

5 vwo deel B
uitwerkingen
Biologie voor jou

bvj

Uitwerkingen thema 10 DNA

MAX RELEASE 7.0

MALMBERG 'S-HERTOGENBOSCH
WWW.BIOLOGIEVOORJOU.NL

MALMBERG

© Malmberg 's-Hertogenbosch

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave (met uitzondering van de bijlagen) mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

10 DNA

ORIËNTATIE

Hoe uniek is jouw DNA?	4
------------------------	---

BASISSTOF

1 De bouw en functie van DNA	5
2 DNA-replicatie	10
3 Transcriptie	15
4 Translatie en eiwitsynthese	20
5 Genregulatie	25
6 Mutaties	29
7 Biotechnologie	34

SAMENHANG

Een designerbaby met CRISPR-Cas	39
---------------------------------	----

ONDERZOEK

Practica	41
----------	----

AFSLUITING

Examenopgaven	42
---------------	----

Oriëntatie Hoe uniek is jouw DNA?

1

Het Human Genome Project gebruikte witte bloedcellen van de donors om DNA uit te isoleren. Waar in de cel bevindt zich het DNA?

Het DNA bevindt zich in de celkern.

2

Een menselijke witte bloedcel bevat 46 chromosomen.

Waarom heeft het Human Genome Project de genetische informatie van 24 chromosomen gepubliceerd en niet van 46?

De chromosomen in menselijke cellen bestaan uit 23 chromosomenparen (met uitzondering van de geslachtscellen, waar chromosomen in enkelvoud voorkomen). De genetische informatie van de twee chromosomen in ieder paar is grotendeels identiek, behalve bij de geslachtschromosomen X en Y. In totaal bestaat het menselijk genoom dus uit 24 verschillende chromosomen.

3

Het DNA van twee willekeurige mensen komt voor ongeveer 99,9% overeen.

Wat is een verklaring voor deze hoge mate van overeenkomst?

Mensen behoren tot dezelfde soort en stammen dus af van dezelfde gemeenschappelijke voorouder. Die onderlinge verwantschap tussen mensen is terug te zien in je DNA als overeenkomstige genetische informatie. / Heel veel processen in het lichaam worden door dezelfde delen van de cel uitgevoerd. Kennelijk is maar een relatief klein deel verantwoordelijk voor de (uiterlijke) verschillen.

4

De 0,1% verschil in DNA tussen mensen is verantwoordelijk voor een groot deel van de variatie in uiterlijke kenmerken (oogkleur, haarkleur, lichaamsbouw) tussen mensen.

Waar in het DNA ligt de informatie voor zo'n kenmerk opgeslagen?

De informatie voor een (erfelijk) kenmerk ligt opgeslagen in een gen.

5

Sommige genetische aandoeningen komen vaker voor in bepaalde delen van de wereld.

Sikkelcelziekte is bijvoorbeeld een veelvoorkomende erfelijke ziekte in Afrika en landen waar veel mensen van Afrikaanse afkomst leven, zoals Suriname.

Leg uit waarom het pangenoem voor de behandeling van dit soort ziekten een beter hulpmiddel is dan het genoom van het Human Genome Project.

Het pangenoem bevat de genetische informatie van mensen van verschillende etniciteit. Hierdoor is het waarschijnlijker dat je het DNA van een patiënt met een dergelijke ziekte kunt vergelijken met dat van een relatief nauwe verwant. Hierdoor is de erfelijke aandoening gemakkelijker in het DNA te herkennen, omdat de genetische verschillen kleiner zijn.

1 De bouw en functie van DNA

KENNIS

1

Waarom verschilt het genoom van geslachtscellen van dat van andere cellen in het lichaam?

Het genoom van geslachtscellen verschilt van dat van andere cellen in het lichaam omdat geslachtscellen door reductiedelingen (meiose) ontstaan en daardoor een willekeurige samenstelling van de helft van alle chromosomenparen uit een lichaamscel bevatten.

2

Mitochondriën en chloroplasten stammen af van prokaryoten, niet van eukaryoten.

Aan welke twee eigenschappen van mitochondriaal DNA en chloroplast-DNA kun je dit afleiden? Gebruik afbeeldingen 1 en 2.

- Mitochondriaal DNA en chloroplast-DNA zijn circulair, net als het genoom van de meeste prokaryoten. Het genoom van eukaryoten bestaat uit chromosomen.
- Mitochondriaal DNA en chloroplast-DNA liggen vrij in het organel, net zoals het genoom van prokaryoten vrij in het cytoplasma ligt. Het genoom van eukaryoten ligt in de celkern.

3

Een nucleotide bestaat uit een monosacharide, een fosfaatgroep en een stikstofbase.

a Welke van deze drie verbindingen kan variëren in structuur tussen verschillende nucleotiden?

De stikstofbase kan variëren in structuur tussen verschillende nucleotiden.

b Een enkelstrengs DNA-molecuul kun je als volgt weergeven: 3'-ACCAGTGACT-5'

Noteer op dezelfde manier de streng die aan deze streng kan binden.

5'-TGGTCACTGA-3'

4

Een levercel en een spiercel in je lichaam hebben verschillende functies.

Geef van elk van de volgende eigenschappen aan of ze verschillen tussen beide cellen of hetzelfde zijn.

- 1 de DNA-sequenties van het genoom
 - 2 de eiwitten die worden geproduceerd in de cel
 - 3 de posities van de nucleosomen op de chromosomen
- 1 Voor een levercel en spiercel zijn de DNA-sequenties van het genoom hetzelfde, want de cellen behoren tot hetzelfde organisme.
 - 2 De eiwitten die worden geproduceerd zijn verschillend, want de cellen hebben verschillende functies.
 - 3 De posities van de nucleosomen zijn verschillend, want de cellen gebruiken verschillende delen van het DNA om de verschillende eiwitten te produceren.

5

Het genoom van een menselijke eikel is ongeveer 3 miljard nucleotiden lang.

a Uit hoeveel nucleotiden bestaat het coderende gedeelte van dit genoom ongeveer?

Het coderende gedeelte van dit genoom bestaat uit ongeveer

$\frac{100 - 98,5}{100} \times 3\,000\,000\,000 = 45\,000\,000$, ongeveer 45 miljoen nucleotiden.

b Het coderende gedeelte van een menselijk gen is gemiddeld 2250 nucleotiden lang. Hoeveel genen bevat het menselijk genoom van een eikel ongeveer?

Het menselijk genoom van een eikel bevat ongeveer $\frac{45\,000\,000}{2250} = 20\,000$ genen.

6

Waarom behoort het gen voor eigeel bij zoogdieren tot niet-coderend DNA?

Het gen voor eigeel behoort bij zoogdieren tot niet-coderend DNA, omdat zoogdieren geen eieren leggen en ze dus geen eigeel hoeven aan te maken. Het gen is dus niet functioneel.

INZICHT

7

Een stukje dubbelstrengs DNA bestaat voor 23% uit adenine.

Voor hoeveel procent bestaat dit stukje DNA uit guanine?

Dit stukje DNA bestaat voor 27% uit guanine. Adenine is altijd verbonden met thymine in dubbelstrengs DNA. Dus het DNA bestaat voor 46% uit adenine en thymine. De overige 54% is gelijk verdeeld over guanine en cytosine.

8

Bekijk de structuurformule van DNA in BiNaS tabel 71C.

- a Waarom kan in dubbelstrengs DNA adenine goed binden met thymine, maar niet met cytosine of guanine?

In dubbelstrengs DNA kan adenine goed binden met thymine, maar niet met cytosine of guanine, omdat adenine twee waterstofbruggen kan vormen, net als thymine. Cytosine en guanine kunnen elk drie waterstofbruggen vormen, dus kunnen beter met elkaar binden dan met adenine of thymine.

- b Voor de stabiliteit van dubbelstrengs DNA is het belangrijk dat de structuur van het molecuul gelijkmatig is.

Waarom kan een binding van adenine met guanine leiden tot instabiliteit van de *structuur* van een DNA-molecuul?

Een binding van adenine met guanine kan leiden tot instabiliteit van de structuur van een DNA-molecuul, omdat de moleculen van adenine en guanine twee ringen van koolstofatomen bevatten en dus groter zijn dan die van thymine en cytosine. Als adenine en guanine met elkaar binden, hebben ze meer ruimte nodig dan andere basenparen en wordt de structuur van het DNA ongelijkmatig.

9

Om het genoom van een organisme in kaart te brengen, kun je gebruikmaken van DNA-sequencing. Hierbij wordt de basenvolgorde van het DNA bepaald. Meestal knip je hiervoor meerdere kopieën van het DNA in kleine stukjes, omdat de nauwkeurigheid van DNA-sequencing afneemt bij langere DNA-sequenties. De kleine stukjes DNA-sequentie plak je vervolgens weer aan elkaar door te kijken waar ze (gedeeltelijk) overlappen.

Een resultaat van DNA-sequencing levert de volgende DNA-sequenties van zeven nucleotiden lang op. Het oorspronkelijke DNA-molecuul was zestien nucleotiden lang.

3'-CCGATAC-5'

3'-CCGGGAT-5'

3'-AATCCGA-5'

3'-CGATACC-5'

3'-CCGATAC-5'

- a Wat was de oorspronkelijke DNA-sequentie?

De overlap van de verschillende sequenties is als volgt (met onderaan de oorspronkelijke sequentie):

Overlap DNA-sequenties en de oorspronkelijke sequentie																
3'				C	C	G	A	T	A	C						5'
3'										C	C	G	G	G	A	T
3'	A	A	T	C	C	G	A									5'
3'					C	G	A	T	A	C	C					5'
3'				C	C	G	A	T	A	C						5'
3'	A	A	T	C	C	G	A	T	A	C	C	G	G	G	A	T

- b Een ander DNA-molecuul ziet er als volgt uit:

3'-CGAAAAAAAAAATGTCACGGCAAAAAAAAAATGTACCATAAAAAAAAAAGTG-5'

Je knipt meerdere kopieën van dit molecuul in kleine stukjes van zeven nucleotiden lang.

Vervolgens bepaal je de sequentie van de kleine stukjes.

Waarom is het onmogelijk om op basis van de DNA-sequenties van deze stukjes de oorspronkelijke DNA-sequentie vast te stellen?

Het is onmogelijk om op basis van de DNA-sequenties van deze stukjes de oorspronkelijke DNA-sequentie vast te stellen, omdat de oorspronkelijke DNA-sequentie herhalende sequenties van meer dan zeven nucleotiden lang bevat. Wanneer je zo'n sequentie in stukjes van zeven nucleotiden knipt, krijg je veel identieke stukjes die volledig met elkaar overlappen. Je kunt dan niet meer op basis van gedeeltelijke overlap bepalen welke stukjes naast elkaar horen.

- c Verklaar waarom het meestal moeilijker is om een genoom met DNA-sequencing in kaart te brengen als het genoom veel niet-coderend DNA bevat.

Het is meestal moeilijker om een genoom met DNA-sequencing in kaart te brengen als het genoom veel niet-coderend DNA bevat, omdat niet-coderend DNA deels bestaat uit zich herhalende DNA-sequenties. Deze sequenties kunnen problemen opleveren bij het bepalen van overlap wanneer het DNA in kleine stukjes is geknipt.

10

De axolotl (zie afbeelding 8) is een salamander die voorkomt in Mexico. Veel genen van axolotls en mensen hebben dezelfde functies. Bij deze genen is er meestal een sterke overeenkomst in DNA-sequenties tussen het gen van de axolotl en het gen van de mens.

- a Geef hiervoor een verklaring.

Voorbeelden van juiste antwoorden:

- 1 Axolotls en mensen stammen af van een gemeenschappelijke voorouder waarin dit gen al aanwezig was.
- 2 De genen hebben dezelfde functie, dus coderen ze voor hetzelfde eiwit / dezelfde genetische informatie.

- b Het genoom van de axolotl is meer dan tien keer zo groot als het genoom van de mens. Welk deel van het DNA is met name toegenomen bij de axolotl ten opzichte van de mens: het coderende deel of het niet-coderende deel? Leg je antwoord uit.

