

Erfelijke aanleg

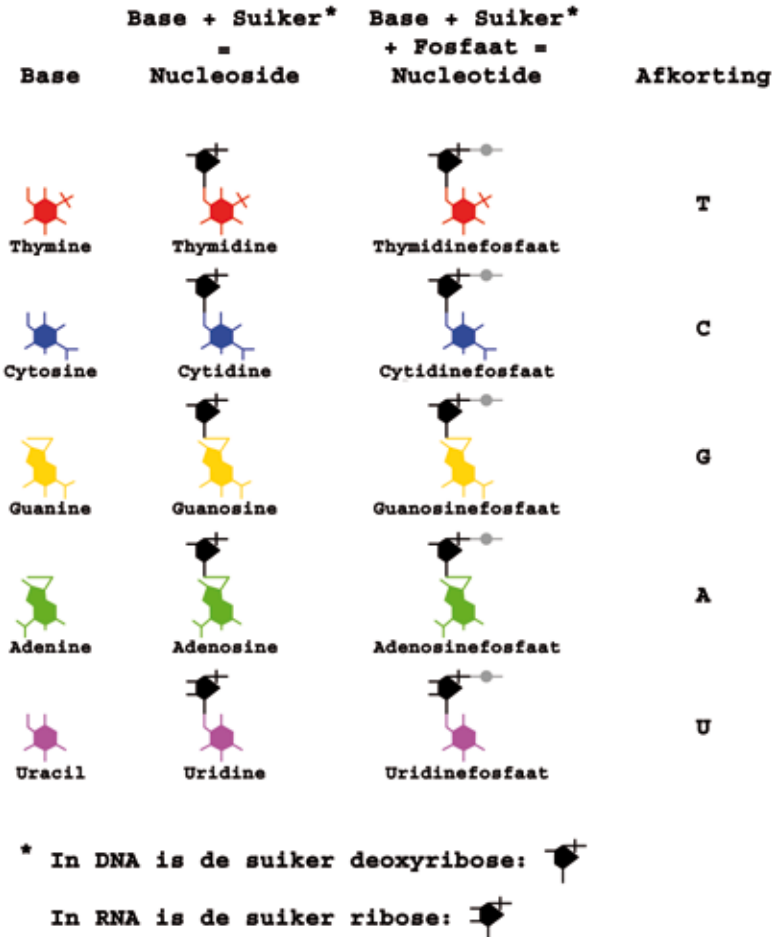
DNA EN CHROMOSOMEN

Onze menselijke ontwikkeling, zowel de lichamelijke als de geestelijke, wordt bepaald en gestuurd door onze erfelijke aanleg. Recent is gebleken dat deze erfelijke aanleg maar uit ongeveer 25 000 afzonderlijke erfelijke eigenschappen of genen bestaat. Tot voor kort dacht men dat er ongeveer 100 000 genen zouden zijn: het uiteindelijke aantal valt dus wat tegen. Verder dacht men dat één gen met zijn ene eiwit voor één erfelijke eigenschap verantwoordelijk was. Inmiddels is ook ontdekt dat één gen verantwoordelijk kan zijn voor de productie van verschillende eiwitten en dus in feite ook voor meer dan één erfelijke eigenschap. Bovendien kan een enkel eiwit functies hebben in uiteenlopende processen. Alles is ondanks het kleinere aantal genen uiteindelijk toch nog weer veel ingewikkelder dan we dachten.

Deze 25 000 genen van de mens worden het **humane genoom** genoemd. Dit genoom bestaat uit het DNA, zoals we in de inleiding al zagen. DNA is opgebouwd uit vier verschillende bouwstenen die telkens in paren tot een eindeloos lange dubbele streng aanééngeregen zijn, zo ongeveer als de tandjes van een ritssluiting (Figuur II-2).

