



**GENOMISCH
KOOKBOEK**
DOCENTENHANDLEIDING

INITIATIEFNEMER

Lector Health & Food Feike van der Leij is ervaren in het tastbaar en toegankelijk maken van abstracte kennis over voeding en de rol van DNA. Als docent heeft hij diverse leermiddelen over biologie ontwikkeld voor de opleidingen van Life Sciences & Technology in Leeuwarden. Naast zijn lectoraat bij Hogeschool VHL is hij sinds 2014 verbonden aan de Food Academy van hogeschool InHolland in Amsterdam. Het lectoraat acht actuele kennis rondom genomics van belang. Hiermee is een beter begrip te kweken over hoe ons lichaam met voeding omgaat. Alle inspanningen rondom het ophelderen van de DNA-volgordes van de genomen van mensen, dieren, planten en micro-organismen leveren voor de voedingswereld relevante nieuwe inzichten. Studenten in bijvoorbeeld het hbo zullen daar in de toekomst meer en meer mee te maken krijgen. Voor toekomstige studenten is het zaak daar op voorbereid te zijn. Bovendien kunnen leerlingen er enthousiast over worden. Om die reden is vanuit het lectoraat Health & Food dit initiatief genomen. Het Centre of Expertise Food deelt deze visie en heeft gefaciliteerd in het beschikbaar stellen van de benodigde middelen. Het Centre of Expertise Food is een samenwerking van alle groene hogescholen van Nederland.

COLOFON

De lessenserie Genomisch Kookboek is ontwikkeld door De Praktijk in opdracht van Hogeschool VHL.

Copyright: Afbeeldingen 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13: © Bioplek.

Afbeeldingen 7a en 7b : © Feike van der Leij.

Fotostrips: © Ype Driessen.

Recepten en foto's bij de recepten: © Hogeschool VHL (met dank aan Jeannette Nieuwenhuis)

Op alle overige teksten van het Genomisch Kookboek is de Creative Commons Naamsvermelding-Niet-commercieel-Gelijk delen 3.0 Nederland Licentie van toepassing (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Met vragen en/of opmerkingen kan contact worden opgenomen met De Praktijk:
info@praktijk.nu, telefoon 020 7470166, www.praktijk.nu.

INLEIDING

U heeft de docentenhandleiding voor u die hoort bij het Genomisch Kookboek. Het Genomisch Kookboek is een boekje waarin moleculair biologische processen worden geïllustreerd met behulp van metaforen rondom koken. Deze metaforen zijn prachtig weergegeven in fotostrips van Ype Driessen, en Jeannette Nieuwenhuis heeft toepasselijke recepten geschreven. Het Genomisch Kookboek is een initiatief van het lectoraat Health & Food van Hogeschool VHL samen met het Centre of Expertise Food, uitgevoerd door De Praktijk en medewerkers en studenten van Hogeschool VHL en InHolland.

Bij het Genomisch Kookboek hoort een lessenserie voor de bovenbouw van havo en vwo, die in totaal in drie lessen uit te voeren is. In een half uur per hoofdstuk van het magazine frissen leerlingen aanwezige kennis over moleculaire genetica op, leren iets nieuws, of begrijpen een proces misschien beter dankzij de fotostrips. De leerlinghandleiding is gratis te downloaden via de lesmateriaalpagina van De Praktijk.

Het Genomisch Kookboek zelf is ook gratis; per set van 60 stuks kunt u ze bestellen via www.praktijk.nu. We hopen dat u en uw leerlingen een leerzame ervaring hebben met het Genomisch Kookboek. En wellicht nog een traktatie in de klas eraan overhouden: de gerechten die in de fotostrips worden bereid, zijn ook als recept in het kookboek opgenomen om op school of thuis te bereiden.

Bon appetit!

Namens De Praktijk,

Miranda Jansen, Desirée Hagens en Marieke Hohnen

HET LESMATERIAAL

DOELGROEP, NIVEAU EN VAK

Het lesmateriaal bij het Genomisch Kookboek is bedoeld voor de bovenbouw van havo en vwo. Het materiaal is getest in 4 vwo en 6 vwo bij het vak biologie. Het lesmateriaal leent zich goed als aanvulling op de eigen lessen over moleculaire genetica in 4 havo en 4 vwo (bijvoorbeeld als afsluiting van het thema), en het materiaal kan goed gebruikt worden als herhaling en verdieping in 5 havo en 5/6 vwo.