Bij de axolotl is het niet-coderende deel ten opzichte van de mens toegenomen. Het menselijk genoom bestaat voor slechts 1,5% uit coderend DNA en axolotls en mensen hebben veel genen met overeenkomstige functies. Het is dus onwaarschijnlijk dat axolotls door een toename van coderend DNA een meer dan tien keer zo groot genoom hebben als mensen. De toename is dan ook voornamelijk veroorzaakt door een toename van het niet-coderend DNA in het genoom van de axolotl.

11

Zoek op internet naar informatie om de volgende opdrachten uit te voeren.

- a Noem minstens drie personen die hebben bijgedragen aan de ontdekking van de dubbele helixstructuur van DNA.

De dubbele helixstructuur van DNA is ontdekt door James Watson en Francis Crick, in samenwerking met onder andere Rosalind Franklin, Raymond Gosling en Maurice Wilkins.

- b Waarom was de ontdekking van de dubbele helixstructuur van DNA zo belangrijk?

De ontdekking van de dubbele helixstructuur was belangrijk, omdat voor die tijd niet bekend was hoe genetische informatie in DNA in de cel kon worden gekopieerd. De helixstructuur gaf inzicht in hoe een DNA-molecuul kon worden gekopieerd met behoud van de genetische informatie.

Context Drie biologische ouders

12

- a Leg uit waarom mitochondriale aandoeningen vaak vermoeidheid veroorzaken.
De functie van mitochondriën is het vrijmaken van energie met behulp van zuurstof. Bij mitochondriale aandoeningen wordt vaak niet voldoende energie vrijgemaakt. Dat kan vermoeidheid veroorzaken.
- b Verklaar dat bij het voorkomen van de overerving van mitochondriale aandoeningen alleen de mitochondriën van de moeder worden vervangen en niet die van de vader.
Alleen de mitochondriën van de moeder worden vervangen en niet die van de vader, want mitochondriën worden alleen via de moeder aan nakomelingen doorgegeven.
- c Volgens artsen gaat een kind dat is verwekt via drie-ouder-ivf niet op alle drie de ouders lijken. Leg dat uit.
Het mitochondriaal DNA bevat maar een kleine hoeveelheid DNA. Het meeste DNA bevindt zich in de celkern. Het kind zal dus vooral de erfelijke eigenschappen van zijn moeder en vader hebben en niet van de donor van de mitochondriën.
- d Stel dat er geen schadelijke effecten zijn voor de baby van een drie-ouderschap. Vind jij het verantwoord om de techniek op mensen toe te passen? Onderbouw je mening met een argument.
Eigen antwoord.

13

Mitochondriën stammen af van zelfstandig levende prokaryoten. In de loop van de evolutie zijn de voorouderlijke mitochondriën opgenomen door een eencellige voorouder van alle eukaryoten. De eukaryote cel gaf bescherming en voedingsstoffen aan de voorouderlijke mitochondriën, die op hun beurt de eukaryote cel van energie konden voorzien. De symbiose die hieruit ontstond heet endosymbiose.

Verklaar dat het mitochondriaal DNA van een eukaryoot meestal veel minder genen bevat dan een genoom van zelfstandig levende prokaryoten.

Een mitochondrium hoeft veel minder functies zelf uit te voeren, omdat het in symbiose leeft met de eukaryote cel. Zo moet een zelfstandig levende prokaryoot bijvoorbeeld zichzelf voeden, voortplanten en beschermen. De genen voor deze functies hebben de mitochondriën in de loop van de evolutie verloren.

2 DNA-replicatie

KENNIS

14

Bij DNA-replicatie zijn de volgende enzymen betrokken: helicase, primase, DNA-polymerase en DNA-ligase. De functie van een enzym kun je vaak afleiden uit de naam. DNA-polymerase bijvoorbeeld vormt een lange keten (polymeer) van DNA.

Verklaar de namen van helicase en primase aan de hand van hun functie.

Helicase verbreekt de helixstructuur van DNA. Primase vormt een primer.

15

Waarom is DNA-replicatie afhankelijk van de vaste basenparing (A-T, C-G)?

Door de vaste basenparing bevat enkelstrengs DNA alle informatie die nodig is om de andere streng te maken.

16

De DNA-replicatie bij een van beide strengen verloopt langzamer dan bij de andere streng.

Verklaar dit verschil.

De synthese van de 'volgende streng' neemt meer tijd in beslag, doordat DNA-polymerase steeds maar korte stukjes DNA kan synthetiseren (okazaki-fragmenten) die daarna door DNA-ligase aan elkaar worden geplakt.

17

DNA-ligase verbindt de okazaki-fragmenten met elkaar.

Welke verbindingen tussen de nucleotiden worden door DNA-ligase gevormd? Gebruik [BiNaS](#) tabel 71D.

DNA-ligase verbindt DNA-moleculen in de lengterichting met elkaar. Dit zijn de verbindingen tussen de fosfaatgroepen (5') en de hydroxyl-groepen / desoxyribosemoleculen (3').

18

In afbeelding 14 zie je hoe een DNA-molecuul bij de DNA-replicatie aan één kant korter wordt.

Leg uit waarom bij een chromatide de telomeren aan beide kanten korter worden.

Bij een chromatide worden de telomeren aan beide kanten korter, omdat een volgende streng zonder 3'-uiteinde om nucleotiden aan te binden zich aan beide kanten van een chromatide bevindt.

19

Welke verbindingen worden verbroken tijdens de eerste stap van PCR?

Tijdens de eerste stap van PCR worden de waterstofbruggen tussen de twee DNA-ketens verbroken.

20

DNA-replicatie stopt bij PCR wanneer een didesoxynucleotide aan de DNA-keten wordt toegevoegd.

Leg uit waardoor de replicatie dan stopt.

De replicatie stop dan, doordat een didesoxynucleotide een OH-groep mist. Het volgende nucleotide kan daardoor niet binden.

21

Op de plaats van een misdrijf is sperma aangetroffen. Een forensisch rechercheur maakt hiermee het DNA-profiel van de verdachte.

Kan de rechercheur in het spermaspoor twee verschillende allelen van één locus aantreffen? Leg je antwoord uit.

Ja, in het spermaspoor kun je twee verschillende allelen van één locus aantreffen.

Zaadcellen bevatten maar één chromosoom van een paar, maar zaadcellen onderling verschillen van elkaar in welk chromosoom ze van elk paar hebben gekregen. Het DNA van meerdere zaadcellen geeft bij onderzoek een volledig DNA-profiel van de dader.

INZICHT

22

Wanneer er bij een controle tijdens de celcyclus blijkt dat telomeren onvoldoende lengte hebben, wordt de celcyclus onderbroken en stopt de cel voorgoed met delen.

In welke fase van de celcyclus bevindt een dergelijke cel zich? Gebruik bij deze opdracht [BiNaS](#) tabel 76A.

De cel bevindt zich in de G1-fase.

23

Bij de bacterie *Escherichia coli* (*E. coli*) bedraagt de replicatiesnelheid langs één streng van een DNA-molecuul duizend nucleotiden per seconde. Het circulair DNA van deze bacterie bevat zo'n vijf miljoen basenparen. De DNA-replicatie verloopt in twee richtingen vanaf één replicatiestartpunt.

- a Hoeveel minuten zijn er nodig voor de replicatie van dit chromosoom?

$5\,000\,000 / 1000 = 5000$ seconden

$5000 / 2 = 2500$ seconden

$2500 / 60 = 41,7$ minuten

- b Het genoom van de fruitvlieg *Drosophila melanogaster* bestaat uit 120 miljoen basenparen. Dat is bijna 24× zoveel als dat van *E. coli*. Toch duurt de replicatie tijdens de S-fase maar acht minuten.

Hoe kan de replicatie zoveel sneller verlopen?

In een DNA-molecuul van een fruitvlieg start de replicatie op verschillende plaatsen tegelijk. Het voordeel hiervan is dat de replicatie dan veel sneller verloopt.

24

In afbeelding 21 is een helft van een replicatiebel (een zogeheten replicatievork) schematisch weergegeven. Er is een primer aan een van de strengen gebonden. Aan deze primer kan een DNA-polymerase koppelen voor de synthese van een nieuwe DNA-streng.

- a Aan welke kant van de primer kan de DNA-polymerase koppelen, P of Q?

De DNA-polymerase kan koppelen bij P, want hier zit het 3'-uiteinde van de primer. Het 3'-uiteinde van de primer moet in dezelfde richting wijzen als het 3'-uiteinde van de DNA-streng die oorspronkelijk was gebonden aan de streng waar de primer aan is gebonden.

- b Welke streng zal de DNA-polymerase vanaf deze primer synthetiseren, de leading of de lagging streng? Verklaar je antwoord.

De DNA-polymerase zal de leading streng vanaf deze primer synthetiseren. De DNA-polymerase zal synthetiseren in de richting waarin de replicatievork wordt gevormd (de linkerkant) door het verbreken van de dubbele helix. Dit is de richting waarin de leading streng wordt gevormd.

25

Uit het dubbelstrengs DNA van afbeelding 22 moet het rode gedeelte worden vermeerderd door PCR.

- a Noteer de nucleotidevolgorde van de primers die nodig zijn voor PCR. Ga ervan uit dat ze uit drie nucleotiden bestaan. Noteer de volgorde van 5' naar 3'.

Voor de bovenste streng heeft de primer de nucleotidevolgorde C-G-G. Het DNA wordt van het 3'-uiteinde naar het 5'-uiteinde afgelezen. De complementaire streng wordt vanaf het 3'-uiteinde naar het 5'-uiteinde door DNA-polymerase afgelezen. De primer moet aan de onderste streng dus aan de rechterkant van het rode deel binden en de nucleotidevolgorde van de primer is hier A-C-T.

- b In werkelijkheid is de ideale lengte van een primer voor PCR 18 tot 22 nucleotiden lang. Waardoor is een primer die uit drie nucleotiden bestaat, niet geschikt voor PCR?

Wanneer een primer uit drie nucleotiden bestaat is de kans groot dat de nucleotidevolgorde complementair is aan meerdere delen van het DNA. Het is dan mogelijk dat de PCR niet de gewenste DNA-sequentie vermenigvuldigt.

26

Een onderzoeker vergelijkt de samenstelling van het DNA van twee verschillende allelen. Hij gebruikt daarvoor een restrictie-enzym dat de bindingen verbreekt tussen de CC-nucleotiden van een CCGG-stuk in een DNA-molecuul.

In afbeelding 23 is schematisch een gedeelte van een DNA-molecuul weergegeven. Dit gedeelte is uniek voor het dominante allel (A).

Alleen de relevante stikstofbasen zijn met letters aangegeven, de naastliggende gedeeltes zijn met stippellijnen aangeduid. Hoe langer de stippellijn, hoe groter het fragment is. Het restrictie-enzym verdeelt dit gedeelte van het DNA-molecuul in de vier fragmenten W, X, Y en Z. Het mengsel van deze DNA-fragmenten is afkomstig van persoon P die homozygoot is voor het dominante allel (AA). Gelelektroforese leidt tot het patroon zoals is weergegeven in afbeelding 24. Fragmenten W, X, Y en Z worden weergegeven door band 1, 2, 3 en 4.

- a Noteer onder elkaar de nummers van de banden (1 tot en met 4). Zet achter elk cijfer de letter (W, X, Y, Z) van het bijbehorende fragment.

1 = X

2 = Z

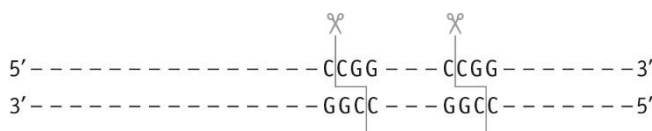
3 = W

4 = Y

- b In afbeelding 25 is schematisch het recessieve allel a van hetzelfde gen weergegeven. Persoon Q is homozygoot voor het recessieve allel (aa).

Neem afbeelding 25 over en teken op welke plaats(en) het restrictie-enzym dit DNA-molecuul in fragmenten verdeelt. Teken dit op dezelfde manier als in afbeelding 25.

Zie onderstaande afbeelding.



- c Geef ook aan hoeveel banden zichtbaar zijn na gelelektroforese van een mengsel van fragmenten van dit DNA op de gel.