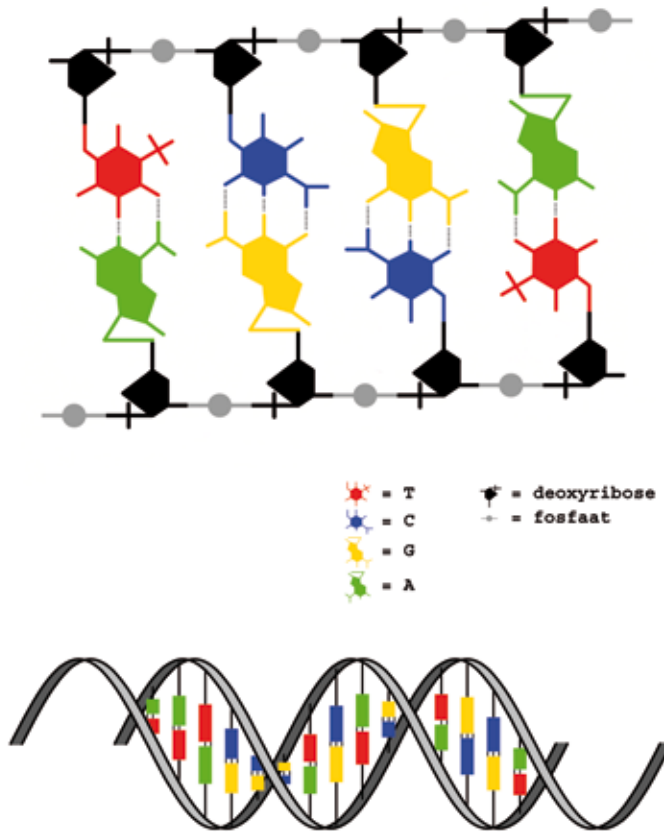
De bouwstenen **adenosine (A)**, **guanosine (G)**, **cytidine (C)** en **thymidine (T)** worden **nucleotiden** genoemd: de bouwsteen **Uridine (U)** komen we later in dit hoofdstuk tegen. Deze vier nucleotiden bestaan uit de **basen adenine (A)**, **guanine (G)**, **cytosine (C)** en **thymine (T)**, die elk gekoppeld zijn aan een **suiker (deoxyribose)** en een **fosfaat**. De afkortingen van de nucleotiden zijn hetzelfde als van alleen de basen: de begrippen base en nucleotide worden nogal eens door elkaar gebruikt. Dit heeft te maken met het feit dat de basen het hoofdonderdeel van het DNA vormen en de suiker en fosfaat hulponderdelen zijn. Het lijkt verwarrend dat het DNA een **zuur** (lage pH: $\text{pH} < 7,0$) is, terwijl de essentiële bouwstenen ervan **basen** (hoge pH: $\text{pH} > 7,0$) zijn. Dit komt omdat de **basen A, G, C en T** in het DNA behalve aan de suiker deoxyribose ook aan het **zuur fosfaat** worden gekoppeld, waardoor de nucleotiden A, G, C en T als geheel **zuren** zijn.

De basen hebben de onbedwingbare neiging om aan specifieke paarvorming te doen, A en T altijd met elkaar en C en G altijd met elkaar. Dit proces van specifieke

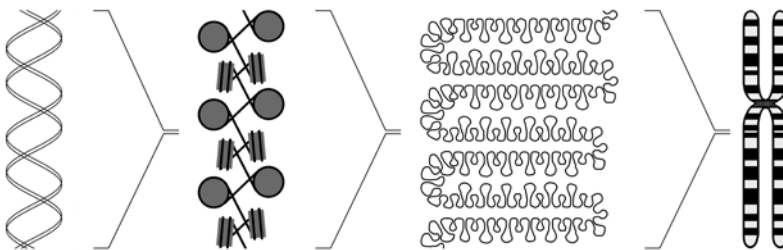


Figuur II-2. De bouwstenen van het DNA (deoxyribonucleic acid) en het later in dit hoofdstuk te bespreken RNA (ribonucleic acid). Zowel DNA als RNA worden opgebouwd als een keten van verschillende bouwstenen: de nucleotiden A, C, G, T en U. In het DNA komen vier van deze vijf nucleotiden voor: A, C, G en T, in het RNA ook: A, C, G en U. De T in DNA is vervangen door U in RNA. De suiker in het DNA (deoxyribose) heeft in zijn chemische structuur één zuurstofatoom minder dan de suiker in het RNA (ribose) (vrij naar Alberts et al, 2002).

paring van twee basen, waarbij dus een basenpaar ontstaat, noemt men **hybridisatie**. Deze hybridisatie vormt de grondslag voor de driedimensionale structuur van de dubbele DNA-streng, waarbij de basenparen zich als de sporten van een touwladder tussen de twee touwen van suikers en fosfaten bevinden. Deze touwladder heeft weer de neiging een spiraalvorm aan te nemen door zich om z'n lengteas te draaien. Men noemt deze structuur van het DNA de **dubbele helix** (Figuur II-3).



