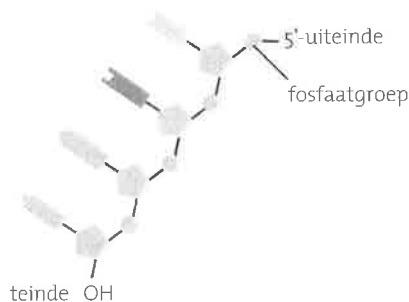


Afbeelding 35 is te zien dat de beide uiteinden van een nucleotideketen verschillend zijn. Aan het ene uiteinde vindt zich een fosfaatgroep (het 5'-uiteinde) en aan het andere uiteinde een -OH-groep (het 3'-uiteinde). Dit onderscheid is van belang voor het aflezen van de informatie die in de volgorde van de stikstofbasen is gelegd.

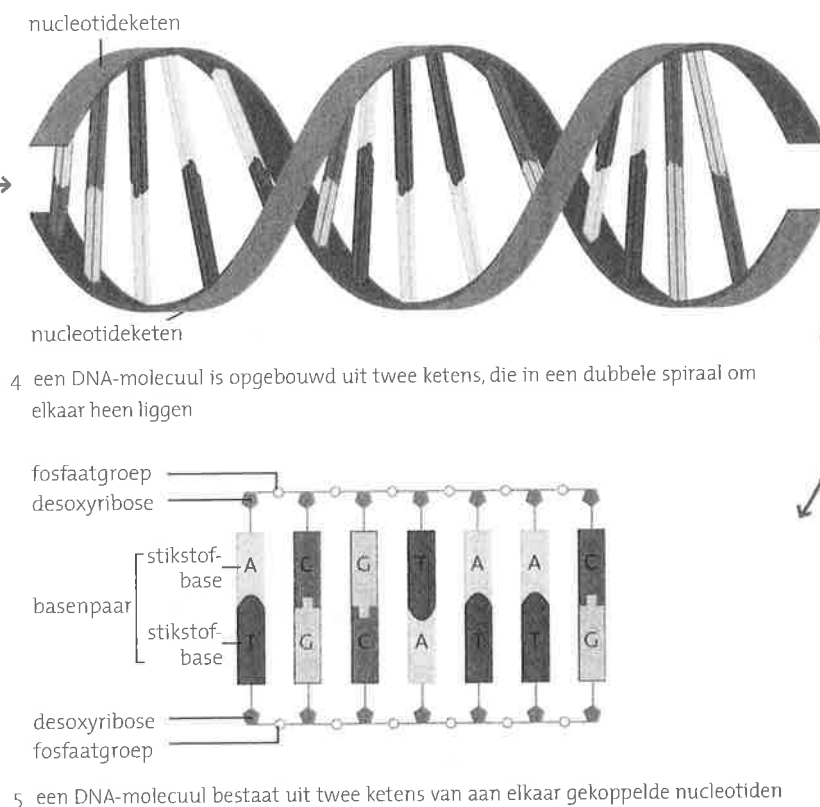
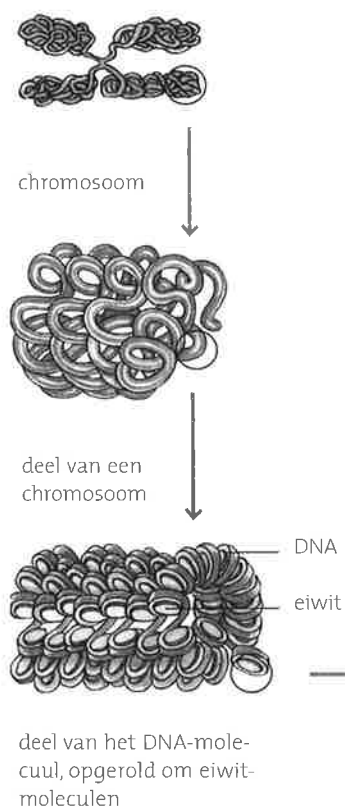


OPDRACHT 3 BLZ. 5

35 Nucleotideketen.



36 De bouw van een chromosoom (schematisch).



3 DNA

In deel 4 vwo is de bouw van een DNA-molecuul beknopt behandeld. In deze basisstof gaan we er uitvoeriger op in. In afbeelding 36 is weergegeven hoe in een chromosoom één zeer lang DNA-molecuul opgerold ligt om honderden eiwitmoleculen. Het geheel van DNA- en eiwitmoleculen is spiraalsgewijs opgevouwen. Het DNA-molecuul zelf vertoont een dubbele helix (spiraalvorm).

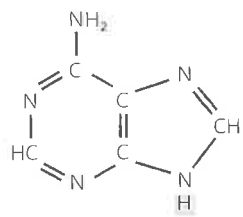
In een DNA-molecuul komen vier verschillende stikstofbasen voor: **adenine (A)**, **thymine (T)**, **cytosine (C)** en **guanine (G)**. De stikstofbasen van de twee ketens zijn met elkaar verbonden. Ze vormen vaste paren: adenine is steeds met thymine verbonden, cytosine steeds met guanine. Deze **basenparing** komt tot stand door **waterstofbruggen** (zie afbeelding 38). Hoewel waterstofbruggen zwakke bindingen zijn, houden zij door hun grote aantal de twee nucleotideketens bijeen. Omdat de stikstofbasen vaste paren vormen, noemen we de twee nucleotideketens van een DNA-molecuul **complementair**.

BASISSTOF

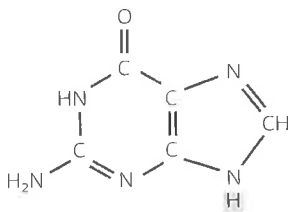
Een RNA-molecuul bestaat uit slechts één keten van nucleotiden. De nucleotiden van een RNA-molecuul verschillen van die van een DNA-molecuul. Ze bevatten ribose als monosacharide.

Verder bevatten ze in plaats van thymine de stikstofbase uracil (zie afbeelding 39). RNA-moleculen spelen een belangrijke rol bij de bepaling welke eiwitten er in een cel worden gesynthetiseerd. In basisstof 4 wordt hier verder op ingegaan.

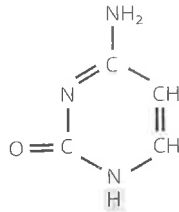
Afb. 37 De vier stikstofbasen in DNA. Op de plaats van het gemerkte H-atoom is de stikstofbase gebonden aan desoxyribose.



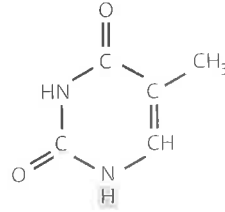
adenine (A)



guanine (G)

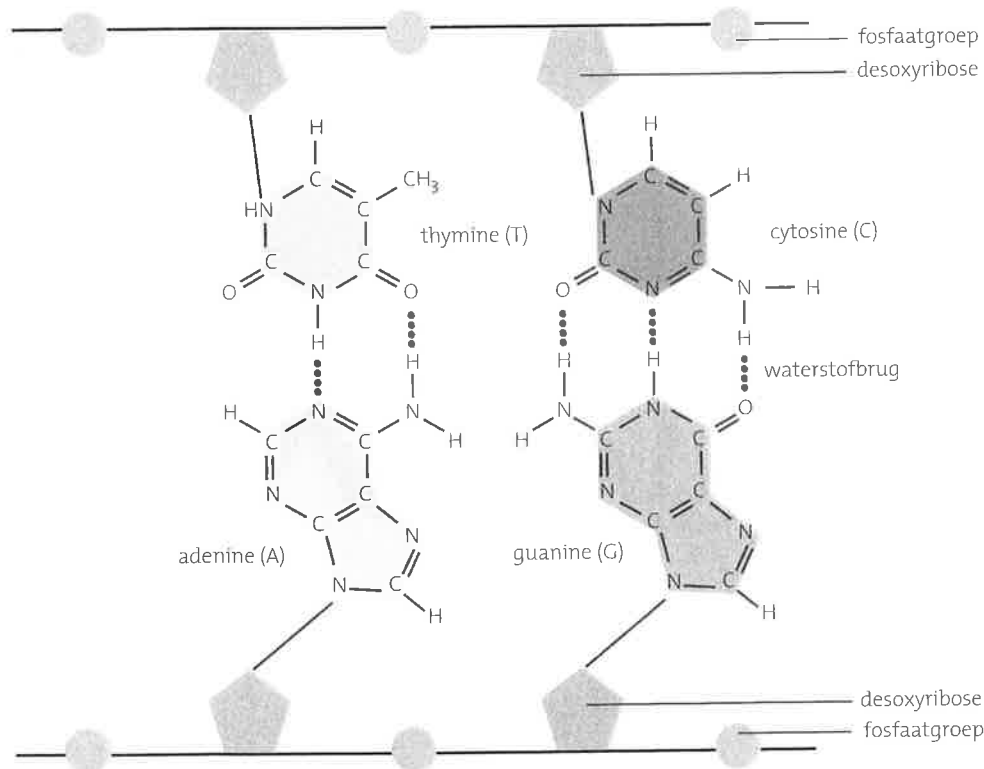


cytosine (C)



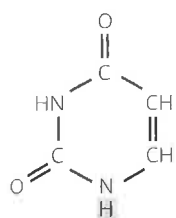
thymine (T)

Afb. 38 Basenparing.

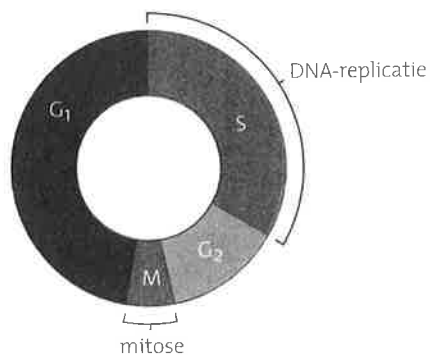


Afb. 39

Afb. 40 De celcyclus.



uracil (U)



1A-REPLICATIE

In deel 4 vwo is behandeld dat de DNA-replicatie plaatsvindt in de S-fase van de celcyclus (zie afbeelding 40). De chromosomen zijn dan niet zichtbaar.

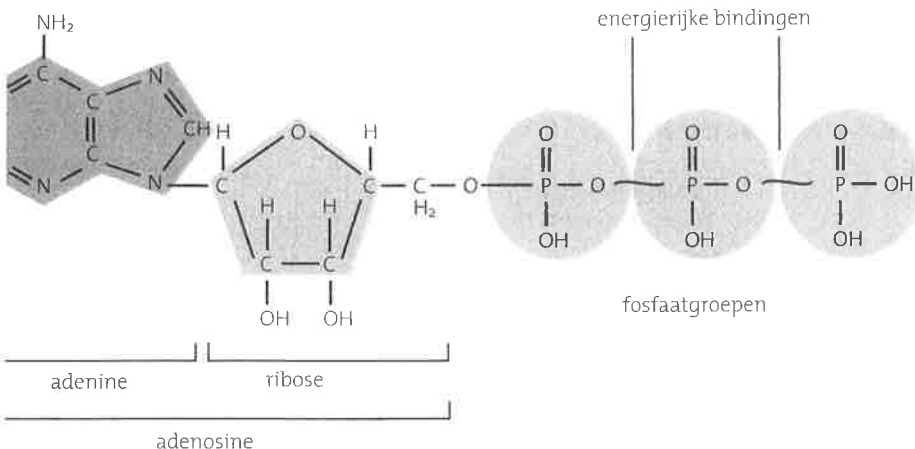
Voor de DNA-replicatie zijn enkele enzymen betrokken. Op verschillende plaatsen in een DNA-molecuul worden onder invloed van speciale enzymen de waterstofbruggen tussen de stikstofbasen in beide nucleotideketens verbroken. De nucleotideketens gaan als een ritsluiting uit elkaar.

In het kernplasma komen vrije nucleotiden voor in allerlei vormen. Vrije nucleotiden kunnen één, twee of drie fosfaatgroepen hebben. Als monosaccharide kunnen ze ribose of desoxyribose hebben. In deel 5 vwo is behandeld dat ATP (adenosinetrifosfaat) de energieleverancier is voor allerlei chemische processen in cellen. ATP is een vrije nucleotide met adenine, ribose en drie fosfaatgroepen (zie afbeelding 41). ATP levert energie onder afsplitsing van een fosfaatgroep (zie afbeelding 42).

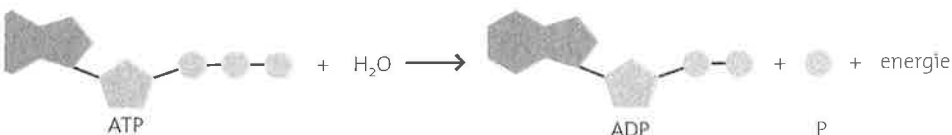
Voor de DNA-replicatie worden vrije nucleotiden gebruikt die een stikstofbase, desoxyribose en drie fosfaatgroepen hebben. Een van deze nucleotiden is de desoxyribosevorm van ATP: dATP (zie afbeelding 43). De andere nucleotiden zijn de trifosfaten dTTP, dCTP en dGTP. Net als ATP bevatten deze vrije nucleotiden veel chemische energie.

Het enzym DNA-polymerase schuift langs de enkelvoudige nucleotideketens. Onder invloed van dit enzym ontstaan er waterstofbruggen tussen vrije nucleotiden en de stikstofbasen in beide ketens. Hiervoor is veel energie nodig. Deze energie komt vrij door afsplitsing van twee fosfaatgroepen uit elke vrije nucleotide (zie afbeelding 43). De nucleotiden bevatten nu nog slechts één fosfaatgroep. Deze monofosfaten (dAMP, dTMP, dCMP en dGMP) binden zich aan de nucleotiden in de DNA-ketens. Hierdoor vormt zich aan elke oude DNA-keten een nieuwe, complementaire keten (zie afbeelding 44).

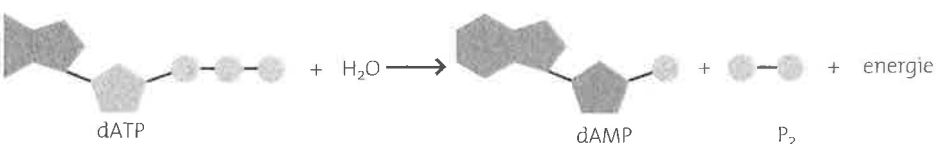
1. 41 Structuurformule van ATP.



1. 42 Energievrijmaking uit ATP.



1. 43 dATP wordt omgezet in dAMP.

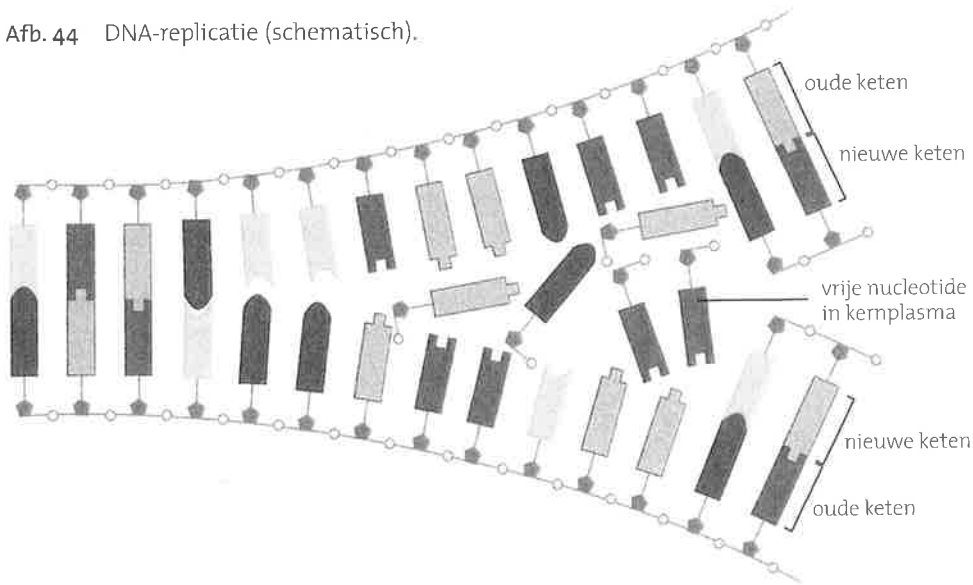


BASISSTOF

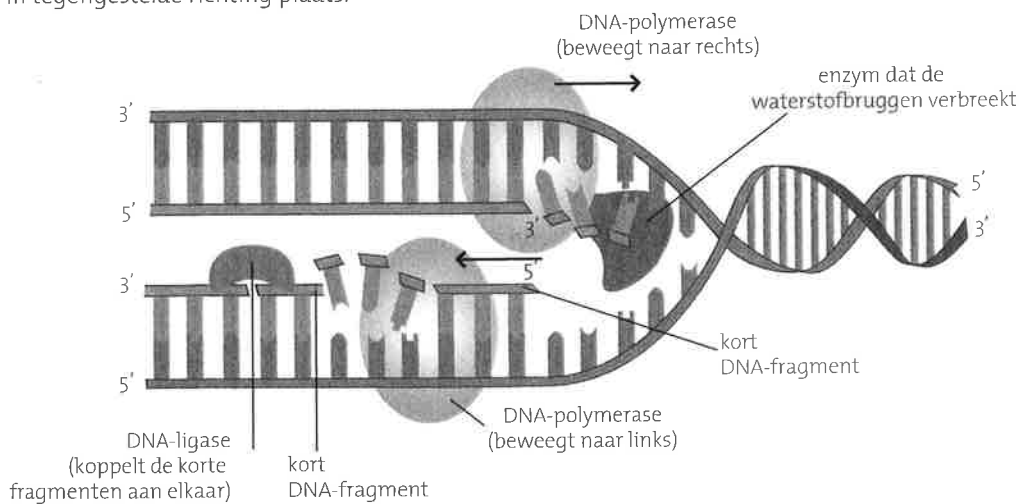
De replicatie van DNA is een ingewikkeld proces, waarbij verschillende enzymen zijn betrokken. Na het uit elkaar gaan van de nucleotideketens binden zich speciale eiwitmoleculen aan de ketens. Hierdoor wordt tegengegaan dat er direct weer waterstofbruggen tussen de beide ketens ontstaan en het DNA-molecuul de dubbele helix weer aanneemt.

Een andere complicerende factor is dat het DNA-polymerase slechts in één richting langs een nucleotideketen kan bewegen. In de nieuw te vormen nucleotideketens kunnen de volgende nucleotiden zich alleen binden aan het 3'-uiteinde. Dit betekent dat het DNA-polymerase in tegengestelde richting langs beide nucleotideketens beweegt.

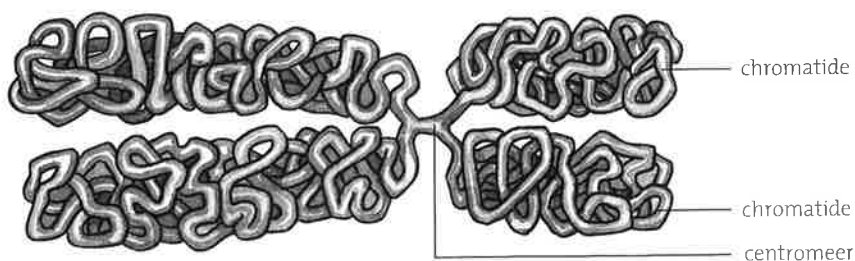
Afb. 44 DNA-replicatie (schematisch).