INHOUD, VOORBEREIDING EN TIJDSDUUR

INHOUD

Het Genomisch Kookboek bestaat uit zes korte hoofdstukken, die opgebouwd zijn uit achtergrondinformatie, een fotostrip en een recept. De fotostrip is een metafoor voor het onderwerp dat in dat hoofdstuk uitgelegd wordt. De metaforen hebben te maken met 'koken' en zijn uitgewerkt in bijlage 1 van deze handleiding. Het recept bij elk hoofdstuk heeft een link met de fotostrip. Leerlingen kunnen de recepten thuis of op school bereiden.

VOORBEREIDING

1. Van te voren print u de leerlingenhandleiding uit voor de leerlingen, en zorgt u voor een set Genomische Kookboeken. Ze zijn per set van 60 stuks gratis te bestellen via De Praktijk (www.praktijk.nu).
2. Daarnaast print u, als u hoofdstuk 4. Celdeling gaat behandelen, het Celdeling-spel uit. Het spel is te vinden in bijlage 3. Knip of snij de kaartjes. Voor elke drie tot vier leerlingen heeft u één set spelkaartjes nodig.
3. Bestudeer de metaforen in de fotostrips. In bijlage 1 van deze handleiding staat wat de metaforen voorstellen.

TIJDSDUUR

Elk hoofdstuk van het Genomisch Kookboek kan in een half uur worden behandeld (exclusief het bereiden van het recept), mits de basics van moleculaire genetica bekend zijn bij de leerlingen. Voor leerlingen die het thema voor het eerst behandelen, is het verstandig om meer tijd voor te reserveren voor extra uitleg, of om bijvoorbeeld langer stil te staan bij de fotostrips, die als metafoor de inhoud van dat hoofdstuk op een andere manier inzichtelijk maken.

LEERDOELEN EN EINDTERMEN

Bij ieder hoofdstuk van het Genomisch Kookboek zijn leerdoelen geformuleerd:

1. DE ROL VAN RNA BIJ TRANSCRIPTIE

De leerlingen kunnen:

- benoemen dat de genetische informatie is opgeslagen in het DNA;
- de bouw van DNA en RNA beschrijven, en de verschillen tussen beide toelichten;
- het belang van RNA toelichten bij het vertalen van de nucleotiden in het DNA naar de aminozuren waaruit eiwitten bestaan.

2. SPLICING EN ZOGENAAMD JUNK-DNA

De leerlingen kunnen:

- aangeven wat het verschil is tussen pre-mRNA en mRNA;
- aangeven welke bewerkingen pre-mRNA ondergaat voordat het de kern verlaat;
- uitleggen wat splicing is, en hoe door splicing verschillende mRNA-moleculen kunnen ontstaan;
- uitleggen dat een groot deel van het DNA niet codeert voor eiwitten, maar wel een functie heeft;
- uitleggen waarom de term junk-DNA misleidend is.

3. TRANSLATIE EN POSTTRANSLATIONELE MODIFICATIE

De leerlingen kunnen:

- het proces van translatie beschrijven;
- de relatie tussen DNA, RNA en eiwit uitleggen;
- een nucleotideketen van mRNA vertalen naar de aminozuren van het bijbehorende eiwit;
- een voorbeeld geven van posttranslationele modificatie.

4. CELDELING

De leerlingen kunnen:

- de fasen van de celcyclus benoemen, en aangeven wat er in elke fase gebeurt;
- aangeven dat het doorlopen van de verschillende fasen van de celcyclus nauwkeurig wordt gecontroleerd en gereguleerd;
- het belang van de celcyclus voor voortplanting, groei, onderhoud en herstel toelichten.

5. DNA-REPLICATIE IN VIVO EN IN VITRO

De leerlingen kunnen:

- het proces van DNA-replicatie (in vivo) beschrijven;
- de rol van DNA-replicatie in de celcyclus toelichten;
- uitleggen hoe PCR werkt;
- toepassingen van PCR noemen.

6. GENOMICS

De leerlingen kunnen:

- uitleggen wat met genomics wordt bedoeld;
- de techniek sequencing uitleggen als manier om de basevolgorde van DNA te bepalen;
- begrijpen dat er tegenwoordig veel meer mogelijk is in genomics-onderzoek dankzij de vooruitgang van genomics-technieken.

