

De celcyclus: mitose en meiose

Hoe kan uit een kiemplantje van een paar centimeters een meterhoge maisplant ontstaan (Fig. 1)? Hoe komt het dat elk kind anders is dan zijn/haar voorouders (Fig. 2) en andere kinderen?



Fig. 1. Een 5-dagen oude kiemplant en een volwassen plant bij mais.



Fig. 2. Vier generaties

Biologische verklaringen op bovengenoemde vragen grijpen terug op de levenscyclus van cellen: deling, groei, differentiatie en dood.

In de komende geïllustreerde weblessen zullen we verder ingaan op de mechanismen achter de gewone celdeling, genoemd mitose.

Verder zullen we natuurlijk ook kijken naar de meiose, een speciale vorm van deling die tot de vorming van geslachtscellen leidt en ervoor zorgt dat genetische variatie tussen organismen ontstaat (voorbeelden van generatiewisselingen gedurende de levenscyclus van verschillende organismen).

Om letterlijk en figuurlijk *de kern* van delingsprocessen te kunnen begrijpen zullen we eerst korte basisinformatie geven over chromosomen en DNA, het molecuul dat de informatie draagt voor de erfelijke eigenschappen en de stofwisseling in cellen.

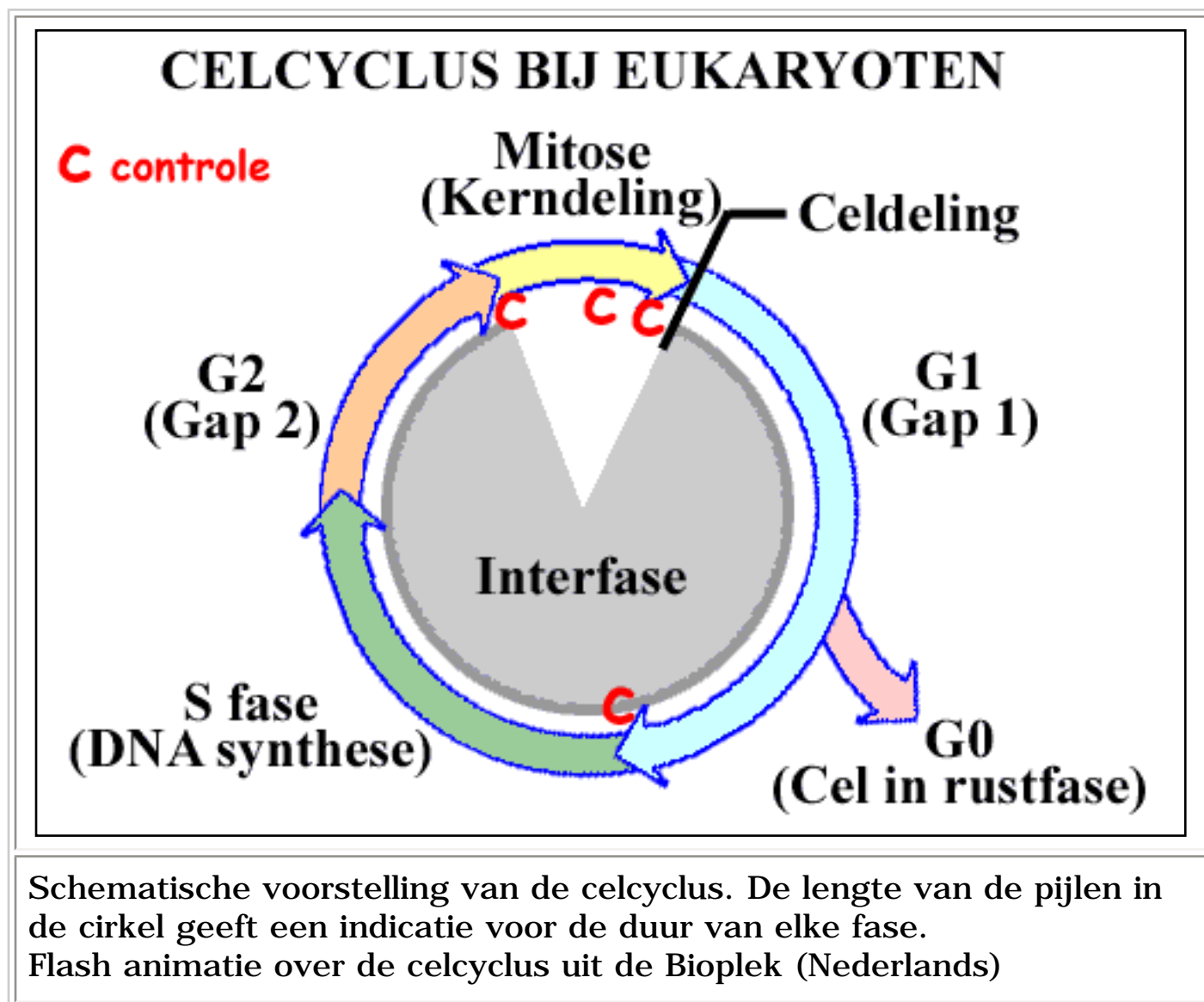
<http://www.sci.kun.nl//virtuallessons/cellcycle/>

