PROFESSIONELE BACHELOR IN HET ONDERWIJS
SECUNDAIR ONDERWIJS

Biologie 3

Deel 3: Erfelijkheid

Auteurs: Caroline Hammels & Hilde Rutten

Lector: Caroline Hammels

Academiejaar 2015-2016

Inhoud

Hoofdstuk 1: Nucleïnezuren……5
1 Inleiding 5
2 Samenstelling van nucleïnezuren 6
3 Structuur van DNA 6
4 Replicatie van DNA 8
5 Celdelingen 9
5.1 Mitose of gelijkheidsdeling 11
5.2 Meiose of reductiedeling of halveringsdeling 13
6 Structuur van RNA 17
7 De eiwitsynthese 18
7.1 Transcriptie: de eerste stap in de eiwitsynthese 19
7.2 De genetische code 19
7.2.1 Een code met drieletterwoorden……19
7.2.2. Eigenschappen van de genetische code……20
7.3 Translatie: de tweede stap in de eiwitsynthese 21
7.3.1 Structuur en functie van een ribosoom……21
7.3.2. Stap 1: vorming van een startcomplex……22
7.3.3 Stap 2: opbouw van een polypeptideketen……..22
7.3.4. Stap 3: einde van translatie en opvouwen van de polypeptideketen……..23
7.3.5 Vorming van polysomen……..23
Hoofdstuk 2: Erfelijkheid……25
1 Inleiding 25
1.1 Chromosomen 25
1.2 Gen en genlocus 27
1.3 Genotype en fenotype 28
1.4 Dominant, recessief of intermediair dominant 29
1.5 Het werk van Mendel 29

2 Monohybride kruisingen 30

2.1 Monohybride kruising met dominant-recessieve overerving 31
2.2 Monohybride kruisingen met intermediaire overerving 33
2.3 Monohybride kruisingen met codominante overerving 33

3 Dihybride kruisingen en de derde wet van Mendel 34
4 Afwijkingen op de wetten van Mendel 35

4.1 Monohybride kruisingen met multiple allelen 35
4.2 Monohybride kruisingen met letale allelen 36
4.3 Cryptomerie 36
4.4 Polygenie 37
4.5 Overerving van geslachtsgebonden kenmerken 38
4.6 Gekoppelde genen en crossing-over 38

5 Stamboomonderzoek en - analyse 41
6 Veranderingen in erfelijke eigenschappen 42

6.1 Nieuwe eigenschappen door modificaties 42
6.2 Nieuwe eigenschappen door mutaties? 43

6.2.1 Oorzaken van mutaties 43
6.2.2 .Soorten mutaties 44
6.2.3 .Mutaties en het ontstaan van kanker 50

De student kan:

- *Alle vetgedrukte begrippen uit de cursustekst in eigen woorden verklaren.*
- *enkele situaties opnoemen waarin het relevant is enige kennis te hebben van erfelijkheidsleer en situaties noemen waarin het relevant is om genetisch advies in te winnen en in dit verband vormen van prenataal onderzoek beschrijven*
- *met voorbeelden het begrip erfelijkheid illustreren*
- *toelichten dat individuen informatie over erfelijke eigenschappen overdragen op hun nakomelingen en welke rol chromosomen en geslachtscellen hierbij spelen*
- *de mitose- en meiosedeling beschrijven en met elkaar vergelijken*
- *het verband tussen chromosomen, celdeling en karyotype aangeven en het belang van de reductiedeling inziet*
- *de wetten van Mendel afleiden uit resultaten van zijn proeven.*
- *de resultaten van mono- en dihybride kruisingen symbolisch voorstellen en verklaren vanuit de chromosomentheorie.*
- *een inhoud geven aan de begrippen letale allelen, multiple allelen, polygenie en cryptomerie.*
- *uit de resultaten van experimenten van Morgan en uit genenkaarten afleiden dat sommige genen gekoppeld zijn en aan de hand van begrippen overkruising (crossing-over) en recombinatiefrequentie het opstellen van genenkaarten kan toelichten.*
- *afleiden hoe het geslacht erfelijk bepaald wordt.*
- *het begrip geslachtsgebonden erfelijkheid omschrijven en verklaren.*
- *de erfelijkheidswetten toepassen door het oplossen van denkvragen die handelen over reële voorbeelden van overerving, waaronder ook voorbeelden bij de mens.*
- *conclusies trekken uit gegevens bij kruisingen over het genotype en fenotype van ouders en/of hun directe nakomelingen*
- *een verband leggen tussen mutaties, mogelijke oorzaken ervan en erfelijke afwijkingen*
- *toelichten dat onder andere bepaalde stoffen en straling invloed kunnen hebben op de frequentie waarmee mutaties plaatsvinden*
- *meer begrip en kennis opdoen over de eigenschappen en effecten van sommige erfelijke aandoeningen*
- *inzicht verwerven in nieuwe technologieën voor genlocatie, prenatale diagnostiek,…*

Hoofdstuk 1: Nucleïnezuren

1 Inleiding

Onze erfelijke informatie wordt bepaald door **genen** die op de **chromosomen** liggen. Genen zijn stukken DNA. De erfelijke informatie van het DNA is de handleiding voor het vervaardigen van eiwitten, de **eiwitsynthese**. Als een eiwit gesynthetiseerd is, zeggen we dat het gen tot expressie gekomen is. Door **genexpressie** wordt de erfelijke informatie in het DNA omgezet in een fenotypisch kenmerk van een organisme. Dat kan een uiterlijk waarneembaar kenmerk van een organisme zijn. Maar ook de productie van een enzym dat een stofomzetting katalyseert, noemen we een fenotypisch kenmerk. Bij de meeste organismen, van eenvoudige bacteriën tot de mens, gebeurt de genexpressie volgens hetzelfde mechanisme. Dat mechanisme is zo fundamenteel voor het leven, dat we spreken van het **centrale dogma van de moleculaire biologie**. Dat dogma luidt als volgt: van de basensequentie in een DNA-fragment (= gen) wordt een afdruk gemaakt in de vorm van een RNA-molecule; op zijn beurt geeft die RNA-molecule aan, welke aminozuren elkaar zullen opvolgen in het te synthetiseren eiwit. De algemene informatiestroom is dus als volgt: Van DNA → via RNA → naar eiwit.

Eiwitten bepalen in sterke mate de structuur en werking van afzonderlijke cellen en dus ook van het hele organisme. Enkel voorbeelden van eiwitten en hun functies:

- actine en myosine zijn bouwelementen in spiervezels, die zorgen voor spiercontractie
- keratine is een bouwelement in huid en nagels, dat stevigheid geeft
- antistoffen hebben een afweerfunctie
- hormonen hebben een regelende werking
- membraaneiwitten hebben een receptor- en transportfunctie

Maar laten we beginnen bij het begin en eerst wat dieper ingaan op een groep biomoleculen die we in het 1ste jaar links hebben laten liggen: de **nucleïnezuren**. Nucleïnezuren zijn ketenvormige macromoleculen die als functie hebben genetische informatie op te slaan en door te geven bij de celdeling en bij de voortplanting. Deze erfelijke informatie is bepalend voor de aard van het levend organisme.

Er zijn twee soorten nucleïnezuren, elk met een specifieke samenstelling:

- DNA = desoxy-ribo-nucleinic acid = desoxy-ribo-nucleïnezuur
- RNA = ribo-nucleinic acid = ribo-nucleïnezuur

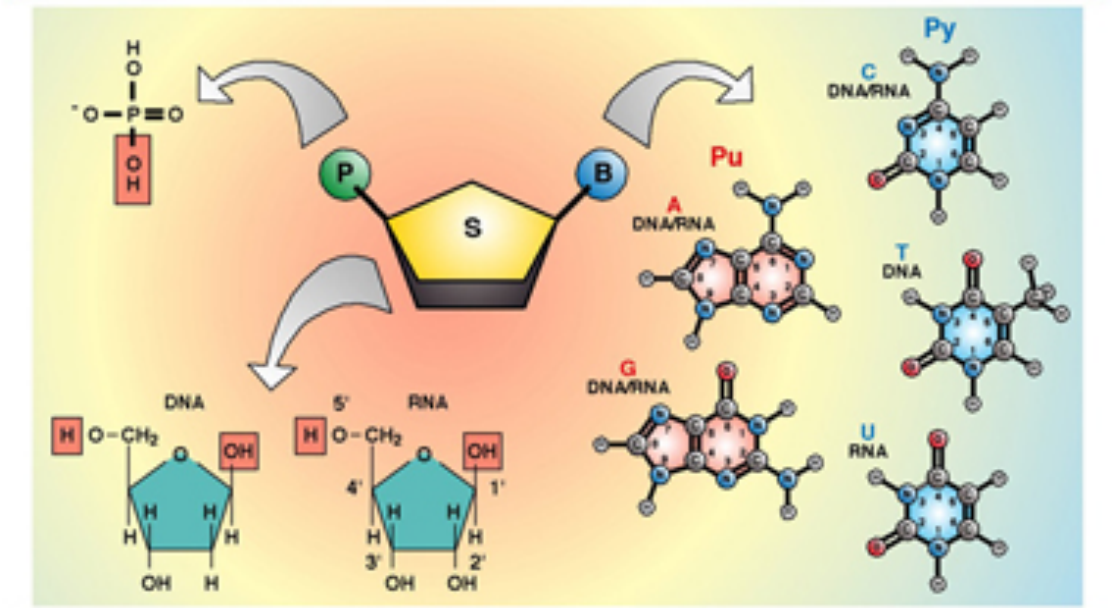
DNA komt hoofdzakelijk voor in de celkern, het vormt het bestanddeel van het chromatine dat bij de celdeling zichtbaar wordt als chromosomen. RNA wordt in de kern gevormd maar verlaat deze snel en komt hoofdzakelijk voor in het cytoplasma, maar ook de kern bevat het in geringe hoeveelheden. Het komt ook voor in de chloroplasten, de ribosomen en de mitochondriën.

2 Samenstelling van nucleïnezuren

Nucleïnezuren zijn macromoleculen opgebouwd uit een groot aantal bouwstenen, de nucleotiden. Elk nucleotide bestaat uit 3 moleculen:

- Fosfaatgroep (P)
- Pentosesuiker (S): ribose (R) bij RNA of desoxyribose (D) bij DNA
- Organische stikstofhoudende heterocyclische base:
  bij RNA: adenine (A), guanine (G), cytosine (C) en uracil (U)
  bij DNA: adenine (A), guanine (G), cytosine (C) en thymine (T)

Op de suiker wordt de base (met OH van C1') en de fosfaatgroep (met OH van C5') gebonden. (Nummering van de koolstofatomen van de suiker met ' om onderscheid te maken met de koolstofatomen van de base.)



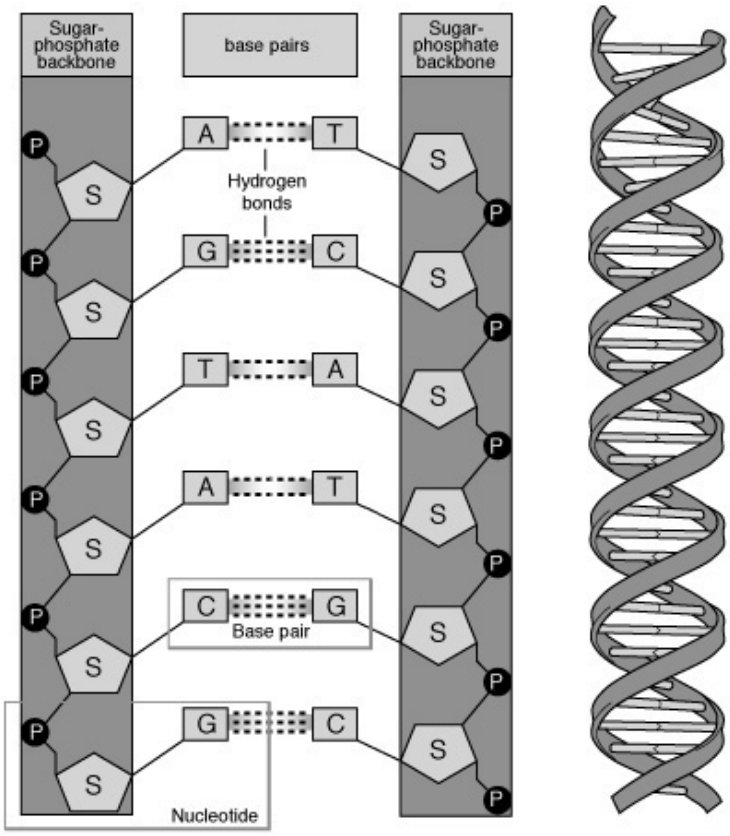
Figuur 1: Structuur van een nucleotide.

De fosfaatgroep van het volgende nucleotide bindt met de OH van C3' van het vorige nucleotide. Het begin van een nucleïnezuur is steeds aan de vrije fosfaatgroep op C5', het einde aan de vrije C3' van de suiker.

3 Structuur van DNA

James Watson en Francis Crick stelden in 1953 een ruimtelijke structuur voor DNA voor. In 1962 kregen ze hiervoor de Nobelprijs. Een DNA-molecule bestaat uit twee polynucleotideketens die tegengesteld t.o.v. elkaar liggen (het begin van de ene keten ligt tegenover het einde van de andere keten). De fosfaatgroepen zijn steeds naar buiten gekeerd, terwijl de basen aan de binnenkant zitten. De 2 ketens worden ter hoogte van elke pentose aan elkaar gehouden door basenparing (waterstofbruggen): adenine en thymine door 2 H-bruggen; guanine en cytosine door 3 H-bruggen. Deze specifieke basenparing houdt in dat de ene keten **complementair** is aan de andere keten. De tweede streng is dus als het ware het negatief van de eerste. De twee ketens zijn spiraalvormig om elkaar gewonden en vormen een **dubbele helix** rond een denkbeeldige as, waarbij de diameter steeds constant is.

Indien één of meerdere basenparen anders gekoppeld zijn, of indien de volgorde van één of meerdere basenparen verschilt, krijgt men een structureel verschillend DNA-molecule. Het is dan ook zonder meer duidelijk dat op die manier een onvoorstelbaar groot aantal DNA-moleculen kan bekomen worden.



Figuur 2: Structuur van DNA

DNA-moleculen zijn aanzienlijk langer dan eiwitmoleculen. De totale lengte van de DNA-moleculen in elke cel is ongeveer twee meter, de dikte van het molecule is 2 miljoensten van een mm (cel zelf: enkele honderdsten van een mm). Het DNA wordt in de celkern zeer sterk opgewonden rond speciale eiwitten (**histoneiwitten**) zodat een soort kralensnoer ontstaat. Deze is dan weer schroefvorming gewonden, zoals de draad aan de hoorn van een telefoon; op die manier ontstaan chromatinedraden. Als de cel zich deelt vormen de **chromatinedraden** brede lussen, dor opeenvolgende contracties worden uiteindelijk de **chromosomen** gevormd. Elk chromosoom bestaat maar uit één enkele gecondenseerd en gespiraliseerd molecule DNA.

Het belang van DNA in de cel hangt samen met het feit dat het alle informatie bevat die nodig is voor de regeling van het celmetabolisme. Onze erfelijke eigenschappen worden bepaald door genen die op de chromosomen liggen. **Genen** zijn stukken DNA die van elkaar verschillen door het aantal basenparen, de soort basenparen, de opeenvolging van basenparen en de koppeling van de basen in de basenparen. Een mens heeft ca. 3 miljard basenparen: de volgorde van de basen op een DNA-keten bepaalt welke specifieke eiwitten de cel kan vormen en is dus de code van de erfelijke informatie (of het geheel van erfelijke eigenschappen van een organisme)

Het **Human Genome Project** of HGP is een onderzoeksproject dat werd opgestart in 1990 in de VS, in het begin onder de leiding van James Watson. Men had eerst een termijn van 15 jaar voorzien om het project uit te voeren, maar na 13 jaar, in februari 2003, was het werk in grote mate afgerond. De belangrijkste bijdrage werd geleverd door de VS maar ook andere landen, zoals het Verenigd Koninkrijk, Japan, Frankrijk, Duitsland en China, hebben aan het HGP meegewerkt. De doelstellingen van het HGP waren:

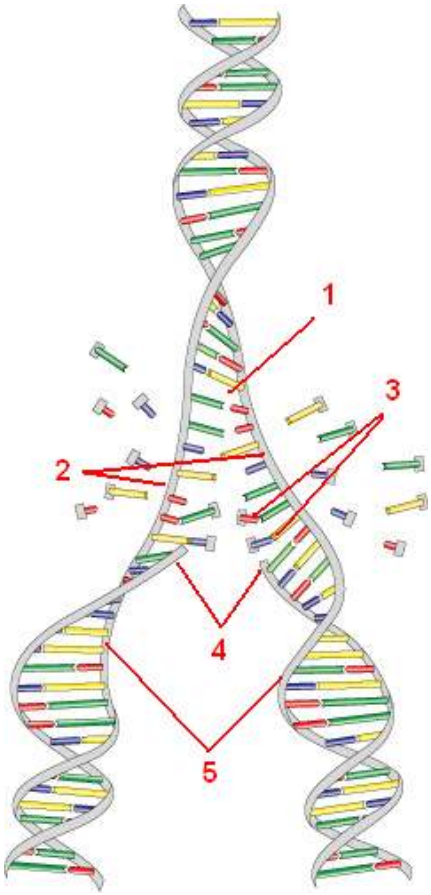
- sequentie bepalen van de 3 miljard basen in het menselijk genoom
- informatie opslaan in een gegevensbank en openbaar toegankelijk maken voor verder biologisch onderzoek
- genen van de mens identificeren.

De eerste twee doelstellingen werden bereikt, maar men is nog altijd bezig met de identificatie van de menselijke genen. Het HGP leidde tot enkele verrassende uitkomsten:

- menselijk DNA vertoont overeenkomsten met dierlijk, plantaardig en bacterieel DNA
- de mens heeft veel minder genen dan vroeger werd gedacht, zo'n 25 000 tot 30 000 i.p.v. 100 000.
- het DNA verschilt van mens tot mens ongeveer 0,1% (= 3.106 basen)
- veel erfelijke eigenschappen zijn niet monogeen (= door een enkel gen bepaald), maar worden bepaald door netwerken van op elkaar inwerkende genen
- De eeuwige vraag is gebleven: voor hoeveel % worden we bepaald door onze genen en voor hoeveel % door onze omgeving (= **nature-nurturedebat** = aanleg-opvoedingsdebat)?

4 Replicatie van DNA

Bij de celdeling moet de cel in staat zijn om de erfelijke informatie van de moedercel aan de dochtercellen door te geven. Daartoe kopieert of verdubbelt het DNA zichzelf voor de cel zich deelt, dit noemt men **DNA-replicatie**. Uit deze twee identieke DNA-moleculen ontstaan dan, in een latere fase van de celdeling, door contractie en spiralisatie, twee **chromatiden** of dochterchromosomen, die samen één **chromosoom** vormen. Tijdens de celdeling krijgt elke dochtercel één chromatide van elk chromosoom. Het volledige pakket erfelijke informatie wordt zo dus ongewijzigd doorgegeven.



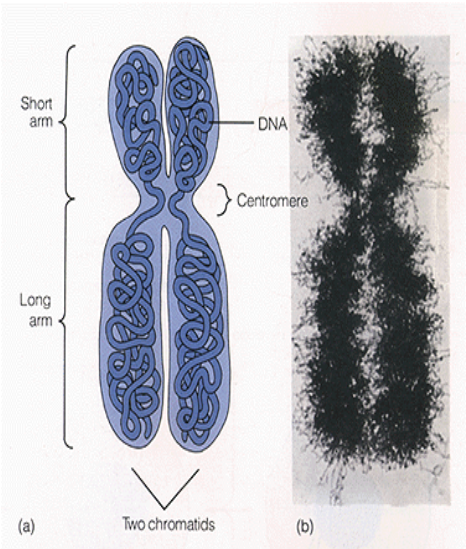
De twee strengen van de DNA-helix maken zich eerst los door het verbreken van de waterstofbruggen tussen de basenparen (te vergelijken met het openen van een ritssluiting). De basen missen nu hun partnerbase. (1 en 2) Op de losse strengen 'klikken' nu de passende nucleotiden vast: elke base bindt met een nieuw nucleotide dat de complementaire base draagt. Deze nucleotiden komen vrij voor in het cytoplasma. Door de poriën van de kernmembraan migreren de nucleotiden naar het kernplasma, waar de replicatie gebeurt. (3) Onder invloed van het enzym **DNA-polymerase** verbinden de aangevoerde nucleotiden zich in de juiste volgorde (terwijl de oorspronkelijke DNA-keten steeds verder wordt geopend). Deze binding met nieuwe nucleotiden gebeurt op beide enkele strengen. Zo ontstaan geleidelijk twee nieuwe moleculen die identiek zijn aan de originele. Uit deze twee identieke DNA-moleculen ontstaan dan, in een latere fase van de celdeling, door contractie en spiralisatie, twee chromatiden of dochterchromosomen, die samen één chromosoom vormen. (4)

Figuur 3: DNA-replicatie

Tijdens de celdeling krijgt elke dochtercel één chromatide van elk chromosoom. Het volledige pakket erfelijke informatie wordt dus ongewijzigd doorgegeven.

