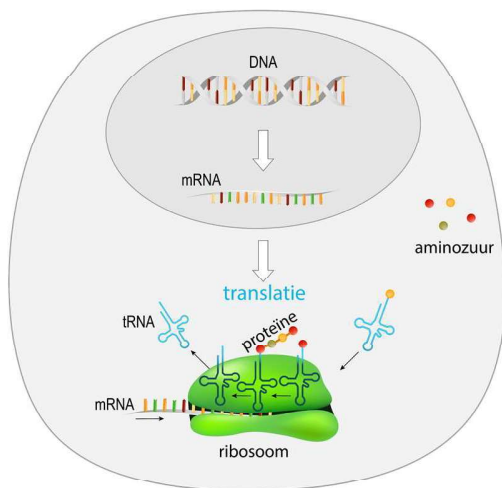


4.3 Eiwitsynthese

De eiwitsynthese is de productie van eiwitten (proteïnen). De synthese van deze eiwitten is één van de meest energie-consumerende metabole processen van de cel. Het proces van eiwitsynthese verloopt in een aantal stappen:

- Transcriptie; de vorming van mRNA uit DNA; dit vindt plaats in de celkern
- Splicing; het knippen van de relevante delen uit de RNA-keten. Dit gebeurt eveneens in de celkern.
- Translatie; het vertalen van RNA naar een aminozuurketen. Eén eiwit kan bestaan uit ketens van 50 tot 1000 aminozuren. Dit gebeurt in de ribosomen.
- Vouwing van eiwitten; na het vormen van de aminozuurketen wordt het eiwit verder gevouwen. Dit vindt plaats in het ruw ER en Golgi-apparaat.



Figuur 26 Overzicht van de eiwitsynthese in een aantal stappen. Replicatie is verdubbeling van het DNA en vindt vooral plaats tijdens celdeling.

Transcriptie

Voordat het eiwit in een ribosoom gemaakt kan worden, moet het gen gekopieerd worden naar RNA. Dit RNA wordt dan via de kernporiën naar het cytoplasma gebracht; daarom heet dit RNA ook wel messenger RNA of **mRNA**. Bij de transcriptie wordt de dubbele helix-keten van het DNA uit elkaar getrokken, en koppelen RNA-basen aan de vrijgekomen DNA-basen (A met U en G met C). Dit gebeurt door het enzym RNA-polymerase. Daarbij dient de 3'-5' DNA-streng als template. Het RNA wordt aangemaakt in de 5'-3' richting. Hierdoor ontstaat een kopie van het gen, een messenger RNA.

DNA:

3' ATGGTGGTGCCGTAAA 5'

5' TACGACCACGGCATT 3'

RNA wordt gevormd vanaf de 3'-5' keten (T bestaat niet en wordt vervangen door U):

DNA: 3' ATGGTGGTGCCGTAAA 5'

RNA: 5' UACGACCACGGCAUUU 3'

Figuur 27 Voorbeeld van de samenhang tussen de DNA- en RNA-codes.

Splicing

Voordat het mRNA klaar is om de celkern te verlaten en de code naar de ribosomen te brengen, moet het RNA nog aangepast worden. De code die gekopieerd is van het DNA, is nog te lang: tussen de basen die coderen voor een eiwit, bevindt zich nog niet-coderend RNA. Dit niet-coderend RNA heet ook wel **intron**, terwijl het coderende RNA **exon** heet. De intronen worden uit het RNA geknipt, zodat er een korter stuk mRNA met alleen exonen overblijft. Dit splitsen van RNA in intronen en exonen heet **splicing**.

Behalve splicing vinden er meer veranderingen aan het RNA plaats: het RNA krijgt een 'cap' op het 5-eind, die nodig is voor het transport van mRNA vanuit de kern naar de ribosomen. Aan het 3-uiteinde wordt bovendien een poly-AAA staart (een serie adenosinebasen aan elkaar) geplaatst. Deze staart heeft, net als de cap op het 5'-einde, een belangrijke functie in het stabiliseren van het mRNA. De processen van splicing en het toevoegen van een cap en poly-AAA-staart, zijn voorbeelden van post-transcriptionele wijzigingen; wijzigingen die plaatsvinden nadat transcriptie heeft plaatsgevonden.

