



## Overzicht

- Celbiologie
  - Eiwitten
  - Metabolisme
  - DNA
- Genen
  - Transcriptie
  - Translatie
- Moleculaire biologie
  - Experimenten
  - Metingen

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 2 Delft Bioinformatics

## Overzicht

- **Celbiologie**
  - Eiwitten
  - Metabolisme
  - DNA
- Genen
  - Transcriptie
  - Translatie
- Moleculaire biologie
  - Experimenten
  - Metingen

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 3 Delft Bioinformatics

## Celbiologie

- De cel is de bouwsteen van (bijna) al het leven

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 4 Delft Bioinformatics

## Celbiologie (2)

- Drie belangrijkste levensvormen

### Computer architecturen

Bacteria and archaeobacteria are prokaryotes. All other organisms are eukaryotes.

1 A Prokaryotic cell does not have internal organelles surrounded by a membrane. Most of a prokaryote's metabolic functions take place in the cytoplasm.

2 This eukaryotic cell from an animal has distinct membrane-bound organelles that allow different parts of the cell to perform different functions.

3 Bacteria Eukaryotes Archaea

Acquisition of photosynthesis

Origin of nucleus, mitochondria and chloroplasts

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 5 Delft Bioinformatics

## Celbiologie (3)

- Belangrijkste onderdelen van de cel:

- DNA
- RNA
- proteins
- metabolites

### Computer ontwerp

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 6 Delft Bioinformatics

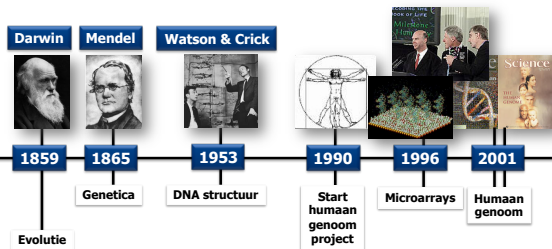
## Vraag #1

- Goed of fout: eiwitten doen het meeste werk in de cel



## Moleculaire biologie

- Het meeste in deze film is pas de laatste 60 jaar ontdekt!

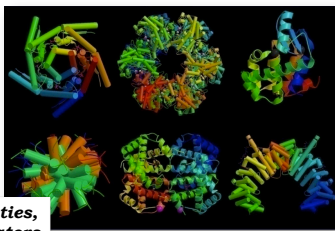


## Biologie voor informatici

1. De cel is een soort soep van moleculen; molecuair biologen bestuderen die moleculen en hun interacties

## Eiwitten

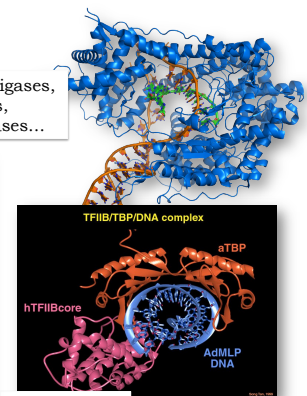
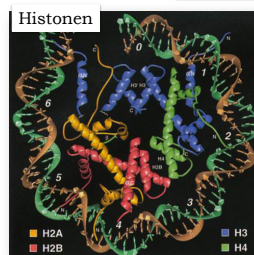
- Eiwitten en eiwitcomplexen zorgen voor:
  - regulatie (DNA, RNA, andere eiwitten)
  - constructie en onderhoud
  - transport binnen en tussen cellen
  - communicatie in en tussen cellen
  - catalyse van chemische reacties (enzymes)



**Funcities, operators**

## Eiwitten en DNA

Nucleases, ligases, polymerases, topoisomerases...



**Transcriptie factoren**

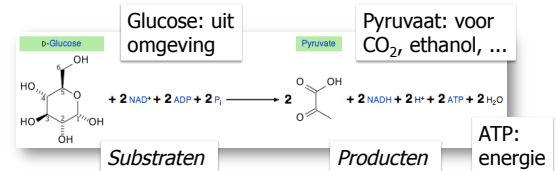
## Biologie voor informatici

1. De cel is een soort soep van moleculen; molecuair biologen bestuderen die moleculen en hun interacties
2. **Schrik niet van het Griekse/Latijnse jargon**