5 Celdelingen

Iedere cel in een organisme is omgeven door een celmembraan waarbinnen het cytoplasma en een celkern gelegen zijn. Bij microscopisch onderzoek ziet men in de celkern een aantal fijnkorrelige, donkere vlekjes. Dit zijn de zogenaamde chromatinedraden die de erfelijke informatie bevatten.



Het is nochtans onder de vorm van chromosomen dat het erfelijk materiaal het best gekend is. Wanneer de cel zich klaarmaakt om te delen verkorten en verdikken de chromatinedraden tot chromosomen. Voor de eigenlijke celdeling wordt er eerst een kopie gemaakt van elke chromatinedraad (= DNA-streng). De bedoeling is dat de twee cellen die uit de deling zullen ontstaan, ieder over dezelfde erfelijke informatie beschikken. Beide kopieën van elke DNA-streng hangen nog op één plaats aan elkaar vast. Men noemt deze bindingsplaats het **centromeer**, en de twee identieke chromatinedraden worden chromatiden of dochterchromosomen genoemd.

Figuur 4: Chromosoom opgebouwd uit twee chromatiden.

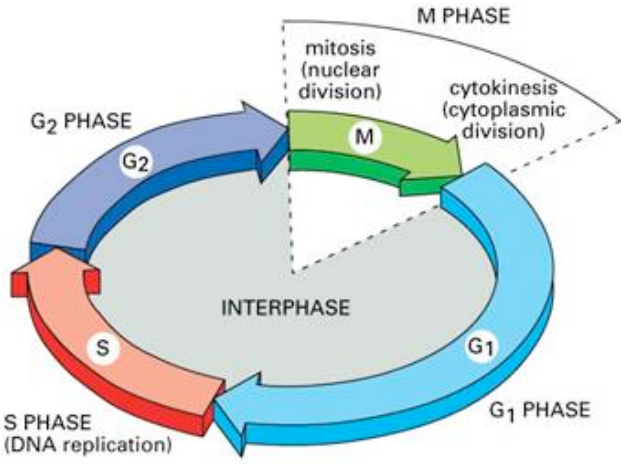
Als men de chromosomen van een organisme rangschikt naar lengte en vorm, blijkt dat ze telkens (uitgezonderd de geslachtschromosomen!) twee aan twee aan elkaar gelijk zijn. Ze komen in paren voor en zijn dus even in aantal. Men spreekt van **homologe chromosomen**. De beide chromosomen van een homoloog paar bevatten de informatie voor dezelfde erfelijke eigenschappen (bv. oogkleur, vorm van de neus, wimperlengte, bloedgroep). Mensen hebben ieder chromosoom, en dus ook de genen die op de chromosomen liggen, twee keer. Genen kunnen verschillende vormen hebben. De vorm van een gen noemt men een **allel** (meervoud = allelen). Voorbeeld: mensen hebben een gen dat al dan niet informatie bevat voor het aanmaken van een enzym dat ervoor zorgt dat je je tong kan dubbel vouwen (= tongrollen). Je kan het allel voor tongrollen of het allel voor niet-tongrolllen hebben.

Alle meercellige organismen ontstaan uit een ééncellig stadium. Groei is enkel mogelijk doordat er nieuwe cellen gevormd worden. De vorming van nieuwe cellen berust op de deling van bestaande cellen. Elke celdeling start met een deling van de kern (= **kerndeling**) en wordt gevolgd door de deling van het cytoplasma.

Er worden 2 types van celdeling onderscheiden: de **mitose** of **gelijkheidsdeling** en de **meiose** of **reductiedeling**. De hele levensloop van een cel, vanaf het moment waarop hij gevormd wordt tot aan het moment dat hij zich deelt, noemen we de **celcyclus**.

De celcyclus bestaat uit 4 fasen:

- de G1- fase: de cel groeit doordat de hoeveelheid cytoplasma toeneemt. Er worden grote hoeveelheden nieuwe eiwitten gemaakt en nieuwe celorganellen, zoals mitochondriën en endoplasmatisch reticulum, opgebouwd.
- de S-fase: dit is de synthesefase. Hier wordt het DNA van de cel verdubbeld zodat er uiteindelijk 2 kopieën van elk chromosoom zijn. De cel groeit door.
- de G2-fase: de cel blijft groeien door toename van cytoplasma en het maken van nieuwe eiwitten. De G in de naam G1- en G2-fase staat voor het Engelse ‘gap’, aangezien het onderbrekingen van de DNA-synthese betreft.
- de M-fase: deze bestaat uit de mitose. De mitose verloopt in een aantal stappen die verder besproken worden.



Figuur 5: Fasen van de celcyclus (Bron: members.home.nl/larsbosboom/celcyclus.htm)

De G1- fase, S-fase en G2-fase samen worden ook wel de **interfase** genoemd. De duur van de interfase kan erg variëren. Zo delen huidcellen zich over het algemeen één keer per maand maar bij het herstellen van een wonde kunnen ze zich binnen een dag delen.

5.1 Mitose of gelijkheidsdeling

Door mitose ontstaan uit één cel (=moedercel) twee nieuwe cellen met hetzelfde aantal chromosomen als de moedercel. Er ontstaan dus twee dochtercellen met elk weer 2n chromosomen. Mitose wordt, zoals al eerder gezegd werd, altijd voorafgegaan door een interfase. Tijdens deze fase wordt het DNA-materiaal (= chromatine) verdubbeld door DNA-replicatie. Op die manier ontstaat uit elk DNA-molecule twee identieke DNA-moleculen. De replicatie is nodig omdat anders na de deling elke dochtercel maar de helft van het erfelijk materiaal zou hebben van de moedercel.

Alhoewel mitose een continu verschijnsel is, delen we deze toch op in vier fasen:

PROFASE
De chromatinedraden gaan zich in deze fase opvouwen in spiralen waardoor ze veel compacter worden en ze onder de microscoop als chromosomen zichtbaar worden. Elk chromosoom bestaat uit twee armen, de chromatiden. De twee chromatiden van ieder chromosoom zijn morfologisch en chemisch identiek, het zijn immers 2 identieke DNA-moleculen. Ze zijn over het grootste deel van hun lengte van elkaar gescheiden, alleen ter hoogte van het centromeer zijn ze met elkaar verbonden. De chromatiden liggen in deze fase zo dicht naast elkaar dat ze vaak niet afzonderlijk waarneembaar zijn. De kernmembraan en het kernlichaampje verdwijnen. Het centrosoom, een bolvormig lichaampje in de buurt van de kern (enkel bij dierlijke cellen!), deelt zich in twee. De twee delen van het centrosoom verwijderen zich van elkaar en gaan de spoelfiguur vormen. Bij hogere planten ontstaan twee poolkapjes (celplasma dat zich opstapelt aan de polen) waartussen de spoelfiguur wordt gevormd. Elk centrosoom (lees:poolkapje) zal één pool van de spoelfiguur vertegenwoordigen. Tussen beide worden er fijne draadjes gevormd, de spoeldraden.

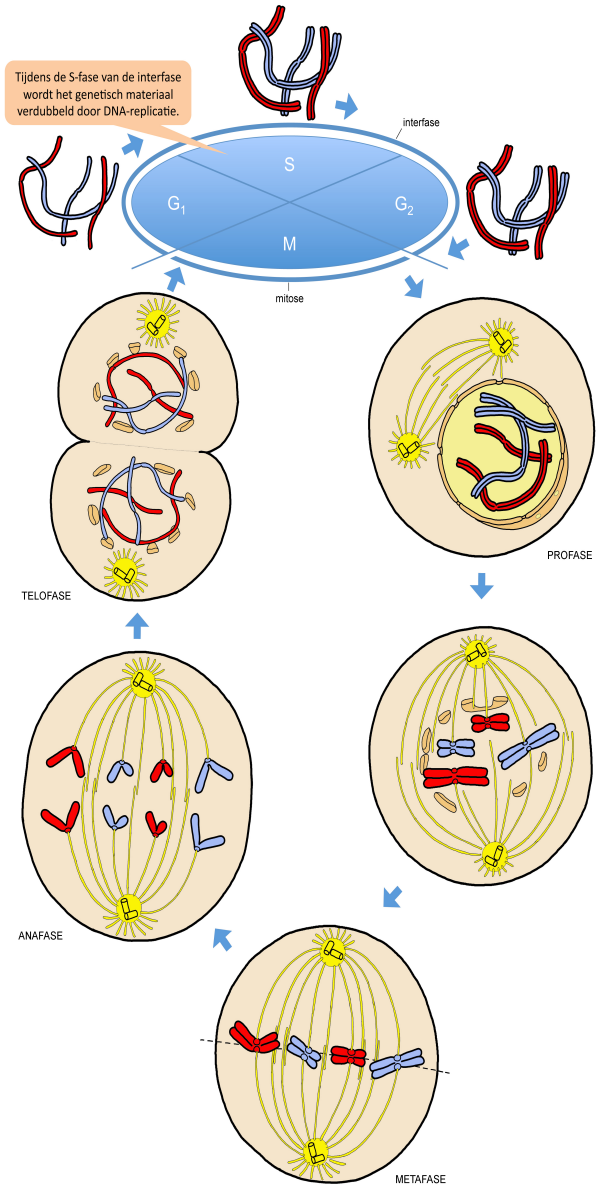
METAFASE
Tijdens de metafase bewegen de chromosomen zich naar het midden van de spoelfiguur, het evenaarsvlak. De chromosomen rangschikken zich in het evenaarsvlak: het centromeer van ieder chromosoom ligt precies in het evenaarsvlak, terwijl de beide chromatiden van elk chromosoom naar een tegengestelde pool van de spoelfiguur zijn gericht. Hierdoor zien de chromosomen eruit als een X. De chromosomen zijn ter hoogte van hun centromeer door trekdraden verbonden met de twee centrosomen en daarnaast zijn er ook glijdraden die van centrosoom tot centrosoom lopen.

ANAFASE
Tijdens de anafase gaan de 2 chromatiden van elk chromosoom uit elkaar wijken en het centromeer deelt zich. De trekdraden worden korter waardoor elk chromatide zich naar één pool beweegt.

TELOFASE
De chromatiden bewegen zich verder naar de polen toe. Elk chromatide is nu te beschouwen als een volwaardig chromosoom.
Zijn de chromosomen aan de polen aangekomen dan vormt zich een nieuw kernmembraan en het kernlichaampje verschijnt opnieuw. De chromosomen zullen despiraliseren en overgaan tot chromatine. De spoelfiguur verdwijnt. Na de kerndeling begint de eigenlijke

celdeling. Bij dierlijke cellen snoert het cytoplasma zich in ter hoogte van het evenaarsvlak en ontstaan er twee min of meer identieke dochtercellen. Bij plantaardige cellen wordt er tussen de twee kernen een middenlamel gevormd. Hiertegen wordt cellulose afgezet, zodat er een nieuwe celwand ontstaat die de cel in tweeën deelt.

Uit de moedercel zijn twee dochtercellen ontstaan, elk met hetzelfde aantal chromosomen als de moedercel, dus met exact dezelfde erfelijke informatie. Mitose duurt vrij kort t.o.v. de hele celcyclus (interfase + mitose), die van 20' tot enkele weken kan duren. Bij de mens duurt een mitotische deling ongeveer 1 uur. Tien achtereenvolgende delingen geven het ontstaan aan 2^{10} = 1024 cellen: uit de bevruchte eicel ontstaan 2 dochtercellen (tweecellig stadium); daarna ontstaat op dezelfde manier het viercellig stadium, het achtcellig stadium, …



Figuur 6: De celcyclus – Verloop van de mitose weergegeven voor een hypothetische dierlijke cel met vier chromosomen. (Bron: De wetenschap van het leven)

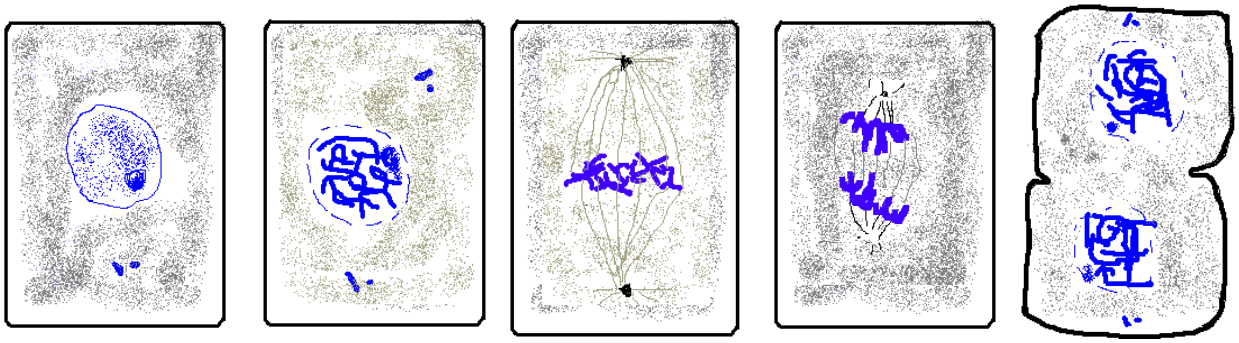
Er zijn verschillende factoren die de celdelingsactiviteit beïnvloeden, zowel inwendige als uitwendige. Een cel kan wel in omvang toenemen, maar haar groeimogelijkheden zijn

beperkt. Het volume neemt veel sneller toe dan het buitenoppervlak. Bij een bepaalde verhouding van volume/oppervlak wordt het oppervlak gewoon te klein om de aanvoer van voedingsstoffen en de afvoer van afvalstoffen bij te houden. Daarom gaat een cel zich delen en uitgroeien tot een meercellig organisme. Ook groeifactoren en groeiremmers o.a. enzymen, beïnvloeden de celdeling. Dit zijn voorbeelden van inwendige factoren die de celdeling beïnvloeden. De temperatuur, voeding, giftige stoffen, hormonen… zijn uitwendige factoren die de celdeling beïnvloeden. Ingrijpen in de celcyclus is van groot belang bij de behandeling van kankers. **Tumoren** zijn celwoekeringen waarvan de cellen een abnormale delingsactiviteit hebben. Naast behandeling met ioniserende straling (die het DNA van de cellen beschadigen) worden tumoren bestreden met cytostatica (chemotherapie) die inwerken op de celcyclus. Zo remmen bepaalde antibiotica de DNA-synthese. Maar deze mitoseremmers remmen ook de andere snel delende cellen in het lichaam zoals die van het beenmerg. Daarom wordt steeds gezocht naar nieuwe cytostatica die alleen de kankercellen afremmen.

MITOSE – SAMENGEVAT

Interfase → **profase** → **metafase** → **anafase** → **telofase**

duur: 20 min. tot enkele weken



5.2 Meiose of reductiedeling of halveringsdeling

Meiose is een speciale vorm van kerndeling die nodig is voor de geslachtelijke voortplanting van organismen. Meiose wordt ook wel **reductiedeling** of **halveringsdeling** genoemd omdat na meiose cellen ontstaan met maar de helft van het oorspronkelijke aantal chromosomen. Indien deze halvering van het aantal chromosomen niet zou gebeuren, dan zou het aantal chromosomen in elke volgende generatie verdubbelen. Door meiose blijft het aantal chromosomen bij iedere generatie constant. Uit één **diploïde** cel met 2n chromosomen ontstaan 4 nieuwe **haploïde** cellen met n chromosomen. Deze nieuwe cellen zijn meestal geslachtscellen of **gameten**. Bij dieren worden op deze manier zaadcellen en eicellen gevormd in teelballen en eierstokken. Bij bloemplanten worden eicellen gevormd in het vruchtbeginsel en stuifmeelkorrels in de helmknoppen. Als twee geslachtscellen met n chromosomen samensmelten ontstaat er weer een cel met het normale aantal van 2n chromosomen.
De stappen van meiose lijken erg op die van mitose. Ook meiose wordt voorafgegaan door een interfase, waarin de chromosomen verdubbeld worden. Een groot verschil is dat meiose bestaat uit twee opeenvolgende kerndelingen: meiose I en meiose II.

MEIOSE I: PROFASE I
Net als tijdens de mitose gaan de chromatinedraden zich opvouwen in spiralen waardoor ze veel compacter worden en ze onder de microscoop als chromosomen zichtbaar worden. Ieder chromosoom bestaat uit twee chromatiden die ter hoogte van het centromeer verbonden zijn met elkaar. Anders dan bij mitose, gaan homologe chromosomen héél dicht naast elkaar liggen én ze kunnen dan stukken DNA met elkaar uitwisselen. Dit heet crossing-over. Hierdoor zijn zelfs de chromatiden van één chromosoom niet langer identiek. De kernmembraan en het kernlichaampje verdwijnen en er wordt een spoelfiguur gevormd.

MEIOSE I: METAFASE I
Net als tijdens de mitose bewegen de chromosomen zich naar het evenaarsvlak. Anders dan bij mitose, rangschikken de homologe chromosomen zich twee aan twee in het evenaarsvlak.

MEIOSE I: ANAFASE I
Anders als tijdens de mitose worden niet de chromatiden van elk chromosoom, maar wel de homologe chromosomenparen uit elkaar getrokken en de chromosomen bewegen naar de tegenovergestelde polen door het verkorten van de trekdraden.

MEIOSE I: TELOFASE I
Elke pool van de cel heeft nu de helft van het oorspronkelijk aantal chromosomen (n). Bij sommige soorten wordt in deze fase weer een kernmembraan gevormd. Bedenk goed dat de chromosomen verdubbeld zijn en dus op dit moment nog steeds bestaan uit twee zusterchromatiden verbonden door een centromeer. Daarom worden ze beschouwd als één chromosoom en aangeduid met n. De cel deelt zich in twee dochtercellen. De dochtercellen zijn haploïd (n).

Meiose II sluit onmiddellijk aan op meiose I. Tijdens meiose II wordt elk chromosoom, dat nog uit 2 chromatiden bestaat, gesplitst en over twee dochtercellen verdeeld op precies dezelfde manier als tijdens een mitose.

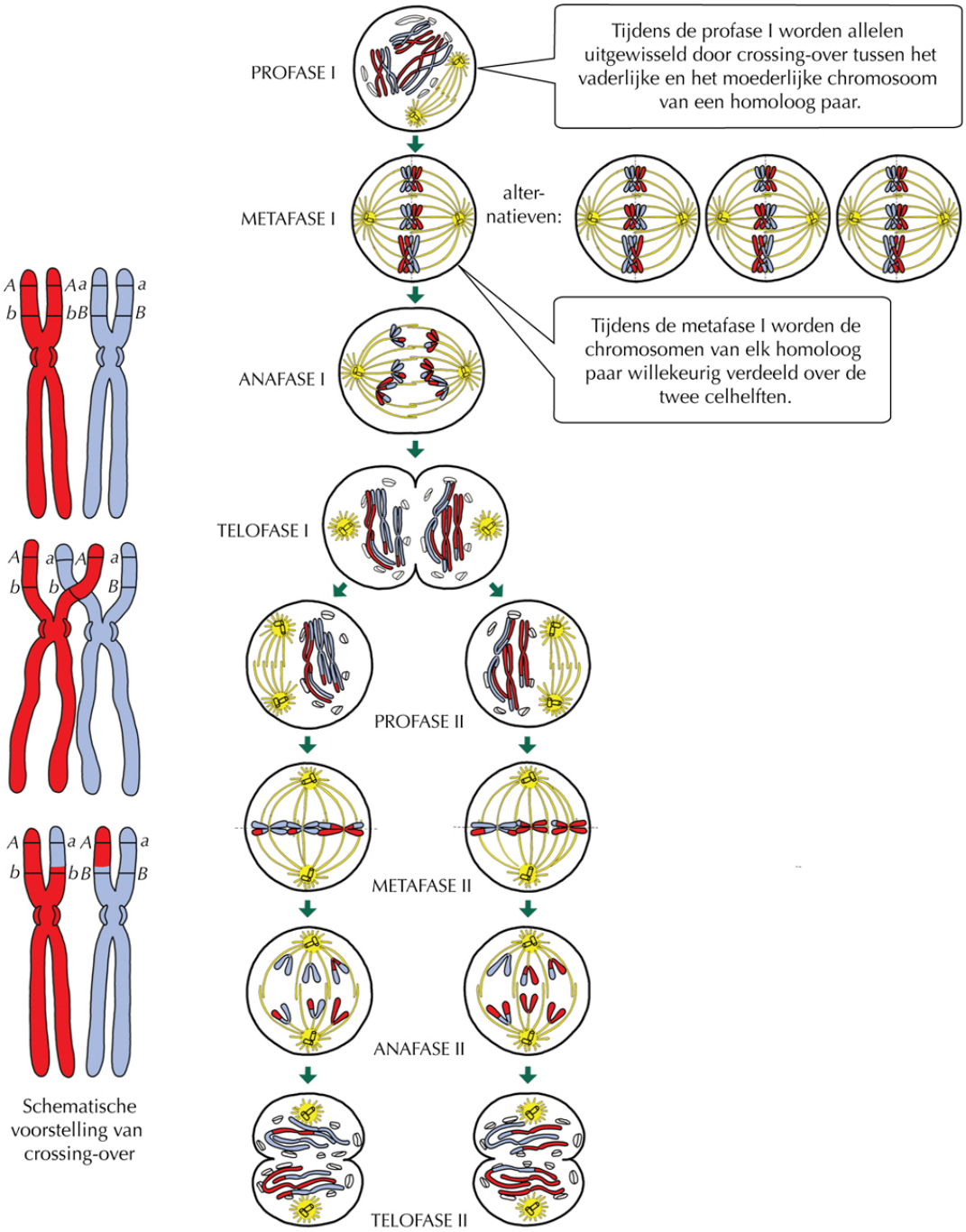
MEIOSE II: PROFASE II
De chromosomen zijn nog steeds compact. Als er een nieuwe kernmembraan gevormd was tijdens telofase I, verdwijnt deze nu weer. Er wordt opnieuw een spoelfiguur gevormd die loodrecht staat op de spoelfiguur van meiose I.

