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. De uitkomsten zijn onafhankelijk.

Combineren van kansen is de '**probability theory**'. Dit is het combineren van de kans dat iemand drager is met de kans dat iemand geen drager is.

- **Prior probability:** de vooraf kans: normale kans;
- **Posterior probability:** de achterafkans: kans met daarin andere factoren van invloed meegenomen.

Een voorbeeld is kleurenblindheid (X-gebonden), waarbij de moeder drager is. De vooraf kans dat een dochter dan kleurenblind is, is dan 50%. Als meerdere andere kinderen niet kleurenblind zijn, is de achteraf kans veel kleiner.

Slim Samengevat!

- Geschiedenis van de medische genetica:
 - Bateson en Garrod ontdekten in 1908 de eerste monogenetische aandoening: alkaptonurie (zwarte urine na blootstelling aan lucht);
 - Victor McKusick is de 'vader van de medische genetica';
- Hoofdcategorieën van genetische gebreken zijn **enkel gen afwijkingen** (Mendeliaanse overerving), **chromosomale afwijkingen** (kwalitatief en/of kwantitatief) en **multifactoriële afwijkingen** (polygene overerving);
- Een klinisch geneticus bestudeert een familiestamboom. De **proband** is het uitgangspunt;
- Definities in medische genetica: **locus** (een specifieke positie), **allel** (alternatieve varianten), **wild-type** (het meest voorkomende allel) **variant/mutant** (verschilt van het wild-type, polymorfisme of mutatie), **genotype** (set van allelen van een persoon op een bepaalde locus of op zekere loci), **fenotype** (zichtbare expressie), **homozygoot** (twee dezelfde genen), **heterozygoot** (twee verschillende genen), **enkel gen afwijking** (dominant, recessief, *compound*, hemizygoot of mitochondriaal), **consanguiniteit** (bloedverwantschap met relatie);
 - Bemoeilijkende factoren: **all-or-none concept** (wel mutatie, geen fenotype: **gereduceerde penetrantie/non-penetrant**), **pleiotropie** (één genafwijking, meerdere kenmerken in het fenotype), **expressie** (o.a. variabele expressie), **genetische heterogeniteit** (allelische heterogeniteit of locus heterogeniteit), **fenotypische heterogeniteit** (verschillende mutaties in hetzelfde gen, zeer verschillende fenotypes);
- **Mendeliaanse erfelijkheidsanalyse**: locus kan zich bevinden op een autosoom of op een geslachtschromosoom;
 - **Autosomaal dominant**: verticale transmissie, evenveel mannen als vrouwen;
 - **Autosomaal recessief**: horizontale transmissie, dragers, meer kans op aandoening bij consanguiniteit;
 - Pseudodominantie: één recessief allel, maar wel aangedaan;
 - **X-gebonden overerving**: dus mannen hemizygoot. Bij vrouwen met één aangedane X is er sprake van mozaïcisme door inactivatie;
 - Dominant: dochters van een aangedane man hebben allemaal de aandoening. Vrouwen vaak milder fenotype. Kinderen van vrouw hebben 50% kans op dragerschap;
 - Recessief: dochters van een aangedane man zijn allemaal drager. Dochters van vrouwen hebben 50% kans op dragerschap, zoons hebben 50% kans aangedaan te zijn. Meer mannen dan vrouwen aangedaan;
- Abnormale segregatie:
 - **Somatisch mozaïcisme**: deel cellen afwijkend, geven door aan dochtercellen;
 - **Gonadisch mozaïcisme**: ouders fenotypisch normaal en geen 'dragere'. Mutatie aanwezig in de geslachtscellen;
 - **Uniparentale disomie** (fout in meiose geeft aangedaan kind bij maar één drager): **heterodisomie** (fout in meiose I) en **isodisomie** (fout in meiose II);
 - **Anticipatie**: klinische beeld wordt erger en komt eerder tot uiting in volgende generaties;
- **Mitochondriële erfelijkheid**: alleen doorgegeven via de moeder;
- **De wet van Hardy-Weinberg**: toepasbaar bij willekeurig voortplanten in grote populaties, er zijn uitzonderingen waarbij het niet van toepassing is. De formule voor genotypen is $p^2 + 2pq + q^2 = 1$.
- Het bepalen van kansen wordt gedaan a.d.h.v. de Bayesiaanse theorie en **probability theory** (vooraf- en achteraf kans).

PD + HC 22q11-deletie syndroom

Introductie

Deze samenvatting gaat over de PD 22q11-deletiesyndroom. In deze samenvatting wordt eerst de PD besproken en vervolgens het hoorcollege.

Patiënt met 22q11-deletiesyndroom

In deze patiëntendemonstratie vertelde een veertigjarige vrouw over haar leven en ervaringen met **22q11**. Haar levensloop zag er als volgt uit: haar ouders wisten toen ze klein was dat er iets anders was met haar, zo gaf ze als baby'tje melk terug via haar neus. Een van de kenmerken van 22q11 is namelijk een gespleten gehemelte. Ook zagen ze het aan haar gezicht: kleine oren, lange neusbrug, smalle ogen en een kleine mond, dit zijn ook allemaal kenmerken van mensen met dit syndroom. Naast haar had niemand in haar gezin het syndroom, het ontstaat namelijk vaak na een spontane mutatie.

Toen ze twaalf was werd aan haar verteld dat ze 22q11-deletiesyndroom had. Ze heeft uiteindelijk haar mavo-diploma weten te behalen, maar werken is voor haar lastiger. Dit komt doordat mensen met 22q11 vaak meer tijd nodig hebben om dingen te verwerken. Het duurt langer voordat prikkels zijn verwerkt. Werk gaat dan langzamer en ze is eerder vermoeid dan collega's, doordat ze een ontwikkelingsachterstand heeft. Ook gaf ze aan dat ze de ene dag veel energie en motivatie heeft, maar de volgende dag zeer vermoeid kan zijn. Het komt ook vaak voor dat mensen met 22q11 last hebben van psychoses of hartaandoeningen, maar hier had de patiënt geen last van. De ernst van de klachten verschilt dus per persoon: variabele expressie.

Het 22q11-deletiesyndroom

Het 22q11-deletiesyndroom is bekend onder verschillende namen: DiGeorge-syndroom, Velocardiofaciaal (Shprintzen) syndroom, Conotruncal anomaly syndroom en het Cayler cardiofaciaal syndroom. Het is na het syndroom van Down het meest voorkomende syndroom in Nederland, waarbij er één op de 2000 mensen mee wordt geboren.

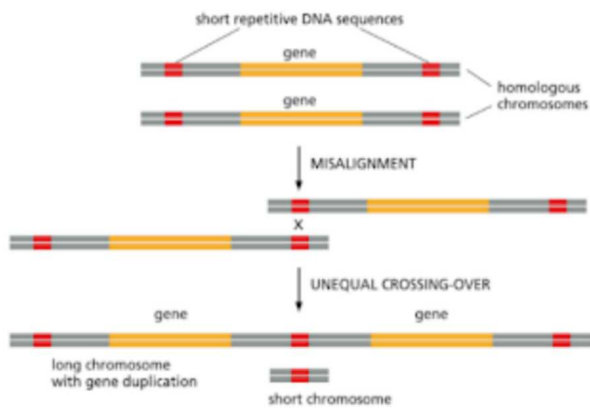
Dit syndroom bevat verschillende gezichtskenmerken zoals: kleine oren, lange neusbrug, smalle ogen, kleine mond en gespleten gehemelte. Deze kenmerken worden veroorzaakt door defecten van de neurale lijst en de kieuwbogen, maar deze kenmerken kunnen verschillen per persoon. Verdere klinische kenmerken zijn: een milde ontwikkelingsachterstand, slappe spieren, klein gestalte, lange slanke vingers, immuunstoornissen en verschillende psychiatrische problemen (autisme, ADHD, schizofrenie). Ook hartafwijkingen (74%) en voedingsproblemen zijn veel voorkomende kenmerken.

Hoe ontstaat het?

Tijdens de meiose I van de geslachtscellen zijn er vaak **crossovers**. Een *crossover* is het uitwisselen van genetische informatie tussen chromosomen. Het vindt vooral plaats wanneer de stukken DNA veel op elkaar lijken, deze stukken worden *short repetitive sequences* genoemd. Bij het vormen van deze crossovers kunnen er fouten gemaakt worden, zoals een deletie of een duplicatie. Bij het stukje 22q11 gebeurt het relatief vaak dat er *unequal crossing-over* plaatsvindt, omdat meerdere genen worden geflankeerd door DNA dat veel op elkaar lijkt. Door de *unequal crossing-over* ontstaat er op deze plek vaak een deletie of een duplicatie.

De 22q11-deletie ontstaat vaak *de novo*, of te wel: het is een spontane mutatie. Het komt maar in 10-20% van de gevallen voor dat één van de ouders ook een 22q11-deletie heeft. Het is een dominant-overervende mutatie en het geeft een variabele expressie in het fenotype.

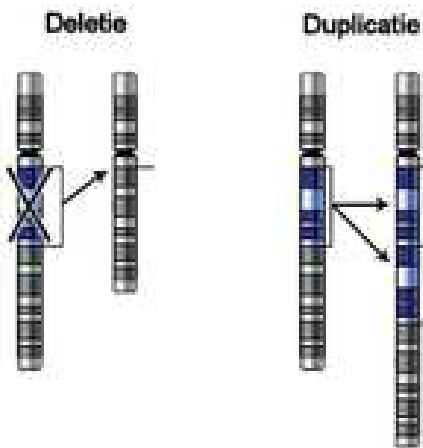
De 22q11-duplicatie wordt vaak geërfd van één van de ouders. Ook deze mutatie erft dominant over en geeft een variabele expressie in het fenotype. Deze mutatie heeft daarbij wel een verminderde penetrantie, dus er is ook een mogelijkheid dat een nakomeling het genotype bezit zonder het fenotype.



Unequal crossing over. Bron: hoorcolleges Cel tot Molecuul.

Verschil deletie en duplicatie

Bij deletie is een deel van het chromosoom na de meiose weg, bij duplicatie is een deel van het chromosoom dubbel na de meiose. Dit gebeurt dus vaak naast elkaar. Echter als de geduplicateerde cel wordt bevrucht heeft het kind er vaak minder tot geen last van. Er is dan sprake van non-penetrantie: het fenomeen in de erfelijke aanleg komt niet tot uiting. Hierdoor wordt een duplicatie vaker overgeërfd dan een deletie. Beiden erven dominant over.



Duplicatie en deletie. Bron: [https://nl.wikipedia.org/wiki/Insertie_\(chromosomen\)](https://nl.wikipedia.org/wiki/Insertie_(chromosomen)).

Slim Samengevat!

- Vroeger werd 22q11 deletie syndroom ook wel **velocardiofaciaal** syndroom genoemd. Het ontstaat vaak na een spontane mutatie van de neurale lijst en de kieuwbogen;
 - Kenmerken: gespleten gehemelte, kleine oren, lange neusbrug, smalle ogen, kleine mond, milde ontwikkelingsachterstand, slappe spieren, kleine gestalte, slanke vingers. Er zijn vaak psychiatrische problemen, immuunstoornissen of hartaandoeningen;
 - Bij duplicatie zijn er vaak weinig tot geen klachten. Bij deletie wel. Beide erven dominant over.

HC Delingsfouten en chromosoomafwijkingen

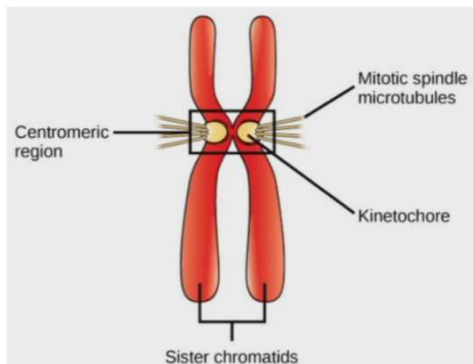
Het humane karyotype

Het humane karyotype bestaat uit 46 chromosomen: 22 paar homologe lichaamschromosomen (autosomen) en twee geslachtschromosomen (gonadosomen). Personen met het vrouwelijk geslacht hebben 23 paar homologe chromosomen, omdat zij twee X-chromosomen hebben. Het **SRY-gen** op het Y-chromosoom zorgt ervoor dat het embryo zich ontwikkelt tot een persoon met het mannelijk geslacht.