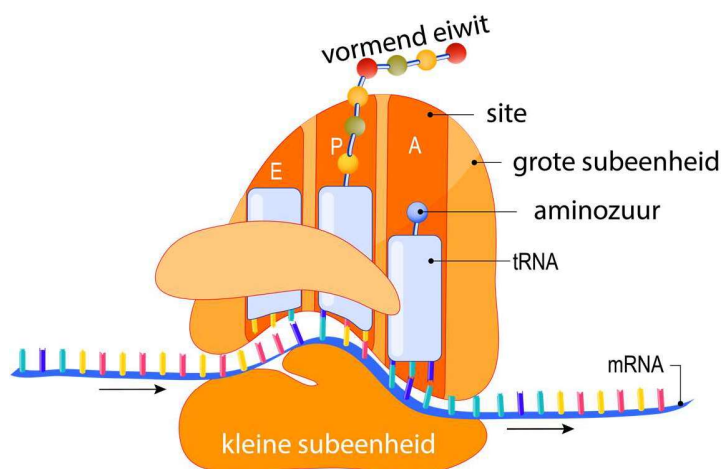
Translatie

Translatie vindt plaats in de ribosomen. Ribosomen bevinden zich in het cytoplasma en op het ruw endoplasmatisch reticulum. Dit bestaat uit twee delen, een grote en een kleine subunit, die voor de translatie bij elkaar komen.

Het mRNA uit de celkern bindt aan de kleine subunit. Aan de grote subunit binden tRNA's: dit zijn RNA-moleculen die in een soort paperclipvorm zijn gebogen. Op de lus onderaan – de 'anticodon-lus', zitten drie basen, die binden aan drie basen van het mRNA. Zo bindt aan een mRNA code AUG een tRNA met een anticodon UAC. Op het andere einde van het tRNA-molecuul bevindt zich een aminozuur. Voor het tRNA met anticodon UAC is dat bijvoorbeeld methionine. tRNA's zijn dus de eigenlijke moleculen die de genetische code "transleren" (= vertalen) in een aminozuurketen – een peptide. Om een werkend tRNA te verkrijgen moet het dus gebonden zijn met zijn specifiek aminozuur. Translatie begint altijd met binding

van methionine (Met). De code AUG is dan ook het startcodon. Eventuele basen in het RNA voor deze code wordt niet vertaald naar aminozuren.

De grote subunit van het ribosoom bestaat uit drie compartimenten: een A site (aminoacyl site) bindt het binnenkomend geladen tRNA (een tRNA gebonden aan zijn corresponderend aminozuur) (zie Figuur 28). De P site (peptidyl site) bindt geladen tRNA's, die bindingen vormen met het groeiende polypeptide maar nog niet gedissocieerd zijn van hun corresponderend tRNA. De E site (exit site) zet gedissocieerde tRNA's vrij, zodat ze terug geladen kunnen worden met vrije aminozuren. Het ribosoom verschuift één codon per keer en katalyseert elk proces dat plaats vindt op de drie sites. Bij elke stap komt een geladen tRNA het complex binnen, wordt het polypeptide één aminozuur langer en verlaat een ongeladen tRNA het complex terug.



Figuur 28 Translatie vindt plaats in het ribosoom, waar tRNA aan mRNA bindt en zo aminozuren koppeld tot een eiwit.

Translatie stopt zodra een stopcodon (UAA, UAG of UGA) wordt bereikt in het mRNA. Wanneer het ribosoom een stopcodon bereikt wordt de groeiende polypeptideketen vrijgezet en dissociëren de ribosomale subunits van het mRNA. mRNA wordt vervolgens nog gedegradeerd zodat de nucleotiden kunnen hergebruikt worden.

De ontstane polypeptide (keten van aminozuren) wordt vervolgens verder gevouwen in het ER en Golgi-apparaat, totdat het in zijn uiteindelijke vorm gevouwen is.

DNA als codesysteem

De aminozuren die aan elkaar gekoppeld worden, worden dus gekoppeld op basis van de volgorde in het RNA, dus uiteindelijk van het DNA. Elk aminozuur ontstaat op basis van een code van drie letters, een **triplet**. De genetische code is de volgorde van de codes in het DNA. De verschillende codes coderen voor verschillende eiwitten.

Omdat het hier gaat over codons van drie nucleotiden en er vier verschillende letters zijn, is er dus een totaal van 64 combinaties mogelijk ($4 \times 4 \times 4$). Er zijn echter maar 20 aminozuren en een aantal stopcodons. Er zijn dus meerdere codes voor één aminozuur mogelijk.