latest update: 01 Sep 2003

Normal version

Inleiding over de celcyclus

De celcyclus berust op een afwisseling van opeenvolgende deling- en groeifasen. Het verloop van de celcyclus kan onderverdeeld worden in een aantal fasen:



Mitotische delingsfase: M- en C-fase

In de eigenlijke delingsfase (**M-fase** van mitose) ontstaat er een dochtercel identiek aan de moedercel. De kernmembraan verdwijnt aan het begin van mitose en het -verdubbeld- erfelijke materiaal wordt gelijk verdeeld over de dochterkernen. De mitotische deling omvat slechts een ronde. Gedurende de cytokinese (**C-fase**) worden het cytosol en de organellen gescheiden over de dochtercellen. De cytokinese wordt soms ook wel beschouwd als onderdeel van de mitose.

Interfase: G1-, S- en G2-fase

In de interfase vindt de meeste celgroei en kernactiviteit plaats. De interfase bestaat uit de **G1-fase** (G van het Engels gap = kloof), de **S-fase** (S= synthese) en de **G2-fase**.

- De G1-fase is de periode tussen mitose en DNA-replicatie. Gedurende G-1 vindt **cytoplasmagroei** plaats en bereidt de cel zich voor op de volgende stap (synthese) door enzymen aan te maken; hierbij worden de dochtercellen net zo groot als de moedercel. De chromosomen zijn draadvormig en niet zichtbaar. Vooral de G1-fase bepaalt de duur van een celcyclus. Cellen in weefsel dat zich snel ontwikkelt hebben dus een korte G1-fase.
- De S-fase is de periode waarin DNA-replicatie (**synthese**) plaatsvindt en daarmee verdubbeling van het genoom optreedt.
- De G2-fase is de periode tussen DNA-replicatie en mitose. In deze fase vindt snelle **controle** van het gerepliceerde DNA plaats en voorbereiding op de eigenlijke deling.

Uitgangsfasen: G0-fase en meiose

Cellen kunnen de mitotische cyclus vanuit de G1 fase voor de volgende twee toestanden verlaten:

- Op de eerste plaats kunnen ze in een rustfase, de zogenaamde **G0 fase**, terechtkomen, waarbij een variabele mate van differentiatie optreedt. Men kan onderscheid maken tussen voorlopercellen (die op termijn nog wel kunnen delen of verder differentieren) en uitgedifferentieerde cellen (zoals spier- of zenuwcellen).
- Op de tweede plaats kunnen sommige cellen tot **meiose** (= reductiedeling) overgaan waarbij voortplantingscellen (gameten en sporen) gevormd worden en genetische variatie ontstaat over generaties en tussen individuen van een populatie. Deze speciale celdeling komt dan in de plaats van de mitose.

Opdracht: probeer in de doorsnede door een worteltop van de ui, hier rechts afgebeeld (zoom), cellen uit de drie fasen aan te wijzen:

