

Leerstof Biologie voor Ingangsexamen Geneeskunde

De cel p. 3

- De lichtmicroscopische bouw van de plantaardige en de dierlijke cel
- Het verschil tussen plantaardige en dierlijke cellen
- Eukaryote versus prokaryoot celtype
- De submicroscopische structuur van een eukaryote cel
- Celorganellen herkennen, benoemen en de functies ervan situeren
- De celcyclus
- Basisstructuur en betekenis van biomoleculen (sachariden, lipiden, proteïnen, nucleïnezuren)
- Energetische omzetting in een cel: ATP, aërobe, en anaërobe ademhaling, fotosynthese

Homeostase bij de mens: het constant houden van het inwendig milieu p. 22

- Waterhuishouding: diffusie, osmose
- Afweer of immuniteit

De voortplanting p. 27

- de kern in de interfase: chromatine
- het verloop van de verschillende fasen van mitose
- de betekenis van mitose
- het verloop van de verschillende fasen van meiose
- de betekenis van meiose
- de structuur van DNA en RNA
- DNA in de interfase: replicatie
- de eiwitsynthese (van gen tot proteïne)
- bouw van de voortplantingsorganen van de mens
- spermatogenese en ovogenese bij de mens
- primaire en secundaire geslachtskenmerken
- de hormonale regeling van de zaadvorming bij de man en de menstruatiecyclus bij de vrouw
- bevruchting en embryonale ontwikkeling bij de mens

Basisbegrippen van de genetica: chromosoom, gen, genlocus, allel, homozygoot, heterozygoot, genotype en fenotype.

Wetten van Mendel:

- mono - en dihybride kruisingen met intermediaire, dominante en recessieve kenmerken
- kruisingsschema's voor de F1 en F2
- terugkruisingen en hun betekenis

Schijnbare afwijkingen op de wetten van Mendel:

- gekoppelde genen en X-chromosoom gebonden genen
- multiële allelen: vb. bloedgroepen
- overkruising of 'crossing-over', centimorgan

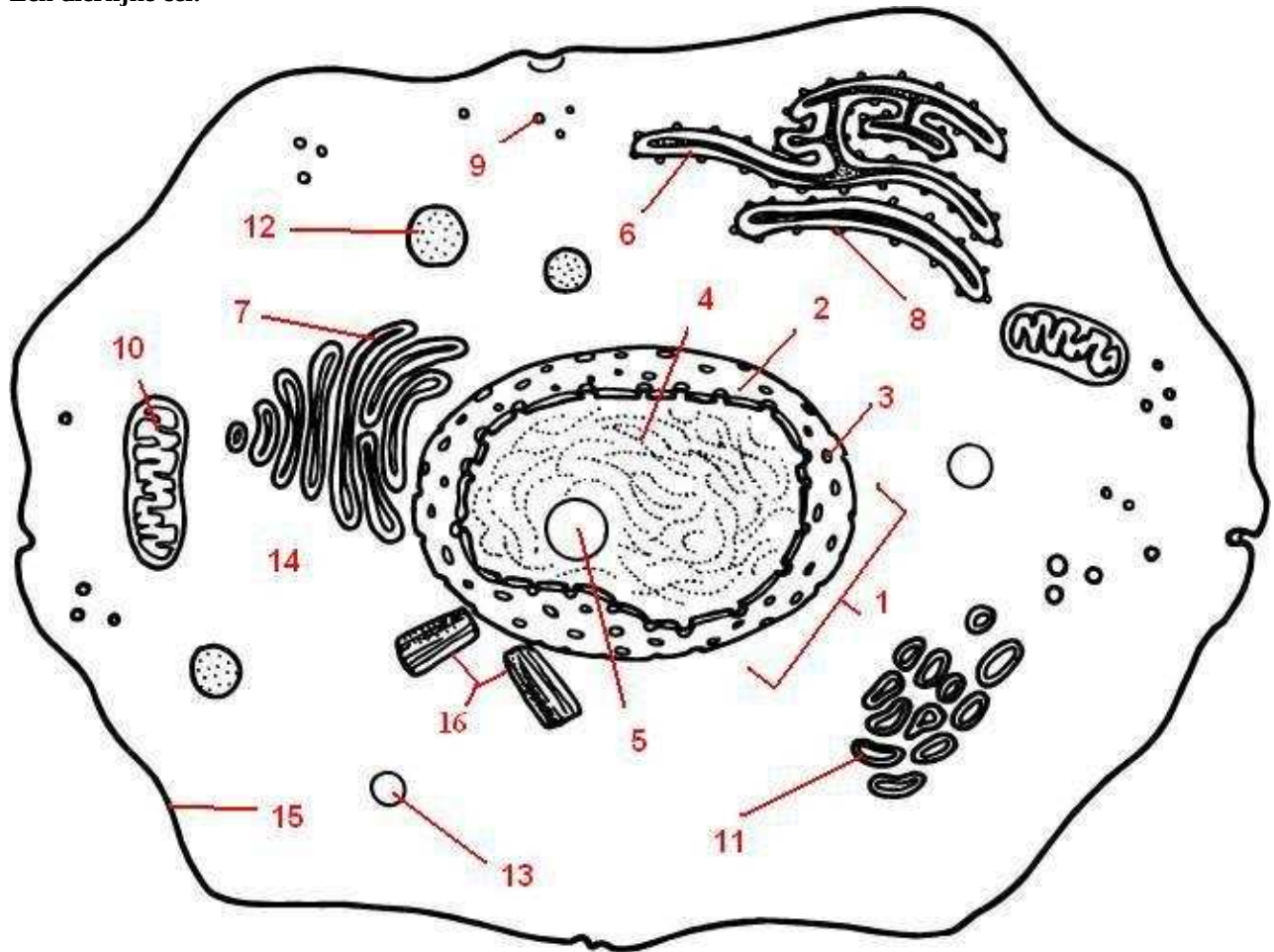
Erfelijkheid bij de mens:

- karyogram
- daltonisme, hemofilie als voorbeelden van X-chromosoom gebonden genen bij de mens
- stamboomonderzoek
- gevolgen van afwijkingen in chromosomen en in het genoom
- basisinzicht in genetische manipulatie door de mens
- evolutie van de mens

De Cel

De lichtmicroscopische bouw van de plantaardige en de dierlijke cel

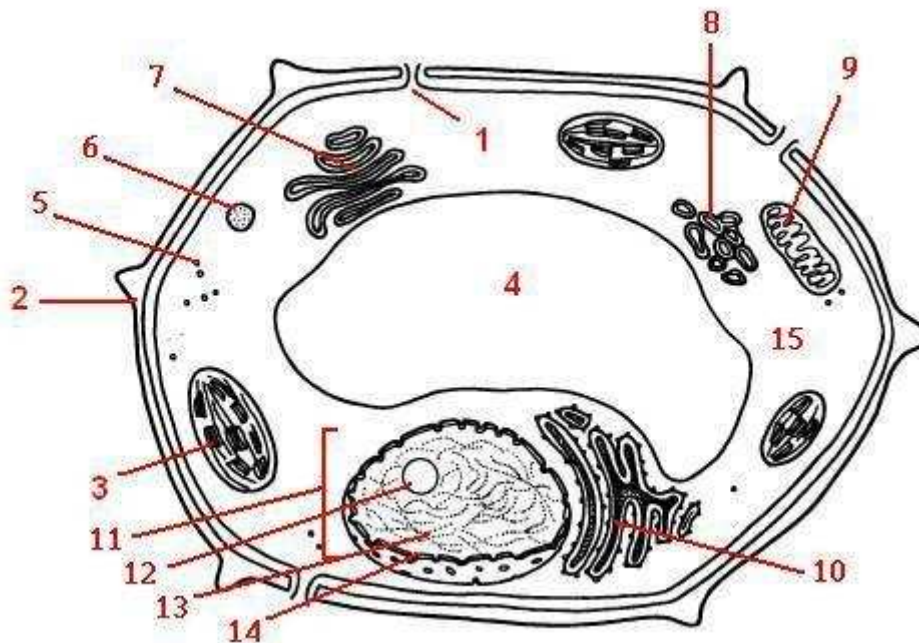
Een dierlijke cel:



1. Celkern / nucleus
2. Kernmembraan
3. Kernporie
4. DNA
5. Kernlichaampje
6. Ruw endoplasmatisch reticulum
7. Glad endoplasmatisch reticulum
8. Ribosomen

9. Ribosomen
10. Mitochondrion
11. Golgi-apparaat
12. Lysosoom
13. Vacuole
14. Cytoplasma
15. Celmembraan
16. Centriolen

Een plantaardige cel:



Verschillen met de dierlijke cel:

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Celwandporie | 8. Golgi-apparaat |
| 2. Celwand | 9. Mitochondrion |
| 3. Bladgroenkorrel / chloroplast | 10. Ruw endoplasmatisch reticulum |
| 4. Vacuole | 11. Celkern / nucleus |
| Gelijkenissen met de dierlijke cel: | |
| 5. Ribosomen | 12. Kernlichaampje |
| 6. Lysosoom | 13. DNA |
| 7. Glad endoplasmatisch reticulum | 14. Kernmembraan |
| | 15. Cytoplasma |

Het verschil tussen plantaardige en dierlijke cellen

1. Plantencellen hebben plastiden in het cytoplasma. Dat is nooit het geval bij dierlijke cellen.
2. Plantencellen bevatten een grote centrale vacuole die een aanzienlijk deel van het celvolume inneemt. Bij dierlijke cellen komen verschillende kleine vacuoles voor.
3. Alle cellen van dieren bevatten twee centrioken die een rol spelen bij de celdeling. Je vindt ze niet in plantencellen.
4. Het meest opvallende verschil is het voorkomen van een celwand bij plantencellen. Die celwand heeft meerdere lagen. De buitenste laag bestaat uit cellulose en is min of meer elastisch (primaire celwand). De binnenste laag geeft de celwand extra stevigheid doordat er geleidelijk lignine wordt ingebouwd (secundaire celwand). Als dat gebeurt is, verdwijnt de elasticiteit van de celwand en kan de cel niet meer groeien. De celwanden van naburige cellen worden van elkaar gescheiden door een dun laagje pectine: de middenlamel.

Eukaryote versus prokaryoot celtype

Prokaryoot:

Prokaryote cellen hebben een erg eenvoudige structuur en komen enkel voor bij bacteriën. Alle bacteriën zijn prokaryoten. De prokaryote cellen die nu nog leven gelijken heel erg op de fossiele cellen die werden gevonden in rotsen in Zuid-Afrika en Australië. Die fossielen zijn meer dan 3,5 miljard jaar oud! Prokaryoten waren vermoedelijk de enige levende organismen op aarde gedurende 2 miljard jaar tot de eerste eukaryoten verschenen.

Eukaryoot:

Eukaryote cellen hebben een veel complexere structuur dan prokaryoten en zijn ook groter. Alle andere levende organismen (algen, schimmels, planten, dieren) zijn eruit opgebouwd.

Verschillen en gelijkenissen:

Ondanks de fundamentele verschillen in structuur zijn er ook enkele gelijkenissen tussen prokaryote en eukaryote cellen. De eukaryote cellen zijn immers geëvolueerd uit de prokaryoten. Dat verklaart waarom ze dezelfde genetische code hanteren. Ze hebben ook beide een plasmamembraan en kunnen omgeven zijn door een celwand.

Inwendig is de eukaryote cel veel complexer dan een prokaryote cel. Bij prokaryote cellen zit het genetisch materiaal los in het cytoplasma. Eukaryote cellen daarentegen hebben een kern die omgeven is door een complexe membraanstructuur (het kernmembraan). Vandaar komen de termen prokaryoot (Gr. pro = voor, karyon = kern) en eukaryoot (Gr. eu = echt, goed).

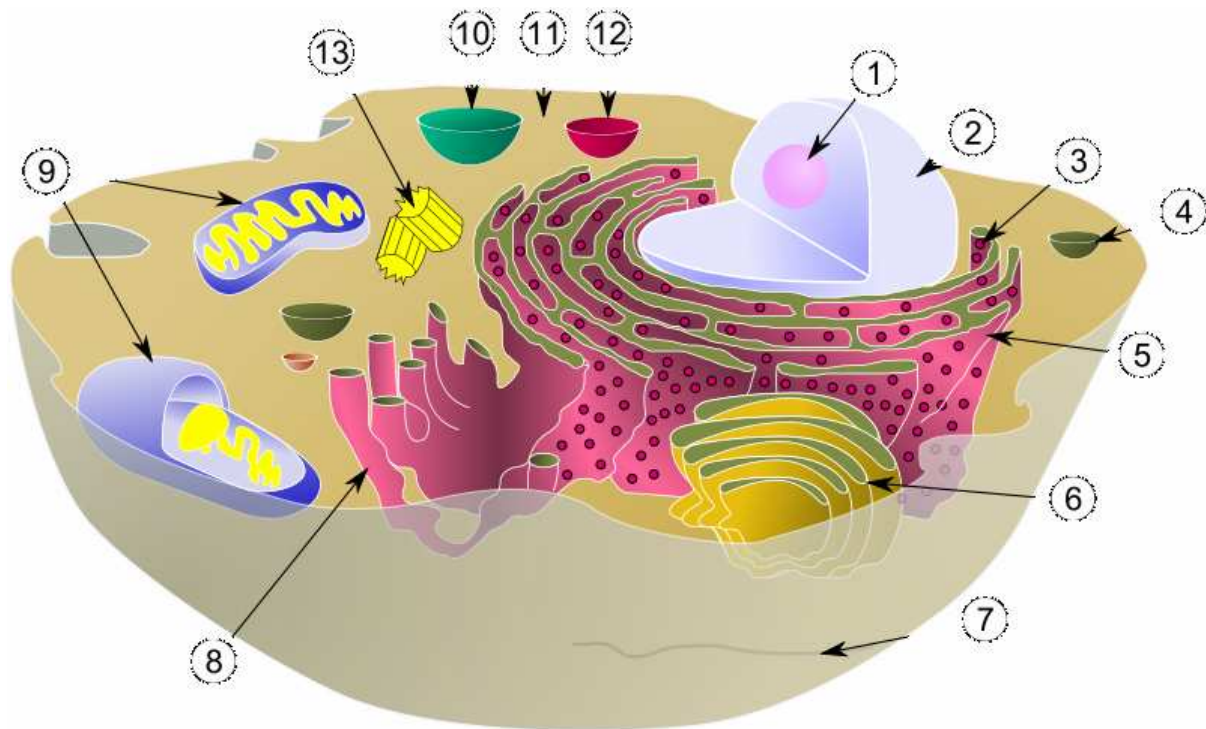
Prokaryote cellen hebben veel minder DNA dan eukaryote cellen: ze hebben maar één ringvormige DNA-streng terwijl in de kern van eukaryote cellen meerdere chromosomen voorkomen. Hun DNA is nooit geassocieerd met proteïnen ('naakt' DNA) wat wel het geval is in de chromosomen van eukaryoten.

Het cytoplasma van de twee typen cellen is erg verschillend. Bij eukaryote cellen komen er veel organellen voor in het cytoplasma die omgeven zijn door of bestaan uit membraanstructuren, bijvoorbeeld mitochondriën, plastiden, vacuolen, ER en golgi-apparaat. Dat is niet zo bij prokaryote cellen; membraanstructuren komen in principe niet voor. Een uitzondering zijn de mesosomen (uitstulpingen van het plasmalemma). Het cytoskelet van eukaryote cellen komt niet voor in prokaryote cellen. Een celorganel dat ze wel gemeenschappelijk hebben zijn ribosomen, hoewel hun opbouw en structuur verschilt.

Eukaryote cellen delen volgens het complexe proces van mitose of meiose. De chromosomen ontdubbelen en condenseran waarna ze gescheiden worden met behulp van microtubuli. Prokaryote cellen delen veel eenvoudiger: het DNA wordt gekopieerd en de twee kopieën worden gescheiden door een membraan. Dankzij die simpele manier van delen kunnen prokaryote cellen zich bijzonder snel vermenigvuldigen. Een bacteriepopulatie kan zich elke 20 tot 40 minuten verdubbelen.

Zowel bacteriën als eukaryote cellen kunnen flagellen hebben om zich voort te bewegen. Hun structuur is echter volledig verschillend: eenvoudige proteïnefilamenten (flagelline) bij de prokaryote en een complexe structuur met wel 100 verschillende proteïnen bij eukaryoten.

De submicroscopische structuur van een eukaryote cel



1. Nucleolus (met o.a. DNA)
2. Nucleus (celkern)
3. Ribosomen
4. Blaasje
5. ruw ER
6. Golgi-apparaat
7. Microtubule

8. glad ER
9. Mitochondriën
10. Peroxisoom
11. Cytoplasma
12. Lysosoom
13. Centriolen

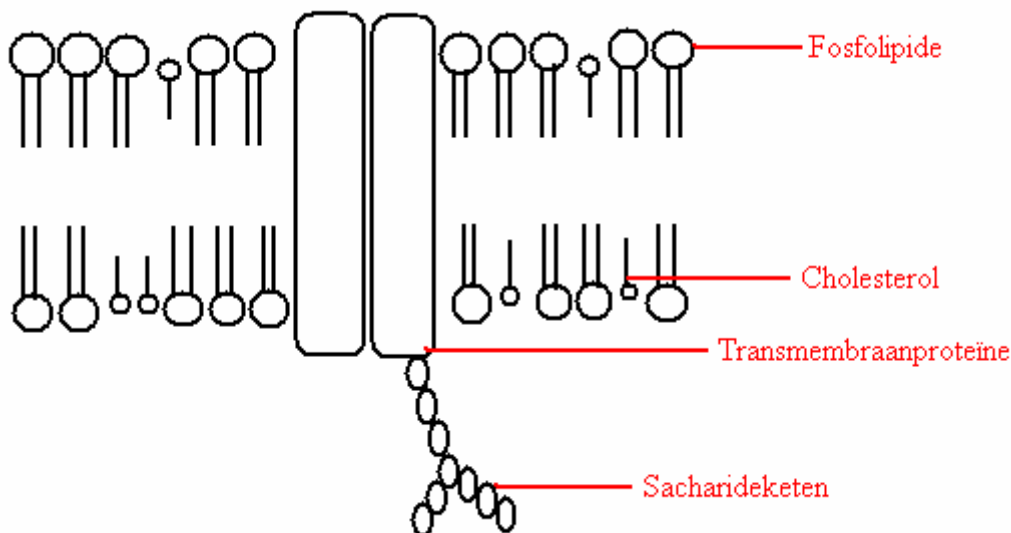
Celorganellen herkennen, benoemen en de functies ervan situeren

Celmembraan:

Alle cellen worden omgeven door een cytoplasmamembraan of plasmalemma

Bouw van een celmembraan:

Het cytoplasmamembraan bestaat uit een dubbele laag van fosfolipiden. Dat zijn vetmoleculen (lipiden) waaraan fosforgroepen gebonden zijn. De vetmoleculen van die fosfolipiden zijn naar elkaar toe gekeerd en zijn waterafstotend (hydrofoob). Door die opbouw ontstaat een soepel, vervormbaar en waterafstotend membraan. Tussen de fosfolipiden zijn er ook cholesterolmoleculen die mee bepalen hoe 'vloeibaar' een membraan is. In die min of meer vloeibare structuur drijven proteïnmoleculen rond als ijsbergen in de zee. Die proteïnen fungeren als receptoren voor bepaalde stoffen, zoals hormonen, die signalen doorgeven aan de cel. Veel membraanproteïnen steken aan beide zijden uit de lipidelaag; dat zijn de transmembraanproteïnen. Ze dienen voor de toevoer van water en voedingsstoffen in de cel en voor de afvoer van water en afvalstoffen uit de cel. Langs de buitenzijde komen op het oppervlak van celmembranen ook sachariden voor. Zowel op de lipiden als op de proteïnen in het membraan zijn korte sacharideketens gebonden. We spreken van glycolipiden en glycoproteïnen. Die sacharideketens steken boven het membraanoppervlak uit en maken de cel herkenbaar voor zijn omgeving.



Celwand:

De celwand is een sterk laagje dat om de cellen van planten, bacteriën en schimmels zit. Het maakt de cellen vaster van vorm en beschermt de cel tegen indringers. Opgeloste stoffen kunnen via de celwand wel opgenomen worden door de cel. De celwand is permeabel oftewel doorlatend voor water en opgeloste stoffen daarin. De celwanden van planten bestaan uit cellulosefibrillen, die omgeven worden door de koolhydraten pectine en hemicellulose. Soms zitten er ook andere stoffen als lignine in de celwand, zoals bij de houtvaten. De wanden van de bastcellen zijn ondoorlaatbaar door suberine. De celwanden van schimmels bestaan uit chitine. Ook bij schimmels zitten er soms andere stoffen in de celwand, zoals chitosan en glucaan. Bij zaadplanten maakt men onderscheid tussen de primaire celwand en de secundaire celwand.

- Primaire structuur:

Bij het vormen van de celwand na de mitose bij planten wordt allereerst de celplaat gevormd. Deze bestaat overwegend uit pectinen. Daarna wordt er vanuit de nieuwe cellen direct een verdikkingslaag aangebracht: de primaire celwand. Hij bestaat vooral uit cellulose. Zolang de cellen strekkingsgroei vertonen, groeit de primaire wand mee (oppervlaktegroei).

- Secundaire structuur:

Als de strekkingsgroei (oppevlaktegroei) van de cel afgelopen is, kan in diverse celsoorten een tweede verdikkingslaag worden afgezet. De secundaire wand groeit alleen in de dikte, niet in de oppervlakte. Hij kan opgebouwd zijn uit meerdere lagen. Hij bevat veel lignine.

Kern / nucleus:

De celkern bevat de erfelijke informatie van een organisme in de vorm van genen, die gelegen zijn op chromosomen. Die genen bestaan uit DNA. Er zitten ook genen in andere organellen, zoals de mitochondriën en de chloroplasten.

Het DNA in combinatie met speciale eiwitten (histonen) wordt chromatine genoemd. Chromatine ziet eruit als een kluwen van lange dunne draden. Als de celkern gaat delen, condenseert het chromatine tot chromosomen die in tegenstelling tot chromatine zichtbaar zijn met een lichtmicroscop.

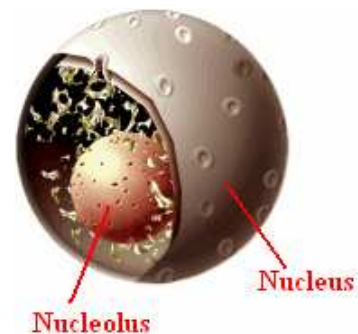
Binnen het dubbele kernmembraan komen er een of enkele bolvormige, donkergekleurde structuren voor, de kernlichaampjes of nucleolen. De nucleolen zijn de aanmaakplaatsen van de r-RNA-moleculen voor de ribosomen.

Kernlichaam / nucleolus:

Een kernlichaampje of nucleolus (meervoud: nucleoli) is een klein, bolvormig object in de kern van een cel. Het bevindt er zich samen met de chromatinedraden (DNA-moleculen, gewikkeld om de zogenaamde histonen, proteïnen die zich meestal in groepjes van 8 bevinden) en het karyoplasma (het plasma van de celkern).

Nucleoli komen alleen maar voor bij eukaryote cellen. Ze zijn meestal niet te zien op een lichtmicroscop, tenzij ze relatief groot zijn, wat er dan meestal op duidt dat de cel veel proteïnen aan gaat maken. In de nucleoli worden namelijk de ribosomen aangemaakt die essentieel zijn voor dit proces.

Verder bevatten de nucleoli ook veel losse RNA-fragmenten om het DNA op over te schrijven zodat het met behulp van de ribosomen, die dan reeds verhuisd zijn net buiten de kern op het ruw endoplasmatisch reticulum, "vertaald" kunnen worden naar een bepaald eiwit.

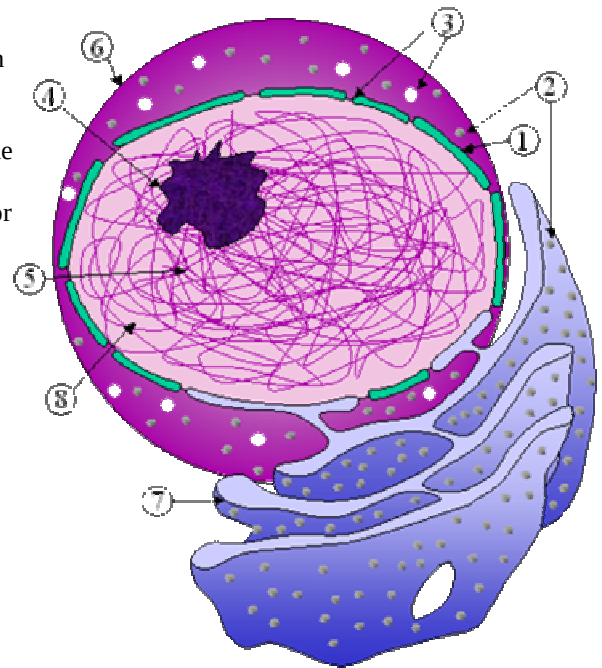


Kernmembraan:

De kern is omgeven door twee membranen die gescheiden zijn door een tussenruimte.

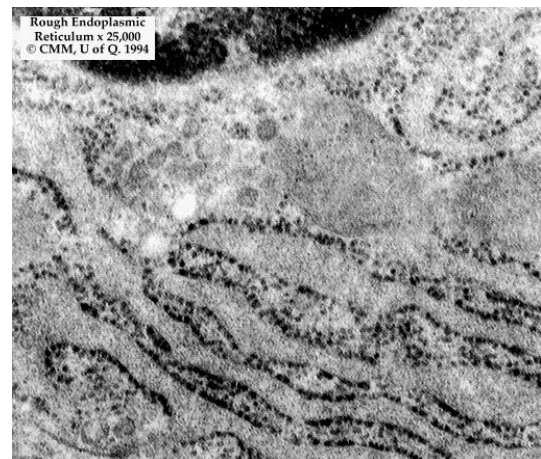
Het buitenste membraan staat in verbinding met het endoplasmatisch reticulum. Op bepaalde plaatsen komen kleine openingen voor, de kernporiën, waardoor de kern ook in rechtstreeks contact met het cytoplasma staat, deze zorgen voor de uitwisseling van stoffen tussen de kern en de cel.

1. Kernmembraan
2. Ribosomen
3. Kernporiën
4. Kernlichaampje
5. Chromatine
6. Kern
7. (naburig) Endoplasmatisch Reticulum
8. Kernplasma



Kernporie:

De kernmembraan van de celkern bevat honderden kernporiën. Een kernporie wordt gevormd door het nuclear pore complex (NPC). Door een kernporie kunnen kleine moleculen, en zelfs kleine eiwitten, vrij diffunderen. Voor grote eiwitten en RNA-moleculen is echter actief transport nodig door het NPC.



Endoplasmatisch reticulum:

Het ER is een uitgebreid netwerk van twee bladvormige membranen met daartussen een smalle ruimte, het ER-lumen.

Er zijn twee typen: het ruwe (rER, van het Engelse 'rough') en het gladde (sER, van het Engelse 'smooth'). Ruw ER heeft op de cytoplasmazijde ribosomen gebonden. De gladde ER-zones bevatten geen ribosomen. Het kernmembraan en het ruw ER lopen in elkaar over.

Het gladde ER is betrokken bij processen zoals de vorming van vetzuren, de omzetting van koolhydraten en de ontgiftiging van bijvoorbeeld drugs, alcohol en medicijnen. Ook wordt een groot deel van de steroïdhormonen, betrokken bij de voortplanting, hier gevormd. De speciale cellen in de voortplantingsorganen van de mens die deze steroïdhormonen produceren, bevatten dan ook een uitgebreid glad ER.

De ribosomen op het ruwe ER maken eiwitten aan op basis van de genetische code. Veel van die eiwitten worden in het ER omgevormd tot glycoproteïnen die dan langs het membraansysteem van het ER vervoerd worden. Het ruwe ER is zelfs in staat de eigen membranen te synthetiseren.

Ribosomen:

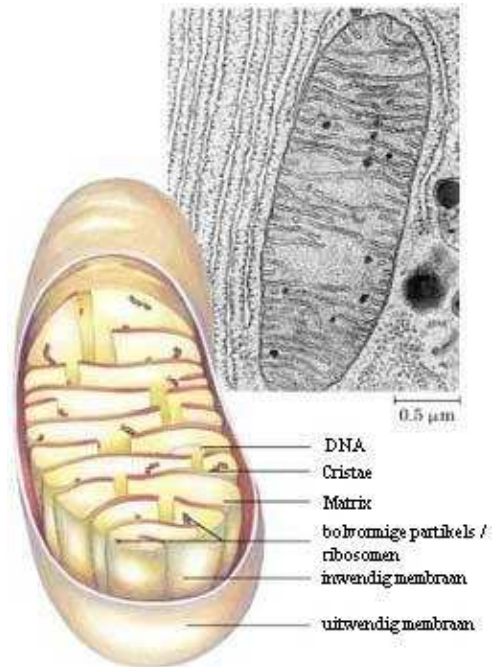
Ribosomen zijn celstructuren die niet bestaan uit membranen. Het zijn uiterst kleine korreltjes die uit twee ongelijke subeenheden zijn opgebouwd. Ze bestaan uit eiwitten en r-RNA-moleculen (ribosomaal-RNA). Aan de oppervlakte van ribosomen gebeurt de eiwitsynthese. Cellen die veel eiwitten produceren, bevatten veel ribosomen, soms enkele miljoenen per cel.

De ribosomen zijn voor het overgrote deel met het ruwe ER verbonden (reticulaire ribosomen), de overige liggen vrij in het cytoplasma (cytoplasmatische ribosomen), soms in groepjes als polysomen.

Mitochondriën:

Een mitochondrion is begrensd door een dubbel membraan. Het binnenste membraan heeft vele instulpingen, de cristae. De inhoud van dat binnenste membraan noemt men de matrix. De matrixgerichte zijde vertoont kleine bolvormige partikels. In alle cellen komen mitochondriën voor. Het zijn de energiecentrales van de cel. Hoe actiever de cel, hoe meer mitochondriën er in het cytoplasma voorkomen. Ze kunnen zich vermeerderen door deling.

Een groot deel van de verbranding van sachariden uit ons voedsel vindt langs de matrixzijde van het binnenste membraan plaats. Daarbij wordt energie gevormd die is vastgelegd in speciale energiemoleculen: ATP (adenosinetrifosfaat). In mitochondriën wordt DNA aangetroffen die de genetische informatie bevat voor een aantal enzymen die betrokken zijn bij de verbrandingsreactie.



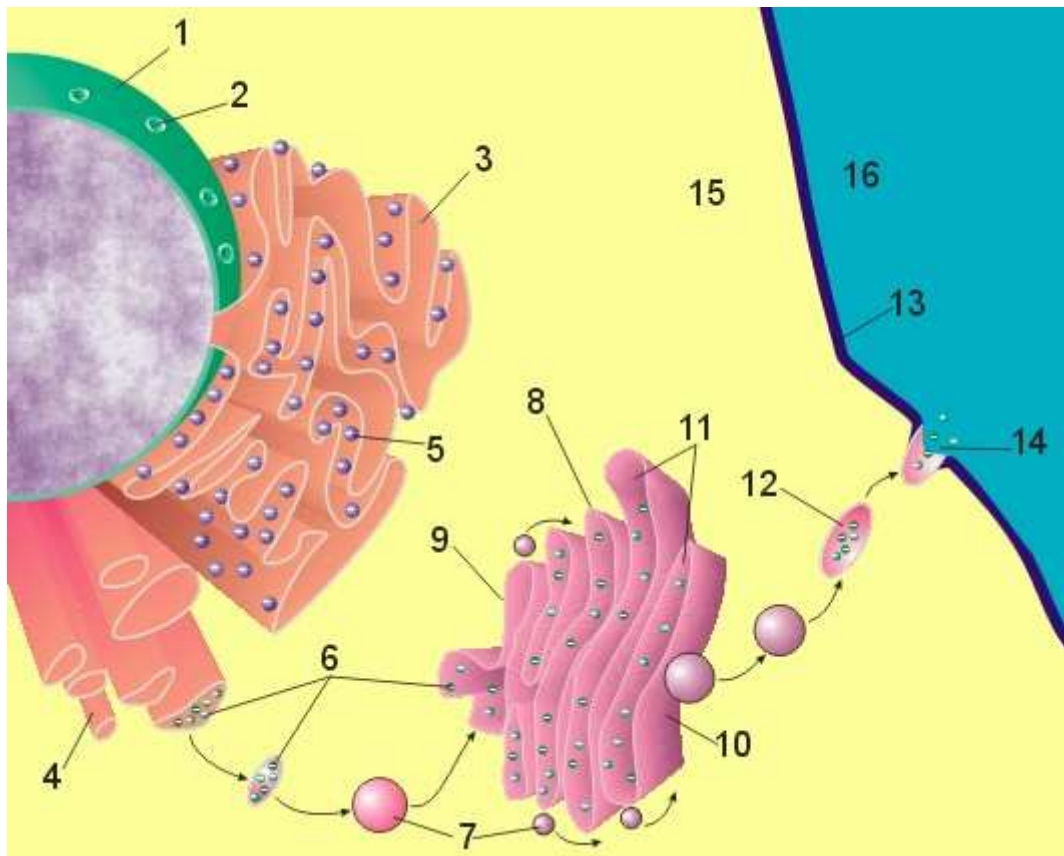
Golgi-apparaat:

In de buurt van het gladde ER is een stapeltje van afgeplatte zakjes, een dictyosoom genoemd (een cel kan er verschillende bevatten). Het geheel van alle dictyosomen in een cel noemen we het Golgi-apparaat.