Figuur II-3. De structuur van het DNA. De basen A en T en de basen C en G 'paren' met elkaar (**hybridiseren**): door deze hybridisatie van basenparen ontstaat een dubbele DNA-streng. Een dubbele DNA-streng vormt zich door inwendige krachten tot een dubbele spiraal: de **dubbele DNA-helix** (vrij naar Alberts et al, 2002).



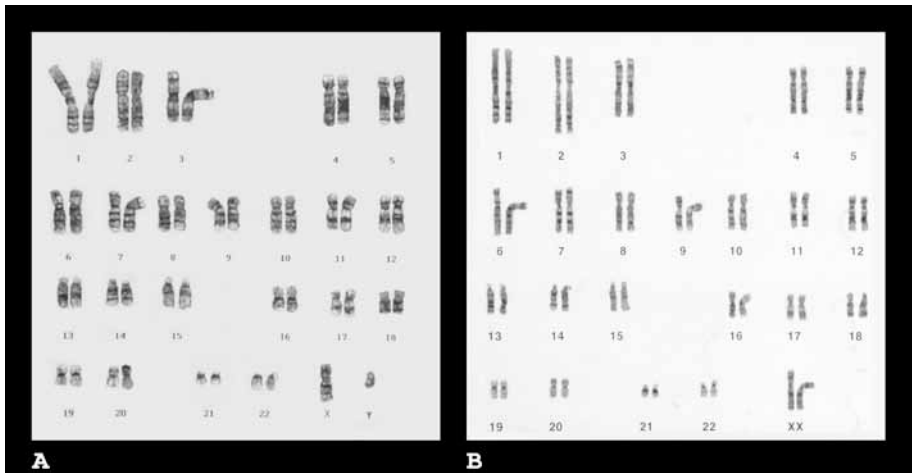
Figuur II-4. Het DNA bevindt zich in een opgevouwen vorm in de celkern. Van links naar rechts zien we de **dubbele DNA-helix**, die rond 'klosjes' gewonden wordt. Vervolgens wordt het lint van klosjes als een soort wolbaal opgevouwen tot **chromosomen**. Alleen tijdens de celdeling en de directe voorbereiding daarvan bevindt het DNA zich in de toestand van microscopisch zichtbare chromosomen. Wanneer cellen niet in deling zijn, maar in de zogenaamde 'rustfase', bevindt het DNA zich in een onzichtbare, 'opgeloste' staat. Deze staat bevindt zich ongeveer tussen de tweede en derde toestand (van links af).

Het waren de Amerikaan James D. Watson en de Engelsman Francis H.C. Crick, die aan de Universiteit van Cambridge, Groot-Brittannië, in 1953 de chemische structuur van de dubbele DNA-helix ontdekten en publiceerden in het gezaghebbende wetenschappelijke tijdschrift *Nature*. Zij zijn met deze ontdekking wereldberoemd geworden en ontvingen daarvoor de Nobelprijs voor Geneeskunde in 1962, die zij overigens moesten delen met de Londense geleerde Maurice H.F. Wilkins, die veel voorbereidend onderzoek naar de moleculaire structuur van DNA had uitgevoerd en zodoende de ontdekking van Watson en Crick mogelijk maakte. In dit verband mag de naam van de collega van Wilkins, de scheikundige Rosalind E. Franklin niet ontbreken. Zij overleed in 1958 op 37 jarige leeftijd aan kanker en was zodoende geen deelgenote in de prijs (Nobelprijzen worden niet postuum toegekend).

