
Computerpracticum Evolutie van eiwitten

Leerlinghandleiding

Marinke van der Velde en Gerrianne Koeman – van der Velde



Doel(en) van het computerpracticum

- Je kunt uitleggen wat homologie van genen inhoudt
- Je kunt de verschillen tussen orthologie en paralogie uitleggen
- Je kunt uitleggen hoe je bio-informatica kunt gebruiken wanneer je onderzoek doet naar de evolutie van organismen
- Je kunt bio-informatica toepassen om eiwitsequenties te analyseren
- Je leert hoe computers fylogenetische stambomen maken op basis van informatie over eiwitten

Evolutie van genen en eiwitten

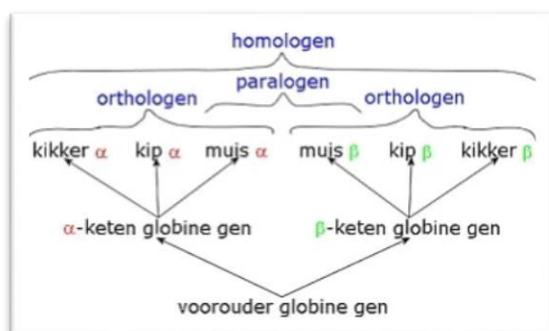
Het begrip evolutie wordt binnen de biologie vaak omschreven als het veranderen van een bestaande soort of het ontstaan van een geheel nieuwe soort. Evolutie is echter ook mogelijk op het niveau van het DNA: genen evolueren constant, wat wel blijkt uit het feit dat 'hogere' soorten zoals de mens veel meer (en complexere) genen hebben dan een simpele bacterie.

Homologie

Nieuwe genen kunnen ontstaan doordat ze zich dupliceren (verdubbelen) en vervolgens muteren (veranderen). Ook kunnen genen zich verplaatsen naar andere soorten. Genen die een gemeenschappelijke voorouder hebben noemen we homologen. Er zijn verschillende vormen van homologie, namelijk orthologie en paralogie.

Twee genen zijn orthologen van elkaar wanneer ze ten gevolge van een speciatie (de evolutie van twee soorten uit één soort) zijn ontstaan. We spreken dus van orthologie wanneer hetzelfde gen terug te vinden is in verschillende organismen. Vaak hebben de bijbehorende eiwitten dezelfde functie.

Genen zijn paraloog aan elkaar wanneer genen door genduplicatie zijn ontstaan. Hetzelfde gen komt als gevolg hiervan meerdere keren binnen een organisme voor. De bijbehorende eiwitten hebben vaak een overeenkomstige vorm en functie.



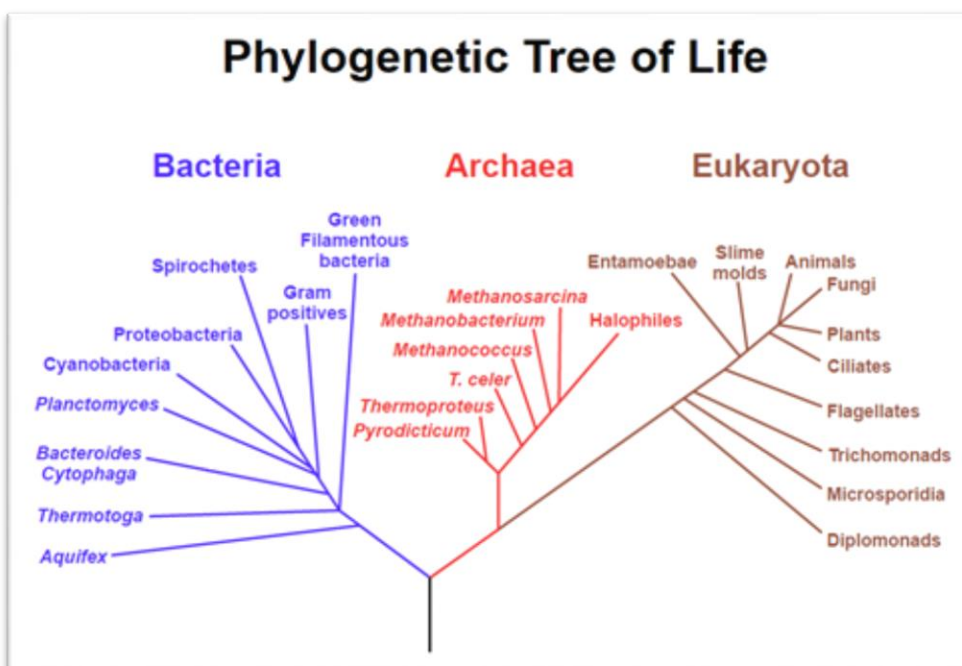
Wanneer we het eiwit globine van muis, kip en kikker met elkaar vergelijken vinden we zowel orthologen als paralogen (zie afbeelding hiernaast). Binnen één soort, bijvoorbeeld muis, zien we dat het eiwit globine bestaat uit twee ketens; een α -keten en een β -keten. Deze eiwitketens zijn paralogen; beide eiwitketens lijken zeer sterk op elkaar. De genen die coderen voor deze eiwitketens zijn waarschijnlijk door duplicatie (verdubbeling)