Een dictyosoom bestaat eigenlijk uit een stapel afgeplatte zakjes, de Golgi-cisternen, waarvan blaasjes worden afgesnoerd, de Golgi-vesikels. Die blaasjes doen dienst als secretieblaasjes of als lysosomen. De Golgi-cisternen 'groeien' weer aan dankzij kleine zogenaamde microblaasjes of transportblaasjes, die zich van het gladde ER afsnoeren en met cistern versmelten. Er is dus een nauwe relatie tussen het gladde ER, het Golgi-apparaat en lysosomen of secretieblaasjes.

In het Golgi-apparaat worden allerlei stoffen aangevoerd die na verwerking terug worden afgevoerd.

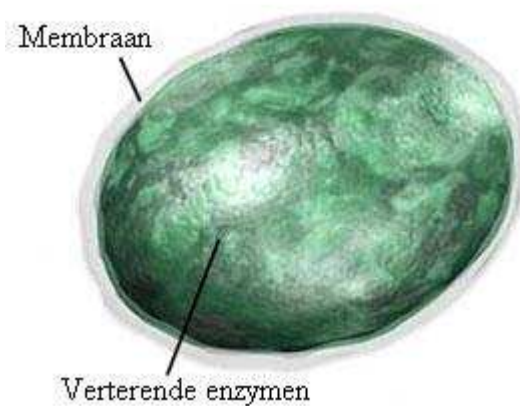
Eiwitten, suikers en vetten worden in het Golgi-apparaat met behulp van enzymen bewerkt tot verbindingen die op specifieke plaatsen in de cel bruikbaar zijn.



- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1. Celkern | 9. Cis kant van het Golgi-apparaat |
| 2. Kernporie | 10. Trans kant van het Golgi-apparaat |
| 3. Ruw endoplasmatisch reticulum | 11. Cisternen |
| 4. Glad endoplasmatisch reticulum | 12. Secreetblaasje |
| 5. Ribosoom | 13. Celmembraan |
| 6. Eiwitten die getransporteerd worden | 14. Afgescheiden eiwitten |
| 7. Transportblaasje | 15. Cytoplasma |
| 8. Golgi-apparaat | 16. Extracellulaire ruimte |

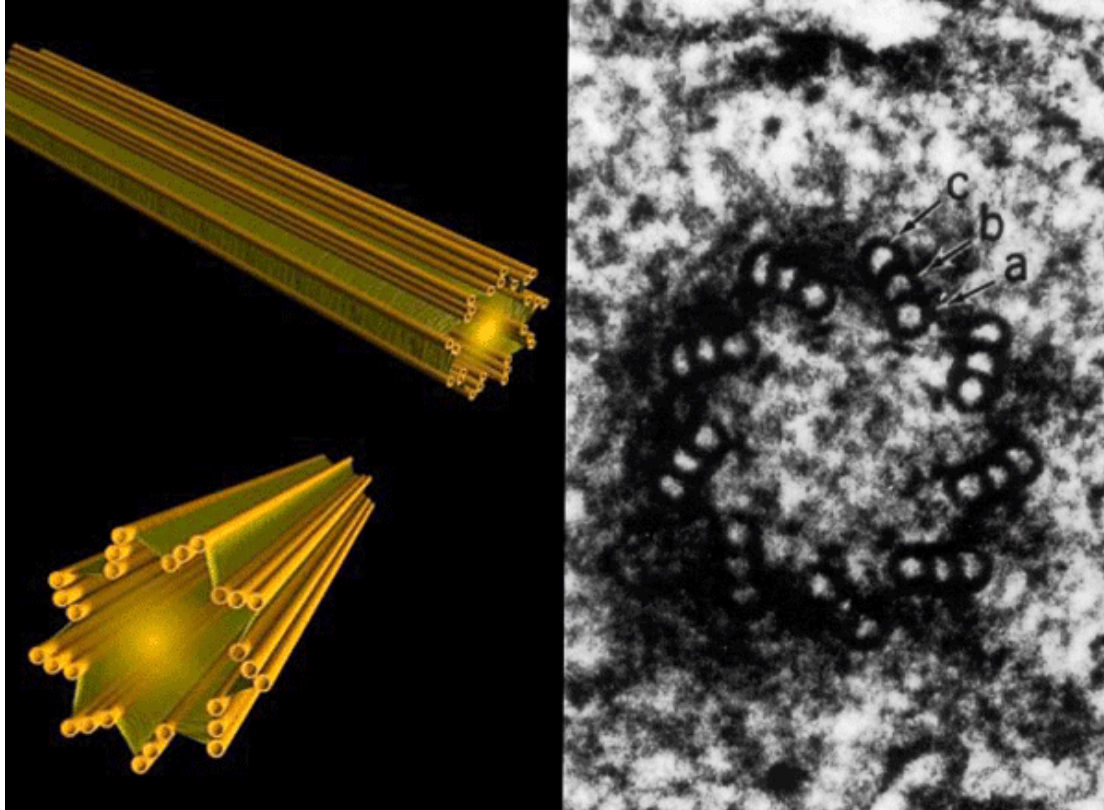
Lysosomen:

Lysosomen zijn blaasjes die met een membraan omsloten zijn. Het zijn afsnoeringen van het Golgi-apparaat. Ze bevatten verterende enzymen. Ze kunnen onder meer eigen celonderdelen afbreken door ermee te versmelten of stoffen verteren die van buitenaf de cel binnenkomen. Lysosomen komen alleen voor in dierlijke cellen.



Centriolen:

Alleen in dierlijke cellen komen centriolen voor. In elke cel vind je een centriolenpaar. Elk centriool heeft de vorm van een cilinder die opgebouwd is uit negen groepjes van drie microtubuli, met andere woorden negen tripletten van microtubuli, die als de schoepen van een watermolen gerangschikt zijn. Ze zijn onderling verbonden door vezels die uit andere proteïnen bestaan dan tubuline. Ze spelen een rol bij de celdeling.



Plastiden:

Plastiden komen alleen bij planten voor. Er kunnen er één of meer – soms meer dan honderd – in de cel aanwezig zijn. Er zijn drie types plastiden: leukoplasten (zijn kleurloos en bevatten meestal zetmeel), chloroplasten (of bladgroenkorrels) en chromoplasten (bevatten rode, oranje of gele kleurstoffen). Gekleurde chromoplasten komen vooral voor in rijpe vruchten zoals bananen, tomaten, sinaasappels ... De herfstkleuren van bladeren worden ook veroorzaakt door chromoplasten. Als tomaten rijpen worden de groene chloroplasten omgezet in roodgekleurde chromoplasten. Hetzelfde gebeurt in de herfst met bladeren. Chloroplasten kunnen dus omgezet worden in chromoplasten.

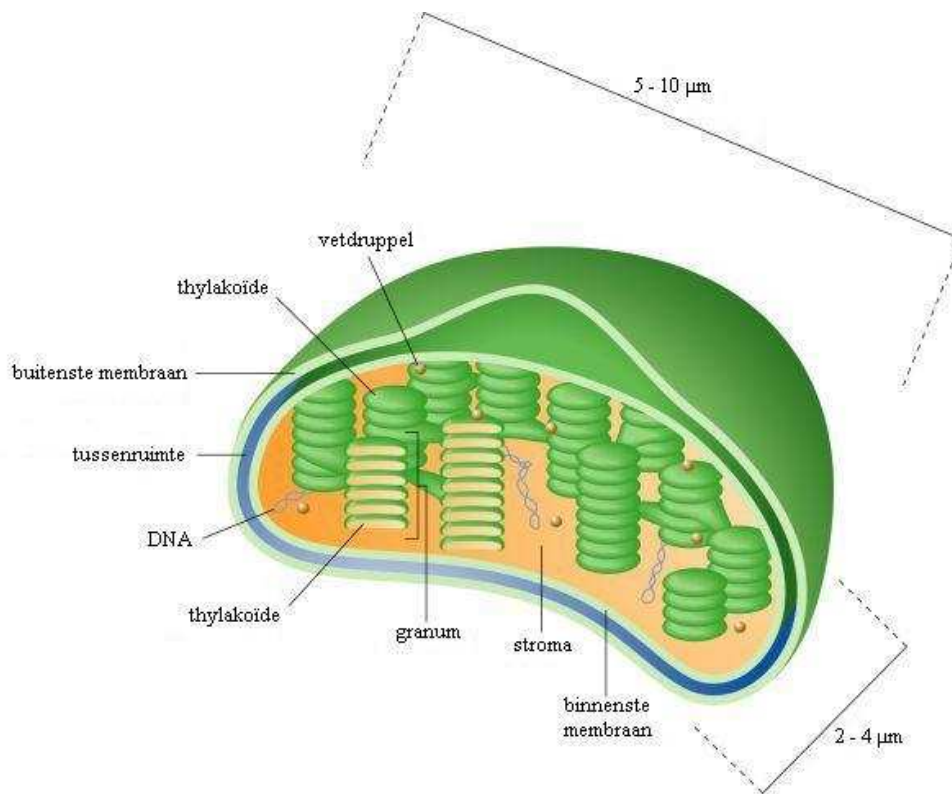
Als je aardappelen in het licht laat liggen worden ze groen. De kleurloze leukoplasten waarin zetmeel is opgeslagen (amyloplasten) worden omgezet in chloroplasten.

1. Elektronenmicroscopische bouw van een chloroplast:

Net als mitochondriën hebben chloroplasten een dubbel membraan aan de buitenkant. Heel karakteristiek voor een chloroplast zijn de talrijke, kleine, groene lichaampjes: de grana (enkelvoud: granum). In de meeste cellen bevatten de chloroplasten 10 tot 100 grana van verschillende grootte.

De grana zelf bestaan uit stapeltjes kleine, groene schijfjes: de thylakoïden. De grana zijn met elkaar verbonden door vrije thylakoïden die in de lengterichting van de chloroplast liggen. Dat alles ligt in een kleurloze vloeistof (chroma) waarin ook vetdruppeltjes en zetmeelkorreltjes voorkomen.

De thylakoïden bevatten het chlorofyl en de enzymen die nodig zijn voor de lichtreacties van het fotosyntheseprocess.



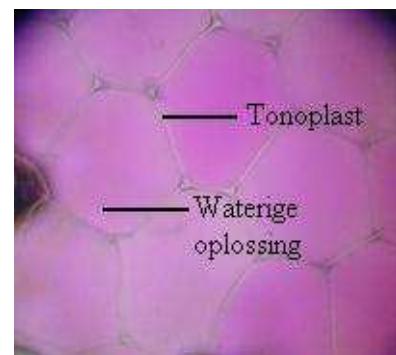
Vacuole:

Cellen van zowel planten als dieren hebben vacuoles. Bij plantencellen komt één grote centrale vacuole voor. Ze is door één membraan, de tonoplast, van het cytoplasma gescheiden.

De vacuole bevat een waterige oplossing van ionen (bijvoorbeeld kalium en natrium), suikers, zuren, alkaloiden, kleurstoffen ... Bij sommige plantensoorten komen giftige stoffen voor zoals flavonoïden om de plant tegen insectenvraat te beschermen.

De vacuole heeft verschillende functies:

- Doordat de vacuole goed gevuld is, ontstaat een druk tegen de celwand die planten hun stevigheid verleent (Turgor: dankzij de osmotische eigenschappen van de cel dringt er water in de cel en vooral in de grote centrale vacuole. Daardoor zet de vacuole uit en zorgt ze voor een spanning op de celwand. Daaraan ontleent de cel haar stevigheid of turgescentie. Dat verschijnsel heet turgor. Alle kruidachtige plantendelen hebben daaraan hun stevigheid te danken. Als er onvoldoende water is, gaat een plant slap hangen door gebrek aan turgor.).
- Eéncellige organismen hebben vaak contractiele vacuoles die te veel opgenomen water de cel uit pompen, de zogenaamde kloppende vacuoles.
- In voedselvacuoles komen voedingsstoffen voor die door fagocytose in de cel zijn opgenomen. Door versmelting met lysosomen kunnen die voedingsstoffen afgebroken worden.



Cytoplasma:

Het cytoplasma is alles wat er in een cel zit behalve de kern.

In het cytoplasma zit de kern, die gebruik maakt van het plasma om stoffen uit te wisselen. Het cytoplasma tezamen met de kern heet het protoplasma.

Het plasma wordt bij elkaar gehouden door het celmembraan, dat ervoor zorgt dat het niet vrij de cel uitstroomt.

Er bevinden zich allerlei stoffen in het plasma zoals eiwitdraden en ribosomen waaruit het RNA uit wordt opgebouwd. Ook bevinden zich er energiestoffen zoals glucose. Verder bevat het aminozuren, suikers en eiwitten.

Cytoskelet:

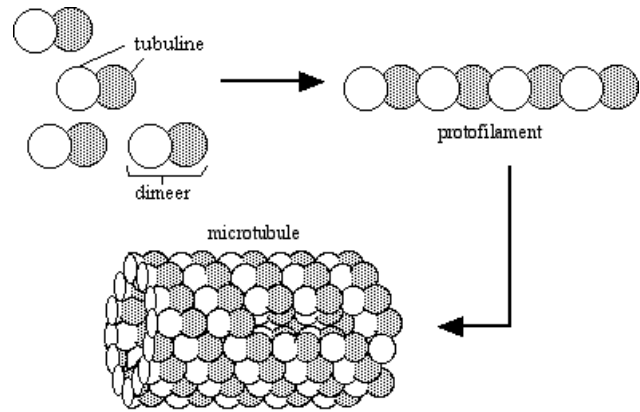
Door de hele cel is een groot aantal draadvormige structuren te vinden die de beweging van organellen mogelijk maakt: het cytoskelet. Microtubuli zijn de best gekende component van het cytoskelet.

Microtubuli zijn uiterst dunne buisvormige structuren (diameter 28 nm) die opgebouwd zijn uit een proteïne, tubuline. De tubulinemoleculen zijn in lange rijen gerangschikt en vormen polymeren, protofilamenten genoemd. Elke microtubulus is uit

13 protofilamenten opgebouwd. Microtubuli worden voortdurend opgebouwd en weer afgebroken. Op die manier zijn ze tegelijk star en flexibel.

Zweepdraden (flagellen), trilharen (ciliën) en centriolen zijn ook uit microtubuli opgebouwd.

De microtubuli spelen een rol in de verplaatsing van celorganellen en in het handhaven van de vorm van een cel. Zo kunnen Euglena's, amoeben, bepaalde bloedcellen en bindweefselcellen of fibroblasten in cultuur zich over een substraat verplaatsen; daarbij veranderen ze van vorm. Bij endocytose gebeurt dat ook. Celorganellen zoals lysosomen en secretieblaasjes verplaatsen zich binnen het cytoplasma.



De celcyclus

Eén van de meest karakteristieke eigenschappen van levende wezens is dat ze zich voortplanten. De continuïteit van het leven is gebaseerd op het vermogen van cellen om zich te delen in genetisch equivalente dochtercellen. Het proces dat zich afspeelt vanaf haar ontstaan uit een ouderlijke cel tot haar eigen splitsing, noemt men de celcyclus.

Bij ééncellige organismen, zoals Amoeba, komt celdeling neer op de vorming van een gans nieuw organisme. Bij meercelligen, inclusief de mens, zorgen miljoenen celdelingen ervoor dat een individu zich kan ontwikkelen uit één enkele cel, de bevruchte eicel. Zelfs bij volledig volgroeide individuen gaan de celdelingen door, om gedeelten van het organisme te vernieuwen, te herstellen of te vervangen.

Menselijke rode bloedcellen hebben een gemiddelde levensduur van 120 dagen. Ze bevatten geen celkern en kunnen daardoor niet delen. Verouderde rode bloedcellen worden verwijderd en in de milt vernietigd door macrofagen. Om ze te vervangen worden in het beendermerg constant nieuwe rode bloedcellen aangemaakt, door deling van stamcellen (de erythroblasten). Een volwassen mens produceert dagelijks zo'n 200 miljoen rode bloedcellen, het equivalent van ca. 100 ml bloed. Een donatie van 500 ml kan op minder dan een week tijd gecompenseerd worden.

Essentieel bij de celdeling is dat beide dochtercellen de genetische informatie uit de oudercel moet meekrijgen. Het ganse genoom (het geheel aan erfelijke informatie vervat in het DNA) moet dus nauwkeurig gerepliceerd worden en zo verdeeld over de cel dat elke dochter een equivalent deel ontvangt. Dit wordt vereenvoudigd doordat het DNA georganiseerd is in een aantal chromosomen (strengen DNA en bijhorende eiwitten). In voorbereiding van de eigenlijke celdeling, en na de duplicatie van het genoom, gaat het chromatine condenseren. Elke DNA-streng plooit zich vele malen, waardoor de chromosomen zo dik worden dat ze zichtbaar zijn door een lichtmicroscop.

Elk chromosoom bestaat uit twee dochterchromatiden. De twee chromatiden zijn identieke copies van dezelfde DNA-molecule. Ze zitten aanvankelijk aan elkaar vast, maar zullen tijdens de celdeling uit elkaar getrokken worden, om uiteindelijk elk in een andere dochtercel te belanden. De deling van de kern (mitose) wordt meestal onmiddellijk gevolgd door de deling van het cytoplasma (cytokinese). Mitose en cytokinese geven aanleiding tot de miljarden somatische cellen waaruit ons lichaam bestaat. Gameten (eicellen en zaadcellen) komen echter tot stand via een variant van de celdeling, de meiose. Dit proces speelt zich enkel af in gespecialiseerde organen (de gonaden) en impliceert een halvering van het aantal chromosomen.

Basisstructuur en betekenis van biomoleculen (sachariden, lipiden, proteïnen, nucleïnezuren)

Sachariden of suikers:

Ze bevatten de elementen koolstof (C), waterstof (H) en zuurstof (O). We kunnen ze op de volgende manier indelen.

1. Monosachariden

Glucose en fructose zijn monosachariden met zes koolstofatomen. Daarom noemt men ze hexosen. Glucose en fructose komen veel in vruchten voor.

2. Disachariden

Sacharose, ook sucrose genoemd, komt ook in sommige vruchten voor, maar is vooral overvloedig aanwezig in suikerbieten en suikerriet. Men noemt het een disacharide, omdat het opgebouwd is uit twee monosachariden, met name een glucose – en een fructose-eenheid.

3. Polysachariden

Polysachariden, bijvoorbeeld zetmeel en cellulose, zijn opgebouwd uit meerdere monosachariden.

Zetmeel is een mengsel van amylopectine en amylose.

Aardappelzetmeel bevat ongeveer 20% amylose en 80% amylopectine. Voor tarwezetmeel is die verhouding ongeveer hetzelfde.

Amylose en amylopectine zijn beide uit glucose-eenheden opgebouwd. Amylose bestaat uit een onvertakte keten en amylopectine uit een vertakte keten van glucose-eenheden.

De structuur van cellulose, het hoofdbestanddeel van plantaardige celwanden, lijkt op die van amylose; die van glycogeen of dierlijke reservesacharide is verwant met de structuur van amylopectine. Omdat die vier sachariden amylose, amylopectine, cellulose en glycogeen uit ketens van vele glucose-eenheden bestaat, worden ze polysachariden genoemd.

Suikers zijn belangrijke brandstoffen in je lichaam. Zetmeel en suiker worden in het darmkanaal verteerd tot glucose. Een groot deel van die glucose wordt in de cellen verbrand. Een kleiner deel wordt omgezet en kan dienst doen als bouwstoffen of als reservestoffen.

Lipiden of vetten:

Vetten bestaan ook uit de elementen C, H en O. Een verschil met de suikers is wel dat vetmoleculen heel veel koolstof en waterstof en weinig zuurstof bevatten. De moleculen zijn groot en niet oplosbaar in water.

Vetten dienen vooral als brandstoffen, maar kunnen ook dienen als reservebrandstof voor de cellen. Bovendien vormen speciale vetcellen een beschermende laag onder het oppervlak van veel organismen en rond organen. Ten slotte zijn ze een belangrijk bestanddeel van membranen.

Uit vetzuren en glycerol worden triglyceriden gevormd, die in bepaalde organen, bijvoorbeeld in zaden of vruchten, het grootste deel van de lipiden uitmaken. Een triglyceride is opgebouwd uit een molecuul glycerol en drie moleculen vetzuur, die verschillend kunnen zijn.

Vetzuren waarin geen dubbele binding tussen twee C-atomen voorkomt, noemen we verzadigd.

Vetzuren waarin een dubbele binding tussen C-atomen voorkomt, zijn enkelvoudig onverzadigd.

Vetzuren waarin twee of meer dergelijke bindingen voorkomen, zijn meervoudig onverzadigd. Bij lecithine, een van de hoofdbestanddelen van de celmembranen, is een van de drie vetzuren vervangen door een fosfaatgroep en een organische base: een fosfolipide.

Ook de steroïden rekenen we tot de vetten.

Proteïnen of eiwitten:

Eiwitten bestaan uit de elementen C, O, H en N en soms ook nog S. Het zijn de meest ingewikkelde verbindingen die we kennen. Eiwitten zijn opgebouwd uit lange ketens van aminozuren.

Uit fotosynthetische producten worden, met de hulp van nitraten als stikstofbron en van sulfaten, eveneens aminozuren gevormd. Ze worden zo genoemd omdat ze de aminogroep $-NH_2$ en de carboxylgroep $-COOH$, die een zuurgroep is, bevatten.

Eiwitten zijn de belangrijkste bouwstoffen in ons lichaam.

Je kunt ze indelen in enkelvoudige en in samengestelde eiwitten die naast aminozuren ook andere groepen bevatten.

Een keten van aminozuren noemt men een polypeptide. Je ziet dat de ketens op sommige plaatsen zigzagvormig, op andere plaatsen spiraalvormig gevouwen zijn, daarbij geholpen door waterstofbruggen.

1. Primaire structuur

Het soort, het aantal en de volgorde van de aminozuren bepalen de primaire eiwitstructuur. Er bestaan duizenden verschillende eiwitten. Ze maken 15% uit van het lichaamsgewicht.

2. Secundaire structuur

Een eiwit bestaat uit 1 of meer subunits: lange gevouwen polypeptideketens van 10 tot 1000 aminozuren. De eigenschappen verschillen sterk per eiwitsoort.

Bouw en functie hangen nauw samen. Als bouwstof vind je eiwitten vooral in membranen, als onderdeel van het celskelet en in haren. Die eiwitten vertonen onderling veel overeenkomsten in de opeenvolging van aminozuren zodat we kunnen spreken van eiwitfamilies. Het bestaan van overeenkomsten in bouw kan duiden op een evolutionaire verwantschap.

De spiraal is een veel voorkomende ruimtelijke vorm van eiwitmoleculen. Die heet de α -helix en is een voorbeeld van een secundaire structuur.

De keten kan ook zigzagvormig zijn; dat β -vouwblad is opnieuw een voorbeeld van een secundaire structuur.

Al die molecuulvormen zijn stabiel door waterstofbruggen.

3. Tertiaire en quaternaire structuur

Tertiaire structuren ontstaan door bindingen tussen de restgroepen van de aminozuren. Het zijn meestal bindingen tussen zwavelatomen in het aminozuur cysteïne. Sommige eiwitten bestaan uit verschillende polypeptideketens die via restgroepen met elkaar verbonden zijn. We spreken van een quaternaire structuur.

Behalve als bouwstof kunnen ook eiwitten ook een rol vervullen als signaalstof, afweerstof of enzym. Onder invloed van bepaalde factoren zoals een lage zuurgraad (pH), hitte of reducerende stoffen kunnen de zwavelbruggen en de waterstofbruggen binnen de proteïnmolecule worden doorbroken. Zo kan de polypeptidenketen worden ontrold, waardoor ze haar typische eigenschappen verliest: ze is dan gedenateerd. Denaturatie is meestal een onomkeerbaar proces.

Nucleïnezuren:

Nucleïnezuren zoals DNA (desoxyribonucleïnezuur) zijn zeer lange ketenvormige moleculen. Ze worden uit fotosyntheseproducten, stikstof en fosfaat gevormd.

De bouwstenen van nucleïnezuren zijn nucleotiden. Iedere nucleotide van DNA bestaat uit:

- een molecule desoxyribose (dit is een sacharide)
- een fosforzuurrest
- een van de vier stikstofbasen adenine, cytosine, guanine of thymine

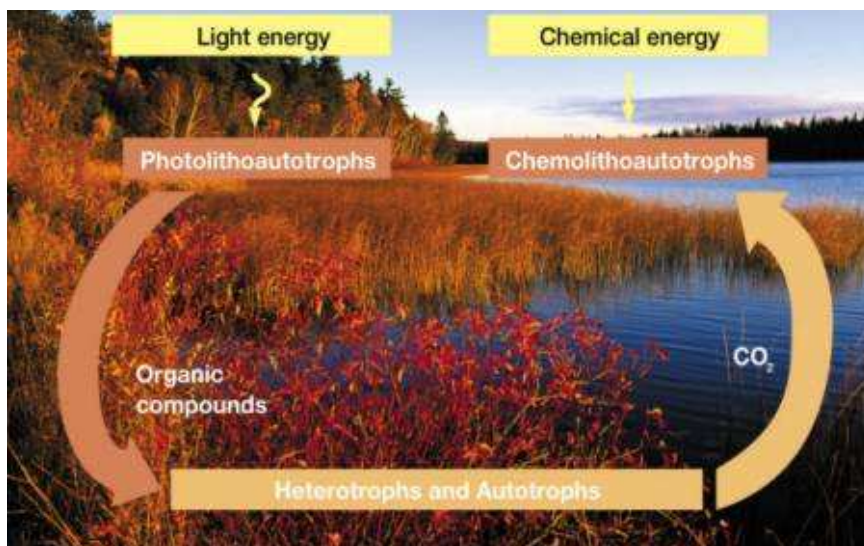
DNA heeft als functie genetische informatie op te slaan en door te geven bij celdeling en bij voortplanting. Die erfelijke informatie is bepalend voor de aard van de cel en van het levend organisme. De nucleïnezuren bepalen onder meer de aard van de proteïnen die een organisme zal aanmaken.

Energetische omzetting in een cel: ATP, aërobe, en anaërobe ademhaling, fotosynthese

In het leven draait veel, zo niet alles om de mogelijkheid om energie te genereren. Energie is nodig om de vele processen die zich in een cel afspelen te kunnen uitvoeren. Op aarde is er energie aanwezig in verschillende vormen. De ultieme energiebron is de zon. Door middel van fotosynthese wordt deze energie vastgelegd door foto-autotrofe organismen zoals planten, algen en bepaalde bacteriën. Daarnaast zijn er chemolitho-autotrofe bacteriën die energie kunnen genereren door de oxidatie van anorganische stoffen.

- oxidatie is afgifte van elektronen
- reductie is opname van elektronen
- elektronen bewegen spontaan van een stof (elektronendonor) met een lagere redoxpotentiaal (E'_0) naar een stof (elektronenacceptor) met een hogere redoxpotentiaal
- oxidatiereacties zijn altijd gekoppeld aan reductiereacties
- reductie- en oxidatie- (redox) reacties zijn vaak geassocieerd met energiegenerering in organismen

Voorbeelden van deze laatste stoffen zijn waterstofsulfide, metalen (bijvoorbeeld ijzer en mangaan) in gereduceerde vorm en ammonium. Zowel foto- als chemolitho-autotrofe organismen gebruiken een deel van deze energie om uit CO_2 organische verbindingen te maken. Deze organische verbindingen kunnen vervolgens dienen als koolstof- en energiebron voor chemoheterotrofe organismen zoals mensen, dieren en micro-organismen. Zij groeien met organische verbindingen en oxideren ze tot CO_2 (zie afbeelding 1). Naast de zon is er nog een haast onuitputtelijke energiebron: het binnenste van de aarde. In een volgend artikel hoop ik op deze energiebron terug te komen.

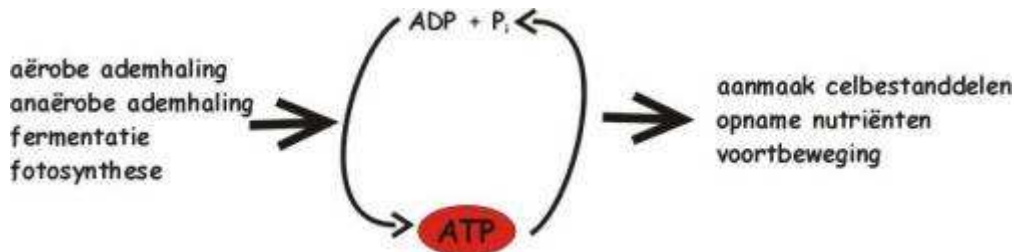


Afb. 1: Kringloop van energie en koolstof in een willekeurig ecosysteembron: Prescott et al., 2002

De energie die bij fotosynthese (waar ik verder niet op in ga) en bij oxidatie van anorganische en organische stoffen vrijkomt wordt voor een deel vastgelegd in energierijke verbindingen. Hiervan is ATP (adenosine-trifosfaat) de belangrijkste (zie afbeelding 2). De vorming van ATP is het resultaat van de overdracht van elektronen van een te oxideren verbinding naar een elektronenacceptor. Bij deze elektronenacceptor wordt vaak aan O_2 gedacht en dan spreek je over aërobe ademhaling.

Maar er bestaat ook nog zoiets als anaërobe ademhaling en fermentatie, allebei processen waarbij energie gegenereerd wordt zonder dat O_2 daarbij een rol speelt. Bij de aërobe oxidatie van een stof, of dat nu door een

mens, dier of micro-organisme gebeurt, is de oxidatie bijna nooit direct gekoppeld aan de reductie van O_2 . Voordat de elektronen die vrijkomen bij de oxidatie overgedragen worden aan O_2 , doorlopen ze een elektronentransportketen, ook wel ademhalingsketen genoemd. Bij eukaryote cellen bevindt zich de ademhalingsketen in de mitochondriën en bij bacteriën in het cytoplasmamembraan dat de cel omsluit.

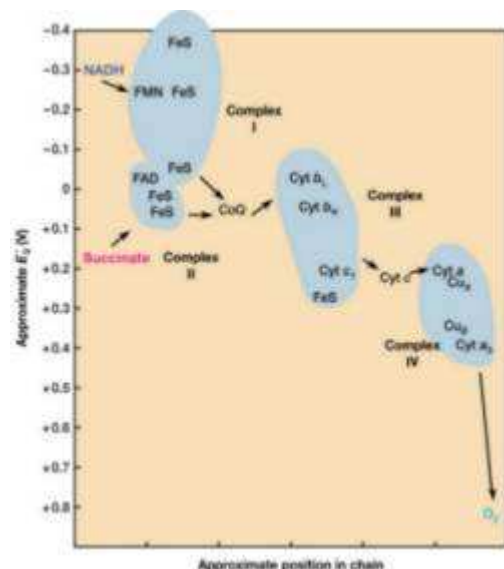


Afb. 2: ATP wordt gevormd d.m.v. energie die beschikbaar komt gedurende aërobe ademhaling, anaërobe ademhaling, fermentatie en fotosynthese. Bij de afbraak van ATP tot ADP (adenosine-di-fosfaat) en fosfaat kan de energie gebruikt worden voor chemische, fysische en mechanische processen.

De ademhalingsketen bestaat uit een variabel aantal en verschillende soorten zogenaamde elektronendragers (cytochromen). Het principe van de ademhalingsketen is dat elektronen van een elektronendrager met een meer negatieve reductiepotentiaal (E'_0) naar een elektronendrager met een meer positieve reductiepotentiaal stromen (zie afbeelding 3). Door dit verschil in reductiepotentiaal kan er energie vrijkomen waardoor op verschillende plaatsen in de keten er protonengradiënten ontstaan waardoor ATP gevormd kan worden. Uiteindelijk komen de elektronen bij O_2 terecht dat tot H_2O gereduceerd wordt.

De essentie van het bovenstaande is dat de vorming van ATP los staat van de aard van de uiteindelijke elektronenacceptor. De acceptor kan zuurstof zijn zoals bij mensen, dieren en aërobe bacteriën, maar het kan ook een andere verbinding of element zijn. Onze wereld bevat talloze habitats waar zuurstof niet aanwezig is, maar waar toch biologische activiteit heerst. Voorbeelden zijn de diepere ondergrond, sediment op de bodem van sloten en meren, rijstvelden, anaërobe waterzuiveringssystemen en darmen van eukaryoten. Deze habitats worden bevolkt door voornamelijk bacteriën die energie genereren door fermentatie of door anaërobe ademhaling. Bij fermentatie vindt er vorming van ATP plaats doordat bij de omzetting van een stof in een andere stof er voldoende energie vrijkomt om ATP te vormen. Een voorbeeld is de vorming van alcohol uit suikers door gisten en bacteriën bij wijn- en bierproductie. Er is dus geen O_2 of een andere elektronenacceptor bij betrokken, de micro-organismen beschikken niet over een ademhalingsketen en de opbrengst aan ATP is gering.

Afb. 3: Ademhalingsketen zoals die in mitochondriën voorkomt. De keten is vergelijkbaar met water dat via stroomversnellingen naar beneden stroomt. bron: Prescott et al., 2002 klik op de afbeelding voor een grotere versie



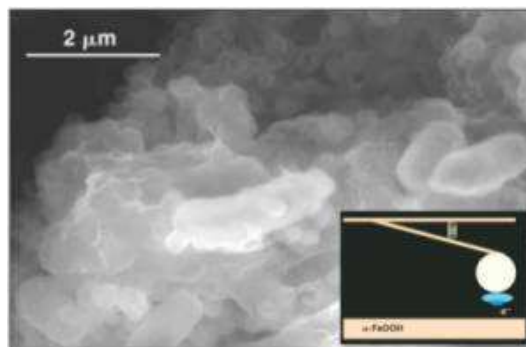
Daarnaast zijn er anaërobe bacteriën die beschikken over een ademhalingsketen waarbij een andere elektronenacceptor dan O_2 gereduceerd wordt. Ook al zijn deze alternatieve elektronenacceptoren al vele jaren bekend, toch worden er nog steeds "nieuwe" acceptoren ontdekt.

