## **§ 10.1 De bouw en functie van DNA**

DNA, of desoxyribonucleïnezuur, is het molecuul dat de genetische informatie opslaat voor alle levende organismen. Het bestaat uit nucleotides, opgebouwd uit een suiker (deoxyribose), een fosfaatgroep en een stikstofbase (adenine, thymine, cytosine of guanine). Deze vormen twee strengen die een **dubbele helix** maken, verbonden door **basenparing**: adenine (A) met thymine (T) en cytosine (C) met guanine (G). De strengen zijn **antiparallel** (tegenovergestelde richtingen: 3’ naar 5’ en 5’ naar 3’), wat belangrijk is voor **DNA-replicatie**.

In **eukaryoten** (cellen met een kern) zit DNA in de celkern, chromosomen en organellen zoals mitochondriën en chloroplasten. Hier wordt DNA compact opgerold in **chromosomen** met behulp van **histonen**, eiwitten die **nucleosomen** vormen. Dit maakt het mogelijk om lange DNA-strengen in een kleine kern te passen. In **prokaryoten** (cellen zonder kern, zoals bacteriën) is DNA meestal één cirkelvormig molecuul, soms met extra **plasmiden**. De **DNA-sequentie**, de volgorde van basen, bevat **genen** die coderen voor eiwitten via processen zoals **transcriptie** en **translatie**. Deze eiwitten bepalen erfelijke eigenschappen.

Toch is niet al het DNA coderend. **Niet-coderend DNA**, dat bij mensen 98,5% van het **genoom** (totale genetische informatie) uitmaakt, codeert geen eiwitten maar regelt **genexpressie**, beschermt chromosomen of heeft andere functies. Vroeger gezien als “overbodig”, blijkt het nu essentieel.

**Belangrijke processen**

Tijdens replicatie scheiden de DNA-strengen en dienen ze als mal om nieuwe, identieke strengen te maken dankzij complementariteit. In eukaryotic cellen helpt DNA-verpakking in nucleosomen bij opslag en toegang tot genetische informatie. Niet-coderend DNA beïnvloedt wanneer en hoe genen actief worden.

**Biologische betekenis**

DNA is de blauwdruk voor leven. Het bepaalt via eiwitten hoe organismen groeien en functioneren. De structuur en organisatie zorgen voor nauwkeurige overdracht van erfelijke eigenschappen, terwijl niet-coderend DNA celprocessen fijn regelt. Dit alles verklaart diversiteit, evolutie en het functioneren van cellen, van bacteriën tot mensen.

## **§ 10.2 DNA-replicatie**

De **celcyclus** beschrijft de fasen waarin cellen groeien, hun DNA kopiëren en delen. **Interfase**, ongeveer de helft van de cyclus, omvat de **S-fase**, waarin **DNA-replicatie** plaatsvindt. Tijdens de **M-fase** (mitose) worden chromosomen gelijk verdeeld over twee dochtercellen, elk met een identiek genoom.

**DNA-replicatie**, ontdekt door Watson en Crick in 1953, kopieert DNA via een proces met meerdere stappen:

1. **Helicase** scheidt de DNA-strengen, wat een **replicatiebel** vormt (meervoudig bij eukaryoten, enkelvoudig bij prokaryoten).
2. Een **primer** (RNA, gemaakt door primase) bindt aan het DNA, essentieel omdat **DNA-polymerase** alleen aan een 3'-uiteinde nucleotiden kan toevoegen.
3. **DNA-polymerase** synthetiseert een nieuwe streng volgens baseparing (A-T, C-G), waarbij de **leidende streng** continu en de **volgende streng** in **Okazaki-fragmenten** wordt gemaakt. Deze fragmenten worden door **DNA-ligase** verbonden.

Bij elke celdeling ontstaan twee chromatiden per chromosoom, die tijdens mitose scheiden. **Telomeren**, niet-coderend DNA aan chromosoomuiteinden (bij mensen 5'-TTAGG-3'), beschermen genen maar korten in per deling door incomplete replicatie van de volgende streng. Na ongeveer 50 delingen zijn telomeren te kort, wat leidt tot **apoptose** (celdood) en veroudering beïnvloedt.

**Polymerase Chain Reaction (PCR)** kopieert DNA buiten de cel voor onderzoek. Het proces, herhaald circa 30 keer, omvat:

1. **Verhitting** (95 °C) om DNA te scheiden.
2. **Afkoeling** (65 °C) zodat primers binden.
3. **Synthese** (72 °C) met hittebestendige DNA-polymerase.

Dit levert exponentieel meer DNA op, bruikbaar voor analyse.