MEIOSE II: METAFASE II
Net als tijdens mitose bewegen de chromosomen zich naar het evenaarsvlak. De chromosomen zijn ter hoogte van hun centromeer door trekdraden verbonden met de twee centrosomen. Omdat er tijdens meiose I crossing-over heeft plaatsgevonden, zijn de zusterchromatiden nu niet meer precies gelijk aan elkaar.

MEIOSE II: ANAFASE II
De trekdraden trekken de (niet-identieke) chromatiden van elk chromosoom naar de polen. Elk chromatide wordt vanaf nu als een volwaardig chromosoom beschouwd.

MEIOSE II: TELOFASE II
Aan de polen van de cel aangekomen wordt een nieuwe kern gevormd, met de helft van het normale aantal chromosomen. De chromosomen despiraliseren en worden weer minder compact. En vervolgens deelt de cel zich in twee dochtercellen.

Uiteindelijk ontstaan uit 1 diploïde (2n) moedercel dus 4 haploïde (n) dochtercellen.

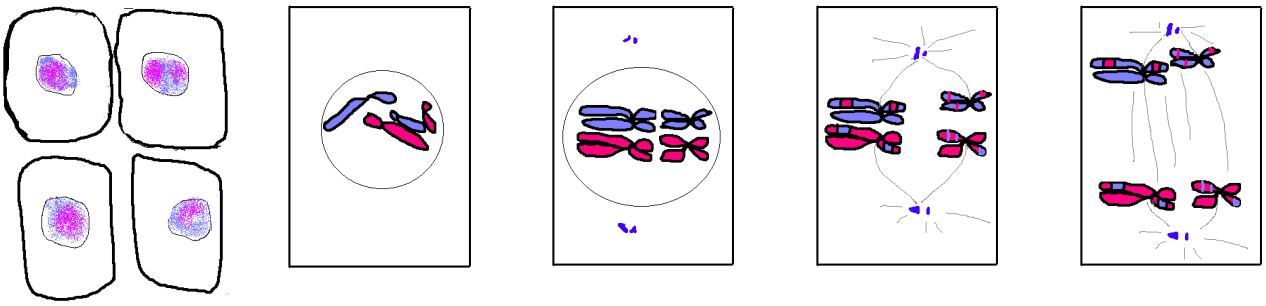


Figuur 7: Het verloop van de meiose bij een hypothetische cel met drie paar homologe chromosomen. Links een detail van de crossing-over die optreedt tussen homologe chromosomen. Voor 2 genen zijn de allelen op de gerepliceerde chromosomen voorgesteld. (Bron: De wetenschap van het leven)

MEIOSE – SAMENGEVAT

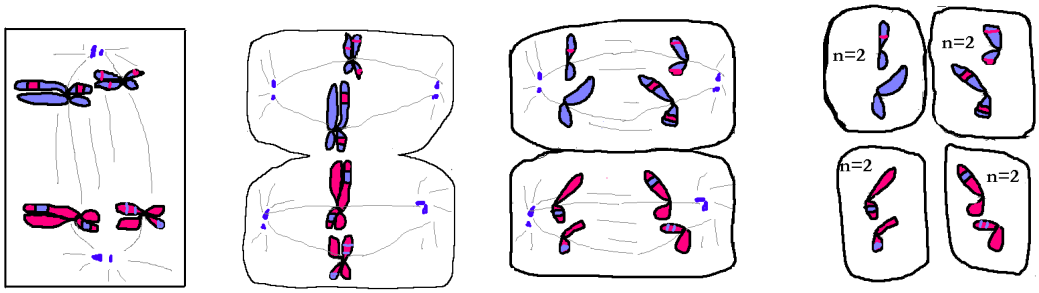
Interfase → profase I → metafase I → anafase I → telofase I

Meiose I



Meiose II

telofase I = profase II → metafase II → anafase II → telofase II



Samengevat:

eigenschappen	**mitose**	**meiose**
DNA-replicatie	Tijdens interfase voordat mitose begint	Tijdens interfase voordat meiose I begint
Aantal celdelingen	Eén, bestaande uit profase, metafase, anafase en telofase	Twee, elk bestaande uit profase, metafase, anafase en telofase
Recombinatie van homologe chromosomen	Komt niet voor	Crossing-over tijdens meiose I
Aantal dochtercellen	2, elk diploïd (2n) en gelijk aan de moedercel	4, elk haploïd (n) met de helft van het aantal chromosomen en genetisch verschillend
Rol in de cel	Produceert cellen voor groei, herstel en in sommige organismen voor ongeslachtelijke voortplanting	Produceert gameten of geslachtscellen, halveert het aantal chromosomen en zorgt voor genetische variatie.

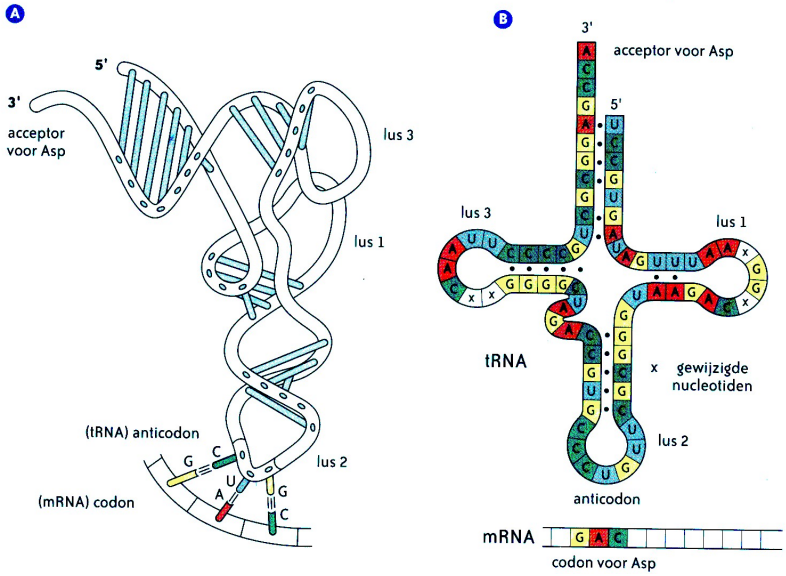
6 Structuur van RNA

Het RNA verschilt van DNA in de volgende opzichten:

- het suikermolecule in RNA is ribose i.p.v. desoxyribose;
- de base uracil (U) vervangt in RNA de base thymine (T);
- een RNA-molecule is enkelstrengig
- een RNA-molecule kan ruimtelijk opgevouwen zijn door de vorming van H-bruggen

Men onderscheidt drie types RNA:

- **Messenger RNA**, afgekort **mRNA**, speelt een centrale rol in het tot expressie brengen van genetische informatie. mRNA is een vorm van RNA, welke als 'boodschapper' (messenger) twee processen met elkaar verbindt: de transcriptie, waarbij een stuk DNA (een gen) overgeschreven wordt tot mRNA, en de translatie, waarbij codons op het mRNA worden vertaald naar een keten van aminozuren.
- **Transfer RNA** of kortweg **tRNA** is een vorm van RNA welke een belangrijke rol speelt bij de translatie van mRNA naar eiwitten. Een transfer-RNA-molecule is een enkelstreng die op 4 plaatsen basenparing vertoont tussen complementaire basen. De stukken van de RNA-streng zonder basenparing vormen daardoor lussen. In lus 2 komt een basentriplet voor dat in de 3' →5' richting complementair kan zijn met een **codon** op het mRNA. Daarom noemen we het basentriplet in lus 2 het **anticodon**. Alle t-RNA's hebben een gelijkaardige structuur, maar verschillen in hun anticondon. Het vrije 3'-uiteinde, bij elk t-RNA altijd een CCA-triplet, is de acceptor voor de binding van een aminozuur (= A-site). Voor elk aminozuur is er zeker 1 t-RNA, maar voor de meeste aminozuren zijn er meerdere. De functie van t-RNA is het aanvoeren van aminozuren tijdens de translatie, 2e stap van de eiwitsynthese. Nadat het aminozuur is 'afgeleverd', laat het tRNA weer los. Vervolgens kan een 'nieuw' aminozuur aan het tRNA gekoppeld worden.

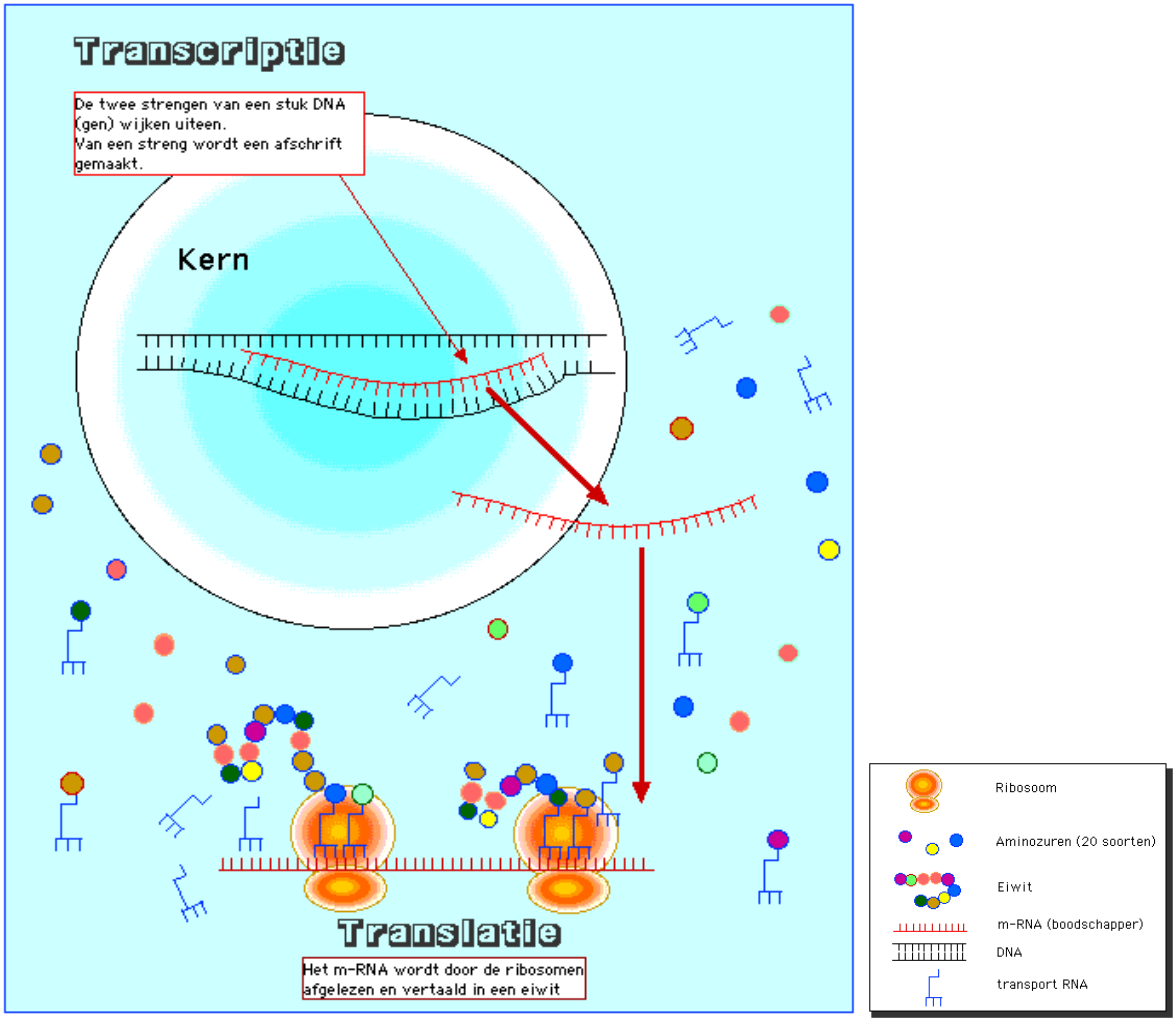


Figuur 8: A Ruimtelijke voorstelling van het t-RNA voor transport van het aminozuur asparginezuur (Asp) – B Vlakke voorstelling. (Bron: Biogenie 6.2. deel 2)

- **rRNA** staat voor **ribosomaal RNA**, en is een speciaal RNA-molecule dat belangrijk is voor de eiwitsynthese. Het rRNA molecuul is een onderdeel van het ribosoom, en heeft als functie het katalyseren van de reactie die de eiwitketen verlengt.

7 De eiwitsynthese

De erfelijke informatie van het DNA is de handleiding voor het vervaardigen van eiwitten, die de moleculaire opbouw, de volledige stofwisseling en de energievoorziening van een organisme regelen. De informatie opgeslagen in het DNA wordt dus gebruikt om eiwitten te produceren. Deze informatie wordt opgeslagen in de opeenvolging van de basenparen op het DNA. De volgorde van de basen moet vertaald kunnen worden naar de 20 verschillende aminozuren van de eiwitten. Lange tijd werd gedacht dat 1 gen codeert voor telkens 1 polypeptideketen. Later is gebleken dat de cel uitgaande van één gen verschillende eiwitten kan maken. Genen kunnen van elkaar verschillen door: aantal en aard van de basenparen, de opeenvolging van de basenparen en de koppeling van de basen in de basenparen. De code (opeenvolging van de basenparen) moet vertaald worden in een bepaald eiwit. Aangezien het DNA zich in de kern bevindt en de vorming van eiwitten (**eiwitsynthese**) plaats vindt in het cytoplasma moet er een middel zijn — een boodschapper — waarbij de erfelijke informatie (code) van de kern naar het cytoplasma gebracht wordt. Die boodschapper is RNA, meer bepaald het **messenger-RNA** of mRNA. Daartoe moet in de kern de informatie van het DNA naar het RNA worden overgeschreven, dit proces wordt **transcriptie** genoemd. In het cytoplasma wordt vervolgens de informatie van het RNA afgelezen of vertaald naar eiwitten, de **translatie**.

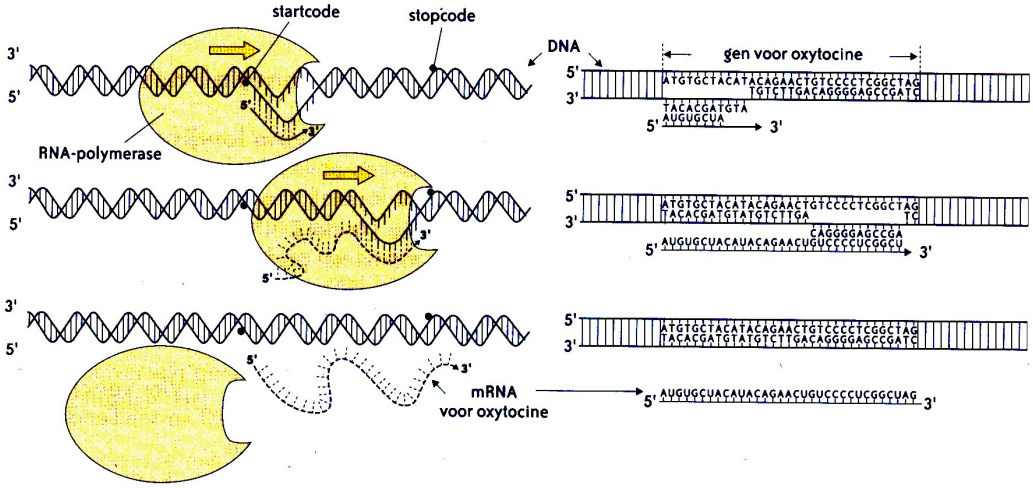


Figuur 9: Vereenvoudigde voorstelling van de eiwitsynthese

7.1 Transcriptie: de eerste stap in de eiwitsynthese

De vorming van mRNA gebeurt met behulp van enzymen waarvan **RNA-polymerase** het belangrijkste is. Het enzym RNA-polymerase herkent een startcode op de DNA-dubbelstreng en kan eraan binden. De transcriptie begint met het openen van de DNA-molecule: de twee complementaire ketens ontrollen zich zodat het 'aflezen' van het geselecteerd deel kan starten. RNA-polymerase kan RNA-strengen opbouwen door nucleotiden aan te hechten op één van de ketens in de 5'→3' richting. De vorming van het mRNA gebeurt op basis van **complementaire basenparing**, waarbij U tegenover A in het DNA wordt geplaatst, A tegenover T, G tegenover C en C tegenover G. Telkens wanneer het RNA-polymerase verder geschoven is over het DNA, sluit de DNA-dubbelstreng zich opnieuw. Helemaal aan het einde van het gen komt een stopcode voor, waardoor het gevormde mRNA loskomt en wat later ook het RNA-polymerase.

De mRNA-streng is dus een perfecte moleculaire kopie of 'afdruk' van de geselecteerde erfelijke informatie van het DNA. Deze informatie wordt als het ware 'overgeschreven' tijdens de **transcriptie**. Het mRNA komt op het einde van het proces los en dringt door de poriën van de kernmembraan en verhuist naar het cytoplasma.



Figuur 10: Werking van RNA-polymerase tijdens de transcriptie van het gen voor oxytocine (Bron: Biogenie 6.2. deel 2)

7.2 De genetische code

7.2.1 Een code met drieletterwoorden

Het is lange tijd een probleem geweest om te begrijpen hoe 4 basen in het DNA en in het mRNA kunnen coderen voor 20 aminozuren (AZ). Stel dat 1 base de code zou zijn voor 1 AZ, dan zouden er slechts 4 AZ kunnen gecodeerd worden. Met een code van 2 basen kunnen met de 4 verschillende basen 4^2 of 16 combinaties gemaakt worden. Dit is nog altijd onvoldoende om de 20 AZ te coderen. Met 3 basen kunnen 4^3 of 64 combinaties gevormd worden, wat ruim voldoende is.

Uit experimenten heeft is gebleken dat de code in DNA en in mRNA inderdaad drieletterwoorden zijn. Een opeenvolging van 3 basen in het DNA noemen we een **triplet**. In het mRNA spreken we van een **codon** dat we kunnen beschouwen al een eenheid van code. Het geheel van de 64 codons vormt de **genetische code**. Van de 64 codons zijn er 61 die coderen voor een aminozuur. Drie codons hebben de functie van stopteken en worden **stopcodons** genoemd. Het codon **AUG** heeft een dubbele functie: het codeert voor het aminozuur methionine, maar bij het begin van een mRNA-streng fungeert het ook als **startcodon**.

Genetische code volgens de codons in mRNA. De codons zijn vermeld in de 5' →3' richting.

2→	U	C	A	G	3
1 ↓					↓
U	FEN	SER	TYR	CYS	U
	FEN	SER	TYR	CYS	C
	LEU	SER	"stop"	"stop"	A
	LEU	SER	"stop"	TRP	G
C	LEU	PRO	HIS	ARG	U
	LEU	PRO	HIS	ARG	C
	LEU	PRO	GLUN	ARG	A
	LEU	PRO	GLUN	ARG	G
A	ILEU	THR	ASPN	SER	U
	ILEU	THR	ASPN	SER	C
	ILEU	THR	LYS	ARG	A
	MET ("start")	THR	LYS	ARG	G
G	VAL	ALA	ASP	GLY	U
	VAL	ALA	ASP	GLY	C
	VAL	ALA	GLU	GLY	A
	VAL	ALA	GLU	GLY	G

De gebruikte afkortingen staan voor volgende aminozuren:

GLY:	glycine	ALA:alanine	VAL:valine	LEU:leucine
ILEU:	isoleucine	ASPN:asparagine	CYS:cysteïne	HIS:histidine
PRO:	proline	FEN: fenylalanine	TYR: tyrosine	ASP: asparaginezuur
SER:	serine	GLUN: glutamine	MET:methionine	LYS:lysine
TRP:	tryptofaan	ARG: arginine	THR: threonine	GLU:glutaminezuur

7.2.2 Eigenschappen van de genetische code

De genetisch code is vrijwel universeel: dit betekent dat in bijna alle tot nu toe onderzochte organismen dezelfde codons coderen voor dezelfde aminozuren. Of het nu gaat over de mens, een kikker, een paardenbloem, een bacterie of een virus, de delen allemaal dezelfde genetische code. Daaruit kunnen we afleiden dat nagenoeg alle levensvormen een gemeenschappelijke voorouder hebben gehad, waarvan de genetische code in de loop van de evolutie bewaard is gebleven. Dat de genetische code vrijwel universeel is, laat ook toe genen van het ene organisme naar het andere over te brengen en die genen kunnen daar dan ook werkzaam zijn. Die werkwijze vormt de basis voor de **moderne biotechnologie**. Variaties in de universele genetische code situeren zich in mitochondriaal DNA en in het kern-DNA van enkele ééncellige organismen. Het gaat dan om kleine verschillen in slechts enkele codons.

