

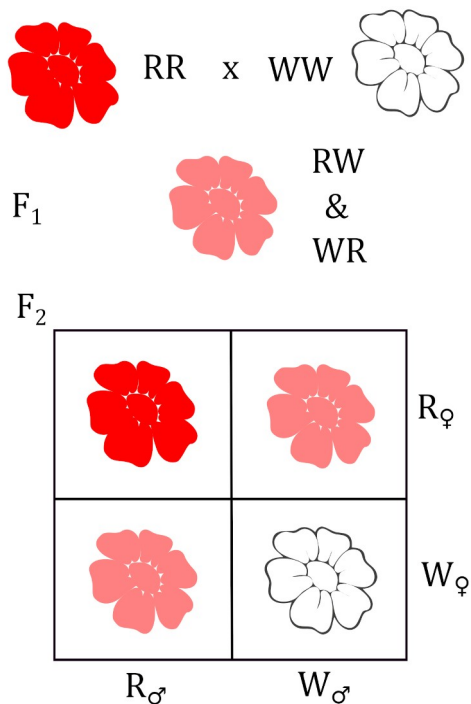
Hoe DNA het leven op aarde bepaalt

Piet Tutelaers

Alle organismen op onze aarde bestaan uit één of meerdere cellen. Elke cel bevat een identieke kopie van het DNA. Dit DNA kunnen we beschouwen als een encyclopedie met recepten voor het aanmaken van eiwitten. De fysieke eigenschappen van de cellen wordt door deze eiwitten bepaald. Een spiercel heeft immers andere functies dan een zenuwcel en dus ook andere eiwitten die voor dat verschil moeten zorgen. Hoe de organismen met cellen die een kern bevatten, de eukaryoten, het DNA gebruiken om hieruit eiwitten te synthetiseren is een interessant maar ook complex verhaal. Sinds de ontdekking van DNA in 1953 door Watson en Crick is de kennis hierover enorm toegenomen en zit tegenwoordig in het basispakket van het biologieonderwijs op de middelbare school. In mijn tijd werden de wetten van Mendel behandeld maar over DNA werd nog niets verteld. Via de enorme hoeveelheid informatie die beschikbaar is op internet heb ik geprobeerd uit te leggen hoe DNA gebruikt kan worden om van een bevruchte eicel een volgroeid organisme te maken. Technische details en moeilijke termen heb ik zo veel mogelijk weggelaten zodat de nadruk meer komt te liggen op de principes. Hopelijk is het daardoor voor iedere hobby bioloog te begrijpen.

Mijn dank aan Marc Kolle voor de hulp die hij heeft geboden bij het maken van enkele figuren.

De tuinerwten van Mendel



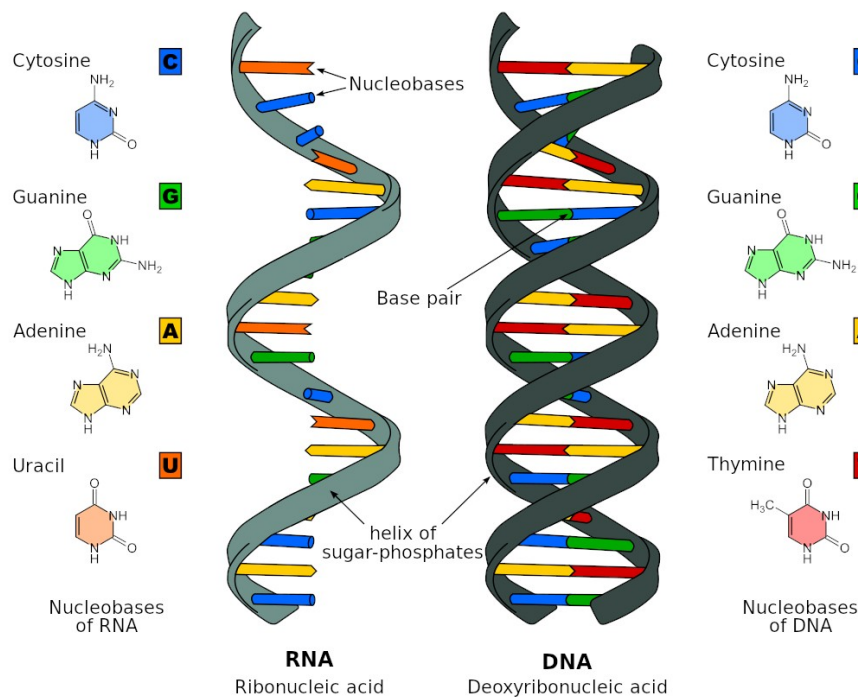
Afbeelding 1: Mendels kruisingsproeven. Mendel gebruikte voor zijn proeven de tuinerwt waarbij de eerste generatie dezelfde kenmerken heeft als één van de ouders. Zo'n kenmerk noemen we dominant en het andere kenmerk recessief. Later ontdekte men soorten zoals de Nachtschone (*Mirabilis jalapa*) waarbij tussenvormen bestaan, in dit geval roze bloemen. De kruistabel geeft aan welke kenmerken ontstaan in de F2 generatie bij kruising met planten uit de F1 generatie (naar FAST)

Mendel wordt beschouwd als de grondlegger van de genetica. Zijn publicatie *Versuch über Pflanzenhybriden* uit 1866 is lange tijd in de vergetelheid geraakt. Pas rond 1900 is door toedoen van onze landgenoot Hugo De Vries en twee andere biologen zijn publicatie uit 1866 op waarde geschat en in ere hersteld.