Persoon Q is homozygoot voor het recessieve allel. Het restrictie-enzym knipt beide delen van het DNA-molecuul waarin zich het allel bevindt in drie fragmenten van verschillende lengte. Na gelelektroforese ontstaan drie banden in de gel.

- d Persoon R is heterozygoot (Aa). Nadat het DNA is geknipt, worden de fragmenten door gelelektroforese gescheiden.

Hoeveel banden zijn er in de gel zichtbaar? Leg je antwoord uit.

Er zijn in de gel vijf banden zichtbaar. Persoon R is heterozygoot (Aa). Hij heeft één chromosoom met het dominante allel A. Het fragment van dit chromosoom wordt in vier stukken geknipt. Hij heeft ook een chromosoom met het recessieve allel a. Het fragment van dit chromosoom wordt in drie stukken geknipt. Van deze drie stukken zijn er twee gelijk aan de stukken van allel A (Y en Z). In totaal zijn er dus vijf verschillende stukken.

Context Whole genome sequencing

27

Op de x-as van de grafiek in afbeelding 26.4 zijn vier verschillende soorten nucleotiden uitgezet.

a Waardoor staan ze in deze volgorde onder de x-as?

Ze staan in deze volgorde, omdat de kralen in de chip achtereenvolgens zijn overspoeld met een oplossing waarin een van de soorten nucleotiden voorkomt.

b Wat is de nucleotidesequentie die de *ion proton sequencer* heeft afgelezen? Leg uit hoe je de afbeelding hebt afgelezen.

De nucleotidesequentie is TTCACTCGAACT. Bij een piek tot halverwege de y-as wordt het nucleotide ingebouwd dat onder de x-as staat. Wanneer een piek twee keer zo hoog is, komt het nucleotide dat op de x-as staat twee keer naast elkaar voor. Wanneer er geen piek is, is er geen nucleotide ingebouwd en komt dat nucleotide dus niet voor in de sequentie.

28

Elk DNA-fragment wordt meerdere keren gerepliceerd, zodat een kraal met identieke fragmenten is bedekt. Dit gebeurt onder andere omdat DNA-polymerase soms de verkeerde nucleotide op een fragment inbouwt.

Waarom helpt het sequencen van een grote hoeveelheid identieke fragmenten om zulke inbouwfoutjes te herkennen?

De kans dat langs een meerderheid van de identieke fragmenten dezelfde verkeerde nucleotide op dezelfde positie wordt ingebouwd, is zeer klein. Het signaal van de verkeerd ingebouwde nucleotide zal dus waarschijnlijk overstemd worden door het signaal van de overige fragmenten.

29

Wanneer je besluit om je hele genoom te laten sequencen, levert dit persoonlijke informatie op. Het is verstandig vooraf goed te overwegen of je deze informatie wilt weten.

a Welke redenen kunnen mensen hebben om de informatie die het sequencen oplevert, niet te willen weten? Noem er twee en wissel je antwoorden uit met een klasgenoot.

Voorbeelden van juiste antwoorden:

- Je kunt te horen krijgen dat er een mutatie is gevonden waardoor je een ernstige ziekte zult krijgen waar geen preventie of genezing voor mogelijk is.
- Er kan worden vastgesteld dat je een ernstige ziekte krijgt, maar het is niet duidelijk hoe erg de symptomen bij jou zullen zijn. Dit zorgt voor meer onzekerheid.
- Er wordt vastgesteld dat je een verhoogde kans hebt om een bepaalde ziekte te krijgen, maar het is daarmee niet zeker dat je deze ziekte ook daadwerkelijk krijgt. Dit zorgt voor meer onzekerheid.
- De uitkomst van het onderzoek kan ook consequenties hebben voor familieleden. Zij worden geconfronteerd met informatie die ze misschien niet hadden willen weten.
- Omdat de wetenschap nog steeds in ontwikkeling is, kan nog niet alle informatie van de DNA-sequentie worden geïnterpreteerd. Hierdoor kun je onterecht gerust worden gesteld of onnodig ongerust worden gemaakt.
- Het resultaat kan een belemmering zijn voor het afsluiten van een verzekering.

b De vader van Stijn heeft een erfelijke spierziekte, waardoor hij uiteindelijk in een rolstoel terechtkomt en niet meer kan werken. Stijn is 17 jaar en heeft 50% kans dat hij de spierziekte in de toekomst ook ontwikkelt. Om dat zeker te weten, kan hij DNA-onderzoek laten doen. Maar Stijn is bang dat het zijn leven negatief beïnvloedt als blijkt dat hij de spierziekte ook krijgt en heeft daarom besloten dat hij het nu nog niet wil weten.

Zou jij willen weten of je de spierziekte in de toekomst krijgt? Leg je antwoord uit.

Eigen antwoord.

3 Transcriptie

KENNIS

30

Een deel van een template-streng van dubbelstrengs DNA heeft de nucleotidesequentie 3'-CGGATACGGTTA-5'.

- a Wat is de sequentie van nucleotiden in het RNA-molecuul dat hierlangs wordt gesynthetiseerd?

De sequentie van nucleotiden in het RNA-molecuul is 5'-GCCUAUGCCAAU-3'.

- b Als je kijkt naar de basenvolgorde, vertoont een RNA-molecuul dan de meeste gelijkenis met de template-streng waarlangs het is gevormd, of met de coderende streng? Leg je antwoord uit.

Een RNA-molecuul vertoont qua basenvolgorde de meeste gelijkenis met de coderende streng. Een RNA-molecuul is net als de coderende streng complementair aan de template-streng, alleen is in RNA de base T (thymine) vervangen voor U (uracil).

31

Welke voordelen heeft het dat de informatie van het DNA niet direct wordt afgelezen door ribosomen, maar eerst wordt omgezet in RNA-moleculen die worden afgelezen door ribosomen? Noem twee voordelen.

Voorbeelden van juiste antwoorden:

- Het DNA blijft dan vooral beschikbaar voor replicatie.
- In het DNA is maar één gen voor elk eiwit aanwezig. De synthese van eiwitten zou daardoor langzaam verlopen. Door transcriptie van het DNA van een gen kunnen veel RNA-moleculen worden gevormd. Zo kunnen ribosomen voldoende eiwitten synthetiseren.
- DNA bevindt zich in de celkern. Eiwitten zijn vooral nodig in het cytoplasma, vandaar dat de ribosomen daar liggen. De relatief kleine RNA-moleculen kunnen zich eenvoudig vanuit de celkern naar het cytoplasma verplaatsen.

32

RNA-polymerase lijkt een veelzijdiger eiwit te zijn dan DNA-polymerase.

Waaruit blijkt dat?

RNA-polymerase kan net als DNA-polymerase een streng nucleotiden synthetiseren, maar kan ook zelfstandig de helixstructuur van DNA verbreken. DNA-polymerase kan dit niet.

33

Een menselijk genoom bevat ongeveer 20 000 genen. Het totaal aantal verschillende eiwitten dat het menselijk lichaam kan aanmaken wordt geschat tussen de 80 000 en 400 000.

- a Hoe kan het aantal soorten eiwit dat het menselijk lichaam kan aanmaken zoveel groter zijn dan het aantal genen in het menselijk genoom?

De meeste genen bevatten introns, waardoor ze met behulp van (alternatieve) splicing voor meer dan één eiwit mRNA kunnen aanmaken.

- b Het menselijk lichaam is opgebouwd uit zo'n 250 verschillende celtypen. Sommige eiwitten worden door alle celtypen gebruikt, andere eiwitten komen slechts in één celtype voor. Wat is het voordeel van alternatieve splicing voor een meercellig organisme?

Met behulp van alternatieve splicing kunnen verschillende celtypen in een meercellig organisme hetzelfde gen gebruiken om verschillende eiwitten te maken.

34

Naast splicing wordt pre-mRNA nog op andere manieren bewerkt voor het als mRNA de celkern verlaat. Twee van deze aanpassingen zijn weergegeven in **BiNaS** tabel 71H.

Welke twee aanpassingen (naast splicing) van pre-mRNA zijn weergegeven in **BiNaS** tabel 71H en welk soort functie hebben ze?

Aanpassingen en soort functie zijn:

- capping: stabiliserende functie
- poly-adenylering / poly-A-staart: regulerende functie

35

Van een bepaald gen is de DNA-sequentie bekend. Om te bepalen waar de exons en introns van dit gen liggen, wordt uit een cel RNA geïsoleerd en gesequencet. Door de DNA- en RNA-sequenties te vergelijken, kun je vaststellen waar de exons en introns van het gen liggen.

Leg uit hoe je de locaties van de exons en introns zo kunt bepalen.

In de DNA-sequenties van het gen zijn zowel de exons als introns aanwezig, maar in de mRNA-sequenties zijn alleen de exons aanwezig. Waar de mRNA-sequenties overlappen met de DNA-sequentie bevinden zich dus de exons in het DNA. De tussenliggende sequenties die alleen in het DNA voorkomen zijn de introns.

INZICHT

36

Een student doet onderzoek naar de nucleotidesamenstelling van een bepaald stuk dubbelstrengs DNA. Hij gebruikt hiervoor het mRNA dat is gevormd door transcriptie van dit bepaalde stuk DNA. Van de nucleotiden in dit mRNA bevat 45% de stikstofbase adenine, 15% bevat cytosine, 25% bevat guanine en 15% bevat uracil. Op grond van deze gegevens kan de student de nucleotidesamenstelling van het corresponderende DNA afleiden.

Wat is de procentuele verdeling van de verschillende stikstofbasen in de nucleotiden van het stuk DNA? Leg met een berekening uit hoe je aan je antwoord bent gekomen.

De procentuele verdeling van de stikstofbasen in de nucleotiden van dit stuk dubbelstrengs DNA is: A: 30%, C: 20%, G: 20%, T: 30%.

Uitleg: mRNA bevat: A: 45%, C: 15%, G: 25%, U: 15%.

In het dubbelstrengs DNA bevat de template-streng: T: 45%, G: 15%, C: 25%, A: 15%. De coderende streng bevat: A: 45%, C: 15%, G: 25%, T: 15%.

Het percentage van de verschillende stikstofbasen in de dubbele streng is:

$$A = (45\% + 15\%) / 2 = 30\%$$

$$C = (25\% + 15\%) / 2 = 20\%$$

$$G = (15\% + 25\%) / 2 = 20\%$$

$$T = (45\% + 15\%) / 2 = 30\%$$

37

Afbeelding 33 is een schematische weergave van transcriptie in een eukaryote cel.

a Noteer de namen van onderdeel 1 tot en met 8.

- 1 = promotor
- 2 = pre-mRNA
- 3 = RNA-polymerase
- 4 = eindsignaal
- 5 = dubbelstrengs DNA
- 6 = transcriptiefactoren
- 7 = template-streng (matrijsstreng)
- 8 = coderende streng

- b Noteer van nummer 9 tot en met 14 of het een '3'-uiteinde' of een '5'-uiteinde' is.

9 = 5'-uiteinde

10 = 5'-uiteinde

11 = 3'-uiteinde

12 = 3'-uiteinde

13 = 3'-uiteinde

14 = 5'-uiteinde

38

Zowel DNA-polymerase als RNA-polymerase kan een verkeerde nucleotide inbouwen tijdens de synthese van respectievelijk DNA en RNA. Wanneer dit gebeurt tijdens het aflezen van een gen, kan dit gevolgen hebben voor de eiwitsynthese.

In welk geval zullen de gevolgen voor eiwitsynthese het grootst zijn: een fout van een DNA-polymerase of een fout van een RNA-polymerase? Verklaar je antwoord.

Een fout van een DNA-polymerase zal grotere gevolgen hebben, omdat deze fout in het DNA wordt overgenomen. Hierdoor zullen alle mRNA-moleculen die op basis van dit DNA worden gemaakt dezelfde fout bevatten. De fout van een RNA-polymerase zal alleen in een enkel mRNA-molecuul terechtkomen.