Het DNA, dat het 25 000-genen grote genoom van de mens vormt, bestaat uit een dubbele helix met een totale lengte van 3 200 000 000 basenparen, een ladder met ruim drie miljard sporten. Het genoom is in de kern van de cel niet als één lange dubbele helix aanwezig, maar is als een kluwen wol opgerold en opgevouwen in 24 verschillende pakketten: de chromosomen 1 tot en met 22 en het X- en Y-chromosoom (Figuur II-4).

De mens heeft evenwel geen 24 chromosomen, maar 46. De 46 chromosomen bestaan uit 23 chromosoomparen. Van deze 23 paren zijn er 22 bij man en vrouw gelijk, de **autosomen** (Figuur II-5). Van elk paar autosomen hebben wij het ene chromosoom van moeder gekregen en het andere van vader (Figuur II-6). Op het moederlijke en vaderlijke chromosoom liggen op overeenkomstige plaatsen dezelfde genen: elk gen is dus in tweevoud aanwezig. De twee exemplaren van een gen worden de twee **allelen** van het gen genoemd.

Wanneer alle basenparen van deze allelen identiek zijn, dan is de erfelijke informatie van beide allelen eveneens identiek, wat vaak het geval is. Wanneer deze twee exemplaren niet voor alle basenparen identiek zijn, maar in één of meer basenparen verschillen, dan is de erfelijke informatie niet volkomen identiek, wat ook vaak het geval is. Niet alle erfelijke eigenschappen die we van moeder en vader hebben gekregen, bevatten precies dezelfde erfelijke informatie, maar juist vaak iets verschillende (bijvoorbeeld de informatie krullend of sluijk haar, een blanke, lichtbruine of donkerbruine huid, een uitzonderlijk talent voor wiskunde of geen opvallende aanleg voor wiskunde). De eventueel aanwezige verschillen in de basenvolgorde tussen de twee allelen van genen zijn de basis voor genetische variatie, maar kunnen ook de oorzaak zijn van afwijkingen, erfelijke afwijkingen. De twee chromosomen van een chromosoompaar die dezelfde genen bevatten, noemen we **homologe** chromosomen. Wanneer een gen wordt 'gebruikt', worden beide allelen, die dus iets van elkaar kunnen verschillen, 'gebruikt'. Wij hebben dus het genoom gelegen op de autosomen dubbel: in feite bestaat ons menselijke genoom dus eigenlijk uit ongeveer

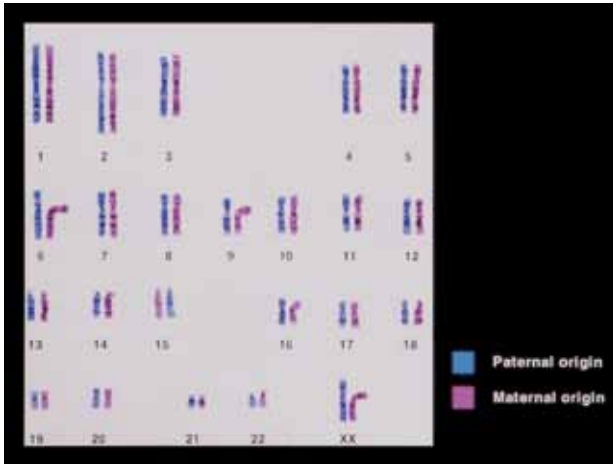


Figuur II-5. A. Normaal mannelijk chromosoompatroon of **46,XY karyotype** van een foetus in gekweekte vlokken. B. Normaal vrouwelijk chromosoompatroon of **46,XX karyotype** van een foetus in gekweekte vruchtwatercellen (Foto's: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam).

6 000 000 000 basenparen.

Zoals uit Figuur II-5 blijkt, verschillen man en vrouw in één paar chromosomen van elkaar, de **geslachtschromosomen**. De vrouw heeft twee gelijke geslachtschromosomen, de **X-chromosomen**. De man heeft twee verschillende, namelijk één X-chromosoom en één veel kleiner geslachtschromosoom, het **Y-chromosoom**, dat helemaal niet lijkt op het X-chromosoom. De vrouw heeft dus een echt paar geslachtschromosomen en dus de genen die op het X-chromosoom liggen dubbel, net als die op de autosomen. De man heeft een ongelijk paar geslachtschromosomen met maar één X-chromosoom en dus maar één allel van alle genen op het X-chromosoom. Dit heeft soms bijzondere gevolgen, zoals wij in het volgende hoofdstuk zullen zien. Verder heeft de man ook de genen die op het Y-chromosoom zijn gelegen in enkelvoud. De vrouw heeft deze genen zelfs helemaal niet en heeft ze blijkbaar ook niet nodig. Ze zijn betrokken bij de vorming van zaadcellen en aanverwante zaken.