Johann Mendel is geboren op 22 juli 1822 als zoon van een boer uit Heinzendorf in Moravië op de grens van Tsjechië en Polen in die tijd deel uitmakend van Oostenrijk. Zijn vader pachtte hier een boerderij en moest hiervoor in ruil herendiensten verrichten waardoor ze het niet breed hadden. Desondanks mocht Johann naar het gymnasium in Troppau. Door een ongeval van zijn vader werd hij genoodzaakt om via het geven van privaatlessen geld te verdienen om zijn studie en levensonderhoud te bekostigen. Een van zijn leraren had goede contacten met het St-Thomasklooster in Brünn en adviseerde hem om daar voor priester te gaan studeren. Op 18 oktober 1843 werd hij in de Augustijnenorde ingeschreven onder de naam Gregor. Na zijn inwijding tot priester in 1847 werd hij aangesteld als zielzorger maar omdat hij zich het leed van anderen te veel aantrok, werd hij leraar op het gymnasium te Znaim, 50 km van Brünn het tegenwoordige Brno in Tsjechië. Hier gaf hij les in de laagste klassen in Griekse, Latijnse en Duitse literatuur en wiskunde. Hij mocht van het klooster gaan studeren aan de universiteit van Wenen om zo een hogere leraarsbevoegdheid te krijgen. Dat is uiteindelijk mislukt maar hier krijgt hij wel onderwijs in biologie, wiskunde en natuurwetenschappen. Hierna wordt hij leraar op een Technische Hogeschool in Brünn waar hij natuurkunde doceerde.

De mens heeft al sinds lang planten en dierenrassen gekruist om nakomelingen te krijgen die betere of meer gewenste resultaten gaven. Moravië was een streek waar veel werd geëxperimenteerd met het telen van appelrassen en het fokken van schapen. Er werd op een bepaald moment een wetenschappelijk genootschap opgericht, de Naturforschender Verein (1849), die zich tot doel stelde om de kennis omtrent rasverbetering te onderzoeken en te verbeteren. Dat de jonge Mendel zich voor deze materie gaat interesseren komt dus niet uit de lucht vallen. Met toestemming van zijn superieuren kan hij in de kloostertuin van 7 bij 35 meter

Tussen 1856 en 1865 heeft hij onafgebroken geëxperimenteerd met



Afbeelding 2: Vorming van RNA uit het DNA.

Een DNA helix bestaat uit een tweetal in elkaar gedraaide strengen die door basenparen (nucleotiden) met elkaar verbonden zijn. Bij elke C (blauw) komt een G (groen) en bij elke A (geel) een T (rood). In de rechterkolom staan de chemische namen met hun structuurformules. Na splitsing van het DNA in het RNA blijven de basen van één van de strengen over. Deze streng noemt men de coderende streng, de andere streng de matrijsstreng of sjabloonstreng. Ze vormen elkaars complementen, uit de ene streng kan hierdoor de andere streng eenvoudig worden bepaald. Er is echter een complicatie, Thymine (rood) verandert bij het RNA in Uracil (oranje).

©Spunk (CC by SA 3.0).

verschillende variëteiten van de tuinerwt (*Pisum sativum*). Deze erwten planten zich voort via zelfbestuiving zodat het kruisen hiermee praktisch goed uitvoerbaar is. Voor het realiseren van een kruisbestuiving verwijderde hij de onrijpe stuifmeeldraden en bestoof de bloem met het stuifmeel van rijpe meeldraden uit een andere bloem. Negen jaar lang heeft hij zo vele kruisingen doorgevoerd en vastgelegd welke kenmerken de nieuwe generatie planten hadden. In 1865 presenteerde hij zijn resultaten aan het Historisch Genootschap van Brünn en publiceerde zijn *Versuch über Pflanzenhybriden* in 1866 in de verslagen van dit genootschap. De publicatie wordt naar voraanstaande wetenschappers gestuurd maar tot zijn teleurstelling krijgt zijn artikel weinig aandacht. Darwin, een leeftijdsgenoot, heeft hoogstwaarschijnlijk toegang gehad tot deze Duitse publicatie. Hij kon Duits lezen maar was geen held in wiskunde getuige deze uitspraak van hem op internet 'Mathematics in biology is like a scalpel in a carpenter's shop – there is no use for it. Mogelijk heeft Darwin hierdoor de publicatie van Mendel niet op waarde weten in te schatten.

Wat leverde de experimenten met de tuinerwten aan nieuwe feiten op over overerving? Door twee raszuivere planten die in één kenmerk verschillen, bijvoorbeeld rode en witte bloemen van de Nachtschone (*Mirabilis jalapa*), met elkaar te kruisen krijgen we nakomelingen, de F_1 generatie, met allemaal dezelfde roze bloemen (zie afbeelding 1). Als we deze eerste generatie nakomelingen onderling kruisen dan levert dat planten op met verschillende uiterlijke kenmerken, het zogenaamde fenotype. Dit resulteert in planten met een verhouding rode, roze en witte bloemen van 1:2:1, waaruit we de conclusie kunnen trekken dat erfelijke eigenschappen, in de figuur aangeduid met de letters R voor rode bloemen en W voor witte bloemen, zich niet mengen zoals bij verf wat men voorheen dacht, maar dat de nakomelingen de erfelijke kenmerken van hun ouders ongewijzigd meekrijgen. Met RR en WW geven we aan dat een plant het kenmerk rode bloemen respectievelijk het kenmerk witte bloemen zowel van de vader (stuifmeel aangeduid met ♂) als van de moeder (eicel in het vruchtbeginsel aangeduid met ♀) heeft meegekregen. Met RW geven we aan dat de plant het kenmerk rode bloemen van vader en witte bloemen van moeder heeft en met WR net andersom.