39

Retrovirussen zoals hiv hebben een genoom van RNA. Met behulp van het enzym reverse transcriptase kunnen deze virussen een deel van hun genoom inbouwen in het DNA van een gastheercel. Dit proces heet reverse transcriptie. In BiNaS tabel 77C zie je een schematisch overzicht van de levenscyclus van hiv. Gebruik dit overzicht om de volgende vragen te beantwoorden.

- a Waarom is hier sprake van 'reverse' transcriptie?

'Reverse' betekent 'omgekeerd' in het Engels. Bij gewone transcriptie wordt informatie van DNA overgeschreven naar RNA. Bij reverse transcriptie wordt informatie overgeschreven van RNA naar DNA, dus omgekeerd.

- b Het virus-RNA valt na reverse transcriptie uit elkaar. Toch neemt de concentratie virus-RNA in de geïnfecteerde cel na verloop van tijd toe.

Hoe komt dat?

Het DNA-transcript wordt in het genoom van de gastheercel ingebouwd. Vervolgens wordt dit virus-DNA door de cel door middel van transcriptie weer omgezet in RNA.

- c Om nieuw virus-RNA te maken zijn zowel een promotor als transcriptiefactoren nodig. Welke van deze zal afkomstig zijn van de gastheercel en welke van het virus-RNA? Verklaar je antwoord.

De promotor zal afkomstig zijn van het virus-RNA. Promotors zijn specifieke nucleotidesequenties en onderdeel van een gen. Omdat het DNA van de gastheercel vóór infectie met het virus het virale gen niet bevat, zal het ook de promotor niet hebben. De transcriptiefactoren zullen afkomstig zijn van de gastheercel. Transcriptiefactoren zijn eiwitten die in eukaryote cellen nodig zijn voor transcriptie. Deze eiwitten kunnen dus onmogelijk afkomstig zijn van het virus-RNA, omdat ze al in de gastheercel aanwezig moeten zijn voor transcriptie van het virus-RNA kan plaatsvinden.

40

Introns hebben meestal specifieke basenvolgorde aan de uiteinden. Zo heeft het 5'-uiteinde van een intron vrijwel altijd de sequentie GU, en het 3'-uiteinde AG.

Wat zou de reden zijn dat introns dezelfde sequenties aan hun uiteinden hebben?

Introns hebben dezelfde sequenties aan hun uiteinden, omdat dit de introns herkenbaar maakt voor splicing, waardoor ze heel precies uit het pre-mRNA kunnen worden geknipt.

41

Transcriptiefactoren kunnen histon-eiwitten reguleren.

Hoe kunnen transcriptiefactoren via histon-eiwitten de transcriptie reguleren?

Transcriptiefactoren reguleren bij eukaryoten de transcriptie van genen. Histon-eiwitten kunnen de transcriptie van een gen blokkeren als het DNA compact rond het histon-eiwit is gewikkeld. Door histon-eiwitten te reguleren kunnen transcriptiefactoren het DNA losser (of compacter) maken rond de histon-eiwitten, en zo de transcriptie beïnvloeden.

Context mRNA-vaccins

42

Voor de productie van een mRNA-vaccin is een plasmide nodig. Deze plasmide bestaat onder andere uit een stuk DNA dat codeert voor het virus-mRNA.

- a Wat is nog meer nodig om met deze plasmide mRNA-transcriptie uit te voeren?

Om met deze plasmide mRNA-transcriptie uit te voeren zijn een promotor, een RNA-polymerase en vrije nucleotiden nodig.

- b Als een mRNA-vaccin minder effectief is voor een nieuwe variant van een virus, kun je de plasmide aanpassen om de nieuwe variant beter na te bootsen.

Hoe moet je de plasmide dan aanpassen?

Je moet de sequentie van het coderende deel van het DNA wijzigen om beter overeen te komen met de sequentie van de nieuwe virusvariant.

43

Het mRNA in mRNA-vaccins is verpakt in een dragermolecuul, zodat het een celmembraan kan passeren.

- a Waarom is dat belangrijk voor de werking van het vaccin?

Het mRNA moet een celmembraan passeren om in het cytoplasma van een cel door ribosomen te kunnen worden gebruikt voor het maken van het eiwit.

- b Elk mRNA-molecuul wordt na verloop van tijd afgebroken in het cytoplasma.

Waarom is dit gunstig voor de veiligheid van het mRNA-vaccin?

Doordat het ingebrachte mRNA na een tijd wordt afgebroken, laat het vaccin geen sporen na in het menselijk lichaam. Dit voorkomt onder andere dat achtergebleven mRNA-moleculen onnodig viruseiwit blijven produceren.

- c Sommige mensen zijn tegen het gebruik van mRNA-vaccins, omdat ze het zien als 'gentherapie', waarbij het menselijk DNA in de cel wordt gewijzigd.

Leg uit waarom een mRNA-vaccin hier niet toe in staat is.

Een mRNA-vaccin brengt mRNA in een menselijke cel. Met behulp van dit mRNA kunnen ribosomen in het cytoplasma een eiwit aanmaken, geen DNA. Het kan dus geen wijzigingen aanbrengen in het DNA in de cel.

4 Translatie en eiwitsynthese

KENNIS

44

Een mRNA-molecuul heeft de volgende structuur: 5'-AUGACGGAGCUUCGGAGCUAG-3'

- a Hoe ziet de bijbehorende aminozuurketen eruit na translatie? Gebruik tabel 1 of BiNaS tabel 71G.

Met-Thr-Glu-Leu-Arg-Ser

- b Kun je andersom aan de hand van een aminozuurketen de mRNA-sequentie achterhalen? Verklaar je antwoord.

Nee, aan de hand van een aminozuurketen kun je niet de mRNA-sequentie achterhalen. Elk aminozuur kan door meerdere tripletcodes worden gecodeerd, dus je kunt van een aminozuur niet achterhalen welke tripletcode in het mRNA-molecuul aanwezig was.

45

Bekijk afbeelding 36.

- a Welk aminozuur wordt er door een enzym gebonden aan de bindingsplaats van tRNA 1 in de afbeelding? Gebruik hierbij tabel 1 of BiNaS tabel 71G.

Aan de bindingsplaats van tRNA 1 wordt serine (Ser) gebonden. Het codon AGU in mRNA codeert voor het aminozuur serine.

- b Aan de bindingsplaats van tRNA 2 in afbeelding 36 is tryptofaan (Trp) gebonden. Noteer de stikstofbasen in het codon van mRNA en in het anticodon van het tRNA.

De stikstofbasen in het codon van mRNA zijn UGG. De stikstofbasen in het anticodon van het tRNA zijn ACC. De tripletcode voor tryptofaan is UGG. Het codon in het mRNA is dus UGG. Het (complementaire) anticodon in het tRNA is dan ACC.

46

Een ribosoom heeft drie posities waar het een tRNA-aminozuur-complex kan binden: A, P en E.

- a Op welke positie in het ribosoom gaat een aminozuur een peptidebinding aan met het aminozuur van het tRNA waardoor de aminozuurketen groeit?

Een aminozuur gaat op de A-positie een peptidebinding aan met het aminozuur van het tRNA waardoor de aminozuurketen groeit.

- b Cytoplasma bevat enzymen die mRNA afbreken.

Leg uit dat deze enzymen nodig zijn voor een goed functioneren van de cel.

Als het mRNA niet zou worden afgebroken, zou de eiwitsynthese blijven voortduren. Een cel zou dan niet in staat zijn de eiwitsynthese aan te passen aan wisselende omstandigheden.

47

Waarom is een eiwit nog niet meteen functioneel als het door een ribosoom is gesynthetiseerd?

Na de synthese door een ribosoom moet een eiwit nog worden gevouwen om de juiste driedimensionele structuur te krijgen. Als een eiwit niet de juiste vorm heeft, kan het niet (goed) functioneren.

48

Vul het onderstaande schema in. Daarbij worden de verschillen en overeenkomsten tussen DNA-replicatie, transcriptie en translatie duidelijk.

Voorbeeld van een antwoord:

Processen	DNA-replicatie	Transcriptie	Translatie
Wat ontstaat er bij het proces?	twee nieuwe DNA-ketens	(pre-)mRNA, tRNA en rRNA	eiwitmolecuul (aminozuurketen)
Waaruit is het opgebouwd?	uit nucleotiden met desoxyribose en stikstofbasen A, C, G, T	uit nucleotiden met ribose en stikstofbasen A, C, G, U	uit aminozuren
Waardoor wordt het opgebouwd?	DNA-polymerase	RNA-polymerase	een ribosoom en tRNA
Waar begint het proces?	bij een replicatiestartpunt	bij een promotor	bij een startcodon (AUG)
Wat wordt er afgelezen?	enkelstrengs DNA	de template-streng (matrijsstreng)	mRNA
In welke richting vindt het aflezen plaats?	van het 3'-uiteinde naar het 5'-uiteinde	van het 3'-uiteinde naar het 5'-uiteinde	van het 5'-uiteinde naar het 3'-uiteinde
Wanneer stopt het proces?	na replicatie van het volledige DNA in een cel	bij het bereiken van een eindsignaal	bij het bereiken van een stopcodon
Waar in de cel vindt het plaats?	kern	kern	cytoplasma

INZICHT

49

De coderende streng van een gen heeft de volgende DNA-sequentie:

5'- GATGCGGAGACATGGTGTGACTACGTAA-3'

Hoe ziet de aminozuurketen eruit na transcriptie en translatie van dit gen?

Afgebeeld is de coderende streng. Transcriptie vindt plaats langs de matrijsstreng. Die ziet er als volgt uit:

3'-CTACGCCTCTGTACCACACTGATGCATT-5'

Na transcriptie ziet het mRNA-molecuul er als volgt uit:

5'- GAUGCGGAGACAUGGUGUGACUACGUAA- 3'

(identiek aan de coderende streng, maar met U in plaats van T)

Translatie begint bij een startcodon (AUG). Translatie van dit mRNA-molecuul begint dus vanaf de tweede nucleotide. De aminozuurketen wordt dan:

Met – Arg – Arg – His – Gly – Val – Thr – Thr

50

De genetische code bestaat uit tripletcodes, omdat er minimaal drie nucleotiden nodig zijn om voor elk van de twintig aminozuren te kunnen coderen.

- a Toon met een berekening aan dat codons van twee nucleotiden te klein zijn om voor twintig aminozuren te coderen.

Wanneer de codons uit twee (van de vier) nucleotiden bestaan, kunnen ze maximaal voor $(4 \times 4 =) 16$ aminozuren coderen.

- b Omdat er meer verschillende tripletcodes zijn dan aminozuren, coderen meestal meerdere tripletcodes voor hetzelfde aminozuur.

Welke basepositie in de tripletcode varieert meestal, zonder dat het bijbehorende aminozuur verandert? Gebruik afbeelding 38 of **BiNaS** tabel 71G.

De derde basepositie (aan het 3'-uiteinde) varieert meestal.

51

Het gen galactokinase 1 (GALK1) is bij mensen van start- tot stopcodon 20 731 nucleotiden lang.

- a Hoe kun je hieruit afleiden dat het gen minstens een intron heeft?

Het aantal nucleotiden van het gen (20 731) is geen meervoud van drie. Omdat de exons van het gen uitsluitend uit tripletten bestaan, moeten er dus een of meerdere introns in het gen aanwezig zijn.

- b Het GALK1-gen heeft acht exons. In afbeelding 41 is een deel van de DNA-sequentie van het tweede exon van GALK1 weergegeven. Afhankelijk van of je met translatie begint bij de eerste, tweede of derde nucleotide (het frame of venster), ontstaan verschillende aminozuursequenties. De drie mogelijke aminozuursequenties die na translatie van dit stukje DNA kunnen ontstaan, staan onder de nucleotidesequentie weergegeven.

Welk frame geeft de aminozuursequentie weer die onderdeel uitmaakt van het werkelijke eiwit?

Frame 1 geeft de werkelijke aminozuursequentie weer. De andere twee frames bevatten stopcodons (weergegeven met een *). De sequentie hoort bij het tweede exon van in totaal acht en zit dus in het midden van het gen. Het kan dus geen stopcodons bevatten.