## Metabolisme

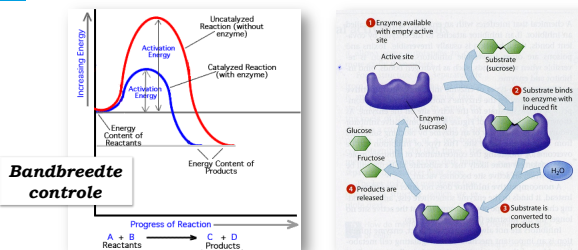
I/O

- Chemische reacties
- Catabolisme: afbraak van grondstoffen en giftige stoffen
- Anabolisme: productie van bouwstenen, bv. aminozuren
- Productie en transport van energie



## Enzymen

- Eiwitten beïnvloeden de snelheid van chemische reacties



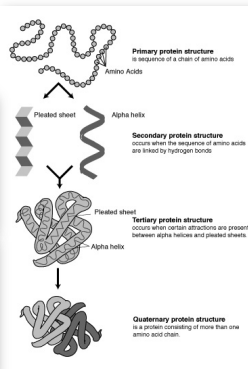
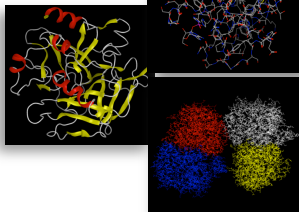
## Vraag 2

- **Goed of fout: de functie van een eiwit wordt volledig bepaald door de sequentie van aminozuren**



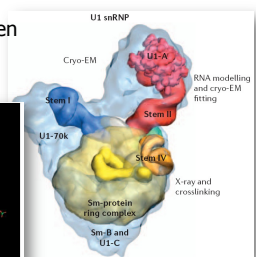
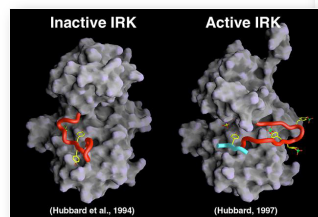
## Eiwitstructuur

PGNSAITAGG  
VGGXLQVNQL  
LYWALTTIGF  
QTIMLGGYFA



## Eiwitten

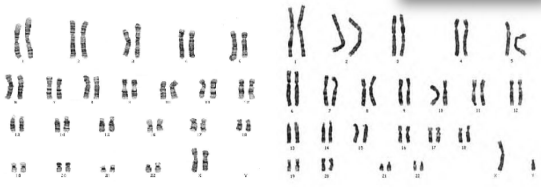
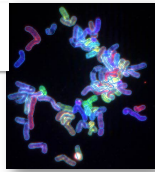
- Eiwitten kunnen samenwerken en worden veranderd door andere moleculen



## Chromosomen

Operating system (ROM)

- Mensen zijn *diploide* organismen: 22 chromosoomparen + 2X / XY



Vrouw

Man

## Vraag 3

- Waar ligt volgens het "centrale dogma van de moleculaire biologie" alle informatie voor het leven opgeslagen?

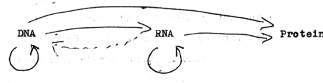
# DNA

## Central dogma of molecular biology

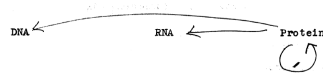
The Doctrine of the Triad.

The Central Dogma: "Once information has got into a protein it can't get out again". Information here means the sequence of the amino acid residues, or other sequences related to it.

That is, we may be able to have



but never

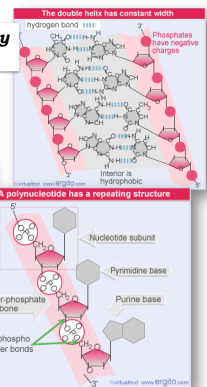
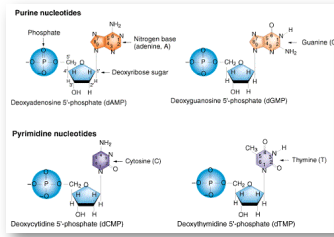


where the arrows show the transfer of information.

Francis Crick, 1958

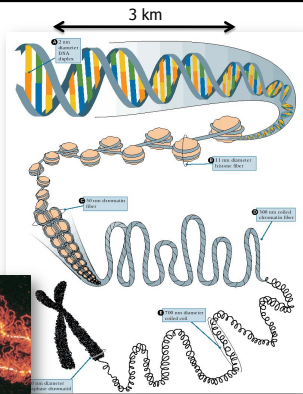
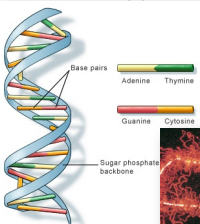
## DNA

- Desoxyribonucleic acid
- ACGTATGACCTATATAACGTAC ...



