



Hoofdstuk 3: Elementaire genetica

door prof.dr. J.P.M. Lelkens

Communio 30, nr. 3 mei-juni 2005

Inleiding

Lang heeft men zich afgevraagd waarom nakomelingen in een aantal opzichten op de vader lijken, in andere opzichten op de moeder of op een der grootouders. Eveneens waarom het boeren en tuinders lukte dieren en planten te kruisen voor het verkrijgen van nieuwe exemplaren met betere of gewenste eigenschappen. Hoewel de ontdekkers van de microscopie, de Nederlanders Antoni van Leeuwenhoek en Jan Swammerdam. Al in de zeventiende eeuw de grondslag legden voor de moderne biologie, duurde het nog tweehonderd jaar voordat men enig inzicht kreeg in de basisprincipes van de erfelijkheidsleer of de genetica. (1)

De proeven van Mendel

Het was de Augustijner monnik Gregor Mendel (1822-1884) die ontdekte op welke wijze eigenschappen binnen een soort op het nageslacht worden overgedragen. In 1865 publiceerde hij de resultaten van zijn acht jaar durend onderzoek. Het meest bekend zijn zijn kruisingen van erwten-planten (*Pisum sativum*), die slechts in één eigenschap van elkaar verschilden, namelijk in het leveren van respectievelijk ronde of hoekige zaden. Hij koos voor deze planten omdat ze *zelfbestuivend* of zelfbevruchtend zijn, dat wil zeggen dat hun bloem zodanig is gevormd dat het stuifmeel van een andere bloem haar stempel niet kan bereiken. De eicellen van zo'n bloem worden dus door het eigen stuifmeel bevrucht en zijn dus raszuiver ofwel zaadvast, dat wil zeggen dat ze uitsluitend nakomelingen met hetzelfde kenmerk voortbrengen. Mendel liet nu deze twee soorten niet zichzelf bevruchten, maar ging ze *kruisen* door stuifmeel van de planten met de ronde erwten over te brengen op de stempel van die met de hoekige erwten (en omgekeerd). Het resultaat was een eerste generatie (F₁; F van filius= zoon, kind) erwten die allemaal rond waren. In uiterlijk verschilden ze niet van hun ronde ouder (P generatie; P van parens= ouder). Ze leken dus raszuiver te zijn. Ze waren het echter niet en hun bastaardnatuur kwam tot uiting toen hij de F₁ generatie zich door zelfbestuiving liet vermenigvuldigen. Van de erwten verkregen in de F₂ generatie was 75% rond en 25% hoekig. Ook de F₃, ontstaan door zelfbestuiving van de F₂, liet dezelfde 3 op 1 verhouding in ronde en hoekige nakomelingen zien. Hieruit leidde hij af dat de eigenschap (erffactor) 'rond' *dominant*, overheersend was ten opzichte van de erffactor 'hoekig' die hij *recessief* noemde. Deze laatste eigenschap is dus wel aanwezig maar verborgen.

Mendel was dus de eerste die een relatie legde tussen het *fenotype* (de uiterlijke verschijningsvorm) en de aanwezigheid van het *genotype* (de erfelijke aanleg in de vorm van erffactoren). Mendel's verklaring, vertaald in de huidige terminologie, was de volgende. Hij noemde de dominante erffactor A en de recessieve a. Hij nam aan – en kreeg daarin later ook gelijk – dat de erffactoren *dubbel* aanwezig zijn maar in de ei- en zaadcellen (de gameten) slechts het halve aantal. Door de kruising ontstaat de bastaard Aa, die er echter uitziet als A omdat A dominant is. Zowel de stuifmeelkorrels als de eicellen van de stamper zullen half om half A en a bezitten. Bij bevruchting door zelfbestuiving ontstaan dan vier mogelijkheden: AA, Aa, aA (=Aa) en aa. Van de ontstane erwten zullen er dus telkens 3 rond zijn (omdat A dominant is) en 1 hoekig.