52

In afbeelding 42 is schematisch een stukje enkelstrengs DNA weergegeven. Te zien zijn de promotor, een intron en een stopcodon van een gen. De genummerde pijlen geven posities 1-4 in het DNA aan waar zich een tripletcode voor het aminozuur methionine bevindt.

Welk van deze posities zou het startcodon van dit gen kunnen zijn?

Positie 2 zou het startcodon kunnen zijn. Het startcodon moet na de promotorsequentie komen, want transcriptie van een mRNA-molecuul begint bij de promotor. Positie 3 bevindt zich in een intron, dus dit codon komt niet in het mRNA. Positie 4 bevindt zich achter het stopcodon en kan dus niet het startcodon van dit gen zijn.

53

De uitbreiding van het genetisch alfabet

Naar: Voorronde Biologie Olympiade Bovenbouw 2021.

Het vakgebied synthetische biologie houdt zich bezig met het herontwerpen van een levend systeem, zodat dit iets gaat doen dat het van nature niet kan.

Wetenschappers van een onderzoeksinstituut in Californië zijn erin geslaagd om de bacterie *Escherichia coli* een nieuw basenpaar in te laten bouwen. Deze nieuwe genetische informatie werd gebruikt om twee nieuwe aminozuren in te bouwen in het groen fluorescerend eiwit GFP. De nieuwe basen werden aangeduid met X en Y. Tussen de basen X en Y kunnen geen waterstofbruggen ontstaan. De basen blijven toch aan elkaar zitten, doordat hun hydrofobe delen in elkaar passen. In afbeelding 43 zie je basenpaar XY en ter vergelijking basenpaar AT.

- a Hoeveel verschillende codons zijn er in totaal theoretisch mogelijk nu het basenpaar XY is toegevoegd aan het DNA?

Er zijn nu per codonpositie zes mogelijke basen. Het totaal aantal mogelijke combinaties wordt dan $6^3 = 216$ verschillende codons.

- b De nieuwe aminozuren kregen de afkorting PrK en pAzF. In afbeelding 44 is een gedeelte van het gen voor GFP weergegeven waarin het nieuwe basenpaar XY aanwezig is. De nieuwe base werd ingebouwd in het triplet dat codeert voor aminozuur 151 van het GFP-eiwit. Het originele triplet TAC werd vervangen door het nieuwe triplet AXC. Ook werd een gen ingebracht voor aangepaste tRNA-moleculen. Het nieuwe GFP-eiwit dat hierdoor ontstaat, is functioneel niet veranderd ten opzichte van het normale GFP. Bekijk afbeelding 44. Wat is de sequentie van het anticodon van het tRNA-molecuul dat PrK kan binden?

Het anticodon dat PrK kan binden is complementair aan het codon in het RNA. De sequentie van het anticodon is dus UYG.

bvj

5 vwo deel B uitwerkingen

- c Welk aminozuur of welke aminozuren zouden mogelijk het oorspronkelijke aminozuur 151 kunnen zijn geweest?

Het oorspronkelijke aminozuur 151 is tyrosine (UAC).

Context Ziekte van Alzheimer

54

Amyloid-bèta 42 is opgebouwd uit twee extra bouwstenen vergeleken met amyloid-bèta 40.

a Wat wordt hier bedoeld met 'bouwstenen'?

Met bouwstenen wordt hier aminozuren bedoeld.

b De aanmaak van amyloid-bèta 42 kan verstoord raken door afwijkingen in DNA, mRNA of de ribosomen.

Verklaar voor elk van deze drie hoe een afwijking kan leiden tot een misvormd eiwit.

Een afwijking in DNA en RNA kan de genetische instructies voor de eiwitsynthese veranderen, waardoor het eiwit uit een afwijkende combinatie van aminozuren wordt opgebouwd.

Een afwijking in de ribosomen kan fouten veroorzaken in het aflezen van het mRNA of het koppelen van de aminozuren.

55

Ondanks dat de erfelijke vorm van Alzheimer al vanaf de geboorte aanwezig is, treden de eerste symptomen vaak pas op latere leeftijd op (meestal tussen de 30 en 60 jaar).

Geef hiervoor een mogelijke verklaring.

Voorbeelden van een juist antwoord:

- Het duurt mogelijk vele jaren voordat de ophoping van misvormde eiwitten schadelijke gevolgen voor de gezondheid heeft.
- Op jongere leeftijd kan het beschadigde zenuwweefsel mogelijk nog snel genoeg worden vervangen door celdeling.
- Het gen voor amyloid wordt mogelijk pas actief op latere leeftijd.

56

Het eiwit eIF2 bindt aan specifieke tRNA-moleculen om ze naar het juiste codon van een mRNA-molecuul te begeleiden. In zenuwcellen van patiënten met vergevorderde Alzheimer wordt de bindplaats van eIF2 gedeactiveerd. Hierdoor kan het niet binden aan het tRNA-molecuul, waardoor de translatie van mRNA in de cel niet op gang kan komen.

Voor welk aminozuur codeert het tRNA-molecuul dat bindt aan eIF2? Verklaar je antwoord.

Het tRNA-molecuul dat bindt aan eIF2 codeert voor methionine. Deactivatie van eIF2 blokkeert de gehele translatie van mRNA in de cel. Methionine is het aminozuur dat door het startcodon wordt gecodeerd. Als het tRNA-molecuul dat voor methionine codeert niet functioneert, wordt dus het hele translatieproces stopgezet.

57

Het gen voor amyloid-bèta bevindt zich op chromosoom 21. Mensen met het syndroom van Down hebben een extra kopie van dit chromosoom.

Verklaar waarom mensen met Down een verhoogd risico hebben op de ziekte van Alzheimer.

Doordat mensen met Down een extra allel van het gen voor amyloid-bèta hebben, lopen ze extra kans op een afwijking in dit gen. Zo'n afwijking kan leiden tot de productie van amyloid-bèta 42 en de ziekte van Alzheimer.

5 Genregulatie

KENNIS

58

Waarom is voor zowel eukaryoten als prokaryoten genregulatie van belang?

Eukaryoten en prokaryoten moeten beide in staat zijn om hun eiwitproductie aan te passen aan veranderende milieufactoren. Anders verspillen ze bijvoorbeeld te veel energie als ze eiwitten produceren die ze niet nodig hebben. Genregulatie maakt dit mogelijk.

59

Bij de genregulatie in prokaryoten zijn verschillende elementen betrokken: promotor, operator, regulatorgen, structuurgen, repressor.

Welke van deze elementen zijn DNA-sequenties en welke zijn eiwitten?

DNA-sequentie: promotor, operator, regulatorgen, structuurgen

Eiwit: repressor

60

Waarom is het voordelig voor een prokaryoot dat specifieke structuurgenen in operons bij elkaar liggen?

De structuurgenen in een operon zijn betrokken bij dezelfde functie. Doordat ze in een operon dezelfde promotor delen, kan hun expressie eenvoudig gezamenlijk worden gereguleerd.

61

Stel dat een structuurgen van een prokaryoot alleen actief moet zijn onder zuurstofarme condities. Zal zuurstof dan de repressor van dit gen activeren of deactiveren?

Het gen moet inactief zijn in aanwezigheid van zuurstof. Zuurstof zal dus de repressor activeren.

62

a Welke rol speelt genregulatie in de celdifferentiatie van stamcellen?

Door genregulatie worden verschillende genen in een stamcel aan- of uitgezet, waardoor die cel een specifieke combinatie van eiwitten gaat produceren. Hierdoor specialiseert de cel zich in een bepaalde functie (celdifferentiatie).

b Voor sommige vormen van stamceltransplantatie zijn alleen embryonale stamcellen geschikt. Waarom bieden embryonale stamcellen meer mogelijkheden in medische toepassingen dan niet-embryonale stamcellen?

Embryonale stamcellen van de eerste generaties kunnen differentiëren tot elk ander celtype. Niet-embryonale stamcellen kunnen zich differentiëren tot een beperkt aantal celtypen.

63

Bij de ontwikkeling van een kikkervisje tot volwassen kikker vindt apoptose plaats (zie afbeelding 51).

Wat is het doel van apoptose bij het kikkervisje?

Door apoptose verdwijnt de staart.

64

Op welke manier kunnen epigenetisch verworven eigenschappen een evolutionair voordeel opleveren?

Door epigenetisch verworven eigenschappen kan een organisme beter zijn aangepast aan een verandering in milieufactoren. Dit kan een voordeel zijn bij natuurlijke selectie.

INZICHT

65

E. coli heeft vijf structuurgenen die coderen voor enzymen die zijn betrokken bij de synthese van het aminozuur tryptofaan. Tryptofaan komt onder andere voor in banaan, chocolade en melk. Wanneer er voldoende tryptofaan in de dikke darm aanwezig is, worden de structuurgenen tegelijkertijd uitgezet. Als de gastheer van deze bacterie voedsel heeft gegeten dat weinig of geen tryptofaan bevat, worden de vijf genen actief en maakt de bacterie het aminozuur zelf.

- a Stel dat afbeelding 52 de situatie weergeeft in een *E. coli*-bacterie in de dikke darm van een gastheer.

Heeft de gastheer dan voedsel gegeten met veel of weinig tryptofaan? Leg je antwoord uit.

De gastheer heeft voedsel gegeten met weinig tryptofaan, want de vijf structuurgenen maken enzymen voor de synthese van tryptofaan.

- b Onder welke omstandigheden zal de repressor binden aan de operator? Leg je antwoord uit.

De repressor zal binden aan de operator wanneer er voldoende tryptofaan in het voedsel aanwezig is. Tryptofaan bindt aan de inactieve repressor die daardoor actief wordt en aan de operator bindt.

- c Welke moleculen zullen vaak als corepressors werken: substraatmoleculen of moleculen van reactieproducten? Leg je antwoord uit.

Moleculen van reactieproducten zullen vaak als corepressor werken. Als er genoeg reactieproducten zijn gevormd, is de synthese van de katalyserende enzymen overbodig geworden. De reactieproducten onderdrukken samen met de repressor de enzym synthese.

66

Bij fruitvliegjes produceert het regulatorgen *Ey* een transcriptiefactor die verantwoordelijk is voor de vorming van een oog.

- a Brengt deze transcriptiefactor één gen of meer genen tot expressie? Leg je antwoord uit.

De transcriptiefactor brengt meer genen tot expressie. Er wordt niet één celtipe gevormd, maar een heel oog dat uit meerdere celtypen bestaat. De differentiatie van de cellen komt tot stand doordat er verschillende genen tot expressie worden gebracht die zorgen voor de synthese van verschillende eiwitten.

- b Door kunstmatig ingrijpen van onderzoekers in een vroeg embryonaal stadium ontstaan fruitvliegjes met een oog op hun poot (zie afbeelding 53).

Beschrijf hoe de onderzoekers in de embryonale ontwikkeling hebben ingegrepen.

De onderzoekers hebben ervoor gezorgd dat in de cellen van het embryo die zich normaal differentiëren tot cellen van een poot, het *Ey*-gen tot expressie komt (is aangezet). Hierdoor heeft zich op de poot een oog gevormd.

- c Wat tonen de onderzoekers hiermee aan? Formuleer twee conclusies.

Twee conclusies zijn:

- Een poot van een fruitvliegje bevat genen die een oog kunnen vormen wanneer ze tot expressie worden gebracht.
- Een enkel regulatorgen (het *Ey*-gen) kan een hele set genen tot expressie brengen.

67

Eeneiige tweelingen zijn genetisch identiek.

Verklaar waarom één persoon van een eeneiige tweeling soms een bepaalde aandoening heeft, zoals schizofrenie en de andere niet. Maak gebruik van de informatie in afbeelding 54.

De aandoening is niet erfelijk, maar epigenetisch en ontstaan door afwijkingen in de activiteit van een gen. Uit de grafiek kun je afleiden dat eeneiige tweelingen (door DNA-methylering) epigenetisch steeds meer van elkaar gaan verschillen.

68

Sommige hormonen beïnvloeden cellen door genregulatie. In afbeelding 55 zie je de reeks van processen die volgen op de vorming van een hormoonreceptorcomplex.

Geef een korte beschrijving of de naam van de vier processen.