ontstaan uit één en hetzelfde gen. Wanneer we verschillende soorten met elkaar vergelijken dan zien we dat zowel de α - als de β -keten voorkomt bij verschillende soorten. De α -ketens van kikker, kip en muis noemen we orthologen.

Bio-informatica om evolutie te bestuderen

Door de stormachtige ontwikkelingen op het terrein van sequentieanalyse van genen en eiwitten, stromen de databases vol met gegevens over genen en genproducten, zoals eiwitten. Dat maakt het mogelijk om in allerlei online bestanden te zoeken naar structurele informatie over genen en eiwitten. Deze tak van sport heet *bio-informatica*.

Bij het bestuderen van evolutie van organismen is bio-informatica onmisbaar geworden. Dit komt erop neer dat je de computer de nucleotidesequentie van een gen of de aminozuursequentie van een eiwit van een aantal organismen geeft. De computer gaat de sequenties met elkaar vergelijken om te zoeken naar overeenkomsten en verschillen om er vervolgens een fylogenetische stamboom van te maken. Hieronder zie je een voorbeeld van een fylogenetische stamboom met alle levende wezens erin.



Het is van belang dat je van alle organismen hetzelfde gen of eiwit vergelijkt. Dit moet dus een gen of eiwit zijn dat in alle organismen voor komt, bijvoorbeeld het eiwit ATP-synthase (het enzym dat ATP maakt in de mitochondriën).

VRAAG 1

Wat maakt de aminozuursequentie van ATP-synthase geschikt voor het maken van een fylogenetische stamboom van alle levende organismen?

.....

.....

.....

Wanneer je onderzoek wilt doen naar de evolutie met behulp van bio-informatica kun je er voor kiezen om nucleotidensequenties van genen te vergelijken óf om aminozuursequenties van eiwitten te vergelijken.

VRAAG 2

In dit computerpracticum gaan we aminozuursequenties van een eiwit met elkaar vergelijken. Leg uit waarom onderzoekers er eerder voor kiezen om de aminozuursequentie te vergelijken dan de nucleotidesequentie wanneer ze onderzoek doen naar evolutie.

.....

.....

.....

De fylogenetische stamboom die je op de vorige pagina hebt gezien bevat **al** het leven op aarde. Deze is gemaakt op basis van een eiwit dat slechts heel langzaam verandert in de evolutie. Als je datzelfde eiwit zou gebruiken om een stamboom van primaten (bijv. mens, gorilla, chimpansee en orang-oetan) te maken loop je het risico dat de eiwitten gewoon allemaal exact hetzelfde zijn. Je kunt dan niets zeggen over de evolutie van dit eiwit. Het eiwit dat je wel kunt kiezen moet voor komen in alle soorten waarvan je een stamboom wilt maken én moet variatie bevatten wanneer je het eiwit van deze soorten met elkaar gaat vergelijken. Samenvattend: Voor een grote stamboom neem je een eiwit wat sterk geconserveerd is (weinig veranderd is), voor een gedetailleerde stamboom van naaste verwanten een eiwit wat minder sterk geconserveerd is.