Afb. 45 DNA-replicatie vindt langs beide nucleotideketens in tegengestelde richting plaats.



Afb. 46 Een chromosoom bij het begin van de mitose (schematisch).



Langs een van beide ketens volgt DNA-polymerase het uit elkaar gaan van de ketens (in afbeelding 45 langs de venste keten). Langs de andere keten kan het DNA-polymerase slechts op bepaalde punten starten. Hierbij eeft het de hulp nodig van een bepaald enzym. Vanaf dit ngrijpingspunt beweegt het DNA-polymerase dan in jengestelde richting langs de nucelotideketen, tot een nt wordt bereikt waar al verdubbeling tot stand is komen (zie afbeelding 45). Zo wordt de nieuwe nucleo-eketen in een aantal korte fragmenten gesyntheti-erd. Een speciaal enzym (DNA-ligase) zorgt ervoor dat korte fragmenten aan elkaar worden gekoppeld.

plaatsen waar een nieuwe complementaire nucleoti-eten langs de oude keten is gevormd, neemt het DNA er de dubbele helixvorm aan. In de S-fase van de cyclus vindt replicatie plaats langs het gehele DNA-lecuul, met uitzondering van één plek. Op deze plek t centromeer) worden de waterstofbruggen in het A-molecuul nog niet verbroken.

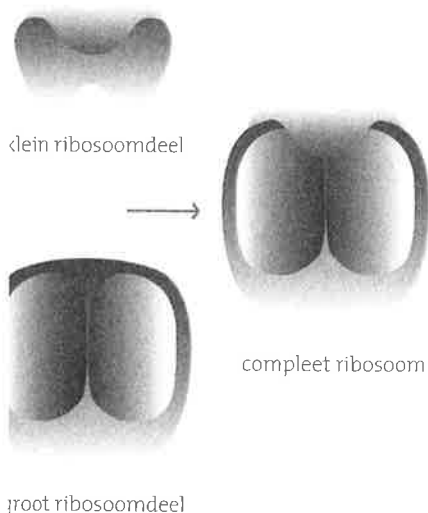
het begin van de mitose worden de chromosomen htbaar, doordat ze zich verdikken en spiraliseren. Elk romosoom bestaat dan uit twee chromatiden die bij t centromeer aan elkaar vastzitten (zie afbeelding 46). dens het verdere verloop van de mitose gaan de twee romatiden uit elkaar en worden ze elk een chromo-om in een dochtercel. Het uiteindelijke resultaat is dat e dochtercel een identieke hoeveelheid DNA heeft als moedercel.



OB

OPDRACHT 4 BLZ. 5

b. 47 Het actief worden van een ribosoom.
in ribosoomdeel



In de chromosomen ligt de informatie opgeslagen over de erfelijke eigenschappen van een organisme. Vrijwel alle erfelijke eigenschappen komen tot uiting door de werking van bepaalde enzymen die in de cellen worden gesynthetiseerd. Dit geldt bijvoorbeeld voor de kleur van je haar, de kleur van je ogen, de vorm van je hoofd, je lichaamslengte, enz. Je haarkleur en je oogkleur komen tot stand doordat onder invloed van bepaalde enzymen pigmenten worden gevormd in het haar of in de iris van je ogen. Via enzymen die de groei- en stofwisselingspro-cessen beïnvloeden, kunnen erfelijke eigenschappen in je lichaamssbouw tot uiting komen.

Welke enzymen in een cel worden gesynthetiseerd, wordt bepaald door het DNA in de celkern. Alle lichaamscellen bevatten een identieke hoeveelheid DNA. Toch worden in de cellen van verschillende weefsels sterk uiteenlopende enzymen gesynthetiseerd. Dit komt doordat het grootste deel van de DNA-moleculen in de chromosomen geblok-keerd is, waardoor de informatie in deze delen niet kan worden afgelezen. In elke cel zijn slechts bepaalde, specifieke delen geactiveerd. De informatie in deze DNA-delen is bepalend voor de stofwisselingsreacties die in de cel plaatsvinden.

Het DNA in de celkern kan zelf geen enzymen synthetise-ren; dat gebeurt voor het grootste deel in de ribosomen. Daar worden aminozuren aan elkaar gekoppeld in een specifieke volgorde. Hierbij speelt RNA een belangrijke rol. RNA wordt gevormd op een manier die vergelijkbaar is met de DNA-replicatie. Van de volgorde van nucleotiden in een deel van een DNA-molecuul wordt een 'afschrift' gemaakt (transcriptie). Hierdoor is een RNA-molecuul complementair aan het deel van het DNA dat de informa-tie bevat voor de vorming van het RNA-molecuul.

Er zijn drie typen RNA die een rol spelen bij de eiwitsyn-these: messenger-RNA (mRNA), transfer-RNA (tRNA) en ribosomaal-RNA (rRNA). Elk van deze drie typen wordt door transcriptie gevormd langs specifieke delen van een DNA-molecuul. Bij de eiwitsynthese in de ribosomen spelen deze drie typen RNA een verschillende rol. rRNA is een bestanddeel van ribosomen. Een ribosoom bestaat uit een groot en een klein deel, en elk deel is opgebouwd uit rRNA en eiwitten. Bij een inactief ribosoom zijn deze twee delen gescheiden. Als de twee delen van een ribosoom bij elkaar komen (onder invloed van mRNA), wordt het ribosoom actief (zie afbeelding 47).

BASISSTOF

mRNA bevat de informatie welke aminozuren in welke volgorde aan elkaar moeten worden gekoppeld. mRNA brengt deze informatie over van het DNA in de celkern naar de ribosomen in het cytoplasma. Deze informatie bevindt zich in gecodeerde vorm in mRNA-moleculen (de genetische code). **tRNA** speelt een belangrijke rol bij het 'vertalen' van deze code in een specifieke aminozuurvolgorde (**translatie**). Een tRNA-molecuul kan een aminozuurmolecuul binden, waardoor een tRNA-aminozuurcomplex ontstaat. Het aminozuurmolecuul kan weer vrijkomen in een ribosoom. Het kan dan worden ingebouwd in een polypeptideketen. In afbeelding 48 is de rol van de drie typen RNA die een rol spelen bij de eiwitsynthese schematisch weergegeven. We behandelen nu achtereenvolgens de transcriptie en de translatie uitvoeriger.

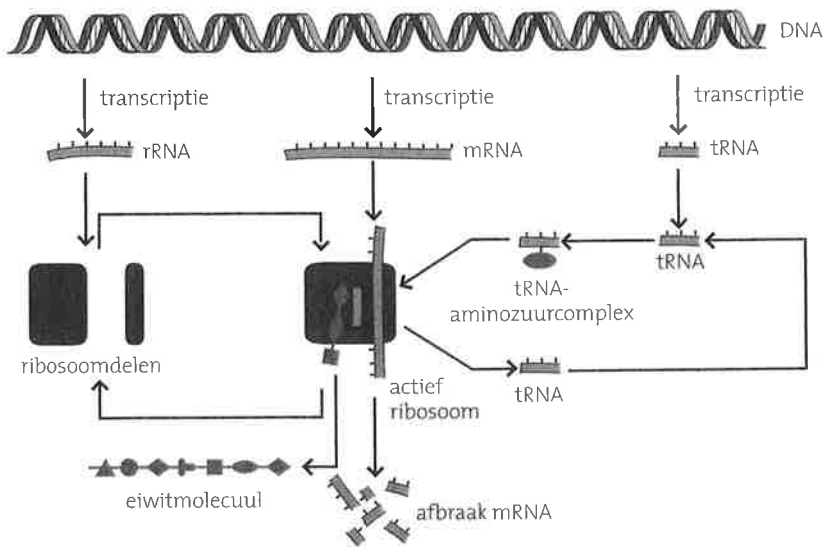
TRANSCRIPTIE

RNA wordt gevormd onder invloed van het enzym **RNA-polymerase**. Onder invloed van dit enzym worden langs een deel van een DNA-molecuul complementaire RNA-moleculen gevormd.

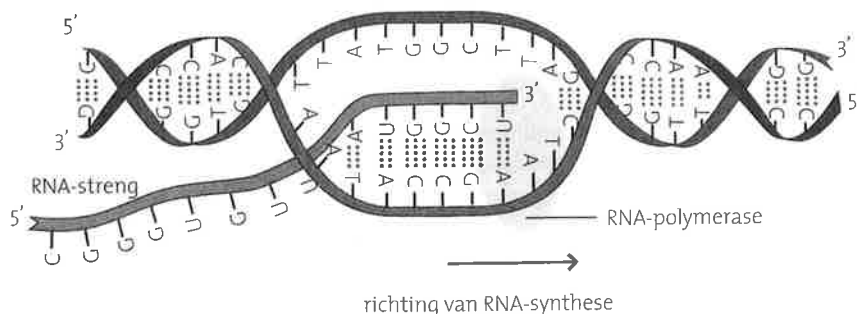
De RNA-moleculen worden opgebouwd uit losse RNA-nucleotiden die in het kernplasma aanwezig zijn. RNA-polymerase kan zich op speciale plaatsen binden aan een van beide nucleotideketens van een DNA-molecuul. Zo'n plaats wordt een **promotor** genoemd. Vaak is dit het begin van een gen. De binding wordt mogelijk gemaakt doordat een promotor een specifieke volgorde van stikstofbasen bevat.

Als RNA-polymerase zich aan een promotor heeft gebonden, worden vanaf die plaats in één richting de waterstofbruggen tussen de twee DNA-ketens verbroken. De ketens raken daardoor los van elkaar en de spiraalvorm verdwijnt (zie afbeelding 49). De keten met de promotor wordt de **template-streng** genoemd; de andere keten de **coderende streng**. Vrije RNA-nucleotiden hechten zich door basenparing aan de nucleotiden van de template-streng, in de richting van het 3'-uiteinde naar het 5'-uiteinde. De aangehechte RNA-nucleotiden verbinden zich met elkaar, waardoor een RNA-streng ontstaat. Deze RNA-streng vormt samen met de template-streng van het DNA een **RNA-DNA-hybride helix**.

Afb. 48 De rol van verschillende typen RNA bij de eiwitsynthese.



Afb. 49 Transcriptie (schematisch).

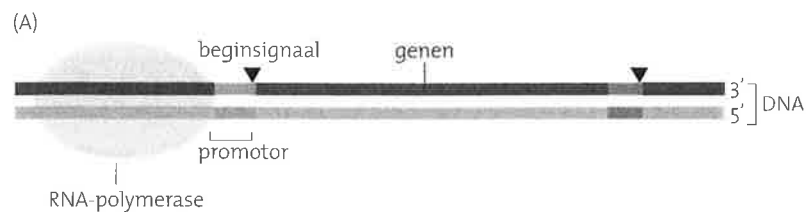


De RNA-polymerase schuift door naar een volgend stuk van het DNA en verbreekt daar de waterstofbruggen. In het vorige stuk laat de RNA-streng los van het DNA en worden de waterstofbruggen tussen de twee DNA-ketens hersteld. Het DNA neemt daar weer de dubbele helix aan. De RNA-polymerase blijft doorschuiven, totdat het einde van het gen is bereikt. Daar bevindt zich een specifieke

volgorde van stikstofbasen die de transcriptie doet stoppen (het **eindsignaal**). Het RNA-polymerase laat dan los van het DNA. Het RNA-molecuul laat ook los en wordt via de poriën in het kernmembraan naar het cytoplasma getransporteerd. De transcriptie bij een gen verloopt altijd langs één van beide DNA-ketens, in de richting van het 3'-uiteinde naar het 5'-uiteinde.

b. 50 Transcriptie (overzicht).

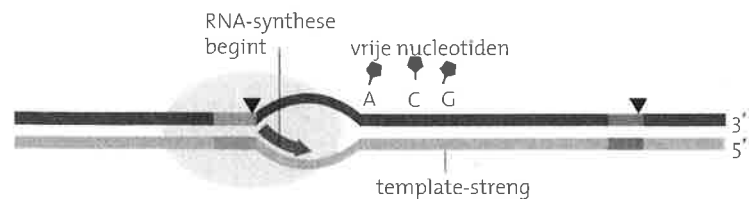
De RNA-polymerase bindt zich aan een promotor in een DNA-molecuul (gekenmerkt door een specifieke volgorde van stikstofbasen in een van de ketens).



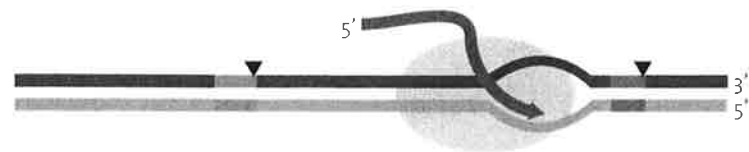
Naaf de promotor worden in het DNA-molecuul de waterstofbruggen tussen beide cleotideketens verbroken.



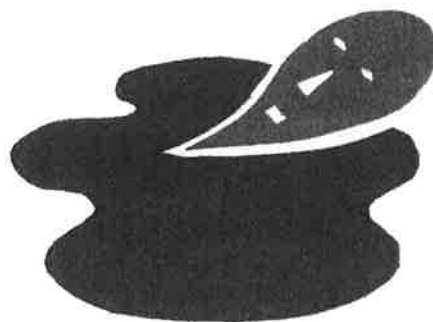
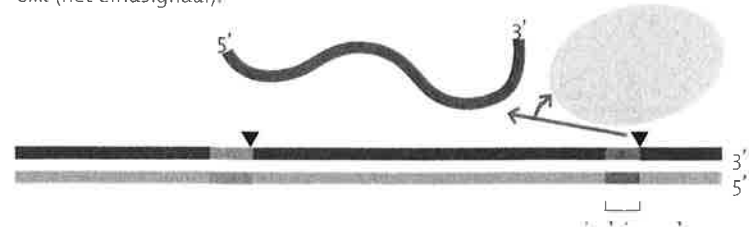
De RNA-nucleotiden hechten zich door basenparing aan de nucleotideketen die de promotor bevat (de template-streng). Hierdoor ontstaat een RNA-keten langs één DNA-keten (RNA-DNA-hybride helix).



De RNA-polymerase schuift door naar een volgend stuk van het DNA-molecuul; in het volgende stuk laat de RNA-keten los en herstelt het DNA-molecuul zich.



De transcriptie stopt wanneer een specifieke volgorde van stikstofbasen wordt bereikt (het **eindsignaal**).

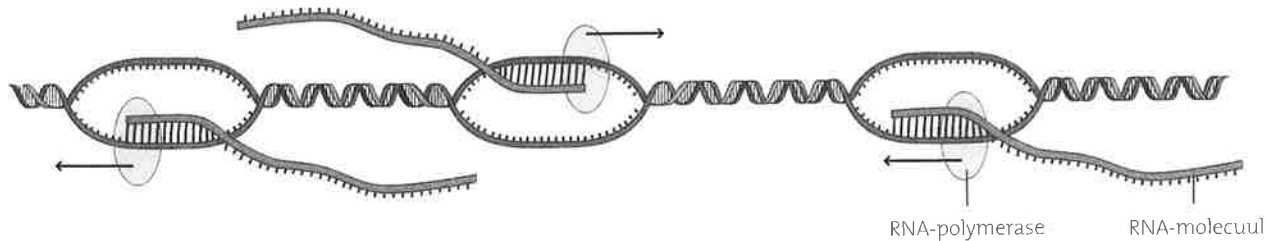


BASISSTOF

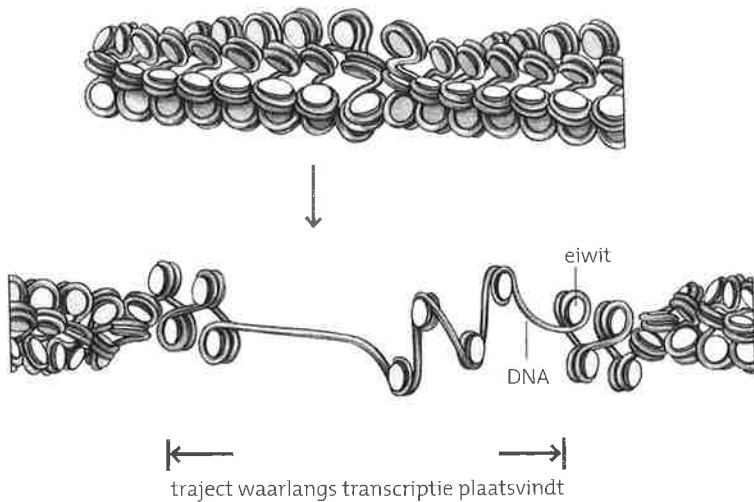
Bij andere genen kan de transcriptie langs de andere DNA-keten plaatsvinden (zie afbeelding 51). Bij eukaryote organismen moet het DNA-molecuul zich eerst plaatselijk ontvouwen uit zijn opgerolde toestand (zie afbeelding 52). Bij de reuzenchromosomen van *Drosophila* zijn de plaatsen waar transcriptie plaatsvindt zichtbaar als verdikkingen (puffs) in de chromosomen (zie afbeelding 53).

Alle drie typen RNA die een rol spelen bij de eiwitsynthese worden door transcriptie gevormd, onder invloed van verschillende typen RNA-polymerase. Langs mRNA-genen wordt mRNA gevormd. mRNA bestaat meestal uit zeer lange moleculen van duizenden nucleotiden. Langs tRNA-genen wordt tRNA gevormd. tRNA bestaat uit korte moleculen van ca. 70 nucleotiden. Langs rRNA-genen wordt rRNA gevormd. De grote en de kleine delen van ribosomen ontstaan doordat rRNA-moleculen zich binden aan eiwitten.

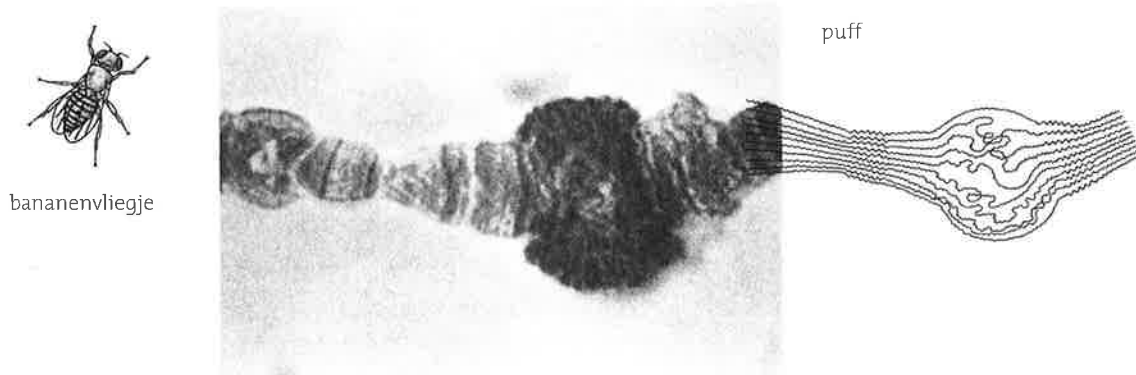
Afb. 51 Gelijktijdige transcriptie bij verschillende genen (schematisch).



Afb. 52 DNA ontvouwt zich plaatselijk uit zijn opgerolde toestand.



Afb. 53 Bij de puffs in de chromosomen vindt transcriptie plaats.