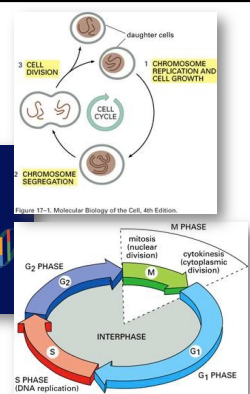
## DNA (2)

- In eukaryoten: extreem opgerold



## DNA (3)

- DNA kan repliceren:





### Vraag 4

- Hoeveel fouten in het menselijk genoom worden er naar verwachting gemaakt bij elke celdeling?

**±3**  
(3Gb x 10<sup>-9</sup> fout/base)

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 26

### Overzicht

- Celbiologie
  - Eiwitten
  - Metabolisme
  - DNA
- **Genen**
  - Transcriptie
  - Translatie
- Moleculaire biologie
  - Experimenten
  - Metingen

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 27

### Genen

- Eenheid van erfelijkheid
- 99.99% hetzelfde tussen individuen
- Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 28

### Vraag 5

- Goed of fout: de mens heeft (samen met mensapen) het grootste genoom

**X**

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 29

### Genomen

- HIV: 10kb
- E. coli: 5Mb
- Gist: 12Mb
- Fruitvlieg: 50Mb
- Worm: 100Mb
- **Mens, muis: 3Gb**
- Tarwe: 16Gb
- Lelie: 90Gb
- Longvis: 133Gb

Genomes vary greatly in size		
Genome	Gene Number	Base Pairs
<b>Organisms</b>		
Plants	<50,000	<10 <sup>11</sup>
Mammals	30,000	~3 x 10 <sup>9</sup>
Worms	14,000	~10 <sup>8</sup>
Flies	12,000	1.6 x 10 <sup>8</sup>
Fungi	6,000	1.3 x 10 <sup>7</sup>
Bacteria	2-4,000	<10 <sup>9</sup>
Mycoplasma	500	<10 <sup>6</sup>
<b>dsDNA Viruses</b>		
Vaccinia	<300	187,000
Papova (SV40)	~6	5,228
Phage T4	~200	165,000
<b>ssDNA Viruses</b>		
Parvovirus	5	5,000
Phage φX174	11	5,387
<b>dsRNA Viruses</b>		
Reovirus	22	23,000
<b>ssRNA Viruses</b>		
Coronavirus	7	20,000
Influenza	12	13,500
TMV	4	6,400
Phage MS2	4	3,569
STNV	1	1,300
<b>Viroids</b>		
PSTV RNA	0	359

TU Delft "Programming life", 20/2/2013 30

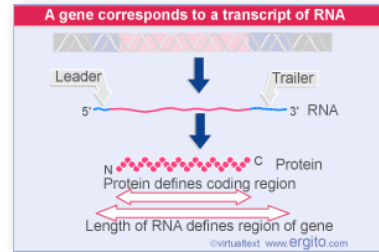
## Vraag 6

- Wat betekent het als een gen "tot expressie komt"?

Het gen wordt afgeschreven in messenger RNA (mRNA)

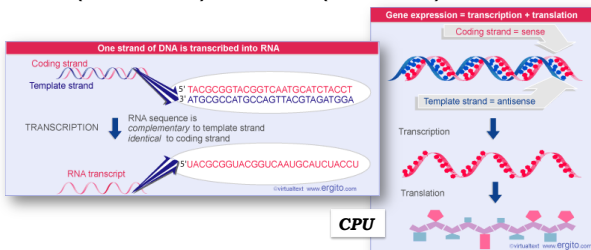
## Genen (2)

- Genen: gebieden op het DNA die coderen voor eiwitten



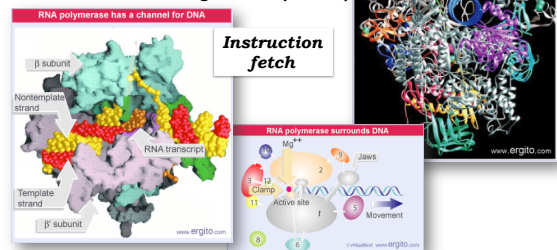
## Genen (3)