De chromosomen

Later kwam men tot de slotsom dat de door Mendel ontdekte erffactoren bij de mens gelocaliseerd waren in de *chromosomen*: staafvormige lichaampjes, gelegen in de celkern en gevonden door Waldeyer in 1888. Het menselijk lichaam bestaat uit triljoenen cellen en iedere lichaamscel bezit 46 chromosomen die in 23 paren zijn gerangschikt en waarvan 22 paren identiek of autosomaal zijn, dat wil zeggen dat op elk chromosoom van ieder paar dezelfde erffactoren – thans *genen* geheten – liggen. Mendel had dus gelijk: genen zijn in tweevoud



aanwezig. Paar 23 is het geslachtschromosoom en dit is bij de man en de vrouw verschillend. Bij de vrouw bestaat dit paar uit 2 rechte staafjes en bij de man uit één staafvormig en één gebogen chromosoom. Het is gebruikelijk het staafvormige aan te duiden als een X-chromosoom en het gebogen als een Y-chromosoom. Een vrouw bezit dus een XX- en de man een XY-paar.

We spreken nu wel over chromosomen als 'staafjes', maar in werkelijkheid zijn het dunne draadjes die, als een kluwen opgerold, in de celkern liggen. (2) Wij zien de chromosomen alleen als staafjes vlak voordat de cel zich gaat delen. Een celdeling begint altijd met een deling van de chromosomen. De kluwen wordt uiteengetrokken en de draadjes verdichten zich tot ze er (in de zogenaamde metafase) uitzien als staafjes. Bij de gewone celdeling, de *mitose*, splitst ieder chromosomenpaar overlans in tweeën, zodat de beide dochtercellen ieder weer het normale aantal chromosomen bevatten, dus 46. Na de celdeling veranderen de staafjes geleidelijk weer in een kluwen dunne draadjes (telofase). (3) Maar, zult u wellicht opmerken, als alle lichaamscellen 46 chromosomen bevatten dan komt bij de bevruchting als zaad- en eicel samensmelten, één cel (de zygote) tot stand met $2 \times 46 = 92$ chromosomen.

Dit nu is niet het geval want de geslachtscellen of gameten – dat zijn de ei- en zaadcellen – bevatten slechts 23 chromosomen en geen 46 zoals alle andere lichaamscellen. Hoe komt dit? Dit komt omdat tijdens de ontwikkeling van ei- en zaadcellen een *meiose* (reductiedeling) plaatsvindt waardoor het aantal chromosomen wordt gehalveerd. Ook dit is een bevestiging van het vermoeden van Mendel dat de gameten slechts de helft van het aantal erfactoren bevatten.

Alle eicellen die een vrouw produceert bevatten dus één X-chromosoom, terwijl de zaadcellen van een man voor 50% een X- en voor 50% een Y-chromosoom bevatten. Na de bevruchting – de samensmelting van ei- en zaadcel – zullen dus voor de helft kinderen worden geboren met XX en voor de helft met XY. In werkelijkheid worden op elke 100 meisjes, 105 jongens geboren. Waarom, is onbekend.

In werkelijkheid vinden er twee reductiedelingen achterelkaar plaats waardoor er uit één onrijpe gameet niet 2 maar 4 geslachtscellen met het halve aantal chromosomen ontstaan. (4) Een cel met het halve aantal chromosomen noemt men een *haploïde cel* en de gewone lichaamscel met 46 chromosomen *diploïde*.

DNA

Ofschoon men al in 1869 wist dat de celkern DNA bevatte, bleek pas later dat de chromosomen uit DNA waren opgebouwd. DNA is de afkorting van deoxyribonucleic acid (deoxyribonucleïnezuur) en is opgebouwd uit *nucleotiden* zo genoemd omdat ze bestaan uit een nucleïnezuur dat, behalve de suiker deoxyribose, fosforzuur en een organische stikstofbase (N) bevat. Deze base kan zijn: adenine (A), thymine (T), guanine (G) of cytosine (C). Pas in 1943 werd DNA door Avery geïdentificeerd als drager van genetische informatie. In 1953 ontdekten Watson en Crick de ruimtelijke structuur van DNA, een ontdekking waarvoor zij in 1963 de Nobelprijs ontvingen.

De nucleotiden waaruit DNA is samengesteld blijken te zijn gelegen op twee strengen die om elkaar heen zijn gedraaid en zo de beroemde dubbele helix vormen. Bekijken we deze helix wat nauwkeurig dan zien we dat deze een soort wenteltrap is waarvan de treden worden gevormd door de basen van de nucleotiden. Elke base is via een waterstofbruggetje met de base aan de overkant verbonden. Vervolgens valt op dat adenine (A) alleen combineert met thymine (T) en guanine (G) alleen met cytosine (C). We kunnen dit goed zien als we de wentrap weer in een plat vlak projecteren.