**DNA-sequencing** bepaalt de basenvolgorde. Na PCR met **didesoxynucleotiden** (ddNTP’s), die replicatie stoppen en fluorescerend gelabeld zijn, ontstaan fragmenten van verschillende lengtes. Deze worden gescheiden via **gelelektroforese**: DNA-fragmenten bewegen door een gel onder spanning, waarbij kleinere fragmenten sneller gaan. Fluorescerende bandjes onthullen de nucleotidevolgorde, vaak machinaal afgelezen.

### **DNA-Fingerprinting en Restrictie-enzymen**

DNA-fingerprinting is een methode om individuen te identificeren door verschillen in DNA-sequenties te vergelijken, bijvoorbeeld voor verwantschap of forensisch onderzoek. Ieder individu heeft unieke DNA-sequenties, behalve identieke tweelingen. Voor een betrouwbare vergelijking worden specifieke DNA-delen, **loci** genoemd, geanalyseerd. Deze loci bevatten vaak **repetitief DNA**, zoals herhalingen van sequenties (bijv. CACACA of GATAGATAGATA). Het aantal herhalingen verschilt per persoon en wordt **allelen** genoemd (bijv. allel 8 of allel 10 op locus D7S820). Omdat chromosomen in paren voorkomen, erft een individu per locus twee allelen: één van de moeder en één van de vader. Deze combinatie vormt een uniek **DNA-profiel**.

### **Bepaling van een DNA-profiel**

Om een DNA-profiel te maken, worden minstens tien loci met repetitief DNA onderzocht. Het proces begint met het isoleren en vermeerderen van DNA via **PCR** (Polymerase Chain Reaction). Vervolgens knippen **restrictie-enzymen** het DNA op specifieke plaatsen. Deze enzymen herkennen korte nucleotidensequenties (4-8 nucleotiden) en produceren DNA-fragmenten van verschillende lengtes, afhankelijk van het aantal herhalingen per locus. Deze fragmenten worden gescheiden met **gelelektroforese**, waarbij kleinere fragmenten sneller door een gel bewegen dan grotere. Dit resulteert in een uniek bandenpatroon. Door DNA van verschillende personen of sporen met dezelfde loci en restrictie-enzymen te vergelijken, kunnen DNA-profielen worden gematcht, bijvoorbeeld in misdaadonderzoek.

## **§ 10.3 Transcriptie**

**Transcriptie in eukaryoten**: Transcriptie is het proces waarbij DNA wordt omgezet in RNA, specifiek mRNA. In eukaryoten vindt dit plaats in de celkern. Compact DNA wordt ontwonden, en RNA-polymerase bindt aan de promotor met hulp van transcriptiefactoren. Het enzyme leest de template-streng en synthetiseert RNA in de 5'-3'-richting. Het proces stopt bij een specifiek eindsignaal, waarna RNA-polymerase loslaat en het DNA zich herstelt.

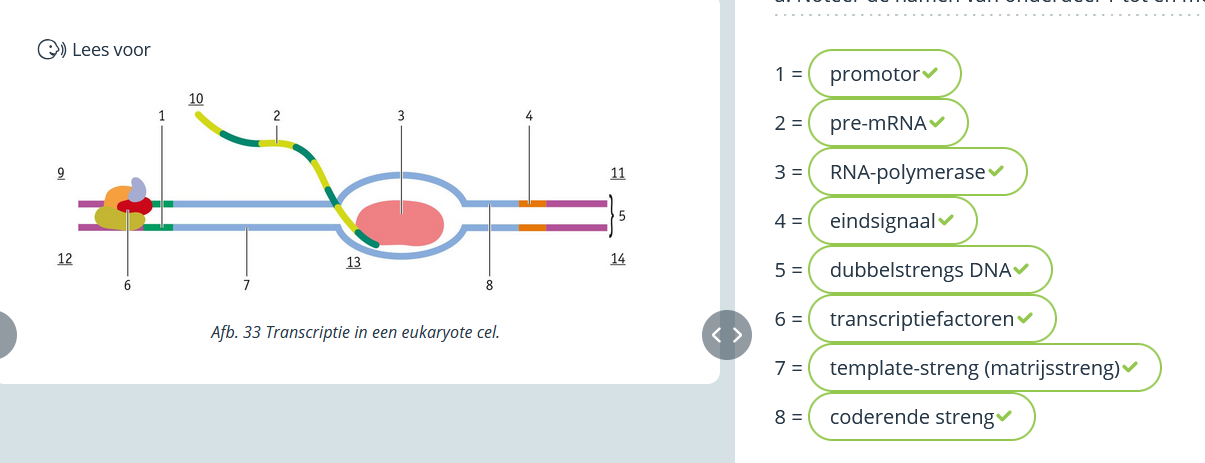
**mRNA en pre-mRNA**: Bij eukaryoten produceert transcriptie in de kern pre-mRNA, dat bewerkt wordt via RNA-processing voordat het als mRNA de kern verlaat voor eiwitsynthese. Pre-mRNA bevat introns (niet-coderend) en exons (coderend). Prokaryoten hebben geen kern; transcriptie en translatie gebeuren in het cytoplasma. Hun genen missen introns, dus er is minder bewerking nodig.