De eindtermen voor havo en vwo vanaf 2015 vindt u in bijlage 2.

ANTWOORDEN

HOOFDSTUK 1 DE ROL VAN RNA BIJ TRANSCRIPTIE

1.1+1.2

Mogelijke begrippen in het woordweb:

DNA

basenparen, dubbele helix, ATCG (adenine, thymine, cytosine, guanine), alleen in celkern, gen, erfelijke informatie, desoxyribonucleïne-zuur, chromosomen, histonen, niet-coderend / junk-DNA

RNA

enkele basen, enkelstrengs, AUCG (uracil in plaats van thymine), binnen en buiten celkern, kopie van DNA, typen: pre-mRNA, mRNA, tRNA, rRNA, ribonucleïnezuur, triplet/codon, anticodon

1.3

Transcriptie vindt plaats in de celkern. Ook alle onderdelen (chromosomen, DNA en pre-mRNA) zitten in de celkern.

1.4

- chromosomen
- gen (let op: het is pas RNA als het is overgeschreven; nu staat het in het kookboek/chromosoom)
- Bij transcriptie wordt een exacte kopie van het hele recept gemaakt, niet alleen van de ingrediëntenlijst. Dus ook de kookinstructie wordt gekopieerd.
- Het is een metafoor voor het feit dat RNA snel afgebroken wordt. Anders zou steeds dezelfde opdracht om een eiwit te maken, worden gegeven.
- Afbeelding 4 hoort eigenlijk aan het einde. Het RNA (boodschappenlijstje en kookinstructie) wordt afgebroken nadat het eiwit (de taart) is gemaakt.

HOOFDSTUK 2 SPLICING EN ZOGENAAMD JUNK-DNA

2.1

Mogelijke uitwerking:



- essentie: het pre-mRNA bevat introns en exons, een 'cap' en poly-A-staart.



- essentie: de introns worden ertussenuit gehaald door spliceosomen.



- essentie: de introns worden afgebroken.



- essentie: mRNA bestaat enkel uit exons.

2.2

Het betekent dat het niet codeert voor een eiwit.

2.3

- niet-coderend DNA
- Een gen wordt uitgedrukt als een recept.
- Het knippen van overbodige tekst uit het recept.
- Het plakken van de exons aan elkaar ontbreekt in de afbeelding.
- mRNA en introns
- eiwit

2.4

- Bacteriën delen snel, waardoor in korte tijd mutaties kunnen leiden tot veranderingen in het genoom, zoals het verdwijnen van niet-werkzame genen.

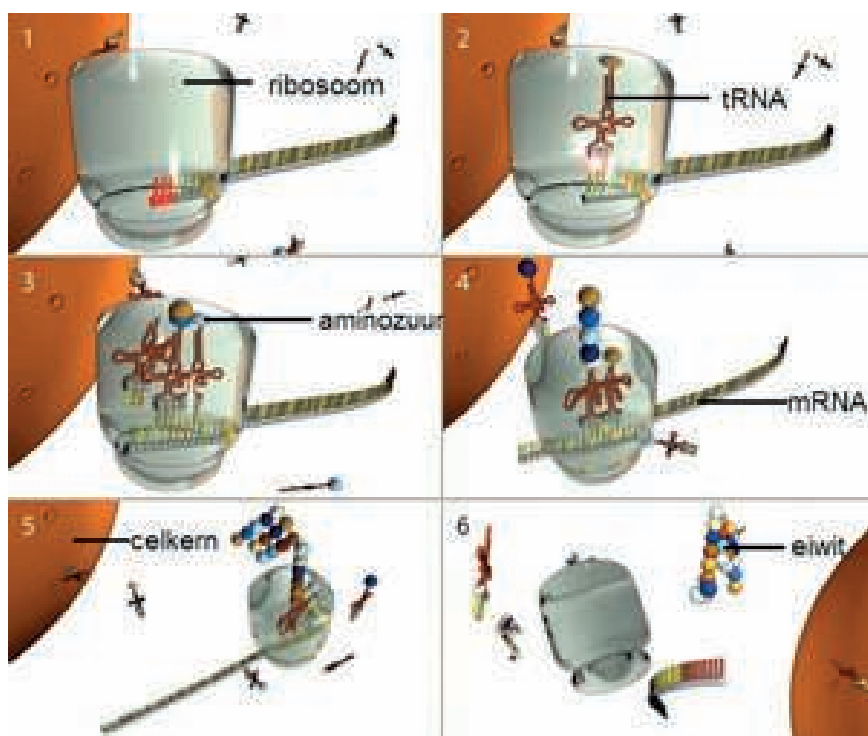
NB: Theorieën hierover zijn onder meer dat kleinere genomen sneller te repliceren zijn en door selectiedruk overbodig DNA verdwijnt (echter, hier is nog geen correlatie ontdekt), en dat er een bias in mutaties is naar deleties, ten opzichte van inserties. Hier zijn wel bewijzen voor gevonden.