VRAAG 3

Leg uit welk eiwit je zou kunnen bestuderen wanneer je een fylogenetische stamboom wilt maken van alle primaten?

.....

.....

Oefenen met het maken van een fylogenetische stamboom

Hieronder staat een deel van vijf fictieve eiwitten van vijf verschillende primaten.

Neanderthaler (n):

MHVPHQYHPYKGYWHYHYYHPPYPYYYYPPYPYPKNYPPHHEDYL

Mens (m):

MHVPHQYHPYTGHYWHYHYYHPPYPYYYHPPYPYPKNYPPKHEDYL

Chimpansee (c):

MHVKHQYHPYKGYWHYHHYHPPYPYYYHPPYPYPHNYPPHHEDYL

Gorilla (g):

MHVPKQYHPYKGYKHYYHHYHPYYPYYYPKPYPHYHNYYPKHEDYL

Orang oetan (o):

MKYKKQYHPYKYHYWHKHYYHPYYPKPYPPYPYPHNPYKKKEDYL

VRAAG 4

Waarvoor staan de letters in de gegeven eiwitten (Zie Binas tabel 71G)? Leg je antwoord uit aan de hand van een voorbeeld.

.....

.....

VRAAG 5

Je gaat nu kijken naar het percentage overeenkomst. Geef met een potlood de letters die bij alle organisme hetzelfde zijn eenzelfde kleur. Vul vervolgens in onderstaande tabel in hoeveel verschillen er te vinden zijn tussen de verschillende eiwitten.

	n	m	c	g	o
n	0				
m		0			
c			0		
g				0	
o					0

Met gegevens uit de tabel kun je een cladogram maken. Een cladogram is gebaseerd op het minste aantal verschillen in de aminozuurvolgorde (ook wel *maximum parsimony* genoemd). Hoe meer het aantal verschillen in de aminozuurvolgorde, hoe verder de organismen van elkaar verwant zijn. Je plaatst de organismen met het minst aantal veranderingen in de aminozuurvolgorde het dichtst bij elkaar. Deze organismen zijn het nauwst verwant aan elkaar. Je plaatst alle organismen op de eindpunten van het cladogram.

VRAAG 6

Geef hieronder in een cladogram weer hoe jij denkt dat de vijf primaten zijn geëvolueerd op basis van de gegevens uit de tabel.

Onderzoek doen naar de evolutie van myoglobine

Wat is myoglobine?

Wij gaan met behulp van bio-informatica een fylogenetische stamboom opstellen op basis van het eiwit myoglobine. Myoglobine is een eiwit dat in grote hoeveelheden voorkomt in de skeletspieren van gewervelde dieren. Het bindt zuurstof, net als hemoglobine in rode bloedcellen, en is dus betrokken bij de aanvoer van zuurstof in spiercellen.

VRAAG 7

Het eiwit myoglobine komt voor bij alle gewervelden. Er zitten kleine verschillen tussen de aminozuursequenties van deze myoglobine-eiwitten. Leg uit of deze myoglobine-eiwitten ortholoog of paraloog zijn.

.....

.....

VRAAG 8

Het eiwit myoglobine van de mens is verwant aan de α -keten van het eiwit hemoglobine van de mens. Beide eiwitten lijken qua vorm en functie erg op elkaar. Leg uit of de α -keten van het eiwit hemoglobine en myoglobine ortholoog of paraloog zijn.

.....

.....

VRAAG 9

We gaan zo meteen met behulp van bio-informatica het eiwit myoglobine van mens, muis, rund, rat, kip, paard, varken, schaap, chimpansee, hond en konijn vergelijken en we laten de computer vervolgens een stamboom maken. Bedenk eerst zelf eens hoe deze soorten verwant zijn aan elkaar en schets hieronder een cladogram waarin deze soorten voor komen.

Een alignment maken

Align is een bio-informaticatool waarmee je een vergelijking kunt maken van meerdere sequenties (eiwit, DNA of RNA). Zo'n vergelijking wordt een alignment genoemd. In deze opdracht gaan we een alignment maken van het eiwit myoglobine van mens, muis, rund, rat, kip, paard, varken, schaap, chimpansee, hond en konijn. We doen dat met behulp van de database UniProt. Deze database is voor iedereen toegankelijk en bevat informatie over zeer veel eiwitten.