De bekendste zijn NO_3^- (denitrificerende bacteriën), SO_4^{2-} (sulfaatreducerende bacteriën) en CO_2 (methanogene bacteriën). Veel bacteriën die met NO_3^- kunnen ademen (waarbij N_2 en N_2O ontstaan) kunnen dit ook met O_2 . Dit is niet het geval met sulfaatreducerende en methanogene bacteriën. Sulfaatreducerende bacteriën zijn strikt anaërobe bacteriën, die alleen maar met SO_4^{2-} kunnen ademen en voor wie O_2 zelfs giftig is. Diezelfde giftigheid geldt ook voor methanogene bacteriën die ademen met CO_2 en daarbij CH_4 vormen.

Meer exotische stoffen waarmee bepaalde bacteriën kunnen ademen zijn metalen als ijzer, mangaan, arseen, selenium, chroom en zelfs uranium. Een groot verschil met elektronenacceptoren als O_2 , NO_3^- , SO_4^{2-} en CO_2 is echter dat deze laatste vier goed oplosbaar zijn in water, terwijl de metalen over het algemeen voorkomen als vaste stoffen. Opgelost in water betekent dat de elektronenacceptoren direct in contact met de ademhalingsketen

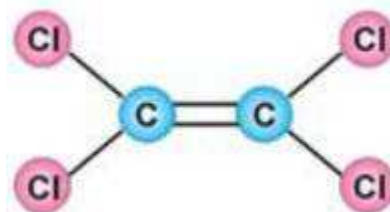
kunnen zijn om elektronen op te nemen. Maar op welke manier kunnen bacteriën in de bodem dan ademen met bijvoorbeeld het geoxideerde ijzer dat in de vaste vormen hematiet (alfa- Fe_2O_3) en goethiet (alfa- FeOOH) aanwezig is?

Verschillende mechanismen zijn er voorgesteld zonder dat er harde bewijzen voor zijn: de bacteriën zouden in staat zijn om stoffen uit te scheiden waardoor de mineralen oplossen, maar ook zouden ze gebruik maken van humeuze verbindingen die het transport van elektronen van de cel naar de mineralen verzorgen. Recent stelde de Amerikaanse onderzoeker Lower dat *Shewanella oneidensis* (een metaalreducerende bacterie) voor haar ademhaling met goethiet een direct contact heeft met dit ijzeroxide. Nu weten we al dat bacteriën heel makkelijk hechten aan vaste oppervlakken, denk bijvoorbeeld maar aan tandplaque. Voor *Shewanella oneidensis* lijkt het dat wanneer de bacterie gehecht is aan goethiet (zie afbeelding 4) er eveneens een fysiek contact is tussen een eiwit in het buitenmembraan van de cel en de ijzeratomen, waardoor er directe elektronenoverdracht plaatsvindt. In een volgend artikel hoop ik op de hechting van bacteriën terug te komen.



Afb. 4: De bacterie *Shewanella oneidensis* gehecht aan goethietbron: Newman, 2001

Andere exotische stoffen waarmee bepaalde bacteriën kunnen ademen zijn stoffen die in ons milieu als verontreinigingen voorkomen: gechloreerde oplosmiddelen. Een voorbeeld is tetrachlooretheen, ook wel afgekort als PER of PCE (zie afbeelding 5). Deze stof is op grote schaal als verontreiniging in bodem en grondwater in geïndustrialiseerde landen, zoals Nederland te vinden. PCE werd (en wordt nog) als ontvettingsmiddel in de metaalindustrie en in chemische waterrijen toegepast. Recentelijk zijn er uit verontreinigde grond bacteriën geïsoleerd, zoals *Dehalobacter restrictus*, *Dehalococcoides ethenogenes* en *Sulfurospirillum halorespirans* die wel met PCE, maar niet met O_2 kunnen ademen.



Tijdens de ademhaling wordt PCE gereduceerd waarbij er één of meerdere chlooratomen vanaf gaan. Tijdens deze zogenaamde halo-respiratie wordt er een (gedeeltelijk) gedechloriseerd product plus zoutzuur uitgescheiden. Een consequentie van de aanwezigheid van deze bacteriën is dat ze gebruikt kunnen worden voor de reiniging van verontreinigd grond en grondwater. Verschillende onderzoeksgroepen zijn met onderzoek bezig om meer inzicht te krijgen in het hoe en waarom van deze chloorademhaling. Daarnaast zijn er verontreinigde locaties waar men op demonstratieschaal het proces al toepast. Een voorbeeld is de bodemverontreiniging in het centrum van Uden.

Afb. 5: Structuurformule van tetrachlooretheen

Als we nu kijken naar al deze stoffen waarmee geademd wordt, dan hebben aërobe en anaërobe ademhaling gemeen dat de elektronen via een ademhalingsketen bij de uiteindelijke elektronenacceptor terechtkomen. Het lijkt er op dat voor elke stof die gereduceerd kan worden, dus die elektronen kan opnemen, er bacteriën op en in de aarde gevonden kunnen worden die hiervan gebruik maken. Een belangrijke voorwaarde is dat er tijdens de overdracht van de elektronen voldoende energie gegenereerd wordt. O_2 is de stof met de hoogste redoxpotentiaal, waardoor er in potentie de grootste hoeveelheid energie kan vrijkomen.

Een nadeel bij het gebruik van O_2 is dat het, doordat het zo reactief is, eiwitten kan inactiveren, maar ook door zijn reactiviteit in giftige intermediären kan overgaan! In elke levende cel wordt een deel van de O_2 gereduceerd tot waterstofperoxide, het superoxide radicaal of het hydroxyl radicaal. Deze verbindingen zijn chemisch uiterst reactief en kunnen makkelijk reageren met DNA en eiwitten in de cel. Alleen cellen die over enzymen beschikken die deze verbindingen afbreken, zoals bij mensen, kunnen in aanwezigheid van O_2 leven.

Op zich is het natuurlijk helemaal niet vreemd dat er micro-organismen zijn die met andere elektronenacceptoren dan O_2 ademen. Voordat er dieren en mensen op aarde kwamen, heersten de anaërobe micro-organismen. Er zijn wetenschappers die aannemen dat de aarde zo'n 4,6 miljard jaar oud is en aanvankelijk was er geen moleculaire zuurstof (O_2). De oudste fossielen van (anaërobe?) bacteriën die tot op heden gevonden zijn, zouden ongeveer 3,5 tot 3,8 miljard jaar oud zijn (niet alle deskundigen zijn het hier trouwens over eens).

Zuurstofproductie via fotosynthese door cyanobacteriën zou ergens tussen de 2,5 en 3 miljard jaar geleden begonnen zijn. Door chemische reacties, bijvoorbeeld met gereduceerd ijzer (banded iron formation) en zwavel, werd de concentratie zuurstof in de lucht nul gehouden. Pas na meer dan 2 miljard jaar, dus zo'n 600 miljoen jaar geleden, bereikte de zuurstofconcentratie in de atmosfeer de waarde die wij nu kennen.

Homeostase bij de mens: het constant houden van het inwendig milieu

Waterhuishouding: diffusie, osmose

Diffusie:

Diffusie is een bekend verschijnsel in het dagelijks leven. Als we een paar druppels parfum in één hoek van de kamer aanbrengen, zal de geur zich geleidelijk over de gele kamer verspreiden, zelfs als het windstil is. Als je een druppel verf in water doet, verspreidt de verf zich vanzelf over het beschikbare volume van het water. Op de plaats waar je de verf in het water bracht, is de concentratie aanvankelijk hoog. De verfdeeltjes bewegen dan van die plaats van hoge concentratie naar plaatsen waar de concentratie lager is. Diffusie is de verplaatsing van ionen of moleculen van een opgeloste stof onder invloed van een concentratieverschil. Die ionen of moleculen bewegen van het gebied met hogere concentratie naar het gebied met lagere concentratie tot de concentratie overal gelijk is. Diffusie geldt ook voor gassen met verschillende concentraties. De snelheid waarmee de ionen of moleculen bewegen noemen we de 'diffusiesnelheid'. Een voorbeeld van diffusie in het lichaam is de opname van zuurstofgas in de longen.

Osmose:

Rijpe kersen en druiven zullen na een regenbui openbarsten; dat is een gevolg van het proces osmose. Osmose is de diffusie van een oplosmiddel (meestal met water) door een semi-permeabel membraan, dat wel het oplosmiddel doorlaat maar niet de opgeloste stoffen. Daarbij zal de vloeistof stromen van de zijde waar de concentratie aan opgeloste stoffen lager is naar de zijde waar deze hoger is. Op die manier wordt de concentratie aan opgeloste stoffen na verloop van tijd gelijk. Osmose is een belangrijk proces in de biologie, omdat celmembranen semi-permeabel zijn. Water kan wel vrij in en uit de cel vloeien, maar de opgeloste zouten, proteïnen en andere stoffen, kunnen dat niet. Zo zullen kersen en druiven na een regenbui water opnemen door de schil. De concentratie aan opgeloste stoffen in de vruchten is immers hoger dan in het regenwater, waardoor de vruchten barsten.

Afweer of immuniteit

Afweersysteem:

Als vreemde organismen (bacteriën, schimmels, protozoa, virussen) en lichaamsvreemde stoffen (proteïnen) ons lichaam binnendringen, kunnen ze ons ziek maken. In de meeste gevallen is het lichaam in staat zich te verdedigen dankzij het menselijk afweersysteem. Dat systeem tracht zeer precies en efficiënt alle vreemde indringers te vernietigen. Door de werking van het immuunsysteem kan de mens virale infecties (griep, verkoudheden, kinderverlamming ...) en bacteriële infecties (longontsteking, kinkhoest, hersenvliesontsteking ...) overwinnen.

Bij orgaantransplantaties is het risico groot dat de patiënt het vreemde weefsel 'afstoot'. Het immuunsysteem werkt immers niet enkel tegen bacteriën en virussen maar ook tegen lichaamsvreemde cellen.

De agenten van het immuunsysteem zijn de leukocyten of de witte bloedcellen die aangemaakt worden in het beenmerg.

Verdediging tegen vreemde indringers steunt op de samenwerking tussen aangeboren, niet-specifieke en adaptieve, specifieke mechanismen.

Niet-specifieke afweer:

1. Huid en slijmvliezen

De huid en de slijmvliezen vormen een natuurlijke barrière tegen het binnendringen van micro-organismen. Bovendien scheidt de huid zuren af (in zweet en talgsecreties) die bacteriële groei afremmen.

Trilhaarbewegingen in de luchtwegen kunnen micro-organismen, die in het slijm opgevangen worden, mechanisch verwijderen.

Ook het zuur van maagsap kan bacteriën doden. In het zuur van speeksel, neussecretie en traanvocht vind je zogeheten lysosyzen. Die enzymen tasten de wand van bacteriën aan. De normale bacteriële flora in de darm onderdrukt de massale groei van ziekteverwekkende bacteriën.

2. Fagocytose

Bepaalde leukocyten, de granulocyten en de monocyt (macrofagen) kunnen zich door amoëboïde bewegingen verplaatsen. Door fagocytose kunnen ze bacteriën, virussen, cellen, resten van cellen, organische en anorganische deeltjes opruimen.

Granulocyten circuleren via het bloed en vormen een primaire verdediging tegen infectieuze organismen. Ze kunnen zich snel naar die organismen bewegen (positieve chemotaxis) en vervolgens fagocyteren.

Monocyten zijn circulerende cellen. Ze migreren vanuit het bloed naar de infectiehaard toe en worden daar weefselmacrofagen. Ze vormen een lokaal verdedigingssysteem in de weefsels.

3. Productie van interferon

Cellen die geïnfecteerd zijn door een virus produceren interferon. Die stof zet aan tot de vorming van proteïnen die de vermenigvuldiging van het virus afremmen, zodat naburige cellen tegen infectie beschermd worden.

Specifieke afweer:

1. Inleiding

Als de mechanismen van de niet-specifieke afweer hun werk niet aankunnen en de vreemde organismen niet zijn uitgeschakeld, treden specifieke afweermechanismen in werking. Daarbij bewerken andere leukocyten, de lymfocyten, afweerreacties die specifiek zijn voor een welbepaalde vreemde indringer. Elke afweerreactie is erop gericht een welbepaald virus, bacterie, protozoön, schimmel of lichaamsvreemde cel, aanwezig in het bloed, te herkennen en te vernietigen. Die vreemde indringers noemen we antigenen.

2. Essentiële kenmerken

Een eerste contact met een antigeen laat een 'herinnering' na en leidt tot een snellere en sterkere reactie bij hernieuwd contact met dat antigeen (secundaire immuunrespons). Dat verklaart waarom we veel infecties (bv. Mazelen) maar één keer doormaken.

De secundaire respons na contact met een antigeen is alleen gericht tegen datzelfde antigeen en niet tegen andere. Als je de mazelen hebt gehad, ben je beschermd tegen een nieuwe infectie met mazelen, maar niet tegen andere virussen.

Alleen tegen wat lichaamsvreemd is, mag een immunologische reactie worden opgebouwd. Tegen lichaamseigen bestanddelen is het immunologisch systeem tolerant of ongevoelig.

3. Lymfatische organen en weefsels bij de mens

Zoals de andere leukocyten zijn lymfocyten afkomstig van stamcellen in het beenmerg van de platte beenderen zoals heupbeen en schouderblad. Bij hun rijping zijn een aantal organen en weefsels betrokken.

De thymus (T) of zwezerik ligt bij de mens vooraan in de borstholte, boven het hart. Dat orgaan is in de jeugd jaren goed ontwikkeld en neemt na de puberteit in omvang af. Op oudere leeftijd zijn nog slechts kleine thymusresten aanwezig.

Op plaatsen waar veel contact is met antigenen, is er lymfatisch weefsel aanwezig. Dat is het geval in de keel (amandelen of tonsillen), in de slijmvliezen van de darm, in de luchtwegen en in de urinewegen.

Lymfeklieren (=lymfeknopen) kunnen we situeren op het verloop van de lymfevaten. Het zijn kleine (één tot een paar mm groot), boonvormige structuren waar de lymfe doorheen vloeit. In de lymfeklier worden lymfocyten aan de lymfe toegevoegd. Ze filteren schadelijke stoffen en indringers uit de lymfestroom. Bacteriën, virussen en kankercellen die via de lymfevaten worden aangevoerd, worden in principe door de macrofagen en de lymfocyten onschadelijk gemaakt.

4. Bouw van een lymfeklier

Een lymfeklier is omgeven door een bindweefselkapsel van waaruit strengen de lymfeklier binnendringen.

Verscheidene lymfevaten voeren lymfe aan. In de hilus verlaat de lymfe de lymfeklier in enkele afvoervaten.

Onder het kapsel bevindt zich de randsinus van waaruit radiale sinussen naar de mergsinus lopen. In de sinussen bevinden zich lymfocyten en macrofagen. De schors van de lymfeklier bestaat uit lymfefollikels. In die follikels liggen de lymfocyten dicht op elkaar.

Langs de lymfevaten worden stoffen in heel ons lichaam vervoerd, net als bij bloed. Bijgevolg kan een lymfekanaal ook kankercellen vervoeren, die van een tumor zijn losgeraakt en in het weefselvocht zijn terechtgekomen. Het lymfevat vervoert dan de lymfe met de kankercellen naar een lymfeklier. In die klier kan, als het afweersysteem faalt, een nieuwe tumor ontstaan. We noemen dat een uitzaaiing.

5. Types lymfocyten

Uit stamcellen die in het beenmerg gevormd worden, ontwikkelen zich verschillende types lymfocyten.

Sommige stamcellen komen via het bloed in de thymus terecht waar ze rijpen tot T-lymfocyten. Er zijn drie types rijpe T-lymfocyten: de T-helperlymfocyten, de T-doderlymfocyten (cytotoxische lymfocyten) en de T-helperlymfocyten. Andere stamcellen rijpen in het beenmerg tot B-lymfocyten. Beide types lymfocyten zwermen uit naar de verschillende lymfatische organen en weefsels.

6. Verloop van de immuunreactie

In de lymfatische organen komen de lymfocyten in contact met de antigenen die in het bloed aanwezig zijn. De macrofagen zijn de eerste leukocyten die tegen een antigeen en presenteren het hele antigeen of een deel ervan op hun celmembraan. De eerste stap in de immuunreactie is die antigeenpresentatie door macrofagen aan T-helperlymfocyten. Herkenning van een vreemd antigeen resulteert in de activering van T-helperlymfocyten. Activering van die T-helperlymfocyten leidt tot de productie van immunohormonen (interleukinen) die vele immuunreacties op verschillende plaatsen activeren.

Anderzijds worden antigenen rechtstreeks of via macrofagen gepresenteerd aan de B-lymfocyten.

a. Reactie met B-lymfocyten: humorale immuniteit

Als B-lymfocyten in contact komen met een antigeen gaan ze zich omvormen tot plasmacellen. De plasmacellen vormen dan antilichamen (antistoffen). In dit geval immunoglobulinen. Het zijn Y-vormige eiwitmoleculen. Ze komen in het bloed terecht en hechten zich door middel van het gevorkte uiteinde is bij elk type immunoglobuline verschillend. Dat zorgt ervoor dat een antilichaam maar op één soort antigeen kan reageren. Immunoglobulinen zijn dus zeer specifiek. Voor elk van de miljoenen antigenen die het lichaam kunnen binnendringen, kunnen er specifieke immunoglobulinen worden gevormd.

Op een antigeen waar een Y-vormige immunoglobuline met het gevorkte uiteinde vastzit, steekt de 'staart' als een merkteken uit. Macrofagen bezitten op hun oppervlak receptoren voor de 'staart' van de Y-vormige immunoglobuline. Dat maakt het vastnemen en het fagocyteren van het antigeen-antilichaamcomplex gemakkelijker.

Bij het eerste contact met antigenen gaan B-lymfocyten ook B-geheugencellen vormen. Die cellen kunnen zich bij een volgend contact met hetzelfde antigeen snel vermenigvuldigen en zorgen voor een snelle immuunreactie.

De specifieke afweer door werking van antilichamen in bloed en weefselvocht noemen we humorale immuniteit (humor = lichaamsvloeistof).

b. Reactie met T-lymfocyten: cellulaire immuniteit

De T-doderlymfocyten worden geactiveerd na presentatie van een antigeen. Geactiveerde T-doderlymfocyten kunnen lichaamscellen die geïnfecteerd zijn door antigenen, doden bij direct contact. Ze doen dat door secretie van stoffen die het membraan van de cellen perforeren.

Die immuniteitsreacties worden geactiveerd door immunohormonen (interleukinen) die gevormd worden door de actieve T-helperlymfocyten.

De T-suppressorlymfocyten onderdrukken de activering van de T-helperlymfocyten en daardoor alle reacties van zowel humorale als cellulaire immuniteit.

Bij een eerste contact met antigenen worden er ook T-dodergeheugencellen gevormd. De specifieke afweer door afbraak van cellen noemen we cellulaire immuniteit.

7. Vaccinatie en serumbehandeling

a. Natuurlijke immuniteit

De immuunreactie tegen virussen en bacteriën heeft een zwak punt: de tijd die nodig is om de noodzakelijke lymfocyten te vormen. Het effect van die reactie kan te laat komen, als de invasie aanzienlijk is.

Daar staat tegenover dat bij een volgend contact met eenzelfde antigeen de reactietijd zeer sterk ingekort is. Dat is te danken aan de geheugencellen. Die zorgen ervoor dat bij een nieuw contact met een antigeen het immuunsysteem vlug en efficiënt kan reageren.

Veel volwassenen werden zo immuun tegen 'kinderziekten' (mazelen, kinkhoest, roodvonk ...). Dat zijn infecties die meestal voor het eerst optreden in de kinderjaren. Een immuniteit kan soms van zeer lange duur zijn. We spreken hier van natuurlijke immuniteit.

b. Kunstmatige immuniteit

Een mens kan ook op een kunstmatige manier immuniteit verwerven. We maken daarbij een onderscheid tussen vaccinatie of inenting en serumbehandeling.

Bij vaccinatie dient men een virus of bacterie toe die niet meer pathogeen is, maar nog intacte antigenen bezit. De immuniteitsreactie verloopt normaal en er komen geheugencellen in de bloedbaan: een efficiënte verdediging tegen een eventuele volgende infectie. Er zijn vaccins tegen onder andere kinderverlamming, mazelen, hondsdolheid, kinkhoest, tetanus, tuberculose ...

Serumbehandeling wordt toegepast als de ziekte al uitgebroken is. De patiënt krijgt serum toegediend van mensen of dieren die de ziekte hebben doorgemaakt en waarin dus de specifieke immunoglobulinen aanwezig zijn. Serumbehandeling heeft een snelle werking. Het effect ervan is echter niet blijvend, want het immuunsysteem van de patiënt wordt niet ingeschakeld en de immunoglobulinen worden na enige tijd afgebroken.

Er bestaan serums tegen onder andere tetanus, slangengif, mazelen, roodvonk enzovoort.

8. Kunstmatige immuniteit

Een mens kan ook op een kunstmatige manier immuniteit verwerven. We maken daarbij een onderscheid tussen vaccinatie of inenting en serumbehandeling.

Bij vaccinatie dient men een virus of bacterie toe die niet meer pathogeen is, maar nog intacte antigenen bezit. De immuniteitsreactie verloopt normaal en er komen geheugencellen in de bloedbaan: een efficiënte verdediging tegen een eventuele volgende infectie. Er zijn vaccins tegen onder andere kinderverlamming, mazelen, hondsdolheid, kinkhoest, tetanus, tuberculose ...

Serumbehandeling wordt toegepast als de ziekte al uitgebroken is. De patiënt krijgt serum toegediend van mensen of dieren die de ziekte hebben doorgemaakt en waarin dus de specifieke immunoglobulinen aanwezig zijn. Serumbehandeling heeft een snelle werking. Het effect ervan is echter niet blijvend, want het immuunsysteem van de patiënt wordt niet ingeschakeld en de immunoglobulinen worden na enige tijd afgebroken.

Er bestaan serums tegen onder andere tetanus, slangengif, mazelen, roodvonk enzovoort.

9. afstoting bij weefseltransplantatie

Bij weefseltransplantaties kan het lichaam van de patiënt, de acceptor, de getransplanteerde cellen van de donor afstoten. Dat is te wijten aan bepaalde glycoproteïnen die zich in het cytoplasmamembraan van elke menselijke cel bevinden en die specifiek zijn voor elke mens. Die glycoproteïnen van de donor werken bij de acceptor als antigenen. Ze werden voor het eerst op het celmembraan van leukocyten gevonden in 1958. Om die reden worden ze Humane Leukocyten Antigenen (HLA) genoemd. Ze komen in twee klassen voor: HLA I en II. Elke klasse omvat een groot aantal varianten. Door die enorme variabiliteit zijn alle mensen (behalve eenenige tweelingen) verschillend in ten minst één HLA. De antigenen van het HLA-systeem vormen een soort individuele identiteitskaart van elke mens. Het zijn als het ware moleculaire vingerafdrukken.

Bij weefseltransplantaties worden de HLA's op de cytoplasmamembranen van de donorcellen door de T-lymfocyten en B-lymfocyten van de acceptor als antigenen gezien. Ze lokken dan ook de immuniteitsreactie uit, waardoor de getransplanteerde cellen vernietigd of 'afgestoten' worden. Die afstoting gebeurt niet bij transplantatie tussen eenenige tweelingen en ook niet tussen lichaamscellen van eenzelfde persoon: die weefsels zijn uitwisselbaar of histocompatibel. Bij transplantatie moet men dus zoeken naar een donor waarvan de histocompatibiliteit zo groot mogelijk is. Toch zal het immuunsysteem altijd therapeutisch onderdrukt moeten worden. Minieme verschillen in HLA veroorzaken soms toch heftige immuniteitsreacties.

De voortplanting

De kern in de interfase: chromatine

Chromatine is de stof waaruit chromosomen zijn opgebouwd.

Het gehalte aan chromatine is in elke cel in een bepaald organisme, met uitzondering van de geslachtscellen, gelijk.

Chromatine bestaat uit DNA en eiwitten die histonen genoemd worden. DNA is een tamelijk groot molecule die men kan voorstellen als een soort draad. Deze DNA-draad heeft een vrij grote lengte, en komt in de celkern voor als "opgerolde" chromatinedraden, ze worden op een speciale manier gewikkeld rond de histonen.

Vooraleer een cel gaat delen worden chromosomen zichtbaar: de geplooides structuur van het chromatinekluwen wordt nog compacter. Voor de celdeling bestaat chromatine uit een netwerk van draden in de vorm van een parelsnoer; de chromatinedraden. Deze draden zijn opgebouwd uit DNA en eiwitten. Het DNA ligt rond de eiwitten en draagt de genetische code.

Het verloop van de verschillende fasen van mitose

De mitose, waarbij de chromosomenparen zich verdubbelen en paarsgewijs uit elkaar gaan, is een onderdeel van de celcyclus.

Na de bevruchting begint de eicel zich te delen, door middel van mitose. Dit proces gaat eindeloos door totdat een mens, dier of plant (eukaryoten) is gevormd. Een mens heeft ongeveer 10.000.000.000.000 cellen.

In de kern van een eukaryote cel liggen de chromosomen met het erfelijke materiaal en de kernlichaampjes (nucleoli) ingebed in een korrelige massa, het kernplasma. De kern wordt omgeven door een dubbelmembraan, de kernenvelop.

Een kern kan niet zomaar in tweeën worden gedeeld. De chromosomen moeten bij een mitose onveranderd worden doorgegeven van cel naar cel. De chromosomen die alle erfelijke informatie bevatten, worden dan ook verdubbeld of gekopieerd en daarna over beide cellen verdeeld. Deze erfelijke informatie is belangrijk voor de regeling van alle scheikundige activiteiten in de cel en daarmee belangrijk voor de ontwikkeling en de functie van de cel.

In de S-fase (interfase) worden de chromosomen gekopieerd. Elk van de twee nieuwe chromosomen heet nu chromatide. Dit betekent bij de mens 46 dubbele G2-chromosomen, elk G2-fase chromosoom bestaat uit twee identieke chromatiden.

Als de cel aan de mitose begint, gaan de chromosomen zich oprollen; dit wordt spiraliseren genoemd. De chromosomen worden korter, maar ook dikker. De chromosomen zijn nu lichtmicroscopisch zichtbaar. Het spiraliseren heeft als voordeel dat de chromosomen bij het splitsen en verdelen hanteerbaarder zijn.

Profase:

Na de interfase waarin het erfelijk materiaal verdubbeld is volgt de eerste fase van de mitose: de profase of voorbereidingsfase.

De profase wordt gekenmerkt door:

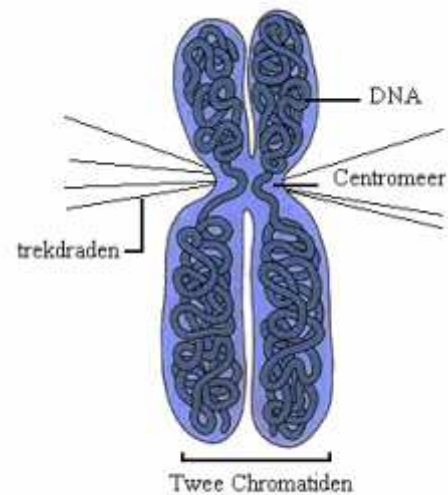
- vorming van de spoelfiguur
- verdwijnen van de kernenvelop
- spiralisatie van en aanhechting van de chromosomen

1. Vorming van de spoelfiguur

In eukaryote cellen ligt net buiten de kernenvelop het centrosoom een gebied waarin bij dierlijke cellen de twee centriolen liggen. De centriolen verdubbelen zich in het begin van de profase en bewegen zich dan elk langzaam naar één kant van de kern. Geleidelijk ontwikkelt zich uit elk van de centrosomen een structuur van draden. Deze draden zijn gemaakt van microtubuli (Latijn: tubuli, buisjes). Een aantal evenwijdig lopende microtubuli vormt samen bundels, spoeldraden genaamd, die groot genoeg zijn om met de lichtmicroscopie te zien. De microtubuli zijn gemaakt van het eiwit tubuline. Als de centrosomen

met de centriolen elk aan één kant van de kern aangekomen zijn, is er een netwerk van draden ontstaan die de gehele kern omspant. Dit wordt spoelfiguur genoemd. De spoelfiguur is voltooid aan het begin van de metafase.

Tegen het einde van de profase gaan de verdubbelde chromosomen, die nog kriskras verspreid en gekronkeld door de cel liggen, zich ontwarren en oprollen (spiraliseren). Door het verkorten van de chromosomen worden zij dikker en met een goede lichtmicroscop is dan te zien dat elk chromosoom uit twee identieke delen bestaat, de chromatiden. De chromatiden zijn na het spiraliseren kort en dik genoeg om over de twee dochtercellen verdeeld te worden zonder dat zij breken. De chromatiden zitten aan elkaar vast in een gebied dat centromeer wordt genoemd. Elk van de chromatiden zit vast aan de draden van de spoelfiguur. Deze draden worden trekdraden genoemd. Door de spanning van de trekdraden aan elke kant van de chromatiden worden de chromosomen naar het midden van de cel gebracht. Een tweede soort draden van de spoelfiguur wordt steundraden genoemd, deze zitten niet vast aan de chromatiden, maar lopen door van centrosoom tot centrosoom.



Metafase:

Een cel met een spoelfiguur heeft iets weg van een wereldbol, met aan de uiteinden van de polen en in het midden de evenaar, hier het equatorvlak genoemd. Wanneer de centromeren van elk van de chromosomen in één vlak in het centrum (equatorvlak) van de cel liggen, begint de metafase. De metafase is afgelopen zodra de chromatiden loslaten, doordat het centromeer zich in tweeën deelt. De twee chromatiden vormen nu elk een zelfstandig chromosoom. De metafase is een korte fase, voor de meeste cellen maar een paar minuten. De metafase is de fase waarin de chromosomen het duidelijkst bestudeerd kunnen worden, deze chromosomen heten metafase-chromosomen.

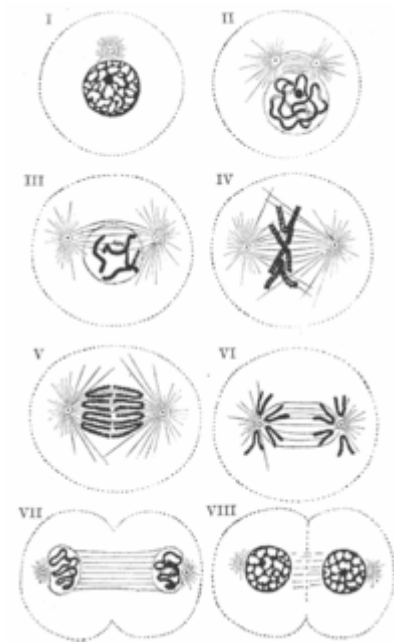
Anafase:

De beslissende fase van de mitose is de anafase. Het is alsof na een signaal de verbindingen tussen de chromatiden, op de plaats van de centromeren, loslaten en de enkele chromatiden (nu chromosomen) zich elk in tegenstelde richting naar de centrosomen of polen bewegen. Het bewegen van de chromosomen naar de polen gebeurt door het inkorten van de microtubuli of trekdraden. De anafase stopt wanneer elke set chromosomen aangekomen is aan zijn pool. Hier zullen de nieuwe kernen gevormd worden. De anafase is de kortste fase van de mitose.

Telofase:

De telofase is in wezen een omgekeerde profase. De chromosomen despiraliseren, ontrollen zich, en worden zo weer lange dunne draden, die weer onzichtbaar zijn voor de lichtmicroscop. De chromosomen worden opnieuw 'verpakt' in een kernenvelop en de vorming van twee complete kernen is dan voltooid. Hiermee is de kerndeling beëindigd en kan de cel zich gaan delen. Dit proces waarbij het cytoplasma van de cel deelt en er twee nieuwe cellen ontstaan heet cytokinese.

Nadat de Telofase ten einde is gekomen, is het resultaat twee nieuwe cellen, die elk weer beginnen met de Interfase, het voorbereiden op een nieuwe mitose, op een nieuwe deling.



1. Interfase
2. Profase
3. Prometafase
4. Metafase
5. Anafase
6. Anafase
7. Telofase
8. Cytokinese

De betekenis van mitose

De mitose is de (gewone) celdeling waarmee (dochter)cellen worden gevormd ten behoeve van groei, regeneratie (herstel) of ongeslachtelijke voortplanting (dus niet voor de geslachtelijke voortplanting). Na mitose bevatten de dochtercellen precies dezelfde informatie voor erfelijke eigenschappen als de oorspronkelijke cel, de zogenaamde moeder cel (moeder en dochtercellen zijn genetisch identiek).

Het verloop van de verschillende fasen van meiose

Eerste meiotische deling:

Profase I

Op te delen in de volgende fasen:

- Leptoteen: chromosomen hier voor het eerst zichtbaar
- Zygoten: homologe chromosomen verschijnen naast elkaar
- Pachyten: homologe chromosoomparen condenseren verder en worden dikker en korter
- Diploten: twee chromatiden per chromosoom zichtbaar => tetraede beeld
- Diakinesis: loskomen van de homologe chromosomen, eerst nabij het centromeer, dan verder naar perifeer

De kernmembraan en nucleoli verdwijnen, er wordt een spoelfiguur aangelegd en de chromosomen worden duidelijk zichtbaar. Ze bewegen zich naar het evenaarsvlak toe tussen de twee centriolenparen. De verspreiding van het chromosoom van vader en moeder gebeurt willekeurig.

Metafase I

De chromosomen leggen zich nu niet elk apart in het evenaarsvlak, zoals bij de mitose, maar per homologe paar. Het zijn dus twee zusterchromatiden die aan de spoeldraden worden vastgehecht.