Voorbeelden van juiste antwoorden:

- 1 Het hormoonreceptorcomplex activeert een gen (in de celkern). / Het hormoonreceptorcomplex hecht aan een bepaalde plaats op het DNA.
- 2 Transcriptie / Vorming van (pre)mRNA
- 3 mRNA verplaatst (door kernporie) naar cytoplasma.
- 4 Translatie / Eiwitsynthese (met behulp van ribosomen)

69

In een experiment werden zwangere muizen tegelijkertijd blootgesteld aan een knoflookgeur en een lichte elektrische schok. Deze behandeling werd gedurende twee weken meerdere keren herhaald. Na twee weken werden de muizen alleen nog blootgesteld aan knoflookgeur zonder elektrische schok. De onderzoekers zagen dat de muizen als reactie op de knoflookgeur een verhoogd gehalte stresshormonen produceerden. Muizen uit een controlegroep die alleen werden blootgesteld aan knoflookgeur zonder elektrische schok vertoonden deze stressrespons niet.

- a Verklaar het ontstaan van de stressrespons bij knoflookgeur in de muizen die een elektrische schok kregen toegediend.

De muizen associëren de geur van knoflook met de elektrische schok, waardoor alleen de geur van knoflook voldoende is om de stressrespons te veroorzaken.

- b In de nakomelingen van de behandelde muizen bleek dat blootstelling aan knoflookgeur zonder elektrische schok ook een stressrespons veroorzaakte. Nakomelingen van de controlegroep vertoonden de stressrespons niet.

Verklaar op genetisch niveau hoe de nakomelingen de stressrespons kunnen vertonen zonder zelf ooit een schok te hebben gekregen.

In de moedermuizen is de genregulatie van het stresshormoon veranderd door de behandeling, waardoor de genexpressie in reactie op knoflookgeur wordt verhoogd. Dat deze aanpassing ook aanwezig is in de nakomelingen suggereert dat dit is gebeurd door een erfelijke, epigenetische verandering zoals DNA-methylatie of RNAi.

70

RNA-interferentie wordt veel gebruikt in onderzoek om doelgericht genen in een organisme uit te schakelen. Hiervoor worden specifieke miRNA-moleculen ontworpen.

Waarom is RNAi geschikter om specifieke genen kunstmatig uit te schakelen dan DNA-methylatie?

RNAi maakt gebruik van miRNA-moleculen die complementair zijn aan een stuk mRNA. Onderzoekers kunnen dus miRNA-moleculen ontwerpen die het mRNA van een specifiek gen uitschakelen. DNA-methylatie is minder afhankelijk van een specifieke nucleotidesequentie en kan dus minder gericht worden gebruikt voor het uitschakelen van een specifiek gen.

Context Verandering van vachtkleur

71

- a Welke milieufactor beïnvloedt de genregulatie van vachtkleur bij poolhazen?
De hoeveelheid zonlicht beïnvloedt de genregulatie van vachtkleur bij poolhazen.
- b De afbraak van melanopsine door zonlicht activeert de aanmaak van het hormoon melatonine. Wanneer melatonine aan een receptor in het membraan van een huidcel bindt, wordt een kettingreactie in gang gezet, waardoor het tyrosinase-gen tot expressie komt. Tyrosinase zet vervolgens het aminozuur tyrosine in het cytoplasma om in dopaquinone, een bouwsteen voor eumelanine of feomelanine.
Bij welke stappen in deze signaalketen speelt genregulatie zeker een rol?
Genregulatie speelt een rol bij alle stappen waarbij eiwitproductie verandert. In deze signaalketen zijn dat in ieder geval:
- de aanmaak van melatonine
 - de aanmaak van tyrosinase
 - de aanmaak van eumelanine of feomelanine
- Melanopsine wordt afgebroken door zonlicht. Indien de productie van melanopsine onveranderd blijft, is hier niet noodzakelijk genregulatie bij betrokken.
- c Leg uit hoe een witte vacht bij poolhazen in de winter ontstaat.
In de winter is het langer donker en brengen poolhazen een groter gedeelte van hun dag in het donker door. Hierdoor wordt er geen melanopsine in de lichtreceptoren afgebroken, waardoor er geen impulsen worden doorgegeven aan cellen in de hypothalamus. De hypothalamus produceert dan geen melatonine. Wanneer er geen melatonine bindt aan receptoren van een melanocyt, wordt er geen melanine geproduceerd. Zonder dit pigment is de vacht wit.
- d Door genetische variatie hebben sommige poolhazen van nature een hogere expressie van het melanopsine-gen.
Welk effect zal dit hebben op de verandering van hun vachtkleur in de zomer?
Door de hogere expressie van het melanopsine-gen produceren de hazen meer melanopsine. Het duurt dan langer voordat onder invloed van zonlicht voldoende melanopsine is afgebroken voordat de hazen van vachtkleur veranderen. De hazen zullen dus later in het seizoen van vachtkleur veranderen of zelfs helemaal niet meer.
- e Voor een wetenschappelijk onderzoek werd de genexpressie van 14 568 genen in een witte vacht van de poolhaas vergeleken met de genexpressie van deze genen in een bruine vacht. In een witte vacht komen 480 genen meer tot expressie en 259 genen minder.
Hoe kun je meten of en hoe vaak er langs deze genen transcriptie heeft plaatsgevonden?
Bij transcriptie wordt mRNA langs een gen gevormd. Door dit mRNA te sequencen en te meten hoeveel er is gevormd, kun je meten of en hoe vaak er langs een gen transcriptie heeft plaatsgevonden.

6 Mutaties

KENNIS

72

In afbeelding 62.1 is een coderend dubbelstrengs DNA-molecuul met bijbehorende transcriptie naar mRNA en translatie naar eiwit weergegeven. Daaronder (zie afbeelding 62.2 t/m 62.5) staan verschillende mutaties (geel gearceerd) van dit DNA-molecuul weergegeven.

a Geef voor elk van de vier mutaties aan:

- welk type mutatie plaatsvindt (substitutie/insertie/deletie)
- wat de nieuwe nucleotidesequentie van het codon in het mRNA wordt en voor welk aminozuur het nu codeert
- of de mutatie een leesraamverschuiving veroorzaakt

63.2: een substitutie, CUG, leucine, geen leesraamverschuiving

63.3: een substitutie, CCU, proline, geen leesraamverschuiving

63.4: een deletie, CGC, arginine, wel een leesraamverschuiving

63.5: een insertie, CAC, histidine, wel een leesraamverschuiving

b Soms kan een puntmutatie door substitutie de aminozuursequentie van een eiwit sterk veranderen.

Leg dat uit.

Wanneer een codon door substitutie in een stopcodon verandert, wordt de aminozuursequentie korter.

c Substituties van de derde nucleotide van een codon hebben meestal geen effect op het fenotype.

Waarom niet?

De derde nucleotidepositie kan bij veel codons worden gesubstitueerd zonder dat het gecodeerde aminozuur verandert.

73

De overproductie van sommige eiwitten kan schadelijke gevolgen hebben voor cellen en weefsels.

Waarom hebben mensen met het syndroom van Down een hoger risico op gezondheidsproblemen?

Door het extra chromosoom dat mensen met het syndroom van Down hebben produceren cellen te veel van de eiwitten die door genen op dit chromosoom worden gecodeerd. Deze overproductie van eiwitten kan allerlei schadelijke effecten hebben op cel- en weefselniveau met gezondheidsproblemen als gevolg.

74

DNA-polymerase maakt tijdens het inbouwen van nieuwe nucleotiden gemiddeld één fout per 100 000 nucleotiden.

a Waarom is een DNA-repairsysteem belangrijk voor het overleven van een organisme?

Zelfs zonder mutagene factoren zou een cel zonder DNA-repairsysteem tijdens DNA-replicatie veel mutaties oplopen door de kopieerfouten van DNA-polymerase. Deze ophoping van mutaties zou doorgaans meer negatieve dan positieve gevolgen voor de overleving van het organisme hebben.

- b Dankzij proofreading kan DNA-polymerase 99% van de mutaties die ontstaan door replicatiefouten zelf repareren. De overgebleven mutaties worden (meestal) door andere enzymen van het DNA-repairsysteem hersteld.
Bereken hoeveel mutaties gemiddeld overblijven na replicatie en proofreading van het DNA in een menselijke cel. Ga uit van een genoomgrootte van 3 miljard nucleotiden.

De foutmarge van DNA-polymerase is 1/100 000.

$$\frac{3\,000\,000\,000}{100\,000} = 30\,000 \text{ mutaties voor proofreading}$$

De foutmarge van proofreading is 1/100.

$$\frac{30\,000}{100} = 300 \text{ mutaties na proofreading}$$

75

Voor het ontstaan van een kwaadaardige tumor zijn vaak minstens twee mutaties nodig: één die een tumorsuppressorgen beïnvloedt en één die een proto-oncogen beïnvloedt.

Leg uit waarom een mutatie in slechts één van deze genen alleen meestal niet voldoende is om kanker te veroorzaken.

Kenmerkend voor kanker is de abnormale groei van cellen die zich ongeremd delen en geen apoptose ondergaan (tumorvorming). Een mutatie in een proto-oncogen alleen veroorzaakt abnormale groei, maar geen remming van celdeling of ongevoeligheid voor apoptose. Een mutatie in een tumorsuppressorgen alleen veroorzaakt geen abnormale groei.

76

Substituties van A naar G en van C naar T komen gemiddeld vaker voor dan andere substituties. Verklaar waarom deze mutaties vaker voorkomen dan andere substituties. Gebruik BiNaS tabel 71A.

De molecuulstructuren van adenine en guanine komen meer met elkaar overeen dan met de andere twee basen, want beide hebben een dubbelringstructuur. Cytosine en thymine hebben beide een enkele koolstofring en lijken dus ook meer op elkaar. Hierdoor kan polymerase gemakkelijker nucleotiden met deze basen met elkaar verwisselen.

INZICHT

77

Roken is de belangrijkste oorzaak van longkanker bij mensen. Maar roken kan ook andere vormen van kanker veroorzaken, zoals maag-, darm- en leverkanker.

Verklaar hoe roken deze andere vormen van kanker kan veroorzaken.

Wanneer je rook inhaleert, komen mutagene stoffen niet alleen in je longen, maar ook in de slijmvliezen van je mond, neus en keel terecht. Van daaruit kunnen ze zich verplaatsen naar je verteringsstelsel en kanker veroorzaken. Daarnaast kan rook bij het inhaleren ook direct in je slokdarm en maag terechtkomen.

78

Bij het gebruik van röntgenapparatuur (zie afbeelding 64) komt mutagene straling vrij. Hoewel deze straling minder schadelijk is dan radioactieve straling, worden er bij een patiënt niet meer röntgenfoto's gemaakt dan strikt noodzakelijk is. Elke keer dat je aan röntgenstralen wordt blootgesteld, kan het DNA in lichaamscellen worden beschadigd, waardoor mutaties kunnen ontstaan. Bestraling van de voortplantingsorganen wordt meestal vermeden.

Waarom wordt bestraling van de voortplantingsorganen vermeden?

Bestraling van de voortplantingsorganen kan mutaties in de geslachtscellen veroorzaken.

Deze mutaties zijn ernstiger dan mutaties in lichaamscellen, omdat ze erfelijke afwijkingen in het nageslacht kunnen veroorzaken.

79

Bij geringe celschade komt bij eukaryoten het suppressorgen p53 tot expressie. Het p53-eiwit dat daardoor wordt gemaakt, regelt de transcriptie en translatie van het p21-gen. Dit gen is verantwoordelijk voor de aanmaak van het p21-eiwit dat een binding aangaat met een eiwit dat aanzet tot mitose. Dit eiwit wordt daardoor inactief. Hierdoor stopt de celdeling in de G1-fase, zodat het DNA eerst kan worden hersteld. Wanneer de schade te groot is, zet het p53-eiwit de cel aan tot apoptose.

Het p53-eiwit regelt de expressie van het p21-gen.

a Wat voor soort eiwit is p53?

Het p53-eiwit is een transcriptiefactor.

b Gewoonlijk veroorzaakt een mutatie in een proto-oncogen geen kanker.

Leg dit uit en geef aan welke rol het p53-eiwit hierbij heeft.