- Genes worden omgeschreven in messenger RNA ("transcribed") en vertaald ("translated") in eiwit



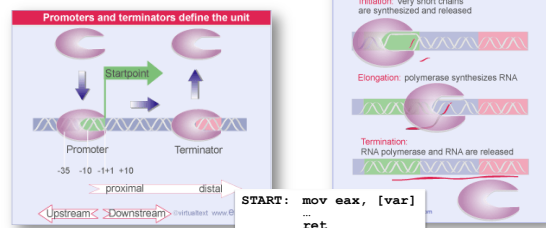
## Transcriptie

- RNA polymerase bindt aan DNA en maakt messenger RNA (mRNA)



## Transcriptie (2)

- Het af te schrijven deel wordt omsloten door een *promoter* en een *terminator*

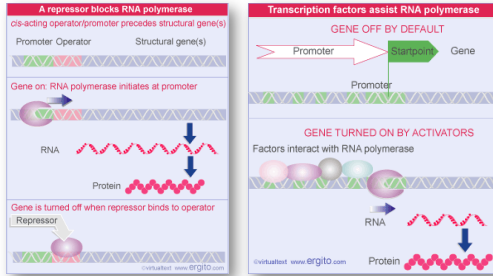




## Transcriptie factoren

- Onderdrukken ("repress") of activeren transcriptie

```
if (a && !b)
{
    ...
}
```



## Vraag 7

- Goed of fout: transcriptie factoren binden ("herkennen") unieke stukken DNA



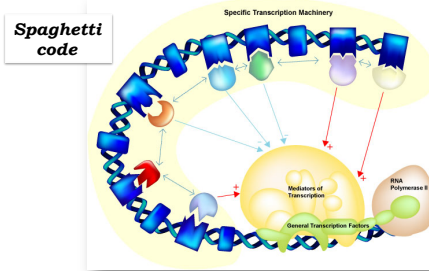
## Transcriptie factoren (2)

- TFs hebben, net als polymerase, een "motif": ze binden op een voorkeurs-sequentie, maar kunnen ook binden op afwijkende sequenties (met een bepaalde kans)



## Regulatie

- Regulatieprogramma's kunnen erg complex zijn



## Translatie

- mRNA bevat de code om eiwitten, reeksen van aminozuren, te maken
- Elk triplet basen (DNA) is een codon voor een van de 20 aminozuren

CPU microcode lookup table

The genetic code is triplet

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

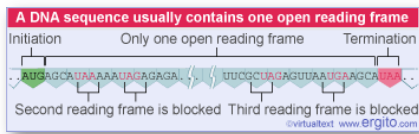
## Vraag 8

- Wat is het maximale effect van een fout van 1 base in het DNA?

**SNP: 1 ander aminozuur**  
**insertie/deletie: compleet ander eiwit**

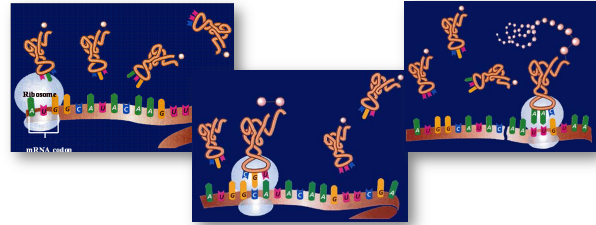
## Translatie (2)

- Reading frame: drie mogelijke vertalingen, bv.  
**A C G A C G A C G A C G**  
**ACG ACG ACG ACG** → Thr–Thr–Thr  
**CGA CGA CGA CGA** → Arg–Arg–Arg  
**GAC GAC GAC GAC** → Asp–Asp–Asp



## Translatie (3)

- Messenger RNA wordt vertaald door het ribosoom
- Transfer RNAs dragen een aminozuur en een "sleutel" van 3 basen



## Vraag 9

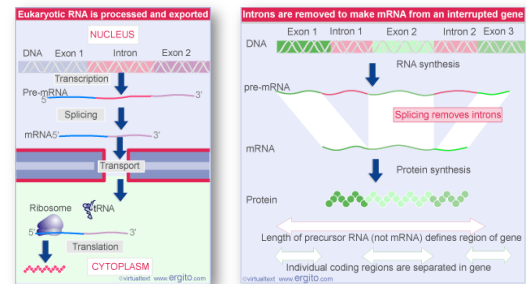
- Goed of fout:  
**het menselijk genoom codeert voor  
 ongeveer 30,000 verschillende eiwitten**