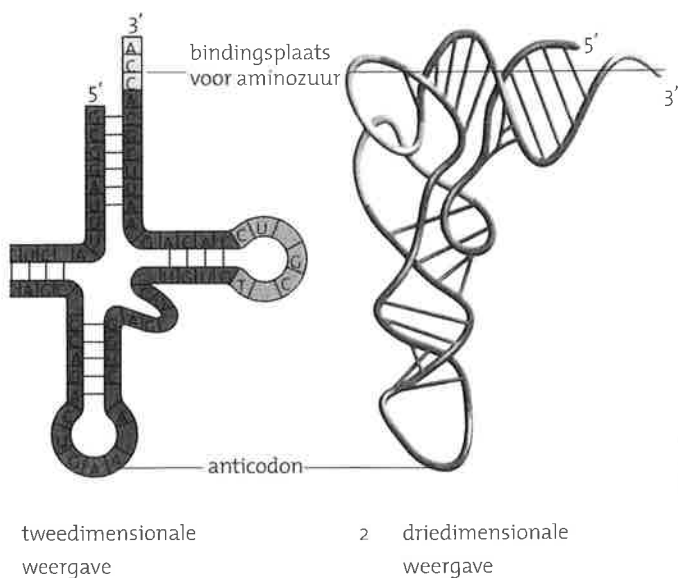


TRANSLATIE

Een mRNA-molecuul levert de informatie voor de eiwitsynthese in de ribosomen. Welke aminozuren in welke volgorde aan elkaar worden gekoppeld, wordt bepaald door de volgorde waarin de stikstofbasen in het mRNA-molecuul voorkomen. In deel 4 vwo is behandeld dat een epje van drie opeenvolgende nucleotiden het inbouwen van één aminozuur in een eiwitmolecuul codeert. Zo'n epje van drie opeenvolgende nucleotiden heet een **codon** of **triplet**.

Een tRNA-molecuul heeft een enigszins 'opgevouwen' ruimtelijke vorm. Dat komt doordat bepaalde delen zich door basenparing aan andere delen van hetzelfde molecuul binden (zie afbeelding 54). Op een van de gepaarde delen die als een lus naar buiten uitsteken, vinden zich drie nucleotiden met een speciale functie, ze drie nucleotiden vormen samen een **anticodon**. De stikstofbasen in dit anticodon kunnen zich door basenparing binden aan de stikstofbasen van een specifiek codon in een mRNA-molecuul.

54 Een tRNA-molecuul (schematisch).

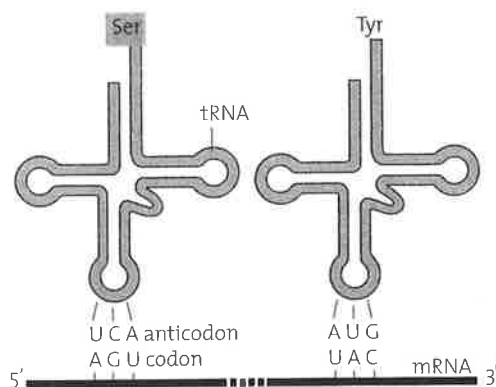


In afbeelding 55 is de **genetische code** weergegeven. In deze afbeelding is af te lezen welk codon in een mRNA-molecuul correspondeert met welk aminozuur. De synthese van een polypeptideketen begint met het codon AUG (het startcodon). In afbeelding 55 is af te lezen dat dit codon correspondeert met het aminozuur methionine. Elke polypeptideketen begint dan ook met methionine. Bij de meeste eiwitten wordt dit aminozuur later weer van de polypeptideketen afgesplitst.

Drie codons corresponderen niet met een aminozuur: de **stopcodons**. Elk van deze stopcodons geeft het einde aan van de eiwitsynthese (zie afbeelding 55).

Er zijn 61 verschillende tRNA-moleculen, elk met een eigen ruimtelijke vorm en een eigen anticodon. Alle tRNA-moleculen hebben aan één uiteinde dezelfde drie ongepaarde nucleotiden: CCA. Aan dit uiteinde kan een tRNA-molecuul één specifiek aminozuurmolecuul binden.

Afb. 55 De genetische code.



Weergegeven is de volgorde van stikstofbasen in mRNA en de aminozuren die hierdoor worden gecodeerd.

		2e base in codon				3e base in codon
		U	C	A	G	
1e base in codon	U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
		Phe	Ser	Tyr	Cys	C
		Leu	Ser	STOP	STOP	A
		Leu	Ser	STOP	Trp	G
	C	Leu	Pro	His	Arg	U
		Leu	Pro	His	Arg	C
		Leu	Pro	Gln	Arg	A
		Leu	Pro	Gln	Arg	G
	A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
		Ile	Thr	Asn	Ser	C
		Ile	Thr	Lys	Arg	A
		Met	Thr	Lys	Arg	G
	G	Val	Ala	Asp	Gly	U
		Val	Ala	Asp	Gly	C
		Val	Ala	Glu	Gly	A
		Val	Ala	Glu	Gly	G

BASISSTOF

Deze binding vindt plaats onder invloed van een enzym. Er zijn verschillende van deze enzymen, die elk een specifiek tRNA-molecuul en een specifiek aminozuur-molecuul kunnen binden. Zo ontstaan specifieke tRNA-aminozuurcomplexen (zie afbeelding 56).

In afbeelding 57 is weergegeven hoe mRNA, tRNA en de ribosomen samenwerken bij de eiwitsynthese. Een mRNA-molecuul dat in het cytoplasma aankomt, wordt met zijn startcodon (AUG) aan een klein ribosoomdeel gebonden (zie afbeelding 57.1).

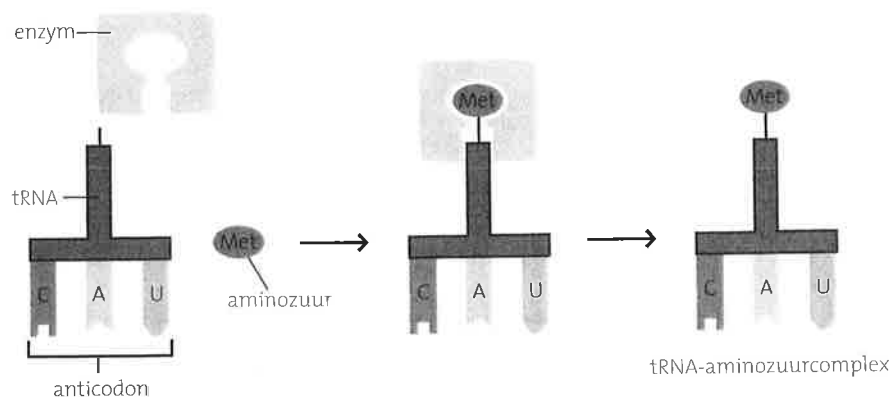
Een tRNA-methioninecomplex bindt zich aan het startcodon. Hierna wordt een groot ribosoomdeel gebonden (zie afbeelding 57.2). Door de binding van de beide ribosoomdelen wordt het ribosoom actief.

Een ribosoom heeft twee actieve centra: een A-plaats en een P-plaats. Het mRNA-molecuul schuift langs het ribosoom, codon na codon. Elk codon passeert eerst de

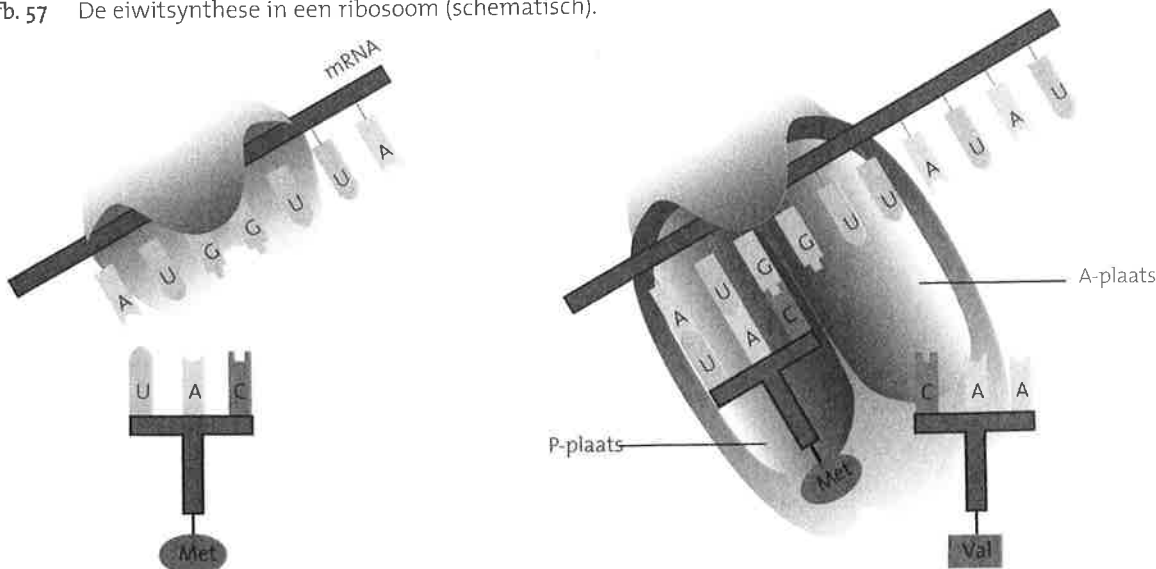
A-plaats, daarna de P-plaats. Aan elk codon kan zich op de A-plaats een specifiek tRNA-aminozuurcomplex binden. Het anticodon van het tRNA-aminozuurcomplex moet dan wel complementair zijn aan het codon van het mRNA. Alleen dan kan de binding door waterstofbruggen tot stand komen.

In afbeelding 57.2 en 57.3 bindt een tRNA-valinecomplex zich op de lege A-plaats aan een codon van het mRNA. De P-plaats is nog bezet door het tRNA-methioninecomplex. In afbeelding 57.3 gaat valine een peptidebinding aan met methionine en laat methionine los van het tRNA. Dit tRNA verlaat de P-plaats en kan een nieuw methionine-molecuul binden. Het ribosoom schuift op naar het volgende codon van het mRNA-molecuul (zie afbeelding 57.4). Hierdoor komt het tRNA-valinecomplex op de P-plaats terecht. Op de lege A-plaats kan dan een nieuw, passend tRNA-aminozuurcomplex worden gebonden. Zo wordt de polypeptideketen langer.

Afb. 56 Het ontstaan van een tRNA-aminozuurcomplex (schematisch).

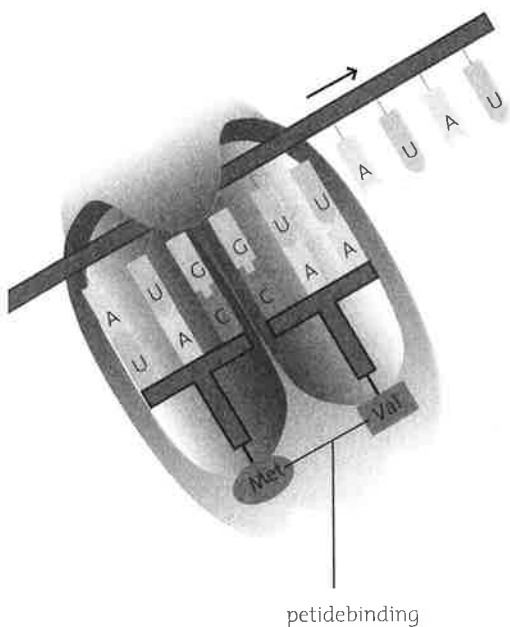


Afb. 57 De eiwitsynthese in een ribosoom (schematisch).

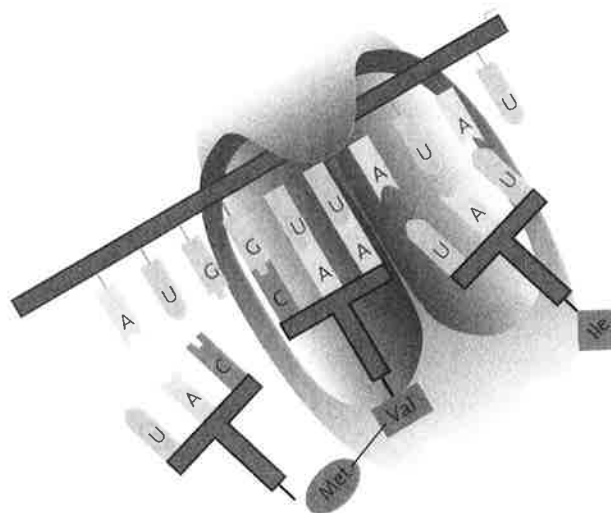


1 Een klein ribosoomdeel bindt zich aan het startcodon.

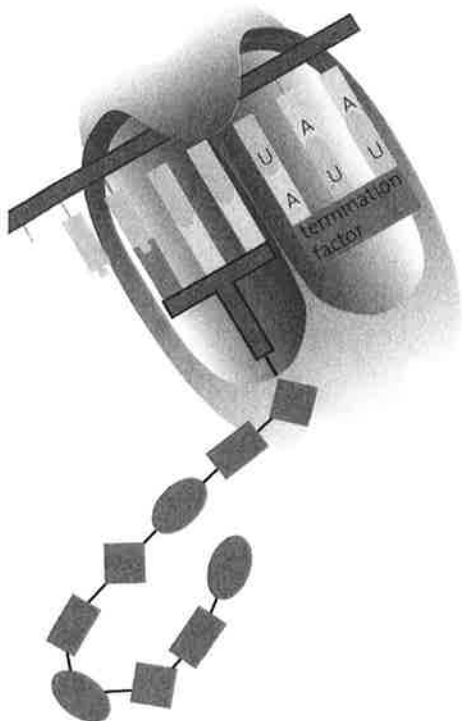
2 Een tRNA-methioninecomplex bindt zich aan het startcodon. Hierna wordt een groot ribosoomdeel gebonden.



Op de A-plaats wordt een volgend tRNA-aminozuurcomplex gebonden. De beide aminozuren gaan een peptidebinding met elkaar aan.



- 4 Het tRNA laat los van het startcodon en van methionine. Het ribosoom schuift op naar het volgende codon op het mRNA. De A-plaats komt vrij voor een volgend tRNA-aminozuurcomplex.



Aan het stopcodon wordt een termination factor gebonden. De synthese van de polypeptideketen is voltooid.

BASISSTOF

Als het mRNA-molecuul een flink stuk is opgeschoven langs het ribosoom, kan zich aan het startcodon een nieuw ribosoom binden. Uiteindelijk kunnen er verschillende ribosomen langs één mRNA-molecuul liggen (zie afbeelding 58). Met een elektronenmicroscop zijn daardoor vaak clusters van ribosomen (polyribosomen) in een cel zichtbaar. Veel polyribosomen bevinden zich op het endoplasmatisch reticulum (zie afbeelding 59). In deel 4 vwo is behandeld dat het endoplasmatisch reticulum een netwerk van dubbele membranen is die bijna tegen elkaar aan liggen, zodat afgeplatte holten en

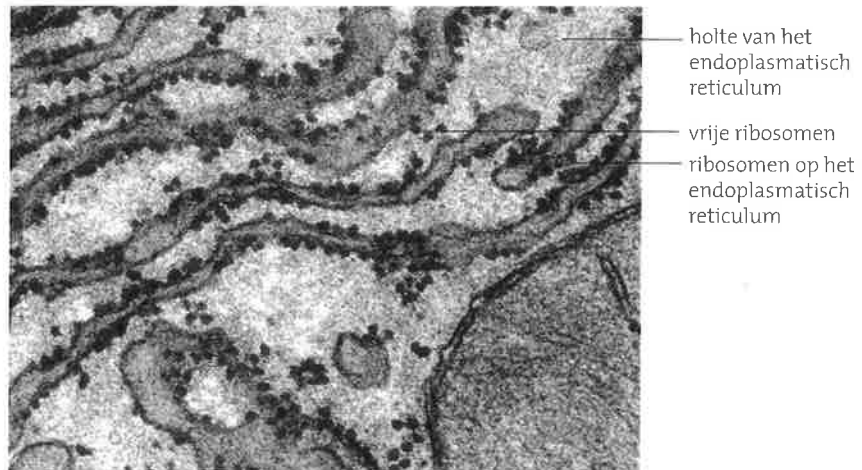
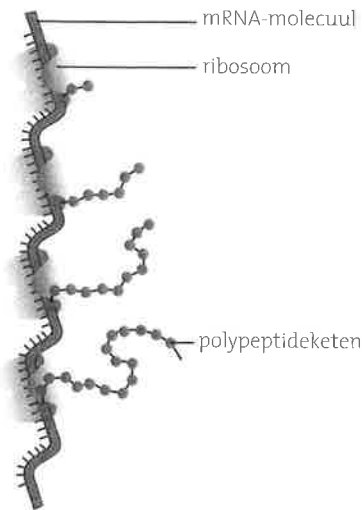
kanaaltjes ontstaan. Door het endoplasmatisch reticulum vindt het stoffentransport binnen de cel plaats.

Als een stopcodon wordt bereikt, bindt zich een speciaal molecuul (termination factor) aan het mRNA. Hierdoor wordt de polypeptideketen losgemaakt en is de synthese van deze keten voltooid (zie afbeelding 57,5). Veel polypeptideketens ondergaan nog veranderingen voordat ze functionerende eiwitten worden.

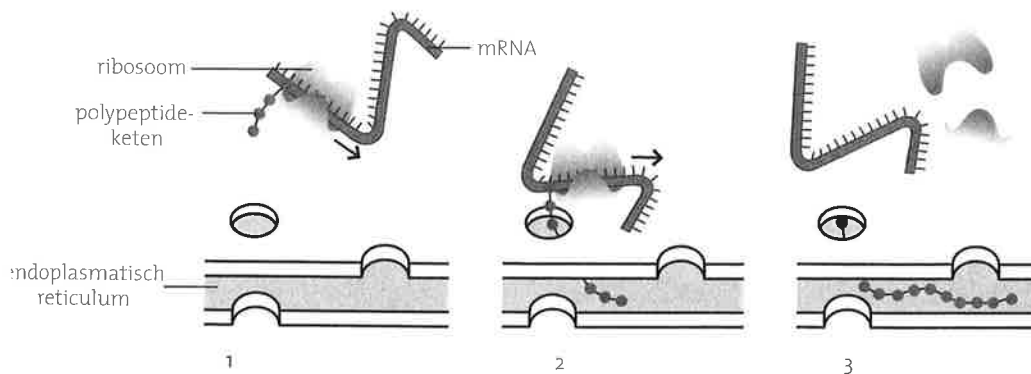
Bij (poly)ribosomen op het endoplasmatisch reticulum komen de gesynthetiseerde polypeptideketens in het endoplasmatisch reticulum terecht (zie afbeelding 60).

Afb. 58 Een polyribosoom (schematisch).

Afb. 59 Endoplasmatisch reticulum met ribosomen (EM-foto, vergroting 75 000×).



Afb. 60 Een polypeptideketen die door een ribosoom is gesynthetiseerd, komt terecht in het endoplasmatisch reticulum (schematisch).



worden dan getransporteerd, o.a. naar het **Golgi-systeem**. In deel 4 vwo is behandeld dat het Golgi-systeem een opeenstapeling is van platte blaasjes, elk omgeven door een membraan (zie afbeelding 61). Aan de rand ontstaan kleine blaasjes, gevuld met stoffen. Als het membraan van zo'n blaasje versmelt met het celmembraan, komen de stoffen binnen de cel terecht (zie afbeelding 62). Veel eiwitmoleculen krijgen in het Golgi-systeem hun uiteindelijke vorm. Andere eiwitmoleculen worden pas functioneel als ze buiten de cel zijn afgescheiden en daar in aanraking komen met andere stoffen. Men spreekt dan ook wel van **pre-eiwitten**.