Een mutatie in een proto-oncogen wordt hersteld door het DNA-repairsysteem. Het p53-eiwit regelt dat de celdeling even stopt, zodat enzymen de schade kunnen repareren. Wanneer de mutatie grote schade oplevert aan de cel, zorgt het p53-eiwit ervoor dat er apoptose plaatsvindt. Door deze maatregelen zal de mutatie niet aan nieuwe cellen worden doorgegeven.

c Kanker kan alleen ontstaan als er mutaties in meerdere genen hebben plaatsgevonden, vooral in de genen die zijn betrokken bij de regulering van de celdeling. Het blijkt dat bij 80% van alle vormen van kanker een mutatie in het p53-gen voorkomt. Het p53-eiwit wordt daarom het meest met tumorvorming in verband gebracht.

Hoe kan een mutatie in het p53-gen leiden tot tumorvorming?

Door een mutatie in het p53-gen wordt er geen p53-eiwit gevormd en kan schade in het DNA niet meer worden hersteld voordat de cel zich deelt. Ook kunnen heel erg beschadigde cellen niet meer overgaan tot apoptose. Er komen zo steeds meer cellen met DNA-schade bij. Op deze manier kan er een tumor ontstaan.

d Door mutatie wordt een p53-eiwit gesynthetiseerd dat zich verkeerd vouwt en daardoor zijn werk niet kan doen. Wetenschappers hebben een stof gevonden die ervoor zorgt dat het eiwit weer de juiste vorm aanneemt. Ze hopen hiermee een nieuwe therapie tegen kanker te kunnen ontwikkelen.

Waarop is deze therapie gebaseerd?

Door het verkeerd gevouwen p53-eiwit weer de juiste vorm te laten aannemen, kan een tumorcel weer apoptose ondergaan. De tumorcel zal zichzelf hierdoor vernietigen.

e Baarmoederhalskanker is een van de weinige vormen van kanker die bijna altijd door een virus wordt veroorzaakt. Dit virus heet het humaan papillomavirus (HPV) en beïnvloedt vooral de tumorsuppressorgen p53 en pRb. Beide genen kunnen de celdeling onderdrukken. Vrouwen die alcohol drinken hebben een grotere kans om baarmoederhalskanker te ontwikkelen. Leg dat uit.

De kans op schade aan het DNA wordt groter wanneer vrouwen alcohol drinken, doordat alcohol mutageen is. Er komen dan steeds meer cellen met DNA-schade bij. Door de invloed van het HPV kan de celdeling niet meer worden stopgezet wanneer het DNA-repairsysteem schade aan het DNA moet herstellen. De mutaties die door de alcohol zijn ontstaan, kunnen dan vaak niet meer worden hersteld voordat de cel zich deelt.

80

Een primaire tumor kun je operatief verwijderen of de tumorcellen kunnen (door radiotherapie) worden gedood. Na zo'n behandeling krijgt een patiënt vaak chemotherapie. Er worden dan stoffen aan de patiënt gegeven die de celdeling remmen.

a Leg uit met welke reden dit gebeurt.

Door uitzaaiing kunnen tumorcellen op andere plaatsen in het lichaam terechtkomen.

Doordat secundaire tumoren aanvankelijk klein zijn, zijn ze niet gemakkelijk op te sporen.

Door chemotherapie worden deze tumorcellen gedood.

b Het hormoon oestrogeen kan de celdeling van borstcellen stimuleren. Bij sommige typen borstkanker bezitten de tumorcellen oestrogeenreceptoren.

Leg uit waarom borstkankerpatiënten met dit type borstkanker medicijnen krijgen die aan de oestrogeenreceptoren binden.

Door het binden van het medicijn aan de oestrogeenreceptoren kan oestrogeen niet meer binden. Hierdoor wordt de celdeling niet gestimuleerd.

Context Progeria

81

Alle cellen van een kind met klassieke progeria bevatten het gemuteerde allel.

- a Op welk moment is de mutatie van deze vorm van progeria waarschijnlijk ontstaan?

De mutatie kan zijn ontstaan tijdens de ontwikkeling van een geslachtscel van een van de ouders of tijdens de eerste delingen na de bevruchting.

- b Klassieke progeria wordt veroorzaakt door een puntmutatie.

Is deze mutatie dominant of recessief? Leg je antwoord uit.

De mutatie is dominant, want het gemuteerde allel komt tot uiting in het fenotype.

- c Het afwijkende eiwit dat bij klassieke progeria ontstaat, is korter.

Leg uit waarom het afwijkende eiwit door de puntmutatie korter is.

De transcriptie van het mRNA stopt te snel, doordat het codon waarin de mutatie heeft plaatsgevonden, een stopcodon is geworden. Het mRNA is hierdoor korter, waardoor er bij de translatie een korter eiwit wordt gevormd.

- d Waardoor wordt klassieke progeria niet doorgegeven aan nakomelingen?

Kinderen met klassieke progeria worden niet oud genoeg om zich voort te kunnen planten. (Bovendien ontwikkelen de voortplantingsorganen zich niet.)

- e Bjorn heeft een niet-klassieke vorm van progeria. Hij heeft een erfelijke vorm die niet door een puntmutatie wordt veroorzaakt.

Leg uit op welke manier Bjorn een erfelijke vorm van progeria heeft opgelopen.

De ouders van Bjorn zijn beiden drager van een recessief afwijkend LMNA-allel. Bjorn heeft van beide ouders het recessieve allel geërfd, waardoor hij progeria heeft.

7 Biotechnologie

KENNIS

82

- a Noem een voordeel van genetische modificatie ten opzichte van klassieke veredelings technieken (kruisen).

Voorbeelden van juiste antwoorden:

- Je kunt veel gerichter aanpassingen maken.
- Je kunt sneller gewenste eigenschappen in één organisme samenbrengen.
- Je kunt genetische eigenschappen combineren van organismen die niet zijn te kruisen (transgene organismen).

- b Sommige mensen hebben bezwaren tegen genetische modificatie van transgene organismen, omdat ze vinden dat het tegen de natuur in gaat.

Waarom wordt genetische modificatie van transgene organismen als minder natuurlijk gezien dan genetische modificatie van cisgene organismen?

Transgene organismen bevatten DNA van verschillende soorten, die zich op natuurlijke wijze niet samen kunnen voortplanten. Cisgene organismen bevatten DNA dat afkomstig is van hun eigen soort, wat ook op natuurlijke wijze of door kruising kan worden bereikt.

83

De recombinant-DNA-techniek wordt veel toegepast op bacteriën om ze een bepaald eiwit te laten maken, zoals insuline voor medicatie.

- a Noem twee eigenschappen van bacteriën die hen zeer geschikt maken voor dit doeleinde.

Twee eigenschappen zijn:

- Bacteriën planten zich ongeslachtelijk voort, waardoor ze dezelfde erfelijke eigenschappen behouden.
- Bacteriën delen zich snel, waardoor de populatie snel groeit en grote hoeveelheden eiwit in korte tijd kan produceren.

- b Bij genetische modificatie kunnen markers worden gebruikt. Deze kleine stukjes DNA bezitten een bepaalde eigenschap, zoals fluorescentie of resistentie tegen een antibioticum. Welke functie hebben deze markers?

Door deze markers kunnen de organismen die een gemodificeerd gen hebben ingebouwd, snel worden geselecteerd.

84

Om een gen in het genoom van een ander organisme in te bouwen kun je met een virus cDNA van dit gen maken. Dit cDNA is meestal korter dan het oorspronkelijke gen.

Hoe verklaar je dat?

Het cDNA is gemaakt op basis van het mRNA van het gen, waar onder andere de introns uit zijn geknipt. Dit maakt het mRNA en het cDNA korter dan het oorspronkelijke gen.

85

Waarom wordt de nucleotidensequentie bij antisense-DNA omgekeerd ten opzichte van het ziekmakende gen?

Door de omgekeerde nucleotidenvolgorde is het mRNA van het antisense-gen complementair aan het mRNA van het ziekmakende gen. Hierdoor bindt het mRNA van de twee genen aan elkaar, waardoor geen translatie van het ziekmakende eiwit kan plaatsvinden.

86

Bij experimenten met knock-out-genen wordt vaak gebruikgemaakt van organismen die vrijwel genetisch identiek aan elkaar zijn, bijvoorbeeld door inteelt.

- a Waarom is dat belangrijk voor onderzoek met knock-out-genen?

Je wilt bij zo'n onderzoek het effect van het uitschakelen van een gen onderzoeken. Je wilt dus bij voorkeur dat de enige genetische variatie tussen de organismen in het experiment het al dan niet uitgeschakelde gen is. Anders is het moeilijk vast te stellen welke verschillen tussen de organismen worden veroorzaakt door het knock-out-gen.

- b Waarom produceert de moedermuis in afbeelding 69.2 nog geen nakomelingen die volledig bestaan uit genetisch gemodificeerde cellen?

De embryo's die zijn ingebracht bestaan maar voor een deel uit gemodificeerde stamcellen. De niet-gemodificeerde stamcellen groeien uit tot normaal weefsel.

INZICHT

87

Genetische modificatie kent inmiddels veel biotechnologische toepassingen in de geneeskunde, de industrie, de landbouw en de voedingsmiddelenindustrie en wordt ook gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.

- a Zoek op internet vijf voorbeelden van genetische modificatie waardoor transgene micro-organismen stoffen voor mensen kunnen produceren.

Voorbeelden van juiste antwoorden:

Transgene micro-organismen kunnen geneesmiddelen produceren zoals antibiotica, insuline, epo, FSH en vaccins tegen onder andere hepatitis B en kinkhoest. Ze kunnen ook enzymen produceren die de werking van wasmiddelen verbeteren of die de celwand van de cellen van vruchten afbreken, zodat er meer sap vrijkomt bij de productie van vruchtensap. Houtpulp, de grondstof voor papier, kan milieuvriendelijk worden gebleekt met enzymen die afkomstig zijn van ggo's waarin een gen is ingebracht dat afkomstig is van houtschimmels.

- b Geef van de voorbeelden die je op internet hebt gevonden aan of je het resultaat van de genetische modificatie zinvol vindt of niet. Onderbouw je antwoorden met argumenten.

Eigen antwoord.

88

Afbeelding 70 is een foto van een gloeivis. Deze genetisch gemodificeerde vissen hebben in hun DNA een gen dat afkomstig is van kwallen. Hierdoor maken zij een fluorescerend eiwit dat bij wit of ultraviolet licht ervoor zorgt dat de vis in een bepaalde kleur oplicht.

- a Waarom kun je een gloeivis niet door klassieke veredeling maken?

Gloeivissen zijn vissen die een fluorescerend eiwit maken dankzij een gen dat afkomstig is van kwallen. De vissen bezitten dit gen van nature niet, waardoor je een gloeivis niet door klassieke veredeling kunt maken.

- b Waarom kan een gloeivis het DNA van de kwal net zo gemakkelijk lezen als het eigen DNA?

DNA is bij alle organismen hetzelfde opgebouwd; het heeft dezelfde vier nucleotiden.

89

Het is mogelijk om met een recombinant-DNA-techniek cDNA te maken op basis van het pre-mRNA van een eukaryoot gen. Dit cDNA kun je vervolgens gebruiken voor het maken van een cisgeen organisme of een transgene prokaryoot.

- a Waarom zou de transgene prokaryoot van dit cDNA waarschijnlijk geen goed eiwit kunnen maken?

Het pre-mRNA van een eukaryoot gen bevat waarschijnlijk introns. Prokaryoot DNA bevat geen introns en kan ze dus ook niet verwijderen uit mRNA. Hierdoor worden de introns meegenomen in de translatie van het mRNA, wat resulteert in een ander eiwit.

- b Waarom kan het voor een cisgeen organisme belangrijk zijn om pre-mRNA in plaats van mRNA te gebruiken voor het cDNA?

De introns kunnen van belang zijn voor de (alternative) splicing van het mRNA. Zonder introns zou het gen dus mogelijk niet alle functies goed kunnen uitoefenen.