De letters P en D staan voor respectievelijk fosforzuur en deoxyribose en de letters A, T, G en C voor de vier stikstofbasen. Het is nu gebleken dat ieder groepje van 3 letters (een zogenaamd triplet) van beide DNA-strengen codeert, dat wil zeggen de gegevens bevat, voor één bepaald aminozuur. In het gegeven voorbeeld



codeert GGC voor proline. Verder codeert in de bovenste streng AGA voor serine en CTT voor glutaminezuur. De onderste streng codeert voor andere aminozuren. Van alle 20 aminozuren is de codering nu bekend. Deze groepjes van telkens 3 letters vormen achterelkaar gezet de zogenaamde *genetische code*.

Genen en eiwitten

Aminozuren vormen de onderdelen van eiwitten: een reeks van soms wel honderden aminozuren achterelkaar. Dit betekent dat een stuk van het DNA, dus een serie nucleotiden achterelkaar, codeert voor één bepaald eiwit. Zo'n stuk DNA-streng noemen we een gen (gen of genesis is het Griekse woord voor 'oorsprong'). Genen zijn dus stukken van het DNA die voor één eiwit coderen. Dit vormde recent nog het centrale dogma in de genetica. Nu is echter gebleken dat één gen voor verschillende eiwitten kan coderen en dat genen ook kunnen (of moeten) samenwerken om één eiwit tot stand te brengen. De mens bezit ongeveer 35.000 genen. (5)

Genen zelf maken dus geen eiwitten; dat gebeurt elders. Ze leveren alleen de code voor de fabricage en zorgen dat deze informatie terechtkomt waar de eiwitten worden gemaakt. In totaal zijn er 20 verschillende aminozuren en dus zullen in één eiwit een aantal aminozuren meerdere malen voorkomen. (6) De structuur en het soort eiwit worden echter niet alleen bepaald door het specifieke gehalte aan diverse aminozuren maar ook door de *volgorde* waarin deze aan elkaar gekoppeld zijn.

Hoe verschaft nu een gen informatie over welke aminozuren moeten worden aangemaakt en de volgorde, de plaats, die deze aminozuren moeten aanhouden en met name hoe komt het door het gen geleverde recept voor een specifiek eiwit terecht in de fabriek waar het wordt gesynthetiseerd? De genen bevinden zich immers in de kern van de cel terwijl de plaats waar de eiwitten worden aangemaakt gelegen is in het cytoplasma aan de buitenzijde van de kernmembraan en wel in de *ribosomen*. Dit zijn kleine celinsluitsels waar de bouwstenen van de eiwitten, de aminozuren te vinden zijn.

Om hun boodschap af te leveren in de ribosomen maken de genen gebruik van een koerier, een boodschapper, om hun code naar de eiwitfabriek te brengen. Deze boodschapper is een RNA-molecuul. RNA is de afkorting van ribonucleïc acid (ribonucleïnezuur) dat ook in de celkern wordt geproduceerd en dat qua structuur veel lijkt op DNA maar in een aantal opzichten ervan verschilt. Zo bestaat RNA maar uit één streng (DNA uit twee), is de suiker deoxyribose vervangen door ribose (D wordt R) en is de base thymine (T) vervangen door de base uracil (U).

Het gen maakt nu van zo'n ribose-keten gebruik om zijn DNA-code als een boodschap (message) over te brengen naar de ribosomen. Vandaar noemt men dit RNA het *messenger-RNA*, afgekort mRNA. De overdracht van de code van DNA naar mRNA is de transcriptie: de DNA-boodschap wordt 'overgeschreven' in een RNA-boodschap.