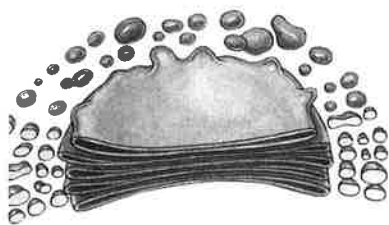
In basisstof 3 en 4 zijn de DNA-replicatie, de transcriptie en de translatie behandeld. In afbeelding 63 zie je hiervan een zeer kort overzicht.



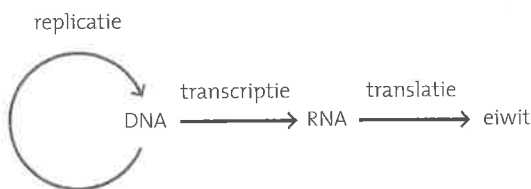
OB

OPDRACHT 6 EN 7 BLZ. 6

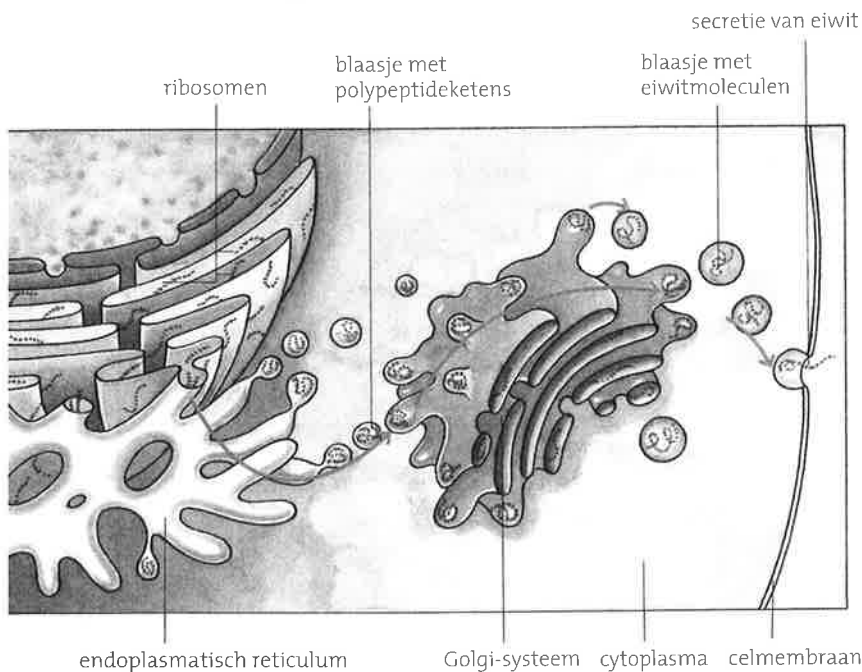
a. 61 Golgi-systeem (schematisch)



Afb. 63 Overzicht DNA-replicatie, transcriptie en translatie.



b. 62 Secretie (afscheiding) van eiwitten uit een cel (schematisch).



Regulatie van de genexpressie

Genen komen via transcriptie en translatie tot uiting in het fenotype van een organisme. Veel genen komen echter alleen onder bepaalde omstandigheden tot uiting. Het tot uiting komen van een gen wordt **genexpressie** genoemd.

Een cel is in staat duizenden verschillende enzymen te produceren. Als al deze enzymen tegelijk in grote hoeveelheden zouden worden geproduceerd, zouden de stofwisselingsreacties veel te snel plaatsvinden. Slechts een klein deel van de enzymen die een cel kan vormen, wordt dan ook daadwerkelijk geproduceerd. En als een enzym wordt geproduceerd, wordt meestal slechts een klein deel van de maximale productiecapaciteit van de cel benut.

Er is veel onderzoek gedaan naar de manier waarop de synthese van enzymen wordt gereguleerd, vooral bij de darmbacterie *Escherichia coli*. Als *E. coli* groeit op een medium met glucose, produceren de bacteriën slechts zeer kleine hoeveelheden van de enzymen die nodig zijn bij de vertering van lactose (melksuiker). Dit geldt met name voor het enzym β -galactosidase dat lactose splitst in glucose en galactose (zie afbeelding 64) en voor enkele enzymen die nodig zijn bij de dissimilatie van galactose.

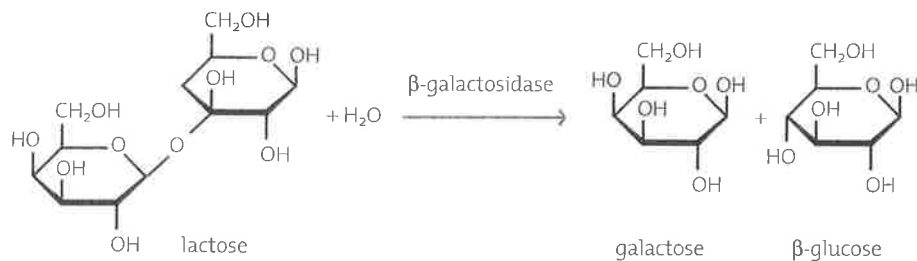
Maar als lactose aan het medium wordt toegevoegd, stijgt de productie van β -galactosidase snel (zie afbeelding 65). Dit verschijnsel wordt **enzyminductie** genoemd. Lactose is een voorbeeld van een inductor.

Uit dit voorbeeld blijkt dat de genexpressie kan worden beïnvloed door milieufactoren. De Fransen Jacob en Monod stelden een theorie op voor het tot stand komen van de genexpressie bij *E. coli*. Deze theorie werd bevestigd door latere experimenten en wordt nu algemeen aanvaard. Deze theorie onderscheidt verschillende typen genen.

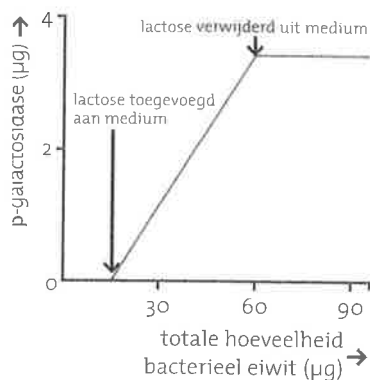
Structuurgenen bevatten de informatie voor de eiwitsynthese in de ribosomen. Langs structuurgenen kan transcriptie plaatsvinden, waarbij mRNA-, tRNA- en rRNA-moleculen worden gevormd. Onder invloed van deze RNA-moleculen worden in de ribosomen enzymen en andere eiwitten gesynthetiseerd. *E. coli* bezit voor de vertering van lactose drie structuurgenen die naast elkaar in het DNA liggen.

Naast de structuurgenen bevinden zich in het DNA twee delen met specifieke functies: de **promotor** en de **operator**. In basisstof 4 is behandeld dat een promotor de plaats is waar RNA-polymerase zich kan binden aan een nucleotideketen van een DNA-molecuul.

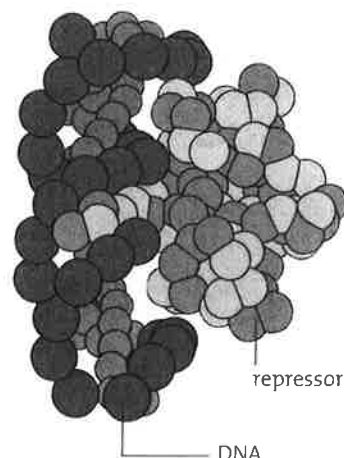
Afb. 64 Splitsing van lactose.



Afb. 65 Enzyminductie.



Afb. 66 De binding van een repressormolecuul aan een DNA-molecuul.



RNA-polymerase moet op weg naar de structuurgenen eerst langs de operator bewegen. De operator kan echter in binding zijn aangegaan met een specifiek eiwitmolecuul (een repressor) dat in het DNA-molecuul doordringt (afbeelding 66). Hierdoor wordt de transcriptie van de achter gelegen structuurgenen verhinderd.

Repressoren worden gesynthetiseerd onder invloed van repressor genen. In afbeelding 67 is weergegeven hoe een gesynthetiseerd repressormolecuul de transcriptie van drie structuurgenen verhindert.

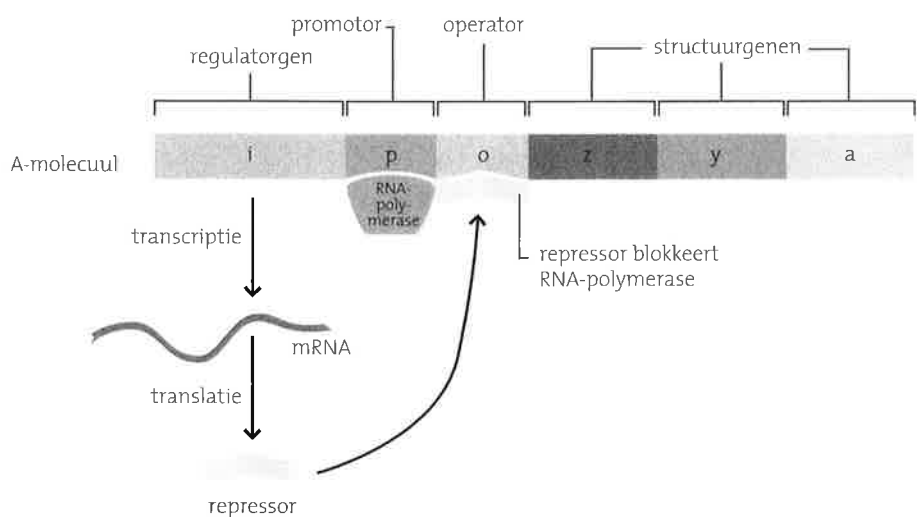
Repressormoleculen hebben twee bindingsplaatsen. In afbeelding 68 is weergegeven hoe een repressor met DNA kunnen ze ook een binding aangaan met een inductormolecuul. In afbeelding 68 is weergegeven hoe bij *E. coli* de repressor een binding aangaat met de inductor lactose. Als deze binding plaatsvindt, laat het repressormolecuul los van het DNA. De operator komt vrij en het RNA-polymerase zorgt voor transcriptie van de structuurgenen. Hierna worden in de ribosomen enzymen gesynthetiseerd voor de vertering van lactose.

De inductor is vaak het substraat van de enzymen die onder invloed van de structuurgenen worden gesynthetiseerd. Hierdoor vindt regulatie van de genexpressie automatisch plaats.

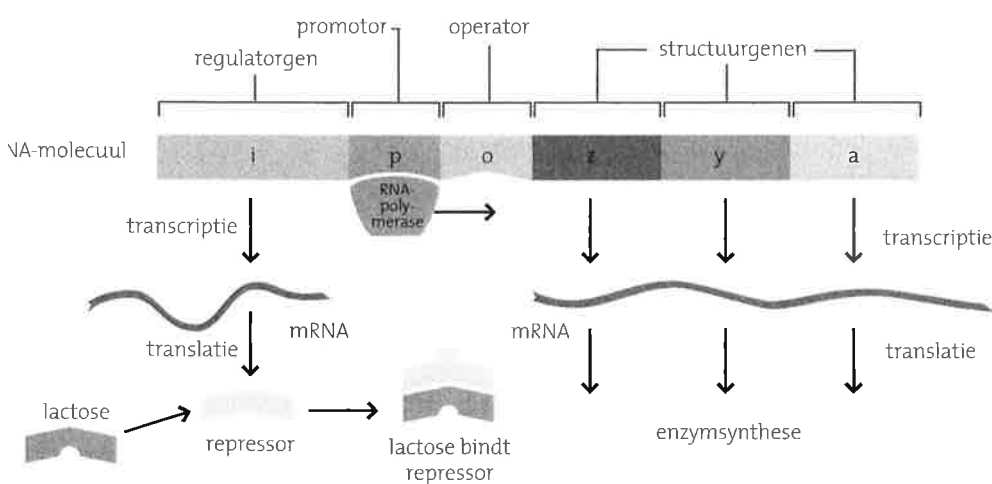
Uit het feit dat lactose bij *E. coli* de productie van meerdere enzymen op gang brengt, blijkt dat de expressie van meerdere structuurgenen tegelijk kan worden beïnvloed. Vaak liggen deze genen in het chromosoom vlak bij elkaar en vindt transcriptie bij deze genen tegelijk plaats. Een mRNA-molecuul dat hierbij ontstaat, kan in de ribosomen voor de synthese van meerdere enzymen tegelijk zorgen. Deze vlak bij elkaar liggende structuurgenen staan onder invloed van één repressor.

Repressoren kunnen actief of inactief zijn, afhankelijk van de aanwezigheid van inductoren of corepressoren. In afbeelding 68 is weergegeven, hoe een substraatmolecuul zich bindt aan een repressormolecuul. Hierdoor kan het repressormolecuul geen binding meer aangaan met

67 Repressie van structuurgenen bij *E. coli*.



68 Opheffing van de repressie door een inductor (bij *E. coli*).



Het RNA-polymerase moet op weg naar de structuurgenen eerst langs de operator bewegen. De operator kan echter een binding zijn aangegaan met een specifiek eiwitmolecuul (een **repressor**) dat in het DNA-molecuul doordringt (zie afbeelding 66). Hierdoor wordt de transcriptie van de erachter gelegen structuurgenen verhinderd.

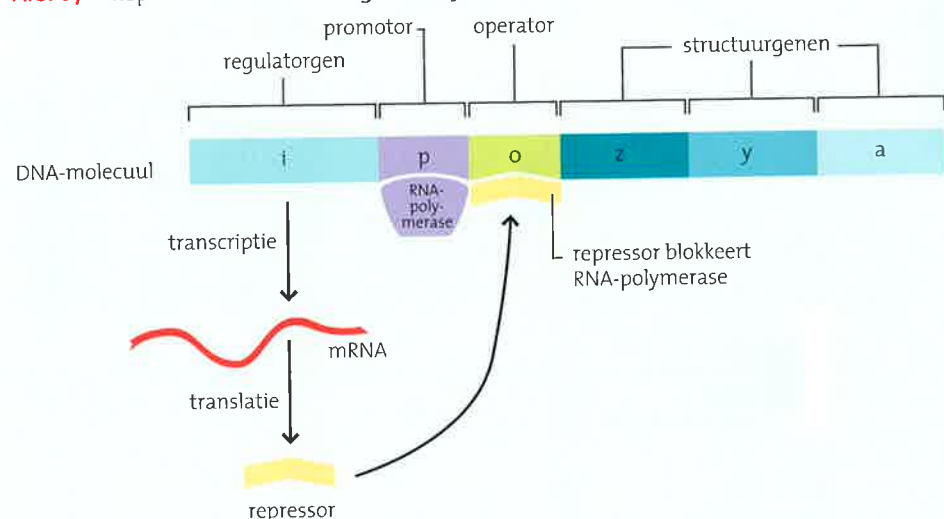
Repressoren worden gesynthetiseerd onder invloed van **regulatorgenen**. In afbeelding 67 is weergegeven hoe een gesynthetiseerd repressormolecuul de transcriptie van drie structuurgenen verhindert.

Repressormoleculen hebben twee bindingsplaatsen. Behalve met DNA kunnen ze ook een binding aangaan met een inductormolecuul. In afbeelding 68 is weergegeven hoe bij *E. coli* de repressor een binding aangaat met de inductor lactose. Als deze binding plaatsvindt, laat het repressormolecuul los van het DNA. De operator komt vrij en het RNA-polymerase zorgt voor transcriptie van de structuurgenen. Hierna worden in de ribosomen enzymen gesynthetiseerd voor de vertering van **lactose**.

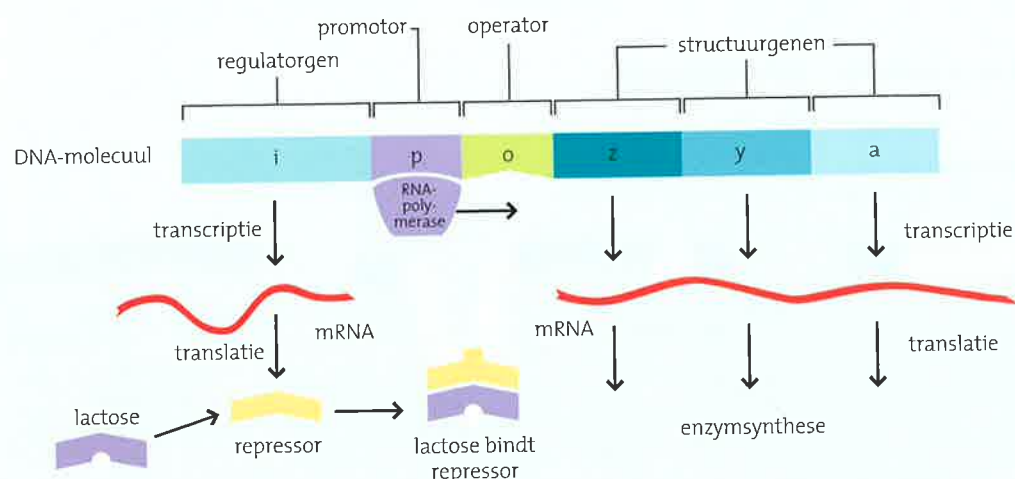
De inductor is vaak het substraat van de enzymen die onder invloed van de structuurgenen worden gesynthetiseerd. Hierdoor vindt regulatie van de genexpressie automatisch plaats.

Uit het feit dat lactose bij *E. coli* de productie van meerdere enzymen op gang brengt, blijkt dat de expressie van meerdere structuurgenen tegelijk kan worden beïnvloed. Vaak liggen deze genen in het chromosoom vlak bij elkaar en vindt transcriptie bij deze genen tegelijk plaats. Een mRNA-molecuul dat hierbij ontstaat, kan in de ribosomen voor de synthese van meerdere enzymen tegelijk zorgen. Deze vlak bij elkaar liggende structuurgenen staan onder invloed van één repressor. Repressoren kunnen actief of inactief zijn, afhankelijk van de aanwezigheid van inductoren of corepressoren. In afbeelding 68 is weergegeven, hoe een substraatmolecuul zich bindt aan een repressormolecuul. Hierdoor kan het repressormolecuul geen binding meer aangaan met

Afb. 67 Repressie van structuurgenen bij *E. coli*.



Afb. 68 Opheffing van de repressie door een inductor (bij *E. coli*).



BASISSTOF

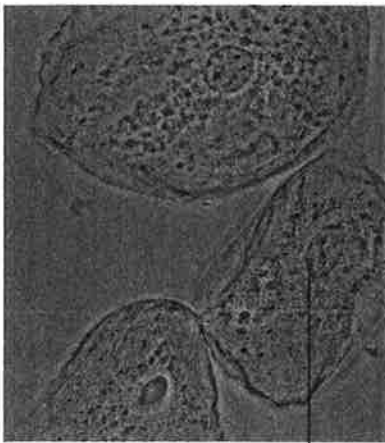
het DNA van een operatorgen. **Corepressoren** hebben een werking die hieraan tegengesteld is. Een corepressor bindt zich ook aan een repressor, maar hierdoor kan de repressor juist wél een binding aangaan met het DNA in een operatorgen.