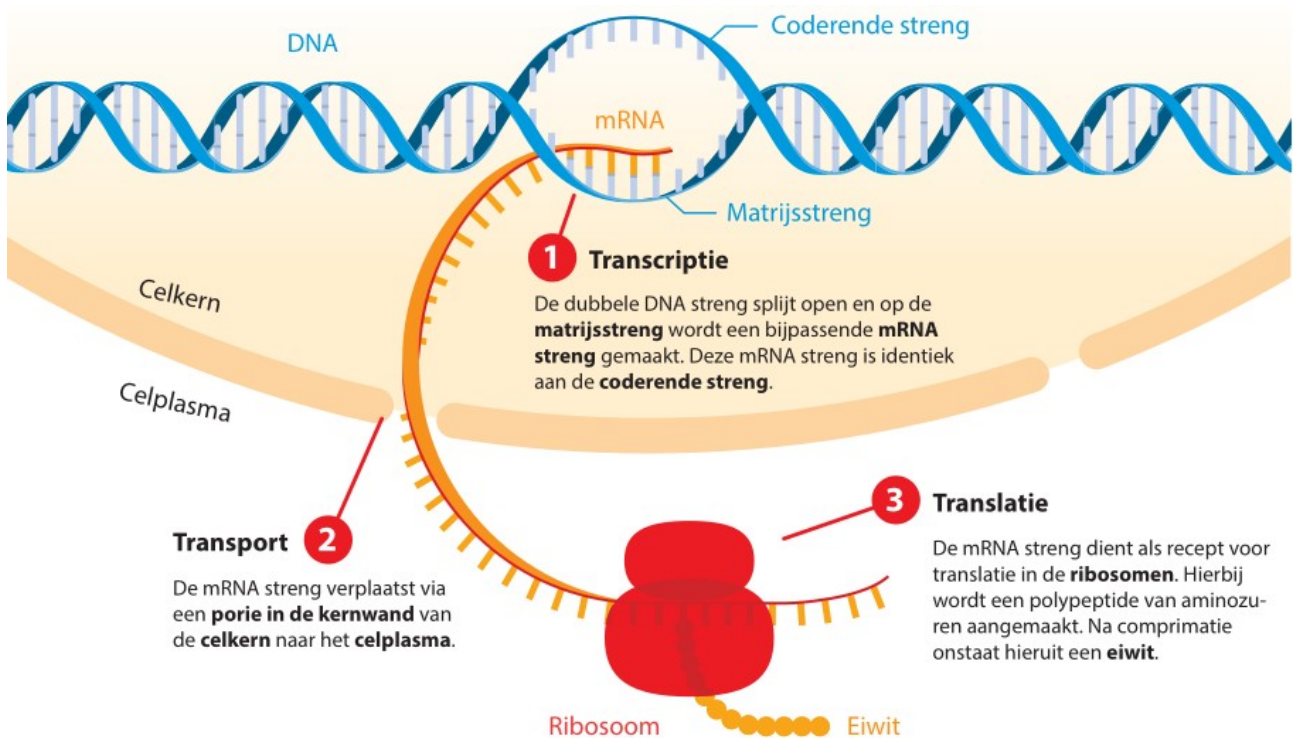
Over Mendel bestaat een uitgebreide literatuur en een interessante website (www.mendelweb.org).

De fruitvliegjes van Morgan

Na 1900 komt de kennis over genetica in een stroomversnelling. Door de Deen Wilhelm Johannsen wordt in 1905 de term gen geïntroduceerd om hiermee het stukje erfelijk materiaal aan te duiden waarmee een kenmerk van Mendel wordt gerealiseerd. Door experimenten met fruitvliegjes van de Amerikaan Thomas Hunt Morgan komen we te weten dat het erfelijk materiaal wordt opgeslagen in chromosomen. De chromosomen in de speekselklieren van *Drosophila melanogaster* zijn extra groot en daardoor zichtbaar met een microscoop. De chromosomen komen in paren van twee, één afkomstig van de moeder en de ander van de vader. Deze paren zijn homolog wat wil zeggen dat elk chromosoom op dezelfde positie een variant van hetzelfde gen heeft. Zo'n variant noemen we een allel. Fruitvliegjes hebben 4 paar chromosomen waarvan één paar de zogenaamde geslachtschromosomen zijn. Bij een vrouwtje aangeduid met XX en bij het mannetje met XY. Deze mannelijke geslachtschromosomen zijn niet homolog. Door delen van het chromosoom te bestralen kan bepaald worden welk deel van het chromosoom verantwoordelijk is voor bepaalde kenmerken in het fenotype.

Dubbele helix

In 1953 lukt het twee jonge onderzoekers, Watson en Crick, om de chemische structuur van DNA te achterhalen. Ze maken hierbij dankbaar gebruik van een röntgenfoto gemaakt door Rosalind Franklin. Zij heeft in Parijs geleerd hoe je met röntgen foto's de kristal structuur van chemische stoffen kunt blootleggen. Terug gekomen in Londen waar ze een baan had op het Kings College kwam ze op het idee om deze techniek toe te passen op een stukje DNA. Dankzij deze foto konden Watson en Crick de chemische structuur van DNA bepalen.



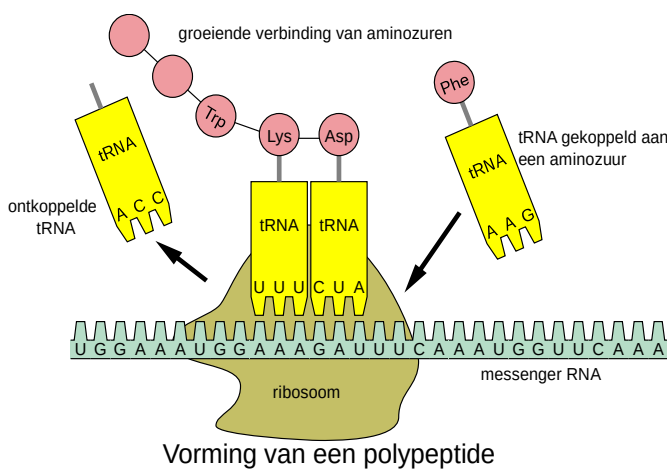
Afbeelding 3: Transcriptie en translatie van de DNA code van een gen (©Marc Kolle).

DNA staat voor het Engelse woord **D**eoxyribonucleic acid (Nederlands desoxyribonucleïnezuur). Het is een zeer langgerekt molecuul bestaande uit verbindingen van vier verschillende nucleotiden namelijk adenine, thymine, guanine en cytosine afgekort met de letters A, T, G en C. Deze verbindingen zitten opgesloten in een dubbele helix gevormd door andere chemische verbindingen. In afbeelding 2 is een stukje DNA getekend. De nucleotiden worden hier voorgesteld met twee soorten gekleurde balkjes: geel (A) rood (T) en blauw (C) groen (G). Andere nucleotide verbindingen komen in het DNA niet voor. De verbindingen in deze balkjes worden gevormd door zogenaamde waterstofbruggen en kunnen omdat ze niet sterk zijn onder invloed van een enzym open gespleten worden zodat twee complementaire DNA strengen ontstaan. Door één van deze twee DNA strengen te gebruiken als matrijs (sjabloon) kan het RNA-polymerase enzym hiervan een complementaire kopie aanmaken die identiek is aan de DNA streng die aan deze matrijs vastzit, de coderende streng. Tijdens dit kopiëren wordt een RNA-molecuul gecreëerd. Daar waar zich in

de DNA streng tegenover een adenine een thymine nucleotide bevindt, ontstaat in het RNA molecuul een uracil nucleotide die ten opzichte van thymine in de chemische structuurformule een H₂C groep minder heeft. Na het uitlezen van de DNA matrijsstreng smelten de twee opengespleten DNA strengen weer samen. Er bestaan op YouTube verschillende animaties die dit gecompliceerde proces aanschouwelijk proberen te maken. De Engelstalige visualisatie (www.youtube.com/watch?v=Y1OqI3PQwjo) geeft een goed en begrijpelijk beeld van de transcriptie van een gen uit het DNA¹.