Indien we codons van drie nucleotiden gebruiken, betekent dit dat er een totaal is van 64 mogelijke combinaties ($4 \times 4 \times 4$). Hierdoor wordt een gegeven aminozuur dus door meer dan één nucleotidetriplet gecodeerd: de genetische code is redundant

De betekenis van die codes zie je in Figuur 29.

		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

Figuur 29 De DNA-code CGA geeft Arganine: Zoek links de C, bovenaan de G en dan rechts de A. Dan kom je op Arg (= arganine).

Posttranslationele wijzigingen

Na de translatie – de productie van een polypeptideketen – is het eiwit nog niet af. Zoals gezegd wordt het eiwit nog verder gevouwen.

In het spreken over eiwitten onderscheiden we daarbij 4 niveau's van structuren: de primaire structuur (de aminozuurketen), de secundaire, de tertiaire en de quarternaire structuur (zie Figuur 30). Die zullen hier eerst besproken worden.

De primaire structuur van een eiwit

Met de primaire structuur van een eiwit bedoelen we de volgorde van de aminozuren als lange keten; de polypeptideketen die ontstaat bij de translatie in een ribosoom.

De secundaire structuur van een eiwit

Doordat de aminozuren verschillen restgroepen hebben, waarvan sommige geladen zijn, andere niet, en sommigen waterstof of zwavelatomen bevatten, zullen de restgroepen elkaar afstoten of juist aantrekken. Zo ontstaan er bijvoorbeeld waterstofbruggen tussen sommige restgroepen; aantrekkingskrachten tussen twee aminozuren, waardoor die naar elkaar toebuigen. Zo kunnen er verschillende structuren in het eiwit ontstaan. Daarbij worden met name twee structuren herkend: een alfa-helix en een bèta-sheet, beiden gestabiliseerd door waterstofbruggen.

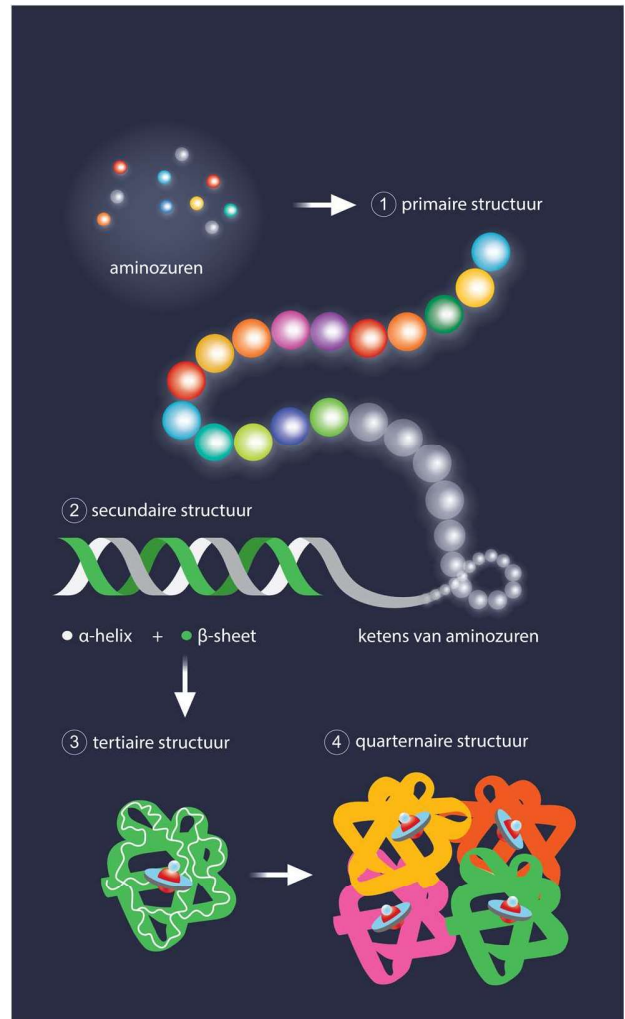
De tertiaire structuur

Tussen deze verschillende delen van aminozuren – de alfa-helices en de beta-sheets uit de secundaire structuur, kunnen ook weer bindingen ontstaan: hydrofobe interacties, ion-interacties en zwavelbindingen bijvoorbeeld. Deze zorgen dat grotere stukken eiwit weer om elkaar heen vouwen: de tertiaire structuur.

De quaternaire structuur

Eiwitten bestaan meestal niet uit één gevouwen polypeptideketen, maar zijn samengesteld uit meerdere polypeptideketens. Als meerdere ketens zijn samengesteld, spreken we van een quaternaire structuur.