Bij eukaryote organismen kan de genexpressie nog op vele andere manieren worden geregeld. Ook bij deze organismen worden vaak groepen van genen tegelijk in- of uitgeschakeld. Een voorbeeld daarvan is te vinden bij

vrouwelijke zoogdieren, waaronder de mens. Bij vrouwen kan een van beide X-chromosomen grotendeels zijn uitgeschakeld. Dit chromosoom bevindt zich dan in gespiraliseerde toestand, waardoor er geen transcriptie langs dit chromosoom kan plaatsvinden. Dit chromosoom is in celkernen zichtbaar als het **lichaampje van Barr** (zie afbeelding 69).

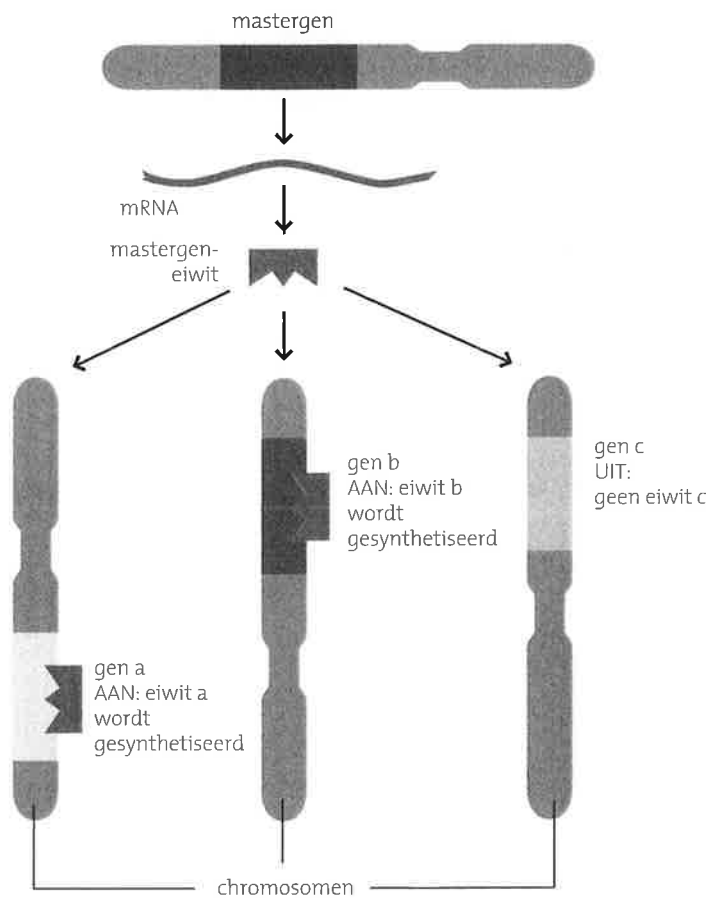
Vooraf tijdens de embryonale ontwikkeling worden grote groepen genen tegelijk in- en uitgeschakeld. Als embryo-

Afb. 69 Lichaampje van Barr in een celkern van een vrouw.

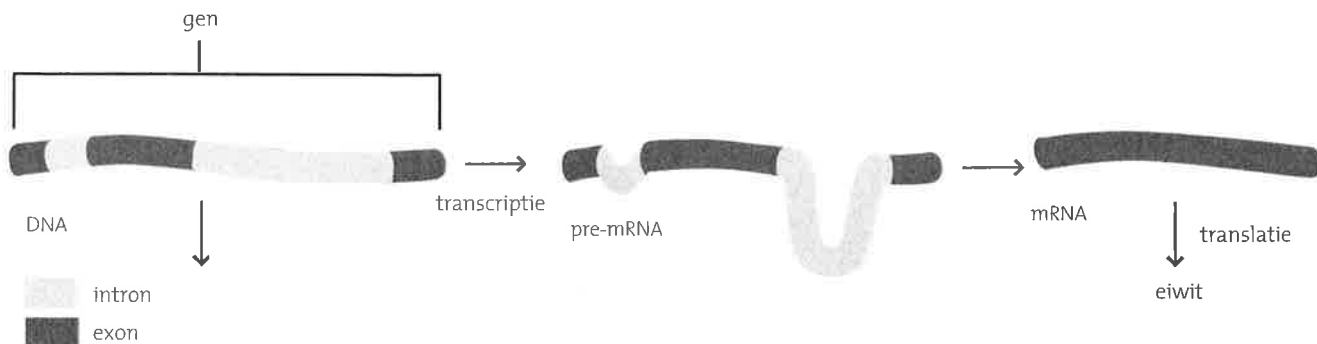


lichaampje van Barr

Afb. 70 De werking van mastergenen.



Afb. 71 mRNA ondergaat na de transcriptie vaak veranderingen.



Alle cellen zich gaan specialiseren tot bijvoorbeeld spiercellen, komt de synthese op gang van veel verschillende witten die specifiek zijn voor spiercellen (bijv. actine en myosine). De synthese van eiwitten die specifiek zijn voor andere weefsels komt niet op gang. Er zijn aanwijzingen voor het bestaan van **mastergenen**, die via speciale witten veel genen tegelijk kunnen aan- of uitschakelen (zie afbeelding 70). Het onderzoek hiernaar is nog volop op gang.

Ook op andere manieren kan de productie van enzymen worden geregeld. Bij eukaryote organismen ontstaat bij de transcriptie meestal **pre-mRNA** dat op weg naar de ribosomen nog veranderingen moet ondergaan. Het mRNA dat in de ribosomen actief is, blijkt vaak korter te zijn dan het DNA-deel dat de code bevat voor dit mRNA. Onderweg naar de ribosomen worden 'overbodige' stukken (**introns**) door enzymen uit een pre-mRNA-molecuul verwijderd (zie afbeelding 71). Verder kan de eiwitsynthese ook worden geregeld door de binding van mRNA aan de ribosomen te activeren of juist te inactiveren. En de eiwitten kunnen snel na hun synthese veranderingen ondergaan, waardoor ze actief of juist inactief worden.

RNA-INTERFERENTIE

Kort geleden is een nieuw mechanisme ontdekt waarbij RNA een rol speelt bij de regulatie van de genexpressie. Dit proces wordt ook wel **RNA-interferentie (RNAi)** genoemd.

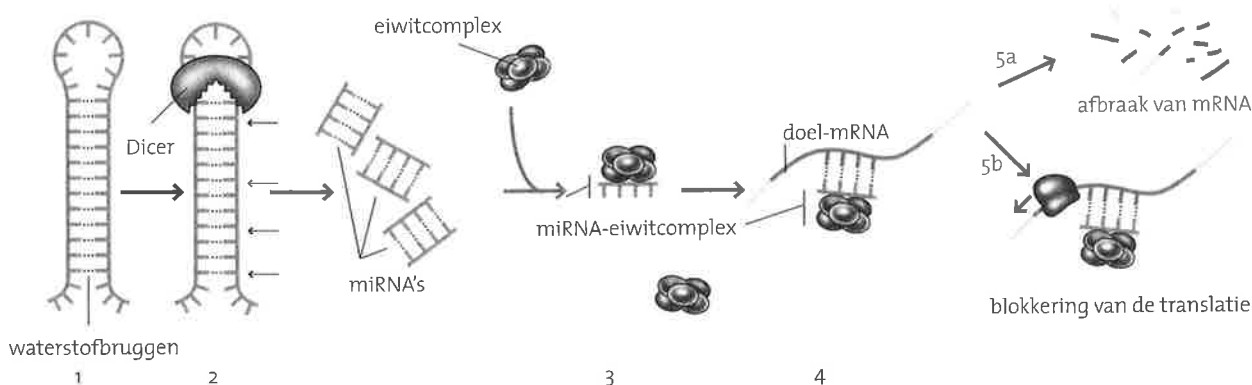
Speciaal RNA wordt gevormd dat bestaat uit een keten die twee sequenties bevat die complementair zijn aan elkaar. Hierdoor is het RNA in staat zich dubbel te vouwen en er ontstaat een **haarspeldstructuur** (zie afbeelding 72.1). Een enzym dat Dicer wordt genoemd knipt het haarspeld-RNA in korte stukjes **microRNA (miRNA's)** (zie afbeelding 72.2). Een van de strengen van het miRNA wordt afgebroken. De andere streng (complementair aan het doel-mRNA) bindt aan een eiwitcomplex (zie afbeelding 72.3). Het zo ontstane geheel kan zich weer binden aan het doel-mRNA dat uitgeschakeld moet worden (zie afbeelding 72.4). Het miRNA-complex voorkomt genexpressie door het blokkeren van de translatie en door het afbreken van het doel-mRNA (zie afbeelding 72.5). RNA-interferentie is een proces dat van nature in zowel prokaryote als eukaryote cellen aanwezig is. Omdat RNAi de werking van RNA kan blokkeren veronderstellen onderzoekers dat RNAi zijn oorsprong vond in de bestrijding van RNA-virussen.



OB

OPDRACHT 8 EN 9 BLZ. 7

afb. 72 RNA-interferentie.



haarspeld-RNA

het enzym Dicer knipt korte microRNA's (miRNA's)

één van de strengen van het miRNA bindt aan een eiwitcomplex

dit 'miRNA-eiwitcomplex' bindt aan een specifiek doel-mRNA

a het doel-mRNA wordt in stukken geknipt

b translatie van het doel-mRNA wordt voorkomen

6

Mutaties

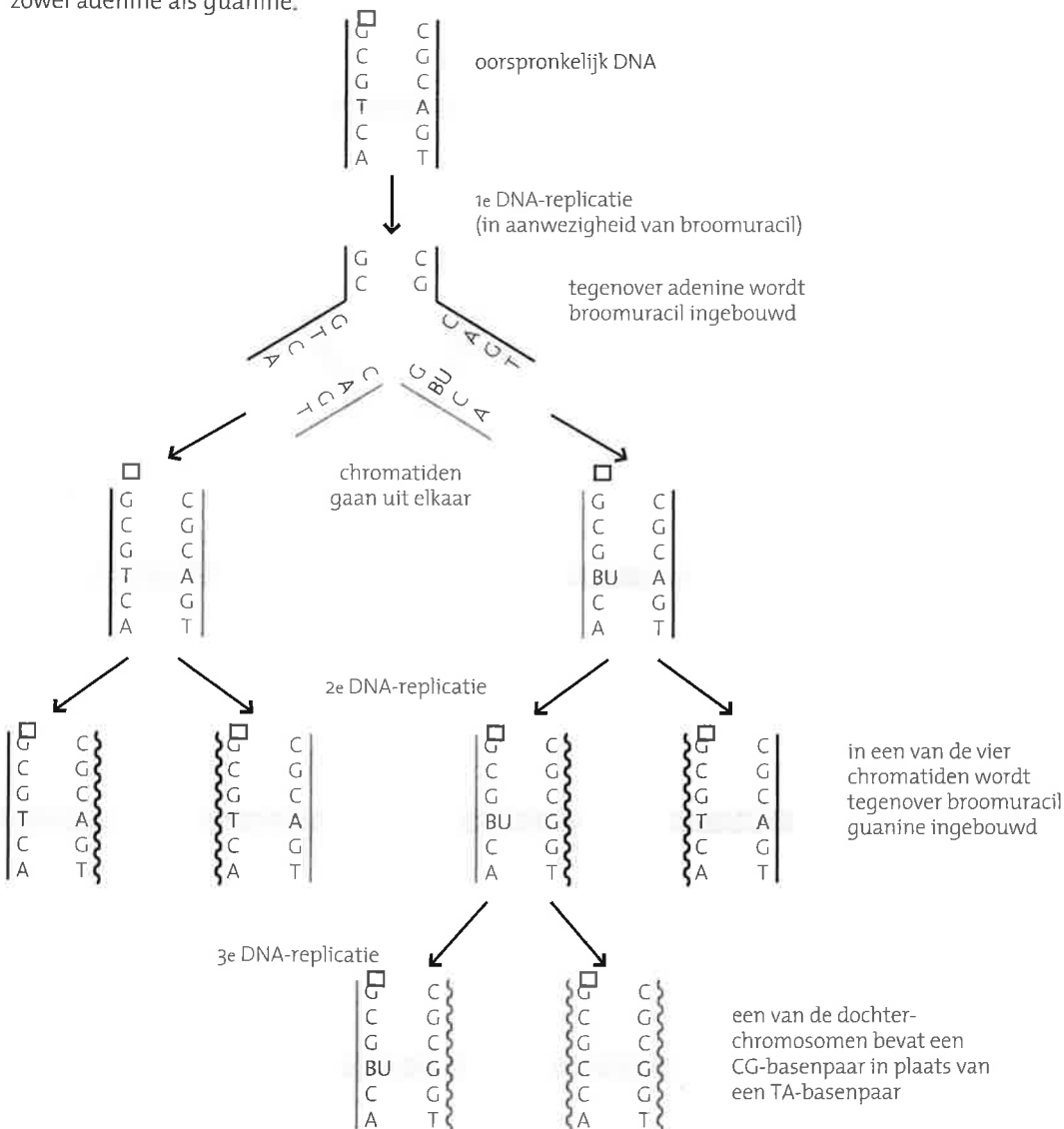
In deel 4 vwo is behandeld dat een mutatie een plotse-
linge verandering is in het genotype van een cel. Mutaties
kunnen de grootste uitwerking hebben als ze optreden in
cellen die zich veelvuldig delen (bijv. geslachtscellen of
embryonale cellen).

Bij een mutatie is de volgorde van stikstofbasen in een
DNA-molecuul blijvend gewijzigd. Een mutatie in een gen
heeft meestal tot gevolg dat er langs dit gen RNA-
moleculen ontstaan met een andere volgorde van
stikstofbasen. In de ribosomen leidt dit tot de synthese
van eiwitten met een gewijzigde aminozuurvolgorde. Dit
hoeft nog geen merkbare gevolgen te hebben.

Bij enzymmoleculen zal alleen een duidelijk merkbaar
effect ontstaan als de aminozuurvolgorde gewijzigd is in
of vlak bij het actieve centrum van de moleculen. De
werkzaamheid van deze enzymmoleculen zal dan
waarschijnlijk sterk verminderd zijn.

Maar zelfs als een gemuteerd gen geen werkzame
enzymmoleculen meer kan doen synthetiseren, hoeven
de gevolgen van de mutatie nog niet merkbaar te zijn. De
meeste mutaties treden op in één van de chromosomen
van een chromosomenpaar. Het andere chromosoom van
dit paar (het **homologe** chromosoom) verandert niet. Het
betreffende genenpaar bestaat dan uit een gemuteerd en
een ongemuteerd allel. Langs het ongemuteerde allel
gaat de synthese van ongewijzigd RNA gewoon door.

Afb. 73 Het ontstaan van een mutatie onder invloed van een mutagene stof (broomuracil).
Broomuracil kan in DNA worden ingebouwd in plaats van thymine. Het kan een basenpaar vormen met
zowel adenine als guanine.



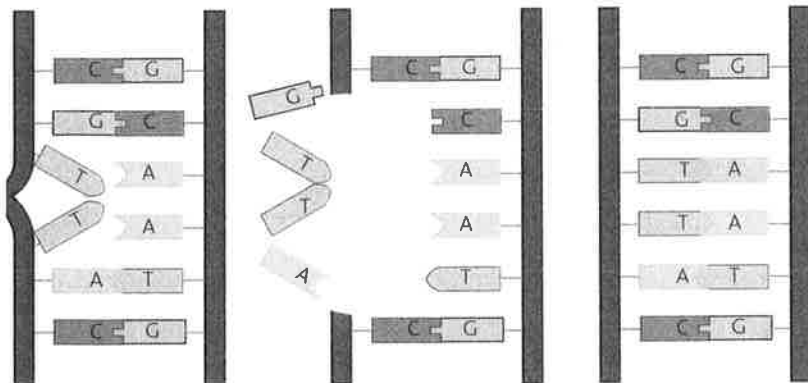
hierdoor kunnen in de ribosomen nog steeds ongewijzigde, werkzame enzymmoleculen worden gesynthetiseerd. Een dergelijke mutatie komt in een heterozygoot individu niet tot uiting in het fenotype. De meeste gemuteerde allelen zijn dan ook recessief.

In deel 4 vwo is ook behandeld dat mutagene stoffen en ioniserende straling de **mutatiefrequentie** verhogen. Er zijn bijvoorbeeld mutagene stoffen die bij DNA-replicatie een nieuwe nucleotidestroom kunnen worden ingebouwd. In afbeelding 73 is weergegeven hoe zo'n stof de plaats inneemt van thymine. Dit kan ertoe leiden dat in enkele celdelingen dochtercellen ontstaan met een afwijkend basenpaar in hun DNA. Ultraviolette straling is een mutageen, doordat de energie in deze straling door DNA-

moleculen kan worden geabsorbeerd en benut bij de vorming van een covalente binding tussen twee naast elkaar gelegen thyminebasen. In een celkern zijn er enzymen die zulke beschadigingen opsporen. Deze enzymen verwijderen op de beschadigde plek de nucleotiden uit het DNA. Vervolgens zorgen DNA-reparerende enzymen ervoor dat nieuwe nucleotiden worden ingebouwd (zie afbeelding 74). Maar als DNA-replicatie plaatsvindt voordat de reparerende enzymen hun werk hebben voltooid, kan tegenover elk van beide onderling verbonden thyminebasen willekeurig elke base worden ingebouwd.

Hierdoor heeft zonnestraling een mutagene werking. Dit geldt vooral voor mensen bij wie de DNA-reparerende enzymen gebrekkig functioneren (zie afbeelding 75).

Afb. 74 Als twee thyminebasen een onderlinge binding aangaan, wordt het DNA gerepareerd.



1 onder invloed van uv-straling ontstaat een binding tussen twee thyminebasen

2 enzymen verwijderen de nucleotiden op de beschadigde plek

3 DNA-reparerende enzymen bouwen nieuwe nucleotiden in

Afb. 75 Als de DNA-reparerende enzymen gebrekkig functioneren, veroorzaakt zonlicht tumoren in de huid.



Afb. 76

Superbacterie geeft genen bloot

Genenjager' J. Craig Venter en zijn echtgenote Claire Fraser van TIGR, The Institute for Genomic Research in Rockville, Maryland (VS), zijn er als eersten in geslaagd het genoom (al het erfelijk materiaal) van de bacterie *Deinococcus radiodurans* te ontcijferen. Deze bacterie, die veertig jaar geleden werd ontdekt in blikjes acon die met gammastraling waren gesteriliseerd, trekt de belangstelling van wetenschappers vanwege haar extreme bestandheid tegen radioactiviteit – vandaar het epitheton *radiodurans*.