DNA moleculen kunnen erg lang zijn en om ze in de kern van een cel te laten passen worden ze zeer compact opgerold. Zo'n opgerold DNA is het eerder genoemde chromosoom. Genen zijn aaneengesloten stukken DNA die de code bevat voor het aanmaken van eiwitten die nodig zijn om een cel de functie te geven die het nodig heeft. Door het DNA open te splijten kan de code van een gen worden uitgelezen (transcriptie). Dat uitlezen gebeurt in de celkern onder invloed van chemische stoffen die daar aanwezig zijn. Vervolgens wordt het stukje RNA dat hoort bij het gen via kleine poriën in de kernwand naar het celplasma getransporteerd en heet dan mRNA (de m van messenger – boodschapper). Hier wordt door de daar aanwezige ribosomen het mRNA omgezet naar een eiwit (translatie). In afbeelding 3 wordt dit hele proces schematisch weergegeven.

Van mRNA naar eiwit



Afbeelding 4: Principe werking van translatie.

De ribosomen genereren uit het mRNA (m van het Engelse messenger - boodschapper) een polypeptide van aminozuren. Na opvouwing levert dat een eiwit op dat gebruikt kan worden als bouwsteen voor een lichaamsdeel. Het eiwit kan ook dienen voor de regulatie van andere gen expressies in dezelfde of in andere cellen. Het ribosoom leest codon voor codon. Elk codon bestaat uit drie aaneensluitende basen, hier aangegeven met de letters A, C, G en U. Het anticodon bestaat uit de drie overeenkomende complementaire basen, dus U, G, C en A. Met dat anticodon kan een tRNA (t van het Engelse transfer) zich hechten aan een bijbehorende aminozuur (zie tabel 1). Dit aminozuur wordt door het ribosoom uit het tRNA verwijderd en aan de groeiende verbinding

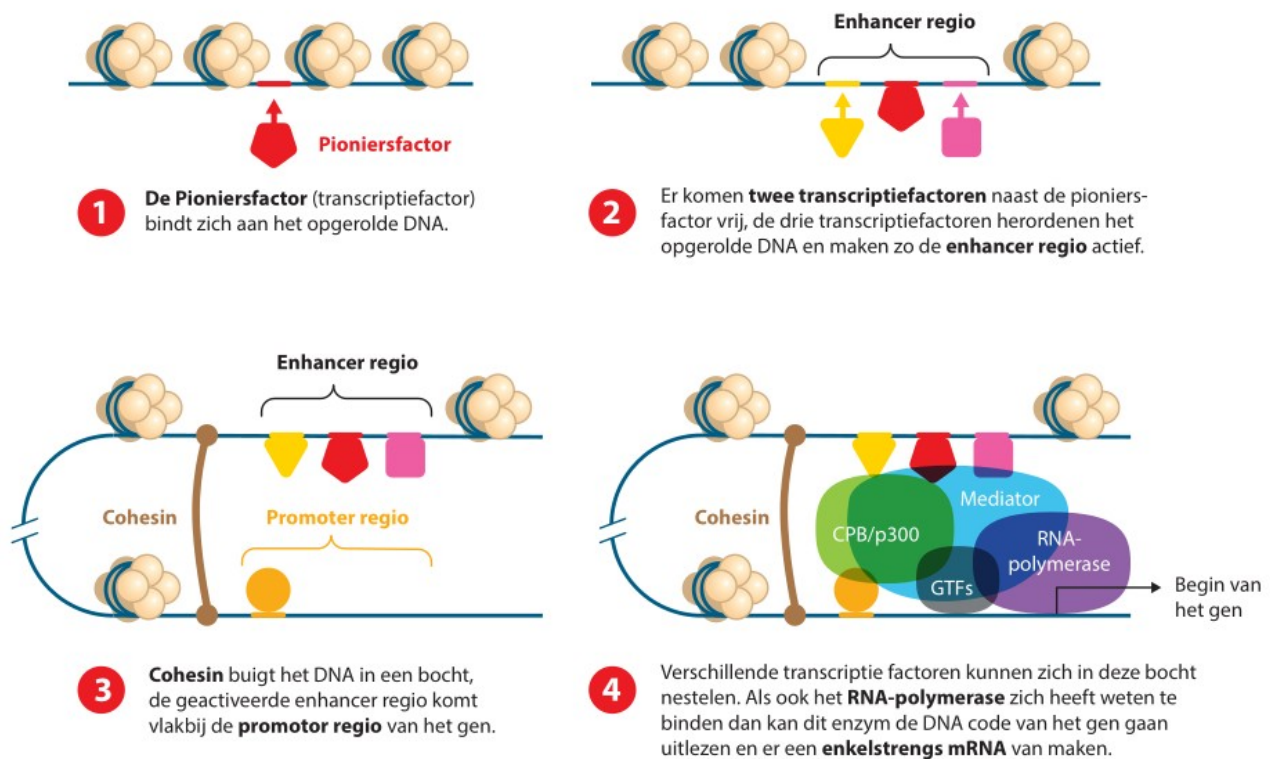
van aminozuren geplakt. Het ontkoppelde tRNA zoekt in het celplasma naar een bijpassend aminozuur om dat te kunnen aanbieden in een volgende ronde. © Boumphreyfr (CC BY-SA 3.0)

Eiwitten zijn lange moleculen bestaande uit een aaneenschakeling van aminozuren. We kennen 500 verschillende aminozuren en 20 hiervan komen in de natuur voor bij plant en dier. Meercellige organismen komen aan hun aminozuren door het eten van eiwitten en door deze vervolgens af te breken. Sommige aminozuren kunnen ook aangemaakt worden door de organismen zelf. We kunnen de letters A, T, C en G uit het DNA beschouwen als de cijfers 0, 1, 2, 3 uit het viertallige getalstelsel en kunnen hiermee vier verschillende aminozuren aanwijzen. Om alle 20 bestaande aminozuren te kunnen coderen hebben we drie cijfers nodig, immers met twee cijfers kunnen we er slechts 16 (4²) aanwijzen. Met een triplet van drie letters (codon) kunnen we 64 (4³) aminozuren selecteren.