Celdeling

Het doel van celdeling is voortplanting, groei (van bevruchte eicel tot meercellig organisme) of herstel/vernieuwing (bij het vervangen van cellen van beschadigd weefsel). Er zijn twee vormen van celdeling:

- De **meiose** is een tweedelig delingsproces dat gameten produceert;
- De **mitose** is de celdeling die dochtercellen produceert voor groei en herstel. Elke nieuwe cel moet hetzelfde genetische materiaal bevatten. Door duplicatie en celdeling ontstaan identieke dochtercellen.



Chromatiden in metafase. Bron: Hoorcolleges Cel tot Molecuul, 2023-2024.

Het **centromeer** is de plek waar na replicatie de twee zusterchromatiden bijeengehouden worden. Het **kinetochoor** is de structuur van eiwitten op het centromeer waar de microtubuli zich aan hechten. De **microtubuli/spoeldraden** binden zich aan het kinetochoor om de zusterchromatiden uit elkaar te trekken. Het **centrosoom** bestaat uit twee centriolen en is het centrum waar vandaan de microtubuli zich vormen.

Celcyclus

Iedere cel in het lichaam volbrengt minstens één keer de celcyclus. Na het doorlopen van de celcyclus zijn uit de oorspronkelijke cel twee dochtercellen ontstaan, die identiek zijn aan de moedercel. De celcyclus bestaat uit enkele fasen: de **interfase**, de **mitose** en de **cytokinese**. De interfase vertegenwoordigt 90% van de totale celcyclus en bestaat uit de volgende fasen:

- G1 = 1^e groeifase (groei van de celinhoud, **niet** de chromosomen);
- S = DNA-synthese (chromosomen worden gedupliceerd/verdubbeld);
- G2 = 2^e groeifase (groei van de cel en het voorbereiden op de mitose);
- G0 = Rustfase (in deze fase zitten de cellen die niet delen).

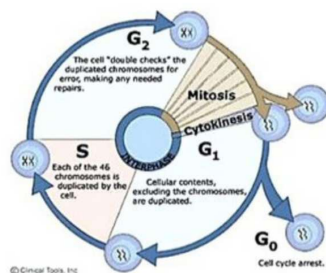
Tijdens de interfase is er in de cel een duidelijke celkern te onderscheiden en is het DNA gedespiraaliseerd. De interfase is daarmee te zien als de voorbereiding op de mitose: de chromosomen worden gerepliceerd in de S-fase en in de G1 en G2-fases vindt er productie van eiwitten en organellen plaats. Ook verdubbelen de centrosomen.

Tijdens de celcyclus zijn er drie checkpoints die controleren of de omstandigheden gunstig genoeg zijn om door te gaan met de volgende stap in de celcyclus. Het eerste checkpoint is het **G1-checkpoint**. Als de omstandigheden bij het G1-checkpoint gunstig zijn, dan wordt de S-fase gestart.

Bij het **G2-checkpoint**, het tweede checkpoint, wordt gekeken of al het DNA is gekopieerd en of al het beschadigde DNA is gerepareerd (eiwit P53). Het laatste checkpoint is het **checkpoint in de M-fase**. Bij dit checkpoint wordt gecontroleerd of alle chromosomen goed vastzitten aan de microtubuli. Als dit het geval is, dan worden de chromatiden uit elkaar getrokken.

Mitose

Bij de **mitose** ontstaan uit een cel met 46 chromosomen twee cellen met elk ook 46 chromosomen, de cellen zijn daarmee **diploïd**. De dochtercellen zijn genetisch identiek aan elkaar en aan de moedercel. De mitose bestaat uit de profase, prometafase, metafase, anafase en telofase.



Interfase. Bron: Hoorcolleges Cel tot Molecuul, 2018-2019.

Tijdens de **profase** worden er zichtbare chromosomen gevormd door **condensatie** (compact worden) van de chromatine. De chromosomen bestaan in deze fase uit twee zusterchromatiden. De kernmembraan verdwijnt, de centrosomen verplaatsen zich naar tegenoverliggende polen (centrosomen) en de microtubuli worden gevormd tussen deze polen.

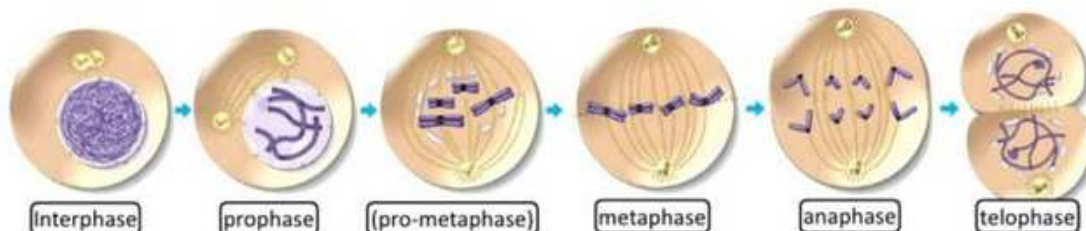
Tijdens de **prometafase** zijn de chromosomen volledig gecondenseerd. De microtubuli verbinden zich met het kinetoor en de chromosomen beginnen te bewegen.

Tijdens de **metafase** verplaatsen de chromosomen zich naar het midden van de cel en vormen zo het **equatoriaal vlak**. Ook vindt er een checkpoint plaats waarbij wordt gecontroleerd of alle chromatiden vastzitten aan de microtubuli.

Tijdens de **anafase** splitsen de chromatiden op het kinetoor. Ze bewegen naar tegenoverliggende centrosomen via de microtubuli. Elke losse chromatide wordt nu weer als chromosoom beschouwd.

Tijdens de **telofase** bevinden de chromosomen zich op de tegenoverliggende centrosomen. De dochterkernen en nucleoli (kernlichaampjes) worden gevormd. De chromosomen despiraliseren. De microtubuli verdwijnen en er ontstaat een nieuwe kernmembraan.

De **cytokinese** sluit aan op de mitose. In deze fase deelt de cel in twee dochtercellen door insnoering van de celmembraan.



Fasen mitose. Bron: Hoorcolleges Cel tot Molecuul, 2018-2019.

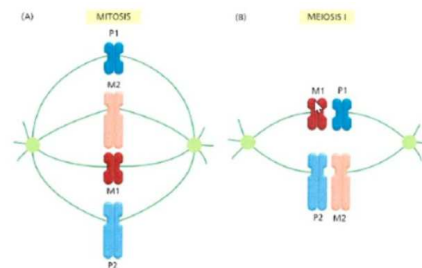
Meiose

Meiose is belangrijk voor de voortplanting (productie van **gameten**, eicellen en spermacellen). Bij de meiose ontstaan uit een cel met 46 chromosomen, vier dochtercellen met elk 23 chromosomen. De dochtercellen zijn niet genetisch identiek aan elkaar en zijn, in tegenstelling tot de moedercel, **haploïd**. De meiose zorgt voor genetische variatie in de dochtercellen. Het proces bestaat uit **meiose I** en **meiose II**. Chromosomen bewegen zich in meiose I en meiose II ongeveer gelijk aan de mitose. De fases zijn redelijk gelijk, maar de eindproducten zijn verschillend. In meiose I is het doel om de homologe paren te verdelen.

Meiose I

Tijdens de **profase** van meiose I ontstaan twee zusterchromatiden, verdwijnt de kernmembraan, verplaatsen de centrosomen zich en worden de microtubuli gevormd. Het grote verschil tussen de profase in meiose I en mitose is dat de homologe chromosomen in meiose I elkaar 'opzoeken' en zo een **bivalente structuur** vormen. Wanneer homologe chromosomen een bivalent vormen, spreekt men van een **synapsis**. Er liggen dan dus vier chromatiden naast elkaar. Hier vindt de **crossover** (chiasmata of recombinatie) tussen de chromatiden plaats.

Tijdens de **metafase** van meiose I gaan de bivalenten naast elkaar liggen rond het equatoriale vlak en worden deze vervolgens door microtubuli uit elkaar getrokken. Dit is de reductiedeling. Door de meiose I heeft een geslachtscel maar één van de twee homologe chromosomen van elk paar (dus 23 chromosomen). Eventuele crossovers worden bij de meiose I ook uit elkaar getrokken. Zo kan men dus een chromosoom 7 van de moeder hebben dat door een crossover ook een deel van chromosoom 7 van de vader bevat. Het overgebleven chromosoom bestaat nog wel uit twee chromatiden. Aan het einde van meiose I vindt ook de cytokinese plaats. De **anafase** en **telofase** van de meiose I is ongeveer hetzelfde, maar bestaat nog wel uit twee chromatiden.

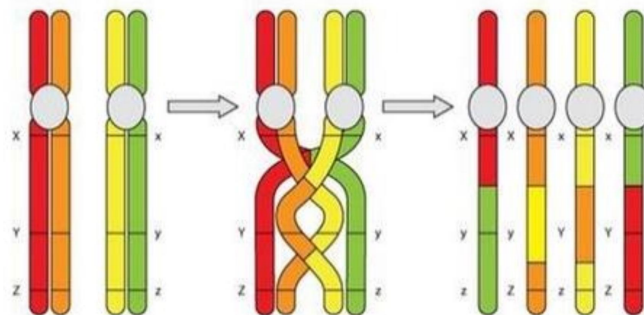


Metafase in mitose en meiose I. Bron: Hoorcolleges Cel tot Molecuul 2018-2019.

Crossing-over

Crossing-over/recombinatie draagt bij aan de paring van twee chromosomen en vindt plaats in de profase I. De uitwisseling van genetisch materiaal tussen de homologe chromosomen uit zich in de vorm van verbindingen tussen het ene en het andere chromosoom: **chiasmata**. Crossing-over heeft twee functies:

- Ze zorgen voor genetische variatie in de nakomelingen;
- Ze helpen bij het bij elkaar houden van de homologe chromosomen tijdens de profase I van de meiose.



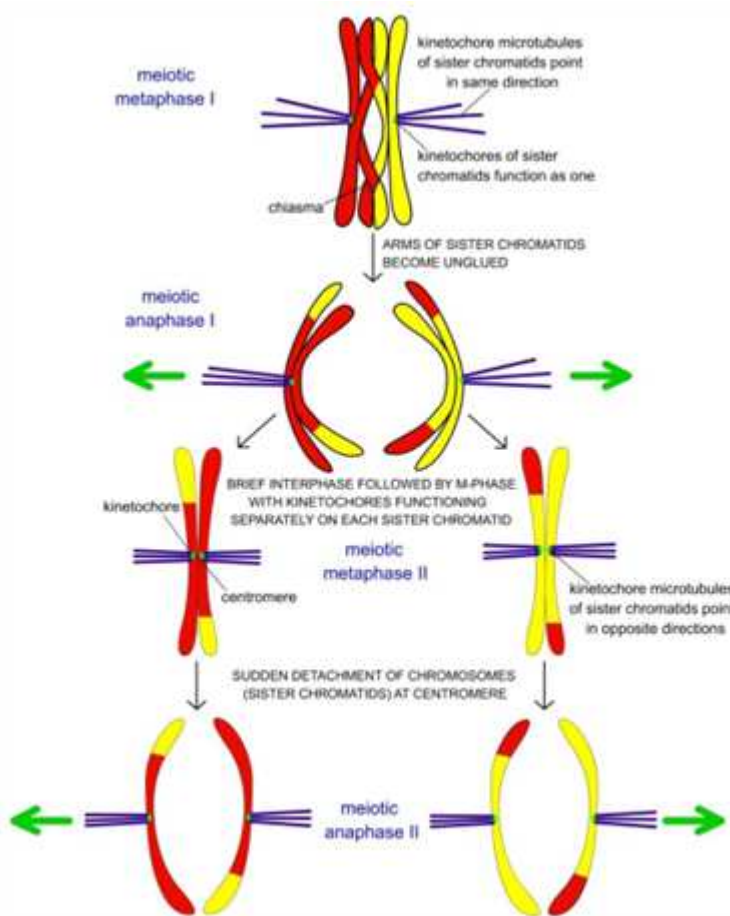
4 gameten met nieuwe genetische combinatie

Crossing-over. Bron: Hoorcolleges Cel tot Molecuul 2023-2024.