- * delende cellen
- * cellen in interfase
- * gedifferentieerde cellen

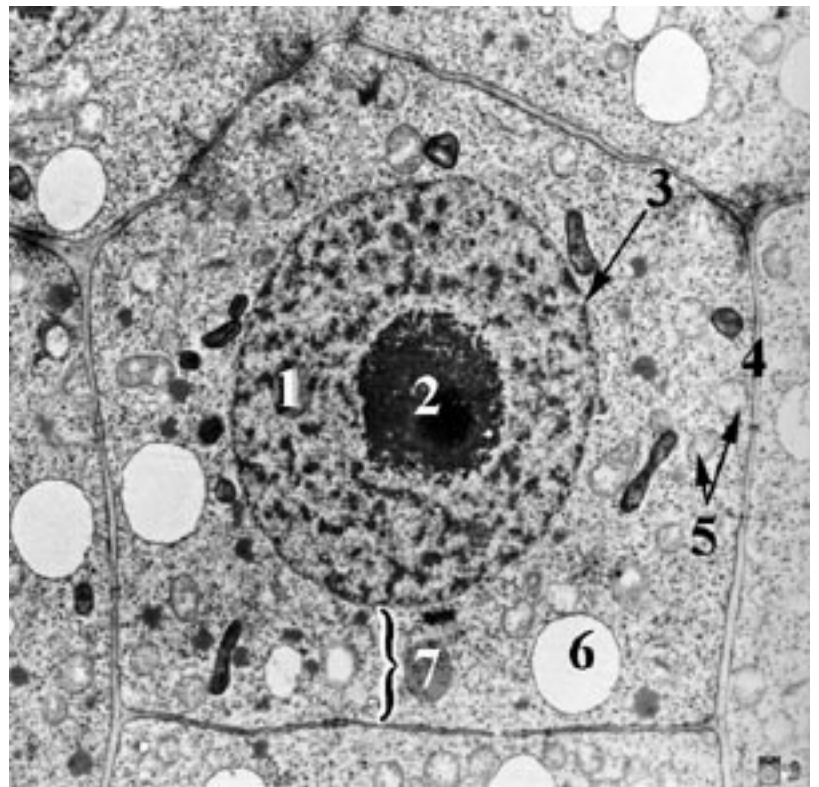


DNA in pro- en eukaryoten

Een cel is de basale bouwsteen van alle levende organismen, behalve virussen. Vergeleken met **prokaryotische** cellen (bijv. bacteriën; ongeveer 1 μm groot), verschillen cellen van **eukaryoten** (protisten, schimmels, planten en dieren) doordat ze gespecialiseerde organellen bevatten, een aparte kernmembraan hebben en aanmerkelijk groter zijn (ongeveer 20 μm). **DNA** (deoxyribose nucleïnezuur = Deoxyribose Nucleic Acid) is echter de drager van de erfelijke eigenschappen waaruit eiwitten worden gemaakt in zowel prokaryotische als eukaryotische cellen. In prokaryoten bevindt het DNA zich in het cytoplasma in de vorm van een groot circulair molecuul (genomisch DNA). Daarnaast kunnen er nog relatief kleine circulaire DNA moleculen (plasmiden) aanwezig zijn. In eukaryotische cellen, zoals de hier afgebeelde maiscel, bevindt het DNA zich in de **kern (= nucleus)**, de **mitochondria** en de **chloroplasten (= bladgroenkorrels)** (komen alleen voor bij planten en sommige protisten).

Samenvatting van de locatie van DNA in eukaryoten:

1. De kern bevat het meeste DNA. Het komt voor in dit compartiment in de vorm van lineaire chromosomen die tezamen het genoom vormen. Deze chromosomen zijn in alle cellen van een individu (uitgezonderd voortplantingscellen en gemuteerde cellen) identiek en gelijk in aantal.
2. Mitochondria bevatten een relatief kleine hoeveelheid DNA. Het komt daar voor als circulaire moleculen. Dit DNA bevat slechts enkele mitochondriale genen, de meeste genetische informatie voor het mitochondrion ligt op de chromosomen in de kern.
3. Chloroplasten bevatten ook slechts een relatief kleine hoeveelheid DNA, in circulaire of lineaire vorm. Ook dit DNA bevat (net als in de mitochondria) slechts een deel van de genen voor de door chloroplasten benodigde eiwitten, de genen van de rest van de benodigde eiwitten liggen op de



Transmissie electronen microscopie opname van een maiscel: kern [1] met nucleolus [2] en mitochondria [5]

chromosomen in de kern.

N.B.: Mitochondria en chloroplasten delen zich onafhankelijk van de kern en volgen in principe een eigen tijdsyclus. Ze worden echter wel aan einde van een celdeling, als deel van het cytoplasma met de andere celorganellen over de nieuwe dochtercellen verdeeld.

<http://www.sci.kun.nl/virtuallessons/cellcycle/karyotes/>

latest update: 30 Aug 2003

Normal version

Structuur DNA molecuul



Een **DNA-molecuul** (deoxyribonucleinezuur) bestaat uit twee ketens van vele duizenden aan elkaar gekoppelde **nucleotiden**.

Bouw van nucleotiden

Elke nucleotiden bestaat uit een **fosfaatgroep**, een **deoxyribose** en een **stikstofbase** (Fig. 1). De vier **stikstofbasen** die in DNA voorkomen zijn: **adenine (A)**, **guanine (G)**, **thymine (T)** en **cytosine (C)** (Fig. 2). Binnen elke DNA streng is ieder nucleotide-monomeer via de fosfaatgroep gebonden met de suikergroep van de volgende monomeer (Fig. 3).