De ribosomen in het celplasma lezen van het mRNA een codon, bepalen welk aminozuur daarbij hoort, lezen het volgende codon, bepalen weer wat voor aminozuur daarbij hoort. De twee aminozuren worden aan elkaar geplakt en hierna kan het eerste aminozuur worden vrijgegeven en het volgende codon worden gelezen. Op deze manier kan het hele gen codon voor codon worden uitgelezen en vertaald naar een eiwit (zie afbeelding 4). In het celplasma bevinden zich stukjes tRNA (t van transfer). Deze tRNA's worden door de ribosomen gebruikt om te bepalen welk aminozuur bij een codon hoort. Het tRNA heeft twee kanten, aan de ene kant zit het anticodon (het complement van het codon) en aan de andere zijde het daarbij behorende aminozuur. Het zijn de puzzelstukjes die de ribosomen nodig hebben om het uitgelezen codon te koppelen aan het gewenste aminozuur. Tabel 8 op pagina 8 bevat een overzicht van de tRNA puzzelstukjes en de aminozuren die er mee corresponderen. Er is ook een start (AUG) en meerdere stop codons (UAA, UAG en UGA).

1 Zie www.youtube.com/watch?v=Qaw2BcAEH0w voor hoe je Nederlandstalige ondertiteling aan kunt zetten.

Regulatie van de transcriptie



Afbeelding 5: Regulatie van de transcriptie (naar Schaffner) (©Marc Kolle).

In 2003 is het resultaat van het menselijk genoom project gepubliceerd. Hierin werd voor het eerst al ons DNA in kaart gebracht. Het aantal genen die coderen voor eiwitten waarmee ons lichaam is samengesteld werd op een teleurstellend aantal van 20000 geraamd. Wormen hebben hetzelfde aantal en fruitvliegjes ietsje minder namelijk 13000. Het aantal basenparen waaruit onze genen zijn opgebouwd is minder dan 2 procent van de 3 miljard basenparen van ons totale genoom. Er werd naarstig naar een verklaring gezocht. Dragen wij in ons genoom overbodig geworden restanten mee uit ons evolutionair verleden? Men constateerde dat er veel dubblures in ons genoom aanwezig zijn. Maar een experiment met een muis waarbij zo'n dubbel stukje DNA werd weggehaald, bracht snel opheldering. De gekloonde muis kreeg dood geboren jongen. Inmiddels weten we dat het niet coderende deel van ons genoom een belangrijke rol speelt om te bepalen welke genen op elk tijdstip en op elke plaats uitgerold mogen worden en welke niet. Het is de biochemische software van ons bestaan.

Het overgrote deel van ons genoom wordt gebruikt voor de regulatie van onze genen zodat de eiwitten die ze coderen op het juiste moment en op de juiste plaats worden aangemaakt. Genen worden voorafgegaan door landingsplaatsen voor eiwitten die aanwezig zijn in onze cellen of die door transcriptie en translatie worden aangemaakt. Deze eiwitten noemt men transcriptiefactoren en de landingsplaats promotor. De transcriptiefactoren herkennen delen uit de promotor en kunnen zich met hun driedimensionale structuur hieraan vast klampen. Een veel voorkomend herkenningspunt in de promotor is de TATA box, zo genoemd omdat er veel T's en A's in voorkomen. De transcriptiefactor die zich hieraan weet te binden noemen we TBP (**TATA Box Protein**). Nadat deze TBP zich heeft weten te binden, kunnen andere transcriptiefactoren zich aan de nieuwe situatie hechten door hun specifieke 3D structuur. Ze gedragen zich als 3D magnetische puzzelstukjes. Als zich tenslotte ook het RNA polymerase enzym weet te binden dan kan het uitlezen van het gen beginnen. Althans zo gaat het bij de prokaryoten zoals de virussen en de bacteriën.

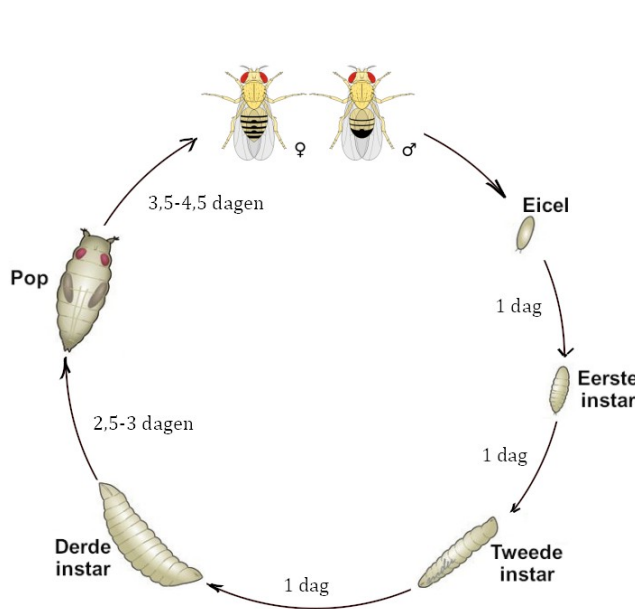
Bij de eukaryoten die beschikken over een celkern is het nog wat ingewikkelder. Naast promoters zijn er ook nog enhancers (versterkers). Dit zijn stukken DNA die zich een eind voor of achter het gen bevinden waarvan ze de transcriptie kunnen beïnvloeden. Enhancers bevatten ook stukken DNA waaraan zich bepaalde transcriptiefactoren kunnen binden. Als de benodigde factoren zich hebben weten te binden dan wordt de enhancer regio in contact gebracht met de promotor regio door cohesin. Dit eiwitcomplex is in staat het chromosoom om te buigen zodat er een lus ontstaat

waarbij enhancer en promoter in elkaars nabijheid komen te liggen. Er kunnen zich nu nieuwe transcriptiefactoren aanhechten zodat er een kluwen ontstaat waar RNA polymerase zich aan weet te binden. Normaal is het DNA strak opgerold op histonen en is de enhancer inactief. Om deze te activeren zijn weer andere eiwitten nodig die pioniersfactoren worden genoemd (zie afbeelding 5). Deze weten zich te binden aan delen van het opgerolde DNA en kunnen er zo voor zorgen dat de enhancer wordt vrijgemaakt zodat transcriptiefactoren zich kunnen binden om zo de enhancer te activeren.