➤ Ga naar <https://www.uniprot.org/>

➤ Klik op 'Align' in de donkerblauwe balk. Je ziet nu als het goed is het volgende scherm.



In de bijlage vind je de aminozuursequenties van myoglobine van de organismen die wij gaan vergelijken. De aminozuursequenties zijn weergegeven in een zogenoemd FASTA format. Elke aminozuursequentie begint met '>'. Hierdoor kan het computerprogramma herkennen waar een nieuwe aminozuursequentie begint. Achter elk '>' teken staat soortspecifieke informatie die gekoppeld kan worden aan de database van UniProt.

VRAAG 10

Waarvoor staan de volgende afkortingen: MYG, PANTR en CANLF?

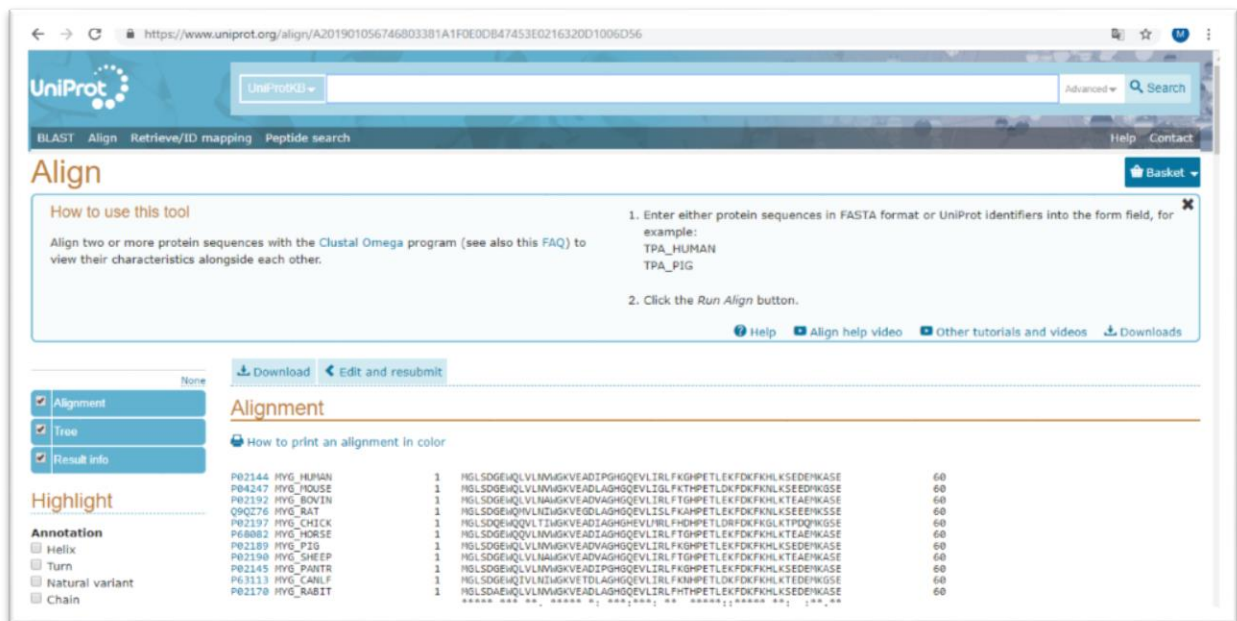
.....

.....

➤ Kopieer de aminozuursequenties uit de bijlage. Plak de aminozuursequenties in het tekstveld waar staat 'Protein sequences (FASTA) or Uniprot identifiers'. Zorg ervoor dat je ook de namen van de sequenties mee kopieert (beginnend met >sp).

➤ Klik op "Run Align". Het kan even duren voordat het resultaat verschijnt.

Het resultaat wordt weergegeven in een volgend scherm:



VRAAG 11

De alignment begint met het getal 1. Dit is het eerste aminozuur. Het eerste aminozuur is bij alle organisme hetzelfde (M). Verklaar dit.

.....

.....

VRAAG 12

Hoeveel aminozuren bevat het eiwit voor myoglobine in deze soorten organismen?

.....