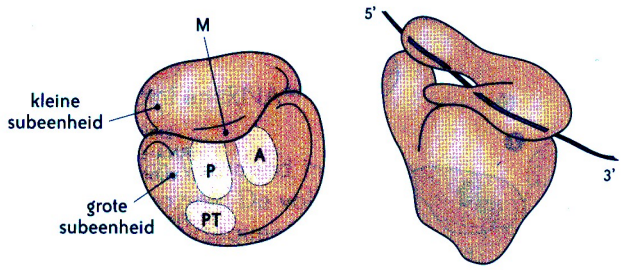
De genetische code is te ruim, zodat de meeste aminozuren gecodeerd worden door meer dan één codon. We spreken daarom van een **gedegenereerde code**. Die eigenschap doet afbreuk aan de specificiteit van de genetische code, want elk codon op zich blijft specifiek voor één aminozuur. Hoewel de genetische code gedegenereerd is, valt uit een basensequentie van mRNA zonder twijfel één welbepaalde aminozuursequentie af te leiden. Het omgekeerde is niet mogelijk, want bij een gegeven aminozuursequentie horen verschillende mRNA's.

7.3 Translatie: de tweede stap in de eiwitsynthese

De informatie aanwezig in de basensequentie van mRNA moet worden omgezet in een aminozuursequentie van een **polypeptide**. Omdat daarbij wordt overgegaan van 'basentaal' naar 'aminozuurtaal' noemen we dat proces vertaling of **translatie**. Het aaneenschakelen van aminozuren tot een polypeptide verloopt in het cytoplasma en wordt uitgevoerd door de **ribosomen**. Translatie is een zeer complex proces, dat een aantal componenten vereist die in het cytoplasma aanwezig moeten zijn, nl. de verschillende aminozuren, mRNA, ATP en specifieke enzymen. Aminozuren hebben geen bindingsaffiniteit tot mRNA, ze worden opgepikt en naar de ribosomen gebracht door tRNA's.

7.3.1 Structuur en functie van een ribosoom

Ribosomen liggen vrij of gebonden op de membranen van het ruw endoplasmatisch reticulum. Ze bestaan uit twee subeenheden die elk opgebouwd zijn ribosomaal RNA (rRNA) en ribosomale eiwitten. Als de twee subeenheden zich samenstellen tot een compleet ribosoom ontstaat in de ruimtelijke structuur een soort van kanaaltje (M) waarin het mRNA kan binden. Aan het oppervlak van de grote subeenheid zijn er bindingsplaatsen voor tRNA (P en A). In de buurt daarvan bevindt er zich een van de ribosomale eiwitten, die fungeert als een enzym. Dat enzym vergemakkelijkt de vorming van peptidebindingen tussen de aminozuren, die door tRNA worden aangebracht. Ribosomen kunnen beschouwd worden als leesrobotjes. Ze zorgen ervoor dat de codons van het mRNA kunnen worden afgelezen, zodat aminozuren in een juiste volgorde of sequentie in een polypeptide worden geplaatst.

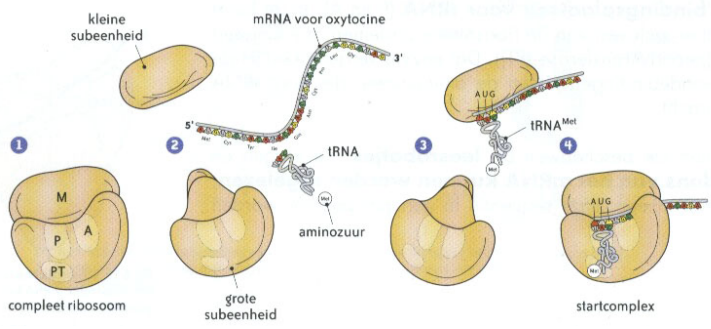


Figuur 11:
links: schematische voorstelling van compleet ribosoom.
rechts: ribosoom met mRNA gebonden in de 5'→3' richting tussen de twee subeenheden (Bron: Biogenie 6.2. deel 2)

Het codon waarmee de eiwitsynthese aanvangt, is het startcodon. Het codon waarmee de eiwitsynthese beëindigd wordt, is het stopcodon. De translatie verloopt in een aantal stappen die we hier kort bespreken:

7.3.2 Stap 1: vorming van een startcomplex

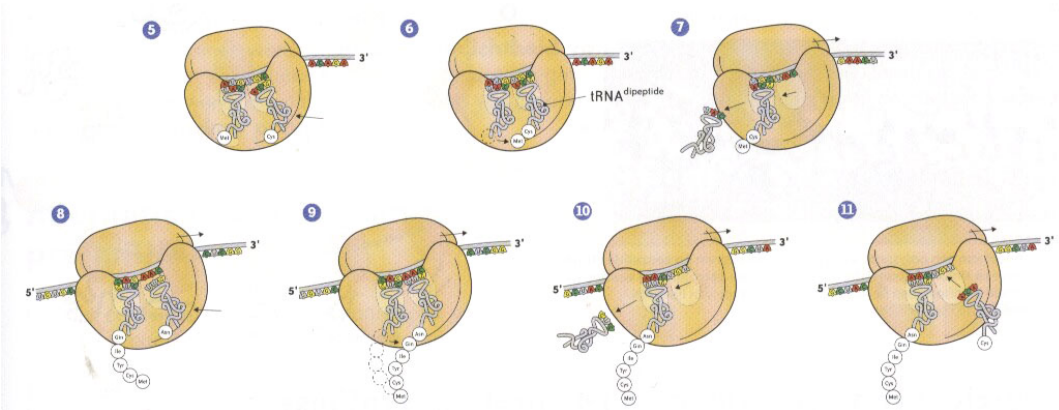
Een compleet ribosoom wordt gesplitst in zijn twee subeenheden. In het cytoplasma zitten mRNA, tRNA's en aminozuren, nodig voor de translatie. mRNA zet zich vast op de M-plaats van de kleine subeenheid van het ribosoom. tRNA gebonden met het aminozuur methionine zorgt voor basenparing tussen zijn anticodon UAC en het startcodon AUG van mRNA. De grote subeenheid van het ribosoom hecht zich nu aan de kleine, zodat het mRNA tussen de twee subeenheden terechtkomt en tRNA-methionine zich op de P-plaats bevindt. De A-plaats is vrij. Daarmee is de vorming van het startcomplex voltooid.



Figuur 12: Vorming van het startcomplex.

7.3.3 Stap 2: opbouw van een polypeptideketen

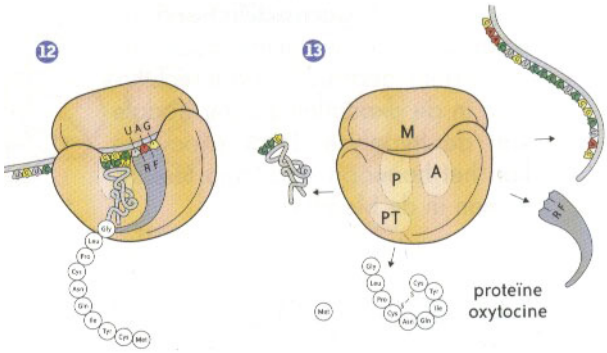
Op de A-plaats ontstaat er basenparing tussen het tweede codon, in dit voorbeeld UGC en het anticodon van tRNA-Cys. Door tussenkomst van een specifiek enzym dat zich op de PT-plaats bevind, wordt er een peptidebinding gevormd tussen methionine en cysteïne. Er ontstaat dus een dipeptide Met-Cys, dat gebonden blijft aan het tweede tRNA. Daardoor verliest het 1ste tRNA zijn aminozuur. Het ribosoom schuift verder naar rechts over het mRNA, zodat het 1ste tRNA loskomt en tRNA Met-Cys op de P-plaats terechtkomt. De A-plaats is opnieuw vrij. Voor elk codon en voor elk aminozuur wordt telkens opnieuw herhaald wat zich voordeed in de vorige stappen. Op die manier worden alle codons van het mRNA vertaald naar een aminozuur.



Figuur 13: Opbouw van een polypeptideketen

7.3.4 Stap 3: einde van translatie en opvouwen van de polypeptideketen

Het laatste codon, in dit voorbeeld UAG, is een stopcodon. Het accepteert geen tRNA, maar wel een losmakingsfactor (**releasing factor RF**). Dat is een eiwit dat min of meer gevouwen is zoals een tRNA en daardoor kan binden op de A-plaats. Door de binding van RF komen tRNA, mRNA, losmakingsfactor en polypeptide los van het ribosoom. Een aantal van die moleculen komen in aanmerking voor hergebruik of worden afgebroken tot hun bouwstenen, die dan gerecupereerd kunnen worden. Het gevormde polypeptide komt in het endoplasmatisch reticulum terecht, wordt vervoerd en verder afgewerkt en zo nodig verpakt in het Golgi-apparaat. Die afwerking is belangrijk: de lange polypeptideketen die de ribosomen verlaat, is nog niet klaar voor gebruik. Het startaminozuur methionine wordt er eerst afgeknipt. Er worden zwavelbruggen (-S-S-) gevormd, zodat de polypeptideketen opgevouwen wordt tot een functioneel eiwit, in dit voorbeeld het eiwit oxytocine.

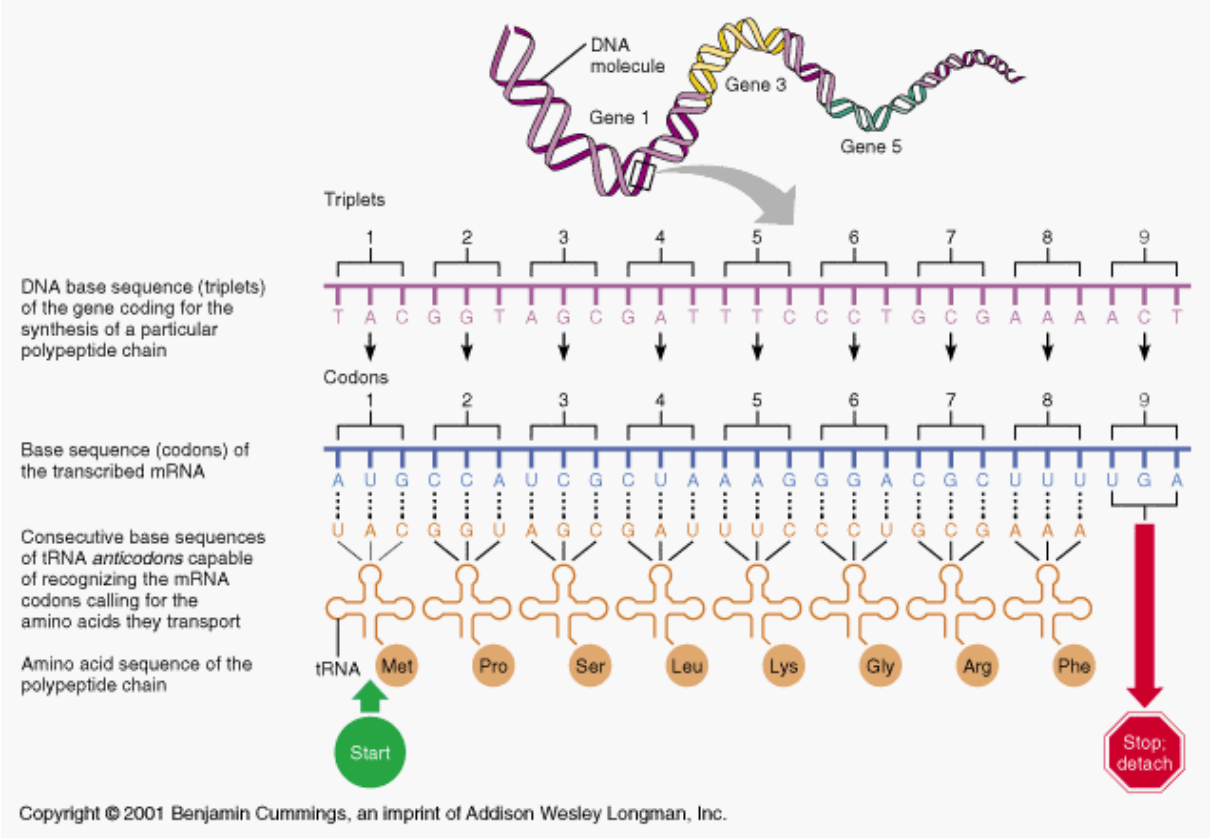


Figuur 14: Einde van de translatie

7.3.5 Vorming van polysomen

In elektronenmicroscopische beelden zien we ribosomen dikwijls dicht bij elkaar liggen, verbonden door een dunne vezel. Die vezel tussen de ribosomen is het mRNA. Een parelsnoer van ribosomen op een mRNA-streng noemen we een polysoom. De vorming van **polysomen** verhoogt de efficiëntie van de translatie vna eenzelfde mRNA. Terwijl de translatie vordert, worden er op het vrijgekomen 5'-uiteinde telkens opnieuw ribosomen aangehecht en schuiven ze achter elkaar over het mRNA. Zo codeert één mRNA voor verschillende polypeptideketens. De levensduur van mRNA is beperkt (gemiddeld enkele minuten). Op die manier kan de eiwitsynthese gecontroleerd worden. Immers, een stabiel mRNA-molecule zou een permanente bron vormen voor de synthese van nieuwe, wellicht overbodige, eiwitten.

Figuur 15: Overzicht van het verloop van de eiwitsynthese:



Een gen ligt op een welbepaalde plaats, de locus, op het chromosoom en codeert dus voor een specifiek eiwit, waardoor een bepaald erfelijk kenmerk van het organisme tot uiting kan komen. Naast deze **structuurgenen** zijn er ook **regulatie- of controlegenen** (= genen die de activiteit van andere genen regelen: ze bepalen op welke plaats en op welk tijdstip een ander gen actief moet worden) en **pseudogenen** (= niet functionele genen die in de loop van de evolutie door mutaties inactief werden).

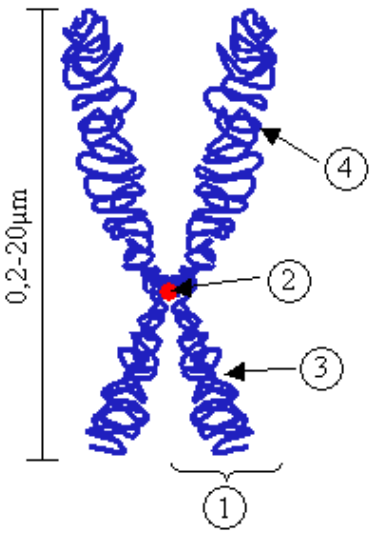
Hoofdstuk 2: Erfelijkheid

Het is bekend dat kinderen, wat gelaatstrekken betreft, overeenkomsten met de ouders vertonen en dat eeneiige tweelingen zeer sterk op elkaar gelijken. Over het algemeen is de gelijkenis tussen grootouders, ouders, kinderen en andere bloedverwanten in rechte lijn, groter dan tussen willekeurige individuen. Zowel het verschijnsel dat ouders en hun nakomelingen gelijke kenmerken bezitten, als het proces waardoor deze kenmerken van de ene naar de andere generatie worden overgedragen, noemen we **erfelijkheid** of **overerving.** De wetenschap die deze verschijnselen bestudeert is de **genetica** of de **erfelijkheidsleer**. Op de vragen 'volgens welke wetmatigheden en op welke wijze worden dergelijke kenmerken overgeërfd?' werd na zeer veel experimenteel onderzoek en slechts zeer geleidelijk het antwoord gevonden. Hieraan heeft het werk van Gregor Mendel een erg belangrijke bijdrage geleverd. Vooraleer we Mendels' experimenten van naderbij gaan bekijken, zullen we eerst een aantal begrippen verduidelijken.

1 Inleiding

Alle processen in een organisme worden geregeld door **enzymen**. Voor iedere scheikundige reactie is er een ander enzym nodig. Een mens heeft meer dan 50000 verschillende enzymen, die bepalen hoe hij eruit ziet en wat hij doet. Enzymen worden zoals alle eiwitten gemaakt op de ribosomen. De kern geeft aan de ribosomen de opdracht om op het juiste moment de juiste enzymen te maken. De gegevens die nodig zijn om een enzym in elkaar te zetten zitten op het DNA. Als er een enzym gemaakt moet worden dan gaat er van het gen in de kern een boodschapperstof m-RNA door de kernmembraan naar de ribosomen.

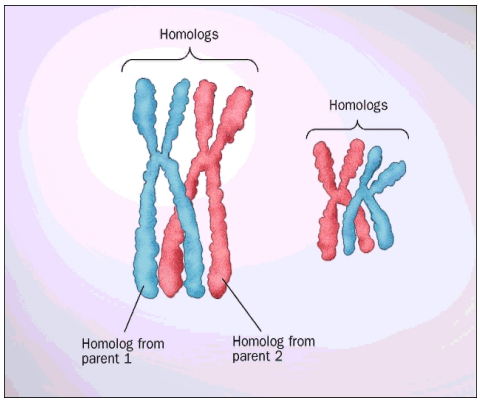
1.1 Chromosomen



We weten dat in de celkern **chromatine-draden** gelegen zijn die de erfelijke informatie bevatten. Het is nochtans onder de vorm van **chromosomen** dat het erfelijk materiaal het best gekend is. Wanneer de cel zich klaarmaakt om te delen verkorten en verdikken de chromatinedraden tot chromosomen. Voor de eigenlijke celdeling wordt er eerst een kopie gemaakt van elk van de chromatinedraden zodat de twee dochtercellen die uit de deling zullen ontstaan, ieder over dezelfde erfelijke informatie beschikken als de moedercel. Beide kopieën van elke chromatinedraad hangen op één plaats nog aan elkaar vast. Men noemt deze bindingsplaats de **centromeer** (2), en de twee identieke chromatinedraden worden **chromatiden** of dochterchromosomen (1) genoemd die doorgaans bestaan uit een korte (3) en een lange arm (4).

Figuur 16: Voorstelling van een chromosoom

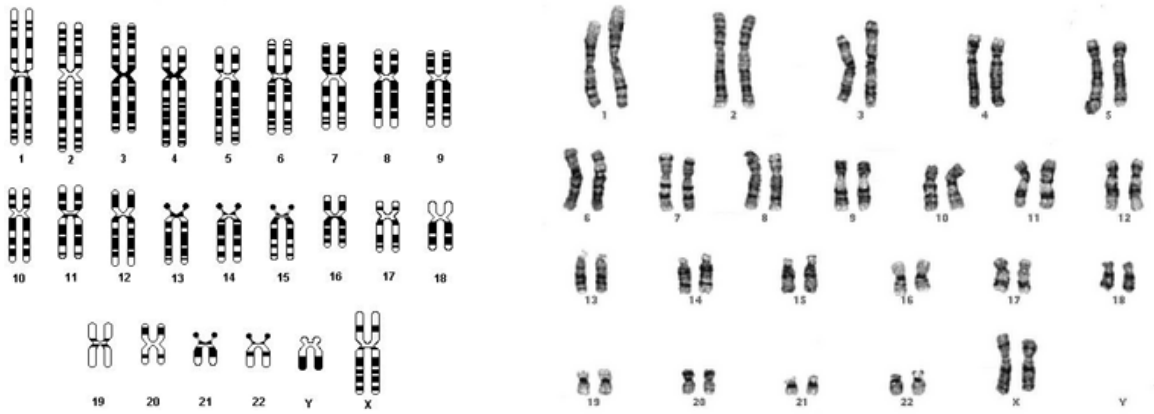
Als men de cel op het moment van een celdeling doet openbarsten kan men de vrijgekomen chromosomen kleuren en er een microscopische foto van maken. Vervolgens kan men de chromosomen rangschikken en bekomt men aldus een **karyogram** of **chromosomenkaart.** Dit is een geordend overzicht van alle chromosomen van een individu, waarop soms al een bepaalde erfelijke afwijking kan gedetecteerd worden (zie figuur 18).