**Splicing**: In eukaryoten worden introns uit pre-mRNA verwijderd en exons samengevoegd via splicing, uitgevoerd door het spliceosoom. Dit creëert volwassen mRNA. Alternatieve splicing maakt verschillende exon-combinaties mogelijk, wat leidt tot diverse mRNA’s en eiwitten uit één gen, afhankelijk van de celbehoeften.

**Functie van RNA**: RNA speelt een cruciale rol bij eiwitsynthese. mRNA draagt genetische informatie van DNA naar ribosomen, waar eiwitten worden gemaakt. rRNA vormt een onderdeel van ribosomen, terwijl tRNA aminozuren aanlevert voor eiwitproductie. Alle RNA-typen worden in de kern gevormd uit DNA.

**Bouw van RNA**: RNA is enkelstrengs, anders dan DNA, en bestaat uit nucleotiden met ribose (in plaats van desoxyribose) en uracil (in plaats van thymine). DNA-replicatie zorgt voor identiek DNA in cellen, dat wordt gebruikt om RNA te maken voor eiwitsynthese.

**Samenvattend**: In eukaryoten verloopt transcriptie in de kern, waarbij pre-mRNA via splicing tot mRNA wordt verwerkt, dat de kern verlaat voor translatie. Prokaryoten doen dit direct in het cytoplasma zonder introns. RNA-polymerase stuurt transcriptie, en RNA (mRNA, rRNA, tRNA) is essentieel voor eiwitproductie. RNA’s structuur verschilt van DNA door zijn enkelstrengigheid, ribose en uracil. Dit proces illustreert de moleculaire basis van genetische expressie en eiwitdiversiteit.



## **§ 10.4 Translatie en eiwitsynthese**

**Genetische code en eiwitsynthese** De genetische informatie in DNA stuurt de synthese van eiwitten, die erfelijke eigenschappen zoals oogkleur en lichaamsbouw bepalen. Eiwitten bestaan uit 20 verschillende aminozuren, waarvan de volgorde en het aantal per eiwit verschillen. Tijdens translatie brengt mRNA de DNA-code naar ribosomen. Elk mRNA-codon, een triplet van nucleotiden, codeert voor een specifiek aminozuur. De synthese begint met het startcodon AUG (methionine) en eindigt met stopcodons die de eiwitvorming stoppen. De genetische code is universeel en omvat 64 codons die de 20 aminozuren en stopsignalen specificeren.

**Rol van tRNA** tRNA-moleculen zijn essentieel voor translatie: ze vervoeren aminozuren naar het ribosoom. Elk tRNA heeft een anticodon dat past bij een mRNA-codon en een bindingsplaats voor een specifiek aminozuur. Enzymen koppelen het juiste aminozuur aan zijn tRNA. Bijvoorbeeld, het codon UUU (fenylalanine) op mRNA bindt aan het anticodon AAA op tRNA, dat fenylalanine draagt. De unieke driedimensionale structuur van tRNA, met een CCA-uiteinde, maakt deze koppeling mogelijk.

**Functie van ribosomen** Ribosomen, opgebouwd uit rRNA en eiwitten, bestaan uit een klein en een groot deel. Het kleine deel bindt mRNA, terwijl het grote deel drie tRNA-bindingsplaatsen heeft: A (aminozuur), P (peptidyl) en E (exit). Translatie start wanneer het ribosoom het startcodon vindt, waarbij tRNA-methionine bindt. Het ribosoom beweegt langs het mRNA (5' naar 3'), voegt aminozuren toe aan de groeiende keten en stopt bij een stopcodon, waar een release-factor het eiwit losmaakt. Polysomen, meerdere ribosomen op één mRNA, verhogen de eiwitproductie.