Zie ook http://en.wikipedia.org/wiki/Bacterial_genome_size

- Bij symbiose is er sprake van samenwerking met wederzijds voordeel. In het geval van de bacterie en de bladvlo leveren ze elkaar noodzakelijke stoffen, met als gevolg dat de bacterie daarin niet meer zelfvoorzienend is en de betreffende genen is kwijtgeraakt. Daarmee zou de bacterie meer als organel beschouwd kunnen worden. Zie ook <http://www.scientificamerican.com/article/tiny-genome-may-reflect-o/>

HOOFDSTUK 3 TRANSLATIE EN POSTTRANSLATIONELE MODIFICATIE

3.1



- Het 5'-uiteinde gaat het eerst het ribosoom in.

3.2

Mogelijke antwoorden:

- DNA is te groot om de kern te verlaten
- DNA moet in de beschermde omgeving van de kern blijven
- DNA kan niet afgebroken worden om een eiwit te produceren

3.3

Naar eigen inzicht.

NB: Als een stopcodon wordt ingevuld, is dit niet correct; een stopcodon codeert namelijk niet voor een aminozuur.

3.4

- a. eiwit
- b. Jurre stelt het proces translatie voor.
- c. De posttranslationale modificatie wordt uitgebeeld door het toevoegen van een rietje, parapluutje en sterretje.
- d. De smoothie is prima te gebruiken zonder rietje of parapluutje, terwijl een eiwit nog niet functioneel is zonder posttranslationale modificatie.

HOOFDSTUK 4 CELDELING

4.1

Mogelijke antwoorden:

- Huidcellen, ter vervanging van oude cellen
- Nieuwe cellen rondom een wond, ter herstel
- Haar- en nagelgroei
- Bacteriën in je darm, ter voortplanting
- Vorming van geslachtscellen bij mannen (dit is geen mitose)

4.2

De vragen en antwoorden van het Celdeling-spel zijn:

- In welke fase vindt de verdubbeling van het DNA plaats?
S-fase
- In welke fase of fasen groeit de cel?
G1- en G2-fase
- Hoeveel cellen zijn er na twee delingen, beginnend met één moedercel?
vier dochtercellen
- Wat gebeurt er onder meer in de promotafase?
het kernmembraan verdwijnt
- Wat is de term voor deling van de cel?
cytokinese
- In welke fase komt de cel terecht als hij stopt met delen?
in de G0-fase of in de G1-fase
- Wat gebeurt er onder meer in de profase?
het DNA spiraliseert
- Hoeveel cellen zijn er na drie delingen, beginnend met één moedercel?
acht dochtercellen
- In welke fase komen de chromosomen middenin de cel te liggen?
metafase
- Aan het einde van welke fase wordt gecontroleerd of alle DNA is gekopieerd?
G2-fase
- Wat is de term voor deling van de celkern?
mitose
- In welke fase worden de chromatiden uit elkaar getrokken?
anafase

4.3

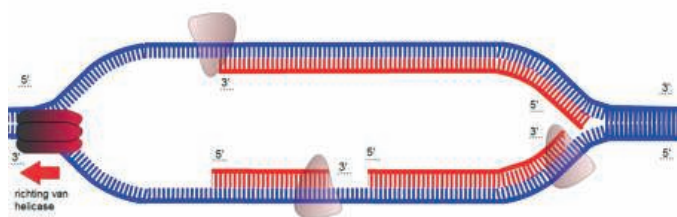
- haar ouders (23 chromosomen van haar vader, en 23 van haar moeder)
- M-fase (mitose en cytokinese)
- synthesefase
- mutatie, bijvoorbeeld: insertie (toevoegen van een letter), deletie (weglaten van een letter), substitutie (vervangen van een letter door een andere letter).