Hoe gaat dit overschrijven in zijn werk? De transcriptie wordt bewerkstelligd met behulp van het enzym RNA-polymerase. Dit enzym herkent een bepaalde volgorde van nucleotiden in het DNA waar een gen begint: de zogenaamde *promotor*. Hieraan hecht zich het enzym en begint de dubbele DNA-keten overlangs te splijten. Aldoende verplaatst het enzym zich zo over de lengte van het gen en projecteert tegelijkertijd de code van de DNA-streng op het RNA waarbij dan, zoals gezegd, in plaats van thymine, uracil wordt geschreven: A uit de DNA-code correspondeert dus niet met een T (van thymine) maar met de U van uracil in de RNA-code. Aan het einde van het gen komt het enzym een stop tegen, weer in de vorm van een bepaalde volgorde van nucleotiden: de zogenaamde *chain-terminating sequence*.

De RNA-code die nu is ontstaan heet ook wel een *codon*, vergelijkbaar met een triplet in het DNA, behalve dat de T van thymine nu vervangen is door de U van uracil. Zo is nu bijvoorbeeld het triplet AGA omgezet in het codon UCU dat eveneens voor het aminozuur serine codeert.



Bezien we nu de lijst van de codons voor alle 20 aminozuren, dan valt op dat van de 64 codons vaak meerdere codons voor één aminozuur kunnen coderen en verder dat er één apart codon is voor het begin van de transcriptie en 3 voor het beëindigen ervan. Het startcodon codeert tevens voor het aminozuur methionine.

Het mRNA begeeft zich nu met de code in de vorm van codons op zak, op weg via een porie in de kernmembraan naar een ribosoom voor de synthese, het in elkaar zetten, van een eiwit.

Daar aangekomen verschijnt een tweede soort RNA ten tonele: het *transport-RNA* of transfer RNA, afgekort als tRNA. Dit tRNA draagt op zijn rug een specifieke code van drie nucleotiden die complementair zijn met die van het mRNA maar nu een anticodon wordt genoemd.

Aan de andere zijde van het tRNA bevindt zich één van de 20 aminozuren naar gelang de samenstelling van het anticodon. Volgens de regels die we al zijn tegengekomen: A combineert met U en C met G, zoekt het mRNA naar een corresponderend anticodon op het tRNA. Als het dit heeft gevonden laat het tRNA zijn aminozuur los en voegt het op de juiste plaats in een keten, een proces dat *translatie* (vertaling) wordt genoemd. In de zo ontstane lange keten van aminozuren vormen twee aminozuren telkens een *peptide*, de zogenaamde peptide linkage. Deze peptiden worden weer aaneengekoppeld en zo ontstaan uiteindelijk dan de polypeptiden: de eiwitten. De formatie van een eiwit vangt aan als een anticodon een begincodon tegenkomt en eindigt als een stopcodon verschijnt.

De conclusie is nu dat de voornaamste taak van de genen bestaat uit het leveren van de code voor de aanmaak van specifieke eiwitten die nodig zijn voor de opbouw van de lichaamscellen en hun functioneren in het dagelijks leven. Zonder de genen zouden onze organen niet werken en zouden bijvoorbeeld ook de nodige enzymen en hormonen niet worden aangemaakt.

In een cel gaat niets vanzelf! Alles wordt geregeld en gebeurt door eiwitten die ook weer onderling samenwerken. Door deling vermenigvuldigen de genen zich ook en zorgen zelf voor nieuw DNA. Men zou ze kunnen vergelijken met eiwitrobotjes die zichzelf in elkaar zetten. Dit gebeurt bij de deling van de cel (de mitose) die, zoals we hebben gezien, begint met een deling van de chromosomen. Met de splitsing van de chromosomen, splijt ook het DNA overlangs en dupliceert zich. De twee strengen van de dubbele spiraal wijken uiteen en doen elk dienst als een matrijs (mal) voor een nieuwe streng DNA. Onder invloed van het enzym DNA-polymerase, hechten zich vervolgens in de cel aanwezige nucleotiden aan deze nieuwe strengen en wel zodanig dat weer een A tegenover een T en een C tegenover een G wordt geplaatst. De nieuw gevormde strengen draaien om elkaar en de oorspronkelijke spiraal is nu gedupliceerd (verdubbeld). De twee ontstane dochtercellen hebben dus dezelfde genetische samenstelling als de moedercel.

Dat de genen naast hun taak te zorgen voor de nodige eiwitten, ook voor de *overdracht* van menselijke eigenschappen verantwoordelijk zijn, zoals voor uiterlijke kenmerken, is te danken aan hun ligging op de chromosomen.