Onder "Highlight" staan twee rijtjes met eigenschappen van aminozuren. Alle eigenschappen onder "annotation" gaan over de functie van bepaalde aminozuren. Alle eigenschappen onder "amino acid properties" gaan over de chemische eigenschappen van aminozuren.

➤ Vink 'similarity' aan. Je ziet dat nu in grijs tinten de mate van overeenkomst wordt weergegeven.

VRAAG 13

Wat betekent een sterretje (*) onderaan de aminozuursequenties?

.....

➤ Vink 'metal binding' aan.

VRAAG 14

Welke twee aminozuren zijn verantwoordelijk voor het binden van metalen? Geef de naam en de plaatsen van deze aminozuren.

.....

.....

VRAAG 15

Sommige aminozuren zijn beter geconserveerd dan andere. Leg uit waarom de aminozuren uit de vorige vraag goed geconserveerd moeten zijn.

.....

.....

Een fylogenetische stamboom maken

➤ Scroll naar beneden in de resultaten tot 'Tree'. Hier staat een fylogenetische stamboom. Een fylogenetische stamboom is bijna hetzelfde als een cladogram, maar hiervoor verwerkt het computerprogramma de 'evolutionaire afstanden' tussen eiwitten. Dat wil zeggen: als twee eiwitten erg op elkaar lijken, zullen de stokken korter zijn, dan wanneer er veel verschil is tussen de eiwitten.

VRAAG 16

Bestudeer de volgende paren: chimpansee-mens en rund-schaap. Elke paar is gescheiden van de rest door een enkele knoop. Welke verschillen merk je op in de divergentie (de oorsprong) van deze dieren?

.....

.....

VRAAG 17

Leg uit welke twee dieren het meest verwant zijn aan elkaar.

.....

.....

VRAAG 18

Stel dat je meer wilt weten over het eiwit myoglobine in de mens, maar je hebt alleen spierweefsel van rund, schaap en varken beschikbaar. Welk spierweefsel zou je dan het beste kunnen kiezen om je onderzoek mee uit te voeren? Leg uit waarom je hiervoor kiest.

.....

.....

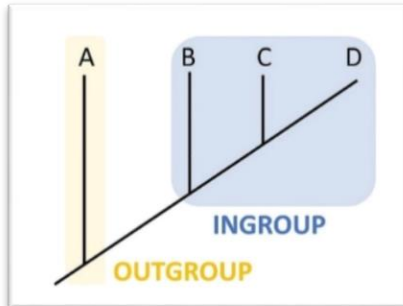
VRAAG 19

Vergelijk de door UniProt gebouwde fylogenetische stamboom met het cladogram dat je zelf bij vraag 9 hebt getekend. Beschrijf de overeenkomsten en verschillen.

.....

.....

De outgroup



Een fylogenetische stamboom moet altijd worden bekeken in het licht van de data die eraan ten grondslag liggen. Als je een aminozuursequentie van een organisme uit de vergelijking haalt, kan dit een compleet andere stamboom geven! Je kunt het beste altijd een 'outgroup' aan de stamboom toevoegen. Dat is een eiwit uit een organisme dat niet of minder verwant is aan de overige organismen, zie afbeelding. Dit levert een stamboom op die betrouwbaarder wordt.

VRAAG 20

Welke outgroup is er zichtbaar in de fylogenetische stamboom die wordt weergegeven door UniProt? Wat maakt deze soort geschikt als outgroup?

.....

.....

VRAAG 21

Stel je voor dat je in plaats van myoglobine een fylogenetische stamboom zou maken op basis van keratine (een eiwit dat voor komt in haren). Zou dit de stamboom kunnen veranderen? Leg je antwoord uit.

.....

.....