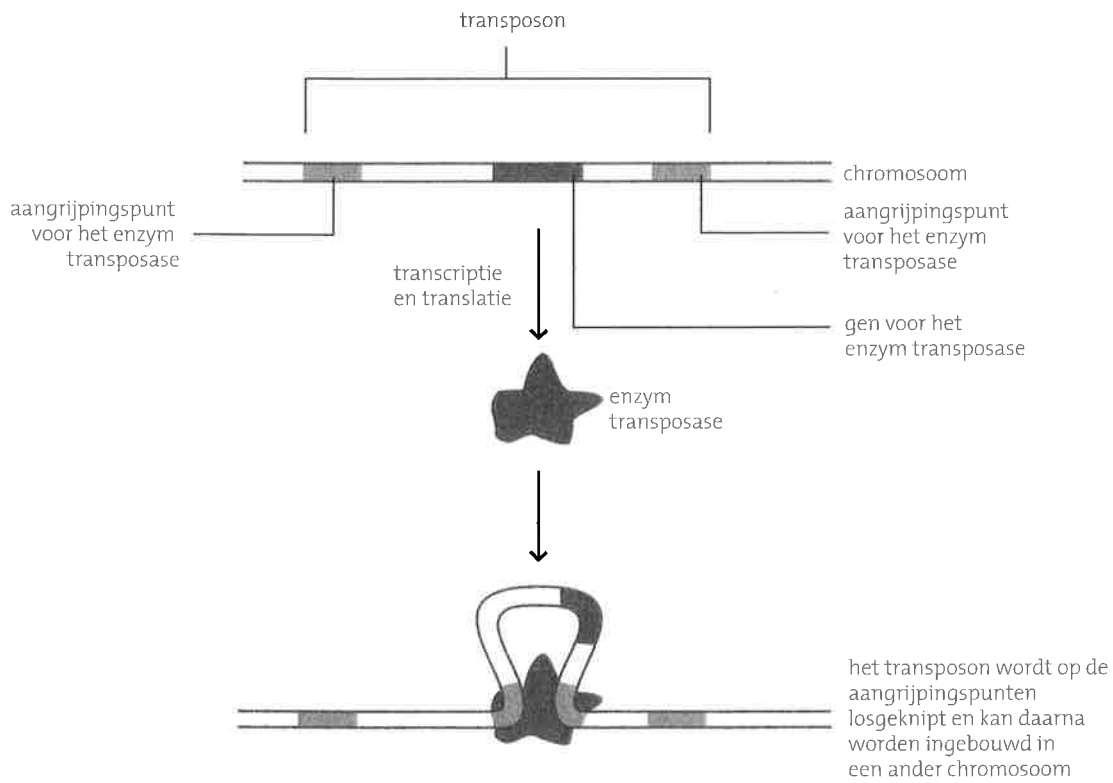
Het micro-organisme weerstaat met gemak een stralingsdosis die honderd maal hoger is dan de dosis die de darmbacterie *E. coli* doodt, en drieduizend maal hoger dan de dosis die dodelijk is voor de mens. Het geheim zit hem in het uitzonderlijke

vermogen van de bacterie om stralingsschade aan het DNA te repareren, meestal binnen 24 uur.

De TIGR-onderzoekers telden in het genoom van *Deinococcus radiodurans* precies 3 284 156 basenparen, georganiseerd in twee chromosomen, één megaplasmide en een klein plasmide. Deze structuren dragen, vergeleken met gewone bacteriën, een overmaat aan herstel- en reparatiegenen, waardoor de bacterie goed bestand is tegen straling, uitdroging en voedseltekort, aldus de onderzoekers in *Science* van 19 november.

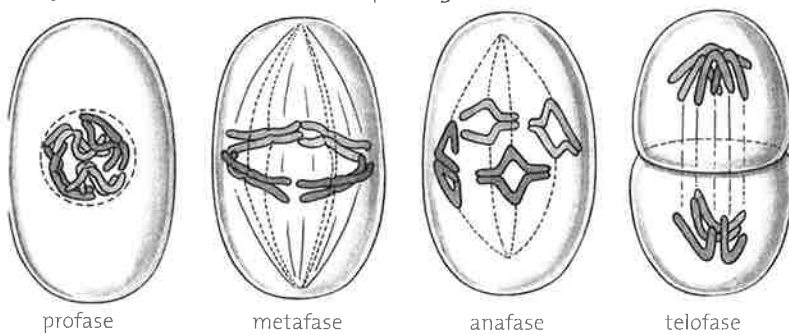
Het Amerikaanse ministerie van Energie (DoE), dat het genoom-onderzoek bij TIGR subsidieerde, doet dat mede om *Deinococcus radiodurans* te kunnen inzetten voor het opruimen van mengsels van giftige en radioactieve stoffen in de voormalige atoomwapen-fabrieken van de VS.

Afb. 77 Chromosoommutatie door een transposon.

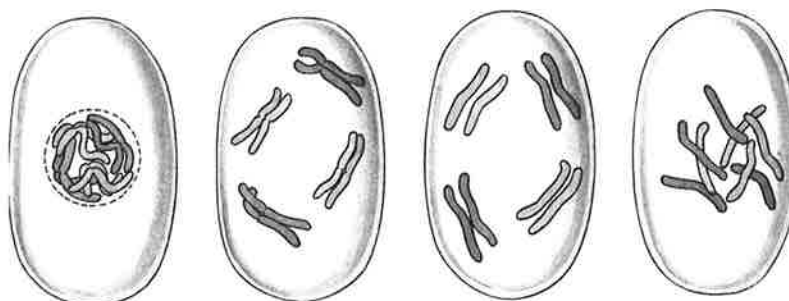


Afb. 78 Mitose.

Er zijn slechts twee chromosomenparen getekend.



1 normaal verloop



2 zonder kernspoel

radioactieve straling heeft een vergelijkbare werking als ultraviolette straling. Er zijn verschillende typen mutaties, afhankelijk van de grootte van het DNA-deel dat bij de verandering is betrokken.

De voorgaande voorbeelden is de omvang van de mutatie beperkt tot één of twee stikstofbasen in het DNA. Dit type mutatie wordt **puntmutatie (genmutatie)** genoemd.

Een **chromosoommutatie** is een deel van een chromosoom met meerdere genen gemuteerd. Een deel van een chromosoom kan bijv. afbreken en zich hechten aan een ander chromosoom. Het kan zich ook weer hechten aan het oorspronkelijke chromosoom, maar op een andere plaats. Ten slotte kan het ook vrij in het kernplasma blijven liggen. Een chromosoommutatie is meestal met een microscoop zichtbaar.

Bij veel organismen is gebleken dat de chromosomen verplaatsbare delen hebben (**transposons**). Vaak zorgt een transposon er zelf voor dat het wordt verplaatst. Het kan bijvoorbeeld zorgen voor de synthese van een enzym dat een lus uit het DNA-molecuul 'knipt' (zie afbeelding 77). Het losgeknipte deel kan zich dan binden aan een ander chromosoom. Zo kunnen transposons van chromosoom naar chromosoom 'springen'.

Er zijn ook mutaties waarbij het aantal chromosomen in een cel is veranderd. Deze mutaties worden **ploidiemutaties (genoommutaties)** genoemd. In deel 4 vwo is behandeld dat in de landbouw vaak gewassen worden verbouwd waarbij de cellen een veelvoud van het oorspronkelijke aantal chromosomen hebben. Onder invloed van de stof **colchicine** worden bij een mitose de witdraden van de kernspoel afgebroken (zie afbeelding 78). Daardoor delen de cellen zich niet. Als de chromatiden uit elkaar zijn gegaan, ontstaat een celkern waarin elk chromosomenpaar dubbel voorkomt (een **tetraploïde** cel). Een tetraploïde gameetmoedercel kan na meiose **tetraploïde** gameten vormen. Als een diploïde gameet versmelt met een normale, **haploïde** gameet, ontstaat een **triploïde** zygote. Uit twee diploïde gameten kan een **tetraploïde** zygote ontstaan. Bij veel soorten organismen (vooral planten) zijn deze zygoten levensvatbaar. Op een vergelijkbare manier kunnen **polyploïde** individuen ontstaan.

In deel 4 vwo is behandeld dat het chromosomenaantal ook kan veranderen doordat bij meiose **non-disjunctie** optreedt. Een voorbeeld hiervan is het ontstaan van een kind met het syndroom van Down.

7

Genetische modificatie

In deel 4 vwo is behandeld dat **biotechnologie** de tak van de biologie is waarbij organismen worden gebruikt om producten te vervaardigen voor de mens. Eeuwenlang heeft men bij de **veredeling** van cultuurgewassen geprobeerd door middel van kruisingen en selectie gunstige eigenschappen te combineren in één individu. De laatste jaren wordt bij het kweken van planten en dieren een steeds groter deel van de werkzaamheden uitgevoerd in laboratoria. Zo worden stoffen van plantaardige herkomst (veel geneesmiddelen, insecticiden, geur- en smaakstoffen) steeds meer door middel van **weefselkweken** geproduceerd. En ook bij het fokken van dieren spelen laboratoriumtechnieken een steeds belangrijker rol. Door toepassing van deze technieken in de veeteelt is het fokken goedkoper geworden en is de productiviteit van de dieren verhoogd. Een van deze technieken is het **kloneren**. Uit afbeelding 79 blijkt dat men met deze techniek wellicht ook dieren voor uitsterven kan behoeden.



OPDRACHT 13 BLZ. 11

Afb. 79

Met uitsterven bedreigd wild rund gekloond

In de Verenigde Staten is met relatief succes de banteng gekloond. De banteng (*Bos javanicus*) is een wild rund uit de bossen van Zuidoost-Azië. De banteng wordt met uitsterven bedreigd door de trofeejacht, bastaardisering met huisrunderen en vernietiging van het habitat.

Het Amerikaanse bedrijf Advanced Cell Technology gebruikte daarvoor de diepgevroren huidcellen van een ruim twintig jaar geleden gestorven banteng uit een dierentuin. Het DNA van deze cellen werd geïmplanteerd in eicellen van gewone huisrunderen, waarna begin april 2003 twee levende bantengs ter wereld zijn gekomen. De kalfjes lijken vitaal en gezond, zegt een woordvoerder van het bedrijf. We hopen dat met de geboorte van deze dieren de weg naar een nieuwe strategie wordt geopend om biodiversiteit te valideren en zien het als een uitdaging om via deze methode bij te dragen het behouden van waardevolle soorten.



OB

OPDRACHT 10 T/M 12 BLZ. 8

Sinds enkele jaren voert men met specifieke genen onder laboratoriumomstandigheden experimenten uit. Men is nu in staat de precieze volgorde te bepalen van de stikstofbasen in het DNA van organismen. Bij de mens schat men het aantal basenparen op 3 miljard, die men al vrijwel compleet in kaart heeft gebracht (zie afbeelding 80).

Afb. 80

Humane Genome Project: Menselijk DNA geheel ontrafeld



Het onderzoeksinstituut Wellcome Trust Sanger maakt bekend dat 99.99 % van het menselijk DNA in kaart is gebracht. Een percentage van 100% zal nooit bereikt worden, omdat ieder mens uniek is en zij haar eigen genetische code heeft.

Het Wellcome Trust Sanger instituut is deelnemer aan het Humane Genome Project.

Door technologische vooruitgang

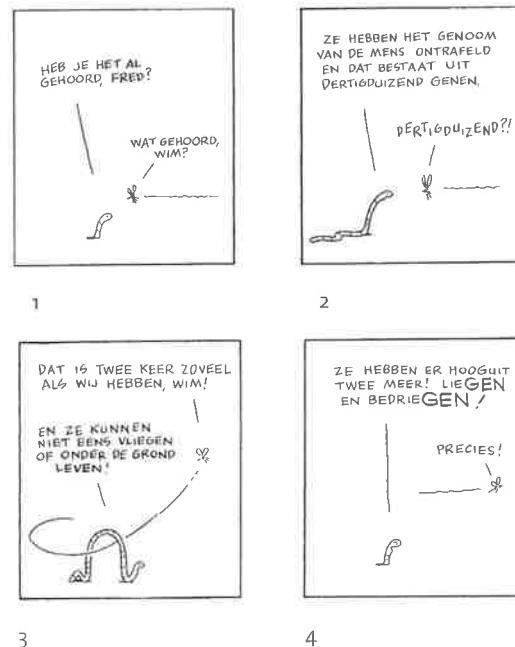
kon dit resultaat twee jaar eerder dan verwacht kon worden geboekt.

De stap vormt een belangrijke doorbraak in de wetenschap omdat hiermee op den duur allerlei ziektes beter behandeld kunnen worden. Het Humane Genome Project is een internationaal samenwerkingsverband, van miljarden dollars en wordt bekostigd door verschillende overheden. Het stelt zich ten doel dat de onderzoeksresultaten aan de gehele mensheid ten goede moet komen. Daartoe wordt onder andere de informatie in gedigitaliseerd in databases en wordt er technologie ontwikkeld om effectief informatie te kunnen destilleren en analyseren uit de 3 biljoen basenparen. Wanneer alle lettercodes van de van het menselijk DNA zou worden gedrukt in kleine letters op dun papier zouden daar 220.000 pagina's of 8 meter papier voor nodig zijn.

Twee jaar eerder toen ongeveer 97 procent van de volgorden van de basenparen bekend was kreeg het project veel aandacht en benadrukte regeringsleiders de Amerikaanse president Clinton en zijn Britse collega Toni Blair het belang van de wetenschappelijke mijlpaal. 'Vandaag leren we de taal waarin God het leven heeft geschapen', zei president Clinton. Via een satellietverbinding voegde zijn Britse collega Blair daar vanuit Londen aan toe: 'We zijn vandaag getuige van een revolutie in de medische wetenschap, met grotere implicaties dan de uitvinding van de antibiotica: de eerste geweldige triomf van de 21e eeuw.'

Uit dit onderzoek blijkt dat de mens ca. 30 000 genen bezit, ongeveer twee keer zoveel als een rondworm of het bananenvliegje *Drosophila*. Ook is gebleken dat chromosomen naast genen ook **pseudogenen** bevatten: genen die in de loop van de evolutie zijn verdubbeld of veranderd, waarna ze hun functie hebben verloren.

Afb. 81



eze pseudogenen bieden een evolutionair voordeel, omdat ze door kleine veranderingen tot nieuwe genen kunnen worden omgevormd. Verder bevat elk chromosoom grote delen die waarschijnlijk geen functie hebben (junk-DNA).

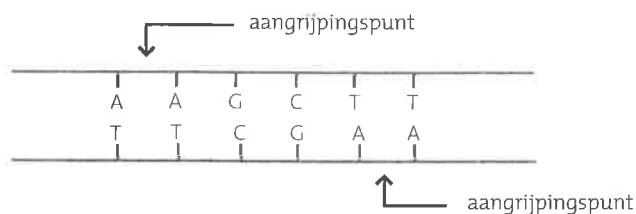
RESTRICTIE-ENZYMEN

In deel 4 vwo is behandeld dat men door **recombinant-DNA-technieken** in staat is nieuw, kunstmatig DNA te synthetiseren uit fragmenten die afkomstig zijn van organismen van verschillende soort. Door deze technieken is het kweken van **transgene** organismen mogelijk geworden.

Recombinant-DNA-technieken werden mogelijk door de ontdekking van een groep enzymen die een DNA-molecuul op bepaalde plaatsen kunnen splitsen. Deze **restrictie-enzymen (restrictie-endonucleasen)** zijn afkomstig van bacteriën. Ze grijpen een DNA-molecuul aan op plaatsen waar zich een specifieke volgorde van 4 of 6 stikstofbasen bevindt. Deze enzymen bieden de bacteriën bescherming tegen binnendringende bacteriofagen.

Bij de meeste restrictie-enzymen zijn de aangrijpingspunten in beide ketens van een DNA-molecuul elkaars spiegelbeeld. Deze enzymen splitsen een DNA-molecuul in fragmenten die aan de beide uiteinden enkelvoudige nucleotideketens hebben (zie afbeelding 82).

fb. 82 De werking van veel restrictie-enzymen (schematisch).



Het enzym grijpt aan op plaatsen waar de beide DNA-ketens elkaars spiegelbeeld zijn.



De brokstukken hebben aan de uiteinden enkelvoudige DNA-ketens.

De uiteinden zijn complementair en identiek. Zelfs als twee compleet verschillende DNA-moleculen (bijvoorbeeld afkomstig van organismen van verschillende soort) onder invloed van hetzelfde restrictie-enzym zijn gesplitst, zijn de uiteinden van de fragmenten altijd complementair en identiek.

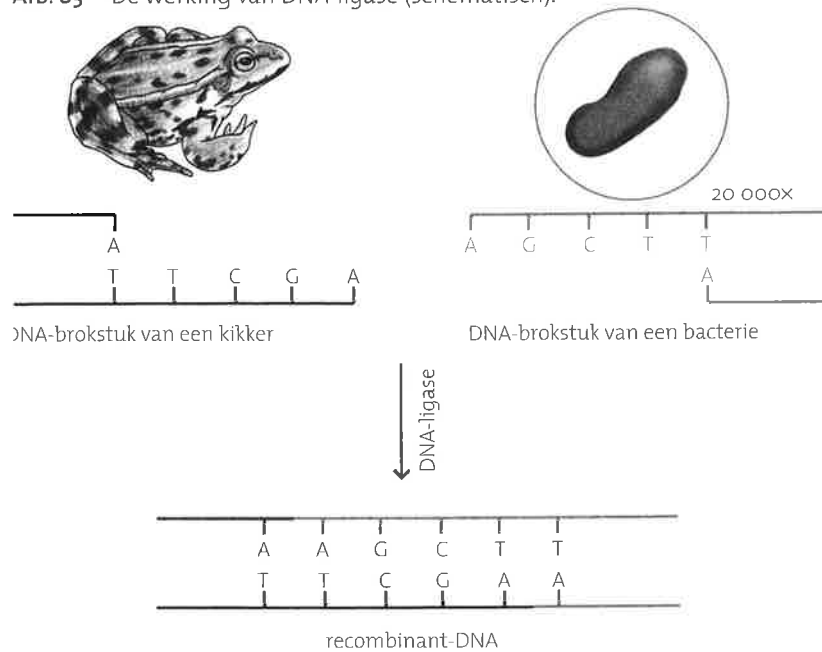
Door de complementaire uiteinden zijn de DNA-fragmenten gemakkelijk te combineren. Onder invloed van het enzym DNA-ligase verbinden DNA-fragmenten zich met elkaar. Zo kan bijv. **recombinant-DNA** ontstaan van een kikker en een bacterie (zie afbeelding 83).

Bij recombinant-DNA-technieken worden vaak bacteriën gebruikt. In deel 5 vwo is behandeld dat bacteriën behalve één zeer groot, kringvormig chromosoom vaak ook enkele veel kleinere, kringvormige chromosomen (**plasmiden**) kunnen hebben. In de plasmiden kunnen genen liggen die de bacterie resistent tegen antibiotica kunnen maken. Plasmiden worden uit de bacteriën geïsoleerd en behandeld met een restrictie-enzym. Hierdoor breken de kringvormige DNA-moleculen van de plasmiden open. Ze kunnen dan worden gecombineerd met DNA-fragmenten, afkomstig van andere organismen. Hierna moeten de gemodificeerde plasmiden weer door bacteriën worden opgenomen (zie afbeelding 84). Dit gebeurt slechts bij ongeveer één op de miljoen bacteriën.