Bij de X- en de Y-chromosomen vindt ook *crossing-over* plaats. De uiteinden van beide chromosomen kunnen met elkaar binden, doordat op de telomeren van het X- en Y-chromosoom een identiek stuk zit, de **pseudo-autosomale regio**. Deze paring is belangrijk voor de normale segregatie (scheiding) van het X- en Y-chromosoom. Dit stuk zorgt voor *crossing-over* van de geslachtschromosomen. Verder kunnen de X en Y chromosomen niet met elkaar paren.

Meiose II

Tussen meiose I en meiose II vindt geen interfase plaats. De meiose II bestaat verder uit dezelfde fasen als de meiose I, alleen vindt er in de profase geen *crossing-over* plaats. Ook worden bij de meiose II de twee chromatiden van het overgebleven chromosoom uit elkaar getrokken, waardoor er vier **haploïde** dochtercellen ontstaan. Bij de man ontstaan vier gelijke cellen (spermacellen) en bij de vrouw ontstaan vier ongelijke cellen. De eikel krijgt bijna al het cytoplasma en wordt daardoor veel groter dan de andere drie cellen (de **poollichaampjes**). Dit is nodig zodat de zygote de eerste stadia kan overleven. De poollichaampjes sterven uiteindelijk af.



De metafase - anafase van meiose I vs de metafase - anafase van meiose II. Bron: hoorcollege van Cel tot Molecuul

Functie meiose

De meiose heeft twee primaire functies:

- Productie van gameten: het halveren van het aantal chromosomen, waardoor een haploïd ontstaat;
- Veroorzaken van genetische variatie: d.m.v. *crossing-over*/recombinatie en segregatie van de homologe chromosomen.

Verschillen mitose en meiose

Mitose	Meiose
Één deling	Twee delingen
Diploïd → diploïd	Diploïd → haploïd
Eindigt met twee cellen	Eindigt met vier cellen
Groei en herstel	Productie gameten
Genetisch identiek aan moeder cel	Genetisch verschillend aan moeder cel
Geen <i>crossing-over</i>	Wel <i>crossing-over</i> in meiose I

Bron: Slim Academy

Wat kan er fout gaan?

Als er fouten in de meiose plaatsvinden, dan kunnen er gameten ontstaan met chromosoomafwijkingen. Deze gameten kunnen leiden tot zygoten met chromosoomafwijkingen en dus ook kinderen met aangeboren afwijkingen.

Chromosoomafwijkingen

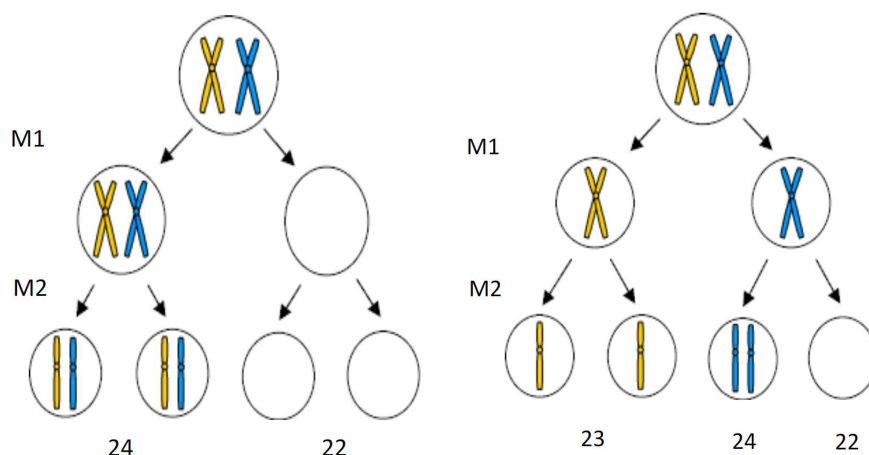
Een chromosoomafwijking is alles wat afwijkt van 46 normale chromosomen. Afwijkingen kunnen op zowel de autosomen als de geslachtschromosomen voorkomen. Er worden twee typen afwijkingen onderscheiden: **numerieke** (aantal chromosomen) en **structurele** afwijkingen (structuur chromosomen). **Disjunctie** is het goed uit elkaar gaan van de homologe chromosomen en de chromatiden. Wanneer de homologe chromosomen of chromatiden niet goed worden verdeeld, heet dit **non-disjunctie**.

Ontstaan afwijkingen

Een chromosoomafwijking kan ontstaan door een fout (non-disjunctie/*anafase lagging*) tijdens de meiose I en/of meiose II of een fout tijdens de post-zygotische mitose. Bij een fout tijdens de meiose zijn alle cellen in het lichaam aangedaan. Bij een fout in de postzygotische mitose is slechts een deel van de cellen aangedaan. Als een deel van de cellen gezond is en een deel van de cellen niet, is er sprake van **mozaïcisme**.

Numerieke afwijkingen

Numerieke afwijkingen worden doorgaans veroorzaakt door non-disjunctie. Als non-disjunctie optreedt tijdens **meiose I**, zijn alle dochtercellen aangedaan. De homologe chromosomen worden niet goed verdeeld. Uiteindelijk krijgt men twee dochtercellen die het dubbele genetische materiaal hebben en twee dochtercellen die dat specifieke genetische materiaal helemaal missen. Deze dochtercellen hebben dus 24 of 22 chromosomen. Bij bevruchting met een gezonde geslachtscel, ontstaan **monosomieën** of **trisomieën** van het chromosoom dat is aangedaan.



Non-disjunctie in meiose I (links) en meiose II (rechts). Bron: HC Delingsfouten en chromosoomafwijkingen, Cel tot Molecuul, 2024-2025, door dr. Knijnenburg

Bij non-disjunctie in **meiose II** ontstaan slechts twee aangedane cellen. Van de twee cellen die ontstaan na meiose I, worden van een cel de chromatiden niet goed verdeeld. Twee dochtercellen zijn dus normaal, een cel heeft een chromosoom teveel en een cel mist een chromosoom.

Ook kan er **anafase-lagging** optreden. Dit kan voorkomen bij één chromatide of bij de twee zusterchromatiden. Bij anafase *lagging* van één chromatide blijft één chromatide achter, waardoor het niet in een dochtercel terechtkomt en verloren gaat.

Enkele levensvatbare numerieke chromosoomafwijkingen zijn:

- Trisomie 21: Syndroom van Down;
- Trisomie 18: Syndroom van Edwards;
- Trisomie 13: Syndroom van Patau;
- Monosomie X (45,X): Syndroom van Turner (enige levensvatbare monosomie);
- 47, XXY: Syndroom van Klinefelter;
- 47, XXX en 47, XYY

Vormen numerieke afwijkingen

- Bij **aneuploidie** is er toevoeging of verlies van één of meerdere chromosomen binnen één set. Het kan resulteren in trisomieën of monosomieën;
- Bij **polyploidie** is er sprake van toevoeging van een of meerdere sets chromosomen (23 chromosomen). Dit kan triploidie (DNA bevat 69 chromosomen) of tetraploidie (DNA bevat 92 chromosomen) veroorzaken. Dit kan ontstaan doordat er iets bij de vorming van de eicel of zaadcel is misgegaan waardoor deze 46 in plaats van 23 chromosomen bevatten. Wanneer deze betrokken zijn bij de bevruchting zijn er dus 69 chromosomen aanwezig. Embryo's met polyploidie zijn niet levensvatbaar

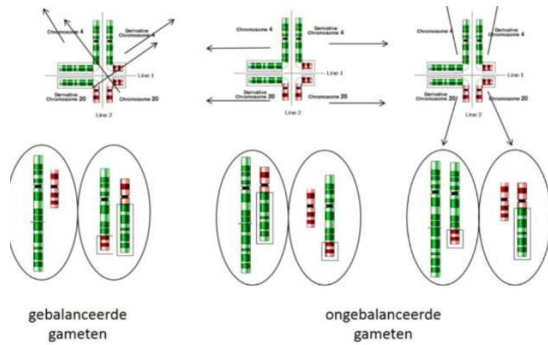
Structurele afwijkingen

Structurele chromosoomafwijkingen zijn afwijkingen in de structuur van een chromosoom veroorzaakt door bijvoorbeeld breuken in het DNA. Breuken in het DNA kunnen ontstaan door schade door straling of chemische stoffen. Ook kunnen breuken ontstaan bij fouten bij de recombinatie tijdens de meiose. Er zijn gebalanceerde en ongebalanceerde structurele afwijkingen. Bij **gebalanceerde** afwijkingen is er wel wat mis met de normale structuur van een chromosoom, maar er is geen verlies van genetisch materiaal.

In het algemeen zijn er ook geen gevolgen voor het fenotype. Bij **ongebalanceerde** afwijkingen is er verlies of toename van erfelijk materiaal. Dit manifesteert zich vaak in een afwijkend fenotype.

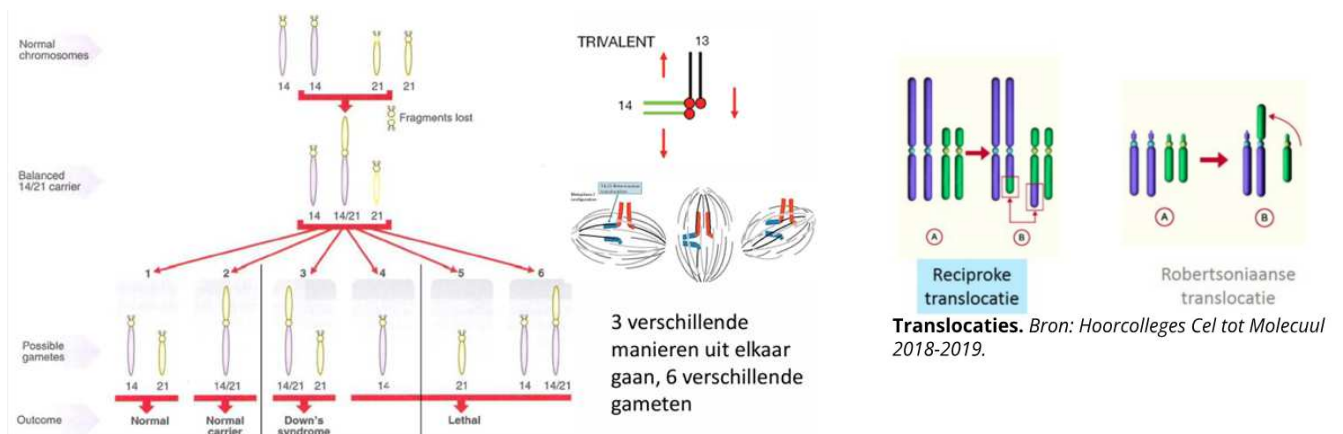
Translocaties zijn voorbeelden van structurele afwijkingen. Translocatie is de uitwisseling van materiaal tussen twee niet-homologe chromosomen. Er zijn reciproke translocaties en Robertsoniaanse translocaties. Beide translocaties zijn voorbeelden van gebalanceerde structurele chromosoomafwijkingen. Mensen die dit in hun cellen hebben, zijn over het algemeen fenotypisch normaal.

Bij **reciproke** translocaties wisselen twee niet-homologe chromosomen/chromatiden een deel van hun 'arm' uit met elkaar. Chromosoom A krijgt een stukje van chromosoom B en B krijgt een stukje van A. Hierbij wordt een quadrivalent gevormd in plaats van een bivalent, wat verschillende chromosoomopties geeft voor de gameten: één is gebalanceerd, twee zijn ongebalanceerd.