Anafase I

De homologe chromosomen worden nu, elk met hun twee zusterchromatiden, van elkaar weggetrokken. Het aantal chromosomen wordt gehalveerd.

Telofase I

De cel gaat zich insnoeren. Er zijn nu twee dochtercellen ontstaan die ieder een haploïd aantal chromosomen bezitten, telkens bestaande uit twee zusterchromatiden.

Tweede meiotische deling:

Aan dit gedeelte van de meiose gaat er geen interfase vooraf en volgt direct op de eerste meiotische deling. Deze fase verloopt zoals de mitose, met het verschil dat er geen homologe paren meer zijn.

Profase II

In iedere dochtercel wordt een spoelfiguur gevormd, loodrecht op de richting van de vorige.

Metafase II

De chromosomen liggen onder elkaar in het evenaarsvlak met hun centromeer aan de spoeldraden bevestigd.

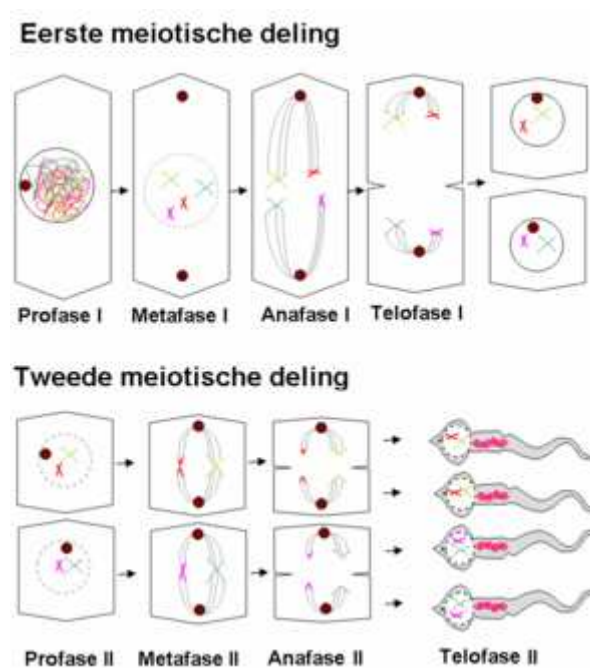
Anafase II

De trekdraden trekken de zusterchromatiden uit elkaar, zodat deze zich elk naar hun pool verplaatsen. We bekommen nu onafhankelijke dochterchromosomen.

Telofase II

De spoelfiguren worden afgebroken. Er vindt opnieuw celinsnoering plaats. De chromosomen ondergaan despiralisatie en decondensatie tot lange dunne chromatinedraden.

Het resultaat is 4 gameten die haploïd zijn.



De betekenis van meiose

De meiose (van het Grieks *meioun* = verminderen) volgt de G2-fase op, wanneer synthese van DNA (S-fase) al klaar is (= DNA al is gedupliceerd, dus bij het begin van meiose $2n$ en $4c$). Aan het begin van de meiose is het DNA nog steeds in gedespiraaliseerde staat. De meiose bestaat uit twee afzonderlijke en onderling verschillende delingen, namelijk meiose I (de eigenlijke reductiedeling) en meiose II. Gedurende de twee-staps meiotische deling treedt er niet alleen een reductie van het aantal chromosomen en daarmee samenhangend vermindering van de hoeveelheid DNA per cel, maar er wordt DNA uitgewisseld tussen de homologe chromosomen van de oorspronkelijke diploide cellen (crossing-over en recombinatie). Hierdoor ontstaan er 4 haploide dochtercellen met ieder een eigen genetische samenstelling, anders ook dan die van de diploide moedercel, waardoor genetische variatie ontstaat. Haploide voortplantingscellen zijn het product van een meiotische deling en een post-meiotische differentiatie-fase. Bij dieren ontstaan de geslachtscellen direct via differentiatie (rijping) uit de meioseproducten. Bij planten ontstaan uit de meioseproducten middels mitotische delingen meiosporen die geslachtscellen kunnen voortbrengen.

De structuur van DNA en RNA

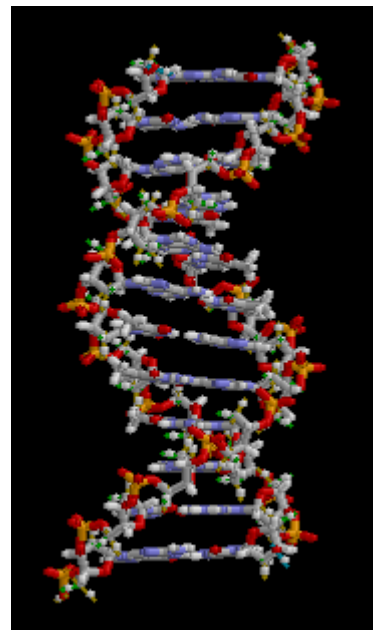
DNA:

Een DNA-molecule bestaat uit twee lange ketens of strengen die precies als puzzelstukjes in elkaar passen. Elk van deze twee strengen heeft een ruggengraat van afwisselend deoxyribose (een suiker) en een fosfaatgroep. De fosfaatgroepen zitten aangesloten op de zogenaamde 5'- en de 3'-posities van de deoxyribosegroep. Aan iedere deoxyribose-groep zit op de 1'-positie een van de vier basen: Adenine (A), Thymine (T), Cytosine (C) of Guanine (G). De A in een streng past tegenover de T in de tegenoverliggende streng en de G past tegenover de C. Hoewel er dus maar vier verschillende 'codeletters' zijn is het aantal mogelijke lettercombinaties van een stukje DNA van slechts honderd van deze zogenaamde *baseparen* al astronomisch groot. Een voorbeeld van de basevolgorde in een stukje DNA is:

5'---ATGCCGTTAGACCGTTAGCGGACCTGAC→3'
3'←TACGGCAATCTGGCAATCGCCTGGACTG---5'

De twee strengen van het DNA hebben ieder een eigen *richting* en lopen tegengesteld (antiparallel) van elkaar. In de afbeelding is dit enigszins zichtbaar gemaakt: In de linker streng zit de 5'-positie van de deoxyribosegroep van boven; en de 3'-positie van onder. Zoals gezegd, zijn de 5'- en de 3'-posities de posities waaraan de fosfaatgroepen zijn bevestigd. In de rechter streng is het andersom, daar zitten de deoxyribosegroepen bij wijze van spreken 'op z'n kop'. De linker streng heeft dus de 5'→3' richting, en de rechter streng staat in de 3'→5' richting afgebeeld (van boven naar onder). De terminologie van 5'→3' en 3'→5' is met name van belang in beschrijvingen van de DNA-replicatie.

De twee strengen die precies op elkaar passen en het DNA-molecuul vormen, worden wel complementaire strengen genoemd. Deze strengen samen vormen een dubbele helix, de vorm van een spiraal of wenteltrap. De twee strengen worden bij elkaar gehouden door relatief zwakke waterstofbruggen. Twee tussen A en T en drie tussen C en G.



Sense en antisense

Als gevolg van het feit dat de beide strengen in tegengestelde richting aan elkaar zitten en dat de enzymen voor het aflezen van een stuk DNA voorkeur hebben voor een bepaalde richting wordt slechts één streng goed afgelezen. De andere streng kan alleen achterstevoren afgelezen worden. Moleculair biologen noemen een stuk DNA dat afgelezen wordt of afleesbaar is een sense (letterlijk vertaald staat sense voor betekenis) en het tegenovergestelde, dus niet afleesbaar, antisense. Hieruit volgt wat paradoxaal dat het sjabloon (template) voor transcriptie een antisense streng heeft, hetgeen resulteert in het aflezen van de sense DNA-streng en in een sense RNA-streng.

Onderscheid tussen sense en antisense strengen

Een klein deel van de genen in prokaryoten en een groter gedeelte in plasmiden en virussen maakt het bovenstaande verschil in sense en antisense er niet duidelijker op. Sommige stukken van hun genoom-DNA doen dubbel dienst doordat een eiwit gedecodeerd wordt bij het aflezen van de ene streng van 5' naar 3' en tegelijkertijd een tweede eiwit wordt afgelezen op de andere streng echter ook van 5' naar 3'. Hierdoor kunnen hun genomen in vergelijking met het aantal genen dat ze bevatten zeer compact zijn. Dit bevestigt dat er geen biologisch verschil is tussen de twee strengen, hetgeen nog wordt versterkt doordat elke streng van een dubbele DNA-helix in verschillende gebieden optreedt als sense en antisense.

Splitsing dubbele spiraal (helix)

De waterstofbruggen tussen de beide strengen van de dubbele spiraal (helix) zijn zo zwak dat een enzym ze makkelijk kan verbreken. Een helicase is een enzym dat de strengen kan despiraliseren, waardoor andere enzymen zoals DNA-polymerase een stukje van de streng kunnen aflezen en een nieuwe aanmaken. Het helicase enzym knipt de fosfaatruggengraat van één van de strengen, zodat het om de ander heen kan draaien. Kleine ketens van maximaal 10.000 baseparen kunnen ook gesplitst worden door ze voorzichtig te verwarmen. Dit wordt bij de PCR-techniek (Polymerase-kettingreactie-techniek) gebruikt. Bij langere ketens lukt dit niet, omdat die meermalen in elkaar gedraaid zijn. Bij deze techniek wordt de DNA-spiraal eerst met behulp van restrictie-enzymen in stukjes geknipt.

DNA-replicatie

DNA-replicatie of DNA-synthese is het proces waarbij het dubbelstrengs DNA gekopieerd wordt. Het enzym DNA-polymerase kan echter het eind van het chromosoom niet repliceren, omdat het voortijdig van het DNA afvalt. Aan het eind van een chromosoom zit een telomeer dat uit enkelstrengs DNA bestaat en bij elke celdeling korter wordt. Het bestaat uit repeterende stukjes DNA dat de belangrijke genen beschermt tegen het korter worden van de chromosomen.

Er worden bij de replicatie drie stappen onderscheiden: initiatie, replicatie en terminatie. Voorafgaand aan de celdelingen, meiose of mitose, gaan de strengen tijdens de interfase uit elkaar en kan een nieuw DNA-molecuul gevormd worden doordat zich op de sense streng een complementaire streng vormt. Replicatie gebeurt in de 5' -> 3' richting. De twee strengen van een DNA molecuul worden dus in tegengestelde richting gerepliceerd. De replicatie begint op vaste plaatsen op het DNA, de zogenaamde 'origin of replication'. Dit wordt semiconservatieve replicatie genoemd. De nieuwe dubbelstrengs DNA-moleculen zijn bijna helemaal gelijk aan de oorspronkelijke streng, maar soms treden er afwijkingen (mutaties) op.

Rechts- of linksdraaiend

De structuur van de helix kan in drie verschillende vormen voorkomen. De B-vorm, waarvan men denkt dat deze het meest voorkomt, is beschreven door James D. Watson en Francis Crick. De plaatsing van de baseparen langs de as per omwenteling hangt sterk af van de krachten die elke base uitoefent op zijn naastliggende in de keten. De B-vorm draait zonder spanning 360° per 10.6-basepaar. Echter veel biologische processen kunnen spanning veroorzaken. Een DNA-segment met bovenmatige of onvoldoende spiraliseren wordt positief dan wel negatief "supergespiraliseerd" (vormt een superhelix) genoemd. DNA in een levende cel is typisch negatief supergespiraliseerd, waardoor de dubbele helix uit elkaar kan gaan bij de RNA-transcriptie. Het DNA in een menselijke celkern is ongeveer twee meter lang. Het is verdeeld over de 46 chromosomen. Het DNA van een chromosoom ligt op vele manieren opgevouwen en opgerold in de celkern. Bij eukaryoten, waartoe ook de mens behoort, ligt de DNA-spiraal opgerold om de histonen, spoelvormige, basische eiwitten. (zie ook: chromatine). Bij prokaryoten, waartoe o.a. de bacteriën behoren, wordt deze met behulp van enzymen (bijvoorbeeld Topo-isomerasen en Gyrasen) de DNA-spiraal tot enkelvoudige superspiralen (superhelix) in elkaar gedraaid, te vergelijken met een in elkaar gedraaid telefoonsnoer.

Omstandigheden voor de vorming van A- en Z-vormen

De andere twee bekende vormen van de dubbele helixvorm, de A- en Z-vorm, verschillen weinig in hun geometrische vorm en afmetingen. De A-vorm lijkt alleen voor te komen in gedroogde vorm, zoals die gebruikt wordt bij kristallografische proeven en mogelijk voorkomen in hybride-paringen met DNA- en RNA-strengen. De door de cel voor regulatie gemethyleerde DNA-segmenten kunnen de Z-vorm aannemen. Hierbij draaien de strengen om de spiraal-as en nemen zo de spiegelvorm van de B-vorm aan.

RNA:

Evenals DNA is een RNA-molecule een onvertakte keten opgebouwd uit vier verschillende nucleotiden. Deze bestaan elk uit een stikstofbase, gekoppeld aan een suiker die op de 5'-plaats een fosfaatgroep draagt. De nucleotiden zijn verbonden via 3', 5'-fosfodiësterbindingen. Er zijn echter enige karakteristieke verschillen tussen RNA en DNA:

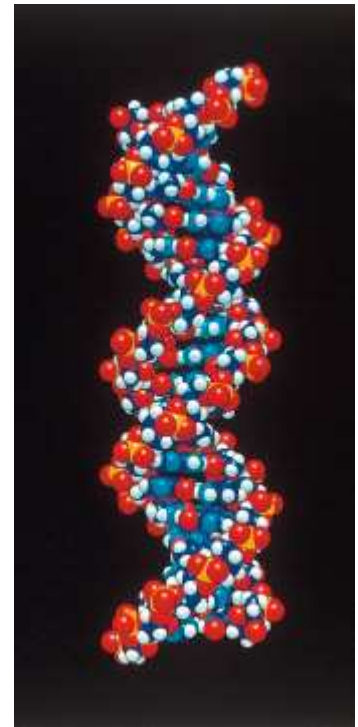
In RNA wordt D-ribose als suiker aangetroffen, terwijl DNA het 2-desoxy-D-ribose bevat.

In RNA komt de base uracil (U) voor in plaats van het methyl derivaat daarvan, het thymine (T), dat in DNA wordt gevonden. De andere basen, adenine (A), guanine (G) en cytosine (C), zijn identiek aan die in DNA.

In RNA, m.n. in transport-RNA, komen vele gemodificeerde basen voor. Deze modificaties worden echter pas aangebracht na inbouw van bovengenoemde nucleotiden in de RNA-keten. Zij zijn van belang voor de functie van het RNA-molecule.

RNA-moleculen bestaan in verreweg de meeste gevallen uit één enkele streng, in tegenstelling tot DNA, dat doorgaans is opgebouwd uit twee complementaire ketens die spiraalsgewijs om elkaar heen zijn gewikkeld (dubbelstrengs). Er zijn echter ook enkele gevallen van dubbelstrengs-RNA bekend. Zo wordt bijv. het genetisch materiaal van reovirussen en van bepaalde plantentumorvirussen gevormd door dubbelstrengs-RNA. Binnen de keten van enkelstrengs-RNA-moleculen komen vaak complementaire gebieden voor die aanleiding geven tot intramoleculaire baseparing (A met U en G met C). Deze baseparing bepaalt in belangrijke mate de ruimtelijke structuur (en daarmee de functie) van het RNA-molecule. Een voorbeeld is de klaverbladstructuur van tRNA-moleculen.

Er is een aanzienlijk verschil in lengte tussen RNA- en DNA-moleculen. RNA-moleculen variëren in lengte van ca. zeventig tot maximaal enkele tienduizenden nucleotiden. DNA-moleculen bestrijken een gebied van enkele duizenden tot vele tientallen miljoenen nucleotiden. Analyse van de structuur van een RNA-molecule begint met de bepaling van de nucleotidenvolgorde. Voor kleine moleculen (tot ca. 200 nucleotiden) wordt hierbij gebruik gemaakt van de oorspronkelijk door Frederick Sanger ontwikkelde methode of van snellere methoden met ribonucleasen. Bij grotere, en tegenwoordig ook meestal de kleinere, RNA's kan de volgorde beter worden afgeleid uit die van het stuk DNA waarvan het RNA een kopie is. Dankzij de recombinant-DNA-techniek is de analyse van lange stukken DNA veel eenvoudiger dan die van lange RNA-moleculen.



DNA in de interfase: replicatie

DNA-replicatie of DNA-synthese is het proces waarbij het dubbelstrengs DNA gekopieerd wordt. Het enzym DNA-polymerase kan echter het eind van het chromosoom niet repliceren, omdat het voortijdig van het DNA afvalt. Aan het eind van een chromosoom zit een telomeer dat uit enkelstrengs DNA bestaat en bij elke celdeling korter wordt. Het bestaat uit repeterende stukjes DNA dat de belangrijke genen beschermt tegen het korter worden van de chromosomen. Er worden bij de replicatie drie stappen onderscheiden: initiatie, replicatie en terminatie. Voorafgaand aan de celdelingen, meiose of mitose, gaan de strengen tijdens de interfase uit elkaar en kan een nieuw DNA-molecuul gevormd worden doordat zich op de sense streng een complementaire streng vormt. Replicatie gebeurt in de 5' -> 3' richting. De twee strengen van een DNA molecuul worden dus in tegenovergestelde richting gerepliceerd. De replicatie begint op vaste plaatsen op het DNA, de zogenaamde 'origin of replication'. Dit wordt semi-conservatieve replicatie genoemd. De nieuwe dubbelstrengs DNA-moleculen zijn bijna helemaal gelijk aan de oorspronkelijke streng, maar soms treden er afwijkingen (mutaties) op.

De eiwitsynthese (van gen tot proteïne)

Eiwitbiosynthese (ook wel proteïnebiosynthese) is het maken van eiwitten in een organisme. Het wordt ook wel eiwitsynthese of eiwittranslatie genoemd, of ook wel kortweg translatie.

(Het woord translatie betekent in de geneeskunde ook het vertalen vanuit de ene tak, zoals het ontwikkelen van medicijnen, naar een andere tak, zoals de toepassing van die medicijnen bij patiënten. Maar dat wordt hier niet bedoeld.)

Eiwitten, zoals keratine, een eiwit in nagels en haren, of hemoglobine, voorkomend in rode bloedcellen, worden gemaakt in het celsap of cytoplasma door subcellulaire deeltjes, ribosomen genoemd. Er zijn duizenden ribosomen per cel; in een bacterie kan zelfs de helft van alle droge stof bestaan uit ribosomen. Eiwitten bestaan uit aminozuren. Ribosomen lezen de informatie van boodschapper-RNA, in het Engels messenger RNA of mRNA, en vertalen die in de aminozuurvolgorde van eiwitten.

Er zijn vele tienduizenden soorten mogelijke eiwitten. Deze eiwitten worden gecodeerd op het DNA. Van DNA naar eiwit kan niet in een stap: DNA is verpakt in de kern van een cel, ribosomen zitten in het cytoplasma. Het DNA wordt eerst gekopieerd naar mRNA (transcriptie), het mRNA gaat van de kern naar het cytoplasma, en wordt dan herkend door ribosomen. Ribosomen koppelen aminozuren aan elkaar op grond van de volgorde van de informatie op het mRNA. Daardoor is elk eiwit gecodeerd aanwezig in het mRNA, en dus ook op het DNA. Een mRNA codeert dus voor een soort eiwit.

Bouw van de voortplantingsorganen van de mens

Vrouw:

Eierstok (ovaria):

Een eierstok of ovarium is het orgaan in de vrouw waar de eicellen zijn opgeslagen.

Een vrouw heeft twee eierstokken die links en rechts naast de baarmoeder in de buikholte liggen. De eierstok zit vast aan enkele bandjes (ligamenten), namelijk: ligamentum supensorium ovarii (met bloedvaten voor de eierstok: a. & v. ovarica), ligamentum ovarii proprium, en ligamentum latum uteri (met bloedvaten vanuit baarmoeder naar eierstok, en de urineleider (ureter)). Ze hebben ongeveer de vorm van een amandel en zijn ongeveer 2,5 cm lang en wegen 2,5 - 7,5 gram (met name afhankelijk van leeftijd van de vrouw).

Eileider (tuba ovaria):

Een eileider is een deel van de geslachtsorganen van de vrouw. Het is een trechtervormig orgaan dat zich met het brede eind over de eierstokken heen buigt, en met het smalle uiteinde in de baarmoeder uitkomt.

De functie van de eileider is het vervoer van de eicel of embryo naar de baarmoeder. De epitheelcellen die het oppervlak van de eileider bedekt hebben trilharen die de eicel of embryo voortbewegen naar de baarmoederholte. In de eileider kan de bevruchting plaatsvinden.

De medische naam voor de eileider (*tuba uterina*), *Tuba Falloppi*, is afkomstig van de ontdekker van de eileiders, de 16e eeuwse Italiaanse anatoom Gabriele Falloppio.

Baarmoeder (uterus):

De baarmoeder (uterus) is het belangrijkste vrouwelijke orgaan voor de voortplanting van de meeste zoogdieren en de mens.

De belangrijkste functie van de baarmoeder is om een bevrucht embryo te laten innestelen. Het embryo groeit in de baarmoeder uit tot foetus en blijft er tot de geboorte van de baby of het jong.

Anatomie

De menselijke baarmoeder bestaat uit 2 onderdelen:

- het lichaam van de baarmoeder (corpus uteri): het grootste deel van de baarmoeder, hierin vindt innesteling van het embryo plaats. Hieraan zitten de eileiders vast.
- de baarmoederhals (cervix uteri, of ook wel verkort tot *cervix*) met de in de vagina zichtbare en voelbare baarmoedermond (de portio): dit is de verbinding met de vagina. De portio is bekleed met plaveiselepitheel, het endocervicale kanaal met slijmproducerend cilinderepitheel

De vorm van de baarmoeder is sterk afhankelijk van het organisme; bij de mens heeft de baarmoeder enigszins de vorm van een peer. Bij veel zoogdieren die meer dan 1 jong baren zijn er twee uterushoorns (cornua uteri), links en rechts, die ieder een of meer jongen kunnen herbergen. De baarmoeder heeft na de puberteit een omvang van 5-10 cm. Bij een vrouw in de vruchtbare leeftijd die nog nooit een kind heeft gehad is zij ongeveer zo groot als een mandarijn, na de eerste bevalling blijft zij altijd iets groter. Gedurende de zwangerschap nemen de omvang en het gewicht van de baarmoeder sterk toe, bij de mens tot ongeveer een kilogram (zonder de inhoud). Na de overgang ('menopauze') neemt de omvang van de baarmoeder weer iets af.

De baarmoeder zit ver weggestopt in de onderbuik, in het kleine bekken net achter de blaas en voor de endeldarm. De baarmoeder wordt op zijn plaats gehouden door een aantal banden (ligamenten), waarvan het ligamentum latum (brede ligament) en het ligamentum rotundum (ronde ligament) de belangrijkste zijn. De baarmoederwand bestaat voor het grootste deel uit glad spierweefsel (het myometrium) dat tijdens een bevalling sterk samentrekt (weeën) om de baby uit te drijven. De bloedvoorziening wordt verzorgd door twee baarmoederarteriën, de aa. uterina, een aan de linkerkant en een aan de rechterkant.

Endometrium

De binnenkant van de baarmoederholte is bekleed met endometrium of baarmoederslijmvlies. Het endometrium reageert sterk op de twee vrouwelijke hormonen, oestrogeen en progesteron. Onder invloed van oestrogeen wordt het dikker, onder invloed van progesteron ontstaan er meer slijmkieltjes in (secretiefase). Valt daarna de progesteronconcentratie terug, dan kan het nu dikke en uitgerijpte endometrium niet meer intact blijven en treedt een menstruatie op. Bij de meeste zoogdieren inclusief de mens wordt het baarmoederslijmvlies regelmatig, als er geen zwangerschap optreedt, deels afgestoten waarbij bloedvaatjes kapot gaan en een bloeding, de menstruatie, wordt veroorzaakt. Bij de mens gebeurt dat één maal per menstruatiecyclus van ongeveer 25-35 dagen, maar bij verschillende diersoorten varieert de lengte van deze cyclus van een paar dagen tot een half jaar. Lang niet ieder zoogdier heeft een menstruatie met bloedverlies bij uitblijven van de bevruchting.

Het baarmoederslijmvlies bestaat uit 2 lagen:

- basale laag (lamina basalis): deze is altijd aanwezig
- functionele laag (lamina functionalis): wordt afgestoten bij de menstruatie, en groeit weer aan vanuit de basale laag

Baarmoederhals (cervix):

De baarmoederhals of cervix (uteri) is een smaller, buisvormig gedeelte van de baarmoeder dat aan een kant in de vagina eindigt, aan de andere kant overgaat in de baarmoeder met de baarmoederholte. De baarmoederholte is met endometrium bekleed, de baarmoederhals van binnen met cilinderepitheel. In de vagina heeft de baarmoederhals een opening, de baarmoedermond.

In de baarmoedermond zit meestal (behalve tijdens de ovulatie), een ondoorgankelijke slijmprop om de baarmoeder tegen infecties te beschermen. Vóór de bevalling wordt de baarmoederhals verwijdd en raakt

opgenomen als deel van de baarmoeder en heet dan 'onderste uterussegment'; het verlies van de slijmprop, soms met iets bloed, kondigt vaak het begin van de bevalling aan en heet dan ook tekenen.

De baarmoederhals ondergaat gedurende de menstruatiecyclus een aantal veranderingen. Vlak na de menstruatie is de baarmoederhals gesloten en ligt hij ondiep in de vagina. Wanneer de tijd van de ovulatie nadert, kruipt de baarmoederhals weg naar binnen, wordt zachter van structuur en opent zich een beetje. Na de ovulatie komt de baarmoederhals weer terug in de lage, gesloten positie. Ook de overgangszone tussen het endocervicale epitheel en het plaveiselepitheel verplaatst zich wat meer naar binnen en naar buiten onder invloed van de maandelijkse variatie in hormoonconcentraties.

Bij mensen komt kanker van de baarmoederhals (baarmoederhalskanker) vrij frequent voor. Het ontstaan van deze vorm van kanker kan vroeg worden opgespoord door studie van een uitstrijkje, en bij vroege detectie efficiënt worden behandeld.

In Nederland worden om het aantal patiënten aan baarmoederhalskanker te beperken alle vrouwen van tussen 30 en 60 jaar oud elke 5 jaar uitgenodigd om een uitstrijkje te laten maken. In België geldt als richtlijn voor deze groep vrouwen om zich om de twee jaar te laten onderzoeken via een uitstrijkje. De ontwikkeling van een baarmoederhalskanker verloopt sneller bij jongere vrouwen dan bij oudere vrouwen.

Vagina (schede):

De vagina of schede is de benaming voor het inwendige deel van het geslachtsorgaan dat bij vrouwelijke dieren (waaronder de mens) de baarmoeder met de buitenkant van het lichaam verbindt. Het uitwendige deel wordt vulva genoemd.

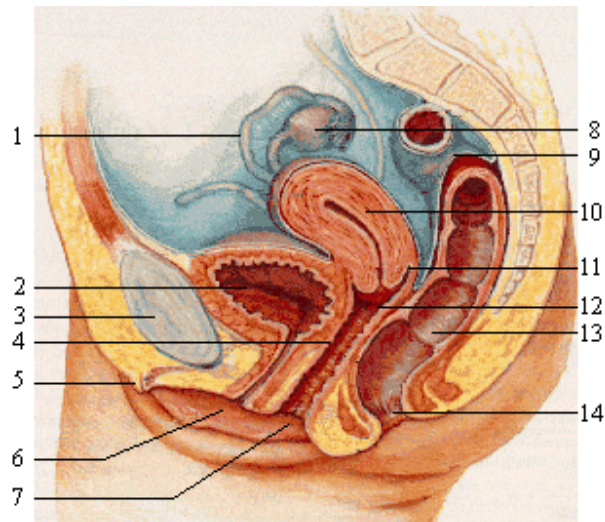
De vagina is geschikt om de penis in te brengen bij de geslachtsgemeenschap of coïtus. Als daar een zwangerschap uit voortvloeit, is de vagina een deel van het geboortekanaal bij de bevalling. Vagina is een Latijns woord dat onder andere de schede van een zwaard betekent.

Anatomie

De vagina is een acht tot tien centimeter lange elastische buis, omgeven door spieren. In ontspannen toestand is de vagina gesloten en liggen de voor- en achterwand tegen elkaar aan waardoor het in dwarse doorsnede een H-vormige spleet vormt. Bovenin de vagina bevindt zich het schedegewelf (fornix) die de baarmoederhals (cervix) omgeeft. Onderaan wordt de vagina begrensd door de hymenaalring, kleine resten van het maagdenvlies (hymen). De vagina is bedekt met een glycogeenrijk meerlagig niet-verhoornd plaveiselepitheel. Hierdoor is de binnenkant van de vagina gewoonlijk roze, zoals alle slijmvliezen bij zoogdieren. De spierlaag is dun aanwezig. Tussen de vaginaspierlaag en omgevende organen, zoals de blaas met plasbuis (urethra) en de endeldarm (rectum), is bindweefsel aanwezig (het paracolpium) met bloedvaten, zenuwen en bekkenbodemspieren. Tussen het rectum en de vagina wordt dit het septum rectovaginale genoemd. Als een vrouw rechtop staat, is de vaginale buis in een achterwaarts omhoogstaande positie gericht en vormt een hoek van iets meer dan 90 graden met de baarmoeder (uterus).

In de vagina is afscheiding aanwezig, de zogenaamde vaginale afscheiding (fluor vaginalis). De afscheiding bestaat uit slijm geproduceerd door de baarmoedermond (cervix), afgestoten epitheel van de vagina. Deze cellen in de vagina bevatten glycogeen (zie boven). Dit wordt omgezet in melkzuur (lactaat) door de Lactobacillus. Deze bacterie hoort hier thuis en zorgt ervoor dat door middel van lactaatproductie de zuurgraad van de vagina voldoende laag (dat wil zeggen enigszins zuur) blijft. Deze zuurgraad zorgt er, samen met de slijmproductie uit de baarmoedermond voor, dat er geen bacteriën die infecties in de baarmoeder en de buikholte kunnen veroorzaken, de vagina binnen kunnen dringen. De afscheiding is normaliter reukloos en geeft geen klachten. Daarom heet hij ook wel fluor albus (witte afscheiding, niet te verwarren met witte vloed). De hoeveelheid is afhankelijk van de menstruatiecyclus; halverwege de cyclus, rond de eisprong (ovulatie), neemt de afscheiding toe, daarna weer af. Afscheiding kan ook toenemen bij seksuele opwinding. Door verhoogde bloedtoevoer ontstaat congestie van bloed en daardoor komt vocht door de wand van de vagina (transudatie). Verder wordt afscheiding geproduceerd door verhoogde afgifte door de klieren van Bartholin (zie vulva) bij de vaginaopening.

1. Eileider
2. Blaas
3. Schaambeent
4. G-plek
5. Clitoris
6. Urinebuis
7. Vagina
8. Eierstok
9. Dikke darm
10. Baarmoeder
11. Fornix uteri
12. Baarmoederhals
13. Endeldarm
14. Anus



Eicel (oocyt):

Een eicel, ook wel eitje of kort ei genoemd, is de vrouwelijke geslachtscel. In hogere dieren inclusief de mens worden eicellen gemaakt in de eierstokken. Een vrouw heeft bij de geboorte enkele duizenden eicellen, waarvan er gedurende haar vruchtbare leven een paar honderd tot rijping komen.

De eicel is in tegenstelling tot de zaadcel niet zelf mobiel. Daarentegen heeft een eicel een grote reserve aan boord om na de versmelting de zygote en het vroege embryo voor de eerste tijd van energie te voorzien. De eicel is door deze reserve één van de grootste cellen van het organisme.

Man:

Teelbal (testis):

Teelbal of testis (meervoud testes) is de naam voor de gonade van mannelijke exemplaren van een soort met seksuele reproductie. In de testes worden gameten gemaakt, cellen met de helft van het aantal chromosomen van een normale lichaamscel, die in het geval van een mannelijke gameet zaadcellen worden genoemd. Bij versmelting van een zaadcel met een eicel (vrouwelijke gameet) die eveneens de helft van een compleet aantal chromosomen bezit ontstaat een nieuw individu met een complete set chromosomen. De vorming van zaadcellen (en eicellen) vindt plaats door het proces van meiose of reductiedeling.

Bij zoogdieren, waaronder de mens, bevinden zich de testes in het scrotum of balzak, een tussen de achterste ledematen aanwezige huidzak tussen de penis en de anus. Bij de meeste zoogdieren is het buiten het lichaam verkeren van testes een voorwaarde voor de productie van zaadcellen, omdat daarvoor de temperatuur wat lager moet liggen dan de normale lichaamstemperatuur. Bij olifanten en zeezoogdieren verblijven de testes normaal wel binnen in het lichaam.

De teelballen ontstaan embryologisch gezien uit naast de nier gelegen weefsel en dalen bij de meeste zoogdieren voor of vlak na de geboorte af naar het scrotum ("indalen"). Dit gebeurt niet altijd, en als het goed is wordt van pasgeboren jongetjes na de geboorte en bij een aantal gelegenheden daarna (consultatiebureau of CLB) gecontroleerd of beide testes in het scrotum zijn gelegen. Als dit niet het geval is, is er sprake van cryptorchisme.

Naast de functie van het produceren van zaadcellen heeft de testis ook een belangrijke hormonale functie door het produceren van testosteron, het belangrijkste mannelijke hormoon.

Bijbal (epididymis):

De bijbal of epididymis is het orgaan dat bij de mens achter de teelbal (testis) in de balzak (scrotum) is gelegen. Het is een langwerpig orgaantje dat bestaat uit de afvoergangen die vanuit de teelbal komen. Hier verzamelen zich ook de rijpe spermacellen (spermatozoa) tot de eerstvolgende zaadlozing (ejaculatie).