Deze chromosomen zijn voor de helft afkomstig van de vader en voor de helft van de moeder. Het *genoom*, dit is: de totale genetische informatie die aanwezig is in een lichaamscel, verschilt dus van het genoom van de ouders, al zullen gedeelten van hun beider genomen bij het kind worden aangetroffen.

Crossing over

Nu komt het vaak voor dat het kind niet precies de helft krijgt van de vaderlijke en moederlijke chromosomen omdat tijdens de meiose van de rijpende zaad- en eicel, de chromosomen een gedeelte uitwisselen, zo van: ik krijg een stukje van jou en jij van mij.



Nemen we twee paar *homologe* chromosomen (homoloog wil zeggen dat hun genen in dezelfde volgorde gelegen zijn). Het ene paar chromosomen heeft bijvoorbeeld de genen A en B, en het andere paar a en b. Liggen nu beide paren gedeeltelijk over elkaar dan komt bij de deling een heel gen of een stukje ervan op het andere chromosoom terecht en omgekeerd. Een uitwisseling dus. Men noemt dit verschijnsel *crossing over of recombinatie*. Daarna scheiden zich hun wegen definitief en ontstaan na de tweede meiose 4 verschillende soorten geslachtscellen: AB, Ab, aB en ab.

Wat is hiervan nu het nut? Door deze recombinatie, die dus toevallig optreedt, krijgt het kind een complete mix van de eigenschappen van de ouders. Stel dat de mens slechts één dubbel chromosoom had (de man bijvoorbeeld AA en de vrouw aa) en er dus geen recombinatie kon plaatsvinden, dan zouden er maar 4 verschillende kinderen kunnen komen: 2 mogelijkheden van de vader maal 2 van de moeder: AA, Aa, aA en aa. De mens heeft echter 23 chromosomenparen en dus zouden er zonder recombinatie $2^{23} = 8.388.608$ verschillende kinderen kunnen zijn. Maar dankzij het uitwisselingsproject zijn er oneindig veel meer combinaties mogelijk. Dit gegeven moet worden gevoegd bij het feit dat in het genoom van iedere mens *mutaties* voorkomen in de vorm van verdwijning, toevoeging of verandering van één of meerdere basen. Alles bij elkaar zijn dit zoveel mogelijkheden tot variatie dat iedere mens qua genetische samenstelling uniek is (behalve een-eiige tweelingen die volkomen identiek zijn). Van deze uniciteit wordt onder meer gebruik gemaakt bij het opsporen van misdadigers die iets van hun DNA hebben achtergelaten en het vaststellen van het biologische vaderschap in voorkomende gevallen. Een andere reden voor deze uitwisseling van stukjes chromosoom is dat de recombinatie ervoor zorgt dat bepaalde eigenschappen niet voor eeuwig bij elkaar zullen blijven.

Uit de functie van de genen vloeit ook voort, dat, als een bepaald gen ontbreekt of defecten vertoont, dit consequenties heeft voor de aanmaak van specifieke eiwitten waardoor de functie van zo'n eiwit wegvalt of gebrekkig wordt uitgeoefend met als resultaat een bepaalde ziekte of handicap die op zijn beurt weer op het nageslacht kan worden overgedragen. We hebben dus geen gen voor een bepaalde ziekte zoals diabetes maar een gen dat niet of onvoldoende zorgt voor de productie van die eiwitten die nodig zijn voor het maken van insuline.

Mutaties

Mutaties zijn fouten in genen die kunnen ontstaan doordat er bijvoorbeeld ongelukjes gebeuren tijdens de duplicatie van het DNA waardoor een of meerdere baseparen onjuist worden gekopieerd hetgeen weer consequenties kan hebben voor de aanmaak van bepaalde eiwitten. Het lichaam beschikt weliswaar over controlefuncties die foute transcripties of translaties van DNA niet toelaten maar dit lukt niet altijd.

Niet alleen stoornissen in het DNA maar ook afwijkingen in de chromosomen kunnen ernstige aandoeningen veroorzaken. Beschadigingen van chromosomen ontstaan vooral door straling bijvoorbeeld door radioactiviteit zoals na de ramp met kerncentrale in Tsjernobyl. Ook aangeboren afwijkingen komen voor. Als bijvoorbeeld het chromosoom 21 driemaal aanwezig is in plaats van tweemaal spreekt men van trisomie van chromosoom 21 en dit leidt tot de geboorte van een mongooltje: een kind met het zogenaamde Down-syndroom. Vooral afwijkingen die gebonden zijn aan de geslachtschromosomen X en Y kunnen gemakkelijk worden overgedragen op het nageslacht.