Balans en onbalans. Bron: Hoorcolleges Cel tot Molecuul 2018-2019.

Bij een **Robertsoniaanse** translocatie komt de hele (korte of lange) arm van een chromosoom bij een ander chromosoom. Chromosoom A krijgt dus bijvoorbeeld de gehele korte arm van chromosoom B erbij. Het breukpunt ligt hierbij dus op het centromeer. Robertsoniaanse translocaties kunnen alleen voorkomen tussen de acrocentrische chromosomen (13, 14, 15, 21, 22). Het leidt in eerste instantie niet tot veel problemen, maar doordat er door een Robertsoniaanse translocatie een chromosoom minder is, gaat het bij de meiose mis. Er ontstaat een trivalent in plaats van een bivalent, wat drie verschillende manieren geeft om uit elkaar getrokken te worden. Dit resulteert in zes verschillende opties voor gameten, waarbij er één normaal is, één drager is, één het Down-syndroom bezit en de andere drie zijn letaal. Een Robertsoniaanse translocatie vergroot de kans op een kind met het syndroom van Down tot 50%.



Robertsoniaanse translocatie gameetvorming. Bron: hoorcollege van Cel tot molecuul

Er kunnen ook ongebalanceerde varianten van deze translocaties voorkomen. Hierbij worden delen van de uiteinden van de chromosomen verwijderd of gedupliceerd. Voorbeelden van ongebalanceerde afwijkingen zijn:

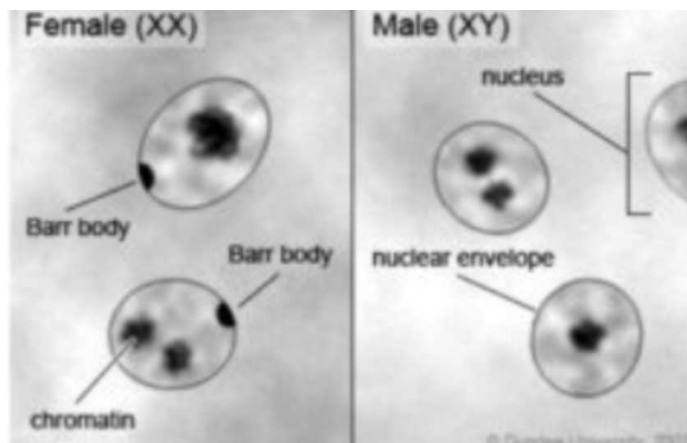
- **Terminale deletie:** een deel van het uiteinde van een chromosoom breekt af. Dit deel gaat verloren. Er is maar één breuk;
- **Ringchromosoom:** door twee breuken vormt het chromosoom een ring. Het genetisch materiaal dat niet tussen de breuken zit, gaat verloren;
- **Interstitiële deletie:** door twee breuken raakt het gedeelte tussen de breuken verloren.

X-inactivatie

Het X-chromosoom bevat veel genen die belangrijk zijn voor de ontwikkeling. Het Y-chromosoom is gen-arm. Vroeg in de embryonale ontwikkeling wordt per cel het aantal X-chromosomen geteld. Op één na worden alle overige X-chromosomen geïnactiveerd. Deze **X-inactivatie** vindt willekeurig plaats: zowel het paternale als het maternale X-chromosoom heeft evenveel kans om geïnactiveerd te worden. De X-inactivatie gebeurt dus random per cel, waarna het de

X-inactivatie doorgeeft aan de dochtercellen. Dit maakt dat een vrouw vaak mozaïcisme heeft voor het X-chromosoom. Het geïnactiveerde chromosoom blijft intact, maar heeft geen genexpressie. Bij de vorming van de oöcyten (eicellen) wordt de inactivatie weer verwijderd en erft dus ieder X-chromosoom actief over. Dit verklaart, waarom een vrouw met een X-chromosoom te veel, in het fenotype niet te herkennen is.

Het **Xist-gen** controleert de X-inactivatie. Het komt tot expressie op het geïnactiveerde X-chromosoom. Het gen codeert voor groot niet-coderend RNA, dat op het inactieve X-chromosoom gaat zitten. Dit wordt **coating** genoemd. De chromatine-structuur verandert hierdoor en wordt heterochromatisch. Het geïnactiveerde X-chromosoom is in de cel zichtbaar als een heterochromatine spot, die sterk kleurt in de kern. Het wordt ook wel het **lichaampje van Barr** genoemd. Bij het Turnersyndroom (45,X) zijn er geen Barr bodies, omdat er maar één X-chromosoom is dat niet geïnactiveerd kan worden, bij een trisomie X (47,XXX) zijn er twee Barr bodies en bij mensen met een normaal vrouwelijk karyotype (46,XX) is er één Barr body.



Lichaampje van Barr. Bron: Hoorcolleges Cel tot Molecuul 2018-2019.

Niet alle genen op het geïnactiveerde X-chromosoom worden geïnactiveerd. De pseudo-autosomale regio (PAR-regio) wordt niet geïnactiveerd, omdat deze een rol speelt bij de recombinatie van DNA. In de PAR-regio bevindt zich het 'qter', een klein PAR-gebied dat niet betrokken is bij de recombinantie.

Gevolgen chromosoomafwijkingen

Chromosoomafwijkingen hebben in het algemeen een aantal (mogelijke) gevolgen:

- Een kind met ernstige afwijkingen;
- Een doodgeboren kind of een kind dat vlak na geboorte overlijdt;
- Spontane abortus in het eerste trimester;
- Geen of korte implantatie in de baarmoeder;
- Intra-uteriene vruchtdood;
- Weinig of geen fenotypisch effect.

Veel miskramen en spontane abortussen worden veroorzaakt door chromosoomafwijkingen. Alleen de reeds genoemde syndromen en ziektebeelden zijn levensvatbaar en vormen zo het topje van de ijsberg.

Onderzoekstechnieken

Niet alle structurele chromosoomafwijkingen zijn aan te tonen met klassiek chromosomenonderzoek. Sommige afwijkingen zijn te klein om te zien onder de microscoop. Bij specifieke verdenking van een syndroom wordt FISH toegepast. SNP Array kan kleinere deleties en duplicaties opsporen als onderdeel van genoombreed onderzoek.

Slim Samengevat!

- Karyotype mens: 46, XX of 46, XY. Bij XY zorgt het **SRY-gen** op het Y chromosoom voor de ontwikkeling van het mannelijk geslacht;
- **Centromeer**: plek waar zusterchromatiden na replicatie bijeengehouden worden;
- **Kinetochoor**: structuur van eiwitten op centromeer waar microtubuli zich hechten;
- **Microtubuli**: spoeldraden;
- **Centrosoom**: bestaat uit twee centriolen, centrum waarvandaan microtubuli vormen;
- Celcyclus: interfase (90%), mitose en cytokinese:
 - **Interfase**: fasen zijn G1, S, G2 en G0, met twee checkpoints. Er is een duidelijke kern te onderscheiden, DNA is gedespiraliseerd. Replicatie chromosomen, productie eiwitten en organellen, en verdubbeling centrosomen;
 - **Mitose**: celdeling met productie van identieke dochtercellen:
 - **Profase**: vorming zichtbare chromosomen door condensatiechromatine. Twee zusterchromatiden. Centrosomen naar polen, hiertussen spoeldraden. Kernmembraan verdwijnt;
 - **Prometafase**: chromosomen volledig gecondenseerd. Spoeldraden verbinden met kinetochoor;
 - **Metafase**: chromosomen verplaatsen naar midden cel, vormen **equatoriaal vlak**. Derde checkpoint;
 - **Anafase**: chromatiden splitsen op kinetochoor, bewegen naar polen;
 - **Telofase**: chromosomen op de polen. Vorming dochterkernen en nucleoli. Chromosomen despiraliseren en spoeldraden verdwijnen. Vorming nieuwe kernmembraan;
 - **Cytokinese**: cel deelt in twee dochtercellen door insnoering membraan;
- **Meiose**: tweedelig delingsproces, produceert gameten. De dochtercellen zijn niet geheel identiek, ze zijn **haploïd**;
 - **Meiose I**: dezelfde fasen als bij mitose, maar het verschil is dat er een crossover plaatsvindt tussen de chromatiden, en er vier chromatiden naast elkaar liggen (bivalente structuur). Crossover zorgt voor genetische variatie. Op de geslachtschromosomen zorgt de **pseudo-autosomale regio** voor de segregatie en verzorgt dit crossover;
 - **Meiose II**: ontstaan vier haploïde dochtercellen. Bij personen met XY ontstaan vier gelijke cellen, bij mensen met XX ontstaan drie **poollichaampjes** en één grote cel, de uiteindelijke eicel;
- Chromosoomafwijkingen: let op, bij een fout in de postzygotische mitose ontstaat **mozaïcisme**. Afwijkingen tijdens de meiose:
 - Numeriek: aantal chromosomen wijkt af. Vaak door **non-disjunctie**, en anders door **anafase-lagging**. Geeft mono- en trisomieën. Levensvatbaar: trisomie 21, 18 en 13, en monosomie X en 47, XXY/XXX/XXY;
 - **Aneuploïdie**: toevoeging of verlies binnen een set;
 - **Polyploïdie**: toevoeging van een of meerdere sets, niet levensvatbaar;
 - **Tetraploïdie**: 92 chromosomen, niet levensvatbaar;
 - Structureel: breuken in DNA door externe invloeden of fouten in recombinatie tijdens de meiose. **Gebalanceerd**: geen verlies van genetisch materiaal, in het algemeen geen afwijkend fenotype. **Ongebalanceerd**: verlies of toename erfelijk materiaal, afwijkend fenotype;
 - **Translocaties**: uitwisseling van materiaal tussen twee niet-homologe chromosomen. **Reciproke**: deel van de arm wisselt. **Robertsoniaans**: hele arm wisselt. Er kan ook **terminale deletie**, **ringchromosoom** en **interstitiële deletie** plaatsvinden;
- X-inactivatie: vindt willekeurig plaats. Gecontroleerd door **Xist-gen**. Geïnactiveerde X-chromosoom in de cel zichtbaar als **lichaampje van Barr**. **PAR-regio** blijft actief.

PD + HC Chromosomale syndromen

Tijdens de patiëntdemonstratie kwam iemand langs met het syndroom van Down. In het aansluitende hoorcollege werden een aantal chromosomale afwijkingen behandeld en hoe je die kunt aantonen. In deze samenvatting wordt eerst de patiëntdemonstratie besproken en daarna het hoorcollege.

Patiënt met het syndroom van Down

De patiënt met het syndroom van Down die langs kwam was een man van 58 jaar. Hij werd begeleid door zijn jongere zusje. Deze man bezat de typische gezichtskenmerken zoals een vlak gelaat, tong uit de mond, kleine oren en kleine gestalte. Hij had een IQ van 50, wat gemiddeld is voor mensen met het syndroom van Down. Dit houdt in dat hij niet alleen thuis kan blijven, moeilijk te verstaan is en dus overal hulp bij nodig heeft. Voor de rest is er veel verteld over het verloop van zijn leven, maar dat behoort niet tot de tentamenstof.

Syndroom van Down (Numeriek)

De incidentie van het syndroom van Down (trisomie 21) is ongeveer 1/800 tot 1/1000. Het gemiddelde IQ van iemand met Down is 50. Dit is de grens tussen wel en niet leren lezen. Rond de 75% begint aan het reguliere onderwijs, maar op 13 jarige leeftijd is dat percentage al gedaald naar 17%. Slechts een deel (12%) van de mensen met Down heeft een duidelijke uitspraak en 20% wordt alleen begrepen door naaste verzorgers. 88% van de mensen met het syndroom van Down is thuiswonend, waarbij ruim 50% van de ouders dagelijks helpt met wassen, aankleden en eten. Zo'n 40% heeft 24 uur per dag (intensieve) zorg nodig. Ongeveer 90% van de patiënten heeft problemen met sociaal functioneren en veel van hen maken weinig oogcontact (29%). Ook lijken sommige patiënten in hun eigen wereld te leven (68%) en moeite te hebben met het begrijpen van een gesprek (75%). Ze zijn zelden angstig, somber, bezorgd of ongelukkig. Alzheimer komt bij mensen met Down ouder dan 50 tussen de 40 en 50% voor. Boven de 60 jaar komt het 75% voor en boven de 70 jaar komt het bij alle mensen met Down voor. Daarnaast komt overgewicht bij een kwart van de jongens en een derde van de meisjes met Down syndroom voor, omdat hun metabolisme anders werkt.