HOOFDSTUK 5 DNA-REPLICATIE IN VIVO EN IN VITRO

5.1

- Helicase verbreekt de waterstofbruggen tussen de basenparen van het DNA, zodat de DNA-strengen scheiden. DNA-polymerase bindt nieuwe nucleotiden aan de enkelvoudige DNA-strengen, zodat er een nieuw DNA-molecuul ontstaat.
- DNA-polymerase kan slechts in één richting bewegen (3' 5'-richting), helicase kan beide kanten op.
NB. Hoewel het gebruikelijk en handig is om DNA-polymerase als een treintje langs het DNA voor te stellen, is het accurater om voor te stellen dat DNA-polymerase het DNA 'binnenhaalt' (bron: Biology 8th Edition, Campbell e.a.).

5.2



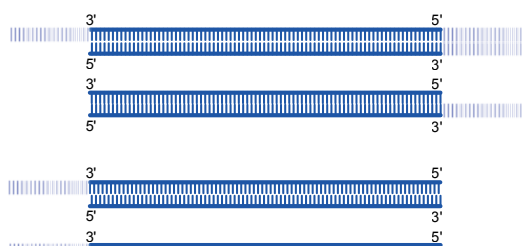
5.3



- De DNA-strengen gaan bij 94° C uit elkaar (denaturatie).



- Primers hechten aan het begin van het DNA bij 65° C.

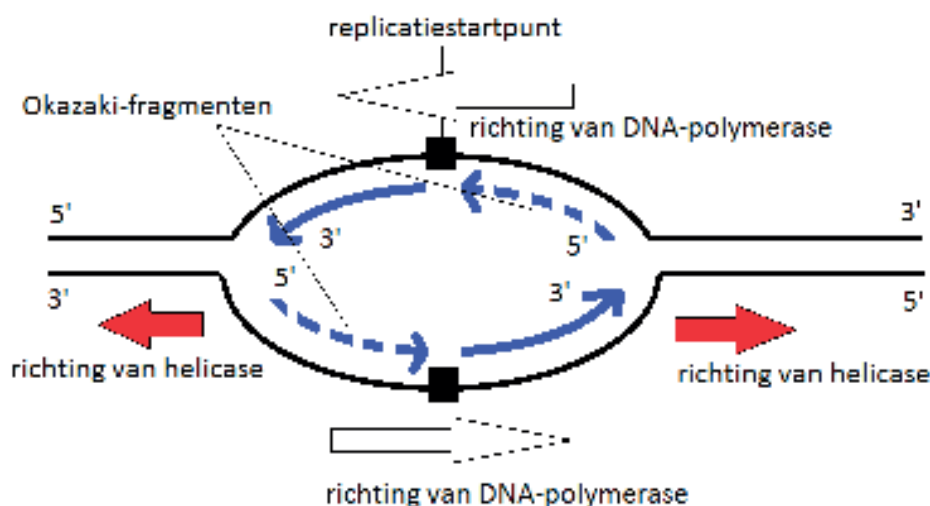


3. DNA-polymerase verdubbelt het DNA bij 72° C (evt.: Er zijn twee stukken enkelstrengs DNA gemaakt zonder rest-uiteinden (in lichtblauw weergegeven)).

5.4

- in vitro
- In vivo betekent 'in het leven' (in het lichaam), in vitro is letterlijk 'in het glas', oftewel buiten het lichaam.

5.5



HOOFDSTUK 6 GENOMICS

6.1

Naar eigen inzicht. Bijvoorbeeld:

- onderzoeken welk gen of welke genen betrokken zijn bij expressie van bijvoorbeeld haarkleur, oogkleur, ...
- de rol van genen bij veroudering, allergie, ...
- onderzoek naar soortvorming bij planten en dieren

6.2

- eiwit
- 46 kookboeken, want elk kookboek is een chromosoom.
- René zoekt een bepaald gen in alle chromosomen. (het gen is het recept dat hij zoekt in alle kookboeken, oftewel de chromosomen)
- Ja, dat kan. Mensen hebben genen gemeenschappelijk (denk bijv. aan het 'borstkankergen' BRCA). Mensen delen ook genen met andere organismen, bijvoorbeeld met chimpansees maar ook met bananen en broccoli.