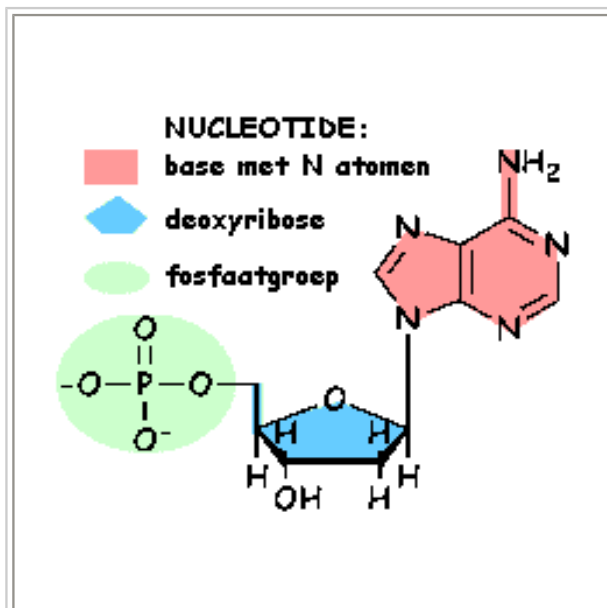


Fig. 1. Structuur van een nucleotide uit DNA. Elke nucleotiden bestaat uit een fosfaatgroep, een pentose (= een suiker met 5 koolstof atomen) en een stikstofbase. In DNA is deoxyribose de pentose en zijn adenine, thymine, guanine en cytosine de stikstofbasen. In RNA (ribonucleic acid) komt ribose voor als suikergroep en neemt uracil de plaats in van thymine.

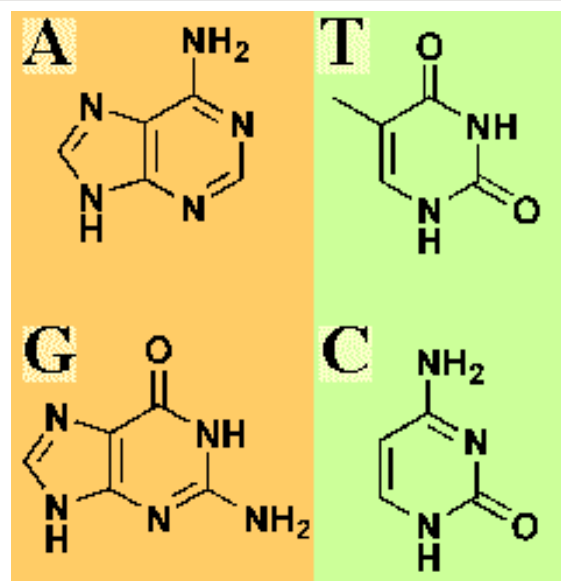


Fig. 2. Structuur van stikstofbasen uit DNA. Adenine en guanine behoren tot de purines, terwijl thymine en cytosine beide pyrimidines zijn

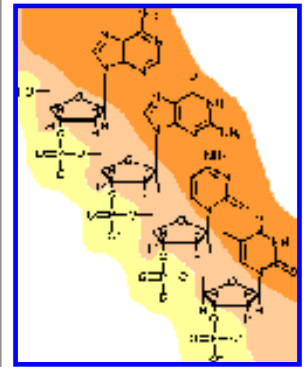


Fig. 3. Binding tussen nucleotide-monomeren binnen een streng DNA (klik voor een zoom). Geel = fosfaatgroepen
Licht-oranje = suikergroepen
Donker-oranje = stikstofbasen

Baseparen

De twee ketens van het DNA molecuul zijn via waterstofbruggen tussen twee stikstofbasen, zogenaamde **baseparen**, met elkaar verbonden, waarbij elke stikstofbase zijn vast bindingspartner heeft: adenine steeds met thymine (**A-T**; Fig. 4) en cytosine met guanine (**G-C**; Fig. 5).

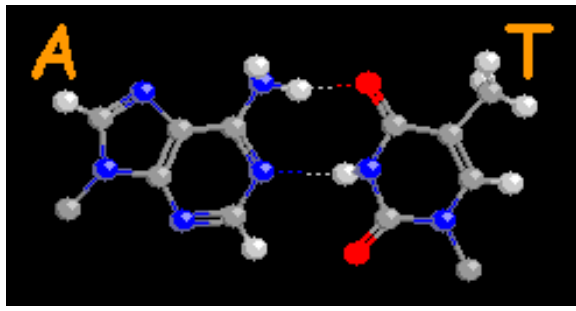


Fig. 4. Adenine-Thymine basepaar met telkens 2 waterstofbruggen.