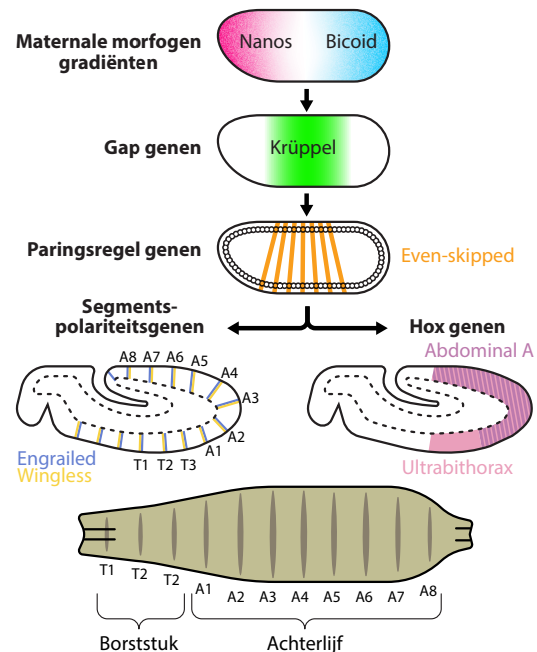
Dat er zoveel factoren aan te pas moeten komen om een transcriptie te starten, is nodig om te voorkomen dat geen ongewenste eiwitten worden aangemaakt die kunnen leiden tot ziektes of andere complicaties. Als de transcriptie geslaagd is dan kan zich het kluwen transcriptiefactoren ontbinden om elders weer een nieuwe kans te zoeken.

Van eicel tot fruitvlieg

Onze kennis over de vorming van een individu uit een eicel, is gebaseerd op experimenten uitgevoerd op zogenaamde modelorganismen. De fruitvlieg (*Drosophila melanogaster*) is populair omdat deze zich snel voortplant en makkelijk te verkrijgen is. Bovendien heeft de fruitvlieg net als de mens een hart, nieren, darmen en hersenen. Ody Sibon, hoogleraar celbiologie aan het Universitair Medisch Centrum in Groningen gebruikt de vliegjes om onderzoek te doen aan Alzheimer. Zij injecteert een embryo van de fruitvlieg met het DNA van een mens die lijdt aan deze ziekte zodat er een generatie fruitvliegen ontstaat met dezelfde ziekteverschijnselen. Door hiermee te experimenteren hoopt ze medicijnen te vinden die de ziekte kunnen genezen.



Afbeelding 6: Levenscyclus van de fruitvlieg.



Afbeelding 7: Vroege patroonvorming bij de fruitvlieg (naar Sanson) (©Marc Kollé).

In afbeelding 6 zien we de ontwikkelingscyclus van de fruitvlieg. Uit de bevruchte eicel ontwikkelt zich een larve (1^e instar) die na vervelling uitgroeit tot een groter exemplaar (2^e instar) en tot het laatste larvestadium (3^e instar). Hierna vervelt de larve en ontstaat een pop. Na een dag of vier hierna komt hieruit een volwassen fruitvlieg te voorschijn.

Op internet zijn diverse video's te vinden die een vertraagde opname laten zien van de ontwikkeling van een bevruchte eicel tot het eerste larvestadium bijvoorbeeld deze korte [video](https://tinyurl.com/2rmju3as) (tinyurl.com/2rmju3as) van professor Eric Wieschaus. In het begin zie je nog weinig aan het uiterlijk van de eicel veranderen omdat alle processen zich in de eicel afspelen. De kern deelt zich maar zonder een membraan aan te maken, de twee nieuwe kernen delen zich op dezelfde manier enzovoorts. Aanvankelijk verspreiden de kernen zich in het celplasma maar in een later stadium zoeken de meeste kernen een plekje aan de binnenkant van de celwand en vormen zo een tweede huid. Na de 13^e cyclus is de hele binnenkant van de eicel met zo'n 6000 kernen bedekt. Er vormt zich dan een kiemhuid (blastula) die zichtbaar is aan de buitenkant. Deze kiemhuid is een samensmelting van de buitenwand van de eicel en de celkernen waaromheen zich intussen een membraan heeft gevormd. Deze kernen maken nu deel uit van zelfstandige cellen, daarvoor was het één cel met meerdere kernen. Ze slaan nu ieder voor zich een eigen weg in en krijgen te horen wat hun toekomstige rol gaat worden. Na de vorming van de kiemhuid verschijnen er plooiën, eentje achter de plek waar de kop zich bevindt en even later eentje onder de buik. Nog weer wat later zie je presegmenten ontstaan op de buik en op een deel van de rug. De

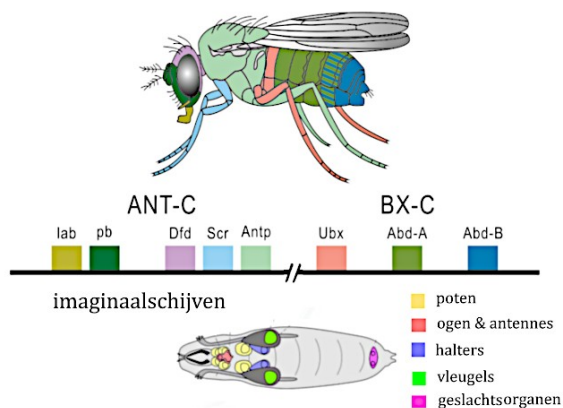
presegmenten op de rug verplaatsen zich dan weer naar de buik en dan is na 24 uur de eerste instar larve geboren. Welke processen zich binnen in de eicel hebben afgespeeld, is helaas niet te zien. Toch is men dankzij slimme experimenten veel te weten gekomen over de genen en de transcriptiefactoren die door deze genen worden aangemaakt bij de ontwikkelingsgeschiedenis van de fruitvlieg.