90

Rijst is een semi-aquatische plantensoort, maar blijkt bijna even gevoelig voor onderdompeling als veel landplantensoorten. Het Sub1-gen zorgt ervoor dat rijst langdurige overstromingen kan doorstaan. Dit gen komt voor in een rijstras met een lage opbrengst. Door genetische modificatie wordt het ingebracht in een commercieel rijstras.

- a Beschrijf in drie stappen hoe je door genetische modificatie weefselkweken kunt verkrijgen waaruit rijstplanten groeien die langdurige overstromingen weerstaan.

Drie stappen zijn:

- Het Sub1-gen wordt uit de rijstplant met een lage opbrengst geïsoleerd.
- Het Sub1-gen wordt met een recombinant-DNA-techniek in het DNA gebracht van cellen van een commercieel rijstras.
- De cellen groeien uit tot genetisch gemodificeerde planten.

- b Waarom zou het met klassieke veredeling veel moeilijker zijn om de gewenste eigenschappen in hetzelfde ras te verkrijgen?

Beide rassen hebben zowel gunstige als ongunstige erfelijke eigenschappen. Bij klassieke veredeling ontstaan door kruising individuen met een willekeurige samenstelling van de erfelijke eigenschappen van de ouderplanten. Je moet dan net zolang doorkruisen tot je alleen de gunstige erfelijke eigenschappen in een individuele plant hebt, zonder de ongunstige eigenschappen. Dat kost veel tijd.

91

Bij een onderzoek bij muizen is een knock-out-gen gekoppeld aan het gen voor vachtkleur.

- a Leg uit wat hiervan het voordeel is.

Muizen met transgene cellen zijn hierdoor herkenbaar aan hun vachtkleur.

- b Voor het maken van een knock-out-gen is meestal maar een kleine aanpassing aan het DNA nodig.

Geef een voorbeeld van een kleine aanpassing aan een gen die het uitschakelt.

Voorbeelden van een juist antwoord:

- een insertie of deletie van één base aan het begin van het coderende deel, waardoor een leesraamverschuiving ontstaat
- insertie van een stopcodon vlak achter het startcodon
- deletie van de promotor

- c Knock-out-muizen kunnen een bijdrage leveren aan het onderzoek naar de oorzaak en behandeling van bepaalde vormen van kanker bij de mens.
Zijn muizen waarbij een tumorsuppressorgen is uitgeschakeld, geschikt voor een dergelijk onderzoek? Leg je antwoord uit.

Ja, deze muizen zijn geschikt. Wanneer tumorsuppressorgenen zijn uitgeschakeld, kan het DNA-repairsysteem geen DNA-reparatie meer uitvoeren voordat de cel zich deelt. De DNA-schade wordt dan doorgegeven aan de dochtercellen. Ook zal de DNA-schade daardoor steeds meer toenemen. Een cel met te veel of onherstelbare DNA-schade gaat ook niet meer over tot apoptose. Hierdoor kan kanker ontstaan.

Context Bio-informaticus

92

Loes doet een bio-informatisch onderzoek om te bepalen welke genen zijn betrokken bij droogtetolerantie van de plant *Arabidopsis thaliana* (de in Nederland veelvoorkomende zandraket). Voor dit onderzoek zijn meerdere planten genetisch gemodificeerd waarbij van verschillende genen voor transcriptiefactoren knock-out-genen zijn gemaakt. Per plant is één gen uitgeschakeld. Van deze planten worden onder andere de groeisnelheid en fotosyntheseactiviteit bij verschillende vochtigheidsgraden gemeten.

- a Noem een aantal stappen van dit onderzoek waarvoor bio-informatische analyses nodig zijn.

Voorbeelden van juiste antwoorden:

Voorafgaand aan de genetische modificatie: sequencingdata van DNA van *Arabidopsis thaliana* analyseren: het vinden van de juiste genen en hun locaties, het ontwerpen van knock-out-genen.

Na afloop van genetische modificatie: sequencingdata van DNA van gemodificeerde planten analyseren ter controle, statistisch onderzoek van groeisnelheid en fotosyntheseactiviteit, data visualiseren.

- b Van een plant met een knock-out-gen worden zaadjes getest op genexpressie. De data worden op de computer geanalyseerd.

Waar bestaan de ruwe data uit?

De ruwe data bestaan uit mRNA-sequenties.

- c De verwachting is dat de expressie van meerdere genen zal afwijken tussen de verschillende gemodificeerde planten als gevolg van de knock-out-genen.

Waarom wordt dat verwacht?

De knock-out-genen coderen voor transcriptiefactoren. Die transcriptiefactoren beïnvloeden de genregulatie van andere genen. De genexpressie van die genen zal dus ook afwijken afhankelijk van welk knock-out-gen de plant heeft.

- d Uit het experiment blijkt dat vijf genen de droogtetolerantie van *Arabidopsis thaliana* verhogen wanneer ze zijn uitgeschakeld. Nu wil Loes graag weten hoe deze genen de droogtetolerantie beïnvloeden.

Hoe kunnen de genexpressiedata helpen om deze vraag te beantwoorden?

De genexpressiedata bevatten informatie over welke genen door de vijf knock-out-genen worden beïnvloed. Vervolgens kan Loes kijken wat de functie van deze genen is (bijvoorbeeld met een nieuw knock-out-experiment).

Samenhang Een designerbaby met CRISPR-Cas

1

Vul in de tabel de volgende begrippen in bij het juiste organisatieniveau.

Kies uit: *bacterie* – *Cas-eiwit* – *cellen van planten en dieren* – *mensheid* – *RNA* – *virus* – *wetenschapper*.

Organisatieniveau	Begrip
Systeem aarde	<i>mensheid*</i>
Ecosysteem	
Populatie	<i>mensheid*</i>
Organisme	<i>bacterie, wetenschapper</i>
Orgaan	
Cel	<i>cellen van planten en dieren, bacterie</i>
Molecuul	<i>Cas-eiwit, RNA, virus</i>

**De mensheid kan worden gezien als een populatie die wereldwijd voorkomt, dus zowel systeem aarde als populatie is een toepasselijk begrip.*

2

Met CRISPR-Cas kun je een gen snel, goedkoop en nauwkeurig uitschakelen.

- Wat is voor een wetenschapper het doel van het uitschakelen van een gen?
Door een gen uit te schakelen, kun je erachter komen wat de functie is van dat gen of je kunt een ziekmakend gen uitschakelen.
- In prokaryoten gaat het virus-DNA kapot als een Cas-eiwit erin knipt.
In het DNA van mensen wordt zo'n breuk hersteld. Hoe kan dit?
De cellen bij mensen bezitten een DNA-repairsysteem dat de breuk kan herstellen. Prokaryoten hebben dit systeem niet.
- Hemofilie (bloederziekte) is een erfelijke ziekte waarbij bloedingen optreden door een tekort aan stollingsfactoren. Met CRISPR-Cas kan deze ziekte bij een patiënt in de toekomst worden genezen.
Leg uit dat de verandering in de genen door CRISPR-Cas niet wordt doorgegeven aan de nakomelingen van de patiënt.
Met CRISPR kunnen de genen in de lichaamscellen worden aangepast die verantwoordelijk zijn voor de synthese van stollingsfactoren. De genen in de geslachtscellen zijn niet aangepast. Daardoor wordt de erfelijke informatie die hemofilie veroorzaakt, doorgegeven aan de nakomelingen.

3

In afbeelding 2 is de werking van CRISPR-Cas in een bacterie samengevat.

- Benoem of beschrijf nummer 1 tot en met 4 en proces a, b, c.
 - bacterieel DNA*
 - pre-mRNA*
 - mRNA*
 - bacteriofaag*
 - transcriptie*
 - RNA-processing*
 - uitschakelen van viraal DNA*
- Wanneer een bepaalde soort bacteriofaag een prokaryoot voor het eerst infecteert, wordt het virale DNA toegevoegd aan het CRISPR-DNA.
Waarom gebeurt dat?
Bij een volgende infectie van dezelfde soort bacteriofaag kan het virale DNA door het Cas-eiwit met het gids-RNA snel worden herkend en kapot worden geknipt.

- c Beschrijf in drie stappen wat er gebeurt als het DNA van een bacteriofaag niet kapot wordt geknipt door een Cas-eiwit.
- Het virus-DNA wordt ingebouwd in het DNA van de prokaryoot.
 - Er vindt transcriptie en translatie van het virus-DNA plaats.
 - Er ontstaan nieuwe bacteriofagen die vrijkomen doordat de cel lyseert (openbarst).

4

Veel mensen zijn bang dat door genetische modificatie een wereld wordt gecreëerd waarin alleen perfecte mensen worden getolereerd en er op kenmerken en kwaliteiten zal worden geselecteerd. Nu wordt dat ook al gedaan. Testen op genetische afwijkingen zoals het syndroom van Down zijn voor veel zwangere vrouwen standaard geworden. Het constateren van een genetisch defect kan leiden tot het einde van een zwangerschap.

Geef jouw mening over het voorselecteren van mensen op medische condities. Leg met een biologisch argument uit waarom je dit wel of niet verantwoord vindt.

Voorbeeld van een biologisch argument voor: selecteren kan leiden tot een betere gezondheid van de bevolking.

Voorbeeld van een biologisch argument tegen: selecteren kan leiden tot een afname in genetische variatie.

Practica

DNA isoleren uit een tomaat

1

Hoe maak je de celwanden van tomatencellen kapot?

Je maakt de celwanden (mechanisch) stuk in een blender.

2

Zout is onder andere nodig om de vrijgekomen eiwitten te laten samenklonteren.

Waarvoor voeg je afwasmiddel toe?

Met afwasmiddel breek je de membranen rond de cel en rond de celkern af. Het celmembraan en het kernmembraan bestaan uit fosfolipiden. Dit zijn vetachtige stoffen die oplossen in afwasmiddel (zeep).

Examenopgaven

Gevaarlijk afslankmiddel

1

Noteer de naam van de stikstofbase waaraan dit adduct is gebonden.

guanine

2

Leg uit dat het risico op kanker sterk toeneemt in een cellijn waarin het TP53-gen defect is.

Cellen met een defect TP53-gen blijven delen/worden niet aangezet tot apoptose. Hierdoor kunnen mutaties in deze cellen zich ophopen waardoor kanker kan ontstaan.

3

• Verklaar waarom mutaties binnen de introns zelf niet zijn onderzocht.

Mutaties in introns worden voor translatie uit het RNA geknipt.

• Verklaar waarom mutaties op de splice-plaatsen van de introns wel zijn onderzocht.

Een mutatie op een splice-plaats kan leiden tot afwijkende splicing en daarmee tot een afwijkend eiwit.

4

Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende bewering wel of niet kan worden afgeleid uit afbeelding 2.

1 wel

2 niet

3 niet

Genetische sterilisatie voor malariabestrijding

5

Waardoor ontstaat het verschil tussen het DSX-eiwit bij mannetjes en vrouwtjes?

A door een verschil in promotor

B door een verschil in splicing

C door een verschil in transcriptiefactoren

B

Introns worden uit het pre-mRNA geknipt. Exons die overblijven bevatten de genetische code voor eiwitten. Bij het vrouwtje is er een extra exon, waardoor het vrouwtje een andere genetische code heeft en daardoor een ander eiwit vormt.

6

Verklaar waarom de onderzoekers een GFP-gen in het construct hebben ingebouwd.

Door het toevoegen van het GFP-gen zijn de genetisch gemodificeerde muggen gemakkelijk te herkennen/te selecteren.

7

Noteer het nummer van het monster dat DNA van een onvruchtbaar vrouwtje bevat.

1

Antivriesgen

8

Noteer de drie nucleotiden die coderen voor het stopcodon in het AFGP-gen en verklaar dat diezelfde drie nucleotiden in het trypsinogeen-gen geen stopcodon zijn.

(drielettercode:) TGA

In het trypsinogeen-gen coderen dezelfde drie nucleotiden niet voor een stopcodon, omdat het leesraam anders is / de codons bij het AFGP-gen zijn verschoven.

Mambagif als pijnstiller

9

Waardoor zijn alleen cellen uit de gifklier bruikbaar?

Alleen in de gifklier komt het mambalgine-gen tot expressie. / Alleen in de gifklier wordt mambalgine-RNA gevormd.