C = Koolstof = grijs
N = Stikstof = blauw
O = Zuurstof = rood

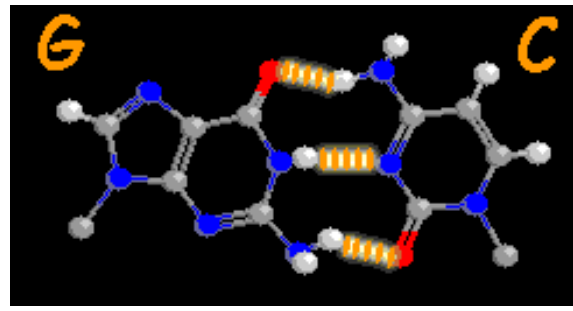


Fig. 5. Guanine-Cytosine basepaar met telkens 3 waterstofbruggen

Dubbel-helix structuur van DNA

De twee nucleotideketens van het DNA molecuul zijn in een **dubbele spiraal** om elkaar heen gewonden (Fig. 6 en Fig. 7, animatie). Deze dubbele **helix** kan tijdelijk uit elkaar wijken om **replicatie** (= het verdubbelen van het DNA in de chromosomen voorafgaande aan de celdelingen) of de **transcriptie** (= het aflezen van de DNA codes tot RNA "afgietsels") mogelijk te maken. Bij replicatie worden er dankzij de complementaire basen een tweetal nieuwe ketens aangemaakt die als het ware het negatief zijn van de oorspronkelijke dubbele helix.

Start een flash animatie van de Bioplek over DNA replicatie.



Fig. 6. Schematische voorstelling van de dubbel helix structuur van DNA. Het geraamte van het molecuul bestaat uit twee aparte linten (grijze en bruine lint) van opeenvolgende suiker- en fosfaatgroepen. Naar binnen toe vormen de basen van de twee verschillende strengen paren (A-T en G-C; hier rood met geel en groen met blauw). Voor replicatie of transcriptie moeten de twee helices uit elkaar wijken

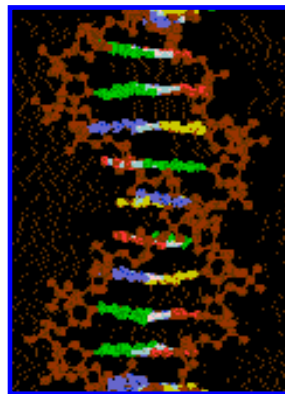


Fig. 7. Draaianimatie van het DNA molecuul om de dubbel helix structuur te illustreren (Opmerking: klik om te starten. In deze figuur zijn toevallig andere kleurtjes gebruikt dan elders op deze pagina, maar de combinatie AT en GC voor de basenparen staat wel vast natuurlijk)

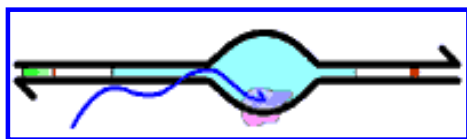
Talrijke plaatjes en historische documenten van DNA en animaties en filmpjes (Bron: Lundberg; let op, soms lange downloadtijden)

<http://www.sci.kun.nl//virtuallessons/cellcycle/dna/>

Transcriptie, translatie en replicatie

In de moleculaire biologie noemt men een gen een stukje DNA op een chromosoom die informatie bevat voor het maken van een eiwit. De informatie wordt omsloten in de *volgorde* waarin bepaalde eenheden in het DNA molecuul gerangschikt zijn. Het DNA werkt in wezen als een lineaire mal in codeschrift. Genetici leggen meer nadruk op de erfelijkheid als ze het over genen hebben: 'een gen is de eenheid van erfelijk materiaal die van generatie op generatie wordt overgeërfd en die controle uitoefent op over een of meer eigenschappen van het organisme'. Het genoom is de verzameling van alle genen zoals ze verspreid liggen over alle chromosomen van elke cel van een levend wezen.