Iedere cel van ons lichaam bevat 46 chromosomen. Er zijn drie uitzonderingen op deze regel: de rode bloedcel, de eicel en de zaadcel. Een rode bloedcel bevat in het eindstadium van zijn ontwikkeling, het stadium waarin die zich in het bloed bevindt, helemaal geen chromosomen en dus geen genoom meer. De zaadcel heeft 23 chromosomen, één exemplaar van elk autosoom en één geslachtschromosoom, een X- of Y-chromosoom. De eicel bevat eveneens 23 chromosomen, één exemplaar



Figuur II-6. De vaderlijke en moederlijke bijdrage aan de 46 chromosomen van een foetus (Foto: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam).

van elk autosoom en één van de twee X-chromosomen. Na de bevruchting beschikt de **zygoot**, zoals de door de zaadcel bevruchte eicel wordt genoemd, daarmee over twee enkele sets ouderlijke chromosomen die tezamen weer een dubbele set van 46 chromosomen vormen: een nieuw genoom bestaande uit twee allelen van alle autosomale genen en twee allelen van de genen van het X-chromosoom (vrouw) of één van die van het X- en één van die van het Y-chromosoom (man).

De 25 000 genen nemen niet alle 3 200 000 000 basenparen in beslag, in tegendeel, nog geen 25% van het totale DNA, dus minder dan 800 000 000 basenparen. Bovendien vormt ook nog maar een fractie van deze 800 000 000 basenparen de daadwerkelijke erfelijke informatie voor de fabricage van eiwitten, de uiteindelijke producten van de genen, zoals wij straks zullen zien. Elk gen heeft zijn geheel eigen unieke volgorde van de basen. Een volgorde van twee of meer basen noemt men een **sequentie** en de unieke basenvolgordes van de genen **unieke DNA-sequenties** (Figuur II-7). Het aantal basenparen in een DNA-sequentie wordt over het algemeen aangeduid met bp (veelvouden van één basenpaar), maar vooral met Kb (Kilobasenparen, veelvoud van 1000 basenparen) of Mb (Megabasenparen, veelvoud van 1 000 000 basenparen). Een DNA-sequentie bestaande uit 4500 basenparen heeft dus een lengte van 4,5Kb. Deze wijze van noteren komt u ongetwijfeld bekend voor uit de computerwereld waar KB's, MB's en nog hogere eenheden als GB's staan voor kilo-, mega- en gigabytes.

Gen 1



ACTTGATCGGGATTATCCATATGA

Gen 2



GCGCTACGCCAATCTAGTGTAGTT

Figuur II-7. Voorbeeld van unieke volgordes van de **nucleotiden** in het DNA van twee genen. Men spreekt van **unieke DNA-sequenties** in twee genen. Uniek wil zeggen dat de sequentie alleen op die plaats in het genoom aanwezig is.

2-basenrepeat



CACACACACACACACACACACACACACACACA

CGG-repeat (Fragiele X-syndroom)



CGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG

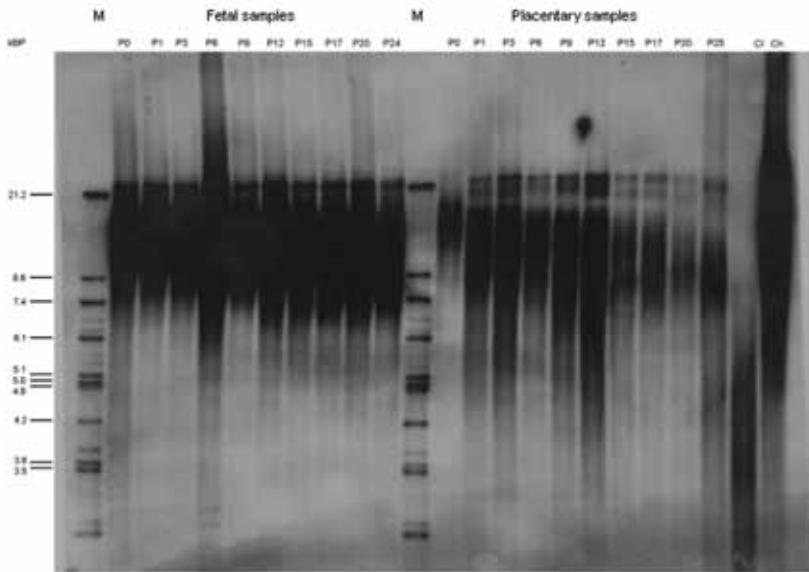
Repeat van de telomeren



TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG

Figuur II-8A. **Repeat DNA-sequenties** of **repeats** komen vele malen en op vele plaatsen in het genoom voor. Boven een repeat bestaande uit slechts twee nucleotiden A en C: CA-repeat, een veel voorkomende repeat. In het midden de CGG-repeat, een repeat van drie nucleotiden, die voorkomt in het gen van het **Fragiele X-syndroom**. Onder zien we een bijzondere repeat DNA-sequentie van zes nucleotiden (TTAGGG), die voorkomt aan het uiteinde van de chromosomen (**telomeren**).

Ongeveer de helft van onze totale hoeveelheid DNA bestaat uit blokken van zich steeds herhalende basenvolgordes (**repeats**). Dit kunnen simpele, kortere repeats (minder dan 14 basen) zijn of meer complexe, langere (vanaf 14 basen). DNA-sequenties die uit zulke repeats bestaan, noemen we **repeat-sequenties** (Figuren II-8A en II-8B). Deze repeat-sequenties zijn over het algemeen geen onderdeel van de feitelijke erfelijke informatie, die verantwoordelijk is voor onze erfelijke eigenschappen: bij enkele erfelijke ziektes is dit wel het geval. Dit DNA werd 'vroeger' wel aangeduid als **junk-DNA**, omdat men dacht dat het geen enkele functie vervulde. De repeat-sequenties van de chromosoomuiteinden (**telomeren**) vervullen



Figuur II-8B. De TTAGGG-repeat van de telomeren van (alle) chromosomen uit Figuur II-8A. Het uiteinde van deze bijzondere repeat-sequentie (het is namelijk een enkelstrengs DNA-repeat-sequentie) dient voor zijn verdubbeling tijdens chromosoomverdubbeling als het ware als 'aanzetstukje van de ritssluiting: dit aanzetstukje zelf 'ritst' niet mee. Bij elke celdeling vallen de niet mee ritssende repeats eraf: naarmate het aantal celdelingen dat een cel gemaakt heeft groter wordt, wordt het aantal repeats kleiner en de repeat-sequentie dus korter. Hier is een DNA-gel te zien van TTAGGG-repeats van een foetus (links) en bijbehorende vlokken (rechts) na een gelijk aantal celdelingen (aangeduid als P). De langste repeats bevinden zich boven in de gel en de kortste onderin: in de laantjes M lopen stukken DNA met een precies bekend aantal nucleotiden, dus van een bekende lengte, mee. Het is te zien dat naarmate het aantal delingen toeneemt, de klodder van de **telo-meer-sequenties** zich meer naar beneden bewogen heeft: de telomeer-sequenties worden kleiner (Foto: Los en Jansen, 2002).

echter een zeer bijzondere functie, namelijk het intact houden van de uiteinden van de chromosomen om deze zodoende te beschermen tegen het aan elkaar aanhechten of het aanhechten van losgeraakte stukken DNA. Bovendien worden de chromosomen door de telomeren beschermd tegen afbraak door opruimploegen van de cel: een chromosoom zonder telomeer wordt namelijk korte tijd na het verlies ervan afgebroken.

Het restant van ruim 25% van het DNA bestaat weer uit unieke DNA-sequenties, maar met een nog niet (geheel) opgehelderde functie.