Tijdens de aanmaak van de eicellen door het vrouwtje van de fruitvlieg worden er regulerende moleculen aan toegevoegd die het ontwikkelingsproces in gang zetten. En er worden ook twee soorten mRNA aan toegevoegd, bicoid en nanos genaamd, die de positionering op de lengteas gaan bepalen. Bicoid komt aan de voorkant en nanos aan de achterkant. Na de bevruchting gaan deze twee mRNA's eiwitten coderen die zich door het celplasma verspreiden en zo voor een eiwit concentratie zorgen. Als men met een zeer dunne pincet een monster van het bicoid eiwit verplaatst van de voorkant naar het midden van de eicel dan ontstaat een larve met twee achterkanten in plaats van één voorkant en één achterkant. Men noemt bicoid en nanos maternale genen. Zij zijn onderdeel van een hele reeks genen die de vroege patroonvorming van de fruitvlieg embryo gaan bepalen. Het volwassen insect bestaat uit veertien segmenten die verschillende functies te vervullen krijgen. Met een kettingreactie aan gen expressies wordt hiervoor de benodigde ruimtelijke ordening opgebouwd.

Door een gen of een combinatie van genen uit te schakelen en vervolgens te bestuderen wat het effect hiervan is op de embryonale ontwikkeling van de eicel komt men te weten waarvoor de genen nodig zijn. Genen worden vaak genoemd naar de mutatie die hierbij optreedt. Zo betekent bijvoorbeeld nanos dwerg, afgeleid van het Spaanse woord hiervoor, om aan te geven dat bij uitschakeling van dat gen een korte, gekrompen larve ontstaat (Lawrence).

De concentratie gradiënten van bicoid en nanos eiwit zijn bepalend voor de gap genen, waaronder Krüppel, die samen de lengteas opdelen in drie grotere delen die overeenkomen met de kop, borststuk en achterlijf van het volwassen insect. Na de gap genen komen de paringsregel genen zoals even-skipped. Deze delen de lengteas vervolgens op in 7 smalle gebieden die we met 1, 3, 5, ..., 11, 13 kunnen nummeren. De even nummers worden nu nog overgeslagen maar worden later ingevuld door de segmentpolariteitsgenen zoals wingless (vleugelloos) en engrailed (ingekeerd) zodat er dan 14 segmenten gedefinieerd zijn: drie voor de kop, drie voor het borststuk en acht voor het achterlijf.

De kiemhuid heeft zich middels plooiingen, verplaatsingen en afsplitsing weten op te delen in een aantal zelfstandig opererende delen. Zo ontstaat uit de plooiing in de buikwand een buisvormig lichaamsdeel waaruit het centrale zenuwstelsel en het maag-darm kanaal worden gevormd. Haeckel heeft rond 1870 de embryonale ontwikkeling van verschillende organismen met elkaar vergeleken. De fase waarin de kiemhuid zich hergroepeert noemde hij gastrulatie afgeleid van het Griekse woord voor darm (gaster). Een eicel krijgt bij de geboorte voldoende voedingsstoffen mee voor de eerste levensfase maar voordat deze voorraad op raakt, dient de larve van de fruitvlieg zelfstandig te kunnen eten anders is deze gedoemd te sterven.



Afbeelding 8: De metamorfose van pop naar volwassen vlieg. In de pop zijn de imaginaalschijven ingetekend. Bij de volwassen vlieg is met kleuren aangegeven welke genen uit het antennepedia cluster (ANT-C) en het bithorax cluster (BX-C) tot expressie komen. Zo is het antennepedia gen (Antp) uit het ANT-C cluster verantwoordelijk voor het tweede segment in het borststuk en het ultrabithorax gen (Ubx) uit het bithorax cluster voor het derde segment van het borststuk.

Voor de vorming van organen, bijvoorbeeld een oog, moeten cellen op de plaats waar deze dienen te verschijnen nauw samenwerken. De cellen beschikken hiervoor over verschillende manieren om met elkaar te communiceren. Zo kan een cel een molecuul verspreiden die opgenomen kan worden door naburige cellen. En cellen kunnen moleculen uitwisselen via direct contact van hun celmembranen. Zo kan een cel buurcellen verzoeken om ook deel uit te gaan maken van hetzelfde orgaan. Cellen kunnen hierop positief reageren als ze competent zijn om deze taak op zich te nemen of kunnen het verzoek afwijzen. Het is een ingewikkeld proces waarbij een grote precisie is vereist, denk maar aan een oog. Als een buurcel het verzoek niet kan inwilligen dan kan de vragende cel besluiten om deze cel dan maar af te laten sterven om zo plaats te maken voor andere cellen die wel aan het verzoek kunnen voldoen. Organen zijn opgebouwd uit verschillende celtypes. Zo bestaat een oog uit een lens en zenuwcellen die de lichtsignalen moeten opvangen. De regie voor de aanmaak van zo'n oog ligt in eerste instantie bij de aanmaak van de ooglenzen maar kan hierna worden overgenomen door de cellen die de oogzenuwen bouwen. Deze

wisselwerking tussen samenwerkende cellen is een complex maar zeer doeltreffend proces gezien het feit dat het vaak goed gaat.