Een afsluiting van één epididymis, bijvoorbeeld door na een ontsteking, kan zorgen voor verminderde vruchtbaarheid, aangezien er minder zaadcellen in het sperma zitten. Afsluiting van beide bijballen kan zorgen voor volledige steriliteit.

Balzak (scrotum):

Bij mannelijke niet testiconde zoogdieren, dus ook bij de mens, is het scrotum (ook wel balzak) een buiten het lichaam hangende huidplooi (zakje) waarin de twee teelballen (testikels) hun plaats hebben.

Het scrotum bevindt zich tussen de benen, tussen de penis en de anus.

De teelballen met daarin de temperatuurgevoelige zaadcellen, kunnen op de juiste temperatuur worden gehouden (enkele graden beneden de lichaamstemperatuur) doordat de balzak afhankelijk van de omgevingstemperatuur dichterbij of verder van het lichaam beweegt.

Bij castratie wordt de inhoud van het scrotum geheel verwijderd, waardoor niet alleen de zaadproductie maar ook de hormoonproductie die normaal in de teelballen plaatsvindt wordt onderbroken.

In de seksualiteit speelt de gevoeligheid van het scrotum een rol. Een voorzichtige aanraking kan zeer opwindend zijn. Een ruwere aanraking van het scrotum is echter bijzonder pijnlijk. Daarom wordt bij sommige balsporten het scrotum en de penis beschermd door een zogenaamde toque.

Zaadleider:

De zaadleiders (=vas deferens) leiden het zaad (=sperma) vanuit de teelbal (=testis) naar de prostaat, of juist de andere kant op zodat het in de bijbal (=epididymis) opgeslagen kan worden. Ook leiden zij het zaad vanuit de teelballen naar de urinebuis (=urethra), wanneer er een zaadlozing (=ejaculatie) gaat plaatsvinden.

De lengte van elke zaadleider bij de mens is ongeveer 60 cm lang.

Bij de sterilisatie van de man wordt onder plaatselijke verdoving door middel van een kleine snede in de huid van de balzak (=scrotum), de zaadleiders doorgeknipt en dichtgebonden. Men noemt deze ingreep een bilaterale vasectomie.

Prostaat:

De prostaat is een klier die onder de blaas zit bij de man. Deze klier produceert een aantal hulpstoffen die aan het sperma worden toegevoegd. De prostaat voorkomt dat er sperma in de blaas kan stromen. Een andere naam voor de prostaat is voorstanderklier.

Er bestaan drie aandoeningen van de prostaat:

- Goedaardige vergroting van de prostaat (Benigne prostaathypertrofie, BPH)

Op oudere leeftijd kan de prostaat groter worden. Hierdoor kan ze gaan drukken op de urethra (de urinebuis), waardoor het plassen moeilijker gaat. Het plassen komt ook moeilijker op gang. Na de plas kan er nog wat urine nadruppelen. Soms moet men 's nachts vaker naar het toilet. Als de prostaat nog groter wordt, blijft er steeds urine in de blaas achter na een plasbeurt, met herhaalde blaasontstekingen tot gevolg. Behandeling is enkel nodig bij het optreden van klachten. Vaak is een medicamenteuze behandeling voldoende, om verdere groei van de prostaat af te remmen. In ergere gevallen is een operatie noodzakelijk. Veel mannen zijn ten onrechte bang om impotent te worden na een prostaatoperatie.

- Prostatitis

Dit is een ontsteking van de prostaat. Ze wordt soms veroorzaakt door een bacteriële infectie, maar meestal wordt de oorzaak niet gevonden. Het komt meestal voor bij jongere mannen, en is op zich niet gevaarlijk. Tot de mogelijke klachten behoren een branderig gevoel bij het plassen, koorts, abnormale plasdrang - ook 's nachts, en pijn (tussen de aars en de balzak of laag in de rug). Een acute ontsteking van de prostaat kan worden behandeld met antibiotica. Wanneer de ontsteking is gaan aanslepen en dus chronisch is geworden, is een veel intensievere behandeling met zwaardere antibiotica nodig.

- Prostaatkanker

Hoe ouder men wordt, hoe groter de kans op prostaatkanker. Doorgaans evolueert prostaatkanker zeer traag. Ze veroorzaakt pas symptomen in een vergevorderd stadium. De symptomen lijken aanvankelijk vaak op deze van beginnende prostaathypertrofie. In een verder stadium is er bloed in de urine, en kan er een totale blokkade van het plassen optreden. Wanneer de prostaatkanker uitgezaaid is, kan ze pijn in andere delen van het lichaam veroorzaken.

De prostaat is een seksueel zeer gevoelig orgaan. Bij receptieve anale seks van een man wordt een gedeelte van de opwinding veroorzaakt door stimuleren van de prostaat die dicht bij het rectum zit.

Penis:

De penis (mv. penissen) of fallus is het mannelijke orgaan gebruikt voor de geslachtsgemeenschap, en bij zoogdieren ook het mannelijke orgaan dat wordt gebruikt om urine te lozen. De penis is homoloog met de clitoris bij de vrouw; hij ontstaat uit dezelfde embryonale structuur. In sommige gevallen kan er iets fout gaan bij dit proces. Men spreekt dan van interseksualiteit. De penis vormt tezamen met de testes de externe seksuele organen van de man.

Zoals bij alle woorden die met seksualiteit te maken hebben zijn er in de taal vele synoniemen voor penis.

De menselijke penis bestaat uit drie zwellichamen : twee aan weerszijden bovenin (de corpora cavernosa - enkelvoud: corpus cavernosum), en een aan de onderzijde van de penis (het corpus spongiosum). Deze derde is groter dan de eerste twee en kegelvormig. Hij vormt aan de voorzijde van de penis de zeer gevoelige eikel. De eikel wordt beschermd door de voorhuid : een losse huidlap die naar achteren kan schuiven en daarbij de eikel vrijlegt.

Om verschillende culturele, religieuze en medische redenen wordt de voorhuid soms gedeeltelijk of geheel verwijderd; dit wordt besnijdenis of circumcisie genoemd.

De urinebuis loopt door het centrum van het onderste zwellichaam (corpus spongiosum) en komt meestal uit op de

top van de eikel. Deze buis dient zowel voor de doorgang van urine als sperma.

Het stukje huid tussen scrotum en anus heet perineum. Op de tekening ligt dit tussen 14 en 15 in; het gaat om het ondiepe 'holletje'.

Erectie is het stijf en hard worden van de penis, wat o.a. plaats kan vinden bij seksuele opwindings. Biologisch gezien maakt de erectie het mogelijk om de penis bij de partner in de vagina in te brengen bij de geslachtsgemeenschap.

Ook andere vormen van seks zijn dan natuurlijk mogelijk.

Erectie vindt plaats doordat bloed in een labrynt van bloedvaten in de zwellichamen in de penis stroomt.

Uitstroming van dit bloed wordt verhinderd doordat onwillekeurige spieren rond de afvoerende aderen van de zwellichamen aantrekken. Bij een volledige erectie wijst de penis bij een staande man vaak schuin naar boven. Als dit mechanisme niet goed werkt, is het resultaat impotentie. Fysieke zowel als mentale oorzaken kunnen hieraan ten grondslag liggen. Sinds 1995 zijn er middelen op de markt waarmee impotentie te ondervangen is, zoals Viagra.

Het tegengestelde bestaat ook: priapisme. Dit betekent het hebben van een permanente erectie, ook wanneer de persoon niet seksueel opgewonden is. Dit is niet alleen zeer onaangenaam, maar ook zeer gevaarlijk. Het kan de penis zo ernstig beschadigen, dat daarna geen erectie meer mogelijk is. In het meest extreme geval leidt dit tot afsterven van de penis. Een doktersbehandeling binnen zes uur is dan ook noodzakelijk.

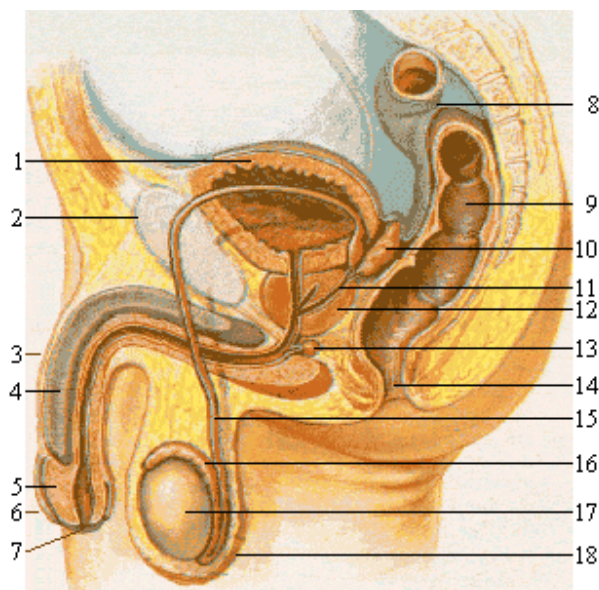
Een penis in erectie kan breken, omdat hij, in tegenstelling tot een slappe penis, niet buigt. Het gaat daarbij niet om een botbreuk (want er zit geen bot in de humane penis), maar om een breuk in de wand van het zwellichaam. Dit komt vaak voor bij te wilde standjes, wanneer een man met te veel kracht "misstoot" of de partner te ruw bovenop de penis gaat zitten. Een of meer zwellichamen zullen knappen, wat met een knappend of scheurend geluid gepaard gaat. De penis zal vreemd krom staan en de erectie verdwijnt razendsnel. Op de plaats van de breuk ontstaat een zwelling. Ook bij zulke gevallen is het noodzakelijk snel naar een dokter te gaan.

Een minder ernstige beschadiging is het breken van de "toom" (frenulum). De verbinding tussen schacht en voorhuid aan de achterzijde van de penis.

In relatie tot de grootte van het menselijk lichaam is de menselijke penis groot in vergelijking met andere primaten.

Uit informele onderzoeken blijkt dat de gemiddelde lengte van de menselijke penis ongeveer 14 centimeter is in erectie, maar deze maat varieert sterk van man tot man. De lengte zowel als dikte van de penis in rust varieert zelfs nog meer, en bovendien is uit de lengte van de penis in rust niet de lengte van de penis in erectie af te meten: een man met een kleine penis in rust kan een bovengemiddelde lengte hebben van de penis in erectie. De omgekeerde situatie komt ook voor. Onder mannen wordt soms het begrip "bloedlul" (of "groeier") en "vleeslul" (of "bloeier") gehanteerd. De bloedlul zal bij een erectie enorm in omvang en lengte toenemen. De vleeslul zal bij een erectie geen noemenswaardige verandering ondergaan en zal qua omvang vrijwel hetzelfde blijven. De afmetingen van de penis (dan wel het veronderstelde gebrek daaraan) zijn een bron voor allerlei ongewenste reclame waarin penisverlenging wordt aangeprezen.

1. Urineblaas
2. Schaambeent
3. Penis
4. Zwellichaam
5. Eikel
6. Voorhuid
7. Urinebuis
8. Dikke darm
9. Endeldarm
10. Zaadblaas
11. Zaadleider
12. Prostaat
13. Cowperse klier
14. Anus
15. Zaadleider
16. Bijbal
17. Teelbal
18. Scrotum



Zaadcel (spermacel):

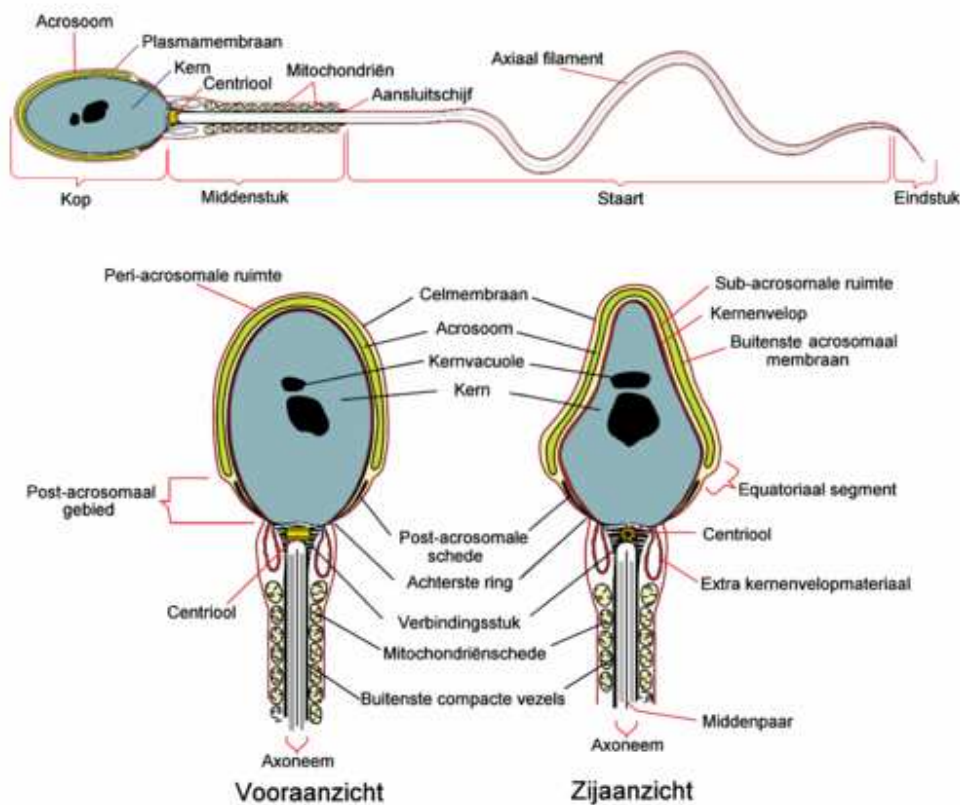
Een zaadcel of spermatozoön is de mannelijke haploïde geslachtscel, die ontstaan is door een bepaalde vorm van celdeling, genaamd meiose. Een zaadcel kan een eicel bevruchten om een zygote te vormen, dat tot een nieuw organisme kan uitgroeien.

Zaadcellen worden door de man in grote hoeveelheden aangemaakt in de testikels en in het sperma bij de ejaculatie met miljoenen tegelijk uit het lichaam getransporteerd.

Menselijke zaadcellen hebben een kop van 0,005 bij 0,003 mm en een staart van 0,05 mm lang. De staart wordt door de zaadcel gebruikt om zich voort te bewegen. De zaadcel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid cytoplasma, hij heeft de specifieke functie van het transport van het DNA.

Net voor de staart liggen erg veel mitochondriën die voor de energievoorziening dienen. In de kop van de zaadcel zit het acrosoom, dat een enzym bevat waarmee de eiwitlaag van de eicel afgebroken kan worden. Zo kan de zaadcel de eicel binnendringen.

Zaadcellen werden in 1679 door Antoni van Leeuwenhoek ontdekt.



Spermatogenese en oögenese bij de mens

Spermatogenese:

Spermatogenese is de productie van zaadcellen (*spermatozoa*) uit primordiale geslachtscellen.

De spermatozoa worden gevormd in de testis.

Een spermatozoön bestaat uit een kop, een middenstuk en een zeer lange en beweeglijke staart.

De spermatogenese is gedurende gans het leven aanwezig.

De spermatozoa die opgeslagen is, heeft een levensduur van 2 tot 3 maanden.

Na vasectomie blijft de vruchtbaarheid nog 2 tot 3 maanden bestaan.

Om de zaadcellen te kunnen vormen is het noodzakelijk dat de temp.lager is dan die van het inwendige lichaam.

Dit wordt bewerkstelligd door het indalen van de teelballen in het scrotum. Niet indalen veroorzaakt steriliteit.

Oögenese

Bouw van het vrouwelijke voortplantingsstelsel

Op *afbeelding 6.17* worden de vrouwelijke voortplantingsorganen voorgesteld. De twee eierstokken of ovaria hebben elk ongeveer de grootte van een okkernoot. Op de doorsnede kun je vaag schors en merg onderscheiden. Het merg is rijk aan grote bloedvaten die zich, naar de schors toe, vertakken naar de follikels. Dat zijn eicellen met hun begeleidende cellen, de follikelcellen. We treffen ze, vanaf de puberteit, aan in verschillende stadia van ontwikkeling.

Het vrije uiteinde van de eileider of de oviduct staat in open contact met de buikholte via een trechter die met 'franjes' is afgezet. Rijpe eicellen komen na ovulatie terecht in die trechter. Het beginstuk van de eileider is verwijd tot een ampulla. De wand van de eileider bevat kring- en lengtespieren. De binnenwand van de eileider is met trilhaarepitheel bekleed; de trilharen golven naar de baarmoeder toe.

De baarmoeder of de uterus is een peervormige spier die, naar beneden toe, op een hals (cervix) uitloopt. De wand bevat een dikke laag kring- en lengtespieren en is rijk aan bloedvaten. De binnenwand van de baarmoeder is met slijmvlies bekleed. De baarmoederhals produceert slijm dat een prop kan vormen die de hals afsluit.

De vagina of schede is een gespierde, rekbare koker, die binnenin bekleed is met slijmvlies dat in dwarse plooien ligt. Dat slijmvliesepitheel bevat veel glycogeen en bacteriën die glycogeen afbreken tot melkzuur.

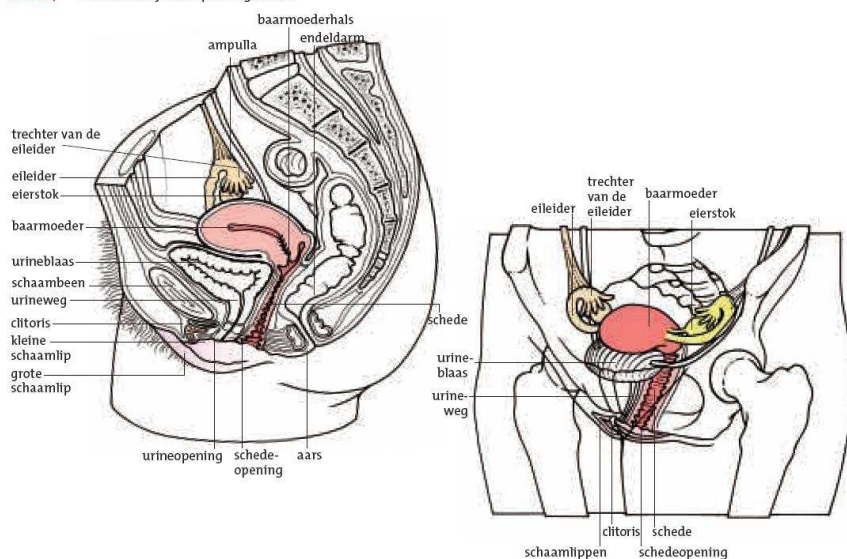
Aangezien de meeste andere bacteriën niet goed kunnen leven in een zuur milieu, vormen de melkzuurbacteriën een doeltreffende bescherming

tegen schadelijke bacteriën die daar eventueel kunnen binnendringen.

Onderaan is de schede gedeeltelijk afgesloten door een ringvormige plooï, het maagdenvlies (hymen). Bij de eerste geslachtsgemeenschap of coïtus kan dat vlies scheuren.

Bij de ingang van de schede liggen twee paar huidplooien, de kleine en de grote schaamlippen. Ze vormen de uitwendige genitaliën. Waar de kleine schaamlippen vooraan samenkomen, ligt een klein orgaan, de clitoris of kittelaar, dat uit opzwellbaar weefsel bestaat.

Afb. 6.17 Het vrouwelijk voortplantingsstelsel



De eierstokcyclus

Op *afbeelding 6.18* wordt schematisch een doorsnede van een eierstok voorgesteld. Je kunt er de verschillende stadia in het rijpingsproces van follikels zien.

- De rijping van de follikel

Tijdens de embryonale ontwikkeling van een meisje ontstaan uit het kiemepitheel van de eierstokken **eicelmoedercellen** of **oögoniën**. De vermenigvuldiging daarvan is al beëindigd bij een foetus van 7 maanden: dan zijn er ongeveer 5 miljoen. Als een meisje geboren wordt, zijn er nog ongeveer 500 000 **primaire eicellen**. Rondom elke primaire eicel vormen zich kleine voedende cellen, de **follikelcellen**, die een omhulsel vormen. De primaire eicellen en de follikelcellen samen vormen de **primaire follikels**.

In de loop van de eerste tien levensjaren sterven vele duizenden follikels af. Pas vanaf de puberteit (rond de leeftijd van elf jaar) begint de eerste eicel te rijpen. Daarna gebeurt dat gemiddeld om de 28 dagen, tot aan de menopauze. Dan houdt die werking op. Niet alle primaire eicellen gaan rijpen; slechts zo'n 400 zullen tot volledige ontwikkeling komen. Alle andere atrofiëren.

Bij het begin van de rijping wordt de primaire eicel groter. Ondertussen delen de follikelcellen zich en groeperen ze zich in vele rijen rondom de eicel. De follikelcellen scheiden een amorfe laag af rond de eicel: het **glasvlies** of **pellucidevlies**. Zo ontstaat de **secundaire follikel** (*afbeelding 6.19*). De follikelcellen scheiden een vloeistof af: het follikelvocht. Door dat vocht ontstaat, binnen de follikel, een holte: de follikelholte. In dat stadium spreken we van een groeiende follikel.

Aangezien de hoeveelheid follikelvocht voortdurend toeneemt, wordt de follikel groter. Hij bereikt een doorsnede van 1,5 cm en puilt aan het oppervlak van de eierstok uit. Hij is dan rijp en heet in dat stadium **Graafse follikel** of **tertiaire follikel**. De eicel heeft dan een diameter van ongeveer 1 mm. Vele follikels starten tegelijk het rijpingsproces, maar meestal bereikt slechts één het rijpe stadium. Alle andere atrofiëren tijdens het secundaire stadium.

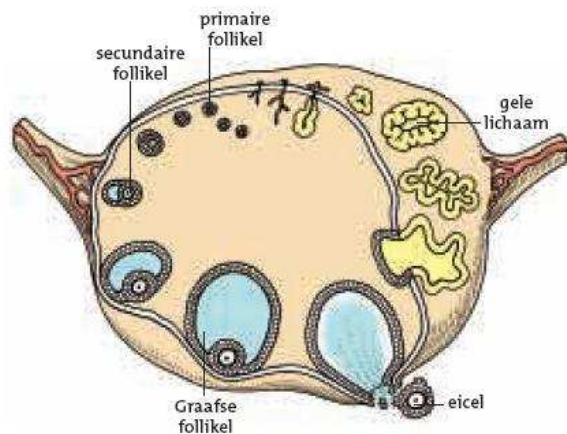
Op *afbeelding 6.20* zie je microfoto's van enkele stadia van follikels tijdens de rijping.

Het follikelvocht bevat een hormoon, **oestrogeen**, dat door het bloed wordt opgenomen en naar alle lichaamsdelen wordt vervoerd. Tijdens de embryonale ontwikkeling van het meisje beginnen de embryonale cellen die de eierstokken zullen vormen, oestrogeen te produceren.

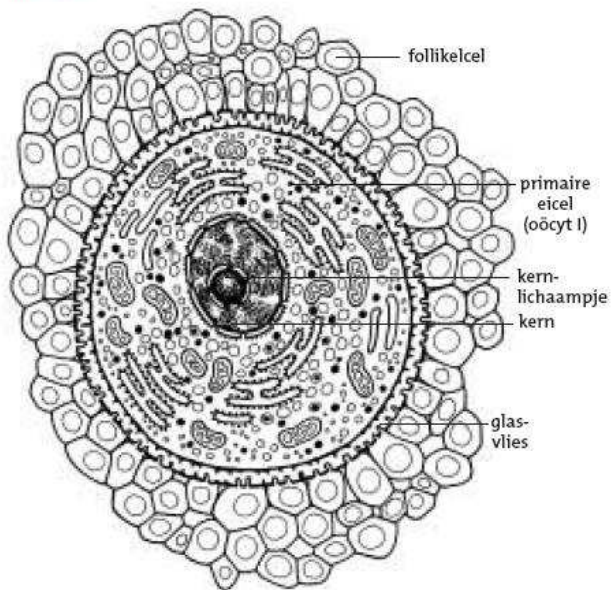
Dankzij die eerste productie ontstaan de **primaire geslachtskenmerken**, de geslachtsorganen. De **secundaire kenmerken** verschijnen maar in de puberteit, onder invloed van grotere hoeveelheden oestrogeen: ontwikkeling van de heupen, ontwikkeling van de borsten, groei van de haren in de oksels en in de schaamstreek.

Door zijn werking op de zenuwcellen bewerkt oestrogeen de **geestelijke rijping** van meisje tot vrouw, alsook de **geslachtsrijpheid**. Het effect van die hormonale werking op de hersenen blijft aanwezig, ook wanneer (na de puberteit!) de eierstokken operatief verwijderd worden of hun werking stilvalt.

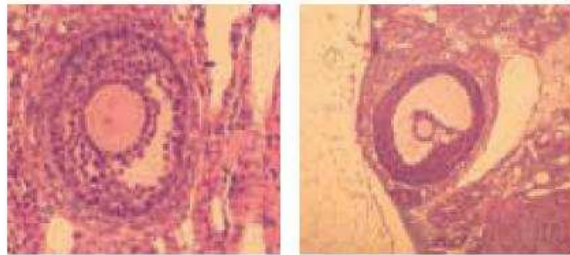
Afb. 6.18 Doorsnede van de eierstok (microfoto + schema)



Afb. 6.19 Secundaire follikel



Afb. 6.20 Microfoto's follikels (secundaire + Graafse)



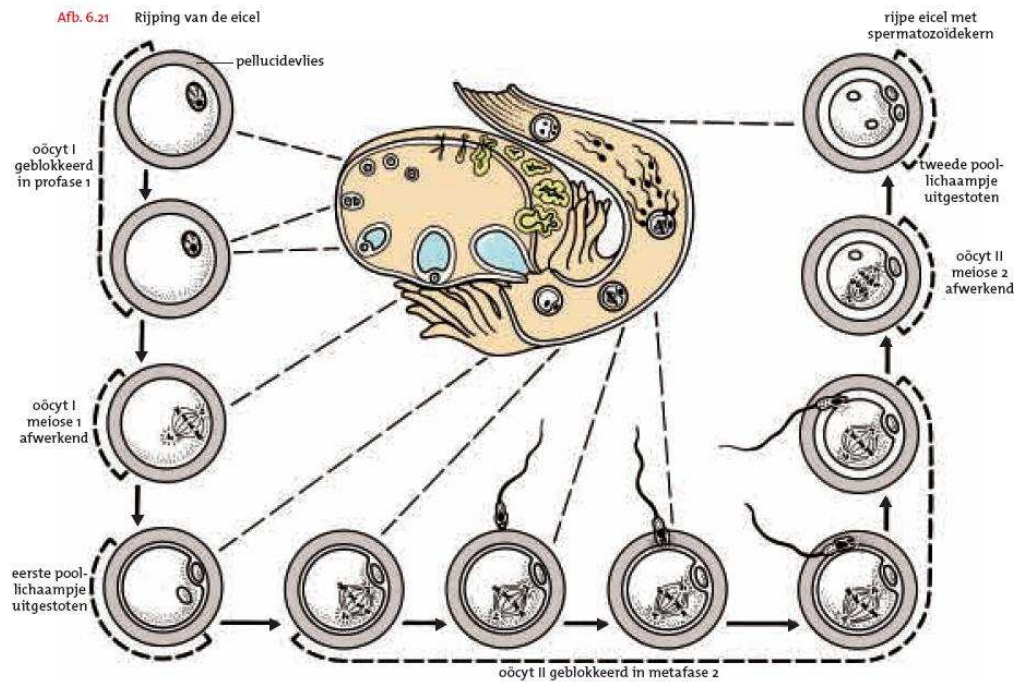
- De ovulatie of eisprong

De Graafse follikel wordt aan het oppervlak van de eierstok door enzymen geperforeerd. Het vocht vloeit eruit en voert de eicel mee. Die is nog omgeven door het glasvlies en enkele lagen follikelcellen, de corona radiata. Het openbarsten van de follikel heet **eisprong** of **ovulatie**.

Kort vóór de ovulatie beginnen de franjes van de eileidertrechter de eierstok te bedekken en door de bewegingen van de trechter belandt de vrijgekomen eicel in de ampulla van de eileider. Vandaar uit schuift ze door naar de baarmoeder als gevolg van peristaltiek en trilhaarslag. De hele afstand van 10 cm wordt in ongeveer 5 dagen doorlopen. De eicel kan echter, na de ovulatie, slechts 24 uur 'in leven' blijven.

- De oögenese of rijping van de eicel (afbeelding 6.21)

- Bij de geboorte zijn in de eierstok alle primaire eicellen al in de profase van de eerste deling van de meiose. Zo'n primaire eicel heet **oöcyt I** ($2n$).
- Vanaf de puberteit voltooit oöcyt I de eerste meiotische deling. Daarbij behoudt een van beide dochtercellen, de rijpende eicel, al het cytoplasma van de moedercel. De andere cel is heel klein en wordt poollichaampje genoemd. Dat poollichaampje wordt uitgestoten. Dadelijk na de ovulatie start de tweede deling van de meiose, maar ze wordt geblokkeerd in de metafase. In dat stadium noemen we de onrijpe eicel **oöcyt II** (n).
- Pas als ze geprikkeld wordt door de aanwezigheid van een spermatozoïde voltooit oöcyt II de meiose waardoor een **rijpe eicel** of **oötide** (n) ontstaat. Ook daar heeft de eicel al het cytoplasma, zodat er zich nu, naast de oötide, twee of drie (als het eerste poollichaampje zich ook nogmaals deelt) poollichaampjes bevinden. Na enige tijd sterven die af.



- Het gele lichaam

Op de plaats waar de Graafse follikel openbarst, ontstaat een klein wondje. De achtergebleven follikelcellen vormen een geel pigment. Die gewijzigde follikel heet nu **gele lichaam** of **corpus luteum** (afbeelding 6.18), vandaar de term luteïnisatie voor dat proces.

Het gele lichaam vormt, behalve oestrogeen, nog een ander hormoon: **progesteron**.

Als de eicel niet bevrucht wordt, atrofieert het gele lichaam en valt de hormoonproductie na een veertiental dagen volledig stil. Op de plaats van de ovulatie blijft een litteken op de eierstok zichtbaar.

Als de eicel wel bevrucht wordt, blijft het gele lichaam bestaan en de productie van oestrogeen en progesteron gaat verder. Daardoor wordt de zwangerschap in stand gehouden (van het Latijn: *pro*: voor, *gestatio*: zwangerschap).

- Hormonale regeling van de eierstokcyclus

afbeelding 6.22 geeft schematisch de hormoonproductie tijdens de menstruele cyclus weer.

- De hypothalamus ontvangt verschillende impulsen. Sommige komen van de buitenwereld (ze zijn exogeen) via visuele, akoestische, huidsensibele centra in de grote hersenen terecht. Andere zijn van het eigen lichaam afkomstig (ze zijn endogeen), zoals de lage concentraties van oestrogeen en progesteron in het bloed. Die impulsen stimuleren de hypothalamus tot de afscheiding van het hormoon **Gonadotrophine Releasing Factor (GRF)**. Die secretie gebeurt pulserend, met bijvoorbeeld een piek om de twee uur. Dat proces prikkelt op zijn beurt de voorkwab van de hypofyse tot de secretie van een hormoon dat de follikels stimuleert: het **follikel-stimulerend hormoon (FSH)**.

- Dat hormoon zet de folliculinisatie in: een aantal primaire follikels beginnen te rijpen en scheiden oestrogeen af. Na ongeveer een week atrofieren alle groeiende follikels, behalve (gewoonlijk) één die heel snel verder groeit.

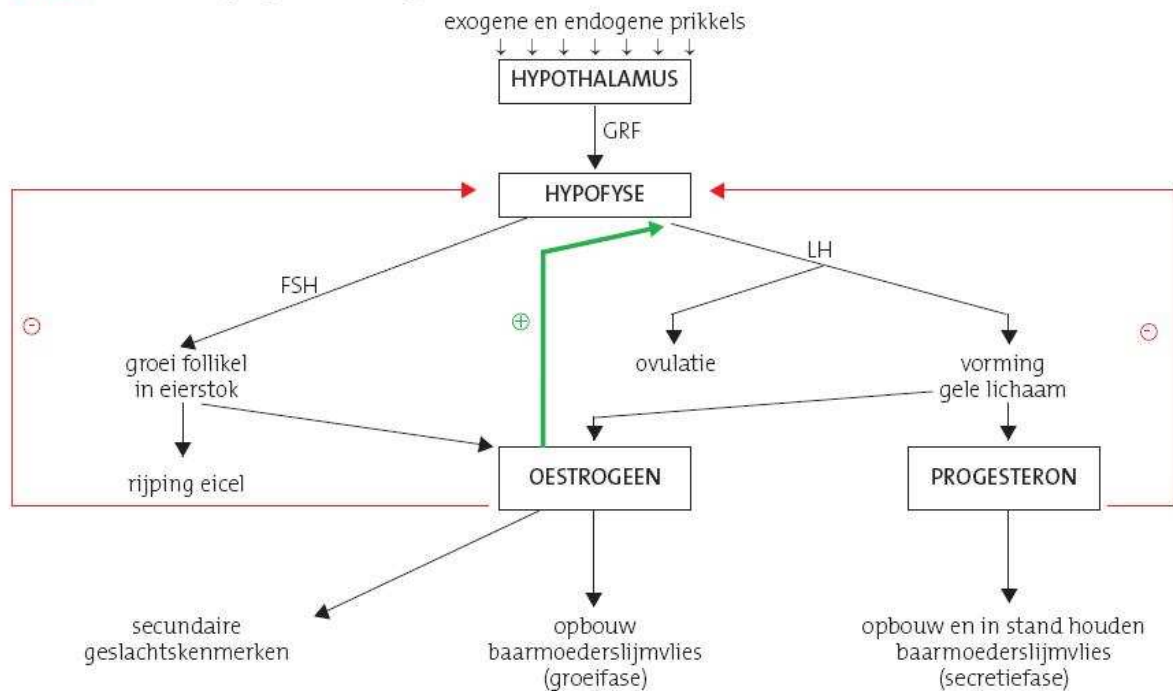
- De hoge oestrogeenspiegel drijft de frequentie van de ritmische GRF-secretie op tot bijvoorbeeld een piek om het anderhalf uur. Dat leidt bij de hypofyse onmiddellijk tot een hoge productie van het **luteïniserend hormoon (LH)**, terwijl ook de FSH-productie verder blijft lopen. Die fikse LH-piek is verantwoordelijk voor de ovulatie.