De klinische kenmerken van trisomie 21 zijn:

- Een overdadig nekvel;
- Lage spierspanning (hypotonie);
- Vlak gelaat (brachycefalie);
- Kleine oren, simpel gevormd;
- Epicanthus, *up-slant* ogen (amandelvormig);
- Vrij korte handpalmen;
- Grote ruimte tussen eerste en tweede teen;
- Uitstekende tong;
- Kleine gestalte: gemiddeld 150 centimeter;
- Relatief vaak een hartafwijking (40-45%):
 - o ASD: atrium septum defect (tussenschot boezems);
 - o VSD: ventrikel septum defect (tussenschot kamers);
- Aanlegstoornis darm: niet geopende anus of duodenum (anusatresie, duodenumatresie);
- IQ gemiddeld tussen 25 en 75;
- Scheelzien: strabisme;
- Alzheimer dementie (extra APP-gen).



Syndroom van Down gezichtskenmerken. Bron: college Van cel tot molecuul

Mensen met het syndroom van Down hebben vaak ook een **4-vingerlijn**. Dit is een lijn die horizontaal over de hand en onder de pink, ringvinger, middelvinger en wijsvinger loopt. De 4-vingerlijn komt voor bij 50% van de mensen met het syndroom van Down en bij 2 tot 3% van de normale bevolking.

Cytogenetica

Down syndroom is bij 1 op de 100 gevallen erfelijk. Bij 95% van de gevallen met het syndroom is dit veroorzaakt door een **trisomie 21**. Bij 90% van die gevallen komt dit door een fout bij de maternale meiose. In 1% komt het door mozaïcisme. Deze patiënten met mozaïcisme hebben in mindere mate kenmerken van het syndroom. Robertsoniaanse translocatie is de oorzaak van de overige 4% van de gevallen door trisomie 21. Overigens is bij deze translocatie een derde door erfelijkheid en tweederde de novo (nieuw ontstaan).

Patau syndroom (Numeriek)

Het syndroom van Patau wordt veroorzaakt door een trisomie van **chromosoom 13**. De incidentie van Patau syndroom is 1/5000. De klinische kenmerken zijn:

- Groeiachterstand;
- Hartafwijking (80%, ASD/VSD);
- Holoprosencefalie (hersenhelften niet goed gescheiden: 60-70%);
- Micro-anophthalmie (klein of missend oog: 60-70%);
- Gespleten lip (hazenlip: schisis, en/of gehemelte (60-70%);
- Postaxiale polydactylie (extra vingers: 60-70%);
- Huiddefect (vooral rondom de schedel);
- Navelbreuk (omfalocel);
- Nierafwijkingen;
- Ernstige verstandelijke beperking.



Syndroom van Patau. Bron: college Van cel tot molecuul

Cytogenetica

In 90% van de gevallen wordt het syndroom van Patau veroorzaakt door een fout in de maternale meiose waarbij trisomie 13 ontstaat. De overige 10% ontstaat door Robertsoniaanse translocaties. In zeldzame gevallen kan het ontstaan door mozaïcisme (minder dan 1%). Normaal overleven kinderen met het syndroom van Patau slechts 7 tot 12 dagen na de geboorte, maar 5 tot 10% van de kinderen overleven langer dan een jaar (dit zijn waarschijnlijk mozaïeken).

Syndroom van Edward (Numeriek)

Het syndroom van Edward wordt veroorzaakt door een **trisomie 18**. De incidentie van het Edwardssyndroom is 1/5000. De klinische kenmerken zijn:

- Laag geboortegewicht;
- Microcefalie (klein hoofd);
- Driehoekig gezicht;
- Smalle ooglidspalten;
- Kleine neus en mond;
- Laagstaande oren;
- Vingers staan 2^e over 3^e en 5^e over 4^e, dit is heel typisch aan trisomie 18;
- Klompvoetjes;
- Verminderde spiermassa, weinig spontane beweging;
- Multipiele orgaanafwijkingen (onder andere hersenen, hart, nieren en darmen);
- Hartafwijking (o.a. VSD en ASD, 90%);
- Hoefijzernier, cysten of hypoplasie nieren;
- Oesofagusatresie (niet/slecht openen slokdarm);
- Omfalocel (navelbreuk);
- Radius- en/of duimapsie (10%).



Syndroom van Edward. Bron: college Van cel tot molecuul

Cytogenetica

In 94% van de gevallen komt het syndroom van Edward door een trisomie 18, waarvan 85% door een fout in de maternale meiose wordt veroorzaakt. De overige 6% ontstaat door mozaïcisme. Translocaties zijn heel erg zeldzaam. Het merendeel van de kinderen met dit syndroom overlijdt in de eerste week door hartfalen of respiratoire insufficiëntie. Ongeveer 10% is na 12 maanden nog in leven, waarbij er nog maar 1% na 10 jaar in leven is. De patiënten leven met een ernstige verstandelijke beperking. Dit syndroom is bij jonge kinderen erg duidelijk op te merken aan de gezichtskenmerken, maar op latere leeftijd zijn deze kenmerken niet meer zo duidelijk te zien. Als het syndroom veroorzaakt wordt door mozaïcisme, is de overlevingskans groter. Dit geldt ook bij andere trisomieën.

Turner syndroom (Numeriek)

Het Turner syndroom wordt veroorzaakt door een monosomie van het X-chromosoom.

Het komt voor bij 1/5000 levend geboren meisjes en is de oorzaak van 10% van de miskramen.

Het kan zich zowel prenataal als postnataal presenteren. De klinische kenmerken zijn:

- Kort gestalte (gemiddeld 145 cm);
- Cubitus valgus (X-armen);
- Brede, korte nek;
- Lage (achterste) haargrens;
- Neonataal lymfoedeem;
- Gonadale dysgenese;
 - *Streak gonads* → *infertiel*;
 - Primaire amenorroe;
- Brede thorax;
- Nierafwijking (30-50%);
- Congenitale hartafwijking (20-30% aortaklep, 10% coarctatie, dit is een vernauwing van de aorta);
- Uitblijven eerste menstruatie;
- Normale intelligentie (wel leerproblemen)



Turner syndroom. Bron: college Van cel tot molecuul

Cytogenetica

De monosomie van het Turner syndroom wordt genoteerd als 45, X. Naast een monosomie kan het ook ontstaan doordat het tweede X-chromosoom structureel afwijkend is. Dit wordt genoteerd als 46, X (isochromosoom, deletie, ring). In meer dan 20% van de gevallen gaat het om een mozaïek. Het 'lengte'-gen ligt op Xp en Yp (SHOX-gen). Deze bepaalt hoe lang iemand is. Bij een trisomie zijn de mensen (vaak) erg lang, en bij een deletie – zoals bij het Turner syndroom – zijn de mensen juist erg klein.

Klinefelter syndroom (Numeriek)

Klinefelter wordt gekenmerkt door het genotype **XXY**. Het komt voor bij 1/1000 jongens. De klinische kenmerken van Klinefelter zijn:

- Lang;
- Gynaecomastie (borstgroei: 30%);
- IQ 10-20 punten lager dan broertjes en zusjes;
- Leerproblemen (taal);
- Gedragsproblemen;
- Infertiliteit (azoöspermie; geen zaadcellen in sperma).

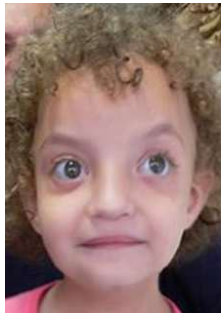
XXX en XYY

Mensen met de genotypen XYY en XXX hebben geen opvallend uiterlijk. Ze zijn echter lang en hebben leer- en gedragsproblemen. Ook hebben ze 10 tot 20 IQ-punten verschil met hun broertjes en zusjes. Mensen met dit genotype hebben een normale fertiliteit.

Wolf-Hirschhorn syndroom (Structureel)

De oorzaak van dit syndroom is een deletie van **4p16.3**. Bij 55% gaat het om een pure deletie en bij 40 tot 45% om een ongebalanceerde translocatie. Dit zorgt voor complexe afwijkingen (bijvoorbeeld ring 4). Ze lijken vaak erg op hun broertjes of zusjes. Dit syndroom wordt gekenmerkt door enkele typische klinische kenmerken:

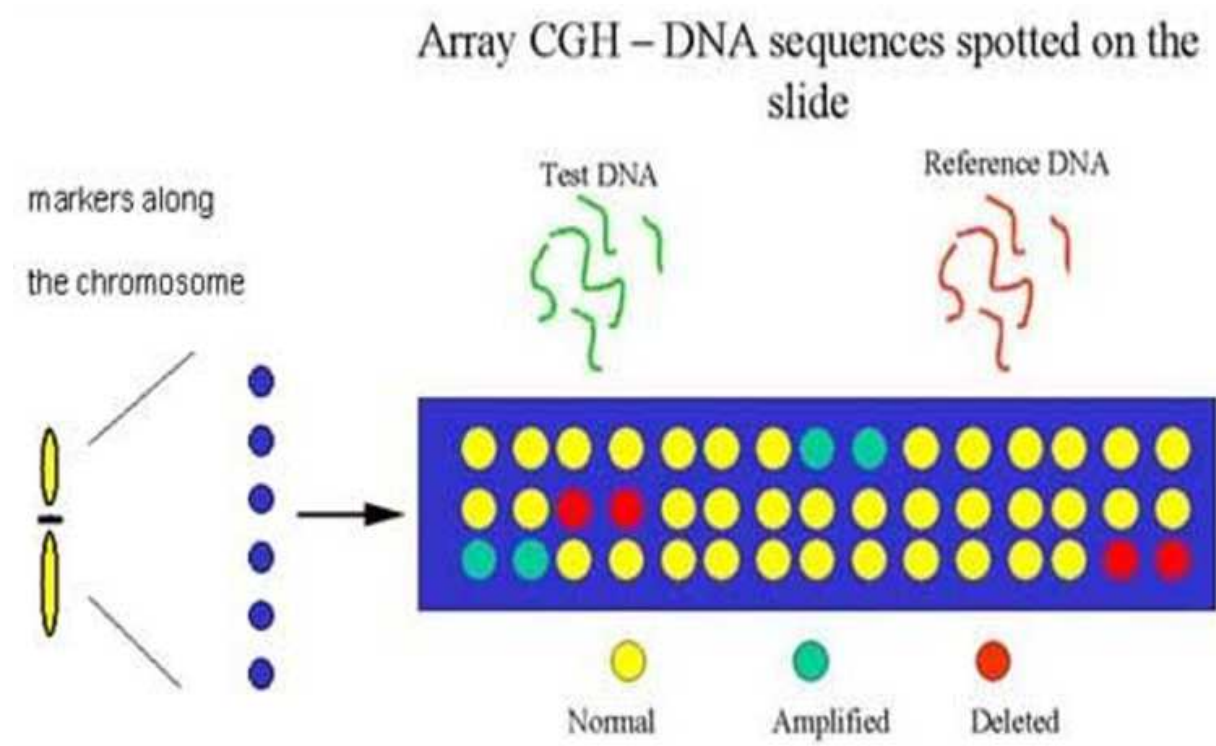
- Hoge neusbrug doorlopend in het voorhoofd;
- Microcefalie (klein hoofd);
- Hoog voorhoofd;
- Dysplastische oren;
- Hypertelorisme (ogen uit elkaar);
- Kort filtrum;
- Mondhoeken naar beneden;
- Micrognathie (kleine kin);
- Groeiretardatie met prenatale start;
- Verstandelijke beperking.