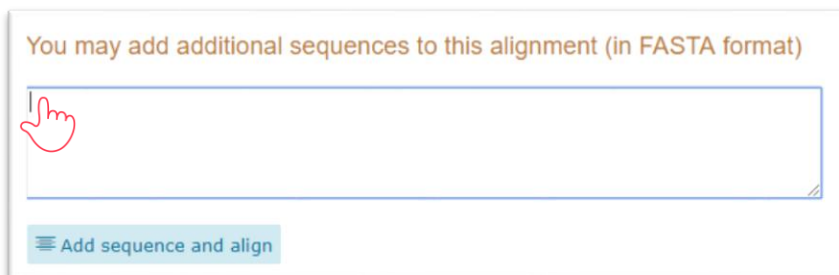
Zelf een diersoort aan de fylogenetische stamboom toevoegen

Hoe meer informatie, hoe betrouwbaarder je stamboom wordt. Je kunt, naast het toevoegen van een outgroup, uiteraard ook nog meer diersoorten toevoegen aan je stamboom. Je gaat nu zelf een soort naar keuze toevoegen aan de stamboom. Hiervoor heb je de aminozuursequentie nodig. Een Fasta format van de aminozuursequentie van een soort naar keuze haal je als volgt uit de database.

- Kies zelf een diersoort uit die je wilt toevoegen aan de stamboom en zoek de soortnaam van deze soort op (in het Latijn of Engels).
- Ga in een nieuw tabblad of venster naar <https://www.uniprot.org/>. (NB. Het vorige resultaat met je alignment en stamboom houd je open staan. Dit heb je later nog nodig.)
- Vul in de zoekbalk de soortnaam (in het Latijn of Engels) in en de naam van het eiwit myoglobin (in het Engels!). Klik vervolgens op 'Search'.
- Controleer de resultaten op eiwitnaam (protein names) en organisme (organism) en vink het juiste resultaat aan.



- Klik op 'Download'. Als het goed is staat de download ingesteld op FASTA (canonical). Controleer dit en wijzig indien nodig naar FASTA (canonical). Klik vervolgens op 'Go'.
- Er verschijnt een aminozuursequentie in een nieuw venster. Kopieer de aminozuursequentie.
- Ga terug naar het scherm met de resultaten van de alignment die je eerder hebt gemaakt. Scroll naar beneden (voorbij de alignment en vóór de stamboom). Plak de aminozuursequentie in het tekstveld zoals dat hieronder is weergegeven.



- Klik op 'Add sequence and align'.
- Bekijk de resultaten.

VRAAG 22

Welk dier is het nauwst verwant aan jouw gekozen diersoort?

.....

VRAAG 23

Hoe verandert de stamboom door het toevoegen van jouw gekozen diersoort?

.....

.....

VRAAG 24

Het is belangrijk om te begrijpen dat deze fylogenetische stamboom, ontstaan met behulp van bio-informatica, gebaseerd is op één eiwitsequentie. Wanneer je de evolutionaire verwantschap bestudeert kun je uiteraard naar meerdere eiwitten onderzoek doen. Naast het bestuderen van de homologieën in de nucleotide- of aminozuursequentie, zijn er ook andere manieren om evolutionaire verwantschap tussen soorten te bestuderen. Welke manieren zijn dat?

.....

.....

VRAAG 25

Wanneer een onderzoeker weet welke organismen het meest verwant zijn aan elkaar, kunnen zij deze informatie in verschillende toepassingen gebruiken. Geef een voorbeeld van zo'n toepassing.

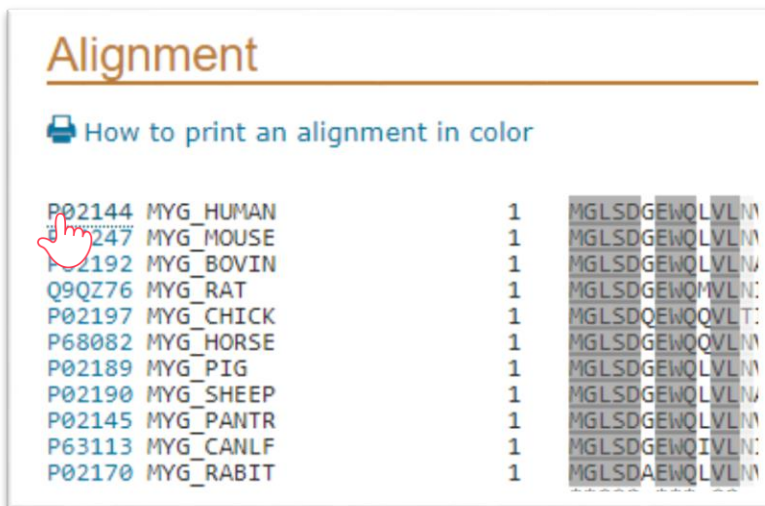
.....