## Translatie (4)

- In eukaryoten geeft *splicing* meerdere mogelijke eiwitten

**Operator  
overloading**



## Non-coding RNA

- Genen die voor eiwitten coderen vormen ongeveer 2% van het menselijk genoom
- De rest werd vroeger (2000) "junk DNA" genoemd, maar we denken nu dat het codeert voor:
  - transfer RNAs (tRNA)
  - ribosomaal RNA (rRNA): delen van ribosomen
  - micro RNA (miRNA): regulatie, ...?
  - double-stranded RNA (dsRNA):
    - small interfering RNA (siRNA)
    - small activating RNA (saRNA)
- Misschien heeft RNA ook erfelijke eigenschappen

**Self-modifying  
code?**

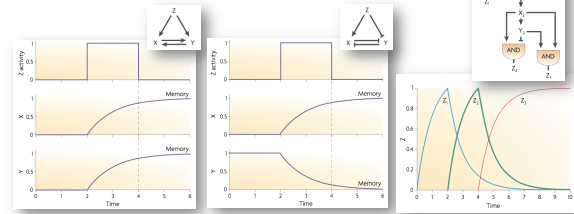


## Biologie voor informatici

1. De cel is een soort soep van moleculen; molecuair biologen bestuderen die moleculen en hun interacties
2. Schrik niet van het Griekse/Latijnse jargon
3. **Biologen doen alsof ze alles weten, maar er valt nog heel veel te ontdekken**

## Complexiteit

- Complex gedrag voort uit relatief simpele "schakelingen" van genen/eiwitten die interacties met elkaar aangaan



## Biologie voor informatici

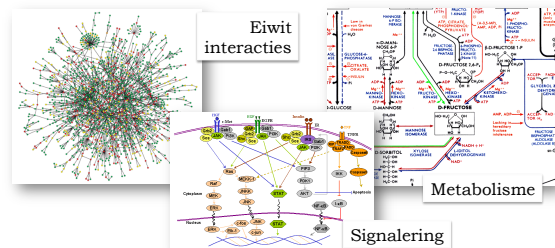
1. De cel is een soort soep van moleculen; molecuair biologen bestuderen die moleculen en hun interacties
2. Schrik niet van het Griekse/Latijnse jargon
3. Biologen geven de indruk dat ze alles weten, maar er valt nog heel veel te ontdekken
4. **Het genoom is de broncode van het leven, maar de executie is complex, parallel, analoog en ruizig**

## Overzicht

- Celbiologie
  - Eiwitten
  - Metabolisme
  - DNA
- Genen
  - Transcriptie
  - Translatie
- **Moleculaire biologie**
  - Experimenten
  - Metingen

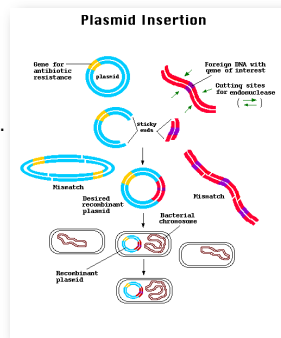
## Moleculaire biologie

- Bestudeert interacties tussen moleculen op verschillende niveaus



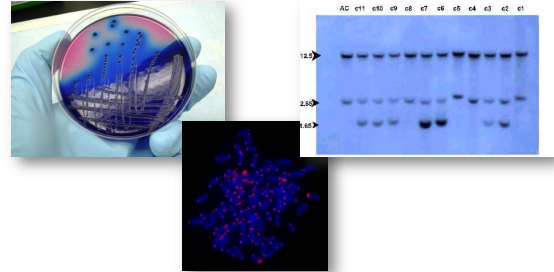
## Experimenten

- Interventies:
  - Verander de omgeving waarin de cel leeft
  - Kopieer of muteer DNA, bv.
    - breng een nieuw gen in, bv. op een plasmide ("cloning")
    - verwijder een gen, bv. m.b.v. een virus ("knockout")