Wolf-Hirschhorn syndroom. Bron: college Van cel tot molecuul

Hoe zijn chromosoom afwijkingen aan te tonen?

Chromosoomafwijkingen zijn aan te tonen door middel van chromosomenonderzoek. Er zijn verschillende methodes om dit aan te pakken. Bij het maken van een **karyotypering** wordt er gekeken naar alle chromosomen met een resolutie van 4-8 Mb. Met een karyotypering wordt er vooral gekeken naar numerieke afwijkingen. **FISH** heeft een resolutie van 40-100 Kb en kan specifiek aangevraagd worden. Het focust op één locus en geeft informatie over de positie. Hiermee kan er dus ook een grote structurele afwijking zichtbaar worden gemaakt. Ook is er nog **Array analyse**, voor analyse van het gehele chromosoom op kleinere structurele afwijkingen. Array analyse werkt door middel van het kleuren van het DNA van de patiënt en van een referentie en die met elkaar te vergelijken.



Array analyse schematisch weergegeven. Bron: college Van cel tot molecuul

Slim Samengevat!

- Dit college omschrijft verschillende chromosomale syndromen. Een opsomming van de kenmerken is in de tekst te vinden, en zal in de Slim Samengevat! niet worden herhaald;
- **Syndroom van Down** (numeriek): incidentie is 1/800 tot 1/1000. Erfelijk bij 1:100, 95% is trisomie 21. Bij 90% door fout maternale meiose, 1% is mosaïcisme en 4% Robertsoniaanse translocatie;
- **Patau Syndroom** (numeriek): trisomie 13. Incidentie is 1/5000. 90% is fout maternale meiose, 10% Robertsoniaanse translocatie. <1% is mosaïcisme;
- **Syndroom van Edward** (numeriek): trisomie 18 (94%). Hiervan 85% fout maternale meiose. 6% door mosaïcisme. Incidentie is 1/5000;
- **Turner syndroom** (numeriek): monosomie X. Incidentie 1/5000;
- **Klinefelter syndroom** (numeriek): XXY. Incidentie 1/1000;
- **XXX** en **YYY**: geen opvallend uiterlijk, wel achterstand;
- **Wolf-Hirschhorn syndroom** (structureel): deletie 4p16.3. 55% pure deletie, 40-45% ongebalanceerde translocatie.
- **Karyotypering**: numerieke chromosoomafwijkingen;
- **FISH**: numerieke- en grote structurele chromosoomafwijkingen;
- **Array analyse**: kleine structurele chromosoomafwijkingen

LITERATUUR

Alberts et al.; Essential Cell Biology, 2019, 5th Edition

Hoofdstuk 3: Energie, katalyse en biosynthese

Activated carriers

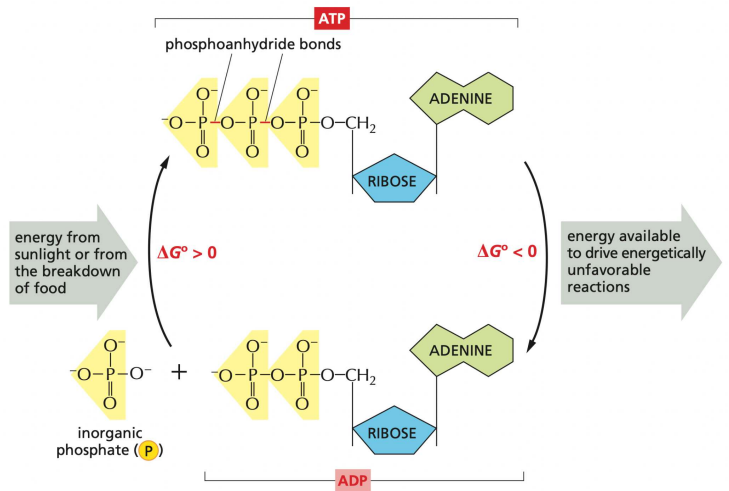
Energie die gewonnen wordt uit bijvoorbeeld de vertering van voeding moet vaak tijdelijk ergens opgeslagen worden, voordat het op de juiste plaats kan worden gebruikt. **Activated carriers** zijn kleine moleculen die zulke energie kunnen overdragen. De energie die vrijkomt als de energierijke bond in een *activated carrier* loskomt, wordt gebruikt om andere energetisch ongunstige reacties te doen verlopen. De reactie van het vervallen van de *activated carrier* wordt door enzymen verbonden met andere reacties in de cel.

ATP en ADP

ATP is de meest gebruikte *activated carrier*. De productie van ATP, waarbij een fosfaatgroep aan **ADP** wordt toegevoegd, is energetisch ongunstig. Als het nodig is dat energie vrijkomt, wordt deze fosfaatgroep losgelaten en vervalt ATP weer terug tot ADP, waarbij energie vrijkomt, die gebruikt kan worden voor andere reacties in de cel die energetisch ongunstig zijn.

Het toevoegen van een fosfaatgroep aan een molecuul wordt een **fosforylatie reactie** genoemd. De loslating van de fosfaatgroep wordt **hydrolyse** genoemd.

ATP hydrolyse wordt vaak gebruikt om twee moleculen samen te voegen.



ADP fosforylatie en ATP hydrolyse. Bron: Alberts et al. Essential Cell Biology (2019), 3rd edition.

NADH en NADPH

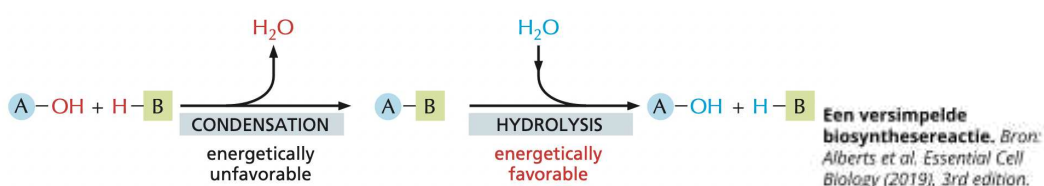
NADH en **NADPH** zijn beiden *activated carriers* die na oxidatie NAD^+ en NADP^+ vormen. Hierbij wordt dus twee hoog energetische elektronen afgegeven samen met een proton. Deze moleculen worden veel gebruikt voor de biosynthese van grote moleculen. NADPH werkt samen met enzymen die anabole reacties katalyseren. NADH werkt juist samen met het katabole systeem. De cel houdt altijd hoge NAD^+ concentraties in stand om (anabole) oxidatiereacties te helpen en juist een hoge NADPH concentratie om (katabole) reductie reacties te helpen.

Andere activated carriers

De drie belangrijkste *activated carriers* zijn nu besproken, maar hiernaast zijn er nog veel meer, zoals FADH_2 en acetyl CoA.

Biosynthese

Macromoleculen bestaan uit subunits die middels een condensatiereactie aan elkaar gelinkt worden. De afbraak van deze moleculen gebeurt via energie gunstige hydrolyse reacties. Ondanks dat ATP gebruikt wordt voor veel van deze reacties, blijven er geen fosfaatgroepen achter op het uiteindelijke molecuul, dankzij condensatie reacties en andere ingewikkelde reacties die tijdens de synthese optreden.



Slim Samengevat!

- *Activated carriers* zijn moleculen die opgeslagen energie kunnen vrijmaken. ATP is de meest gebruikte *activated carrier*. Wanneer er energie nodig is, vervalt ATP tot ADP;
- Fosforylatie betekent dat een fosfaatgroep toegevoegd wordt aan een molecuul;
- Hydrolyse betekent dat een fosfaatgroep wordt losgelaten door een molecuul. ATP hydrolyse wordt gebruikt om moleculen samen te voegen;
- NADH en NADPH zijn ook *activated carriers* en worden gebruikt voor de biosynthese van grote moleculen;
- NADH werkt met het katabole systeem samen en NADPH met enzymen die anabole reacties katalyseren.

Hoofdstuk 4: Eiwitstructuur en -functie

Introductie

Cellen zijn voor het grootste deel opgebouwd uit eiwitten en eiwitten zoals enzymen, transporters, kanalen, antilichamen en receptoren zijn ook verantwoordelijk voor het grootste deel van de functies van een cel.

Vorm en structuur

Eiwitten kunnen worden opgebouwd uit 20 verschillende **aminozuren**. Peptiden zijn onderling covalent met elkaar gebonden en vormen zo een lange ketting. Daarom worden eiwitten ook wel **polypeptiden** genoemd. Elk eiwit bestaat uit een soort 'basisketting' van -N-C-C- atomen, waaraan aan alle kanten groepen bevestigd kunnen worden die het eiwit uiteindelijk zullen karakteriseren. Door de verschillende ladingen van deze groepen en door de binding tussen peptiden, worden de eiwitten in allerlei vormen opgevouwen. De grootte, vorm en eigenschappen van eiwitten kunnen enorm variëren. De uiteindelijke driedimensionale eiwit conformatie is specifiek voor ieder soort eiwit. Eiwitten kunnen onder invloed van bepaalde factoren, zoals hitte, **denatureren** (hun vorm verliezen), maar vaak kunnen ze ook zelfstandig weer terugvouden. In cellen worden ze echter geholpen met vouwen door zogenoemde **chaperone eiwitten**.

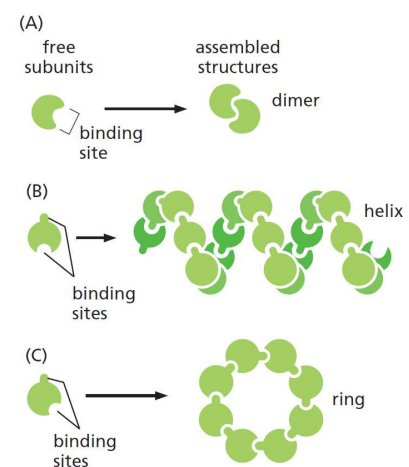
Er zijn twee veelvoorkomende manieren van vouwen: de **α helix** en de **β sheet**. Deze tweede vormt een stevige basis voor veel structuren. Bij de helix kun je bijvoorbeeld aan DNA denken, maar er kunnen meerdere helixen en sheets in een eiwit zitten. Als eiwitten verkeerd vouwen, ontstaat iets wat een **prion** genoemd wordt. Meerdere prions kunnen samenvoegen (**aggregeren**). Hierdoor kunnen ziekten ontstaan zoals Alzheimer.

Je kunt verschillende structuren in een eiwit herkennen.

- **Primaire structuur:** de aminozuurvolgorde;
- **Secundaire structuur:** de α helixen en de β sheets in een eiwit;
- **Tertiaire structuur:** alle andere bochten en vouwen die door de rest van de polypeptide ketting gevormd worden;
- **Quaternaire structuur:** deze ontstaat alleen als het eiwitmolecuul uit meerdere polypeptide kettingen bestaat.

Het **eiwitdomein** is een segment in de polypeptide ketting dat onafhankelijk tot een compacte stabiele structuur kan vouwen. De structuur van eiwitten kan ook veranderen als ze aan andere stoffen of eiwitten binden. Zo kan een eiwit gedeeltelijk uitvouwen zodra het ergens aan bindt, waardoor weer nieuwe mogelijkheden tot binding met andere structuren vrijkomen. Hoe groter het eiwit, hoe meer domeinen het waarschijnlijk bevat.

Er zijn ontelbaar veel mogelijke structuren op basis van de 20 verschillende aminozuren, maar in de praktijk worden in cellen alleen eiwitten met een relatief stabiele driedimensionale structuur geproduceerd. De meest stabiele en effectieve eiwitten zijn door de evolutie heen hetzelfde gebleven, waardoor veel stoffen in mensen, dieren, planten en schimmels hetzelfde zijn. Hieruit zijn ook families van eiwitten ontstaan. Zo heb je bijvoorbeeld de **proteases**, die eiwitten kunnen afbreken. Er bestaan veel verschillende proteases, maar hun structuren komen allen overeen.



Eiwitstructuren op basis van verschillende subunits. Bron: Alberts et al. *Essential Cell Biology* (2019), 3rd edition.