**Eiwitvorming en -verwerking** Eiwitten worden gevormd in het cytoplasma of op het endoplasmatisch reticulum (ER). Cytoplasmatische eiwitten blijven in de cel, terwijl ER-gebonden eiwitten het ER ingaan voor vouwing en verwerking. Het Golgi-apparaat wijzigt en sorteert deze eiwitten voor secretie of membraanintegratie. Correcte vouwing is cruciaal; misfolded eiwitten worden normaal afgebroken door proteasen. Als dit mislukt, kunnen ze samenklonteren en ziekten veroorzaken zoals diabetes, cystische fibrose en Alzheimer.

**Conclusie** Deze processen – van genetische code tot eiwitverwerking – zijn essentieel voor cellulaire functie. Ze tonen de precisie en complexiteit van biologische systemen, waarbij DNA, mRNA, tRNA en ribosomen samenwerken om functionele eiwitten te produceren, en fouten ernstige gevolgen kunnen hebben.

## **§ 10.5 Genregulatie**

Genregulatie en genexpressie bepalen welke genen in een cel actief zijn en hoe deze tot uiting komen. Elke cel bevat dezelfde genen, maar door genregulatie worden genen aan- of uitgeschakeld, wat essentieel is voor celdifferentiatie en specialisatie. Genexpressie omvat de transcriptie van DNA naar pre-mRNA, verwerking tot mRNA en translatie naar eiwitten, afhankelijk van de behoeften van de cel en omgevingsfactoren.

#### **Verschillen tussen Prokaryoten en Eukaryoten**

* **Prokaryoten:** Genexpressie wordt gereguleerd via operons, waarbij structurele genen met verwante functies achter één promoter liggen. Repressoren, geactiveerd of gedeactiveerd door moleculen zoals lactose, binden aan de operator en blokkeren of maken transcriptie mogelijk.
* **Eukaryoten:** Genexpressie is complexer en wordt gestuurd door transcriptiefactoren die RNA-polymerase helpen bij transcriptie. Activatoren verhogen genexpressie, terwijl repressoren deze remmen. De compacte DNA-structuur in nucleosomen kan transcriptie blokkeren, en genexpressie varieert per celtype en ontwikkelingsfase.

#### **Specifieke Mechanismen**

* **Apoptose:** Programmeerde celdood is cruciaal voor embryonale ontwikkeling, zoals het vormen van vingers en tenen. Enzymen breken het cytoskelet en DNA af, en macrofagen ruimen celresten op.
* **RNA-Interferentie (RNAi):** Micro-RNA (miRNA) bindt aan mRNA en blokkeert translatie, waardoor eiwitsynthese wordt geremd en genexpressie gereguleerd.
* **DNA-Methylering:** Methylgroepen binden aan cytosine in DNA, wat genen kan uitschakelen. Deze epigenetische veranderingen zijn erfelijk en kunnen door omgevingsfactoren, zoals ondervoeding (bijvoorbeeld tijdens de Hongerwinter van 1944-45), worden beïnvloed, met langdurige effecten zoals een verhoogd risico op obesitas en diabetes.

#### **Ontwikkeling en Toepassingen bij Eukaryoten**

Bij meercellige eukaryoten differentiëren stamcellen tot specifieke celtypen, afhankelijk van hun locatie en regulatorgenen. Dit proces is essentieel voor de vorming van weefsels en organen. Stamcellen worden medisch ingezet, bijvoorbeeld bij transplantaties om beschadigd weefsel te herstellen. In volwassen eukaryoten reguleert slechts 3-5% van de genen tegelijk expressie, vooral via transcriptie-initiatie.

#### **Epigenetica**

Epigenetica bestudeert omkeerbare veranderingen in genactiviteit zonder DNA-sequentieveranderingen. Mechanismen zoals histoonmodificatie, RNA-interferentie en DNA-methylering beïnvloeden genexpressie en zijn erfelijk. Deze processen spelen een rol in de evolutie van organismen door genactiviteit aan te passen aan omgevingsveranderingen.

## **§ 10.6 Mutaties**

Mutaties zijn veranderingen in de nucleotidevolgorde van DNA die optreden tijdens replicatie. **Puntmutaties** betreffen één nucleotidepaar en kunnen ziekten zoals hemofilie en sikkelcelziekte veroorzaken. Inserties of deleties van een nucleotidepaar kunnen een leesraamverschuiving veroorzaken, waarbij de eiwitcodering volledig verandert. **Genoommutaties** wijzigen het chromosomenaantal, zoals bij Down-syndroom, waarbij chromosoom 21 in drievoud voorkomt, wat leidt tot ontwikkelings- en uiterlijke afwijkingen.