6.3

- Naar eigen inzicht.
- Naar eigen inzicht. Bijvoorbeeld: omdat iemand niet wil weten of hij/zij meer risico loopt op een ongeneeslijke ziekte. Of omdat iemand misschien meer zorgverzekering moet betalen (of moeilijker een verzekering kan krijgen) als bekend is dat hij/zij meer risico loopt op een bepaalde aandoening.
- Naar eigen inzicht. Bijvoorbeeld: iemand wil weten of zij een 'borstkankergen' heeft, dat een verhoogde kans op borstkanker geeft (bijv. omdat het in de familie voorkomt), zodat men daar alert op kan zijn.

BIJLAGE 1

UITWERKING VAN DE METAFOREN (FOTOSTRIPS)

1. DE ROL VAN RNA BIJ TRANSCRIPTIE

- Kookboek = chromosoom
- Kookboek bevat tekst = DNA
- In de tekst staan recepten = genen
- Een recept bestaat uit ingrediënten (= exonen) en instructies (= intronen)
- Boodschappenlijstje = mRNA (let op: pre-mRNA is een kopie van het hele recept, zie vraag 1.4c in leerlinghandleiding)
- Het opschrijven van het boodschappenlijstje = transcriptie (let op: transcriptie is het overschrijven van het hele recept, zie vraag 1.4c in leerlinghandleiding)
- Specifieke ingrediënten zijn nodig = specifieke exonen bepalen het eindproduct (eiwit)
- Het recept wordt in de juiste volgorde gemaakt = translatie
- Worteltjestaart = eiwit (eindproduct)

Let op: in de strip wordt het boodschappenlijstje (RNA) weggegooid vóóordat de taart wordt gemaakt. Dit hoort pas te zijn nadat de taart is gebakken (zie vraag 1.4e in leerlinghandleiding).

2. SPLICING EN ZOGENAAMD JUNK-DNA

- Het kookboek heeft allerlei teksten die niet direct instructie zijn voor het maken van pizza's = niet-coderend DNA (zie vraag 2.3a in leerlinghandleiding)
- Kopietje van het recept = pre-mRNA
- Recept bestaat uit ingrediënten (= exonen) en instructies (= intronen) = pre-mRNA
- Knippen van overbodige tekst uit recept = splicing (let op: in de strip ontbreekt het plakken in het splicingproces, zie vraag 2.3d in leerlinghandleiding)
- Afval = RNA (zie vraag 2.3e in leerlinghandleiding)
- Pizza = eiwit

3. TRANSLATIE EN POSTTRANSLATIONELE MODIFICATIE

- Recept = mRNA
- De kok (eventueel beschouwen als tRNA) maakt het recept = translatie
- (eventueel: blender = ribosoom)
- Fruit en yoghurt = aminozuren
- Smoothie = eiwit
- Rietje/sterretjes/paraplutje toevoegen = posttranslationele modificatie

4. CELDELING

- Kookboek = chromosoom
- 46 kookboeken kopiëren = DNA-replicatie
- De losse pagina's worden ingebonden = profase
- Alle dubbele boeken worden (paarsgewijs) op één tafel gelegd = metafase
- Van elk boek wordt een kopie op een andere tafel gelegd = anafase
- De helft van de kookboeken worden in een nieuwe boekenkast gezet, de andere blijven op hun oude plek = cytokinese

5. DNA-REPLICATIE IN VIVO EN IN VITRO

- Tekst = DNA
- Het bericht = bepaald stuk DNA dat gekopieerd moet worden
- Doorsturen van het bericht = PCR (zie ook vraag 5.4a in leerlinghandleiding)

6. GENOMICS

- Groenteflapje = eiwit
- Kookboek = chromosoom
- Plank met kookboeken = genoom (zie vraag 6.2b in leerlinghandleiding)
- Alle kookboeken worden nagelezen/uitgepluisd = genoomonderzoek
- Recept = gen

BIJLAGE 2

AANSLUITING BIJ EINDTERMEN HAVO EN VWO VANAF 2015

Eindtermen voor Centraal Examen havo en vwo vanaf 2015.