- FSH en vooral LH zorgen nu voor de vorming en de instandhouding van het gele lichaam, en dus voor de secretie van zowel progesteron als oestrogeen. Oestrogeen en progesteron samen remmen echter de GRF-secretie af. Dat is een voorbeeld van een negatieve terugkoppeling (negatieve feedback).

- Als de GRF-productie onderdrukt is, valt ook stilaan de FSH- en LH-secretie stil, zodat het gele lichaam gaat atrofieren en dus ook de hormoonproductie ervan fel verzwakt.

- Te lage oestrogeen- en progesteronspiegels stimuleren de hypothalamus tot ritmische GRF-productie met een laag ritme, bijvoorbeeld een piek om de twee uur. Dat initieert een nieuwe FSH-productie en dus een nieuwe follikelrijping.

Afb. 6.22 Hormonale regeling van de eierstokcyclus



De baarmoedercyclus

Tijdens de menstruatiecyclus ondergaat het baarmoederslijmvlies (**endometrium**) een aantal veranderingen. Op afbeelding 6.23 worden de veranderingen in de eierstok en het baarmoederslijmvlies en de concentratieschommelingen van de hormonen in het bloed voorgesteld, als er geen bevruchting is.

Tijdens de folliculinisatie groeit het slijmvlies en wordt het dikker onder invloed van het oestrogeen. Na de ovulatie beginnen de slijmvlieskliertjes, onder invloed van het progesteron, glycogeen af te scheiden als voedsel voor de eventueel bevruchte eicel die op komt is. Onder die invloed heeft ook celdifferentiatie plaats, zodat de eicel zich kan innestelen.

Om het slijmvlies in stand te houden is de werking van zowel oestrogeen al progesteron nodig. Als er geen bevruchting is, verdwijnt het gele lichaam en worden de twee hormonen niet meer gevormd. Daardoor onttaardt het slijmvlies en brokkelt het af. De haarvaten barsten en er ontstaan bloedingen: de **menstruatie**. Het bloed stolt niet, zodat het uit de geopende bloedvaten blijft vloeien en het afgebrokkelde slijmvlies wegspoelt. Tijdens die periode verliest een vrouw gemiddeld 30 tot 40 ml bloed.

Kort na het begin van de menstruatie komt een nieuwe follikel tot rijping en ontstaat er weer oestrogeen. Dat hormoon doet de baarmoederspier samentrekken. Daardoor worden de bloedvaten dichtgeknepen en houdt de bloeding op.

De eerste menstruatiedag is, volgens afspraak, de eerste dag van de cyclus. De ovulatie ligt tussen de 12e en de 16e dag vóór de volgende menstruatie. De cyclus duurt 28 dagen; wel zijn er vrouwen die een kortere (tot 23 dagen) of een langere (tot 35 dagen) cyclus hebben. Er zijn echter ook vrouwen (een op zes) met onregelmatige cycli.

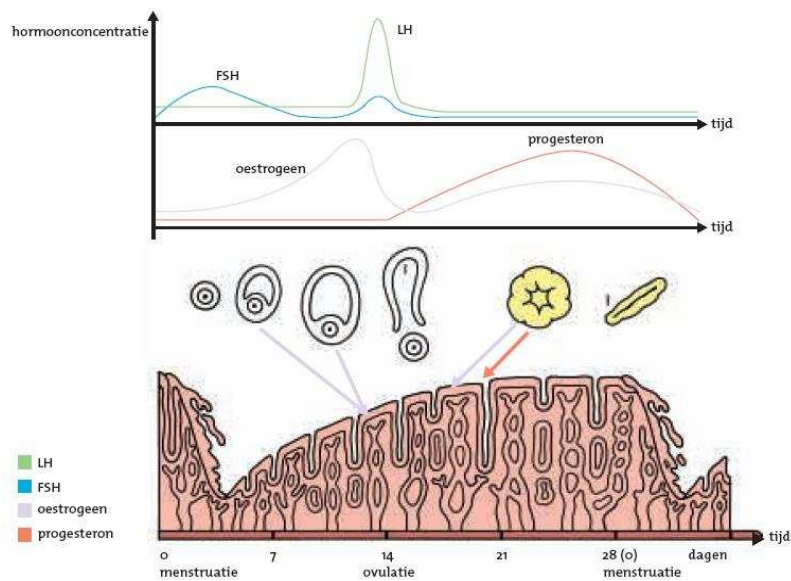
Behalve in de ovulatieperiode is de baarmoederhals door een stevige slijmprop afgesloten. Die slijmprop ondergaat veranderingen als gevolg van de ovulatie. Onder invloed van de hoge oestrogeenspiegel, zowat 6 dagen vóór de ovulatie, wordt de slijmprop vloeibaar en wordt er veel helder en rekbaar slijm geproduceerd. Dat doet de pH van de vagina stijgen, zodat sperma er kan overleven, meestal een drietal dagen. Het slijm bevordert de beweeglijkheid van de spermatozoïden doorheen de

vagina, de baarmoederhals, de baarmoeder en de eileiders. We spreken daarom soms van vruchtbaar slijm. Na de ovulatie, bij een lagere oestrogeen- en een hogere progesteronspiegel, dikt het slijm in en wordt het taai, onrekbaar, ondoorzichtig en schaars. Er ontstaat weer een slijmprop in de baarmoederhals. Als er wel bevruchting optreedt, blijft het gele lichaam bestaan en brokkelt het baarmoederslijmvlies niet af (afbeelding 6.24).

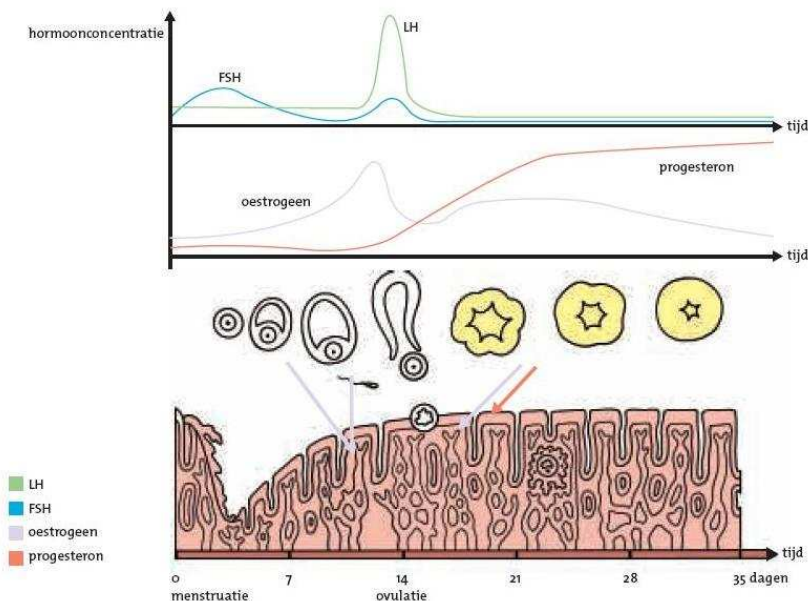
De menopauze

Rond de leeftijd van 50 à 55 jaar geraakt het aantal follikels stilaan uitgeput. Wanneer alle primaire follikels verdwenen zijn, valt de hele eierstokwerking stil en treedt de **menopauze** in. Dat leidt vaak tot storingen in het hypothalamo-hypofysair systeem, wat een weerslag heeft op de werking van schildklier en bijnieren. Dat ligt dan weer aan de basis van fysiologische en psychische ongemakken. Die verdwijnen pas in de postmenopauze, wanneer er een nieuw hormonaal evenwicht tot stand is gekomen.

Afb. 6.23 Het verband tussen de concentratie van hormonen in het bloed, de processen in de eierstok en in het baarmoederslijmvlies als er geen bevruchting is



Afb. 6.24 Het verband tussen de concentratie van hormonen in het bloed, de processen in de eierstok en in het baarmoederslijmvlies als er wel bevruchting is



Primaire en secundaire geslachtskenmerken

Primaire geslachtskenmerken:

Primaire geslachtskenmerken zijn kenmerken waarmee onderscheid gemaakt wordt tussen wezens van het mannelijk en het vrouwelijk geslacht. Deze kenmerken zijn bij de geboorte al aanwezig. Bij o.a. mensen behoren de penis, balzak, grote en kleine schaamlippen en de clitoris tot de primaire geslachtskenmerken.

Secundaire geslachtskenmerken:

Secundaire geslachtskenmerken zijn lichamelijke kenmerken die zich pas ontwikkelen in de puberteit. De lichamelijke veranderingen, zoals de amboseksuele beharing, de ontwikkeling van lichaamsdelen en het vervormen van het lichaam verschillen naar gelang van het geslacht.

Kenmerkend voor beide geslachten is de ontwikkeling van het okselhaar (pubonche) en de transformatie van het vellushaar van de onderbenen en onderarmen tot donkerdere stuggere beharing.

Typerend voor vrouwen:

- driehoekige beharing van de schaamstreek (pubarche)
- borstontwikkeling
- uitzetting van het bekken
- lichte uitgroei van de uitwendige geslachtsorganen (schaamlippen)

Typerend voor man:

- ruitvormige pubisbeharing (pubarche)
- gezichtsbeharing (baard en snor)
- beharing van bovenbenen
- beharing mogelijk van borststreek, buik, rug, schouders
- verhoogde spierontwikkeling ten gevolge van gestegen testosteron-gehalte
- vergroten van de uitwendige geslachtsorganen (penis en balzak (scrotum))

De hormonale regeling van de zaadvorming bij de man en de menstruatiecyclus bij de vrouw

Zaadvorming:

Bevruchting van de eikel vindt plaats via bestuiving met stuifmeel, ook wel pollen genoemd. Bestuiving gebeurt door de wind of door insecten, in de tropen ook wel door vogels of vleermuizen. Bij naaktzadigen komen stuifmeelkorrels na geslaagde bestuiving direct op de onbedekte zaadknop terecht en ontkiemen daar. Bij bloemplanten worden ze echter door de vruchtbeginselwand tegengehouden. Ontkieming kan hier alleen plaatsvinden als een stuifmeelkorrel op een stempel terechtkomt. Er ontwikkelt zich dan een draadvormig plantje van enkele cellen, de stuifmeel- of pollenbuis, dat via het open, centrale kanaal van de stijl het vruchtbeginsel binnengroeit op zoek naar een zaadknop. Door reductiedeling van de topcel van de pollenbuis ontstaan twee spermacellen.

Zodra nu de pollenbuis een zaadknop binnendringt versmelt één daarvan met de eikel. De bevruchte eikel heet kiemcel. Ook de andere spermacel versmelt binnen de zaadknop, wat de vorming van reservevoedsel, zogenaamd endosperm, op gang brengt.

Menstruatiecyclus:

Volgens conventie is de eerste dag van de menstruatie-cyclus, die dag waarop de vrouw begint te menstrueren (vaginaal bloed verliezen). Hormonaal gezien wordt de cyclus in twee delen verdeeld. De eerste fase is de folliculaire fase, de tweede na de eisprong de luteale fase.

Tijdens de folliculaire fase scheidt de hypofyse (in de hersenen) follikel stimulerend hormoon (FSH) af dat de granulosa-cellen van een follikel zal stimuleren tot groei. Meerdere follikels (een zogenaamd cohort), gelegen in de eierstok (ovarium) en bevatten elk een eikel (oocyt). De follikels produceren gedurende deze fase van de cyclus oestrogeen. Als de grootste follikel ongeveer een diameter heeft van 17-20 mm bereikt zal de hypofyse piekgewijs luteïniserend hormoon (LH) produceren, waarna de follikel ongeveer 36 tot 48 uur zal springen (ovulatie, zie verder bij de eikel). Het geproduceerde oestrogeen zorgt voor groei (= proliferatie) van het endometrium in de baarmoeder (uterus). Deze periode van menstruele cyclus heet daarom ook proliferatieve fase. Deze fase is wisselend in duur (7 tot 21 dagen). Dit heeft gevolgen voor de vruchtbare periode (zie verder). De tweede fase wordt luteale fase genoemd en begint op het moment dat de follikel gesprongen is, en eikel er uit verdwenen is. De granulosa-cellen van het follikel veranderen van vorm en worden dan theca-cellen genoemd. Onder invloed van het LH zullen deze theca-cellen progesteron gaan produceren. Het follikel zonder eikel wordt geel lichaam (corpus luteum) genoemd en zal nog enkele dagen de productie van progesteron blijven voortzetten. Onder invloed van de progesteron (en ook oestrogenen) verandert het baarmoederslijmvlies waarbij de slijmklieren secreet produceren en afgeeft, en zo klaargemaakt wordt voor de innesteling van het embryo. Deze fase heet daarom ook wel de secretoire fase. Als dit geel lichaampje enkele dagen later stopt met de hormoonproductie, doordat het niet ondersteunt wordt door een zwangerschap geproduceerd hormoon hCG, zal het baarmoederslijmvlies ten gronde gaan en een bloeding optreden (zie verder). Deze fase duurt altijd ongeveer 14 dagen. De eisprong zal dus steeds ongeveer 14 dagen voor de volgende menstruatie geschieden. Dus niet noodzakelijk rond de 14e cyclusedag. Het tijdstip van de eisprong kan dus niet bepaald worden door enkel een aantal dagen te tellen sinds het begin van de cyclus, vooral als de duur van cyclus van de vrouw onregelmatig is.

Bevruchting en embryonale ontwikkeling bij de mens

Bevruchting:

Bevruchting is het proces van de samensmelting van een zaadcel met een eikel, dat leidt tot de vorming van een zygote en uiteindelijk de ontwikkeling van een embryo.

Om de zaadcel bij het vrouwtje te krijgen, heeft het mannetje geslachtsgemeenschap met haar. Na de ejaculatie zwemmen de zaadcellen naar de eikel, en één van de zaadcellen doorboort de celwand en versmelt met de eikel. Daarmee is de bevruchting een feit.

Een eikel kan ook buiten het lichaam worden bevrucht (reageerbuisbevruchting) en daarna in de baarmoeder teruggeplaatst.

Embryonale ontwikkeling:

De basis voor de ontwikkeling van het embryo wordt gevormd door een drielaagige kiemschijf, die zich ontwikkelt uit de embryoblast, die ontstaan is uit de binnenste cellen van de blastula.

De binnenste kiemschijf wordt "entoderm", de buitenste "ectoderm" genoemd.

Tussen deze beide ontwikkelt zich in de loop van de derde zwangerschapsweek een middelste kiemschijf, het "mesoderm". Uit deze drie kiemschijven worden de organen van het kind gevormd.

Daarbij ontstaan twee kleine holle ruimtes, een aan het ectoderm en een aan het endoderm.

De ectodermholte wordt "amnionholte" genoemd, waarin het embryo in het verdere zwangerschapsverloop groeit. Deze holte is met vloeistof gevuld, het vruchtwater, dat hem tegen stoten beschermt. De entodermholte, de dooierzak, verschrompelt langzaam.

Aan het einde van de vierde zwangerschapsweek is het embryo al 7 mm lang en weegt 1 gram. De ontwikkeling van het hart, de wervelkolom, het centrale zenuwstelsel, het hoofd en de hersenen begint.

In het verloop van de tweede zwangerschapsmaand, die ook embryonale periode genoemd wordt, worden alle belangrijke organen, zoals die van het spijsverteringskanaal en die van het ademhalingscentrum, aangelegd. Het hart van het embryo begint al in de vijfde zwangerschapsweek te kloppen.

Aan het einde van de tweede zwangerschapsmaand begint het embryo al een menselijk uiterlijk te krijgen. Uit kleine inzinkingen en welvingen hebben zich in grote lijnen de omtrekken van de zintuigen gevormd, waarbij de ogen bijna volledig ontwikkeld zijn. Het hoofd en de hersenen groeien sneller dan de rest van het lichaam. De ledematen met de daarbij behorende vingers en tenen zijn te herkennen en kunnen ook al bewegingen maken, die de moeder echter niet waarneemt.

Genetica

Mono - en dihybride kruisingen met intermediaire, dominante en recessieve kenmerken

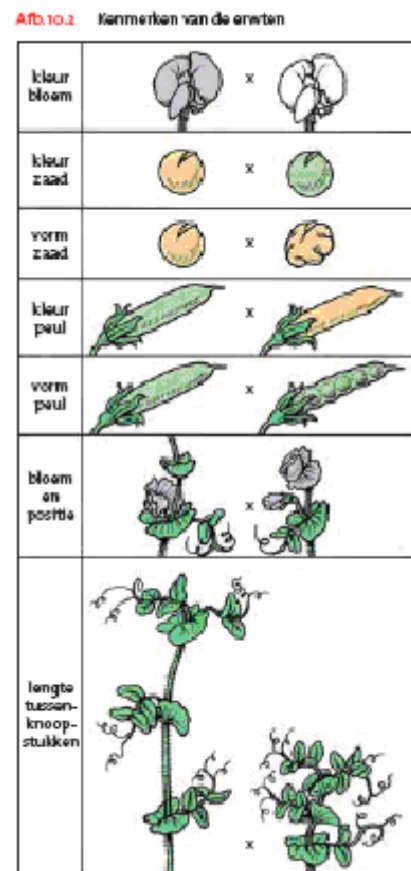
Monohybride kruisingen:

Monohybride kruising met een dominant overervend kenmerk

Mendel heeft kruisingen verricht op o.a. de volgende zeven kenmerken bij erwten (*Pisum sativum*) (afbeelding 10.2):

- twee kenmerken van het zaad:
 - vorm (rond, gerimpeld)
 - kleur van de zaadhuid (geel, groen)
- twee kenmerken van de peul:
 - kleur (geel, groen)
 - vorm (glad, ingesnoerd)
- twee kenmerken van de stengel:
 - stand van de bloemen (eindstandig, zijwaarts)
 - lengte van de tussenknoopstukken (kort, lang)
- één kenmerk van de bloem: bloemkleur (wit, paars).

Bij elke kruisingsproef beschouwde hij oorspronkelijk slechts één kenmerk. Hij sprak van monohybride kruisingen.



• Kruisingsproef

- P-generatie

Mendel kruiste twee rassen van de erwt. Hij beschouwde, bijvoorbeeld, het kenmerk 'vorm' aan het zaad: rond of gerimpeld. Die planten vormden de ouderlijke of parentale generatie P. Hij had ervoor gezorgd dat beide rassen zaadvast of raszuiver waren, d.w.z. dat, door elfbestuiving, de nakomelingen generatie na generatie planten opleveren met dezelfde kenmerken als de ouders. Voor die kruisbestuivingsproef bracht Mendel stuifmeel van de planten met ronde zaden aan op stempels van de planten met gerimpelde zaden en omgekeerd (afbeelding 10.3).

- F1-generatie

De volgende generaties worden aangegeven met F (Lat. filia = dochter) en het nummer van de generatie. Alle zaden waren rond, onafhankelijk van het feit of de moederlijke of de vaderlijke plant ronde zaden had. Die kruisingen zijn reciproque. Alle planten afkomstig van dat ronde zaad vormden de eerste dochtergeneratie of eerste filiale F1.

- F2-generatie

Mendel liet de F1-planten aan zelfbestuiving (of aan onderlinge kruising) doen en verzamelde de zaden. $\frac{3}{4}$ van de zaden was rond en $\frac{1}{4}$ was gerimpeld. Door uitzaaiing van die ronde en gerimpelde zaden ontstond de tweede generatie of F2 (afbeelding 10.4).

- F3-generatie

Mendel liet de F2-planten aan zelfbestuiving doen. Hij zaaide ook die zaden uit en bekwam zo de F3-generatie. De planten uit de gerimpelde zaden gaven enkel gerimpelde zaden; van de planten uit de ronde zaden was er een op drie die enkel ronde zaden droeg. De overige vormden voor $\frac{3}{4}$ ronde en voor $\frac{1}{4}$ gerimpelde zaden.

• Interpretatie van de proef volgens Mendel

Mendel heeft die verschillende waarnemingen geïnterpreteerd. Dat leidde tot de invoering van een aantal begrippen en de formulering van zijn wetten. Aangezien de rondzadige P-planten en de rondzadige F1-planten dezelfde waarneembare kenmerken hebben, zei Mendel dat ze hetzelfde fenotype (Gr. phainein = verschijnen en typos = beeld) hebben.

Mendel verkreeg:

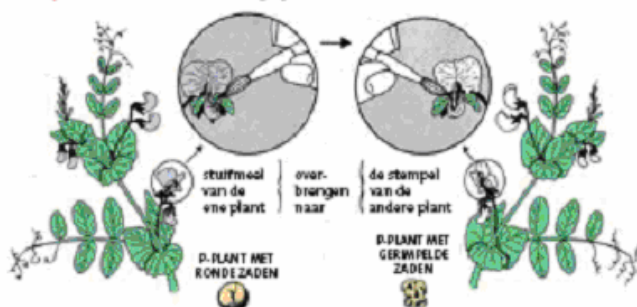
- bij de kruising van ronde en gerimpelde raszuivere ouderparen allemaal dezelfde fenotypen in de F1, namelijk allemaal ronde zaden,

- na onderlinge kruising van de nakomelingen van de F1 opnieuw twee fenotypen, namelijk ronde en gerimpelde zaden.

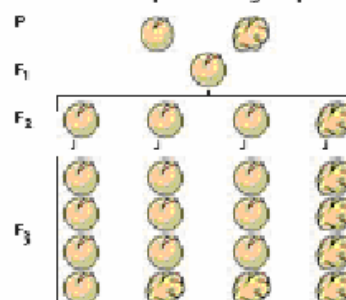
- Bij zelfbestuiving hebben de rondzadige P-planten enkel rondzadige nakomelingen. De rondzadige F1-planten, daarentegen, hebben niet alleen rondzadige maar ook enkele gerimpelde nakomelingen.

Uit de bekomen resultaten besloot Mendel dat er erfactoren moeten aanwezig zijn die als afzonderlijke eenheden van de ouders worden overgeërfd en in het individu in tweevoud moeten aanwezig zijn. De parentalen (P-generatie) bezitten identieke erfactoren (AA of aa). We stellen dat symbolisch voor door AA en aa en noemen dat het genotype. Bij zelfbestuiving van planten uit ronde zaden groeien enkel planten met ronde zaden. Bij zelfbestuiving van planten uit gerimpelde zaden groeien enkel planten met gerimpelde zaden.

Afb. 10.3 Techniek van kruisbestuiving bij erwten



Afb. 10.4 Monohybride kruising met dominantie bij erwtenplanten: planten met ronde zaden x planten met gerimpelde zaden



Die erfactoren mengen zich niet. Ze blijven generatie na generatie als afzonderlijke eenheden bestaan. Mendel besloot dat de ronde erfactor (A) domineert op de gerimpelde factor (a). Het gerimpelde kenmerk uit zich pas als de gerimpelde erfactor in tweevoud aanwezig is. De gerimpelde erfactor is recessief ten opzichte van de ronde vorm. Gerimpelde erwten bezitten twee identieke erfactoren: aa. De gerimpelde erwten in de F₂ hebben dus dezelfde erfactoren (aa). Omwille van die dominantie kunnen de ronde erwten de erfactoren AA of de erfactoren Aa bezitten. Bij zelfbestuiving of onderlinge kruising van de bloemen uit de F₂-generatie, gegroeid uit ronde zaden, ontstaan voor 1/3 enkel planten die ronde zaden vormen en voor 2/3 planten die zowel gerimpelde als ronde zaden vormen. Die laatste ronde zaden hebben dus verschillende erfactoren (Aa). Het gegeven dat elke erfactor dubbel aanwezig is in een individu, bracht voor Mendel een potentieel probleem mee: 2 en 2 is immers 4. Zonder kennis van de meiose interpreteerde Mendel daaruit dat in elke voortplantingscel (gameet) slechts 1 erfactor aanwezig is. Zowel de zaadcel (mannelijke gameet) als de eicel (vrouwelijke gameet) bezitten een halve set erfactoren.

Schematische interpretatie van de kruisingsproef:

schematische voorstelling van de fenotypen, genotypen en gameten van de verschillende generaties.

Kruising van de parentes					
P	Fenotype	rond zaad	x	gerimpeld zaad	
	Genotype	AA		aa	
	Gameten	A		a	
		100 %		100 %	
F ₁	Genotype	Aa			
	Fenotype	rond zaad			
Kruising van F ₁ -planten					
	Fenotype	rond zaad	x	rond zaad	
	Genotype	Aa		Aa	
	Gameten	A a		A a	
		50 % 50 %		50 % 50 %	
F ₂	Genotype	AA	Aa	Aa	aa
		25 %	25 %	25 %	25 %
	Fenotype	rond zaad			gerimpeld zaad
		75 %			25 %

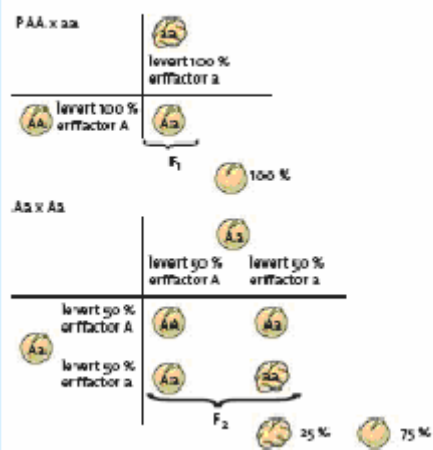
Kruising van de F₂-planten levert de F₃-generatie op.

In F₃ zijn de zaden van de:

- F₂-AA-planten (1/3 van de planten uit ronde zaden) rond,
- F₂-Aa-planten (2/3 van de planten uit ronde zaden) voor 3/4 rond en voor 1/4 gerimpeld,
- F₂-aa-planten (de planten uit gerimpelde zaden) gerimpeld.

Dat schema kan vereenvoudigd voorgesteld worden met het kwadraat van Punnett (afbeelding 10.5). Punnett (1875 - 1967), de eerste professor genetica in Cambridge, speelde een belangrijke rol in de statistische interpretatie en verwerking van de resultaten van Mendel.

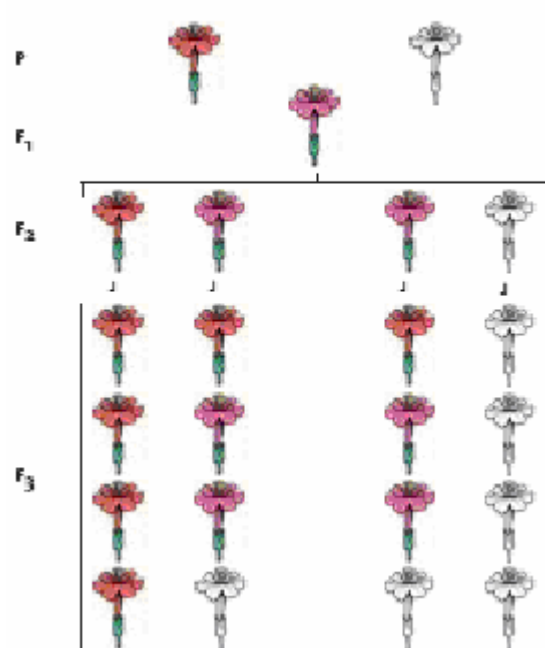
Afb. 10.5 Punnett-voorstelling van de monohybride kruising met een dominant overervend kenmerk



Monohybride kruising met één intermediair overervend kenmerk

Correns werkte met een andere plant: de nachtschone of wonderbloem (*Mirabilis jalapa*) (afbeelding 10.6).

Afb. 10.6 Monohybride kruising met intermediair overervend kenmerk bij de nachtschone: plant met rode bloemen x plant met witte bloemen



- Kruisingsproef

- P-generatie

Hij kruiste planten met rode bloemen met planten met witte bloemen.

- F1-generatie

Alle planten van de F1-generatie hadden roze bloemen.

- F2-generatie

De F2 had voor 50 % roze, voor 25 % rode en voor 25 % witte bloemen.

- F3-generatie

Bij de F3-generatie zag hij dat alle bloemen uit de zaden van de rode bloemen ook rood waren. Hetzelfde deed zich voor bij de witte bloemen. Uit de planten met roze bloemen verkreeg hij echter de volgende samenstelling: 50 % planten met roze, 25 % planten

met rode en 25 % planten met witte bloemen.

- Interpretatie van de proef volgens Correns

Hier domineert geen van beide ouderkenmerken; het kenmerk roze bloemen is intermediair tussen beide ouderkenmerken. De factoren rood en wit worden respectievelijk door de letters A en a voorgesteld.

Schematische interpretatie van de kruisingsproef

Kruising van de parentes					
P	Genotype:	rode bloem	x	Genotype:	witte bloem
	Genotype:	aa		Genotype:	AA
	Gameten:	a		Gameten:	A
		100 %			100 %
F ₁	Genotype:	Aa			
F ₁	Genotype:	roze			
Kruising van de F ₁					
	Genotype:	roze bloem	x	Genotype:	roze bloem
	Genotype:	Aa		Genotype:	Aa
	Gameten:	a A		Gameten:	a A
		50 % 50 %			50 % 50 %
F ₂	Genotype:	aa	Aa	Aa	AA
		25 %	25 %	25 %	25 %
	Genotype:	rood	roze		wit
		25 %	50 %		25 %

Wetten van Mendel voor monohybride kruisingen

- Uniformiteitswet

Als er een kruising gebeurt tussen twee raszuivere individuen die maar in één kenmerk verschillen, dan zijn al de F1-hybriden identiek. Dat is ook zo als het geslacht van de ouders wordt omgewisseld: reciproque kruising (↔ V 4). Het fenotype van de F1-hybriden kan dat van een van beide ouders zijn (in het geval met dominante en recessieve kenmerken) of tussen beide oudertypen in liggen (in het geval met intermediair kenmerk).

- Splitsingswet

Als de F1-hybriden aan zelfbestuiving of onderlinge kruising doen, dan zijn, bij het geval met dominant en recessief kenmerk, de F2-nakomelingen opgesplitst in twee fenotypen met vaste getallenverhoudingen tussen de twee ouderlijke fenotypen. De verhouding dominant kenmerk - recessief kenmerk is dan 3/1. Bij het geval met intermediair kenmerk zijn de nakomelingen opgesplitst in drie fenotypen: moederlijk / intermediair / vaderlijk

kenmerk, in de verhouding 1/2/1.3

Interpretatie met de hedendaagse (huidige) inzichten

- Chromosomen, allelen, genen, fenotype, genotype, homozygoot en heterozygoot

Ten tijde van Mendel was er nog maar weinig geweten over de cel. Pas nadien werden 'structuren' in de cel ontdekt die we nu kennen als chromosomen. Nog later werd het verloop van de mitose en de meiose ontdekt. De door Mendel gedefinieerde erfactoren worden nu beschouwd als de stoffelijke (materiële) dragers van de erfelijke kenmerken. We noemen ze genen. Die genen liggen op chromosomen. Elk chromosoom bevat vele genen. De plaats van een gen op een chromosoom wordt locus genoemd. Homologe chromosomen bevatten genen voor dezelfde erfelijke eigenschappen. Die genen liggen op overeenkomstige plaatsen op de homologe chromosomen.

De verschillende varianten of verschijningsvormen van eenzelfde erfactor of gen noemen we allele factoren of allelen (Gr. alleloi = een andere). Zo zijn rond en gerimpeld de twee allelen voor het kenmerk zaadvorm bij erwten. Wit en rood zijn de allele factoren voor het kenmerk bloemkleur bij de wonderbloem. De twee allelen van een gen bepalen de erfelijke aanleg of het genotype (Gr. genos = ontstaan, afstammeling). Het geheel van alle genen van een individu vormt het genoom. Wat daarvan waarneembaar tot uiting komt, is het fenotype.

Bij de zaadvaste of raszuivere planten (AA en aa) zijn de twee allele factoren voor het kenmerk vorm van het zaad of kleur van de bloem gelijk. Het genotype voor zo'n kenmerk van die planten is homozygoot. Bij de planten Aa van de dominante en intermediaire kruising zijn de allelen voor dat bepaalde kenmerk verschillend. Het genotype voor dat kenmerk van die planten is heterozygoot. Die heterozygote individuen worden bastaards of hybriden genoemd. Bij de monohybride kruising bestuderen we de overerving van de allele factoren van één gen. Vanaf nu gebruiken we gen en allel ter vervanging van erfactor.

- Dominante, recessieve, intermediaire kenmerken. Als bij de heterozygote planten Aa enkel het allel A tot expressie komt, is het dominant op het allel a dat recessief is. Bij het gen voor kleur van de bloem beïnvloeden de allelen voor rood en wit (Aa) van de heterozygoot elkaar echter zodanig dat elke allel slechts gedeeltelijk tot expressie komt. Het fenotype dat zo ontstaat, de roze kleur, is intermediair tussen de fenotypen die kenmerkend zijn voor de homozygote toestanden rood en wit. De allelen a en A noemen we codominant ten opzichte van elkaar.

Terugkruising

De terugkruisingsproef wordt door Mendel toegepast om na te gaan of de ouders raszuiver zijn. Daarom is het een voorbeeld van een testkruising.