Figuur 17: Homologe chromosomen

Het aantal chromosomen in de lichaamscellen van elk organisme is constant. Bijvoorbeeld bij de mens: 46, de hond: 78, de karper: 104 en de tomaat: 24. Als men de chromosomen van een organisme rangschikt naar lengte en vorm, blijkt dat ze telkens twee aan elkaar gelijk zijn. Ze komen in paren voor en zijn dus even in aantal. Men spreekt van **homologe chromosomen**. De beide chromosomen van een homoloog paar bevatten de informatie voor dezelfde erfelijke eigenschappen (bv. oogkleur, vorm van de neus, wimperlengte, bloedgroep). Een cel is **diploïd** als ze homologe chromosomenparen bevat. Een diploïde cel beschikt dus over een dubbel stel chromosomen, waarvan men het aantal symbolisch voorstelt door **2n**. Alle lichaamscellen van de mens bezitten 23 homologe chromosomenparen en zijn diploïd; in elke cel zijn 2n = 46 chromosomen aanwezig. Een cel, die van elk homoloog chromosomenpaar maar één chromosoom bezit, noemt men **haploïd**. Ze beschikt over een enkel stel chromosomen, waarvan men het aantal symbolisch voorstelt door **n**. Geslachtscellen zijn haploïd. Bij de mens bevatten ze elk n = 23 chromosomen. Bij de bevruchting versmelt een spermacel (n=23) met een eicel (n=23); de bevruchte eicel bezit dan 2n= 46 chromosomen. Van elk homoloog chromosomenpaar is dus het ene afkomstig van de vader en het andere van de moeder. Uit een bevruchte eicel ontstaat na een ontelbaar aantal mitosedelingen een nieuw organisme, waarin vanaf de puberteit door meiose weer haploïde geslachtscellen gevormd worden. Op die manier blijft generatie na generatie het aantal chromosomen in de lichaamscellen van elke soort organismen constant.

De mens heeft in elke lichaamscel 22 paar **lichaamschromosomen** of **autosomen** en één paar **geslachtschromosomen** of **heterosomen**. Bij de man bestaat één van de 23 paar chromosomen uit een lang en een kort chromosoom. Men duidt het lange chromosoom aan met de letter X en het korte met de letter Y. Bij de vrouw zijn de twee chromosomen van dat 23ste paar lang, ze worden beiden aangeduid met de letter X. Het vrouwelijk X chromosoom is uiterlijk gelijk aan het X-chromosoom van de man. Daarom worden de chromosomen X en Y geslachtschromosomen genoemd. Elke lichaamscel van een vrouw bevat twee X-chromosomen (XX); elke lichaamscel van een man bevat een X en een Y-chromosoom (XY).



Figuur 18: Karyogram van een man (links) en een vrouw (rechts)

Het geslacht wordt bepaald door de geslachtschromosomen. Een eicel bevat steeds een X-chromosoom, maar een zaadcel kan een X- of een Y-chromosoom dragen. Het geslacht is dus afhankelijk van het type zaadcel dat de eicel bevrucht. In principe is er evenveel kans op een jongen als een meisje. In werkelijkheid echter worden meer jongens dan meisjes geboren. Blijkbaar spelen nog andere factoren een rol. Doordat het Y-chromosoom stukken kleiner is dan het X-chromosoom zal een Y-spermacel iets sneller kunnen zwemmen en dus als eerste de eicel bereiken. Deze race van zaadcellen zal vooral een rol spelen wanneer er geslachtsgemeenschap plaatsvindt na de ovulatie!

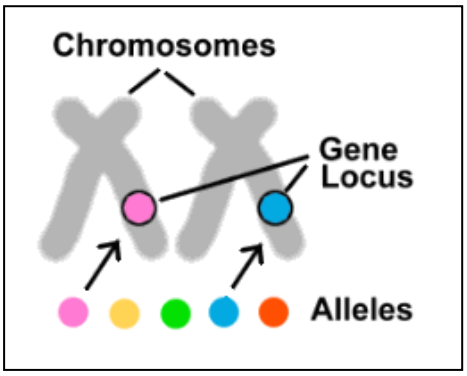
Door kleuring van cellen uit vruchtwater, van celkernen van bloedcellen, van cellen van het mondslijmvlies en van haarwortels ontdekte men het bestaan van een **chromatinelichaampje** of **Barr-lichaampje**. Een vrouw heeft, per cel één actief X-chromosoom en één Barr-lichaampje. Mannen bezitten geen Barr-lichaampje. Door deze ontdekking ontstaat dus een mogelijkheid om het genetisch bepaald geslacht vast te stellen.
Volgens veel onderzoekers zijn maar een paar genen, zoals het SRY-gen (sex determining region), verantwoordelijk voor de geslachtsbepaling. Het SRY-gen codeert voor de testis-determinerende factor (TDF) en zorgt op die manier voor de vorming van teelballen en testosteron. Testosteron zet zich vast op de testosteronreceptor die gecodeerd wordt door het Tmf-gen op het X-chromosoom en laat op die manier de mannelijke geslachtskenmerken tevoorschijn komen.

Het X-chromosoom is langer en bevat genen waarvoor geen tegenhangers op het Y-chromosoom voorkomen. Het X-chromosoom kan in zijn eentje de ontwikkeling van een bepaalde eigenschap sturen, we spreken in dit geval over **geslachtsgebonden kenmerken**.

1.2 Gen en genlocus

Elke mens heeft duizenden erfelijke eigenschappen. Elke celkern bevat alle erfelijke informatie maar beschikt daarvoor over slechts 46 chromosomen. Elk chromosoom bevat dan ook informatie voor een groot aantal erfelijke eigenschappen. Een **gen** is een stukje van een chromosoom dat de informatie bevat voor één erfelijke eigenschap. Elk chromosoom bevat vele genen, die er als strepen of banden op tot uiting komen. Een **genlocus** (meervoud: genloci) is de plaats in een chromosoom waar een gen ligt.

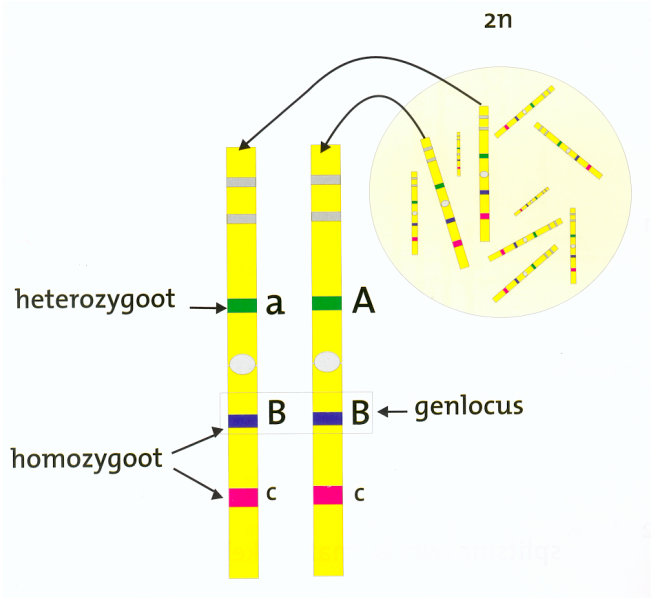
Opmerking:
De definitie van een gen was tot voor kort: 'Een stukje DNA dat zorgt voor het maken van 1 enzym.' Nu is het duidelijk dat een gen soms meerdere verschillende enzymen kan maken.



Een gen, dat bijvoorbeeld informatie bevat voor de erfelijke eigenschap 'oogkleur', kan die informatie onder de vorm 'blauw' en onder de vorm 'bruin' bezitten. Men spreekt dan van een **allel** voor blauwe oogkleur en van een allel voor bruine oogkleur. Een allel is dus een bepaalde vorm van een gen. Homologe chromosomen bevatten op overeenkomstige genloci genen die dezelfde erfelijke eigenschap bepalen. We noemen deze genen allelen. In de kernen van lichaamscellen komen allelen dus steeds in paren voor.

Figuur 19: Voorstelling van een genlocus en allel.

Wanneer een individu van beide ouders eenzelfde allel voor een bepaald kenmerk meekrijgt dan zeggen we dat een individu **homozygoot** is voor dat kenmerk. Kenmerken die homozygoot voorkomen, noemt men bij dieren **raszuiver**; bij planten **zaadvast**. Een individu is **heterozygoot** voor een kenmerk, als in de homologe chromosomen niet dezelfde informatie aanwezig is voor een bepaald kenmerk. Kenmerken die heterozygoot voorkomen, noemt men zowel bij planten als bij dieren **bastaard- of hybride-kenmerken**.



Figuur 20: Homozygote en heterozygote kenmerken.

1.3 Genotype en fenotype

Alle genen van een individu worden samen het **genotype** genoemd. Ze vormen zijn erfelijke uitrusting. Wat iemand uiteindelijk wordt, het geheel van kenmerken die hij zal ontwikkelen, wordt echter niet alleen bepaald door het genotype, maar ook door de talloze milieufactoren die erop inwerken. Het is uiteindelijk de samenwerking tussen genotype en milieu die het feitelijk uitzicht bepaalt van een individu. Dit zichtbaar resultaat noemt men het **fenotype**. Bij wijze van voorbeeld nemen we even de verschillen in lichaamsbouw bij de mens. Er zijn vooreerst erfelijke verschillen: sommige mensen hebben aanleg voor zwaarlijvigheid en anderen neigen naar een tengere lichaamsbouw Dit is hun genotype. Maar bij het ontwikkelen van hun reële lichaamsproporties spelen de voedingsgewoonten (dit zijn milieufactoren) natuurlijk ook een rol. Deze beide factoren samen bepalen uiteindelijk de lichaamsbouw.
Iemand met een aanleg voor tengere lichaamsproporties, die door bepaalde voedingsgewoonten een eerder gezet figuur ontwikkelt, zal alleen zijn aanleg en niet zijn reële lichaamsbouw erfelijk kunnen doorgeven. Wanneer zijn kinderen een normaal dieet volgen, zullen zij een tengere gestalte ontwikkelen, behalve natuurlijk wanneer ze van de andere ouder een gen voor zwaarlijvigheid zouden hebben meegekregen.

1.4 Dominant, recessief of intermediair dominant

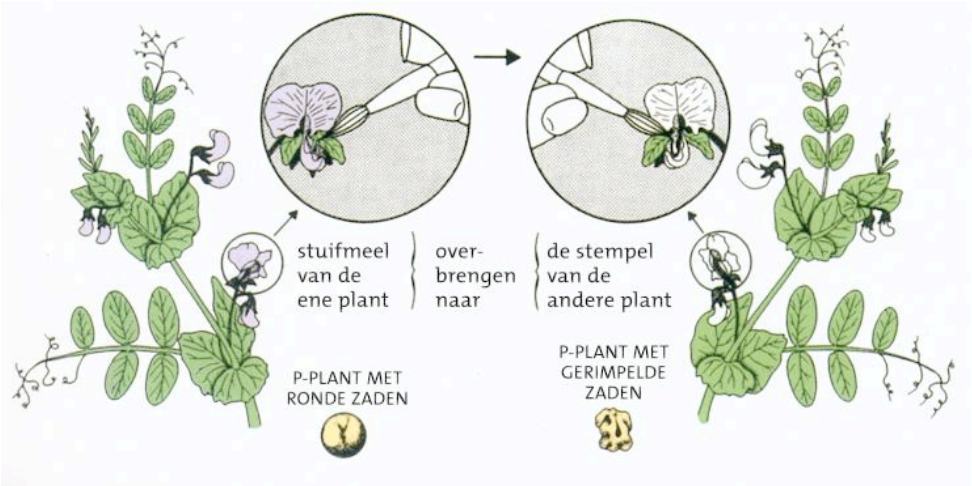
Voor de meeste erfelijke kenmerken beschikken we over twee aparte allelen. Wanneer twee homologe chromosomen hetzelfde allel bevatten voor een bepaald gen (= homozygote toestand), dan is het resultaat gemakkelijk te voorspellen. Iemand met twee allelen bruin heeft bruine ogen en met twee allelen blauw heeft blauwe ogen. Wanneer de allelen verschillen (= heterozygote toestand) is het resultaat niet zo meteen duidelijk. Het zal afhangen van de 'sterkte' van de allelen. Het **dominante** allel van een allelenpaar is dat allel dat bij het organisme fenotypisch tot uiting komt, zelfs wanneer dat organisme heterozygoot is voor dat kenmerk. Het **recessieve** allel is dan dat allel, dat alleen tot uiting komt, indien het organisme homozygoot is voor het betreffende kenmerk. Bijvoorbeeld: bij de mens domineren lange wimpers over korte wimpers; een individu dat heterozygoot is voor het kenmerk wimperlengte zal dus lange wimpers hebben.
In andere gevallen kunnen de twee allelen allebei hun invloed laten gelden en samen hun stempel drukken op het fenotype. Vandaar dat men de allelen in dat geval **intermediair dominant** noemen. Bij de mens worden de haar- en huidskleur op een intermediair dominante wijze overgeërfd.

1.5 Het werk van Mendel

De Tsjechische augustijnmonnik Johann Gregor Mendel (1822-1884) is de grondlegger van de erfelijkheidsleer. In de tuin van het klooster kweekte en kruiste hij voornamelijk erwten. Zo kreeg hij inzicht in de wetmatigheden van de erfelijke verschijnselen. Na acht jaar intens experimenten publiceerde hij in 1865 de resultaten van zijn onderzoek. De wetenschappelijke wereld van toen begreep zijn werk niet en de opvattingen van Mendel werden spoedig vergeten. Pas in 1900, 16 jaar na zijn dood, werden zijn bevindingen herontdekt en bevestigd, gelijktijdig en onafhankelijk van elkaar, door de Nederlander Hugo de Vries, de Duitser Karl Correns en de Oostenrijker Erich van Tschermak. Deze drie wetenschappers hebben uit eerbied voor de miskende monnik, de herontdekte wetmatigheden de “wetten van Mendel” genoemd. De bevindingen van Mendel zijn opmerkelijk als je bedenkt dat het nog 10 jaar zou duren voor chromosomen ontdekt werden en pas ongeveer een eeuw later het geheim achter de structuur van het DNA ontsluierd werd.

Mendel koos de tuinerwt als studiemateriaal voor een aantal wel omschreven redenen:

- De tuinerwt is gemakkelijk te kweken.
- Ze heeft een relatief korte generatietijd (2 maanden).
- De seksuele voortplanting van de tuinerwt gebeurt normaal door zelfbestuiving, maar kunstmatige kruisbestuiving is mogelijk. Behalve de resultaten bij zelfbestuiving onderzocht Mendel ook de nakomelingen bij kruisbestuiving (het stuifmeel komt terecht op stamper van bloem op een andere plant). Hij verhinderde de natuurlijke bestuiving, door voor het opengaan, bij bepaalde bloemen de meeldraden te verwijderen (stamperplant). Stuifmeel van andere bloemen (stuifmeelplant) bracht hij op de stempel van deze bloemen.
- Van de tuinerwt zijn binnen de soort verschillende variëteiten bekend. Dit zijn zaadvaste rassen; ze leveren door zelfbestuiving uitsluitend planten op van het ouderlijk type. Enkele variëteiten:
    - De vorm van het zaad: rond of hoekig
    - De kleur van de zaadlobben: geel of groen
    - De kleur van de zaadhuid en de bloemen: wit of anders gekleurd
    - De kleur van de onrijpe peul: geel of groen



Figuur 21: Techniek van kruisbestuiving bij erwten: stuifmeel van de ene bloem wordt overgebracht op de stempel van een andere bloem.

Mendels' werk was verschillend van dat van zijn voorgangers. Hij was geïnteresseerd in het volgen van één of hoogstens enkele fel contrasterende erfelijke karakteristieken en niet in de eigenschappen van de hele plant. Hij onderzocht alleen duidelijk waarneembare en ondubbelzinnige kenmerken zoals de vorm van het zaad (rond of hoekig), de kleur van de zaadlobben (geel of groen), de kleur van zaadhuid en bloemen (wit of anders gekleurd) enz. Zo was hij in staat de overerving doorheen verschillende generaties te volgen. Hij vereenvoudigde bovendien vooraf de uitslagen door als oorspronkelijke proefplanten alleen zuivere rassen (=zaadvast) te kiezen, die elk bij zelfbevruchting uitsluitend hetzelfde type erwtenplanten voortbrachten. De onderzoeken die Mendel deed gingen om relatief eenvoudige wetmatigheden die hij ontdekte bij het kruisen van erwten. De eenvoud zat hem in het feit dat de wetten die hij formuleerde, uitsluitend betrekking hadden op kenmerken die door één of twee allelenparen bepaald worden. De wetmatigheden die hij bij erwten onderzocht heeft men later ook kunnen toepassen op kenmerken van de mens.

2 Monohybride kruisingen

Om de overerving van kenmerken van de ene naar de volgende generatie te onderzoeken, worden kruisingen uitgevoerd. Men spreekt van een **kruising** als twee organismen, die in één of meerdere kenmerken van elkaar verschillen, zich onderling geslachtelijk voortplanten. De nakomelingen werden door Mendel **bastaarden** of **hybriden** genoemd. De huidige naamgeving is enigszins veranderd: de gevormde hybriden noemen we de **eerste generatie**, voorgesteld door **F1** (F van filius = kind); de nakomelingen die ontstaan door zelfbestuiving van F1, vormen de **tweede generatie, F2**; de nakomelingen van de F2-generatie worden voorgesteld door F3 enz.; de ouders van de hybriden worden voorgesteld door **P** (P van parentes = ouders). **Monohybride kruisingen** zijn kruisingen waarbij een ouderpaar in slechts één (=mono) lichaamskenmerk verschilt.

2.1 Monohybride kruising met dominant-recessieve overerving

Een door Mendel uitgevoerde monohybride kruising is weergegeven in tabel 1. De gekruiste erwtenrassen verschillen slechts in één kenmerk: de kleur van de zaden. De ene plant vormt gele zaden, de andere vormt groene zaden. Beide ouders zijn homozygoot voor het onderzochte kenmerk. Na bestuiving, bevruchting, zaadvorming en kieming ontstaan alleen planten met gele zaden. Het kenmerk 'gele zaadkleur' is dus blijkbaar dominant over het kenmerk 'groene zaadkleur'. Deze resultaten werden gevonden, indien de geelzadige ouder als stamperplant werd gebruikt. Maar ook indien de groenzadige ouder als stamperplant werd gebruikt. Door onderlinge bestuiving van F1-planten, ontstaat de F2-generatie. Zaden, gevormd door deze planten vormen nu niet langer allen hetzelfde kenmerk. 3/4 van de planten vormen gele zaden; 1/4 vormen groene zaden. Deze verhouding gele zaden t.o.v. groene zaden is dus nu 3/4 : 1/4 of 3:1.

P1	Geel X Groen		
F1	Geel		
F2	Geel		Groen
	6022		2001
	3	:	1

Tabel 1: Monohybride kruising

In totaal onderzocht Mendel de overerving van 7 verschillende kenmerken van erwten. Hij ging daarbij altijd op dezelfde manier te werk: eerst kruising van de ouders en dan een zelfbestuiving van de F1. De volgende tabel geeft een overzicht van de resultaten.

Kenmerk	P1	F1	F2	verhouding
Vorm zaden	Rond x gerimpeld	Rond	5474 rond; 1850 gerimpeld	2,96:1
Kleur zaden	Geel x groen	Geel	6022 geel; 2001 groen	3,01:1
Kleur zaadomhulsel	Grijs x wit	Grijs	705 grijs; 224 wit	3,15:1
Vorm peulen	Opgeblazen x gekarteld	opgeblazen	882 opgeblazen; 299 gekarteld	2,95:1
Kleur peulen	Groen x geel	groen	428 groen; 192 geel	2,82:1
Inplanting bloemen	Axiaal x terminaal	axiaal	651 axiaal; 207 terminaal	3,14:1
Lengte steel	Lang x kort	lang	787 lang; 277 kort	2,84:1

Tabel 2: Resultaten van door Mendel uitgevoerde monohybride kruisingen

Het is duidelijk, dat in al deze experimenten zeer gelijkaardige resultaten werden bekomen.
De resultaten van de wederkerige kruisingen (omwisselen van stamper- en meeldraadplant) zijn identiek. Dit wordt de **reciprociteitregel** genoemd. Alle individuen van de F1-generatie zijn, met betrekking tot het bestudeerde kenmerk, onderling identiek en gelijken op één ouder. Dit is de **dominantieregel**. In de F2-generatie zijn de individuen onderling verschillend: een deel vertoont het kenmerk van de ene ouder; de rest vertoont het kenmerk van de andere ouder. Deze kenmerken verhouden zich als 3:1.

Ter verklaring van deze resultaten stelde Mendel de volgende hypothese voor:
Erfelijke eigenschappen worden beheerd door erfelijke factoren. De erfelijke factoren komen voor in paren (nu: allelenparen). Deze paren gaan uit mekaar bij de gametenvorming en komen terug samen in de zygote.

Het is vanzelfsprekend dat Mendel symbolen introduceerde voor de bestudeerde erfelijke eigenschappen. Dominante eigenschappen werden reeds door Mendel door HOOFDLETTERS voorgesteld, terwijl recessieve eigenschappen met dezelfde letter, maar kleine letters werden gesymboliseerd. Zo wordt gele zaadkleur G en groene zaadkleur g. Omdat in de lichaamscellen de informatie van elk kenmerk dubbel voorkomt, lichaamscellen zijn diploïd, schrijven we de letter tweemaal. Gameten zijn ten gevolge van de reductiedeling haploïd, vandaar één maal de letter. Deze conventie werd door alle latere auteurs overgenomen.