.....

Eiwitstructuur van myoglobine bestuderen

De database bevat alle informatie die bekend is over de structuur en functie van een eiwit. Je gaat nu bekijken wat je nog te weten kunt komen over de ruimtelijke structuur van het menselijke myoglobine eiwit.

➤ Klik op de code voor MYG_HUMAN



Alignment

How to print an alignment in color

Accession	Species	Length	Sequence
P02144	MYG_HUMAN	1	MGLSDGEWQLVLM
P02147	MYG_MOUSE	1	MGLSDGEWQLVLM
P02192	MYG_BOVIN	1	MGLSDGEWQLVLM
Q9QZ76	MYG_RAT	1	MGLSDGEWQMLVN
P02197	MYG_CHICK	1	MGLSDGEWQVLT
P68082	MYG_HORSE	1	MGLSDGEWQVLM
P02189	MYG_PIG	1	MGLSDGEWQLVLM
P02190	MYG_SHEEP	1	MGLSDGEWQLVLM
P02145	MYG_PANTR	1	MGLSDGEWQLVLM
P63113	MYG_CANLF	1	MGLSDGEWQIVLN
P02170	MYG_RABIT	1	MGLSDAEWQLVLM

➤ Ga naar 'Function' en lees de informatie bij 'Keywords'.

VRAAG 26

In welk weefsel komt dit eiwit voor?

.....

- Ga naar 'Subcellular Location'.

VRAAG 27

Waar in een cel komt dit eiwit voor?

.....

- Ga naar 'Structure'. Je kunt hier op het eiwit inzoomen door met je muis dubbel te klikken. Je kunt het eiwit draaien door erop te klikken met de linker muisknop en tegelijkertijd de muis te bewegen.

- Zoek de heemgroep met het ijzeratoom (een rood bolletje).

VRAAG 28

Bekijk de secundaire structuur (secondary structure). Deze balk geeft het aantal helixen (helices) in het eiwit weer. Hoeveel helixen tel je? Ga na of je dat ook in de 3D-structuur van myoglobine kunt zien.

.....

VRAAG 29

Myoglobine lijkt qua structuur erg op de alfa-keten van het eiwit hemoglobine. Omschrijf hoe je dit aan kunt tonen met behulp van UniProt.

.....

.....

Bijlage - Aminozuursequenties van myoglobine in Fasta format

```
>sp|P02144|MYG_HUMAN Myoglobin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=MB PE=1 SV=2
MGLSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEV LIRLFKGH PETLEKFDKFKHLKSEDEMKASE
DLKKHGATVLTALGGILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIIQVLQSKH
PGDFGADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG
```

```
>sp|P04247|MYG_MOUSE Myoglobin OS=Mus musculus OX=10090 GN=Mb PE=1 SV=3
MGLSDGEWQLVLNVWGKVEADLAGHGQEV LIGLFKTH PETLDKFDKFKNLKSEEDMKGSE
DLKKHGCTVLTALGTILKKKGQHAAEIQPLAQSHATKHKIPVKYLEFISEIIIEVLKKRH
SGDFGADAQGAMSKALELFRNDIAAKYKELGFQG
```

```
>sp|P02192|MYG_BOVIN Myoglobin OS=Bos taurus OX=9913 GN=MB PE=1 SV=3
MGLSDGEWQLVLNAGWKVEADVAGHGQEV LIRLFTGHPETLEKFDKFKHLKTEAEMKASE
DLKKHGNTVLTALGGILKKKGHHEAEVKHLAESHANKHKIPVKYLEFISDAIIHVLHAKH
PSDFGADAQAAMSKALELFRNDMAAQYKVLGFHG
```

```
>sp|Q9QZ76|MYG_RAT Myoglobin OS=Rattus norvegicus OX=10116 GN=Mb PE=1 SV=3
MGLSDGEWQMVLNIWGKVEGDLAGHGQEV LISLFKAHPETLEKFDKFKNLKSEEEMKSSE
DLKKHGCTVLTALGTILKKKGQHAAEIQPLAQSHATKHKIPVKYLEFISEVIIQVLKKRY
SGDFGADAQGAMSKALELFRNDIAAKYKELGFQG
```

```
>sp|P02197|MYG_CHICK Myoglobin OS=Gallus gallus OX=9031 GN=MB PE=1 SV=4
MGLSDQEWQQVLTIWGKVEADIAGHGHEVLMRLFHDHPETLDRFDKFKGLKTPDQMKGSE
DLKKHGATVLTQLGKILKQKGNHESELKPLAQTHATKHKIPVKYLEFISEVIIKVIAEKH
AADFGADSQAAMKKALELFRNDMASKYKEFGFQG
```

```
>sp|P68082|MYG_HORSE Myoglobin OS=Equus caballus OX=9796 GN=MB PE=1 SV=2
MGLSDGEWQQVLNVWGKVEADIAGHGQEV LIRLFTGHPETLEKFDKFKHLKTEAEMKASE
DLKKHGTVVLTALGGILKKKGHHEAELKPLAQSHATKHKIPIKYLEFISDAIIHVLHSKH
PGDFGADAQGAMTKALELFRNDIAAKYKELGFQG
```

```
>sp|P02189|MYG_PIG Myoglobin OS=Sus scrofa OX=9823 GN=MB PE=1 SV=2
MGLSDGEWQLVLNVWGKVEADVAGHGQEV LIRLFKGH PETLEKFDKFKHLKSEDEMKASE
DLKKHGNTVLTALGGILKKKGHHEAELTPLAQSHATKHKIPVKYLEFISEAIIQVLQSKH
PGDFGADAQGAMSKALELFRNDMAAKYKELGFQG
```