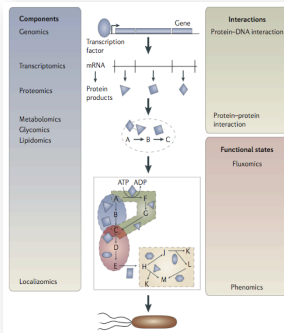
## Metingen

- Traditioneel: groei/overleven, microscopen, gels



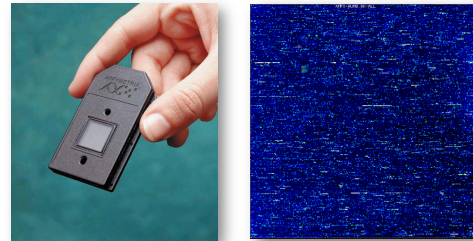
## Metingen (2)

- De -omics revolutie: meet in de cel alle...
  - sequenties (DNA, RNA)
  - mRNA transcripten
  - metabole reacties
  - eiwit/metabool niveau
  - eiwit locaties in de cel
  - eiwit-eiwit interacties
  - eiwit-DNA interacties
  - condities ("phenotype")
  - ...
- Moleculair biologen genereren heel veel data



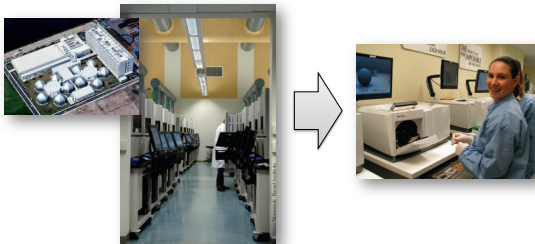
## Microarrays

- Meten concentraties van 10,000'en mRNA of DNA moleculen tegelijk

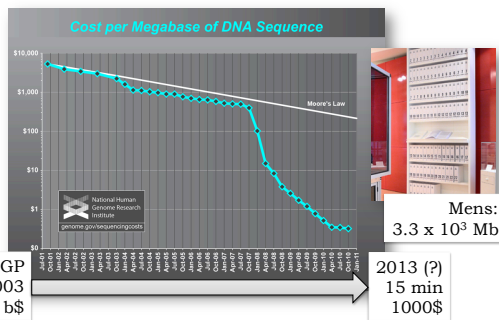


## Next generation sequencing

- Nieuwe ontwikkeling: betaalbaar meten van sequenties



## Next generation sequencing (3)



## Biologie voor informatici

1. De cel is een soort soep van moleculen; molecuair biologen bestuderen die moleculen en hun interacties
2. Schrik niet van het Griekse/Latijnse jargon
3. Biologen geven de indruk dat ze alles weten, maar er valt nog *heel* veel te ontdekken
4. Het genoom is de broncode van het leven, maar de executie is complex, parallel, analoog en ruzig
5. **Moleculaire biologie wordt voortgedreven door de ontwikkeling van nieuwe apparatuur**

## Vraag 10

- Hoeveel basen zijn er opgenomen in de laatste release van GenBank, de sequentie-database?

**150,141,354,858  
(150 Gb)**

## Biologie voor informatici

1. De cel is een soort soep van moleculen; molecuair biologen bestuderen die moleculen en hun interacties
2. Schrik niet van het Griekse/Latijnse jargon
3. Biologen geven de indruk dat ze alles weten, maar er valt nog *heel* veel te ontdekken
4. Het genoom is de broncode van het leven, maar de executie is complex, parallel, analoog en ruzig
5. Moleculaire biologie wordt voortgedreven door de ontwikkeling van nieuwe apparatuur
6. **Als het *echt* lastig wordt, moeten (bio)informatici te hulp schieten**

## Voor volgende keer (27/2)

- Lees materiaal over gen-netwerken en modellen, te vinden op Blackboard: Course Information -> Programming life: Synthetic biology -> Leesmateriaal
- Maak samenvatting, lever in vóór begin college
- Breng een laptop mee, liefst met Matlab!

## Source material

- Wikipedia, <http://www.wikipedia.org/>
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P. *Molecular biology of the cell*, 4th ed. Garland Science, 2002.
- Lemon B and Tjian R. Orchestrated response: a symphony of transcription factors for gene control. *Genes and Development* 14:2551-69, 2000.
- Lewin B. *Genes VIII*. Prentice Hall, 2004.