De voorstelling kan nog vereenvoudigd worden door de gameten in het kwadraat van Punnett voor te stellen. Voor de 1ste kruising ziet het kwadraat er als volgt uit:

	G	G
g	Gg	Gg
g	Gg	Gg

Tabel 3: Kwadraat van Punnett voor een monohybride kruising

Uit de resultaten van Mendel werden twee wetten afgeleid. De eerste wet van Mendel of de **uniformiteitswet** stelt: Als men twee homozygote individuen kruist die slechts in één kenmerk verschillen, zijn in de eerste generatie alle nakomelingen gelijk of UNIFORM aan elkaar.

Door onderlinge bestuiving van F1-planten, ontstaat de F2-generatie.

F1	Genotype	Gg	x	Gg
	Gameten	G en g		G en g
F2	Genotype	?		
	⇒ kwadraat van Punnett			

Het kwadraat van Punnett ziet er als volgt uit voor de tweede kruising:

	G	G
G	GG (geel)	Gg (geel)
g	Gg (geel)	gg (groen)

De fenotypes groen:geel verhouden zich dus als 1:3.
De verschillende genotypen gg: Gg:GG verhouden zich als 1:2:1

De tweede wet van Mendel of de **splitsingswet** stelt**:** Bij kruising van individuen uit de F1-generatie, bekomen uit homozygote ouders die slechts in één kenmerk verschillen, ontstaan in de F2-generatie nakomelingen met een verschillend fenotype. Tussen de aantallen van elk fenotype bestaat een vaste getallenverhouding.

2.2 Monohybride kruisingen met intermediaire overerving

Voor de meeste Mendeliaanse kruisingsexperimenten geldt dat het fenotype van de F1-generatie niet verschilt van het fenotype van de homozygoot dominante ouder. Op deze 'algemene regel' werd in 1909 door Bateson een eerste uitzondering gevonden. Een duidelijk voorbeeld hiervan is de overerving van de kleur van de bloemen van leeuwenbekken. Bij kruising van raszuivere rode (RR) en witte leeuwenbekken (WW) verkrijgt men in de F1-generatie planten met roze bloemen. We noemen die roze kleur een **intermediair kenmerk**. Noch het allel voor rood noch het allel voor wit domineert. Het resultaat van beide invloeden is een mengvorm tussen rood en wit.

We stellen daarom beide allelen door een verschillende hoofdletter voor.

P1	Genotype	RR	x	WW
	Gameten	R		W
F1	Genotype	RW		

Door de meiosedeling worden in de F1-generatie twee soorten gameten gevormd; de ene met het allel voor rode bloemkleur, de andere met het allel voor witte bloemkleur.
Onderlinge bestuiving van bloemen van de F1-generatie geeft in de F2-generatie:

	R	W
R	RR (rood)	RW (roze)
W	RW (roze)	WW (wit)

Dit geeft een getallenverhouding 1/ 2 / 1.
De eerste en tweede wet van Mendel gelden ook bij intermediair overervende kenmerken!

2.3 Monohybride kruisingen met codominante overerving

In sommige gevallen veroorzaken twee varianten van een allelenpaar bij een heterozygoot individu fenotypisch geen mengvorm. Elk allel drukt apart zijn stempel op het fenotype. Allelen die zo werken, noemen we codominant.

Een voorbeeld van codominante overerving doet zich voor bij de kleur van de veren van Andalusische hoenders. Het heterozygote genotype levert een gespikkeld fenotype op met zwarte en witte vlekjes.

P1	Genotype	ZZ (zwart)	x	WW (wit)
	Gameten	R		W
F1	Genotype	ZW (gespikkeld)		

3 Dihybride kruisingen en de derde wet van Mendel

Tot nog toe hebben we ons beperkt tot kruisingen waarbij één enkel fenotypisch kenmerk betrokken was. Wanneer we nu vertrekken van een homozygoot ouderpaar dat verschilt in twee kenmerken, dan spreken we een **dihybride kruising**. Er zijn dan twee allelenparen bij betrokken.

Mendel kruiste een erwtenras met gele, ronde zaden met een ras met groene, kantige zaden. Hierbij domineert geel (G) groen (g) en rond (V) kantig (v). Volgens de uniformiteitswet bekwam hij in de F1 alleen maar ronde, gele erwten.
In de F2 daarentegen verschenen vier types: geel en rond, geel en kantig, groen en rond, groen en kantig en dit in de verhouding 9 / 3 / 3 / 1. De ouderplanten zijn homozygoot voor de twee dominante of de twee recessieve kenmerken en de twee kenmerken liggen op twee verschillende homologe chromosomenparen. Elke raszuivere plant kan maar één soort gameten voortbrengen, de eerste met de allelen G en V, de tweede met g en v. De F1 krijgt zo de allelen GgVv en is dus voor allebei de kenmerken heterozygoot.
Als we nu aannemen dat de allelen voor elk kenmerk bij de vorming van de gameten onafhankelijk van elkaar doorgegeven en gecombineerd worden, dan kunnen vier typen gameten ontstaan: GV, Gv, gV en gv. De waarschijnlijkheid dat de vier typen gameten gevormd worden is dezelfde, zodat we mogen verwachten dat de vier typen gameten in gelijke aantallen voortgebracht zullen worden. Deze vier soorten gameten kunnen op 16 mogelijke wijzen met elkaar versmelten bij de vorming van de F2-generatie. Elk van de 16 combinaties heeft evenveel kans om voort te komen, omdat het aantal gameten van elk type hetzelfde is.

Als we de 16 mogelijkheden van naderbij onderzoeken blijkt dat er maar 9 verschillende combinaties van allelen onder aanwezig zijn. Gaan we de uiterlijke verschijningsvorm na, dan kunnen ze tot 4 typen teruggebracht worden: geel rond, geel kantig, groen rond en groen kantig in de verhouding 9 / 3 / 3 / 1.

Fenotype	Genotype	aantal
Gele en ronde zaden	GGVV GGVv Gg VV GgVv	9
Gele en kantige zaden	GGvv Ggvv	3
Groene en ronde zaden	ggVV ggVv	3
Groene en kantige zaden	ggvv	1

In andere dihybride kruisingen bekwam Mendel analoge resultaten:
Alle F1-individuen hebben hetzelfde fenotype. De F2-generatie bestaat uit 4 fenotypische klassen: twee ouderlijke klassen en twee klassen met individuen, die ouderlijke eigenschappen dragen in een nieuwe combinatie. De fenotypische verhouding is 9:3:3:1

Bij de gametenvorming zonderen de leden van een paar erfelijke factoren zich af, onafhankelijk van gelijk welk ander paar.

Het eerste kenmerk geeft:

gele zaden	12 / 16	= 3 / 4	3 / 4	=	3 / 1
groene zaden	4 / 16	= 1 / 4	1 / 4		

Het tweede kenmerk geeft:

ronde zaden	12 / 16	= 3 / 4	3 / 4	=	3 / 1
kantige zaden	4 / 16	= 1 / 4	1 / 4		

We krijgen dus voor elk kenmerk afzonderlijk de verhouding 3 / 1.

Uit deze resultaten werd de derde wet van Mendel afgeleid. De **onafhankelijkheidswet** stelt: Alle kenmerken die op verschillende chromosomen liggen, erven onafhankelijk van elkaar over.

4 Afwijkingen op de wetten van Mendel

Niet alle overerfbare kenmerken kunnen verklaard worden met de wetten van Mendel. Hier worden enkele veel voorkomende afwijkingen op de wetten besproken.

4.1 Monohybride kruisingen met multiple allelen

Soms zijn er meer dan twee allelen van één gen, we spreken dan van **multiple allelen**. In de loop van de evolutie zijn er verschillende lichtjes gewijzigde kopieën van de oorspronkelijke allelen ontstaan. De mogelijkheid om per individu twee allelen te combineren, is dan groter. Er zullen meer genotypen en dus ook meerdere fenotypen bestaan. Omdat allelen steeds op overeenkomstige plaatsen van homologe chromosomen gelokaliseerd zijn, kan een diploïd individu natuurlijk slechts twee van de verschillende allelen tegelijkertijd dragen: één van moeder geërfd allel en één van vader geërfd allel.

Voor de bloedgroepen van het ABO-systeem zijn er drie allelen: I_A, I_B en i. I_A staat voor de productie van antigeen (eiwit op membraan van rode bloedcellen) A; I_B voor de productie van antigeen B en i voor de afwezigheid van de antigenen A en B. Allel I_A en I_B zijn codominant en komen dus allebei tot uiting in het heterozygoot genotype (bloedgroep AB). Ze zijn allebei dominant ten opzichte van i. De heterozygoot met genotype I_Ai heeft dus bloedgroep A, de heterozygoot met genotype I_Bi heeft bloedgroep B. Uiteraard komen ook homozygote genotypen voor I_AI_A (bloedgroep A), I_BI_B (bloedgroep B) en ii (bloedgroep O).

Fenotype van de bloedgroep	Genotype
A	I_AI_A of I_Ai
B	I_BI_B of I_Bi
AB	I_AI_B
O	ii

Opgelet:
Vermits je fenotypisch niet het verschil merkt tussen een homozygoot en een heterozygoot fenotype, moet je met beide mogelijkheden rekening houden. De kinderen van ouders met bloedgroepen A en B kunnen hier dus AB, A, B of O als bloedgroep hebben.

4.2 Monohybride kruisingen met letale allelen

Letaal betekent dodelijk, niet levensvatbaar (Lat. letalis = dodelijk). Letale allelen zijn allelen die in een homozygoot genotype geen levensvatbaar individu opleveren. Een deel van de verwachte nakomelingen wordt dan niet of dood geboren.

Bij bepaalde klimopsoorten komen naast de gewone groene vorm ook zogenaamde aurea of gele variëteiten voor. Onderlinge kruisingen geven:

Groen	x	groen	→	100% groen
Groen	x	geel	→	50% groen en 50% geel
Geel	x	geel	→	33% groen en 67% geel

Deze resultaten zijn moeilijk in overeenstemming te brengen met de regels die tot nu toe besproken werden. De gele variëteit (GW) is een intermediaire vorm tussen groen (GG) en wit (WW). Groene klimop heeft beduidend meer chlorofyl dan de gele variëteit. De witte plantjes zonder chlorofyl kunnen niet aan fotosynthese doen. De kiemplantjes met deze eigenschap zullen bijgevolg na het verbruik van de reservestoffen in het zaad al heel snel afsterven zodat het bijna onmogelijk is om ze in de telling op te nemen. We kunnen dus stellen dat het allel W dodelijk of letaal is: wanneer het allel homozygoot aanwezig is, is het organisme niet levensvatbaar

4.3 Cryptomerie

Bij kruisingen van pronkerwten komt men soms tot verrassende resultaten:

Uit een eerste groep witte pronkerwten verkrijgt men door zelfbestuiving een F1-generatie met witte bloemen: Wit1 x Wit1 ⇒ Wit1

Een tweede groep levert bij voortplanting door zelfbestuiving eveneens een F1-generatie met witte bloemen: Wit2 x Wit2 ⇒ Wit2

Wanneer reukerwten van de 1ste groep gekruist worden met de pronkerwten van de 2de groep bezit de F1-generatie paarse bloemen: Wit1 x Wit2 ⇒ Paars

Onderling kruisen van planten met paarse bloemen levert een F2-generatie, waarvan 9 / 16 van de planten paarse bloemen en 7 / 16 witte bloemen draagt.

Hoe is dit te verklaren?
Veronderstel dat, om het kenmerk kleur tot uiting te laten komen, twee allelenparen nodig zijn. Er is dus één allelenpaar meer dan bij beschouwing van het fenotype verwacht zou worden. We noemen de dominante allelen C en E (C: chromogeen, stof die kleur veroorzaakt; E: enzym nodig voor de aanmaak van kleurstof). C en E samen uiten zich als paars, C en E afzonderlijk geven wit. Bij de ouders is geen kleur waarneembaar, toch moeten C en E op de een of andere manier aanwezig zijn, wat we kunnen afleiden uit de F1-generatie van wit1 x wit2, vandaar:

P	Genotype	CCee	x	ccEE
	Fenotype	Homozygoot wit		Homozygoot wit
	Gameten	Ce		cE
F1	Genotype	CcEe		
	Fenotype	paars		

C en E zijn allelen van verschillende genen. Zulke genen die samenwerken waardoor een bepaald kenmerk tot uiting komt, noemen we **cryptomeren**. Soms spreekt men ook van **epistasie**.

4.4 Polygenie

Vaak is iets wat wij fenotypisch als één kenmerk beschouwen, het resultaat van een genotype waar meerdere genen een rol in spelen en mogen we het strikt genomen niet als één erfelijk kenmerk beschouwen. We spreken dan van een **polygenetisch kenmerk**. Voorbeelden van polygenie waarbij meerdere genen samenwerken om 1 kenmerk tot stand te brengen zijn: oogkleur, huidskleur bij de mens, geboortegewicht, lichaamslengte, intelligentie, oliegehalte in planten, melkproductie bij koeien…

De eenvoudigste vorm van polygenie is die waarbij twee genen betrokken zijn. Dat geldt bijvoorbeeld voor de oogkleur die afhankelijk is van de kleur van de iris.
De oogkleur wordt bepaald door twee genen die coderen voor het bruine pigment melanine. Hoe meer dominante allelen in het genotype voorkomen, hoe meer melanine geproduceerd wordt en hoe donkerder de iris is.

Aantal dominante allelen (A of B) in het genotype	Genotype	Fenotype - oogkleur
4	AABB	donkerbruin of zwart
3	AABb of AaBB	middelbruin
2	AAbb of AaBb of aaBB	lichtbruin
1	Aabb of aaBb	donkerblauw of groen
0	aabb	lichtblauw

De iris bestaat uit twee, op elkaar gelegen, pigmentlagen. Bij de meeste mensen bevat de achterste laag van de iris pigment, terwijl de hoeveelheid pigment in de voorste laag kan variëren. De kleur van de iris hangt vooral af van de hoeveelheid melanine die geproduceerd wordt in de voorste pigmentlaag. Als er geen of nauwelijks pigment aanwezig is, kleurt de iris blauw. Naarmate de hoeveelheid pigment in de voorste laag toeneemt, kleurt de iris donkerder blauw, groen, bruin of zelfs bijna zwart.

Zo wordt ook de menselijke huidskleur bepaald door minstens drie allelenparen op drie verschillende chromosomen. Een heel donkere Afrikaan zou dan het genotype AABBCC kunnen hebben en een heel bleke Europeaan aabbcc. Mulatten van de eerste generatie bezitten – zoals je zou verwachten – een intermediair fenotype: ze hebben drie ‘witte’ en drie ‘zwarte’ allelen. Maar de nakomelingen in de tweede generatie bezitten een veel grotere variatie in fenotype: er zijn 8 verschillende fenotypen en 64 genotypen met allelencombinaties, variërend van zuiver zwart (homozygoot dominant voor de drie allelen) tot zuiver blank (homozygoot recessief voor de drie allelen). In werkelijkheid zijn er veel meer dan acht fenotypen, want niet alleen spelen er wellicht nog meer genen een rol, ook milieufactoren – de intensiteit van de zonnestraling bijvoorbeeld- kunnen de pigmentatie van de huid individueel beïnvloeden. Dus heeft men een veel grotere fenotypische schakering.

Lichaamslengte wordt bepaald door een aantal polygenen, die instaan voor het aanmaken van groeihormoon en voor de receptoren in membranen waarop de groeihormonen moeten inwerken. Hoe meer 'lang'-allelen iemand bezit, hoe groter de lichaamslengte. Ouders geven een combinatie van allelen door, waardoor een waaier van verschillende lichaamslengtes bij de kinderen ontstaat.

4.5 Overerving van geslachtsgebonden kenmerken

Geslachtsgebonden kenmerken liggen op de geslachtschromosomen. Zo is van een aantal genen gekend, dat ze in het geslachtschromosoom X gelegen zijn (X-gebonden allelen). Zelfs als zo een allel recessief is, komt het bij de man tot uiting in het fenotype. Er is immers geen homoloog allel in het Y-chromosoom om het te domineren. Hij is er **hemizygoot** voor. X-gebonden recessieve allelen komen bij vrouwen alleen tot uiting als ze in beide X-chromosomen aanwezig zijn. Indien het recessieve allel slechts in één van de twee chromosomen voorkomt, noemen we die vrouw **draagster** van het kenmerk. Het kenmerk komt bij haar niet tot uiting in het fenotype, maar er bestaat 50% kans dat ze het doorgeeft aan haar kinderen. X-gebonden kenmerken komen dus meer bij mannen dan bij vrouwen tot uiting.

Bloederziekte of **hemofilie** en rood-groen kleurenblindheid of **daltonisme** worden veroorzaakt door een recessief allel dat in het X-chromosoom gelegen is. We noemen deze afwijkingen daarom **geslachtsgebonden**. Bij mensen die lijden aan hemofilie of bloederziekte, stolt het bloed niet bij bloedingen; ze kunnen dus ten gevolge van een verwonding doodbloeden. Momenteel kan deze ziekte met succes worden behandeld. Daltonisten kunnen geen onderscheid maken tussen rood en groen, ze zijn rood-groen kleurenblind. Hemofilie en daltonisme zijn recessief. Als het X-chromosoom van de man een dergelijk allel bevat, komt het automatisch tot uiting vermits er op het Y-chromosoom geen allel is om het eventueel te domineren. Bij de vrouw komen de bovengenoemde recessieve kenmerken alleen tot uiting als ze op de beide X-chromosomen aanwezig zijn.

4.6 Gekoppelde genen en crossing-over

Bij het verder onderzoek van de erfelijkheid werd snel duidelijk dat de onafhankelijkheidswet niet onbeperkt van toepassing is. Op één chromosoom bevinden zich meerdere genen en vermits de chromosomen onverdeeld worden doorgegeven , kunnen de genen die op eenzelfde chromosoom liggen niet onafhankelijk overerven, maar moeten ze samen overerven. Een bewijs voor een dergelijke koppeling van genen leverde Morgan (1866-1945) met zijn experimenten op fruitvliegjes (Drosophila melanogaster). Fruitvliegjes zijn waarschijnlijk de genetisch best bestudeerde organismen, onder andere om de volgende redenen:

- korte ontwikkelingscyclus (na 14 dagen geslachtsrijp)
- in cultuur ontstaan een grot aantal goed waarneembare erfelijke afwijkingen zoals oogkleur, vleugellengte, beharing, enz.
- gering aantal chromosomen (2n = 8), onderling duidelijk verschillend in vorm

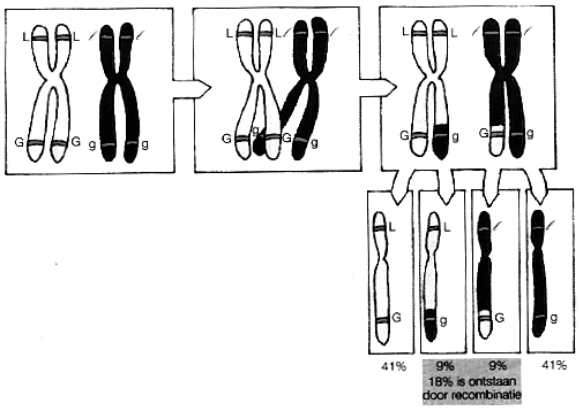
Morgan kruiste onder meer dieren met lange vleugels en grijze lichaamskleur met dieren met korte vleugels en een zwarte lichaamskleur. Hij verkreeg een F1-generatie met allemaal lange vleugels en grijze lichaamskleur. Hieruit leidde hij af dat de ouders homozygoot waren voor beide kenmerken en dat grijs (G) en lang (L) dominant waren over zwart (g) en kort (l). Hij voerde vervolgens terugkruisingen uit. Bij terugkruising van een wijfje van de F1-

generatie (LlGg) met een zwart-kortvleugelig mannetje (llgg), verkreeg hij een ander resultaat dan hij verwachtte!

Gameten	LG	lG	Lg	lg
Kruisen met Lg	LlGg	llGg	Llgg	llgg
	Lang-grijs	Kort-grijs	Lang-zwart	Kort-zwart
Hij verwachtte:	25%	25%	25%	25%
Hij verkreeg:	41%	9%	9%	41%

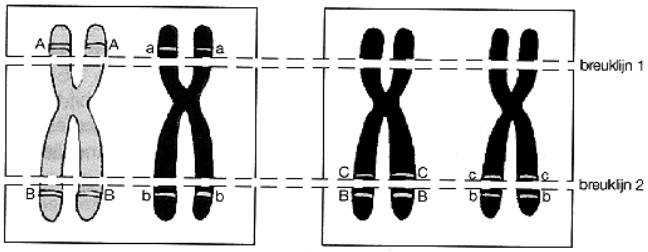
Er werden blijkbaar meer gameten LG en lg gevormd dan Lg en lG. Morgan concludeerde hieruit, dat de beide kenmerken, L en G, bij het vrouwtje op één chromosoom voorkomen en l en g op het andere homologe. Hij noemde zulke genen **gekoppelde genen** of '**linked factors**'.