Iedere plek waar een ander molecuul kan binden, heet een **binding site**. Hieraan kunnen andere eiwitten binden om zo een quaternaire structuur te vormen. Iedere polypeptide ketting heet dan een **subunit**. Als de twee subunits symmetrisch zijn, spreek je van een **dimeer**.

Globulaire eiwitten zijn in een soort bal gevouwen, terwijl **fibreuze eiwitten** langwerpig zijn. Een heel lange helix heet ook wel een **filament**. **Actinefilamenten** bestaan uit twee in elkaar gedraaide helixen. Ook de extracellulaire matrix bestaat met name uit fibreuze eiwitten, die samen een soort gel-achtige substantie vormen. **Collageen** bestaat uit een triple helix met een kern van glycine. Collageenfibrillen zijn meerdere van deze triple helixen aan alle kanten met elkaar verbonden en vormen sterke verbindingen tussen weefsels. Hier tegenover staat **elastine**, wat bestaat uit relatief losse polypeptiden die dus kunnen rekken en terugveren zonder te scheuren. Elastine wordt dus meer in de huid en vaten gevonden.

Extracellulaire eiwitten worden meestal gestabiliseerd door **covalente crosslinks** tussen aminozuren uit hetzelfde eiwit of uit naastgelegen eiwitten. De meest voorkomende **crosslink** is een disulfide bond (S-S-bond). Deze worden in het endoplasmatisch reticulum gevormd voordat een eiwit de cel uit gaat. De structuur van het eiwit verandert niet, maar verstevigt. Dit is nodig om tegen de ruigere omgeving buiten de cel bestand te zijn.

Hoe eiwitten werken

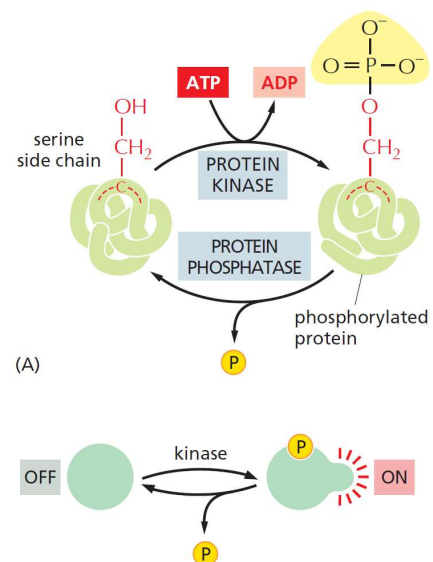
Voor veel eiwitten is binden aan een ander molecuul hun voornaamste functie. Voor sommige eiwitten is dit echter enkel de eerste stap, zoals het geval bij **enzymen**. Enzymen binden aan een of meer liganden (het **substraat**), waar ze een reactie teweegbrengen zonder zelf enige verandering te ondergaan. Nadat de reactie heeft plaatsgevonden, laten de enzymen weer los alvorens weer te binden aan het volgende substraat. Enzymen zijn dus katalysatoren. Ieder enzym kan slechts een enkele reactie katalyseren. Wel kunnen ze samenwerken: soms wordt het product van het ene enzym het substraat voor het volgende. Het resultaat is een groot netwerk van metabole *pathways* in een cel die de cel en uiteindelijk het hele lichaam in stand houden.

De affiniteit van enzymen voor hun substraat en de snelheid waarmee ze katalyseren varieert enorm. De **V_{max}** is het punt waarop alle enzymen verzadigd zijn en de snelheid van de reactie dus gebaseerd is op de snelheid van de katalyse. Op V_{max} zullen de meeste enzymen per seconde 1000 substraten omzetten tot het product. De affiniteit wordt weergegeven met de Michaelis constante (K_m): hoe hoger deze is, hoe sterker het substraat aan het enzym gebonden is.

Hoe eiwitten gereguleerd worden

Fosfaatgroepen hebben een dubbele negatieve lading. Als een fosfaatgroep zich aan een aminozuur bevestigt, kan de structuur van een eiwit daardoor veranderen. Deze vormverandering kan het eiwit inactiveren, maar kan ook ervoor zorgen dat **binding sites** beschikbaar dan wel onbeschikbaar worden. Zo kan de activiteit van het eiwit dus veranderd worden (zowel inhibitie als stimulatie is mogelijk). **Fosforylatie** - het binden van een fosfaatgroep aan een eiwit - wordt gekatalyseerd door een **proteïne kinase**. **Defosforylatie** wordt gekatalyseerd door een **proteïne fosfatase**. Een eiwit kan op meerdere plekken gefosforyleerd worden. Dit proces kan los voorkomen (bij wijze van 'aan' en 'uit' zetten van een eiwit) of in een cyclus, zoals bij ATP, wat na fosforylatie omgezet wordt in ADP.

Fosforylatie is de voornaamste methode van activeren of deactiveren van eiwitten en diens functies. Andere methoden van eiwitactiviteit beïnvloeden zijn bijvoorbeeld het binden van een acetylgroep aan een lysine zijgroep, of de toevoeging van vetzuur palmitaat aan een cystine zijgroep.



ATP-cyclus. Bron: Alberts et al. *Essential Cell Biology* (2019), 3rd edition.

Slim Samengevat!

- Eiwitten bestaan uit 20 verschillende aminozuren die weer bestaan uit peptiden;
- Een polypeptide is een keten peptiden;
- Elk eiwit heeft een specifieke driedimensionale eiwit conformatie;
- Denaturatie betekent dat een eiwit door hoge temperatuur zijn vorm verliest. Vaak vouwen ze vanzelf weer terug maar soms zijn hier *chaperone* eiwitten voor nodig;
- De α helix en de β sheet zijn manieren van vouwen;
- Een prion is een verkeerd gevouwen eiwit. Dit speelt een rol in de pathologie van Alzheimer;
- Soorten structuren in een eiwit zijn: primair (aminozuurvolgorde), secundair (α helix en β sheet), tertiair (andere vouwen en bochten) en quaternair (alleen indien het eiwit uit meerdere polypeptide kettingen bestaat);
- Het eiwitdomein is een deel van de polypeptide ketting die onafhankelijk tot een structuur kan vouwen. Hoe groter het eiwit, hoe meer eiwitdomeinen deze heeft;
- Proteases kunnen eiwitten afbreken;
- De *binding site* is de plek van een eiwit waar moleculen aan kunnen binden;
- Een subunit is één polypeptide ketting van een eiwit;
- Een dimeer bestaat uit twee symmetrische subunits;
- Globulaire eiwitten zijn rond en fibreuze eiwitten zijn langwerpig;
- Een filament is hetzelfde als een helix;
- Extracellulaire eiwitten worden gestabiliseerd door covalente *crosslinks*, het maakt het eiwit steviger maar verandert de structuur niet;
- Enzymen zijn katalysatoren voor een reactie. De V_{max} is het punt waarop alle enzymen verzadigd zijn en dit bepaalt dus de snelheid van de reactie;
- Fosforylatie betekent het binden van een fosfaatgroep aan een eiwit en dit wordt door kinase gekatalyseerd. Defosforylatie wordt door fosfatase gekatalyseerd;
- Fosforylatie is de voornaamste methode voor activatie en deactivatie van eiwitfuncties.

Turnpenny en Ellard; Emery's Elements of Medical Genetics, 2018, 15th Edition

Hoofdstuk 1: Geschiedenis en impact van genetica in de geneeskunde

Geschiedenis van genetica

Genetische aandoeningen werden voor het eerst uitgebreider beschreven rond 1900. In eerste instantie ging dit om aandoeningen waarbij één gen gemuteerd is, maar in 1959 werd trisomie 21 ontdekt en andere chromosomale afwijkingen volgden snel.

Francis Galton, de neef van Charles Darwin, beschreef hoe karakteristieken **multifactorieel** zijn: bijvoorbeeld hoe lang iemand wordt hangt af van meerdere genen en omgevingsfactoren. Inmiddels is het bevestigd dat multifactoriële of polygenetische ziekten een grote bijdrage leveren aan chronische ziekte op de volwassen leeftijd.

Niet alle genetische aandoeningen zijn al vanaf de conceptie aanwezig. Ook tijdens mitose kunnen fouten optreden. Dit is een mogelijke verklaring voor de toename van ziekten met de leeftijd en zelfs het verouderingsproces zelf.

Incidentie is het aantal nieuwe gevallen per 1000 per jaar. **Prevalentie** is het aantal gevallen in totaal per jaar. Frequentie is geen wetenschappelijke term. **Congenitaal** betekent dat de afwijking bij de geboorte al aanwezig is.

Vanaf 1975 kon DNA pas efficiënt geanalyseerd worden, middels *Sanger sequencing*.

Impact van genetische aandoeningen

Pasgeborenen

Een chromosoomafwijking is aanwezig in 40-50% van alle in het eerste trimester. Eén op de vier zwangerschappen volgen in een miskraam, wat betekent dat zeker 10% van alle ontdekte concepties chromosomaal afwijkend is.

Kinderen

Tot 3% van de neonaten heeft minstens één congenitale afwijking. Op de schoolleeftijd zijn genetische afwijkingen verantwoordelijk voor 50% van blindheid, 50% van doofheid en 50% van de ernstige leerafwijkingen.

Volwassenen

Ongeveer 1% van alle maligniteiten ontstaat door een overgeërfde *single*-genafwijking en 5-10% van alle borst- en colonkankers heeft een erfelijke component.

Slim Samengevat!

- Karakteristieken zijn multifactorieel, ze hangen van genen en omgevingsfactoren af;
- Door fouten tijdens de mitose kunnen (genetische) aandoeningen ook op oudere leeftijd optreden;
- Incidentie is het aantal nieuwe gevallen (meestal per 1000) per jaar;
- Prevalentie is het aantal gevallen in totaal per jaar;
- Congenitaal betekent bij de geboorte al aanwezig;
- Bijna de helft van de miskramen komt door een chromosoomafwijking;
- Genetische aandoeningen zijn verantwoordelijk voor veel ziekten, zoals blindheid, doofheid, leerafwijkingen en maligniteiten.

Hoofdstuk 2: Cellulaire en moleculaire basis van overerving

Mutaties

Een **mutatie** is een overerfelijke verandering in genetisch materiaal. Evolutie is afhankelijk van mutaties, maar vaker zorgen mutaties voor ziekten. **Somatische mutaties** (mutaties in ontwikkelde cellen) kunnen voor ziekte zorgen op latere leeftijd, maar zijn niet erfelijk. **Gonadale mutaties** of mutaties in gameten is wel erfelijk.

Typen mutaties

Er zijn meerdere typen mutaties:

- **Substitutie:** de vervanging van een enkele nucleotide door een andere nucleotide. Deze mutatie komt het meeste voor;
 - **Transitie:** hetzelfde 'type' nucleotide wordt ingevoegd (een pyrimidine voor een pyrimidine, dus C of T, of een purine voor een purine, dus A of G);
 - **Transversie:** als een purine wordt vervangen voor een pyrimidine of andersom;
- **Deletie:** het verlies van één of meerdere nucleotiden.
- **Insertie:** de toevoeging van één of meerdere nucleotiden;
 - Soms kunnen grote inserties optreden als een *trinucleotide repeat sequence* uitgebreid wordt. Hoe vaker deze combinatie van drie nucleotiden achter elkaar gekopieerd wordt, hoe instabieler het molecuul wordt en dus hoe meer het zal variëren bij celdeling en overerving. Daarom wordt dit ook wel een **dynamische mutatie** genoemd. De reden achter het ontstaan van *triplet repeat expansions* is niet helemaal bekend, maar kan leiden tot ziekten zoals Huntington.