HAVO

Domein C. Zelforganisatie

Subdomein C1. Zelforganisatie van cellen

C1.1 Genexpressie

De kandidaat kan in een context:

- 1 herkennen dat er een relatie is tussen DNA en eiwit;
- 2 beschrijven dat in verschillende typen cellen verschillende eiwitten gemaakt worden;
- 3 beschrijven dat eiwitten verschillende functies hebben.

Deelconcepten: chromosoom, gen, DNA, RNA, eiwit, genetische code, startcodon, stopcodon, niet-code-rend DNA.

C1.2 Celdifferentiatie

De kandidaat kan in een context:

- 1 herkennen dat vrijwel alle cellen van een meercellig organisme hetzelfde genoom hebben;

Deelconcepten: genoom.

Domein F. Evolutie

Subdomein F1. Selectie

F1.1 DNA

De kandidaat kan in een context:

- 1 benoemen dat DNA functioneert als universele draager van genetische informatie;
- 2 uitleggen dat dezelfde genetische informatie in verschillende organismen voor kan komen;
- 3 uitleggen dat met gegevens verkregen door DNA-analyse de graad van verwantschap van soorten kan worden vastgesteld.

Deelconcepten: DNA, genetische code.

VWO

Domein D: Metabolisme

D5 Eiwitsynthese en biotechnologie

De kandidaat kan:

D5.2 aangeven dat DNA en RNA nucleïnezuren zijn: polyesters van fosforzuur en (desoxy)ribose plus nucleïnebasen.

D5.3 een gegeven afbeelding van de molecuulstructuur van DNA en RNA interpreteren:

-helixstructuur;

-DNA: nucleotiden bestaande uit desoxyribose, fosfaat en de nucleïnebasen: adenine (A), guanine (G), cytosine (C), thymine (T);

-basenparing;

-RNA: nucleotiden met ribose i.p.v. desoxyribose en uracil (U) i.p.v. thymine (T).

D5.4 de eiwitsynthese en de rol van DNA (introns, exons), pre-mRNA, mRNA, tRNA, ribosomen, endoplasmatisch reticulum en golgi-systeem daarbij beschrijven, waarbij gebruik kan worden gemaakt van een schema van deze synthese:

-rePLICATIE;

-transcriptie;

-translatie;

-splicing;

-fasen van de celcyclus waarin bovenstaande processen plaatsvinden.

D5.6 aangeven dat zich in verschillende compartimenten van de cel specifieke enzymen bevinden die bepaalde stofwisselingsprocessen mogelijk maken, in het bijzonder:

-in de kern enzymen voor (re)productie en reparatie van DNA en RNA;

-in de ribosomen vrij in het cytoplasma en gebonden aan het endoplasmatisch reticulum, enzymen voor koppeling van aminozaurmoleculen;

-in het endoplasmatisch reticulum en het golgi-systeem enzymen voor de bewerking van eiwitten.

BIJLAGE 3

CELDELING-SPEL BIJ HOOFSDTUK 4 CELDELING

<p>S-fase</p> <p>...</p> <p>In welke fase of fasen groeit de cel?</p>	<p>G1- en G2-fase</p> <p>...</p> <p>Hoeveel cellen zijn er na twee delingen, beginnend met één moedercel?</p>	<p>vier dochtercellen</p> <p>...</p> <p>Wat gebeurt er onder meer in de prometafase?</p>
<p>het kernmembraan verdwijnt</p> <p>...</p> <p>Wat is de term voor deling van de cel?</p>	<p>cytokinese</p> <p>...</p> <p>In welke fase komt de cel terecht als hij stopt met delen?</p>	<p>in de G0-fase of in de G1-fase</p> <p>...</p> <p>Wat gebeurt er onder meer in de profase?</p>
<p>het DNA spiraliseert</p> <p>...</p> <p>Hoeveel cellen zijn er na drie delingen, beginnend met één moedercel?</p>	<p>acht dochtercellen</p> <p>...</p> <p>In welke fase komen de chromosomen middenin de cel te liggen?</p>	<p>metafase</p> <p>...</p> <p>Aan het einde van welke fase wordt gecontroleerd of alle DNA is gekopieerd?</p>
<p>G2-fase</p> <p>...</p> <p>Wat is de term voor deling van de celkern?</p>	<p>mitose</p> <p>...</p> <p>In welke fase worden de chromatiden uit elkaar getrokken?</p>	<p>anafase</p> <p>...</p> <p>In welke fase vindt de verdubbeling van het DNA plaats?</p>