Alle genen van een homoloog chromosomenpaar vormen samen een **koppelingsgroep**. Bij de fruitvliegjes, die 4 paar homologe chromosomen hebben, kunnen we dus vier koppelingsgroepen onderscheiden. Bij de vorming van de geslachtscellen kunnen door overkruising (**crossing-over**) gekoppelde genen worden ontkoppeld. Dit gebeurt als tijdens de profase I van de meiose twee chromatiden van homologe chromosomen over elkaar gaan liggen en op de kruising doorbreken. Deze breuk wordt onmiddellijk hersteld, waarbij het mogelijk is dat gelijke stukken van homologe chromosomen onderling gewisseld worden. De genotypische verscheidenheid van de gameten neemt hierdoor toe aangezien er nieuwe, tot dan toe onbestaande allelencombinaties tot stand komen. Alle nieuwe combinaties van genen, die bij versmelting van gameten ontstaan, noemen we **recombinaties**, de daaruit ontstane organismen noemen we recombinanten. Als we aannemen dat slechts twee van de vier chromatiden bij deze uitwisseling betrokken zijn, betekent dit dat maximaal 50% van de geslachtscellen recombinante chromosomen kan dragen. In ons voorbeeld zijn er slechts 18% recombinanten, namelijk 9% lG en 9% Lg.



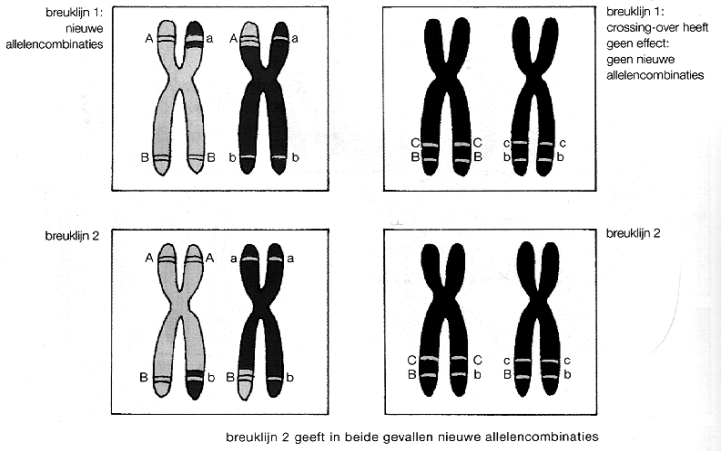
Figuur 22: Ontstaan van recombinante chromosomen door crossing-over. (uit: MacroMicro 6)

Hoe kunnen we deze toch wel eigenaardige procentuele verdeling van de geslachtscellen verklaren? Vergelijken we even de volgende gevallen: Bij het eerste homoloog paar liggen de genen A en B ver van mekaar verwijderd, terwijl bij het tweede de genen C en B vrij dicht bij mekaar gelegen zijn.



Figuur 23: Lokalisatie van kenmerken A, B en C op homologe chromosomenparen

Wanneer nu crossing-over optreedt in de breuklijnen 1 of 2, zal bij het eerste homoloog paar recombinatie plaatsvinden in beide gevallen, terwijl bij het tweede paar enkel recombinatie van de beschouwde genen optreedt bij breuklijn 2.



Figuur 24: Crossing over

Hoe verder allelen voor bepaalde kenmerken van elkaar verwijderd liggen, hoe groter de kans op recombinanten. Allelen zullen inderdaad slechts gerecombineerd of uitgewisseld kunnen worden wanneer de breuk optreedt tussen de beschouwde genen. Zeer belangrijk is op te merken dat het percentage crossing-over tussen twee factoren groter zal zijn naarmate deze verder van elkaar liggen op het chromosoom. Dus hoe verder de genen van elkaar liggen, hoe groter de kans dat crossing-over plaatsgrijpt.

De afstand tussen twee genen kan bijgevolg bepaald worden door de berekening van de totale frequentie van recombinanten in het nageslacht. De eenheid van afstand wordt de **centi-Morgan (cM)** genoemd. Wanneer we onder de nakomelingen 1% recombinanten terugvinden, zeggen we dat de afstand tussen de beschouwde genen 1cM is. Dit betekent voor ons voorbeeld dat bij het fruitvliegje de kenmerken vleugellengte en lichaamskleur 18cM van mekaar gelegen zijn: 18% is de recombinatiefrequentie. Morgan is er op die manier in geslaagd heel wat genen (kenmerken) te lokaliseren en lineair te rangschikken op de vier chromosomenparen van de bananenvlieg. Zo ontstond voor het eerst een **genetische kaart**.

5 Stamboomonderzoek en - analyse

Overerving van erfelijke kenmerken kan men vanuit verschillende invalshoeken bestuderen. Een klassieke benadering is het uitvoeren van kruisingsexperimenten om het patroon van overerving van een kenmerk doorheen elkaar opvolgende generaties te onderzoeken. Om de overerving van menselijke kenmerken te onderzoeken, zijn kruisingsproeven ethische redenen uitgesloten. Bovendien duurt het jaren voor de mens geslachtsrijp is en bovendien heeft een mensenpaar slechts een gering aantal nakomelingen.

Stamboomonderzoek en stamboomanalyse bewijzen hier hun nut om na te gaan hoe een afwijking in een familie wordt doorgegeven van generatie op generatie. Aanvullend bij stamboomonderzoek kan men meer diepgaand chromosoomonderzoek of DNA-onderzoek uitvoeren. Meestal wordt een stamboom van een familie opgemaakt op vraag van een persoon die advies wil in verband met de overerving van een afwijking. Als er bijvoorbeeld bij toekomstige ouders een vermoeden bestaat dat er een erfelijke afwijking in de familie voorkomt, is het nuttig een gedetailleerde stamboom op te stellen. Door de stamboom te analyseren, kan men nagaan bij welke familieleden in de vorige generaties de afwijking tot uiting kwam en wie er mogelijke dragers kunnen zijn. Ook een persoon die een afwijking heeft, kan naar aanleiding daarvan de vraag stellen om een stamboom op te maken.

Een stamboom wordt altijd volgens bepaalde regels opgemaakt met behulp van een aantal conventionele tekens.

I, II, III, IV ... duiden opeenvolgende generaties aan			overleden
1, 2, 3, 4 ... duiden leden van één generatie aan			geslacht onbekend
	normale man		twee-eiige tweeling
	aangetaste man		eeneiige tweeling
	normale vrouw		partnerrelatie
	aangetaste vrouw		partnerrelatie tussen bloedverwanten

Figuur 25: Conventionele tekens voor het opmaken van stambomen

Uit stambomen kunnen we meestal afleiden:

- Of een afwijking door een recessief of een dominant allel wordt bepaald
- Of het allel zijn locus heeft op een autosoom of een geslachtschromosoom
- Soms is het ook mogelijk het genotype (homozygoot of heterozygoot) van de individuen te bepalen.

Veel erfelijke ziekten worden gelukkig niet door dominante maar door recessieve genen veroorzaakt. Als je heterozygoot bent voor zo een ziekte of afwijking, zorgt het dominante allel ervoor dat je ze niet hebt. Er bestaat echter wel een kans dat je de recessieve genen doorgeeft aan je nakomelingen. Als bijvoorbeeld een gezond persoon, die heterozygoot (drager) is voor een erfelijke ziekte, een kind krijgt van een gezonde partner, die dezelfde ziekte eveneens heterozygoot in zich draagt, kan het kind homozygoot zijn voor het recessieve kenmerk. Het kind heeft dan die erfelijke ziekte. Zonder het zelf te weten, bezitten veel mensen een recessief gen voor een erfelijke afwijking of ziekte. Als zo iemand een willekeurige partner uit een andere familie kiest, blijft de kans bijzonder klein dat ze allebei drager zijn van een recessief gen voor dezelfde afwijking. Die kans vergroot echter als beide partners tot eenzelfde familie behoren (bloedverwanten). Het risico om recessieve genen homozygoot samen te brengen in het nageslacht is dan veel groter.

6 Veranderingen in erfelijke eigenschappen

Erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd in het DNA. Het kopiëren en doorgeven van erfelijk materiaal is al miljarden jaren aan de gang. Bij het miljoenen malen doorgeven van het DNA zijn er ook heel wat veranderingen opgetreden. Vele van die veranderingen waren positief en hebben er in de loop van de evolutie toe geleid dat de mens geworden is tot wie hij nu is. Maar dit geldt niet enkel voor de mens. Veranderingen in het erfelijk materiaal vormen de motor voor de evolutie op onze aardbol, maar hoe ontstaan deze veranderingen?

6.1 Nieuwe eigenschappen door modificaties

De fransman Bonnier onderzocht of planten in het hooggebergte zo klein en gedrongen waren door milieu-invloeden. Hij sneed de penwortels van paardenbloemen overlangs door, plantte de ene helft in een laaggelegen weide en de andere helft in het gebergte. De wortels in het laagland groeiden uit tot krachtige, grote planten en hun ‘helftjes’ van de Alpen bleven gedrongen. Toch bezaten de beide helften hetzelfde genetisch materiaal. De verschillen tussen de planten zijn dus veroorzaakt door de verschillen in het milieu. Een voorbeeld bij de mens zien we bij een bodybuilder. De grote spieren ontstaan door training. Een baby van een bodybuilder heeft echter niet dezelfde spierontwikkeling als zijn vader. Hetzelfde geldt voor sumoworstelaars die hun gewicht voornamelijk krijgen door hun speciale voeding. Soms is de invloed van het milieu erg groot, bv. bij het krijgen van een besmettelijke ziekte, en soms is deze invloed nihil, bijvoorbeeld bij de bloedgroepen van de mens.

Veranderingen in het fenotype, die ontstaan onder invloed van milieufactoren, worden **modificaties** genoemd. Modificaties zijn niet erfelijk vermits het genotype onveranderd blijft.
In de lessen erfelijkheid komen bij de modificaties meestal de proeven van Bonnier aan bod. Helaas blijft het hier altijd bij een theoretische uiteenzetting. Je kan de invloed van licht op planten echter ook experimenteel aantonen: In volle licht gekweekt hebben bepaalde variëteiten van de siernetel (Coleus) bladeren die bijna helemaal rood zijn: het groene randje is smaller dan 1 mm. Op meer dan 1 m van het raam geplaatst, vormen deze planten bladeren waarbij de rand meer dan 5 mm breed is. Terug voor het raam krijgen de bladeren weer terug de eerste kleurenverdeling. De bladeren van de tuingeranium (Pelargoniumzonale variëteiten) vertonen in volle licht een duidelijke roodbruine rand. Deze rand verdwijnt haast helemaal als men de plant in een lichtarme omgeving plaatst. Meer water en mest versterken dit reversibel verschijnsel. Op een donkere standplaats zijn de witte strepen in de groene, lange lintvormige bladeren van de graslelie (Chlorophytum) weinig ontwikkeld, terwijl op een lichte standplaats de witte strepen overheersen.

Een modificatie is dus een verandering van het fenotype van een organisme als gevolg van milieu-invloeden. Dat is niet te verwarren met het begrip **genetische modificatie**, waarbij onderzoekers bewust de eigenschappen van een organisme veranderen door de genen te beïnvloeden. De technologie van genetische modificatie ontstond in de jaren 1970. Met die technologie kunnen wetenschappers stukjes DNA (genen) van het ene organisme in het andere plaatsen om zo bepaalde gewenste eigenschappen van het ene organisme mee te geven aan het andere. Dat levert zogenaamd **genetisch gemodificeerde organismen (GGO)** op.

6.2 Nieuwe eigenschappen door mutaties?

Een mens is normaal in staat de kleurstof melanine te vormen. Melanine geeft de kleur aan de huid en aan het haar. Het is één van de kleurstoffen van het regenboogvlies van het oog en van het zwarte vaatvlies, dat wij van buitenaf zien doorheen de pupil. Melanine wordt gevormd uit tyrosine onder invloed van een enzym. De vorming van melanine wordt geregeld door een gen en is dus erfelijk. Een persoon die het vermogen mist om melanine te vormen is een albino. De huid is wit, het haar is strokleurig. De ogen lijken rood door het ontbreken van pigment in het regenboogvlies en in het vaatvlies. Hierdoor zijn de rode bloedvaten van buitenaf zichtbaar. Bij de mens wordt 1 kind op 20 000 kinderen als albino geboren, zelfs in families waar nooit eerder een albino voorkwam. Het optreden van albinisme is het gevolg van een mutatie van het gen dat verantwoordelijk is voor de vorming van melanine.

Een **mutatie** is een verandering in het genotype als gevolg van een wijziging in het DNA. Het gaat hier om een verandering in de structuur of in de hoeveelheid DNA. Een gewijzigd gen kan na transcriptie en translatie een gewijzigd eiwit opleveren. Een gewijzigd eiwit betekent een gewijzigd erfelijk lichaamskenmerk, dus een gewijzigd fenotype. In dit geval van albinisme zal het enzym, dat melanine helpt vormen, niet meer worden opgebouwd maar wel een ander enzym. In tegenstelling tot modificaties kunnen mutaties wel erfelijk zijn.

6.2.1 Oorzaken van mutaties

Naargelang de oorzaken spreekt men van spontane en geïnduceerde mutaties. **Spontane mutaties** ontstaan door toevallige fouten bij de replicatie van DNA. **Geïnduceerde mutaties** zijn een gevolg van de inwerking van milieufactoren. Omdat die milieufactoren mutaties kunnen doen ontstaan, noemen we ze **mutagene factoren** of kortweg mutagenen. In onze leefomgeving komen heel wat chemische stoffen voor, een aantal daarvan zijn sterk mutageen. Ze zouden ook betrokken zijn bij het ontstaan van een groot aantal kankergevallen. Enkele bekende voorbeelden zijn tabaksrook, drugs, asbest, zware metalen en pesticiden. Van sommige mutagenen is de mutagene werking precies bekend:

- Benzopyreen, een component van tabaksrook, kan de base guanine chemisch wijzigen. Als DNA-polymerase tijdens de DNA-replicatie een gewijzigde guanine aantreft, zal het eender welk van de 4 basen aanhechten. Er is dus 75% kans dat de verkeerde base (en dus niet cytosine) tegenover de gewijzigde guanine wordt geplaatst.
- Nitrieten komen veel voor in overmatig met kunstmest behandelde bladgroente. In het spijsverteringskanaal worden ze omgezet naar nitrosaminen die mutageen werken door cytosine om te zetten in uracil.

- Mosterdgas werd in WO I gebruikt als chemisch wapen. Een afgeleide stof van dat gas gebruikt men in chemotherapie tegen sommige kankers. Het werkt mutageen door cytosine om te zetten in uracil.

Ook straling kan mutageen zijn. **Röntgen- en radioactieve straling** zetten aan tot de productie van zeer reactieve chemische stoffen in ons lichaam, de zogenaamde **vrije radicalen**. Vrije radicalen kunnen basen veranderen, waardoor ze niet meer herkend worden door DNA-polymerase. Dat leidt tot willekeurige inbouw van basen. Ook veroorzaken vrije radicalen breuken in de suiker-fosfaatruggengraat van DNA, waardoor mutaties optreden. Studies en berekeningen hebben aangetoond dat de dosis Röntgen-stralen die gemiddeld in een mensenleven ontvangen wordt door radiologische onderzoeken, mutaties in de geslachtscellen kan veroorzaken, met als mogelijke gevolgen (per generatie en op 100 miljoen mensen): 40.000 embryonale en neonatale doden, 16.000 kleuter- en kinderdoden en 8.000 zwaar geestelijk gehandicapten. Daarom beperken dokters röntgenonderzoek bij jongeren zoveel mogelijk. Als personeel in die afdeling kiezen ze ook personen die al wat ouder zijn en geen kinderen meer wensen. **Ultraviolette straling** van de zon wordt geabsorbeerd door DNA, waardoor thymine een binding aangaat met een naburig thymine op dezelfde streng. Er ontstaat een thyminedimeer. Die T-T-dimeren kunnen ter reparatie uitgeknipt worden tijdens de DNA-replicatie. Als er echter te veel dimeren gevormd zijn, treden er bij het uitknippen breuken in DNA-strengen op met mutaties tot gevolg.

Van sommige virussen is ook geweten dat ze in staat zijn om hun eigen DNA in te bouwen in dat van hun gastheer en zo de structuur daarvan te veranderen.

Er zijn allelen die gevoeliger blijken te zijn voor mutaties dan andere zodat er sprake kan zijn van mutatiedruk. Voorzichtige schattingen geven aan dat 10 tot 40% van alle geslachtscellen per generatie een gemuteerd gen dragen. Een deel daarvan zijn mutaties voor recessieve kenmerken: slechts na een lange periode kan door inteelt toevallig een recessief kenmerk tot uiting komen. Onderzoekers schatten dat er één keer op 100 000 000 een foutje gebeurt bij het dupliceren van een basenpaar. In werkelijkheid ligt het aantal fouten nog lager! Mutaties worden dikwijls hersteld, omdat cellen over een DNA-herstelmechanisme beschikken. Het algemeen principe van DNA-reparatie door specifieke herstelenzymen komt neer op:

- Controle en opsporen van fouten
- Verwijderen van de gemuteerde DNA-streng rond de fout
- Synthese van een nieuwe DNA-streng met de niet-gemuteerde streng als matrijs
- Verbinden van de nieuwe DNA-streng met de originele streng.

6.2.2 Soorten mutaties

Naargelang de aspecten van een mutatie die we onderzoeken, kunnen we mutaties op verschillende manieren indelen.

Mutaties kunnen ingedeeld worden in de cellen waarin ze zich voordoen. Mutaties in lichaamscellen noemen we **somatische mutaties**. Omdat ze alleen maar in lichaamscellen voorkomen en niet in gameten of hun kiemcellen (voorlopercellen van gameten), treffen we somatische mutaties alleen het individu zelf; ze hebben dus geen invloed op het nageslacht en zijn daarom niet erfelijk. Alleen bij vegetatieve vermenigvuldiging kunnen somatische mutaties worden doorgegeven aan de nakomelingen. Kanker is een voorbeeld van een

somatische mutatie. Een lichaamscel is gemuteerd tot een kankercel. Door te blijven delen, ontstaat een tumor die andere cellen zal overwoekeren. De kankercellen gaan verloren bij het einde van het leven van het organisme. Mutaties die zich voordoen in de kiemcellen of in de gameten noemen we **germinale mutaties**. Ze zijn erfelijk en zullen bij bevruchting worden doorgegeven aan de volgende generatie.

Mutaties kunnen ook ingedeeld worden volgens de omvang van het gewijzigd DNA. We maken dan een onderscheid tussen gen-, chromosoom- en genoommutaties. De meeste mutaties zijn kleinschalige **genmutaties**. De verandering blijft beperkt tot één of enkele basenparen van een gen. Er bestaan verschillende vormen van genmutaties:

- Transversie: 1 basenpaar wordt omgekeerd
- Transitie: 1 basenpaar wordt vervangen door een ander
- Deletie: 1 of meerder nucleotiden vallen weg
- Insertie: 1 of meer nucleotiden worden ingevoegd

Omdat transversie en transitie DNA-wijzigingen van slechts 1 enkel basenpaar zijn, spreken we hier van **puntmutaties**. Door de verandering in de volgorde van de aminozuren ontstaat een veranderd eiwit, waardoor de biologische activiteit van het eiwit, en daarmee de structuur en/of het gedrag van de cellen waarin dit eiwit aanwezig is, gewijzigd wordt. Meer dan 5500 afwijkingen bij de mens zijn zeker of waarschijnlijk het gevolg van één genmutatie. De meeste van deze afwijkingen zijn zeldzaam en in totaal lijdt 0,5 tot 1,5 % van de pasgeborenen aan een erfelijke ziekte. Hoewel genmutaties maar kleine DNA-wijzigingen vertegenwoordigen, kunnen ze fenotypisch toch ernstige gevolgen hebben.
We illustreren dat met enkele voorbeelden:

Voorbeeld 1 - Sikkelcelanemie: een gevolg van een transversie.
Symptomen:
Sikkelcelanemie is een erfelijke vorm van chronische bloedarmoede die tot ernstige klachten kan leiden. Mensen die hieraan lijden hebben rode bloedcellen die sikkelvormig worden. Ze doen dat vooral in een omgeving waar de zuurstofdruk laag is, nl. in de veneuze capillairen.
Door hun sikkelvorm blijven de rode bloedcellen haperen in de capillairen en zullen ze samenklonteren. De weefsels krijgen dan te weinig zuurstof en lopen schade op., wat veel pijn veroorzaakt. Heel wat organen geraken beschadigd, zodat de ziekte ook een dodelijke afloop kan hebben. Door hun abnormale sikkelvorm worden de rode bloedcellen sneller (na 30 dagen) afgebroken dan gebruikelijk (na 120 dagen). Daardoor hebben mensen met sikkelcelanemie vrijwel altijd last van ernstige bloedarmoede (anemie), dat zorgt voor vermoeidheid, weinig energie en lusteloosheid.

Oorzaak:
Een puntmutatie, namelijk een transversie in het hemoglobinegen op chr. 11.
Als gevolg van deze mutatie hebben de moleculen van sikkelcelhemoglobine de neiging aan elkaar te kleven en vezels te vormen die de rode bloedcel vervormen tot de langgerekte sikkelvorm. Daardoor gaat ook de elasticiteit van de rode bloedcel om vlot doorheen capillairen te bewegen, verloren.