Structurele effecten van mutaties op eiwitten

Er bestaat ook een indeling van mutaties op basis van het effect op de polypeptide volgorde:

- **Synonieme of stille mutaties** veranderen het polypeptide eindproduct niet, omdat het codon na de mutatie toevallig nog steeds voor hetzelfde aminozuur codeert;
- **Non synonieme mutaties** veranderen het eiwit wel. Deze komen minder vaak voor dan synonieme mutaties. Er zijn drie soorten:
 - **Missense:** er wordt een ander aminozuur ingebouwd:
 - **Nonconservatieve substitutie** leidt tot functieverandering van het eiwit;
 - Bij **conservatieve substituties** weet het eiwit zijn functie te behouden;
 - **Nonsense:** de mutatie leidt tot de generatie van een stopcodon, waardoor de translatie prematuur wordt afgebroken. Het eiwit is dan niet meer functioneel en het RNA wat uit nonsense DNA voortkomt wordt direct afgebroken;
 - **Frameshift:** als niet een meervoud van drie verdwijnt, zal het DNA anders afgelezen worden, omdat het altijd per drie afgelezen wordt. Het leesraam verschuift, ofwel er is sprake van een *frameshift*. Vaak bevat het nieuwe leesraam een prematuur stopcodon en wordt de transcriptie afgebroken.

Mutaties in niet-coderend DNA

Mutaties in promotors en andere regulerende regio's kunnen de genexpressie beïnvloeden.

Splicing mutaties zorgen ervoor dat het DNA niet goed uit elkaar getrokken kan worden voor transcriptie, waardoor coderende regio's overgeslagen kunnen worden (**exon skipping**) of *frameshift* mutaties op kunnen treden in intronen en exonen.

Functionele effecten van mutaties op het eiwit

Er zijn twee globale effecten die een mutatie op een eiwit kan hebben:

- **Loss-of-function** mutaties resulteren in inactiviteit (**hypomorf**) of volledig verlies (**nul allel** of **amorf**) van het product van het gen. Het gevolg:
 - Vaak worden *loss-of-function* mutaties van enzymen autosomaal of X-gebonden recessief overgeërfd, omdat de katalytische activiteit van het normale allel voldoende is om de cellen te laten functioneren;
 - **Dominant-negatieve mutaties** zijn mutaties die zelfs als ze heterozygoot zijn voor functieverlies zorgen, omdat het gemuteerde product ook de functie van het gezonde allel aantast. Deze mutatie komt vooral voor bij structurele eiwitten, zoals het geval bij osteogenesis imperfecta;
 - **Haplo-insufficiëntie** duidt op een heterozygote *loss-of-function* mutatie die meestal voor receptoren coderen, waarbij wel een functieverlies optreedt. Een homozygote mutatie van hetzelfde gen zal een ernstigere uiting hebben.
- **Gain-of-function** mutaties resulteren in een verhoogde expressie van genen of nieuwe functies van het product. Deze worden dominant overgeërfd, en de zeldzame gevallen waarin ze homozygoot optreden (meestal is dit niet levensvatbaar) zijn vaak zeer ernstig en zelfs fataal.

Genotype-fenotype correlatie

De uiting van mutaties kan variëren van geen merkbaar verschil tot letaliteit. Om in kaart te brengen wat de uitingen van een mutatie (genotype) zijn op de karakteristieken van een persoon (fenotype) wordt gekeken naar de **genotype-fenotype correlatie**. Zo zorgt een BRCA1 mutatie bijvoorbeeld voor een verhoogd risico op ovariumkanker en borstkanker.

Slim Samengevat!

- Een mutatie is een foutje in het DNA, dit is erfelijk en speelt een rol bij de pathologie van veel aandoeningen;
- Somatische mutaties zijn mutaties in ontwikkelde cellen, deze zijn niet erfelijk;
- Gonadale mutaties zijn mutaties in gameten, deze zijn wel erfelijk;
- Typen mutaties zijn: substitutie (vervanging van een nucleotide door transitie of transversie), deletie (verlies van een nucleotide) en insertie (toevoeging van een nucleotide);
- Een dynamische mutatie ontstaat door een grote insertie met een *trinucleotide repeat sequence*. Hoe vaker deze combinatie nucleotiden, hoe instabieler het molecuul. Dit kan leiden tot de ziekte van Huntington;
- Andere soorten mutaties zijn: synonieme/stille mutaties (veranderen het eindproduct niet), non synonieme mutaties (veranderen het eindproduct wel, voorbeelden zijn *missense* (mutatie leidt tot ander aminozuur), *nonsense* (mutatie leidt tot stopcodon) en *frameshift* (veranderd leesraam) mutaties);
- Splicing mutatie zorgen dat DNA niet goed uit elkaar gehaald kan worden voor transcriptie waardoor exon *skipping* kan optreden of *frameshift* mutaties;
- Functionele effecten van een mutatie zijn *loss-of-function* (inactiviteit van het gen) of *gain-of-function* (verhoogde expressie van het gen);
- De genotype-fenotype correlatie geeft de uitingen van een mutatie (het genotype) op de karakteristieken van het individu weer.

Oefenvragen

1. H₂O gaat spontaan door het plasmamembraan omdat het wat is?
 - A. Neutraal.
 - B. Polair.
 - C. Klein.
2. Een proton is het allerkleinste geïoniseerde atoom en gaat daarom goed door een fosfolipide bilaag.
 - A. Waar.
 - B. Niet waar.
3. Welke twee stoffen zullen beide makkelijk spontaan door een biologische membraan diffunderen?
 1. Ethanol.
 2. Glycerol.
 3. Ribose.
 4. Glucose.
 - A. 1+2.
 - B. 2+3.
 - C. 3+4.
 - D. 2+4.
 - E. 1+4.
4. Bij welk vetzuur is er één (of meer) knik in de staart te verwachten?
 - A. Verzadigd.
 - B. Onverzadigd.
5. Welke beweging kunnen fosfolipiden in een bilaag niet makkelijk maken?
 - A. Om hun eigen as tollen.
 - B. In het vlak van de monolaag diffunderen.
 - C. Met hun staarten zwaaien.
 - D. Van monolaag wisselen.
6. Omdat planten hun temperatuur niet kunnen reguleren, passen zij de samenstelling van hun celmembranen aan, zodat zij goed blijven functioneren in de verschillende seizoenen. Wat zal er in de winter gebeuren?
 - A. Meer lipiden met onverzadigde koolwaterstof staarten worden ingebouwd.
 - B. Meer lipiden met verzadigde koolwaterstof staarten worden ingebouwd.
 - C. Meer lipiden met langere koolwaterstof staarten worden ingebouwd.
7. Na een actiepotentiaal bereikt de membraan weer de rustpotentiaal omdat:
 - A. Voltage-gated Na-kanalen dicht gaan.
 - B. Voltage-gated Na-kanalen inactief worden.
 - C. Voltage-gated K-kanalen dicht gaan.
 - D. Voltage-gated K-kanalen open gaan.
 - E. Na/K pomp tijdelijk alleen Kalium naar binnen pompt.
8. Wat is het ligand van het ligand-gevoelige K⁺-kanaal in de plasmamembraan van de bètacel?
 - A. ATP.
 - B. Ca²⁺.
 - C. Glucose.
 - D. Insuline.

Antwoorden oefenvragen

1. C: Het plasmamembraan is opgebouwd uit een fosfolipide dubbellaag, die grotendeels hydrofoob is in het midden. Dit hydrofobe midden van de lipidedubbellaag vormt een barrière voor de meeste polaire en geladen moleculen. Echter, kleine moleculen kunnen vaak spontaan door de membranen diffunderen, zelfs als ze polair zijn.
2. B: Een proton is het allerkleinste geïoniseerde atoom. Het is een waterstofatoom dat zijn enige elektron heeft verloren, waardoor alleen een enkel positief geladen proton overblijft. Ondanks zijn kleine formaat gaat een proton niet gemakkelijk door een fosfolipidenlaag vanwege de lading.
3. A: De doorlaatbaarheid van stoffen door een biologische membraan hangt af van verschillende factoren, waaronder de grootte van de moleculen, hun polariteit, en hun oplosbaarheid in lipiden. *Ethanol* is een kleine, enigszins polaire molecule die goed oplosbaar is in zowel water als lipiden. Vanwege zijn kleine formaat en gedeeltelijk hydrofobe aard kan ethanol gemakkelijk door de fosfolipide bilaag diffunderen. *Glycerol* is een kleine, polaire molecule die iets groter is dan ethanol, maar nog steeds klein genoeg om door het membraan te diffunderen. Hoewel het polair is, kan het door de membranen diffunderen omdat het relatief klein is en waterstofbruggen kan vormen.
4. B: *Verzadigde vetzuren* hebben geen dubbele bindingen tussen de koolstofatomen in de keten. Alle koolstofatomen zijn verzadigd met waterstofatomen, waardoor de keten recht en lineair is. Hierdoor zijn verzadigde vetzuren meestal recht zonder knikken. *Onverzadigde vetzuren* bevatten één of meer dubbele bindingen tussen de koolstofatomen in de keten. Deze dubbele bindingen veroorzaken knikken (of buigingen) in de keten. Een enkelvoudig onverzadigd vetzuur heeft één dubbele binding en dus één knik, terwijl meervoudig onverzadigde vetzuren meerdere dubbele bindingen en daardoor meerdere knikken hebben.
5. D: Van monolaag wisselen (flip-flop) is de beweging waarbij een fosfolipide van de ene monolaag naar de andere monolaag van de dubbellaag beweegt. Deze beweging is energetisch ongunstig en komt zeer zelden voor zonder de hulp van speciale enzymen. De hydrofiele kop van het fosfolipide moet door de hydrofobe kern van de dubbellaag bewegen, wat een aanzienlijke energiebarrière vormt.
6. A: Onverzadigde koolwaterstofstaarten bevatten dubbele bindingen, wat zorgt voor knikken in de staarten. Deze knikken verhinderen dat de lipiden dicht op elkaar worden gepakt, waardoor het membraan vloeibaarder blijft bij lagere temperaturen. Dit is cruciaal om de functie en flexibiliteit van het celmembraan te behouden wanneer de omgevingstemperatuur daalt.
7. D: Voltage-gated K-kanalen die open gaan is de primaire oorzaak van repolarisatie. Wanneer de voltage-gated K⁺-kanalen open gaan, beginnen K⁺-ionen de cel te verlaten. Dit verplaatst de positieve ladingen uit de cel, waardoor de membraanpotentiaal negatiever wordt en terugkeert naar het rustpotentiaal.
8. A: In bètacellen wordt ATP geproduceerd als reactie op verhoogde glucoseconcentraties. Wanneer de intracellulaire ATP-niveaus stijgen, binden ATP-moleculen aan de K_{ATP}-kanalen. Deze binding sluit de kanalen, wat leidt tot depolarisatie van het plasmamembraan.

Nawoord

Benieuwd naar de hele samenvatting? Ontdek het aanbod op onze website!

Nog meer zelfvertrouwen nodig voor je examen? Overweeg een abonnement en krijg één maand gratis! Zo krijg je alles automatisch op de mat geleverd en uiteraard in onze Slim Academy app. Zo bespaar je al snel meer dan 50% ten opzichte van losse samenvattingen.

Ga naar www.slimacademy.nl en selecteer je opleiding en jaar voor meer informatie.

 **Tip:** Gebruik de code **STARTSLIM** op SlimAcademy.nl en ontvang je **eerste maand gratis** bij een abonnement! Deze code is geldig t/m 30 september 2025.

Met al onze samenvattingen kan je nu ook gebruik maken van de handige functionaliteiten van onze app:

- Zoeken door al je samenvattingen
- Notities maken
- Tekst highlighten/markeren
- Feedback of fouten meteen doorgeven aan de auteur
- Oefenen met open en gesloten vragen en je eigen score berekenen
- Vakken afronden en je behaalde cijfer toevoegen

Ga naar app.slimacademy.nl of download de Slim Academy app om van start te gaan!

Vragen? Feedback? Bij ons werken?

Whatsapp ons via 06 81 60 19 60, mail naar klantenservice@slimacademy.nl of join de Whatsappgroep hieronder om je medestudenten om hulp te vragen!

Blijf verder op de hoogte via TikTok of Instagram **@SlimAcademy.nl** of bezoek onze website.

We wensen je veel succes met studeren en bij 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



Let op: Nadruk en het delen van de samenvatting met derden is uiteraard verboden. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Gebruik het daarom als aanvulling op de stof, niet als vervanging.