Elk eiwit heeft dus een primaire structuur, die door waterstofbindingen is gevormd tot een secundaire structuur en daarna door allerlei chemische interacties verder vouwt tot tertiaire structuur. In sommige gevallen ontstaat door samenwerking van meerdere aminozuurketens een quaternaire structuur. Dat is bijvoorbeeld het geval bij hemoglobine.



Figuur 30 De verschillende vormen van een eiwit.

4.4 Genregulatie

Een gen wordt niet altijd vertaald naar RNA en eiwitten. Sommige genen staan altijd uit. Het aan- en uitzetten van genen heet genregulatie.

Bij genregulatie zijn allerlei processen betrokken. Voor elk gen zijn er **transcriptiefactoren** aanwezig; eiwitten die op het DNA binden, een paar codons voor het begin van het werkelijke gen, en de transcriptie door RNA-polymerase in gang zetten. Zonder deze transcriptiefactoren kan geen transcriptie plaatsvinden.

De transcriptie kan ook geremd worden door **repressoreiwitten**. Repressoreiwitten blokkeren het DNA, zodat transcriptie niet geactiveerd kan worden.

De regulatie van DNA is dus een ingewikkeld samenspel van transcriptiefactoren en repressoreiwitten. Sommige genen coderen voor één transcriptiefactor, die op zijn beurt meerdere genen tegelijkertijd kan aanzetten. Dergelijke genen worden mastergenen genoemd.

Lange tijd is gedacht dat alleen deze factoren de transcriptie en dus onze erfelijke eigenschappen, beïnvloeden. De laatste jaren is gebleken dat ook andere structuren op het DNA invloed hebben op de transcriptie: als er bijvoorbeeld methylgroepen op het DNA zijn gebonden, worden deze genen geblokkeerd en is transcriptie niet mogelijk. Deze structuren op het DNA blijken bovendien over te erven van ouders op kind. Zo kunnen ouders en kinderen genen hebben voor een eigenschap, terwijl die toch niet in hun genen tot uiting komt. We blijken dus niet alleen het DNA van onze ouders te erven, maar ook regulerende factoren daarop. De studie van deze factoren heet **epigenetica** (letterlijk: rondom de genen).

4.5 Mutaties

Behalve de veranderingen in eiwitten en andere structuren op het DNA, kunnen er ook wijzigingen in het DNA zelf optreden. Dan spreken we van mutaties. Mutaties ontstaan onder meer door straling en bepaalde chemische stoffen. We spreken dan van **mutagene stoffen**. Voorbeelden van erfelijke mutaties zijn bijvoorbeeld hemofilie (stollingsfactor wordt niet aangemaakt), albinisme (enzym voor vorming melanine wordt niet aangemaakt) en verschillende hondenrassen. Mutaties zijn alleen erfelijk als ze optreden in de geslachtscellen van een organisme.

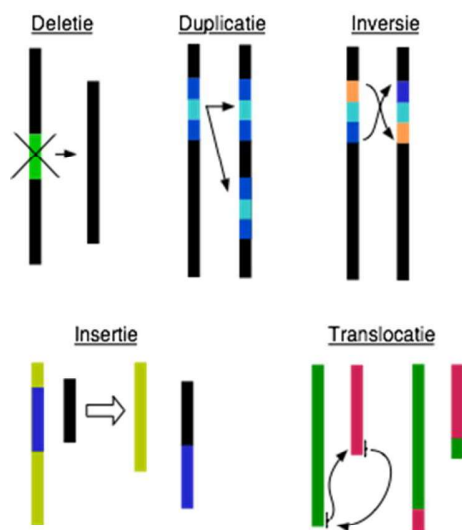
Als er mutaties plaatsvinden in genen die coderen voor regulerende eiwitten, zoals RNA Polymerase, transcriptiefactoren of repressoreiwitten, kunnen wijzigingen in de eigenschappen van een organisme optreden. Als er wijzigingen optreden in genen voor eiwitten die de celcyclus reguleren, kan er kanker optreden.

Soorten mutaties:

- Puntmutatie (of genmutatie): een plotselinge verandering van 1 aminozuur en daardoor één gen. Er zijn verschillende soorten puntmutaties:
 - Deletie: er verdwijnt een base; hierdoor veranderen de tripletten en daarmee de aminozuren die gemaakt worden bij translatie.