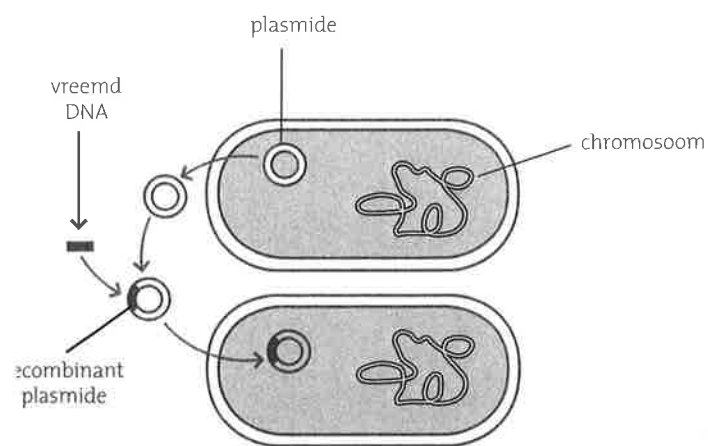
Door kolonies van bacteriën op verschillende voedingsbodems te kweken, worden de bacteriën geselecteerd die een gemodificeerd plasmide hebben opgenomen. Als voorbeeld geven we de modificatie van het plasmide pBR322 weer. Dit is een klein plasmide (ongeveer 4 000

basenparen) dat voorkomt bij de darmbacterie *Escherichia coli*. Het plasmide bezit genen voor de resistentie tegen de antibiotica **tetracycline** en **ampicilline**. Het aangrijpingspunt voor het restrictie-enzym **Bam H₁** bevindt zich in het gen voor de resistentie tegen tetracycline (zie afbeelding 85).

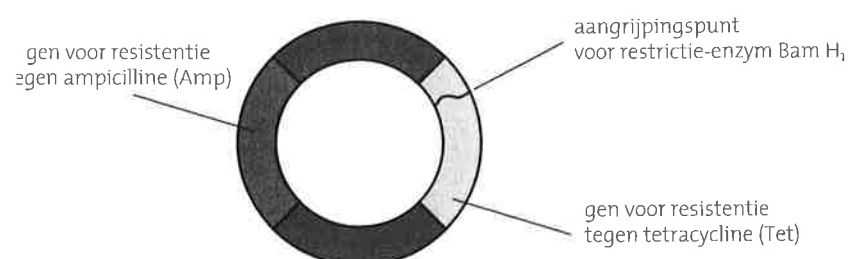
Afb. 83 De werking van DNA-ligase (schematisch).



Afb. 84 Genetische modificatie van bacteriën (schematisch).



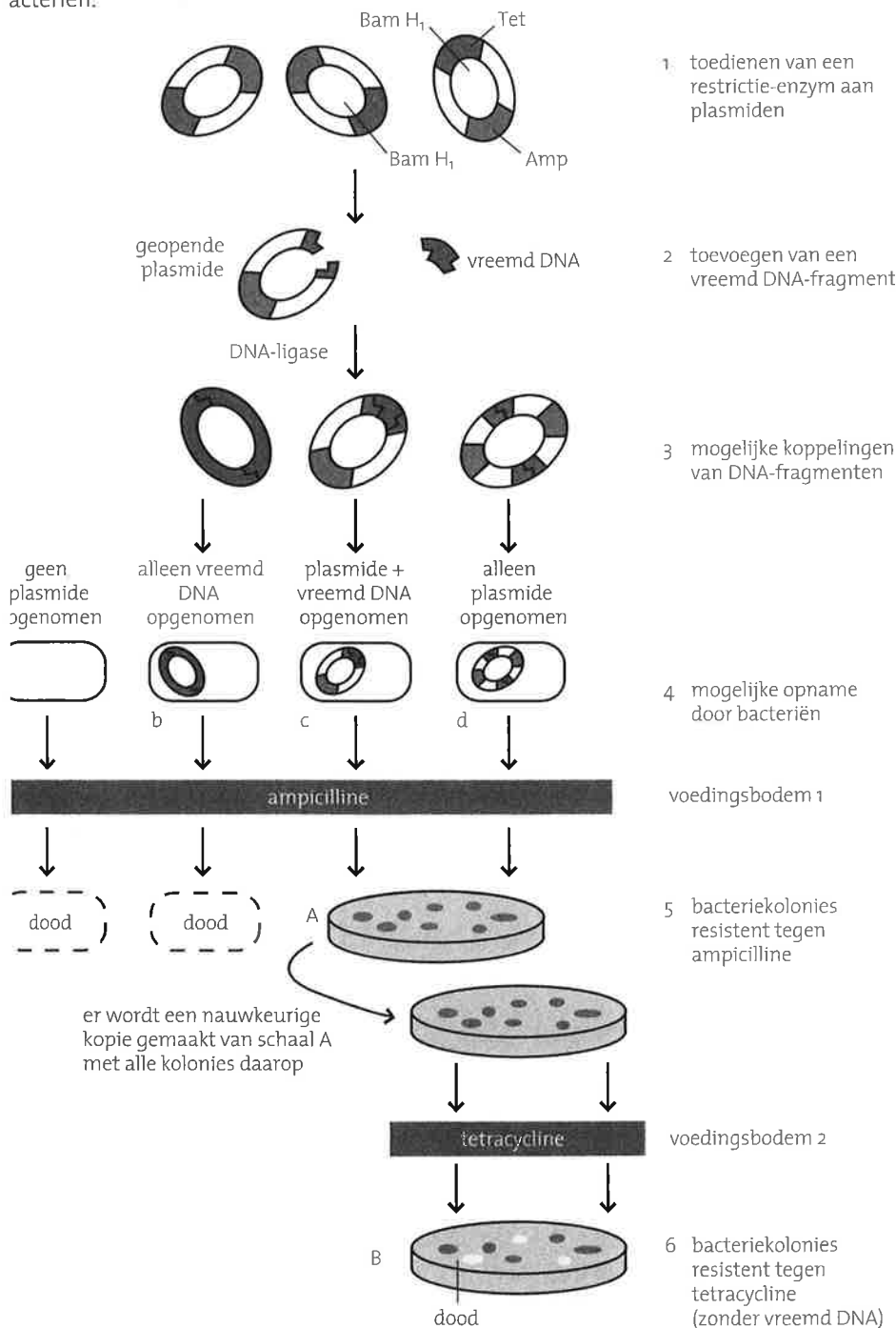
Afb. 85 Het plasmide pBR322.



In afbeelding 86 is weergegeven hoe de bacteriën worden geselecteerd. Na toevoeging van DNA-ligase worden de aanwezige DNA-fragmenten op willekeurige wijze gekoppeld. Hierdoor ontstaan drie typen recombinant-DNA (zie afbeelding 86.3). Even later bevinden zich in de bacteriekweek vier typen bacteriën (zie afbeelding 86.4). Op een voedingsbodem met ampicilline overleven slechts

twee typen bacteriën. Vervolgens worden van elke bacteriekolonie enkele bacteriën overgebracht op een voedingsbodem met tetracycline. Alleen de bacteriën zonder gemodificeerd DNA kunnen hierop in leven blijven (zie afbeelding 86.6). Als een kolonie van het juiste type is geselecteerd, wordt hieruit een kloon van miljarden bacteriën gekweekt.

fb. 86 Het selecteren van genetisch gemodificeerde bacteriën.



Op deze manier heeft men een DNA-fragment van de mens met het gen voor de synthese van het hormoon insuline kunnen inbouwen in bacteriën. Via transcriptie en translatie in deze bacteriën zorgt dit gen ervoor dat de bacteriën menselijk insuline gaan synthetiseren. Hierdoor kan dit geneesmiddel tegen suikerziekte op goedkope wijze in zuivere vorm worden geproduceerd. Ook hormonen, antigenen (voor vaccins), het groeihormoon, epo en FSH kunnen met deze techniek goedkoop worden geproduceerd.

Genen kunnen ook worden ingebouwd in planten of dieren (zie afbeelding 87). De meeste toepassingsmogelijkheden van de recombinant-DNA-techniek liggen in de voedselproductie. Genetisch gemodificeerde tomaten bijvoorbeeld zijn langer houdbaar doordat ze minder snel rijpen.

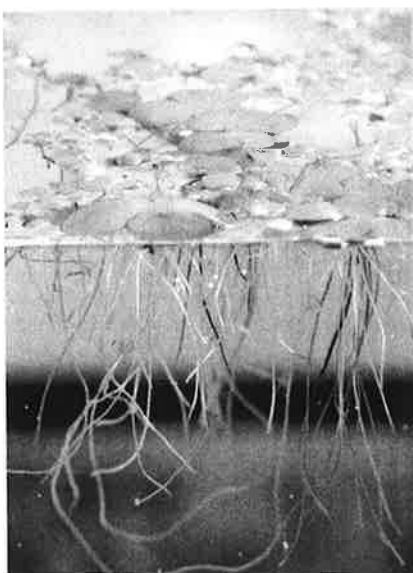
En erfelijk veranderde zalmen groeien sneller en zijn beter bestand tegen de kou. In supermarkten zijn tegenwoordig tal van voedingsmiddelen te koop die geproduceerd zijn met behulp van genetisch gemodificeerde organismen (zie afbeelding 88).

In de misdaadbestrijding worden restrictie-enzymen ook toegepast om een DNA-profiel van een verdachte te maken. De basenvolgorde in het DNA is voor ieder mens uniek, vooral in het junk-DNA. Als een restrictie-enzym wordt losgelaten op het DNA van een persoon, ontstaat een unieke verzameling brokstukken van verschillende lengte. Deze fragmenten kunnen van elkaar worden gescheiden door elektroforese. Het mengsel van fragmenten wordt dan opgebracht aan de zijkant van een medium (bijv. een gel). Vervolgens wordt het medium

Afb. 87

Transgeen eendekroos

Het Amerikaanse bedrijf Biolex heeft een nieuw systeem ontwikkeld waarmee transgeen eendekroos nu staat is monoklonale antilichamen en andere complexe eiwitten te produceren. Volgens Biolex zitten er veel voordelen aan het systeem. Het kroos is gemakkelijk te kweken en verdubbelt haar biomassa iedere 36 uur. De plantjes scheiden de antilichamen en andere eiwitten uit in het kweekwater. Ook de opzuivering van de eiwitten is eenvoudig vergeleken met de traditionele methoden waar ingewikkelde zuiveringsstappen zijn vereist. Het systeem van Biolex staat volop in de belangstelling. Grote antilichaamproducenten hebben al contracten gesloten voor de productie van eiwitten.



Afb. 88 Sommige voedingsmiddelen bevatten genetisch gemodificeerde maïs.



angesloten op een elektrisch veld. Doordat DNA-fragmenten een negatieve lading hebben, worden ze aangetrokken door de positieve pool. Kleine fragmenten bewegen sneller door het medium dan grote fragmenten (zie afbeelding 89). Na enige tijd ontstaat een bandenpatroon dat voor ieder mens uniek is. Men spreekt daarom ook wel van een **DNA-fingerprint**.

Is op de plaats van een misdrijf bijv. huidschilfers, haren, perma of bloedsporen worden aangetroffen, kan uit de vollen hiervan een DNA-profiel worden gemaakt. Dit DNA-profiel kan worden vergeleken met de DNA-profielen die bij mogelijke verdachten zijn gemaakt met hetzelfde restrictie-enzym. In geval van twijfel kan deze vergelijking met een ander restrictie-enzym worden herhaald.



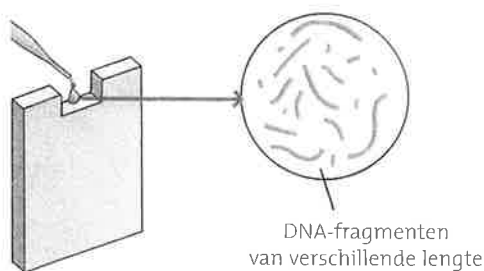
08

OPDRACHT 14 EN 15 BLZ. 12**REVERSE TRANSCRIPTASE**

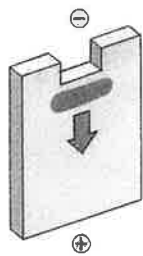
In basisstof 4 is behandeld dat DNA de informatie bevat voor de synthese van RNA-moleculen. Maar uit infecties met RNA-virussen blijkt dat ook RNA de informatie kan bevatten voor de synthese van DNA. In deel 4 vwo is behandeld hoe virussen zijn gebouwd en hoe ze zich voortplanten.

In afbeelding 90 is weergegeven hoe een infectie door een RNA-virus verloopt. Een RNA-virus bevat het enzym **reverse transcriptase**. Onder invloed van dit enzym wordt in de gastheercel een DNA-keten gevormd langs het binnengedrongen RNA-molecuul. Vervolgens laat de DNA-keten los van het RNA.

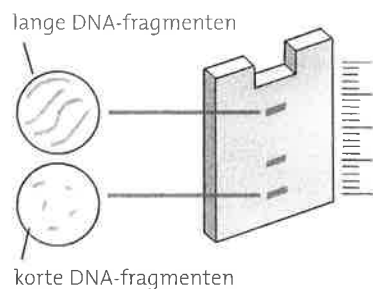
Onder invloed van DNA-polymerase wordt een complementaire DNA-keten gevormd. Hierdoor ontstaat een DNA-fragment met een dubbele spiraal. Dit fragment kan worden ingebouwd in het DNA van de gastheercel.

fb. 89 Het maken van een DNA-profiel.

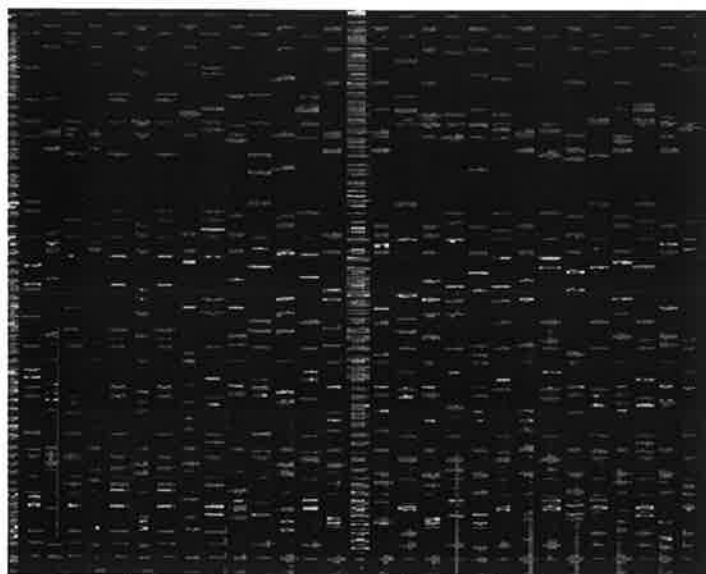
opbrengen op een medium



2 aansluiten op een elektrisch veld



3 ontstaan van een bandenpatroon



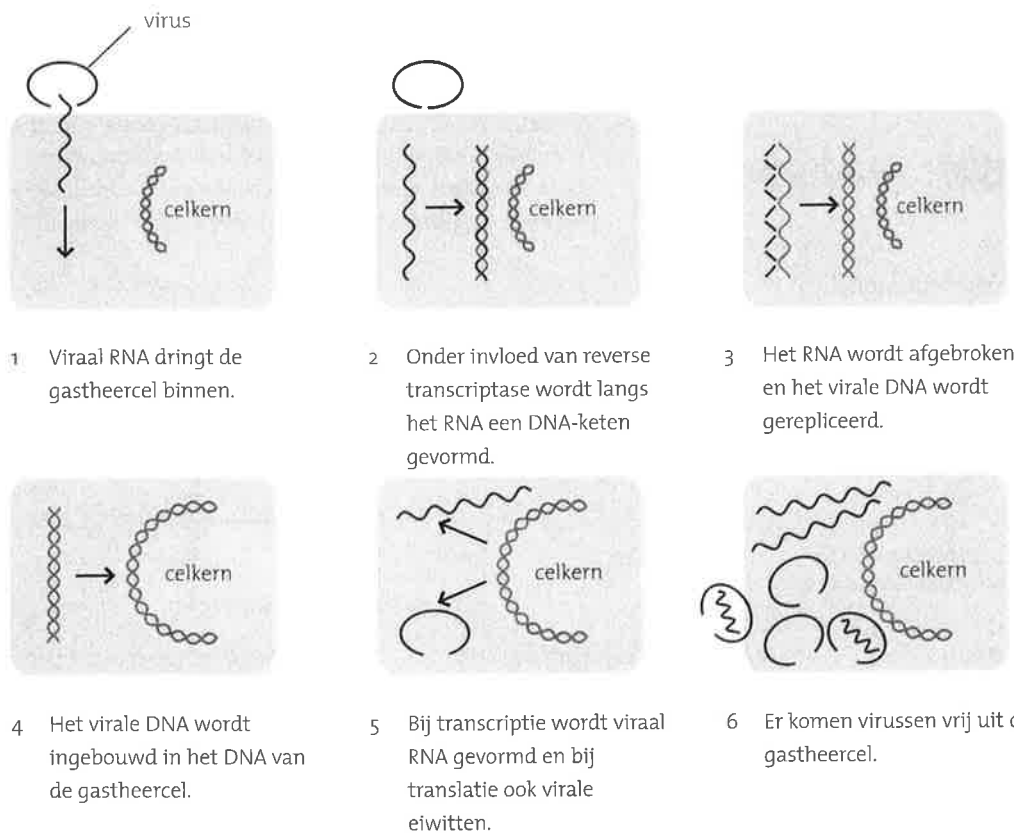
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

- 4 vergelijking van verschillende DNA-profielen.
In laan 1 en 16 is de allelische ladder opgebracht. Deze bevat alle bekende allelen van de onderzochte DNA-fragmenten.

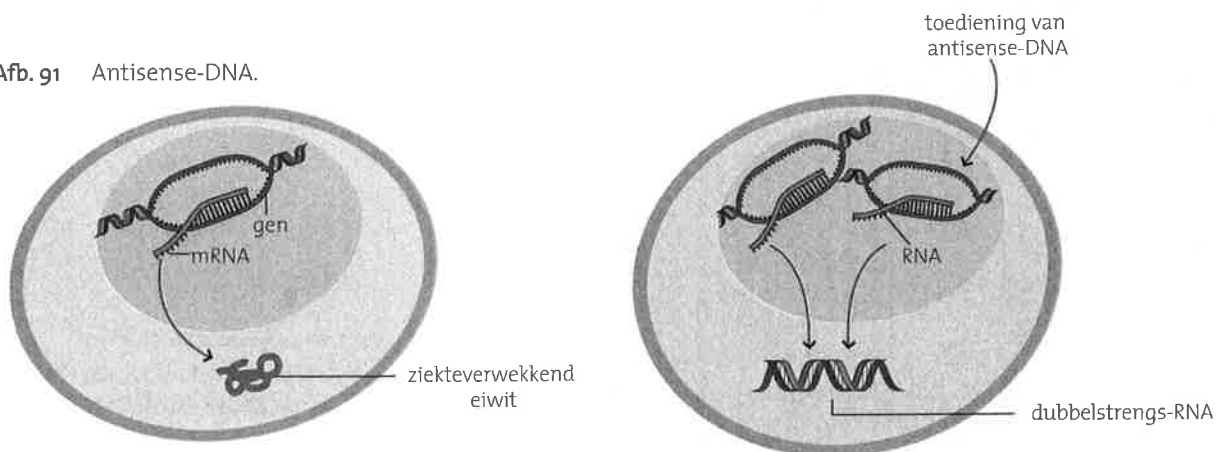
Jit de RNA-moleculen die bij transcriptie langs het ngebouwde DNA-fragment ontstaan, ontwikkelen zich nieuwe virussen. In de ribosomen worden bij translatie ook virale eiwitten gevormd (o.a. capsiden). Virussen die zich op deze manier voortplanten, worden **retrovirussen** genoemd. Voorbeelden van retrovirussen zijn enkele kankerverwekkende virussen en het hiv (Human immunodeficiency Virus) dat aids veroorzaakt.