Door de gap genen en de segmentpolariteitsgenen (zie afbeelding 7) wordt de positie bepaald van de segmenten waaruit een fruitvlieg is opgebouwd. De homeotische² genen bepalen vervolgens de vorm en identiteit van deze segmenten, dus welk segment een paar vleugels bevat en welke segmenten een paar poten bezitten. Men heeft ontdekt dat deze homeotische genen aanwezig zijn in het DNA van planten, schimmels en dieren. Een deel hiervan vormen de homeobox genen omdat ze een homeobox bevatten. Deze homeobox bestaat uit een vast aantal DNA basisparen namelijk 180 zowel bij planten, schimmels en dieren. Ze zijn na hun ontstaan goed geconserveerd gebleven wat wijst op een gemeenschappelijke evolutie. Ze coderen voor een eiwit dat uit 60 aminozuren bestaat, immers elk drietal vormt een codon en 180 gedeeld door drie is 60. Deze eiwitten zijn transcriptiefactoren die de patroonvorming langs de verschillende lichaamsassen reguleren: kop – staart, boven – onder en links – rechts. De homeobox genen die betrokken zijn bij het correct positioneren van de verschillende lichaamsdelen langs de lengteas noemen we hox genen. Ze zijn aanwezig in alle tweezijdig symmetrische dieren maar niet in planten en schimmels. Ze werden ontdekt bij twee opvallende mutaties bij de fruitvlieg. De antennapedia mutatie zorgde ervoor dat de antennes vervangen werden door een paar poten. De bithorax mutatie zorgt ervoor dat het tweetal halters op het borststuk vervangen worden door een paar vleugels. Halters zijn kleine bolvormige evenwichtsorgaanjes op het derde segment van het borststuk. Een opvallende eigenschap van hox genen is dat ze gegroepeerd zijn in clusters op een gemeenschappelijk chromosoom. Wordt door een mutatie deze onderlinge volgorde verstoord dan resulteert dit in een organisme waarbij niet alle lichaamsdelen op de juiste plek terecht komen. In afbeelding 8 is aangegeven hoe de antennapedia en bithorax clusters de lichaamsdelen langs de lengte as van kop tot staart regelen. Een volwassen fruitvliegje bestaat uit 14 segmenten, hiervan vormen de eerste drie de kop, het tweede drietal het borststuk en de overige acht het achterlijf.

Tabel 1: Met deze tabel kun je bepalen welk aminozuur gekoppeld wordt aan een anticodon, het complement van het daarbij behorende codon. De kleuren van de basen (nucleotiden) komen overeen met de kleuren uit afbeelding 2.

		2e base							
		U		C		A		G	
1e base	U	UUU	Fenylalanin	UCU	Serine	UAU	Tyrosine	UGU	Cysteïne
		UUC		UCC		UAC		UGC	
		UUA	Leucine	UCA		UAA	Stop	UGA	Stop
		UUG		UCG		UAG		UGG	Tryptofaan
	C	CUU	Leucine	CCU	Proline	CAU	Histidine	CGU	Arginine
		CUC		CCC		CAC		CGC	
		CUA		CCA		CAA	Glutamine	CGA	
		CUG		CCG		CAG		CGG	
	A	AUU	Isoleucine	ACU	Threonine	AAU	Asparagine	AGU	Serine
		AUC		ACC		AAC		AGC	
		AUA		ACA		AAA	Lysine	AGA	Arginine
		AUG	Methionine, Start	ACG		AAG		AGG	
	G	GUU	Valine	GCU	Alanine	GAU	Aspartaat	GGU	Glycine
		GUC		GCC		GAC		GGC	
		GUA		GCA		GAA	Glutamaat	GGA	
		GUG		GCG		GAG		GGG	

Bij de metamorfose verandert de pop in een adulte fruitvlieg met een compleet ander uiterlijk (zie afbeelding 8). De weefsels waaruit de larve is opgebouwd worden afgebroken behalve de zogenaamde imaginaalschijven. Deze bevatten ongedifferentieerde cellen die in aanleg de structuren van het volwassen individu bevatten. Onder invloed van het

² De term homeosis is bedacht door William Bateson om aan te geven dat iets is veranderd in de gelijkheid van iets anders (Strickberger).

verpoppingshormoon ecdyson gaan deze imaginaalschijven zich tot de voorbestemde lichaamsdelen ontwikkelen. Als je heel handig bent en de precieze plek van deze schijven weet te vinden in deze piepkleine larfjes dan kun je zo'n schijfje isoleren en overplanten naar een ander segment van de larve. Op deze manier zijn wetenschappers er in geslaagd om de halterschijf te vervangen door een vleugelschijf zodanig dat de volwassen fruitvlieg na de metamorfose een extra paar vleugels heeft in plaats van de twee halters. Halters zijn een soort evenwichtsorganen. Ed Lewis uit Wilkes-Barre, 170 km ten westen van New York, experimenteerde al op de middelbare school met fruitvliegjes daarbij geholpen en gestimuleerd door de voorzitter van de biologie club Ed Novitski waarvan hij lid was geworden. Op de voorpagina van het Amerikaanse wetenschapsblad Science verscheen op 1 juli 1983 een foto van hem van zo'n fruitvliegje (tinyurl.com/2p9e3kum). In 1995 krijgt hij samen met zijn landgenoot Eric Wieschaus en de Duitse Christiane Nüsslein-Volhard de Nobelprijs voor geneeskunde voor hun bijdragen aan de ontwikkelingsbiologie.

Onder de eencellige organismen bevinden zich enkele taxa die wel een kern hebben en daarom tot de eukaryoten gerekend worden zoals de algen, sommige schimmels waaronder gist, de protozoa met de amoebes en de trilhaardiertjes met de pantoffeldiertjes. Bij de eencellige organismen zonder kern, de prokaryoten, speelt DNA dezelfde rol als bij de eukaryoten. Er zijn echter een paar opmerkelijke verschillen. Bij de prokaryoten spelen alle processen zich af in het celplasma. En bij de prokaryoten is het DNA niet compact opgerold op histonen zoals dat het geval is bij de eukaryoten

Referenties

- FAST, PROF. DR. J.D. 1972: *Materie en Leven*, Aula, Malmberg.
- GILBERT, SCOTT F. 2006: *Developmental Biology*, 8th edition, [Sinauer Associates Inc](http://www.sinauer.com), EAN 9780878932504.
- LAWRENCE, PETER A. 1992: *The Making of a Fly: The Genetics of Animal Design*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 229 pp.
- MEUJKNICHT, DR. J. TH. V. O.S.A. 1965: *Wie was Mendel?* In Symposium verslag *Honderd Jaar Mendel*, Pudoc, Centrum voor Landbouwpublicaties en Landbouwdocumentatie Wageningen, <https://edepot.wur.nl/280506>.
- SCHAFFNER, WALTER 2015: *Enhancers, enhancers – from their discovery to today's universe of transcription enhancers*, De Gruyter, Biol. Chem., 396(4): 311-327, DOI 10.1515/hsz-2014-0303 .
- SANSON, BÉNÉDICTE 2001: *Generating patterns from fields of cells, Examples from Drosophila segmentation*, European Molecular Biology Organization, Vol 2 (12), pp 1083–1088.
- STRICKBERGER, MONROE W. 2000: *Evolution*, 3^e druk, Jones en Bartlett, Sudbury MA, Boston.