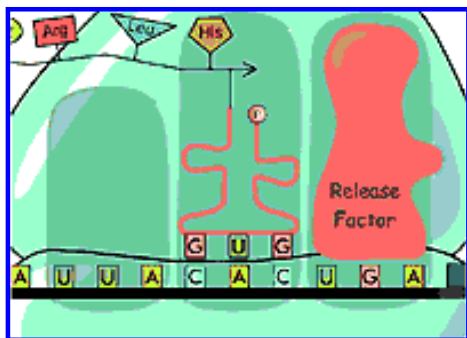
Transcriptie



De aanmaak van nieuwe eiwitten begint met de transcriptie. DNA wordt overschreven naar RNA voor de vorming van mRNA (messenger = boodschapper RNA = Ribo Nucleic Acid), rRNA (ribosomaal RNA) of tRNA (transport RNA). Dit gebeurt in de kern door enzymcomplexen die op zelf aangemaakt zijn aan de hand van specifieke genen. Het RNA wordt uiteindelijk buiten de kern, naar het cytoplasma getransporteerd waar het actief wordt in de translatie (de eigenlijke synthese van eiwitten). Gedurende de transcriptie zijn de **chromosomen** plaatselijk ontrold (gedespiraliseerd = gedecondenseerd), opdat de genen op deze plek kunnen worden afgelezen. Alleen bepaalde genen zijn actief op een gegeven ogenblik. Genen kunnen dan ook verdeeld worden in twee type: 1) zogenaamde "**huishoudgenen**" die continu afgelezen worden en coderen voor producten die nodig zijn voor het metabolisme en het voortbestaan van de cel, en 2) genen die coderen voor specifieke producten van belang voor **celdifferentiatie**. De activiteit van deze laatste genen (wel of niet in staat van transcriptie) wordt vaak bepaald door een samenspel van externe factoren en interne celsignalen.

Klik op het plaatje om een filmpje van de universiteit van Hawai'i over transcriptie te bekijken.

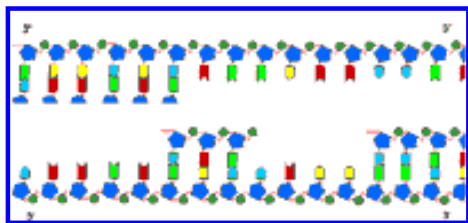
Translatie



Op de transcriptie volgt de **translatie**, de omzetting of vertaling van mRNA codes naar een sequentie van aminozuren die samen een eiwit vormen. De translatie eiwit (synthese) vindt plaats in het cytoplasma. Dit onderdeel komt uitvoerig aan de orde bij andere cursussen.

Het tweede gedeelte van dit filmpje van de universiteit van Hawai'i beeldt de translatie uit (klik op plaatje om te starten).

Replicatie



Ter voorbereiding op een celdeling vindt **replicatie** en **controle van het DNA** plaats. Tijdens de replicatie wordt een enkelvoudig chromosoom verdubbeld tot een uit twee **chromatiden** samengesteld chromosoom, waarbij de identieke chromatiden nog op een plek aan elkaar vastzitten: het **centromeer**. Een cel in interfase (zie mitose stadia) kan dus ongerepliceerde

(enkelvoudige) chromosomen of gerepliceerde chromosomen (bestaande uit twee chromatiden) bevatten. Voor replicatie is het nodig dat de chromosomen grotendeels gedecondenseerd zijn, zodat het DNA bereikbaar is voor de enzymen die deze replicatie uitvoeren en controleren.

Klik op plaatje om Flash animatie over structuur van DNA en replicatie uit de Bioplek (Nederlands) te starten

Bekijk een andere animatie op deze replicatie site.