Men heeft het enzym reverse transcriptase uit retrovirusen gewonnen. Dit enzym wordt in recombinant-DNA-technieken veel gebruikt. Men kan bijvoorbeeld het mRNA isoleren uit cellen die veel van een bepaald eiwit maken. Met behulp van reverse transcriptase kan aan de hand van dit mRNA een DNA-fragment worden gesynthetiseerd. Dit DNA-fragment bevat dan het gen voor de synthese van het gewenste eiwit.

Afb. 90 Het verloop van een infectie door een retrovirus (schematisch).



Afb. 91 Antisense-DNA.



ANTISENSE-DNA

Door middel van restrictie-enzymen en reverse transcriptase is het mogelijk genen te isoleren en vervolgens in te brengen in cellen. Zo kan een gen worden toegevoegd aan een organisme. Maar sommige ziekten worden veroorzaakt doordat in bepaalde organen ziekteverwekkende enzymen worden gesynthetiseerd. In dat geval moet de expressie van een functionerend gen juist worden uitgeschakeld. Dat kan door toevoeging van antisense-DNA. Bij deze techniek wordt een kopie gesynthetiseerd aan het gen dat de code bevat voor het ziekteverwekkende enzym. De kopie is identiek aan het origineel, alleen liggen de stikstofbasen precies in de omgekeerde positie (van 3' naar 5' wordt van 5' naar 3'). Dit gekopieerde gen wordt ingebracht in het zieke orgaan.

Zowel langs het originele gen als langs de kopie vindt transcriptie plaats. Het RNA dat langs beide genen ontstaat, is complementair. Als dit RNA op weg naar de ribosomen met elkaar in aanraking komt, ontstaat door basenparing dubbelstrengs-RNA (zie afbeelding 91). Langs dubbelstrengs-RNA kan geen translatie plaatsvinden. Het functionerende gen is dan uitgeschakeld. In de bloementeel heeft men op deze manier de synthese van minieme hoeveelheden kleurstoffen in de kroonbladeren kunnen uitschakelen, waardoor vaalwitte bloemen hagelwit van kleur worden (zie afbeelding 92). Naar de toepassingsmogelijkheden van deze techniek bij de mens wordt volop onderzoek gedaan. Men hoopt hiermee allerlei vormen van kanker, auto-immuunziekten (multiple sclerose), ziekten veroorzaakt door virussen (aids) en Alzheimer effectief te kunnen bestrijden.

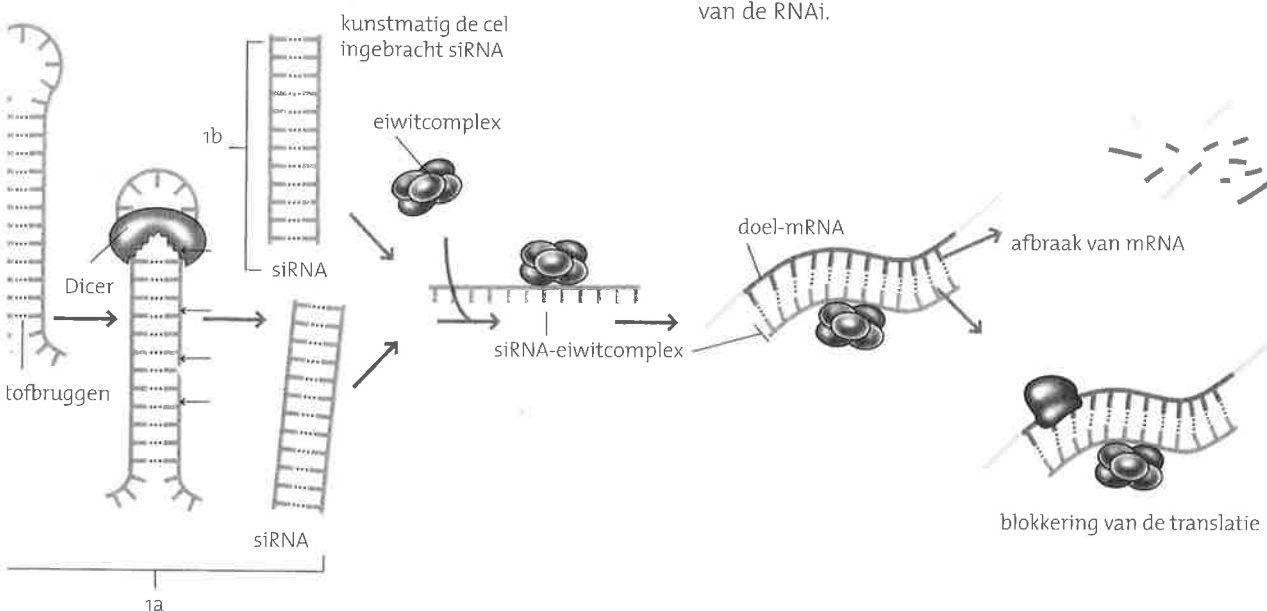
fb. 92 Chrysanten.



oorspronkelijke kleur

2 kleur met antisense-DNA

Afb. 93 Twee verschillende methoden van modificatie van de RNAi.



door de cel opgenomen gemodificeerde retrovirussen zorgen voor productie van haarspeld-RNA's en het enzym Dicer knipt de dubbelstrengs-siRNA-sequentie uit het haarspeld-RNA of: korte stukjes gesynthetiseerd dubbelstrengs-RNA (siRNA) worden de cel ingebracht een eiwitcomplex bindt zich aan de siRNA-streng die complementair is aan het doel-mRNA het 'siRNA-eiwitcomplex' bindt zich aan het doel-mRNA het doel-mRNA wordt door het 'siRNA-eiwitcomplex' in stukken geknipt of translatie van het doel mRNA wordt voorkomen in rusten

MODIFICATIE VAN DE RNA-INTERFERENTIE

In basisstof 5 heb je geleerd dat RNA-interferentie een rol speelt bij de regulatie van de genexpressie. Door kunstmatig specifieke stukjes haarspeld-RNA de cel in te brengen (of retrovirussen het haarspeld-RNA te laten vormen) kan de expressie van een bepaald gen worden stilgelegd (gene silencing). Omdat RNAi ook van nature in cellen voorkomt, wordt bij het bewust de cel binnenbrengen door de mens van siRNA-moleculen wel gesproken van **modificatie van de RNAi** (zie afbeelding 93). De kunstmatige stukjes RNA bevatten een sequentie van het mRNA dat uitgeschakeld moet worden. Deze korte stukjes RNA noemt men in geval van modificatie van de RNAi, short interfering RNA's (siRNA's). Het lijkt een veelbelovende methode om op een snelle manier de functie van genen in kaart te brengen (zie afbeelding 94).

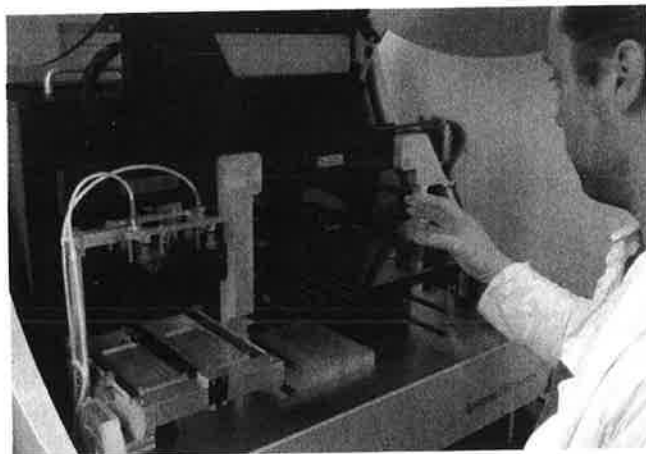
Dit biedt met name perspectieven voor de medische wetenschap.

Er zijn met de modificatie van RNAi al successen geboekt met de vernietiging van mRNA van het poliovirus, waardoor menselijke cellen ongevoelig bleken voor infectie met dit virus. RNA-interferentie blijkt ook in staat het aidsvirus krachtig te remmen in menselijke cellen. De ontwikkelingen van deze methoden zijn in volle gang. Er zijn bij deze methode nog wel moeilijkheden te overwinnen zoals het vinden van manieren om het si-RNA de cel in te krijgen. Door genetisch gemodificeerde virussen toe te dienen die kunnen zorgen voor een constante specifieke siRNA-productie, probeert men dit probleem weer te omzeilen (zie afbeelding 94).

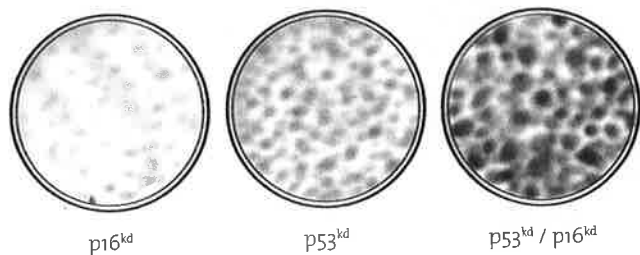


OB

OPDRACHT 16 EN 17 BLZ. 14



- 1 Een paar zoemende robots en een reeks glazen plaatjes vormen de 'RNA-stoorzenderfabriek' waarmee Amsterdam hoge ogen gooit. (NKI-ALZ)



- 2 Door verschillende genen zacht te zetten, konden de NKI-onderzoekers achterhalen welke genen betrokken zijn bij tumorgroei. Uit de afgebeelde celkolonies blijkt dat cellen waarvan de genen p53 en p16(kd) 'zacht' zijn gezet meer tumoren vormen. Dat betekent dat behalve p53 ook p16(kd) betrokken is bij kanker. (NKI-ALZ / *Nature*)



Modificatie van de RNAi' werkt nu ook bij mensen

Amsterdamse onderzoekers hebben een nieuwe methode geperfectioneerd om in een mum van tijd de functie van grote open menselijke genen te achterhalen. 'Een zeer enthousiast' is hoogleraar René Bernards van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) erover. Eindelijk, eindelijk, eindelijk is het Bernards en zijn collega's lukt om 'modificatie van de RNAi' die tot nu toe alleen werkte bij wormpjes, fruitvliegjes en gistcellen, ook toe te passen op mensen. Daar zat de wetenschap al zes jaar lang om te springen. De techniek in kwestie, 'modificatie van de RNA-interferentie', is namelijk in een paar jaar tijd gegroeid tot hoeksteen van het genetisch onderzoek.

Het probleem is echter dat modificatie van de RNA-interferentie niet zonder meer werkt bij mensen. Zoogdiercellen reageren heftig. Stop er dubbelstrengs-RNA in, en plegen zelfmoord. Met heel korte stukjes stoorzender-RNA lukt het wél. Maar die hebben weer het nadeel dat ze heel snel worden opgeruimd, zodat het effect van korte duur is.

Doorbraak kwam in 2002 – in Amsterdam. NKI-gastonderzoeker Reuven Yizvi kwam toen op het idee om de cel voor stoorzender-RNA te laten maken. Met

behulp van omgebouwde retrovirussen begon Agami slijtjes DNA in de cel in te bouwen, die zogeheten 'haarspeld-RNA' maakten. Dat zijn stukjes RNA die als een haarspeld zitten omgevouwen. Net als 'echt' dubbelstrengs-stoorzender-RNA zet het haarspeld-RNA het alarm van de cel aan. De ontdekking sloeg in als een bom.

Duizenden onderzoeksgroepen maken inmiddels gebruik van de techniek, en Agami's haarspeldartikel is in anderhalf jaar tijd al meer dan vijfhonderd keer geciteerd.

Nu zetten Bernards en collega's de volgende grote stap. Bernards is erin geslaagd van de techniek met het haarspeld-RNA een groot-schalig fabrieksproces te maken. De Amsterdammers hebben niet minder dan 7914 menselijke genen zachter gezet, door gebruik te maken van 23 742 stukjes haarspeld-RNA.

Het experiment ziet er in het echt trouwens minder ontzagwekkend uit dan de leek misschien denkt. De onderzoekers lieten veruit het grootste deel van de duizenden laboratoriumhandelingen uitvoeren door robots. En in plaats van enorme rekken reageerbuizen of eindeloze rijen petrischaaltjes vonden de experimenten plaats in 'wellplaten', kleine glazen

schijfjes met deukjes waarin druppeltjes vloeistof passen. 'Het is natuurlijk niet een experiment dat je even op een zondagmiddag doet,' zegt Bernards. 'Maar toen we de productielijn eenmaal gaande hadden, was het onderzoek zelf in twee maanden gedaan.'

Bernards is optimistisch over het vervolg. Wie eenmaal weet welke genen wat doen, kan allerlei nieuwe medicijnen bedenken. Als voorbeeld noemt Bernards het succesverhaal van Glivec tegen chronische myeloïde leukemie (CML). Glivec is een echt 'moleculair medicijn', gericht op één eiwit. Het middel is nog nieuw, maar de eerste klinische resultaten suggereren dat Glivec bij een groot aantal CML-patiënten het aantal abnormale bloedcellen vermindert en bij sommige patiënten het bloed zelfs helemaal normaliseert.

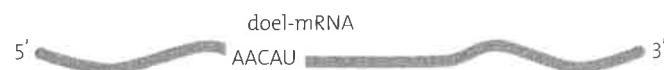
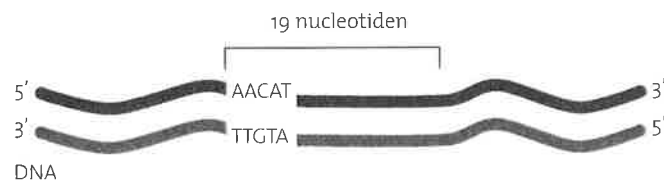
'Daar zie je hoe CML door één middel bijna geheel onder controle wordt gebracht,' zegt Bernards. 'Je zult zien dat er steeds meer van dit soort middelen komen. Momenteel geldt de vuistregel dat de kans om kanker te overleven jaarlijks met een half procent stijgt. De komende jaren zul je zien dat er in die stijging een versnelling plaatsvindt.'

trien Berns, Mariëtte Hijmans, Jasper Mullenders, René Bernards
al: A large-scale RNAi screen in human cells identifies new
nponents of the P53 pathway. In: Nature, Vol. 428, 431-437.

verkt naar: VPRO/wetenschap/Noorderlicht/Maarten Keulemans

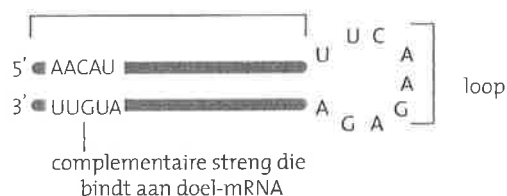


Het leukemiemedicijn Glivec: eerste van een hele generatie nieuwe middelen? (Novartis)



haarspeld-siRNA

19 nucleotiden



- 4 DNA-sequentie van een gen waarvan de basenvolgorde bekend is met bijbehorend doel-mRNA en haarspeld-siRNA.

GENTHERAPIE

Het genezen van ziekten door het toevoegen of uitschakelen van genen staat nog in de kinderschoenen. Als deze technieken uitvoerbaar blijken te zijn, kunnen ze ook worden toegepast om ongewenste eigenschappen te corrigeren. Daarom worden er voortdurend **ethische vragen** gesteld: welke toepassingen zijn nog net toelaatbaar en welke niet meer?

Het moment waarop de techniek wordt toegepast, maakt daarbij een groot verschil.

In deel 4 vwo is ter sprake gekomen welke dilemma's een rol kunnen spelen bij pre-implantatiediagnostiek (PID). In tabel 3 zijn enkele toepassingsmogelijkheden met hun perspectieven en grenzen weergegeven. In verrijkingstof 3 kun je een standpunt bepalen naar aanleiding van een concreet voorbeeld.

Tabel 3 Toepassingsmogelijkheden van gentherapie.



OB

OPDRACHT 18 EN 19 BLZ. 15

Toepassingsmogelijkheden	Diagnostiek/Therapie	Perspectieven/Grenzen
Selectieve abortus (prenatale gendiagnostiek)	Opsporing van een ziektegen in het erfelijk materiaal van een ongeboren kind. Blijkt het DNA aangedaan, dan kan abortus worden overwogen.	Deze methode wordt toegepast als de moeder ouder is dan 35 jaar of als in de familie een ernstige erfelijke aandoening voorkomt.
Selectie vóór de zwangerschap (pre-implantatiegendiagnostiek, PGD)	Genetische test van het ivf-embryo in het laboratorium. Embryo's worden alleen geïmplantéerd als ze vrij zijn gebleken van het defecte gen.	Deze vorm van selectie is in Nederland toegestaan, maar wordt uitsluitend in Maastricht bedreven. Selectie vindt in de praktijk alleen plaats op ernstige medische afwijkingen, maar in de wet is die beperking nog niet opgenomen. Een rapport van de Gezondheidsraad wordt als bindende richtlijn beschouwd.
Een genezende DNA-injectie (somatische gentherapie)	Patiënten met een erfelijke ziekte krijgen een intact gen in hun zieke cellen ingespoten.	In talloze klinische onderzoeken geprobeerd, maar vooralsnog met gering succes.
Een kopie uit de reageerbuis (klonen)	Kweken van een genetisch identieke kopie van een mens.	Technisch waarschijnlijk haalbaar, maar wettelijk verboden. De methode heeft geen enkel therapeutisch nut. Wel is een bijbehorende techniek – het overplaatsen van een celkern in een andere eicel – bruikbaar om DNA dat buiten de celkern ligt, kwijt te raken. Ook in dat DNA kunnen ziekten zitten.
Reparatie van bevruchte eicellen (kiembaangentherapie bij erfelijke ziekten)	Een defect gen wordt al in de bevruchte eicel uitgewisseld tegen een intact gen. Het zo gecorrigeerde embryo wordt in de moeder geïmplantéerd.	Volgens de meeste genexperts veel eenvoudiger dan de somatische gentherapie. Wettelijk echter verboden, want de verandering in het erfelijke materiaal zou ook aan de nakomelingen van het behandelde embryo worden doorgegeven.
Erfelijke preventie (uitschakelen van risicogenen)	Genen die de kans op ziekten als kanker, vetzucht of astma verhogen, worden uitgeschakeld vóór de implantatie in de baarmoeder.	Eveneens verboden. Bovendien is het onzeker of zulke ingrepen in het erfelijk materiaal mogelijk zijn zonder dat tegelijkertijd andere gebeurtenissen in het lichaam worden beïnvloed.
Schild tegen ziekten (inbouwen van resistentiegenen)	Een gen dat beschermt tegen een ziekte (bijv. aids) wordt aangebracht in het DNA van een bevruchte eicel.	Met deze eveneens verboden methode zou een beslissende stap in de richting van eugenetica worden gezet. Niet alleen dragers van een ziekte- of risicogen zouden ermee kunnen worden behandeld, maar in principe iedereen.
Übermensch uit het laboratorium (genetische optimalisering)	Theoretisch zijn ook eigenschappen als intelligentie, agressiviteit en schoonheid genetisch te veranderen.	Met deze vorm van 'manipulatie' zou de deur naar het genetisch ontwerpen van mensen openstaan. Voorlopig is de wetenschap er nog niet toe in staat. Hoe de genen de complexe eigenschappen van mensen sturen, is onbekend.