- Terugkruisingsproef

De oorspronkelijke proeven van Mendel gaan altijd uit van een homozygoot ouderpaar AA en aa. De eerste generatie is altijd heterozygoot Aa. Door zelfbestuiving of onderlinge kruising ontstaat een tweede generatie met de genotypen AA, Aa en aa in een verhouding 1/2/1. Bij de terugkruisingsproef kruiste Mendel de raszuivere (homozygote) ouders uit de P-generatie met de nakomelingen uit de eerste generatie F1 van de oorspronkelijke kruisingsproef.

- Interpretatie van de proef

We beschouwen het kenmerk lengte van de stengel bij erwten. Lange stengel is dominant op korte stengel. Bij die terugkruisingen kruiste Mendel een heterozygote nakomeling met een homozygote ouder: Aa x AA (1) en Aa x aa (2).

Gen	Allelen	Genotype	Fenotype
lengte van de stengel	lang A	A - (AA, Aa)	lang
	kort a	aa	kort

(1) Nakomelingen bij de kruising van een plant homozygoot, lange stengel met een plant heterozygoot, lange stengel

P	Fenotype:	lange stengel	x	lange stengel
	Genotype:	AA	x	Aa
	Gameten:	A		A a
		100 %		50 % 50 %
F ₁	Genotype:	AA		Aa
		50 %		50 %
	Fenotype:	lange stengel		lange stengel
		100 %		

(2) Nakomelingen bij kruising van een heterozygote plant met lange stengel met een plant met korte stengel (homozygoot)

P	Fenotype:	korte stengel	x	lange stengel
	Genotype:	aa	x	Aa
	Gameten:	a		A a
		100 %		50 % 50 %
F ₁	Genotype:	aa		Aa
		50 %		50 %
	Fenotype:	korte stengel		lange stengel
		50 %		50 %

Bijzondere gevallen

- Letale allelen

Voorbeeld

Bij de muis domineert gele beharing op grijze, maar de homozygoot gele muizen zijn niet levensvatbaar; ze worden allen dood geboren.

Gen	Allelen	Genotype	Fenotype
haarkleur	geel A	AA	niet leefbaar
	grijs a	Aa	geel
		aa	grijs

Als een homozygote drager van een allel niet levensvatbaar is, noemt men dat allel letaal (Lat. letalis = dodelijk). Gele muizen zijn altijd heterozygoot.

P	Fenotype: geel	x	geel
	Genotype: Aa	x	Aa
F ₁	Genotype: AA	Aa	aa
	Fenotype: leetaal	geel	grijs
	0 %	67 %	33 %

Voorbeeld 1

Bij de ABO-bloedgroepen bestaan er drie allelen voor het gen dat de bloedgroep bepaalt. Het zijn multiple allelen. Er komen dus drie homozygoten voor, AA, BB en OO, en drie heterozygoten, AO, BO en AB. Daarbij zijn zowel A als B dominant op O. Bij de heterozygote AB komt elk allel echter volledig tot uiting, de allelen zijn additief. Merk op dat in dat geval meerdere letters worden gebruikt voor eenzelfde gen.

Gen	Allelen	Genotype	Fenotype
bloedgroep (eiwit op het membraan van de rode bloed- lichaampjes)	eiwit A	AA	bloedgroep A
		AO	
	eiwit B	BB	bloedgroep B
		BO	
	geen eiwit O	OO	bloedgroep O
		AB	

Voorbeeld 2

Bij konijnen is de wilde grijze kleur A dominant over de afwezigheid van pigment: albinisme, a₂. Er bestaat echter een andere albinovorm, Himalaja-albinisme (a₁), dat ook een allel is van A. Een Himalaja-albino is wit met zwarte neus, poten en oren. Van de pigmentfactor A zijn dus (minstens) twee andere allelen bekend. We noemen dat multiple allelen. A is dominant over a₁ en a₂; a₁ domineert over a₂.

Gen	Allelen	Genotype	Fenotype
kleur van het haar	gekleurd A	AA	gekleurd
		Aa ₁	
		Aa ₂	
	Himalaja a ₁	a ₁ a ₁	Himalaja albino
		a ₁ a ₂	
		a ₂ a ₂	

- Overerving door het geslacht beïnvloed

Bij een bepaald schapenras hebben beide geslachten horens. Bij een ander ras zijn noch rammen, noch oaien in het bezit van horens. Bij kruising van de twee rassen, blijkt het bezit van horens dominant te zijn voor de rammen en recessief voor de oaien.

Gen	Allelen	Fenotype ram	Genotype	Fenotype oai
ontwikkeling van een hoorn	gehoornd A	gehoornd	AA	gehoornd
	hoornloos a	gehoornd	Aa	hoornloos
		hoornloos	aa	hoornloos

Dihybride kruisingen:

Mendel breidde zijn kruisingsproeven uit tot homozygote erwtenrassen die in twee eigenschappen verschillen. Dat noemt hij dihybride kruisingen.

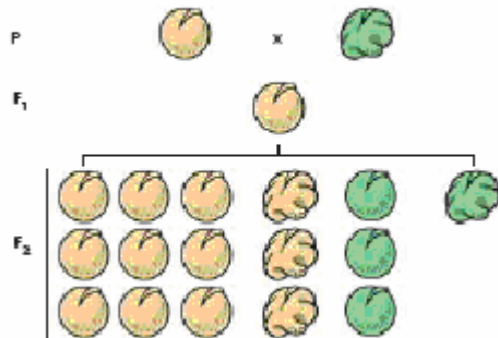
Eerste voorbeeld van een dihybride kruising met twee dominant overervende kenmerken

• Kruisingsproef

Mendel kruiste erwtenplanten die ronde, gele zaden dragen met erwten die gerimpelde, groene zaden hebben (afbeelding 10.7). De F₁-hybriden droegen ronde gele zaden: rond domineert over gerimpeld en geel domineert over groen. De F₂ viel uiteen in vier fenotypen:

planten met ronde gele zaden, met gerimpelde gele zaden, met ronde groene zaden en met gerimpelde groene zaden in een verhouding 9/3/3/1.

Afb. 10.7 Dihybride kruising met dominantie bij erwtenplanten



• Interpretatie van de proef

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
kleur van de zaad- huid	geel A groen a	A-B- A-bb aaB- aabb	geel en rond geel en gerimpeld groen en rond groen en gerimpeld
vorm van de zaden	rond B gerimpeld b		

Als je het allel voor rond door A voorstelt, dat voor gerimpeld door a, het allel voor gele zaadhuid door B en dat voor groene zaadhuid door b, dan heeft de rond-gele ouderplant het genotype AABB met als gameten AB en de gerimpelde-groene heeft als genotype aabb met als gameten ab. De F₁ ontstaat door de versmelting van AB met ab; ze draagt het genotype AaBb. Die hybride bezit twee heterozygote allelenparen: het is een dihybride. Als de AaBb-plant gameten vormt, kan elk allel dat de vorm van het zaad bepaalt samenvallen met elk allel dat de kleur ervan bepaalt, zodat de volgende gameten worden gevormd: AB, Ab, aB en ab. Zowel de zaadknoppen (met de vrouwelijke gameten) als de stuifmeelkorrels (met de mannelijke gameten) vormen die vier typen gameten en van elk zijn er evenveel.

Schematische voorstelling van de kruising

P	Fenotype: rond-geel Genotype: AABB Gameten: AB 100 %	x	gerimpeld-groen aabb ab 100 %																
F ₁	Genotype: AaBb Fenotype: rond-geel Gameten: <table border="0"> <tr> <td>♀ AB</td><td>Ab</td><td>aB</td><td>ab</td></tr> <tr> <td>25 %</td><td>25 %</td><td>25 %</td><td>25 %</td></tr> </table>	♀ AB	Ab	aB	ab	25 %	25 %	25 %	25 %	en	<table border="0"> <tr> <td>♂ AB</td><td>Ab</td><td>aB</td><td>ab</td></tr> <tr> <td>25 %</td><td>25 %</td><td>25 %</td><td>25 %</td></tr> </table>	♂ AB	Ab	aB	ab	25 %	25 %	25 %	25 %
♀ AB	Ab	aB	ab																
25 %	25 %	25 %	25 %																
♂ AB	Ab	aB	ab																
25 %	25 %	25 %	25 %																

De F2 ontstaat uit alle mogelijke combinaties van de vier mannelijke en de vier vrouwelijke gameten. Er zijn 16 verschillende combinaties mogelijk. Om die op te zoeken maken we gebruik van het kwadraat van Punnett.

♀ \ ♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Daaruit leid je af in welke verhouding de verschillende geno- en fenotypen voorkomen.

De negen verschillende genotypen uit zich in vier verschillende fenotypen:

- geel en rond: 9/16,
- geel en gerimpeld: 3/16,
- groen en rond: 3/16,
- groen en gerimpeld: 1/16.

Ze komen dus voor in de verhouding 9/3/3/1.

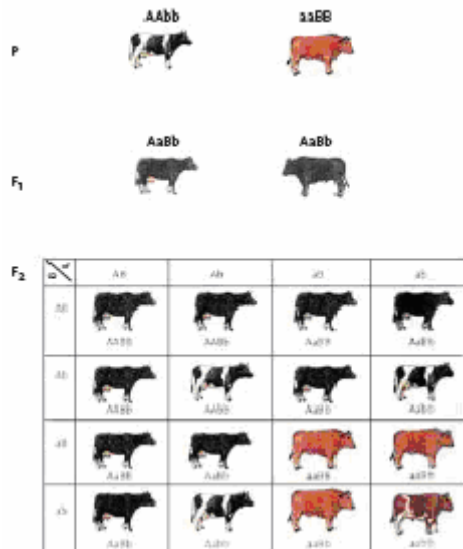
Als je enkel de vorm van het zaad beschouwt, dan vind je dat er voor 3/4 ronde zaden zijn en voor 1/4 hoekige zaden: de verhouding 3/1, zoals bij de monohybride kruisingen. Voor de kleur van het zaad vind je hetzelfde.

Tweede voorbeeld van een dihybride kruising met twee dominant overervende kenmerken

Afbeelding 10.8 stelt de resultaten van een kruising tussen twee runderrassen voor. Een homozygoot eenkleurige rode stier met een homozygote gevlektezwarte koe levert een F1 op van eenkleurige zwarte runderen. Als die runderen van de F1 onderling gekruist worden, kunnen er vier typen kalveren geboren worden: eenkleurig-zwart, gevlekt-zwart, eenkleurig-rood en gevlekt-rood, in de verhouding 9/3/3/1. Die dihybride kruising verloopt volkomen analoog met die van de erwten (voorbeeld 1), behalve dat de twee dominante kenmerken hier niet bij dezelfde ouder liggen.

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
Kleur van de vacht	zwart A rood a	A-B- A-bb aaB- aabb	zwart en eenkleurig zwart en gevlekt rood en eenkleurig rood en gevlekt
aanwezigheid van vlekken	geen vlekken B wel vlekken b		

Afb. 10.8 Dihybride kruising met volledige dominantie bij runderen



Voorbeeld van een dihybride kruising met één dominant en één intermediair overervend kenmerk

Bij katten domineert het tabby-patroon van de vacht (donkere tekening op lichtere ondergrond) over de zwarte vacht. Wat de staartlengte betreft, is er geen dominantie. De heterozygote katten bezitten een staartstomp; de homozygote katten zijn staartloos of hebben een normale lange staart.

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
kleur van de vacht	tabby A zwart a	A-BB	tabby-lange staart
		A-Bb	tabby-staartstomp
		A-bb	tabby-staartloos
		aaBB	zwart-lange staart
lengte van de staart	lange staart B staartstomp b	aaBb	zwart-staartstomp
		aabb	zwart-staartloos

De jongen AaBb van een homozygote kat met tabbyvacht en lange staart AABB en een zwarte staartloze kat aabb hebben allen een tabby-vacht en een staartstomp. De nakomelingen, verkregen door onderlinge kruising van die F₁-organismen (AaBb), worden op dezelfde manier gevonden als bij het voorbeeld van de erwten.

De geno- en fenotypen van de F₂ komen in de volgende verhouding voor.

♀ \ ♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

De negen verschillende genotypen uiten zich in zes verschillende fenotypen en dat in de verhouding 3/6/3/1/2/1:

- tabby-lange staart: 3/16,
- tabby-staartstomp: 6/16,
- tabby-staartloos: 3/16,

- zwart-lange staart: 1/16,
- zwart-staartstomp: 2/16,
- zwart-staartloos: 1/16.

Voorbeeld van een dihybride kruising met twee intermediair overervende kenmerken

Bij erwten is er geen dominantie wat betreft de lengte van de bloemsteel en de bloeitijd.

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
lengte van de bloemsteel	lang A kort a	AABB	lang-vroeg
		AABb	lang-matig vroeg
		Aabb	lang-laet
		AaBB	matig lang-vroeg
bloeitijd	vroeg B laet b	AaBb	matig lang-matig vroeg
		Aabb	matig lang-laet
		aaBB	kort-vroeg
		aaBb	kort-matig vroeg
		aabb	kort-laet

De onderlinge kruising van de heterozygoten AaBb uit de F1 levert de F2 op.

De geno- en fenotypen van de F2

♀ \ ♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

De negen verschillende genotypen uiten zich in negen verschillende fenotypen en dat in de verhouding 1/2/1/2/4/2/1/2/1:

- lang en vroeg: 1/16,
- lang en matig vroeg: 2/16,
- lang en laet: 1/16,
- matig lang en vroeg: 2/16,
- matig lang en matig vroeg: 4/16,
- matig lang en laet: 2/16,
- kort en vroeg: 1/16,
- kort en matig vroeg: 2/16,
- kort en laet: 1/16.

Wetten van Mendel voor dihybride kruisingen

- Uniformiteitswet

Deze wet is dezelfde als voor de monohybride kruisingen.

- Splitsingswet

Zelfbestuiving of onderlinge kruising van F1-hybriden levert een gesplitste F2 op. Voor de verschillende fenotypen zijn er vaste getallenverhoudingen:

- voor gevallen met volledige dominantie: 9/3/3/1,

- voor gevallen met onvolledige dominantie: 3/6/3/1/2/1,

- voor gevallen zonder dominantie: 1/2/1/2/4/2/1/2/1.

- Onafhankelijkheidswet

De zeven factoren die Mendel onderzocht en beschreef bij zijn kruisingsexperimenten met erwten liggen volgens de huidige inzichten op verschillende chromosomen. Bij de dihybride kruisingen “mendelden” die factoren dan ook onafhankelijk van elkaar uit, vandaar een derde wet: de onafhankelijkheidswet. Als we elk kenmerk apart bekijken, geldt dezelfde getallenverhouding als voor de monohybride kruising. Mendel kruiste ook erwtenplanten met rode bloemen en grijze zaden met erwtenplanten met witte bloemen en kleurloze zaad huid. Aangezien de verhoudingen van de F2-planten niet waren zoals verwacht, schreef Mendel

voor dat experiment geen interpretatie neer. Voor genen die op verschillende chromosomen liggen, geldt de onafhankelijkheidswet. Als de genen op hetzelfde chromosoom liggen, gelden andere regels (zie gekoppelde overerving).

Cryptomerie (Gr. *Kruptos* = verborgen, *meros* = deel)

De expressie van een dominant allel van een gen is afhankelijk van een dominant allel van een ander gen.

- Omzettingssallelen

Grijze muizen hebben hun kleur te danken aan twee dominante allelen: het allel A voor zwarte pigmentatie en het allel B voor de omzetting van zwart naar grijs, het agoeti-allel. Dat laatste is een omzettingssallel. B kan niet tot expressie komen als A afwezig is: hij is dan verborgen of cryptomeer aanwezig. Zo kunnen witte muizen al dan niet de agoetifactor bezitten.

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
aanwezigheid van pigment	grijs A wit a	A·B·	grijs zwart wit
		A·bb	
		aaB·	
aanwezigheid van een omzettingssallel	agoeti B geen agoeti b	aabb	wit

- Inhibitie-allelen

Bij hoenders kan het dominante allel A voor pigmentatie onderdrukt of geïnhibeerd worden door het dominante allel B. B is een inhibitie-allel. Het kan niet tot expressie komen als A afwezig is: zijn eventuele aanwezigheid is dan verborgen, cryptomeer.

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
aanwezigheid van pigment	gekleurd A wit a	A·B·	wit gekleurd wit
		A·bb	
		aaB·	
aanwezigheid van een inhibitie-allel	inhibitie B geen inhibitie b	aabb	wit

- Additionele allelen

Bij reukerwten is de bloem enkel rood als de dominante allelen A en B aanwezig zijn. A kan niet tot expressie komen in de afwezigheid van B en omgekeerd.

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
gen 1 voor kleur	rood A wit a	A-B- A-bb aaB- aabb	rood
gen 2 voor kleur	rood B wit b		wit

Een fenotypische eigenschap komt hier tot stand door de samengevoegde aanwezigheid van twee onafhankelijke allelen. Dat zijn additionele allelen.

Polygenie

Eén fenotypisch kenmerk is afhankelijk van verschillende genen.

• Duplicate genen (polygenie met dominantie)

Er bestaat een variëteit van het herderstasje waarbij de hauwtjes niet driehoekig maar ovaal zijn. De allelen A en B van twee verschillende onafhankelijke genen kunnen elk afzonderlijk de vorming van driehoekige hauwtjes opleveren.

Genen	Allelen	Genotype	Fenotype
gen 1-vorm van de vruchtjes	driehoekig A ovaal a	A-B- A-bb aaB- aabb	driehoekig
gen 2-vorm van de vruchtjes	driehoekig B ovaal b		ovaal

Als een fenotypische eigenschap door twee (of meer) onafhankelijke 'dominante' allelen wordt verkregen, spreken we van duplicate (of multiply) genen.

• Cumulatieve genen (polygenie zonder dominantie)

De rode kleur van tarwekorrels is afhankelijk van verschillende gelijkwaardige genen. We gaan uit van twee dominante allelen A en B. De rode kleur van de tarwekorrels wordt meer uitgesproken naarmate er meer van de dominante allelen A en/of B in het genotype aanwezig zijn. Die allelen werken dus cumulatief.

Aantal dominante allelen:	4	3	2	1	0
Genotype:	AABB	AABb AaBB	AaBb AAbb aaBB	Aabb aaBb	aabb
Fenotype:	donker-rood	rood	licht-rood	roze	wit

Multiple allelen: vb. bloedgroepen

Van elk gen zijn meerdere uitvoeringen mogelijk. Elke uitvoering wordt een allel genoemd. Het begrip gen is dus een overkoepelende term voor alle mogelijke alternatieven.

Neem bijvoorbeeld het gen dat bepaalt of iemand al dan niet aan sikkelcelanemie zal lijden. Daarvan zijn er twee uitvoeringen: het allel "normaal" en het allel "sikkelcellen". Bij sikkelcelanemie zijn de rode bloedlichaampjes vervormd, waardoor ze onvoldoende zuurstof aan zich kunnen binden. In diploïde cellen zijn steeds twee allelen van elk gen aanwezig. Eén afkomstig van de vader en één afkomstig van de moeder. Heeft iemand twee keer het normale allel, dan zullen de bloedlichaampjes normaal zijn. Heeft iemand twee keer het allel voor sikkelcelanemie, dan zal dat individu misvormde rode bloedlichaampjes hebben en niet levensvatbaar zijn. Heeft iemand één normaal allel, met daarnaast het allel voor sikkelcelziekte, zal hij of zij licht misvormde rode bloedlichaampjes hebben en wel levensvatbaar zijn. Een neveneffect van die licht misvormde bloedcellen is trouwens dat deze mensen nauwelijks vatbaar zijn voor malaria. De malariaparasiet kan zich niet aan de misvormde bloedlichaampjes hechten.

Sommige genen hebben meer dan twee uitvoeringen: de zogenaamde multiple allelen. Een voorbeeld hiervan zijn de allelen die de bloedgroep bepalen. Het gen dat codeert voor de bloedgroep komt namelijk in drie vormen (lees allelen) voor: het allel voor bloedgroep A, het allel voor bloedgroep B en het allel voor bloedgroep O. De bepaling van de bloedgroep zelf gebeurt dan door een samenspel van de aanwezigheid van de twee allelen.

Allel voor bloedgroep A samen met het allel voor bloedgroep B geeft bloedgroep AB. Komt het allel voor O tweemaal voor hebben we bloedgroep O. Komt het allel O samen met een van O verschillend allel voor dan hebben we de bloedgroep van dit tweede allel. Allel voor O en het allel voor B geeft bvb. bloedgroep B. Komt het allel A of allel B tweemaal voor dan hebben we bloedgroep A, respectievelijk B. Als een individu voor een bepaald gen twee gelijke allelen heeft, dan noemt men dit gen homozygoot. Als het twee verschillende allelen heeft, noemt men het gen heterozygoot. In het bovenstaande voorbeeld ziet men dat de heterozygote individuen meer overlevingskansen hebben dan de homozygote, omdat ze ongevoelig zijn voor malaria. Hierdoor zijn er veel heterozygote individuen in de populatie aanwezig.

Kruisingsschema's voor de F1 en F2

In de biologie is een hybride of kruising het resultaat van seksuele voortplanting van twee verschillende planten of dieren. Een wat minder elegant woord is "bastard". Hetgene wat gekruist wordt, de beide ouders, moeten herkenbare eenheden zijn, zoals:

Twee erkende soorten, ondersoorten, variëteiten, cultivars, rassen, etc. Zo is bijvoorbeeld Gekruist raaigras (*Lolium ×hybridum*), een kruising van Engels raaigras (*Lolium perenne*) met Italiaans of Westerwolds raaigras (beide *Lolium multiflorum*)

Twee inteeltlijnen van rassen. Bijvoorbeeld een kruising van twee inteeltlijnen van spruitkool, maïs, aardbei, etc.

Een kruising is meestal tussen twee soorten uit hetzelfde geslacht, maar ook kruisingen tussen twee soorten uit verschillende geslachten komen voor, bijvoorbeeld Triticale. Soortkruisingen komen ook in de natuur voor, al dan niet in combinatie met polyploidie. Voor botanische namen van kruisingen zie hybridennamen.

Bij plantenveredeling wordt veel gebruikgemaakt van hybriden. De eerste generatie na een kruising noemt men een F1-hybride, de tweede generatie een F2-hybride, enz. Veel als zaad verhandelde cultivars zijn F1-hybriden tussen twee inteeltlijnen. Dit heeft als voordeel dat daarmee een grote mate van uniformiteit te bereiken is.

Terugkruisingen en hun betekenis

De kruising van een nakomeling uit de eerste dochtergeneratie (F1) met de corresponderende raszuivere ouder heet een terugkruising.

We bekijken dat voor de monohybridekruising van een gele met een groen erwt.

Als je een dochtererwt uit de F1 kruist met de recessieve ouder, levert dat in de eerste dochtergeneratie zaden op met een verschillend fenotype: 50% gele en 50% groene erwten.

De terugkruising van een nakomeling met de recessieve ouder is een veel gebruikt middel om de raszuiverheid (van de andere ouder) na te gaan. Het is dus ook een testkruising.

Als je een dochtererwt kruist met de dominante ouder krijg je alleen maar gele zaden: die combinatie kan dus niet dienen als een testkruising.

Gekoppelde genen en X-chromosoom gebonden genen

Het **X-chromosoom** is één van de twee geslachtschromosomen in de mens. Ieder mens heeft 22 paar autosome chromosomen één paar geslachtschromosomen die zijn of haar geslacht bepalen. De tegenhanger van het X-chromosoom is het Y-chromosoom. Wanneer iemand één X-chromosoom en één Y-chromosoom heeft (dit wordt vaak weergegeven met 46,XY), is hij van het mannelijk geslacht. Een vrouw heeft twee X-chromosomen (de notatie hiervan is 46,XX). In beide notaties slaat de 46 op het totale aantal chromosomen in een normaal mens (22 paar autosomen en 1 paar geslachtschromosomen).

Eigenschappen van het X-chromosoom

Het X-chromosoom is een groot en lang chromosoom, waarop zich naar schatting tussen de 900 en 1200 genen bevinden (dit is circa 5% van het totale aantal genen in een mens). Veel van deze genen hebben niets met de geslachtsbepaling in de mens te maken (hiervoor zorgt vooral het Y-chromosoom). Het X-chromosoom is 153 miljoen baseparen lang (de bouwstenen van het DNA molecuul) en is ongeveer 5% van al het DNA in een vrouwelijke cel (en 2,5% in mannen, omdat die er maar één hebben). Het Y-chromosoom echter is veel kleiner en bevat veel minder informatie.

Overerving

De vader bepaalt het geslacht van een toekomstig kind: in zijn zaadcellen bevindt zich óf een X-chromosoom, óf een Y-chromosoom. De moeder heeft twee X-chromosomen, en in al haar eicellen bevindt zich dus een X-chromosoom. Na de versmelting van zaadcel en eicel bevat de bevruchte eicel daardoor weer ofwel twee X-chromosomen (één afkomstig van moeder en één afkomstig van vader) ofwel één X-chromosoom (afkomstig van moeder) en één Y-chromosoom (afkomstig van vader). In het eerste geval (XX) wordt het kind een meisje, in het tweede geval (XY) een jongetje.

X-inactivatie

Tijdens de vroege ontwikkeling van het vrouwelijke embryo zal in elke cel één van de twee X-chromosomen willekeurig geïnactiveerd worden. In de ene cel zal dit dus het ene X-chromosoom zijn, in een andere cel het andere. Dit heet X-inactivatie of Lyonisatie. Het geïnactiveerde X-chromosoom blijft echter nog voor ongeveer 10% tot 15% actief. Dit komt ongeveer overeen met het aantal actieve genen op het Y-chromosoom. Zodoende zijn er bij mannen en vrouwen evenveel actieve geslachtsgenen. Het inactieve X-chromosoom is daarna microscopisch zichtbaar als een Barr-lichaampje aan de rand van de celkern. Men denkt dat de inactivatie van één van de X-chromosomen nodig is, om ervoor te zorgen dat de X-chromosomen niet té actief worden in de cel, maar hierover is nog niet alles bekend.

Erfelijke afwijkingen

Teveel of te weinig chromosomen

Tijdens de celdeling voor de vorming van gameten (zaadcellen en eicellen) kán er iets mis gaan, waardoor in één zaad- of eicel een geslachtschromosoom teveel of te weinig belandt. Dit leidt uiteindelijk tot een te groot of te klein aantal geslachtschromosomen, wat tot problemen kan leiden.

Syndroom van Turner

Iemand kan door een fout in de celdeling slechts één X-chromosoom per cel meekrijgen. In totaal heeft zo iemand dan per cel 45 chromosomen, dit wordt dus 45,X genoemd. Dit heet het syndroom van Turner. Het gaat in dit geval altijd om meisjes.

Syndroom van Klinefelter

Wanneer iemand door een fout in de celdeling twee X-chromosomen én een Y-chromosoom meekrijgt, heet dit 47,XXY. Dit is het syndroom van Klinefelter. Het gaat in dit geval altijd om mannen. er zijn ook mannen die nóg meer kopieën van het X-chromosoom meegekregen hebben (drie of meer). Ook dezen hebben het syndroom van Klinefelter.

Trisomie X

Wanneer iemand door een fout in de celdeling drie X-chromosomen meekrijgt, wordt dat aangeduid als 47,XXX, of trisomie X. Het gaat dan altijd om een meisje.

X-gebonden erfelijke aandoeningen

Erfelijke afwijkingen waarvan het afwijkende gen op het X-chromosoom ligt, worden X-gebonden erfelijke aandoeningen genoemd. Vaak komen deze ziektes alleen tot uiting in jongetjes, omdat jongetjes maar één X-chromosoom hebben. In meisjes draagt de aanwezigheid van een tweede, "normaal" X-chromosoom vaak ertoe bij, dat ze de ziekte niet ontwikkelen, of in veel minder heftige mate. De willekeurige inactivatie van één van de twee X-chromosomen in vrouwen kan een mogelijke verklaring zijn voor het feit, dat de ene vrouw meer last heeft van een bepaalde X-gebonden erfelijke aandoening dan de andere vrouw. Vrouwen die één afwijkend X-chromosoom bij zich dragen en daar zelf geen klachten van hebben, zijn wel draagster van de betreffende afwijking. Krijgen zij later kinderen, dan kunnen ze het afwijkende X-chromosoom overdragen aan een zoon, die dan wel de betreffende ziekte zal ontwikkelen.

Voorbeelden

Hemofilie A en B en de ziekte van Duchenne zijn voorbeelden van X-gebonden afwijkingen die alleen bij jongetjes tot uiting komen. Ook kleurenblindheid kan veroorzaakt worden door een afwijking op het X-chromosoom, reden waarom veel meer mannen dan vrouwen kleurenblindheid hebben.

Hieronder een lijst van aandoeningen die veroorzaakt kunnen worden door aandoeningen op het X-chromosoom:

- Het syndroom van Alport
- Het androgeen Ongevoeligheids Syndroom (AOS)
- Spierdystrofie van Becker
- Centronucleaire myopathie
- De ziekte van Charcot-Marie-Tooth
- Coffin-Lowry syndroom
- De ziekte van Duchenne
- De ziekte van Fabry
- Het fragiele X syndroom
- Glucose-6-fosfatase dehydrogenase deficiëntie

- Hemofilie A en B
- Incontinentia pigmenti
- Het syndroom van Lesch-Nyhan
- De ziekte van Menkes
- Myotubulaire myopathie
- X-gebonden niet-syndromale doofheid
- Ornithine transcarbamylase deficiëntie
- Het syndroom van Rett
- Spinale en bulbaire musculaire atrofie
- X-gebonden severe combined immunodeficiëntie (SCID)
- X-gebonden agammaglobulinemie
- X-gebonden sideroblastische anemie

Multiële allelen: vb. bloedgroepen

Van elk gen zijn meerdere uitvoeringen mogelijk. Elke uitvoering wordt een allel genoemd. Het begrip gen is dus een overkoepelende term voor alle mogelijke alternatieven.

Neem bijvoorbeeld het gen dat bepaalt of iemand al dan niet aan sikkelcelanemie zal lijden. Daarvan zijn er twee uitvoeringen: het allel "normaal" en het allel "sikkelcellen". Bij sikkelcelanemie zijn de rode bloedlichaampjes vervormd, waardoor ze onvoldoende zuurstof aan zich kunnen binden. In diploïde cellen zijn steeds twee allelen van elk gen aanwezig. Eén afkomstig van de vader en één afkomstig van de moeder. Heeft iemand twee keer het normale allel, dan zullen de bloedlichaampjes normaal zijn. Heeft iemand twee keer het allel voor sikkelcelanemie, dan zal dat individu misvormde rode bloedlichaampjes hebben en niet levensvatbaar zijn. Heeft iemand één normaal allel, met daarnaast het allel voor sikkelcelziekte, zal hij of zij licht misvormde rode bloedlichaampjes hebben en wel levensvatbaar zijn. Een neveneffect van die licht misvormde bloedcellen is trouwens dat deze mensen nauwelijks vatbaar zijn voor malaria. De malariaparasiet kan zich niet aan de misvormde bloedlichaampjes hechten.

Sommige genen hebben meer dan twee uitvoeringen: de zogenaamde multiële allelen. Een voorbeeld hiervan zijn de allelen die de bloedgroep bepalen. Het gen dat codeert voor de bloedgroep komt namelijk in drie vormen (lees allelen) voor: het allel voor bloedgroep A, het allel voor bloedgroep B en het allel voor bloedgroep O. De bepaling van de bloedgroep zelf gebeurt dan door een samenspel van de aanwezigheid van de twee allelen. Allel voor bloedgroep A samen met het allel voor bloedgroep B geeft bloedgroep AB. Komt het allel voor O tweemaal voor hebben we bloedgroep O. Komt het allel O samen met een van O verschillend allel voor dan hebben we de bloedgroep van dit tweede allel. Allel voor O en het allel voor B geeft bvb. bloedgroep B. Komt het allel A of allel B tweemaal voor dan hebben we bloedgroep A, respectievelijk B. Als een individu voor een bepaald gen twee gelijke allelen heeft, dan noemt men dit gen homozygoot. Als het twee verschillende allelen heeft, noemt men het gen heterozygoot. In het bovenstaande voorbeeld ziet men dat de heterozygote individuen meer overlevingskansen hebben dan de homozygote, omdat ze ongevoelig zijn voor malaria. Hierdoor zijn er veel heterozygote individuen in de populatie aanwezig.

Overkruising of 'crossing-over', centimorgan

Overkruising:

Er zijn verschillende soorten crossing-over:

Zonder crossing-over:

A B C
a b c

Enkelvoudige crossing-over:

2 chromosomen draaien 1 keer om elkaar heen. je krijgt:

A b c
a B C

Dit verschijnsel kan overal in het chromosoom plaatsvinden, dus kun je bijvoorbeeld ook krijgen:

A B c
a b C

Meervoudige crossing-over:

Dit is als chromosomen meer dan 1 keer om elkaar heen draaien:

A b C
a B c

Noot: de weergegeven stukjes chromosoom zijn maar een klein gedeelte van het geheel.

Centimorgan:

De morgan (M) is de eenheid van genetische recombinatiefrequentie.

Er zijn twee mogelijke manieren om de morgan op te vatten:

- o De morgan kan opgevat worden als een kans: een recombinatiefrequentie van 0 M duidt dan op een kans van 0 % dat de twee genen met elkaar zullen recombineren; een recombinatiefrequentie van 1 M duidt dan op een kans van 1 = 100 % dat de twee genen met elkaar zullen recombineren.
- o De morgan kan ook worden opgevat als een afstandsmaat tussen twee genen op één chromosoom: een recombinatiefrequentie van 0 M duidt er dan op dat de afstand tussen twee genen minimaal is, m.a.w. de twee genen zijn het zelfde gen (en de kans dat ze zullen recombineren is dus 0 %); een recombinatiefrequentie van 1 M duidt er dan op dat de twee genen zich op een maximale afstand van elkaar bevinden, m.a.w. ze bevinden zich elk aan de andere kant van het chromosoom (en de kans dat ze zullen recombineren is dus 100 %).