<http://www.sci.kun.nl/virtuallessons/cellcycle/trans/>

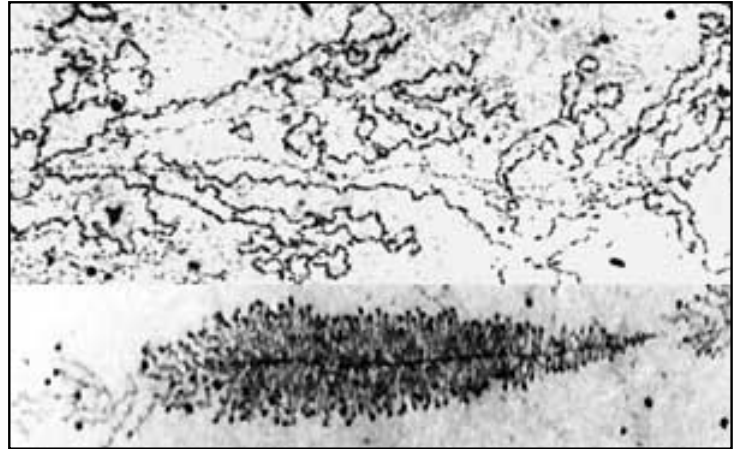
latest update: 01 Sep 2003

Normal version

Chromosomen, chromatiden en ploidie

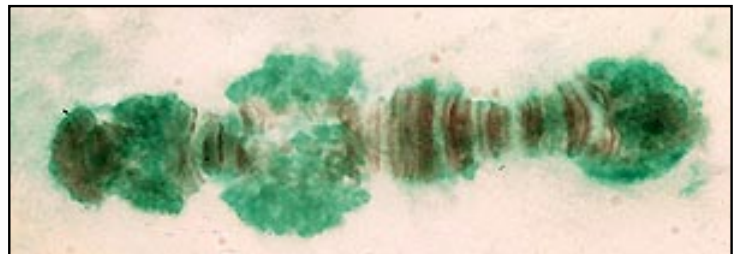
Structuur van chromosomen

Een chromosoom bestaat uit een lang DNA-molecuul, dat ligt opgerold rond eiwitmoleculen. Vooral de **histonen** (positief geladen regio's met arginine en lysine-rijke, sterk basische eiwitten) spelen een rol bij het "inpakken" van DNA doordat ze aan het negatief geladen DNA molecuul kunnen binden. Het DNA en de chromosomeiwitten samen worden ook wel **chromatine** genoemd (met de uitgang *ine*).



Tijdens het normale voortbestaan van cellen is het DNA van de chromosomen niet volledig opgerold. Op plaatsen waar het DNA wordt afgelezen is het zelfs helemaal ontrold, zodat de betrokken enzymen erbij kunnen. Pas aan het begin van celdelingen, zowel bij mitose als meiose, wordt het DNA zeer strak en spiraalsgewijs opgerold. Dit proces wordt **condensatie of spiralisatie** genoemd en zorgt ervoor dat de chromosomen als compacte pakketen makkelijk verdeeld kunnen worden. (Opgerolde chromosomen zijn goed zichtbaar onder een lichtmicroscop. Zie hier een voorbeeld van een groen-bruin gekleurde reuzenchromosoom).

Een chromosoom bestaat echter niet alleen uit genen als dragers van erfelijke informatie. Op chromosomen komen er ook structurele stukken DNA tussen de genen in, met name het telomeer en het centromeer, die beide een bijzondere functie hebben tijdens replicatie en celdelingen:

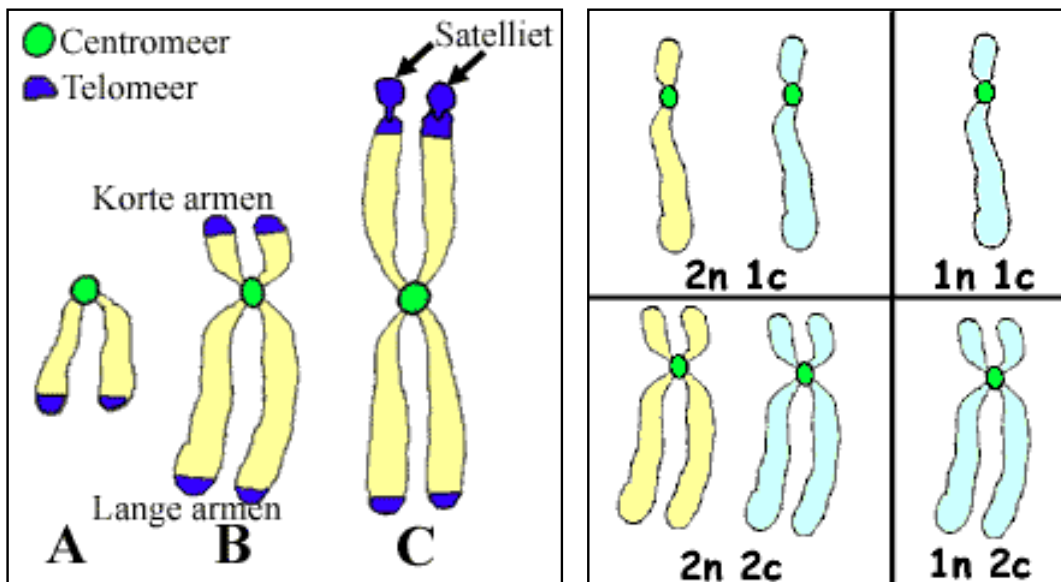


1. Het **centromeer** (centron = midden, meros = deel) is het gebied van het chromosoom waar de na de replicatie gevormde chromatiden bijeengehouden worden. Dit gebied bevat de **kinetochoor**, een eiwitcomplex waaraan de draden van de kernspoel zich aanhechten tijdens de mitose, dan wel de meiose. Het centromeer blijft relatief ongespiraliseerd tijdens de profase en metafase en verschijnt dan als "primaire insnoering". **Bivalenten** is de naam voor de paren homologe chromosomen die verstrengeld zijn (in synapsis) gedurende profase I en metafase I van de meiose.
2. Het **telomeer** (Gr. telos = eind, meros = deel) is een stukje DNA dat aan de uiteinden van de chromosomen voorkomt en dient ter bescherming tegen afbrokkelen van het DNA. Sterk repeterende zogenaamde **satelliet sequenties** worden in samenhang gebracht met telomeren. Tijdens de replicatie kunnen de telomeren niet altijd volledig



worden gekopieerd waardoor ze na zo'n celdeling een stukje korter worden. Wanneer het enzym **telomerase** in de cel aanwezig is kunnen de telomeren weer verlengd worden, maar bij te ingerijpende verkorting is wordt het chromosoom onomkeerbaar beschadigd waardoor de cel niet meer correct kan delen en afsterft. Daarentegen kunnen cellen met een actief telomerase zich voortdurend blijven delen (zie illustratie gebaseerd op een microfoto: rood = chromosomen en gele fluorescentie = telomeren die met een specifiek probe zijn gemerkt).

Chromosomen worden getypeerd op basis van grootte, plaatsing van het centromeer en de aan-/afwezigheid van satellieten.



A. Telocentrisch, B. Acrocentrisch en **C. Metacentrisch** chromosoom

2n 1 c betekent twee homologe (diploide) maar ongerepliceerde chromosomen (enkel chromatide).

1n 1c een enkele chromosoom (haploid) dat ongerepliceerd is.

2n 2c zijn twee homologe chromosomen (diploid) bestaande elk uit twee zuster-chromatiden (twee gele en twee blauwe).

1n 2c is een nekel chromosoom waarin DNA gedupliceerd is.

Enkelvoudig en tweevoudig n en c

De begrippen over aantallen chromosomen en chromatiden zijn best verwarrend en daarom zetten we ze in deze "opfriscursus" op een rijtje:

- Het chromosomenaantal in de vorm van chromosomen wordt aangeduid met de kleine letter c
- Het chromatidenaantal, het aantal sets DNA moleculen, wordt aangegeven met de kleine letter n
- Normale lichaamscellen bevatten steeds *paren* homologe chromosomen in diploide organismen. Ze zijn in principe genetisch allemaal gelijk aan de zygote die uit de bevruchting ontstaan is en die steeds per set homologe chromosomen een exemplaar van de moederkant en een andere exemplaar van de vaderkant geerfd heeft (Let op, door de meiose andere samenstelling dan in de chromosomen van de vader en de moeder).

- Geslachtscellen hebben slechts een exemplaar van elk chromosoom
- Een ongerepliceerd chromosoom bevat een enkel dubbelstrengs-DNA-molecuul.
- Een gerepliceerd chromosoom bevat twee identieke dubbelstrengs-DNA-moleculen, **de chromatiden** (met de uitgang *tiden*), die bij het centromeer aan elkaar vast zitten.
- Door scheiding van het chromatidenpaar tijdens de celdeling (vanaf de anafase bij de mitose of vanaf anafase II bij de meiose) ontstaan de twee enkelvoudige parenssets (dochter)chromosomen.
- Haploid is de aanduiding voor een cel of voor een organisme met maar een enkele chromosomenset (n). Als dit voor al zijn cellen geldt, dan wordt ook het hele organisme als haploid gezien. Een haploide cel blijft na replicatie in wezen n , maar verdubbelt van c naar $2c$. Ieder chromosoom bestaat dan uit twee chromatiden.
- Diploid is de aanduiding voor cellen met een dubbel aantal chromosomen ($2n$), waarbij de ene set chromosomen homoloog is aan de andere. De geslachtschromosomen vormen hierbij een uitzondering. Een diploide cel blijft na replicatie in wezen $2n$, maar verdubbelt van $2c$ naar $4c$.
- Mensen hebben gewoonlijk 22 paren homologe chromosomen (autosomen) en als geslachtchromosomen 2 x chromosomen (bij vrouwen), of 1 x en 1 y chromosoom (bij mannen). Dus voor mensen is $2n=46$.

<http://www.sci.kun.nl/virtuallessons/cellcycle/chromosome/>

latest update: 01 Sep 2003

Normal version