Overerving:
Sikkelcelanemie wordt autosomaal codominant overgeërfd. Er zijn dus 3 fenotypes:

gen	*allelen*	*genotypen*	*fenotypen*
Hemoglobine (Hb)	*Normaal (Hb A)*	*AA*	*Normale rode bloedcellen*
	Sikkelcel (Hb S)	*AS*	*Symptoomloze drager met normale rode bloedcellen en sikkelcellen*
		S	*sikkelcelanemie*

Verband tussen sikkelcelanemie en malaria:
Sikkelcelanemie treft mensen in tropische en subtropische gebieden, vooral in Afrika. In die streken komt ook de infectieziekte malaria voor. Er is een verband tussen het voorkomen van beide ziekten. Het blijkt dat heterozygote dragers van het sikkelcelallel een selectief voordeel hebben. Ze zijn namelijk relatief resistent tegen malaria. De malariaparasiet (Plasmodium) brengt een deel van zijn levenscyclus door in rode bloedcellen. Omdat sikkelcellen een kortere levensduur hebben en omdat de parasiet zich niet kan voeden met de abnormale vezelige hemoglobine, wordt zijn ontwikkeling in heterozygote dragers gestopt. Omdat heterozygote dragers in de bevolking bevoordeeld zijn t.o.v. malaria, hebben ze een grotere overlevingskans. Daardoor komen ze frequenter voor. Daaruit volgt dat sikkelcelanemie blijft voorkomen, want telkens als twee heterozygote dragers kinderen krijgen, is er 25 % kans op sikkelcelanemie.

<u>Voorbeeld 2 - Mucoviscidose: een gevolg van een deletie</u>

Symptomen:
Mucoviscidose, ook wel taaislijmziekte of cystische fibrose genoemd, uit zich door een stoornis in de slijmproducerende kliercellen, waarbij het afgescheiden slijm abnormaal dik en taai is. Het is de meest voorkomende erfelijke ziekte in de westerse wereld.
In de luchtwegen kan het taaie slijm niet door trilhaarbeweging worden afgevoerd. Het hoopt zich op en wordt een voedingsbodem voor bacteriën en schimmels. Daardoor ontstaan ernstige chronische luchtweginfecties. In de pancreas zorgt het taaie slijm voor een verminderde afvoer van verteringsenzymen. De vertering en absorptie van vetten en vetoplosbare vitaminen gaan achteruit, wat leidt tot groeiachterstand.

Oorzaak:
De oorzaak is een deletie van drie opeenvolgende basen in het CFTR-gen (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) op chr. 7. De overblijvende basen sluiten zich aaneen, zodat er een herschikking van de tripletten optreedt. Daardoor is er een volledig codon in het mRNA weggevallen, wat resulteert in het verlies van het aminozuur fenylanaline in het CFTR-eiwit. Het normale CFTR-eiwit bevindt zich in het membraan van de slijmproducerende cellen. Het is verantwoordelijk voor het actieve transport van Cl-ionen en het bijbehorende osmotisch transport van water. Daardoor blijft het door de cel afgescheiden slijm vloeibaar. Het defecte CFTR-eiwit leidt tot afscheiding van taai slijm.

Overerving:
Mucoviscidose wordt autosomaal recessief overgeërfd.
Bij de blanke bevolking is de frequentie van heterozygote dragers 1 op 30 personen. Ouders die beiden drager zijn, hebben een kans van 1 op 4 om een kind met mucoviscidose te krijgen. Uit die getallen kunnen we afleiden dat ongeveer 1 op 3600 (1/30 x 1/30 x ¼)

geboorten een kind met mucoviscidose betreft. Er bestaan testen om dragers op te sporen. Ook prenataal kan de foetus op mucoviscidose getest worden.

Voorbeeld 3 - De ziekte van Huntington: een gevolg van een insertie

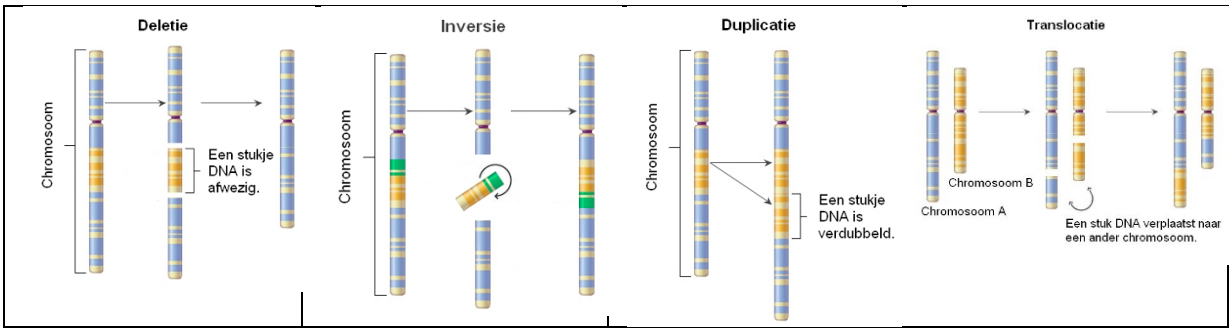
Symptomen:
De ziekte van Huntington wordt gekenmerkt door het vroegtijdig afsterven van zenuwcellen in bepaalde hersengebieden. De neurologische symptomen die daaruit volgen, uiten zich in onwillekeurige bewegingen die langzaam verergeren. Daarnaast zijn er veranderingen in het gedrag en de gevoelswereld. Er treedt ook een geleidelijke mentale achteruitgang op. De eerste symptomen treden pas op tussen 35 en 50 jaar. In België lijdt 1 op 10 000 mensen aan de ziekte van Huntington.

Oorzaak:
De oorzaak is een insertie in het huntington-gen op chromosoom 4. Er komt in het gen een meer dan normaal aantal herhalingen van het triplet CAG voor. Gezonde personen hebben in hun huntington-gen minder dan 27 CAG-herhalingen; huntingtonpatiënten vertonen meer dan 40 herhalingen.
Het huntington-gen codeert voor het eiwit huntingtine dat heel wat biologische functies heeft, vooral in zenuwcellen. Omdat CAG het codon is voor het aminozuur glutamine, vertoont het eiwit een aminozuursequentie van polyglutamine. Als een bepaalde drempel van het aantal glutamines wordt overschreden, ontstaat er een gewijzigd huntingtine-eiwit dat verantwoordelijk is voor de ziekte van Huntington.

Overerving:
De ziekte wordt autosomaal dominant overgeërfd. Als één van de ouders een huntingtonpatiënt is, hebben de kinderen 50% kans op de ziekte. Er is een test ontwikkeld om het huntington-gen op te sporen. Het blijkt dat potentiële dragers van het gen weigeren de test te ondergaan, omdat ze niet willen weten of ze in een latere levensfase de ziekte zullen ontwikkelen.

Vergeleken met genmutaties gaat het er bij **chromosoommutaties** grover aan toe. De wijziging kan betrekking hebben op de vorm of op de grootte van een heel chromosoom. Ze zijn het gevolg van breuken in chromosomen tijdens de celdeling. Door de omvang van de wijziging noemen we ze ook grootschalige mutaties en zijn ze lichtmicroscopisch waarneembaar in het karyogram. Er bestaan verschillende vormen van chromosoommutaties:

- Deletie: Wegvallen van deel van chromosoom, aan uiteinde of middenin
- Inversie: Omgekeerd opnieuw invoegen van een losgekomen stuk van chromosoom.
- Duplicatie: Verdubbeling van chromosoomstuk of gen, als 2 homologe chromosomen breken op niet-homologe plaatsen
- Translocatie: Verplaatsing van afgebroken chromosoomstukken tussen 2 niet-homologe chromosomen



Figuur 26: Chromosoommutaties

Genoommutaties zijn veranderingen in het aantal chromosomen. Ze zijn lichtmicroscopisch waarneembaar in een karyogram. Genoommutaties zijn het gevolg van een fout in het verloop van de anafase in de meiose 1 of 2 waarbij homologe chromosomen of zusterchromatiden niet van elkaar weggetrokken worden. Daardoor wordt de normale verdeling van het diploïde aantal chromosomen in de kiemcel naar haploïde aantallen chromosomen in de gameten verstoord. Er ontstaan dan abnormale gameten met chromosomen te veel en chromosomen te weinig. Als die abnormale gameten bevrucht worden door normale haploïde gameten, ontstaan er zygoten waaruit individuen kunnen ontwikkelen met abnormale chromosomenaantallen. Een genoommutatie waarbij één supplementair chromosoom aanwezig is, noemen we een **trisomie**. Is er één chromosoom te weinig, dan spreken we van een **monosomie**. Genoommutaties kunnen zowel optreden bij autosomen als geslachtschromosomen. In de meeste gevallen leiden genoommutaties tot afwijkingen in het fenotype. Bij de mens zijn de meeste genoommutaties niet levensvatbaar en leiden ze tot spontane abortus. Dat komt omdat de vrucht meestal meerdere ernstige misvormingen vertoont.

Er zijn echter ook levensvatbare genoommutaties waaronder trisomie 21 of het syndroom van Down en het Pradi Willer-syndroom (chromosoom 15 ontbreekt). Ook trisomie of monosomie van geslachtschromosomen zijn dikwijls levensvatbaar. Voorbeelden: Syndroom van Turner (XO) en van Klinefelter (XXY).

Trisomie 21 of het Syndroom van Down

Bij het syndroom van Down komt chromosoom 21 komt in drievoud voor. Er bestaat ook een translocatievorm van het Syndroom van Down. In dat geval is er sprake van een 14/21 translocatie. Het extra chromosoom 21 heeft zich vastgehecht aan chromosoom 14. Het totale aantal chromosomen blijft hier 46.

Mensen met het downsyndroom vertonen een aantal lichamelijke kenmerken die goed herkenbaar zijn: scheefstaande ogen met ronde ooghoeken, een plat aangezicht, een rond hoofd, een vlak achterhoofd, vaak een te groot lijkende tong en een open mond en een zwakke spiertonus. Het downsyndroom gaat altijd gepaard met een beperkt geestelijk vermogen. Het voorkomen van het syndroom van Down is ongeveer 1 op 800 geboorten.

Onderzoek heeft uitgewezen dat in de meeste gevallen van syndroom van Down de genoommutatie zich voordoet tijdens de oögenese en dat de leeftijd van de moeder daarbij een rol speelt. Het voorkomen van het downsyndroom is ongeveer 1 op 1000 op 30-jarige leeftijd; op 40 jaar is die al 1 op 100 en ze neemt nog toe tot 1 op 50 op de leeftijd van 45 jaar. Waarom het voorkomen toeneemt met de leeftijd van de moeder is niet helemaal duidelijk. Het is zo dat bij de geboorte van een meisje alle eicellen in de eierstokken geblokkeerd zijn in profase 1 van de meiose. Vanaf de puberteit worden de eicellen –

meestal telkens één per cyclus – geactiveerd om de meiose voort te zetten. Een vrouw van 35 of 40 jaar oud produceert eicellen die al veel langer inactief zijn gebleven dan wanneer ze 10 jaar jonger is. Het vermoeden bestaat dat dit een invloed kan hebben op het ontstaan van het downsyndroom. Vrouwen die op latere leeftijd (ouder dan 35 jaar) zwanger worden, winnen beter genetisch advies in.

Trisomie van geslachtschromosomen of het syndroom van Klinefelter

Individuen met dit syndroom zijn mannen die in hun lichaamscellen één (soms ook twee, drie of meer) extra X-chromosoom dragen. Ze vertonen een aantal specifieke lichamelijke kenmerken: zijn langer dan gemiddeld, hebben disproportioneel lange armen en benen, kleine teelballen en meestal steriel, vaak laag testosterongehalte waardoor weinig lichaamsbeharing, geringe baardgroei en weinig spermamassa, 1/3 van gevallen vertoont borstvorming, vaak concentratiestoornissen, dyslexie en andere taalstoornissen waardoor minder intelligent overkomen. Het aantal mannen met het syndroom wordt geschat op 1 op 1000 pasgeboren jongens.

Monosomie van geslachtschromosomen of het syndroom van Turner

Individuen met dit syndroom zijn vrouwen waarbij in de lichaamscellen slechts 1 X-chromosoom voorkomt. Typische lichamelijke kenmerken zijn: een kleine gestalte (< 1,50 m), oedeem ter hoogte van handen en voeten, laag ingeplante oren, een lage haarlijn en een brede nek met huidplooien. De eierstokken zijn rudimentair ontwikkeld, waardoor een vrouw met het syndroom van Turner steriel is. Het aantal meisjes met het syndroom bedraagt 1 op 10 000 bij de geboorte. Er ontstaan veel meer embryo's met het syndroom, maar slechts 1 tot 2% zou levend geboren worden.

Polyploïdie is een genoommutatie waarbij er in een cel meer dan twee stellen haploïde chromosomen aanwezig zijn. In plaats van 2n chromosomen komen er 3n, 4n of zelfs 6n chromosomen per cel voor. Dat abnormale chromosomenaantal heeft twee mogelijke oorzaken:

- Tijdens de anafase 1 van de meiose blijven alle chromosomen bij elkaar waardoor er een diploïde gameet ontstaat.
- Door kruising met een andere soort, met vorming van hybriden. De meeste van die hybriden zijn steriel, omdat de twee stellen chromosomen niet kunnen paren tijdens de meiose. Dikwijls kunnen ze zich wel ongeslachtelijk voortplanten (zoals vele planten). In volgende generaties kunnen steriele hybriden soms zelfs fertiel worden, waarbij ze niet meer kunnen kruisen met hun oorspronkelijke oudersoorten; ze zijn dan een nieuwe soort geworden.

Bevruchting tussen twee diploïde (2n + 2n) gameten kan een **tetraploïd** organisme (4n) opleveren. Als een haploïde en een diploïde gameet (n + 2n) versmelten ontstaat een triploïd (3n) individu). Bevruchting tussen twee **triploïde** gameten (3n + 3n) kan resulteren in een **hexaploïd** (6n) organisme.

Bij mensen en de meeste dieren is een dergelijke genoommutatie dodelijk, maar bij planten komt ze vaak voor. Men schat dat wel 80% van alle plantensoorten afstammen van soorten die ontstaan zijn door polyploïdie. Bij planten leidt dat dikwijls tot nakomelingen met veel grotere bladeren, bloemen, vruchten of zaden. Daarom probeert men bij cultuurgewassen kunstmatig polyploïdie te verkrijgen. Voorbeelden van polyploïde cultuurplanten zijn sommige soorten aardappelen, tomaten, appelen, bananen, aardbeien, pinda's, en tarwe (broodtarwe is hexaploïd).

Mutaties kunnen ook ingedeeld worden volgens de effecten die ze hebben. Mutaties hebben niet altijd gevolgen voor het fenotype. Het hangt ervan af of de mutaties gebeuren in **exons** (coderende DNA-fragmenten) of in **introns** (niet-coderende DNA-fragmenten) van genen. Naargelang de effecten, kunnen we mutaties onderverdelen in stille mutaties, verliesmutaties en winstmutaties.

- **stille mutaties**: deze mutaties hebben geen invloed op de overlevingskansen van een organisme bv. bruine bladeren bij rode beuk
- **verliesmutaties of schadelijke mutaties**: deze mutaties leiden tot lagere overlevingskansen van een organisme bv. albinomerel, ze kunnen leiden tot het gebrekkig functioneren of zelfs sterven van een cel. Bij hogere organismen kan dit tot kanker of erfelijke aandoeningen leiden.
- **gunstige mutaties**: deze mutaties leiden tot hogere overlevingskansen van een organisme. Soms resulteren in de natuur voorkomende mutaties tot betere eigenschappen of hogere resistentie en zullen deze mutanten na verloop van tijd de niet gemuteerde vormen verdrijven. Het kan ook voorkomen dat de niet gemuteerde en de gemuteerde vorm lange tijd naast elkaar blijven bestaan omdat ze beiden evenveel overlevingskansen hebben. Maar deze verhouding kan door kleine veranderingen in de omgeving verstoord worden waardoor één van beiden in korte tijd de overhand krijgt.

Zowel stille mutaties als winstmutaties verhogen de **genetische variatie**. Mutaties spelen daardoor een belangrijke rol bij de evolutie van het leven. Door middel van **natuurlijke selectie** kunnen gunstige mutaties of winstmutaties zich in een populatie verspreiden en wordt de verspreiding van ongunstige mutaties tegengegaan.

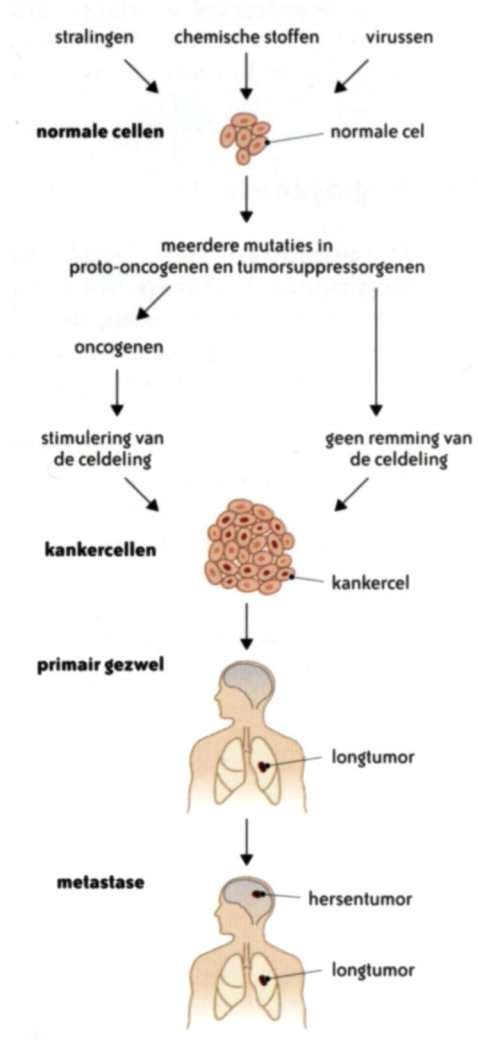
6.2.3 Mutaties en het ontstaan van kanker

Normale lichaamscellen vertonen een gecontroleerde delingsactiviteit, groei en differentiatie. Op die manier zijn er altijd voldoende cellen met een specifieke vorm, grootte en functie aanwezig. Deling, groei en differentiatie van cellen worden o.a. geregeld door inwendige signalen. Dat zijn eiwitten die aangemaakt worden op basis van groeiregelende genen. Het tempo waarmee nieuwe cellen worden aangemaakt, verschilt sterk van weefsel tot weefsel. De groeiregelende genen kunnen ook meer of minder actief zijn afhankelijk van de levensperiode. Sommige van die genen komen bijvoorbeeld alleen tot expressie tijdens de embryonale of foetale periode, terwijl andere pas actief worden tijdens de kinderjaren of als men volwassen is. Mutaties in de groeiregelende genen doen kanker ontstaan. We spreken dan van **carcinogenese**. Een kankercel ontstaat pas na meerdere mutaties die meestal verspreid over een periode van jaren plaatsvinden. Daarom komt kanker vaker bij oudere mensen voor.

Mutagene factoren die kanker doen ontstaan, noemen we **carcinogene factoren** of carcinogenen. Tot de meest potentiële carcinogenen rekenen we stralingen en bepaalde chemische stoffen bv. in de voeding, tabaksrook en de leefomgeving. Ook sommige virussen kunnen kanker doen ontstaan, zoals het human papillomavirus, dat het risico op baarmoederhalskanker verhoogt. Er zijn al een hele reeks carcinogenen opgespoord, o.a. verbrand en gefrituurd voedsel, bacteriën, schimmels en medicijnen hebben kankerverwekkende effecten.

Proto-oncogenen zijn normale genen die coderen voor groeifactoren en hun respectievelijke celreceptoren betrokken bij de stimulatie van de celdeling. Mutaties in die proto-oncogenen leiden tot het ontstaan van **oncogenen** die nu coderen voor groeifactoren die afwijken in structuur, concentratie, stabiliteit (langere levensduur) en gerichtheid op

specifieke weefsels, met als gevolg een overstimulatie van weefselgroei. De normale genen die een rol spelen bij de productie van celdelingremmende eiwitten, noemen we **tumorsuppressorgenen.** Die celdelingremmende eiwitten hebben meerdere functies: herstel van beschadigd DNA, adhesie van cellen in de juiste organen of regeling van de celcyclus. Mutaties in tumorsuppressorgenen resulteren in niet of slecht functionerende eiwitten, waardoor de rem op de celdeling wegvalt. Als gevolg van de mutaties verliezen cellen de controle over hun celdeling. Wanneer de kankercellen zich ongeremd delen, ontstaat een kloon van cellen, een primair gezwel of **tumor**. Bij normale lichaamscellen zijn de celmembranen van naburige cellen stevig met elkaar verbonden door glycoprotëinen, ook adhesiemoleculen genoemd. Als kankercellen, ten gevolge van mutaties, bepaalde glycoproteïnen niet meer kunnen vormen, verzwakt de onderlinge samenhang tussen de kankercellen. Ze maken zich los en dringen een bloed of lymfecapillair binnen. Zo kunnen ze, via het hart, in een ander orgaan terechtkomen en daar een secundair gezwel of **metastase** vormen.



Figuur 27: Schematische voorstelling van carcinogenese