>sp|P02190|MYG_SHEEP Myoglobin OS=Ovis aries OX=9940 GN=MB PE=1 SV=2
MGLSDGEWQLVLNAWGKVEADVAGHGQEV LIRLFTGHPETLEKFDKFKHLKTEAEMKASE
DLKKHGNTVLTALGGILKKKGHHEAEVKHLAESHANKHKIPVKYLEFISDAIIHVLHAKH
PSDFGADAQGAMSKALELFRNDMAAQYKVLGFQG

>sp|P02145|MYG_PANTR Myoglobin OS=Pan troglodytes OX=9598 GN=MB PE=1 SV=2
MGLSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEV LIRLFKGHPETLEKFDKFKHLKSEDEMKASE
DLKKHGATVLTALGGILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIIQVLHSKH
PGDFGADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

>sp|P63113|MYG_CANLF Myoglobin OS=Canis lupus familiaris OX=9615 GN=MB PE=1
SV=2
MGLSDGEWQIVLNIWGKVETDLAGHGQEV LIRLFKNHPETLDKFDKFKHLKTEDEMGKSE
DLKKHGNTVLTALGGILKKKGHHEAELKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISDAIIQVLQSKH
SGDFHADTEAAMKKALELFRNDIAAKYKELGFQG

>sp|P02170|MYG_RABIT Myoglobin OS=Oryctolagus cuniculus OX=9986 GN=MB PE=1
SV=2
MGLSDAEWQLVLNVWGKVEADLAGHGQEV LIRLFHTHPETLEKFDKFKHLKSEDEMKASE
DLKKHGNTVLTALGAILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISEAIIHVLHSKH
PGDFGADAQAAMSKALELFRNDIAAQYKELGFQG

Bronvermelding

Gebruikte website

<https://www.uniprot.org/>

Gebruikte afbeeldingen

https://www.embl.fr/training/scienceforschools/teacher_training/teachingbase/code_life_engl/

https://nanopdf.com/download/analogie-homologie_pdf

https://en.wikipedia.org/wiki/Phylogenetic_tree

<https://cs.pitt.edu>

<https://www.youtube.com/watch?v=91c04OoTEJs>

[https://en.wikipedia.org/wiki/Outgroup_\(cladistics\)#/media/File:Outgroup.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Outgroup_(cladistics)#/media/File:Outgroup.jpg)

Achtergrondinformatie

https://www.scienceinschool.org/2014/issue29/online_bioinf

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/de-evolutie-van-genen/>

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/identificatie-van-genen-en-eiwitten-via-sequentievergelijking/>

 **creative
commons**