- Insertie: er wordt een base toegevoegd: hierdoor veranderen de tripletten en daarmee de aminozuren die gemaakt worden bij translatie.
- Substitutie: er verandert een base in een andere base. Dit heeft alleen invloed op het betreffende triplet en daarmee meestal de minste invloed op het uiteindelijk gevormde eiwit.
- Chromosoommutatie: een chromosoommutatie is een plotse verandering van een stuk van een chromosoom. Ook hiervan bestaan verschillende soorten:
 - Deletie: verwijdering van een deel van een chromosoom
 - Duplicatie: verdubbeling van een deel van een chromosoom
 - Inversie: een stuk chromosoom wordt omgedraaid.
 - Insertie: er wordt een stuk chromosoom ingevoegd (meestal gaat dit samen met een deletie in het andere chromosoom).
 - Translocatie: een stuk van een chromosoom verhuisd naar een ander chromosoom.

Chromosoommutaties ontstaan meestal tijdens de celdeling, als kopieën van chromosomen uit elkaar worden getrokken. Een organisme is na een chromosoommutatie lang niet altijd levensvatbaar. Toch worden er kinderen met chromosoommutaties geboren.



Figuur 31 Voorbeelden van chromosoommutaties

- Genoommutatie: een plotse verandering van het aantal chromosomen
- Aneuploidie: het verlies of extra verkrijgen van een chromosoom van de normale hoeveelheid

Voorbeelden van genoommutaties:

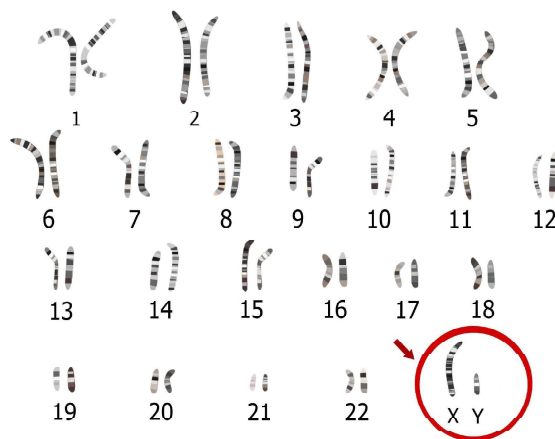
- Syndroom van down (trisomie 21): Chromosoom 21 komt 3 keer voor
- Cri-du-chat-syndroom: deletie chromosoom 5
- Williams-syndroom: deletie chromosoom 7

4.6 Karyogramanalyse

De mens heeft 46 chromosomen in zijn somatische (lichaams-)cellen, waarvan twee steeds op elkaar lijken (één van vader en één van moeder) (zie Figuur 32). We hebben dus 23 paar chromosomen. Cellen met chromosomenparen heten **diploïd**. De chromosomen die bij elkaar horen heten **homologe chromosomen**.

In de gameten (geslachtscellen) liggen slechts 23 chromosomen. Die zijn **haploïd**.

Chromosomen variëren onderling in grootte, locatie van het centromeer, lengte van de armen, enzovoort. Om deze chromosomen in beeld te brengen, maakt men gebruik van een karyogram. Dit is een momentopname van de chromosomen tijdens de celdeling, als de chromosomen gekopieerd zijn maar nog wel met elkaar verbonden. Met behulp van een karyogram zijn genoomafwijkingen vast te stellen en is ook het geslacht van een persoon te zien (man XY, vrouw XX in het laatste chromosoom).



Figuur 32 Karyogram. Het roodomrande stuk bevat bij vrouwen twee X-chromosomen, bij mannen X en Y.

4.7 Verwerkingsopgaven

De antwoorden op deze opgaven zijn te vinden op pagina 587.

1. Noteer drie verschillen tussen DNA en RNA.
2. Een bepaalde DNA-keten heeft de volgende DNA-code: 3' C A A T G C C G C C G G C T G A 5'.
 - a Noteer de code van de tegenoverliggende keten van het DNA.
 - b Deze tweede DNA-keten wordt vertaald naar RNA en aminozuren. Welke aminozuren ontstaan er?
3. Leg uit hoe het komt dat elke cel dezelfde genen heeft, en toch niet dezelfde eiwitten produceert.
4. a Leg uit waarom bij puntmutaties het gevolg van een substitutie minder groot is dan het gevolg van een deletie.
 - b Leg uit waardoor er bij een substitutie toch een eiwit met een heel andere vorm kan ontstaan.