De ontcijfering van de genetische code

Hoever is het onderzoek van het DNA inmiddels gevorderd? We kennen nu de codering van alle 20 aminozuren. Dit betekent dat als alle letters van de baseparen die in de genen voorkomen bekend zijn, ook de bijbehorende aminozuren bekend zijn en dat vervolgens gezocht kan worden naar de ruimtelijke samenstelling van de eiwitten en niet te vergeten hun functie.

Vaak coderen meerdere codons voor één aminozuur. Dit gebeurt meestal alleen voor de zogenaamde essentiële



aminozuren.

Het zoeken naar alle 6 miljard letters van de 3 miljard baseparen is in volle gang in het kader van het Human Genome Project (HGP). Op 26 juni 2000 was 97% van het DNA in kaart gebracht, maar het eigenlijke werk moet nu nog beginnen: het bepalen van de juiste volgorde (sequence) van de letters, de vertaling van de letters in eiwitten en het achterhalen van hun functies. Dit wordt nog een hele klus omdat, zoals reeds gezegd, het centrale dogma van de moleculaire genetica: één gen = één eiwit, moest worden verlaten en genen – soms wel 50 stuks – vaak samenwerken in de uitoefening van hun taak. Ook is van een groot aantal genen de ligging op de chromosomen nog niet bekend. Sommigen – de zogenaamde transposonen – blijven bovendien niet op hun plaats, maar verspringen op het chromosoom.

Gebleken is verder dat slechts ongeveer 3-5% van ons DNA voor eiwitten codeert. Dit zijn de *exonen*. De rest is het zogenaamde junk- of afval-DNA dat zich tussen de coderende genen bevindt. Men noemt deze stukken DNA *intronen*. Het zijn herhalingen van bepaalde lettercombinaties waarvan de betekenis ons tot nu toe ontgaat, doch dit mag eigenlijk geen reden zijn om het dan maar te betitelen als afval-DNA. Bij de transcriptie worden deze intronen eruit gesplitst.

Het genoom betitelt men al als het 'Boek des Levens'. "De taal waarin God het leven geschapen heeft, kennen we nu", zei president Clinton op 26 juni 2000. Het leven is echter meer dan de genen, veel meer.

Noten

1. M.M.A.N. Mannens en P. de Boer Basisprincipes, in: Leerboek medische genetica (zesde druk), Maarssen (1999), Elsevier/Bunge, p. 31
2. J.D. Fast Materie en leven (jubileumuitgave), Heerlen (1972), Natuur en Techniek, p.126
3. De gezamenlijke lengte van deze chromosomendraadjes in één cel bedraagt 2 meter! Als we bedenken dat ons lichaam 25×10^{12} (triljoenen) cellen telt, komt de totale lengte van ons DNA uit op $2 \times 25 \times 10^{12}$ m. en dit is 300x de afstand van de aarde tot de zon! (zie ook noot 1, pag. 55)
4. *ibid.* p. 131
5. Tot voor kort dacht men dat de mens ongeveer 100.000 genen bezat. Nu is gebleken dat het aantal ongeveer even groot is als dat van bepaalde soorten wormen.
6. Ook is in te zien waarom aminozuren niet met behulp van twee letters worden aangeduid, maar met drie. Met de tweeletterige code AT en GC zou het aantal combinaties dat hiermee te maken is, beperkt zijn tot $4^2 = 16$, dus te weinig om 20 verschillende aminozuren aan te duiden. Een drieletterige code levert echter $4^3 = 64$ mogelijke combinaties op, dus ruim voldoende. De 44 overblijvende verwijzen ook naar een of meerdere van deze aminozuren en wel zo dat mocht er per ongeluk een letter veranderen, in de meeste gevallen toch het juiste aminozuur wordt aangewezen. Zie ook: P.M. Scheele Degeneratie, het einde van de evolutietheorie (derde druk), Amsterdam (1997), Buijten & Schipperheijn, p. 38.