Mutaties ontstaan door **kopieerfouten** tijdens DNA-replicatie of door **mutagene factoren** zoals radioactieve straling, UV-licht, chemicaliën (bijv. in sigarettenrook), alcohol of virussen (bijv. HPV). De **effecten** variëren: neutrale mutaties veranderen alleen het genotype, terwijl negatieve of positieve mutaties het fenotype beïnvloeden. Vaak zijn mutaties nadelig, maar ze zijn essentieel voor genetische variatie en evolutie. Mutaties in lichaamscellen zijn niet erfelijk, maar kunnen kanker veroorzaken.

Het **DNA-repairsysteem** voorkomt mutaties door enzymen die schade opsporen en herstellen tijdens replicatie. **Tumorsuppressorgenen** stoppen de celcyclus bij schade, zodat reparatie mogelijk is. Als deze genen falen, kan onherstelbare DNA-schade ontstaan, wat kanker kan uitlokken.

**Kanker** begint met mutaties in genen die celdeling reguleren. Mutaties in tumorsuppressorgenen verhinderen remming van de celcyclus, terwijl gemuteerde **proto-oncogenen** oncogenen worden, wat overmatige celdeling stimuleert. Dit leidt tot tumoren: **goedaardige tumoren** groeien langzaam en zaaien niet uit, maar **kwaadaardige tumoren** verstoren weefsels, delen sneller en kunnen **metastaseren**. Bij metastase verspreiden cellen zich via bloed of lymfe, wat secundaire tumoren elders vormt en zuurstof- en voedingsstoffentekorten veroorzaakt.

**Risicofactoren** voor kanker zijn roken, alcohol, overgewicht, zonlicht en mutagene stoffen. Inzicht in mutaties is cruciaal voor het voorkomen en behandelen van genetische aandoeningen en kanker.

## **§ 10.7 Biotechnologie**

### **Biotechnologie** omvat technieken waarbij organismen worden gebruikt om producten te maken voor menselijk gebruik. Traditionele methoden, zoals fermentatie voor wijn, bier en brood met behulp van gist, en het gebruik van enzymen (zoals chymosine) bij kaasproductie, bestaan al eeuwen. In de landbouw wordt al lang selectief gekweekt om planten en dieren met gewenste eigenschappen te ontwikkelen, zoals verschillende koolsoorten (broccoli, bloemkool) uit de wilde *Brassica oleracea*.

**Genetische modificatie (GM)** is een moderne ontwikkeling binnen de biotechnologie. Hierbij worden specifieke genen van het ene organisme overgedragen naar een ander, zelfs tussen soorten, om nieuwe eigenschappen te creëren. Dit kan binnen dezelfde soort (cisgenisch) of tussen verschillende soorten (transgenisch) gebeuren. Een voorbeeld is het inbrengen van een bacteriegen in een plant om deze resistent te maken tegen insecten of ziekten. GM biedt voordelen, zoals verbeterde gewassen, maar roept ook milieuvragen op, zoals de onbedoelde verspreiding van gemodificeerde genen naar wilde populaties of vervuiling van niet-GM-gewassen.

Er zijn diverse technieken voor genetische modificatie:

* **Recombinant-DNA-techniek**: Enzymen knippen DNA op specifieke plekken en plakken het in vectoren, zoals bacteriële plasmiden. Deze plasmiden worden in een gastheerorganisme gebracht, waarbij antibioticumresistentie als marker dient om succesvolle modificatie te selecteren.
* **Virus-gemedieerde GM**: Virussen worden gebruikt om genen in te brengen. Hierbij wordt mRNA uit een donororganisme geïsoleerd, omgezet in complementair DNA (cDNA) met reverse-transcriptase en DNA-polymerase, en via een virus in het doelorganisme geïntegreerd.
* **Antisense-DNA-techniek**: Deze methode onderdrukt genexpressie door een complementaire DNA-kopie in te brengen die de mRNA van een doelgen blokkeert. Dit vormt dubbelstrengs RNA, waardoor geen eiwitten worden geproduceerd. Het wordt gebruikt om genfuncties te bestuderen of ziekten te behandelen.
* **Knock-out-genen**: Hierbij worden genen uitgeschakeld, vaak in embryonale stamcellen, door een stukje DNA in te voegen. Deze cellen worden in een embryo geplaatst, en via kruisingen ontstaan organismen waarin het gen volledig is uitgeschakeld. Dit helpt bij het onderzoeken van genfuncties en ziekten zoals kanker.

Deze technieken hebben toepassingen in landbouw (bijv. resistente gewassen), geneeskunde (bijv. onderzoek naar erfelijke ziekten) en wetenschap. Toch brengen ze ethische en ecologische dilemma’s met zich mee, zoals milieuvervuiling of onvoorziene effecten op ecosystemen. Een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen is essentieel.