Omdat de morgan een zeer grote eenheid is (alle mogelijke waarden bevinden zich tussen 0 M en 1 M), wordt vaak de centimorgan (cM) gebruikt. 1 cM komt dan overeen met een recombinatiefrequentie van 1 %. Alle genen op één chromosoom worden genummerd: zij krijgen een locus toegewezen. Deze locus duidt op de afstand (in cM) tot het eerste gen op het chromosoom of de recombinatiefrequentie (in cM) met betrekking tot het eerste gen. De waarde dezer loci bevinden zich dus altijd tussen 0 en 100.

Wenst men de recombinatiefrequentie te berekenen tussen twee genen dan past men volgende formule toe:

De morgan werd genoemd naar de geneticus Thomas Hunt Morgan, door zijn leerling Alfred Henry Sturtevant.

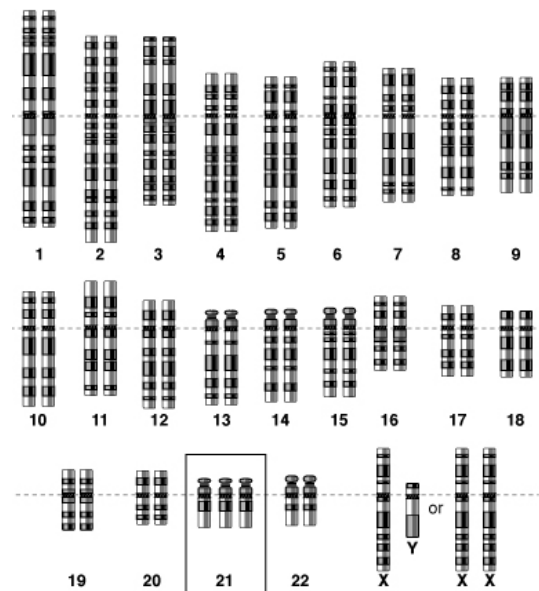
Karyogram

Het karyotype of karyogram van een organisme is een afbeelding van de chromosomen, zoals deze tijdens een bepaald stadium van de celdeling te zien zijn onder een microscoop. Door dit karyogram of karyotype te bestuderen, kunnen grotere chromosoom-afwijkingen (bijvoorbeeld aantal of vorm van de chromosomen) gevonden worden.

Het vervaardigen van het karyogram

De chromosomen kunnen het best bestudeerd worden tijdens een bepaald moment van de celdeling, wanneer de chromosomen verdubbeld zijn en alleen nog bij de centromeer aan elkaar vastzitten. Om dit te bereiken worden meestal witte bloedcellen gekweekt en gestimuleerd om zich te delen. Door chemische bewerkingen worden de celkernen van de delende cellen geïsoleerd. Een hypotone oplossing zorgt ervoor, dat de celkern opzwelt en openbarst, waardoor de chromosomen mooi verspreid gaan liggen, zodat ze te bestuderen zullen zijn. Kleuringen met bijvoorbeeld acridine zorgen voor een typerend bandenpatroon op elk chromosoom. Een behandeling met fluoriserende markers (FISH) zorgt ervoor dat de chromosomen van elkaar te onderscheiden zijn (elk chromosoom kan zijn eigen kleur krijgen).

Met de computer of handmatig worden de afgebeelde chromosomen vervolgens gerangschikt naar grootte. De nummering van de chromosomenparen loopt van groot naar klein. Bij mensen zijn er 22 paren "gewone" chromosomen (autosomen) en één paar geslachtschromosomen. Bij andere diersoorten gaat het meestal ook om meerdere paren autosomen en één of twee geslachtschromosomen.



Weergave in een formule

De term karyotype wordt daarnaast ook gebruikt voor de zeer kort opgeschreven formule die beschrijft hoe bij een bepaald individu het karyogram eruit zag. De formule drukt het aantal chromosomen uit en kan ook eventuele afwijkingen weergeven. Bij mensen zijn de normale karyogrammen [46, XX] voor een vrouw en [46, XY] voor een man. Deze geven aan dat een mens 46 chromosomen (23 paar) in elke cel heeft, en dat de geslachtschromosomen bij een vrouw twee X-chromosomen zijn, en bij een man een X en een Y-chromosoom. Een vrouw met het syndroom van Down heeft [47, XX, +21] (47 chromosomen met nummer 21 in drievoud aanwezig, etc.)

Het karyotype kan daarnaast ook uitgedrukt worden in een formule als $2n=46$ (bij een diploïde aantal chromosomen), of bijvoorbeeld $4n=102$ (bij een polyploïde aantal chromosomen). Ook wordt meestal het aantal chromosomale armen (fundamental number, FN) gegeven, bijvoorbeeld $FN=56$, of het autosomale aantal, FN_a .

Daltonisme, hemofilie als voorbeelden van X-chromosoom gebonden genen bij de mens

Daltonisme:

Gehele of gedeeltelijke kleurenblindheid of daltonisme is het niet volledig normaal waarnemen van kleuren. 'Kleurenzwakte', minder goed kunnen onderscheiden, komt meer voor dan 'echte' kleurenblindheid waarbij één van de drie kleurwaarnemingssystemen helemaal is uitgevallen. Meestal treedt kleurenblindheid op als één of meer van de drie typen kegeltjes, die naast de staafjes een van de twee soorten lichtgevoelige cellen in het netvlies zijn, niet goed of helemaal niet werken. Kleurenblindheid is meestal een geslachtsgebonden erfelijke aandoening, hoewel er ook verworven vormen bestaan, meestal door intoxicaties, soms met bepaalde geneesmiddelen. Zie ook kleurenzien.

De drie soorten kegeltjes hebben normaal gesproken hun grootste gevoeligheid in respectievelijk het rode, het groene en het blauwe golflengtegebied. De eerste twee soorten kegeltjes liggen echter ten opzicht van de blauw-gevoelige kegeltjes met hun gevoeligheidsmaximum niet ver uit elkaar.

Het kleurenzien is in de praktijk het meest gestoord door minder goed werkende 'rode' of 'groene' kegeltjes (protanomalie en deutanomalie, vooral de laatste). Beide vormen leiden tot moeilijkheden bij het waarnemen van verschillen tussen rood en groen en worden samen gevat onder de term rood-groen kleurenblindheid. Bij protanopie en deutanopie is de functie van de 'rode' resp. de 'groene' kegeltjes zelfs helemaal afwezig. De blauw waarnemende kegeltjes zijn veel minder vaak aangedaan (tritanomalie of tritanopie). Er zijn binnen de verschillende afwijkingen weer verschillende oorzaken mogelijk, zoals ontbreken van bepaalde soorten kegeltjes, minder voorkomen, of gevuld zijn met een niet goed werkend pigment. Behalve met de kegeltjes kan er ook iets mis zijn met de oogzenuw of kunnen de lichtdoorlatende onderdelen van het oog (vooral de ooglenzen) een kleurzwem veroorzaken, vooral bij sommige soorten staar. Al met al is 'kleurenblindheid' dus eigenlijk een verzamelnaam voor een heel scala aan verschillende afwijkingen.

Bij de meest voorkomende vorm, rood-groen kleurenblindheid, kan de aangedane persoon niet of niet goed onderscheid maken tussen rood- en groentinten. Dit is niet zeldzaam: ongeveer één op de twintig mannen heeft het. De meest voorkomende stoornis is hier deutanomalie. Onvermogen rood te zien (1% van de mannen) of verminderd vermogen rood te zien (nog eens 1% van de mannen) komt minder voor.

Test

- o De Ishihara-test gaat de kleurenblindheid na aan de hand van een schijf met gekleurde bolletjes. De proefpersoon moet zeggen welke cijfers er in het bolletjespatroon verborgen zitten. Doordat de proefpersoon al of niet het verschil ziet tussen de gebruikte kleuren, kan hij al of niet de verborgen patronen onderscheiden.

Rood-groen kleurenblindheid komt het meest bij mannen voor, omdat de betrokken genen op het X-chromosoom liggen. In tegenstelling tot mannen, hebben vrouwen twee X-chromosomen, zodat de recessieve afwijking kleurenblindheid bij vrouwen alléén voorkomt als beide X-chromosomen het afwijkende gen bezitten. De goede werking van de 'blauwe' kegeltjes wordt echter bepaald door een gen op chromosoom 7, waarvan mannen en vrouwen er even veel hebben, zodat geel-blauw-kleurenblindheid bij mannen en vrouwen even veel (dwz. weinig) voorkomt.

Het verschijnsel kleurenblindheid (of Daltonisme) wordt voor het eerst beschreven door John Dalton (1766-1844). Dalton was een groot wetenschapper uit de 18de eeuw die bekend is geworden door het opstellen van de atoomtheorie (alle elementen bestaan uit kleine onverwoestbare deeltjes) en zijn werk over gasdruk (Dalton's wet). Op 31 oktober 1794 geeft hij aan de Manchester Literary and Philosophical Society een lezing over kleurenblindheid vanuit zijn eigen ervaringen en bevindingen; Dalton was namelijk zelf ook kleurenblind. De lezing resulteerde in zijn eerste wetenschappelijke publicatie (1798): Extraordinary facts relating to the vision of colors. Enkele jaren later, in 1802, wordt het idee dat er 3 'mechanismen' zijn om kleuren te zien (de Young-Helmholtz theorie) gepubliceerd. Het eerste 'mechanisme' is het meest gevoelig voor rood, de tweede voor groen en de laatste voor blauw/voilet.

Tijdens de lezing verklaard Dalton zijn kleurenblindheid als gevolg van een blauwe verkleuring van het glasachtig lichaam, die selectief het rood-groene licht eruit absorbeerde. Overtuigd van zijn eigen verklaring gaf Dalton de instructies dat na zijn dood zijn ogen uit het hoofd te halen en te bekijken. Van een blauwe verkleuring echter was niks te vinden. De verklaring die toen werd gegeven, ging uit dat het kleurenzienende deel van de hersenen niet goed was ontwikkeld. Een latere DNA analyse geeft aan dat hij zeer waarschijnlijk deutanopie had.

In 1845 beschrijft de Britse arts P. Earl dat kleurenblindheid een erfelijke afwijking is door vijf generaties van zijn eigen familie te onderzoeken. De Zwitserse Horner, die studie doet naar het oog (ophthalmologie), wijst in de 1870er jaren er voor het eerst op dat kleurenblindheid weleens een erfelijke afwijking kan zijn die via een vast patroon wordt doorgegeven. E. B. Wilson, die studie doet naar de cel (cytologie), stelt in 1911 dat het vaste patroon van Horner kan worden verklaard door aan te nemen dat kleurenblindheid een X-chromosomaal gelinkte afwijking is. Dit wordt later ook bewezen.

De Zwitserse oogarts L. Verre stelt in 1888 dat het zien van kleuren in een apart gedeelte van de hersenen plaats vindt: het zogenaamde kleurencentrum. In die tijd ging dit lijnrecht tegen de heersende veronderstelling in: er was 1 deel in de hersenen waarbij zien en het zien van kleuren op hetzelfde moment gebeurde. In 1957 toont fysioloog E. Landman inderdaad aan dat de hersenen verantwoordelijk zijn voor het 'zien' van kleuren. Ongeveer 20 jaar later zijn technieken beschikbaar om aan te tonen waar het zien van kleuren in de hersenen gebeurt. A. en H. Damasio bepalen met grote precisie dat 'beelden' worden gevormd op locatie V1 in de hersenen en door locatie V4 van kleur worden voorzien. Locatie V5 geeft ruimtelijk- en bewegingsinformatie aan de beelden. Sinds Dalton is de wetenschap enorm gegroeid en de kennis over het waarnemen van kleuren ook. Het is bijna tot in de details bekend hoe het zien van kleuren tot stand komt en welke afwijkingen kunnen voorkomen. Met moleculair genetische methoden is het nu mogelijk om de oorzaak van de afwijkingen te vinden, waarmee de gevolgen voor het zien van kleuren kunnen worden verklaard. Op deze wijze heeft ophthalmoloog J. Nathans in 1986 bepaald dat het rode en groene fotopigment voor 96% op elkaar lijken. Het blauwe fotopigment vertoont voor 41% gelijkenis met het rode en groene fotopigment.

Kleurenblindheid kan in het dagelijks leven hinderlijk zijn en iemand beletten bepaalde beroepen uit te oefenen, zoals schilder, fotograaf, modeontwerper, kleuterschoolleraar, binnenhuisarchitect, industrieel ontwerper, treinmachinist en politieagent. Ook bijv. elektriciens die verschillend gekleurde draadjes moeten kunnen onderscheiden kunnen in moeilijkheden komen. De oude kleurcodering voor lichtnetbedrading gebruikte groen - rood - grijs voor fase - nul - aarde, waardoor een kleurenblinde elektricien de eerste twee heel makkelijk verwisselt, vandaar dat tegenwoordig bruin - blauw - geel/groen gebruikt wordt. Voor gevaarstekens en verkeerslichten is het onderscheiden van de kleur rood belangrijk. Jaren geleden heeft men bij verkeerslichten de kleur rood iets naar het violet verschoven en de kleur groen iets naar het blauw. Daardoor zijn ze voor mensen met kleurenblindheid wat makkelijker te onderscheiden. Natuurlijk helpt ook de vaste positie (rood bovenaan) bij het waarnemen. Een interessante overweging is dat deze erfelijke afwijking, die toch relatief vaak voorkomt, kennelijk evolutionair gezien niet leidt tot een geringere voortplantingskans, anders was de afwijking allang nagenoeg uit de populatie verdwenen. Wellicht hebben kleurenzwakke en kleurenblinde personen een compenserend voordeel, bijvoorbeeld het meer letten op patronen dan kleuren wat soms nuttig kan zijn, maar dit blijven speculaties. In de Tweede Wereldoorlog vlogen kleurenblinden mee in verkenningsvliegtuigen om door de (voor hen juist niet) misleidend gekleurde camouflagenetten heen te kijken en op de vorm van verborgen tanks en kanonnen te letten. Veel zoogdieren (b.v. honden) hebben ook een duidelijk minder gedifferentieerde kleurwaarneming dan mensen, omdat ze van nature maar twee in plaats van drie soorten kegeltjes hebben. Veel vogels hebben er daarentegen zelfs vier. Insecten kunnen rood vaak niet, maar ultraviolet vaak weer wel waarnemen.

Hemofilie:

Hemofilie (ook wel bloederziekte genoemd) is een erfelijke stoornis in de bloedstolling (ICD-10 D66, D67, D68.0, D68.1). Het bloed kan niet goed stollen omdat er een bepaalde stollingsfactor in het bloed ontbreekt. Er zijn twee typen hemofilie. Bij hemofilie A heeft de patiënt onvoldoende factor VIII; wanneer er te weinig factor IX is, spreken we van hemofilie B. Hemofilie komt het meest voor bij mannen omdat de productie van factor VIII en IX worden geregeld door een gen op het X-chromosoom. Indien er sprake is van een tekort van een van de andere stollingsfactoren, hebben we het niet over hemofilie maar over een ander stollingsprobleem. Hemofilie is een tamelijk zeldzame ziekte, ongeveer 1 op de 10.000 mensen heeft hemofilie. Hemofilie A komt het meest voor (80%).

Hemofilie komt zowel bij mannen als vrouwen voor en er zijn meer dan 2 types want ook factor VII kan ontbreken.

Bij hemofilie blijft de patiënt bij (onderhuidse) verwonding langer nabloeden dan mensen zonder hemofilie, ook bij een relatief klein ongeval zoals een sneetje of een bloedneus. Blauwe plekken of hematomen kunnen al het gevolg zijn van een niet al te ernstig trauma. Het duurt bovendien lang voor een blauwe plek bij iemand met hemofilie verdwenen is. Als deze ziekte onbehandeld blijft, kan bloedarmoede ontstaan en hemofilie kan indirect zelfs leiden tot de dood. Bijzonder schadelijk zijn bloedingen in het hoofd en in de gewrichten (vooral enkels, knieën, schouders en heup). Als die onbehandeld blijven, kunnen ze leiden tot blijvende invaliditeit. De inwendige bloedingen zijn zeer pijnlijk.

Een wijdverbreid misverstand over hemofilie is dat een sneetje al zou kunnen leiden tot doodbloeden. Weliswaar kan het dagen duren voor een kleine wond in de huid helemaal dicht is, wat vrij onhandig is, maar uiteindelijk

zal het bloed wel stollen zonder al teveel bloedverlies.

Er zijn verschillende gradaties te onderscheiden: ernstige hemofilie waarbij al bloedingen spontaan kunnen ontstaan; matige hemofilie waarbij bloedingen meestal ontstaan na een duidelijke aanleiding en milde hemofilie waarbij bloedingen meestal alleen ontstaan na een ernstig ongeluk of een operatie.

Hemofilie wordt over het algemeen veroorzaakt door een mutatie in een gen dat codeert voor een van de stollingsfactoren. Hemofilie kent een geslachtsgebonden recessieve overerving. Aangezien het hemofilie gen zich op het X-chromosoom bevindt komt de aandoening het meest voor bij mannen. De aandoening komt bij vrouwen pas aan het licht als beide X-chromosomen een gemuteerd gen bevatten, of als het X-chromosoom met het gemuteerde gen het andere X-chromosoom uitschakelt. Dit komt slechts sporadisch voor.

Hemofilie is tegenwoordig redelijk goed te behandelen. De ontbrekende stollingsfactoren worden dan regelmatig als injectie toegediend zodat bloedingen worden voorkomen. Indien er toch een bloeding optreedt, kan die met dezelfde stollingsfactoren worden gestopt. De behandeling kan wel veel bijwerkingen met zich meebrengen zoals de vorming van antistoffen. Dat maakt de behandeling moeilijker maar in de meeste gevallen niet onmogelijk. Een goede behandeling staat of valt met de beschikbaarheid van de benodigde stollingsfactoren.

Hemofilie is als bloederziekte al eeuwen bekend. Pas sinds 1964 is hemofilie met stollingsmiddelen te behandelen. De bekendste moderne stollingsmiddelen zijn Feiba, Factor VIII en varkensplasma. Zij zorgen er alle voor dat er - tijdelijk - voldoende stollingsmiddel in het bloed van de patiënt aanwezig is, zodat bijvoorbeeld bij een operatie een normale stollingsgradatie kan worden bereikt.

Opereren bij hemofiliepatiënten kan lastig zijn doordat het lichaam na verloop van tijd immuun kan worden voor een stollingsmiddel. Een relatief eenvoudig ongeluk, zoals een gebroken heup na een val, kan daarom al een grote uitdaging zijn; Er moet immers voldoende stollingsmiddel toegediend worden om eventuele inwendige bloedingen te stoppen, waarna het nog maar de vraag is of het lichaam nog meer stollingsmiddel opneemt voor een eventueel daaropvolgende operatie. In meerdere Europese koninklijke families komt hemofilie voor.

Koningin Victoria van Engeland droeg het (recessieve) allel over aan haar zoon Leopold en aan twee van haar dochters: Alice en Beatrice. Alice droeg het gen via haar dochter Alexandra, de latere tsarina van Rusland, over aan haar kleinzoon de tsarevitch Aleksej. Hij was wellicht de beroemdste hemofiliepatiënt. Om zijn aandoening te genezen schakelden zijn ouders, Nicolaas II van Rusland en Alexandra Fjodorovna, de gebedsgenezer Raspoetin in. Via Beatrice kwam de ziekte in het Spaanse koningshuis terecht. Op dit moment zijn er geen leden van Europese vorstenhuizen bekend met hemofilie.

Stamboomonderzoek

Genealogie, sibbekunde of stamboomonderzoek is een discipline van de geschiedkunde die zich bezighoudt met voorouderonderzoek dan wel de afstamming van de familienaam.

Het beoefenen van genealogie is duidelijk een zeer aantrekkelijke bezigheid, gezien de groeiende populariteit van deze vrijetijdsbesteding.

Achternamen kunnen op verschillende manieren tot stand zijn gekomen : de naam kan betrekking hebben op de voornaam van een van de ouders, schoonouders of grootouders, dit heet een patroniem. Een voorbeeld hiervan is Willem Janszoon, afgekort tot Willem Jans. De achternaam kan ook verband houden met de aardrijkskundige plek waar men vandaan komt (toponiem), bijvoorbeeld Jan van Boxmeer (van de plaats Boxmeer), maar ook Piet van de Ven (uit een veengebied) of Van de(r) Wijst (afkomstig van wijstgronden). In Oost-Nederland, met name in Twente en de Achterhoek, komt een speciale vorm van toponiemen voor: boerderijnamen. Mensen noemden zich naar de boerderij waarin ze woonden en konden dus wisselende achternamen hebben.

Door verschrijvingen van ambtenaren en geestelijken zijn vele achternamen in de loop van de tijd veranderd. Verbruggen naast Vanbrugge of Van Brugge komen voor, zodat het uitzoeken van dergelijke familienamen een hele klus kan worden. Daarentegen kwam het fenomeen vernoemen vroeger zeer vaak voor, zodat een bepaalde voornaam of een kleine variatie daarop regelmatig weer bij de nakomelingen werd toegepast wat weer enigszins houvast biedt.

Onder het regime van Napoleon werd het verplicht een achternaam te voeren vanwege de invoering van de burgerlijke stand. Dit kan voor een genealogisch onderzoeker problemen opleveren, omdat een familie ineens van achternaam veranderd kon zijn. Het opgeven van een achternaam werd overigens niet altijd even serieus genomen, wat in onze ogen redelijk vreemde achternamen heeft opgeleverd.

De meeste genealogen kiezen voor een bepaald soort onderzoek. Er zijn vier hoofdvormen te onderscheiden:

- Stamreeks: rechtstreekse voorouders in mannelijke lijn
- Kwartierstaat: alle voorouders in mannelijke en vrouwelijke lijn

- Genealogie: nakomelingen in mannelijke lijn

Parenteel: alle nakomelingen in mannelijke en vrouwelijke lijn.

Er is dus ook een beperkte betekenis van het woord genealogie: een overzicht van nakomelingen in mannelijke lijn.

Om genealogisch onderzoek te kunnen doen zijn historische bronnen nodig. In genealogisch onderzoek zijn deze bronnen bijvoorbeeld:

- Persoonlijke gegevens
- Persoonskaarten en persoonslijsten
- Archieven van de Burgerlijke stand
- Bevolkingsregisters
- Memories van successie
- Notariële archieven
- Doop-, trouw- en begraafregisters (kerkelijke administratie)
- Schepenbankarchieven

Overigens kan geconstateerd worden dat de verzamelde gegevens interessanter worden naarmate deze aangevuld kunnen worden met persoonlijke verhalen, wat voor meer dimensie zorgt.

Om de mogelijke relatie tussen personen te bepalen of te bevestigen heeft men momenteel de hulp van DNA-onderzoek. Het DNA van personen afkomstig van dezelfde voorouders zal meer onderlinge gelijkenis vertonen dan het DNA van niet verwante personen. Het mitochondriaal DNA wordt enkel doorgegeven via de moeder en is dus een bron om de afkomst via maternale weg te onderzoeken. Het Y-chromosoom is DNA dat enkel via paternale weg wordt doorgegeven.

Zodra men genealogische gegevens heeft verzameld door middel van vragen stellen aan familieleden, zoeken naar bewaard gebleven documenten en/of foto's en de verhalen daarachter, het bezoeken van archieven, hetzij fysiek of op internet, moeten deze gegevens overzichtelijk worden gemaakt. Hierdoor wordt de samenhang tussen de verschillende namen zichtbaar, en tegelijk waar zich lacunes bevinden die ingevuld dienen te worden. Dit kan natuurlijk door het gebruik van pen en papier, maar het gebruik van een computer heeft ook op dit gebied zijn intrede gedaan. Overigens leent de computer zich bij uitstek voor verwerking van grote aantallen gegevens.

Om het uitwisselen van gegevens welke zijn gemaakt met genealogische software te vereenvoudigen is een standaard bestandsformaat ontwikkeld, gedcom geheten (bestandsextensie : .ged). Er is een ruime keuze aan genealogische software beschikbaar, uiteraard in het Engels maar zeker ook in het Nederlands, zowel betaald als gratis, van heel eenvoudig tot zeer complex. Aldfaer is een gratis programma in het Nederlands.

Na het samenstellen van de gegevens volgt vaak de wens de bevindingen publiek te maken, hetzij in druk hetzij op internet. Er zijn drukkerijen te vinden die zich specialiseren in kleine uitgaven, waar men familieboeken kan laten drukken. Maar de meest voorkomende vorm van publicatie sinds de opmars van computers en internet is natuurlijk de homepage / website, zowel vanuit een organisatie of archief alsook de persoonlijke homepages. Hieruit vloeide weer voort de noodzaak tot het maken van overzichts-sites, portals en speciale zoekmachines uitsluitend voor het toegankelijk maken van de vele genealogische gegevens.

Gevolgen van afwijkingen in chromosomen en in het genoom

Afwijkingen in chromosomen:

Een chromosomale afwijking is in het algemeen een afwijking in het chromosomenpatroon. Zodra zich een chromosomale afwijking voordoet bestaat er een verandering in de genetische aanleg van het individu. Chromosomale afwijkingen kunnen zowel de structuur van een chromosoom betreffen als het totale aantal chromosomen. Structuurveranderingen kunnen onder het microscoop zichtbaar zijn, maar dit is niet altijd het geval. Het is mogelijk dat de afwijking zichtbaar is als een verandering van de vorm of grootte van een chromosoom, doch in dat geval is de afwijking kennelijk aanzienlijk; De genen, die in een bepaalde volgorde op het chromosoom behoren te liggen, bestaan ieder echter maar een zeer klein deel van het chromosoom. Zou er dus één gen wegvallen dan kan dit onzichtbaar zijn, is de verandering van vorm of afmeting zodanig dat hij onder het microscoop te zien is dan zullen er meerdere genen betrokken zijn.

Veranderingen in het normale aantal zijn onmiddellijk zichtbaar bij microscopisch onderzoek. Er kunnen zowel teveel als te weinig chromosomen aanwezig zijn. In beide gevallen ontstaan duidelijke ziektebeelden, zo is er bij mongolisme één chromosoom teveel.

In het normale individu, dat over een dubbel stel chromosomen beschikt, kan de chromosomale afwijking door de aanwezigheid van het andere normale chromosoom geheel of gedeeltelijk worden onderdrukt. De geslachtscellen bevatten echter één enkel stel chromosomen, en hier zal de afwijking vaak onmiddellijke gevolgen hebben. In het algemeen komt dit erop neer dat ernstige chromosomale afwijkingen onvruchtbaarheid tot gevolg hebben: de geslachtscel is niet in staat zich te ontwikkelen tot een levensvatbaar individu. Vele zeer vroege miskramen zijn het gevolg van chromosomale afwijkingen. Zodra de chromosomale afwijking echter niet onverenigbaar is met het leven leidt hij tot het ontstaan van erfelijke afwijkingen.

Doordat man en vrouw in één chromosoom van elkaar verschillen bestaan er zogenaamde geslachtsgebonden afwijkingen. Zo is kleurenblindheid veel frequenter bij mannen dan bij vrouwen.

Afwijkingen in het genoom:

De verzameling van alle genen van een organisme noemt men het genoom. Het genoom beschrijft aldus de combinatie van alle erfelijke factoren, het legt het genotype voor alle eigenschappen vast. De wetenschap die het genoom bestudeert, noemen we genomics(omics). Bij eukaryotische cellen bestaat het genoom uit (+/-30.000) genen op de lineaire chromosomen. Daarnaast komt er ook mtDNA voor in de mitochondriën, die buiten de celkern liggen en die alleen via de moeder overerven. Het gegeven van maternale (moederlijke) overerving van mtDNA wordt gebruikt in de genografie om de verspreiding van onze voorouders (of eigenlijk de voormoeders) in de prehistorie in kaart te brengen. Ook in de chloroplasten (bladgroenkorrels) van planten komt DNA voor dat eveneens alleen via de moeder overerft.

Eukaryoten bevatten voor een groot deel DNA dat niet coderend is; zo'n stuk heet een intron of 'junk'-DNA. De betekenis van dit junk-DNA is nog niet duidelijk, maar lijkt wel een functie te hebben bij het decoderen. Bij prokaryotische cellen liggen de genen op circulaire plasmiden, en is het meeste DNA wel coderend.

In een diploïde cel van een eukaryoot komen twee paar chromosomen en dus twee genomen voor. Bij een autoploïde cel zijn de paren chromosomen (genomen) hetzelfde en bij een alloploïde cel zijn deze verschillend van elkaar.

Tegenover het genotype staat het fenotype: de uiterlijke verschijning van het organisme.

Basisinzicht in genetische manipulatie door de mens

Genetische manipulatie (doorgaans in negatieve context) of genetische modificatie (doorgaans in positieve context), (GM) is het door de mens handmatig en gericht veranderen van de genen van een organisme en is een onderdeel van de gentechnologie. Het begrip GM dient onderscheiden te worden van de klassieke wijze van het kruisen van gewassen of dieren. Informatie over de klassieke wijze van verandering van de genen van organismen is te vinden in de artikelen over domesticatie en veredeling (o.a. mutatieveredeling en hybrideveredeling).

De engere betekenis van het begrip betreft uitsluitend het aanbrengen van genetische aanpassingen zonder uitsluitend gebruik te maken van het normale/natuurlijke voortplantingsproces van het organisme. Hierbij is sprake van verandering van één of meerdere genen in een cel. Dit komt neer op een vorm van biologisch knip- en plakwerk, een stukje DNA wordt met behulp van een bacterie (bij tweezaadlobbigen) of een met een goudlaagje bedekt minuscule kogeltje (bij eenzaadlobbigen) of met behulp van een virus of met andere technieken overgebracht van het ene naar het andere organisme.

Het klonen als bijzondere vorm van genetische manipulatie wordt in dit artikel buiten beschouwing gelaten.

Het begin van de genetische manipulatie startte met de ontdekking in 1974 dat de kroongalbacterie *Agrobacterium tumefaciens* een DNA-stukje van een plasmide overdroeg naar het plantengenoom van zijn gastheer en dat dit stukje DNA de plant dan aanzette tot de vorming van kroongallen op de wortels.

Vanaf 1983 is het mogelijk om gewenste genen bij *Agrobacterium tumefaciens* in te brengen en deze zo in het genoom van de plant te krijgen.

In 1994 werd het eerste genetisch gemanipuleerde voedsel in de V.S. op de markt gebracht. Het betrof het ggo-tomatenras 'Flavr Savr' met een langere houdbaarheid dan de toenmalig bestaande rassen. Twee jaar later werd zowel in de V.S. als in Engeland ggo-tomatenpuree geïntroduceerd.

Organismen die ontstaan zijn door genetische manipulatie worden ggo (genetisch gewijzigd organisme) of gmo (genetically modified organism) genoemd. Tegenwoordig wordt hiervoor ook wel het begrip transgeen organisme gebruikt. Een spraakmakend voorbeeld van genetisch gemodificeerde dieren was de stier Herman.

Vooral bij de productiegewassen maïs, katoen, soja en koolzaad heeft de genetische modificatie een grote vlucht genomen.

De genetische code van alle organismen is hetzelfde: een gen dat in het ene organisme codeert voor een bepaald eiwit, codeert in een ander organisme voor eenzelfde eiwit. De hele biologische natuur hanteert dezelfde genetische code. Hierdoor is het in principe mogelijk om erfelijke eigenschappen van een soort naar een andere soort over te brengen. Het overbrengen van een eigenschap van de ene soort naar een andere soort noemt men transgenese. Als het gaat om soorteigen DNA spreekt men van cisgenese.

Genetische manipulatie vindt plaats op het niveau van een enkele cel. Het gewenste gen (in de vorm van DNA) wordt uit een organisme gehaald en met behulp van de polymerase-kettingreactie vermenigvuldigd (gekopieerd).

- o Gentherapie: Bij de toepassing van de gentherapie worden voor het overbrengen van het DNA virussen of liposomen gebruikt.
- o Tweezaadlobbige planten: hierbij wordt het DNA aan de bacterie *Agrobacterium* toegevoegd, die het DNA opneemt in een plasmide (een plasmide is een cirkelvormig stukje DNA). Deze bacteriën worden dan weer toegevoegd aan een oplossing van losse cellen of op bladponsjes van het doel-organisme.
- o Eenzaadlobbige planten: Het DNA wordt op minuscule, met goud bedekte kogeltjes aangebracht en met een speciaal pistool in het doelorganisme geschoten.
- o In principe kunnen ook virussen die, anders dan de meeste virussen, hun genetische informatie in dubbelstrengs DNA hebben opgeslagen, voor de overdracht gebruikt worden. Deze methode is echter nog in ontwikkeling.

Er zijn verschillende methoden om te bevorderen dat het DNA in het genoom van de cellen wordt opgenomen.

De behandeling wordt meestal op een zeer groot aantal cellen uitgevoerd en heeft per cel maar een geringe slaagkans. Als het bij een of meer cellen is gelukt, is het daarna zaak om die cellen te selecteren waarbij de behandeling geslaagd is en deze verder te kweken en tot plantjes te laten uitgroeien. Dergelijke technieken om uit een enkele cel een plant op te kweken zijn inmiddels in veel laboratoria routine.

Er is een aantal toepassingen van genetische manipulatie. De belangrijkste daarvan zijn gentherapie, voor de voedselproductie en voor de productie van medicijnen.

Gentherapie

Gentherapie is een behandeling om erfelijke aandoeningen te genezen. Bij erfelijke aandoeningen is er sprake van een afwijkend of ontbrekend gen dat ziekteverschijnselen veroorzaakt. Bij gentherapie wordt een gezond gen in de lichaamscellen van de patiënt ingebracht. Het is niet altijd nodig dat dat in alle lichaamscellen gebeurt -dat

zou gentherapie nagenoeg onmogelijk maken; bij de behandeling van bijvoorbeeld hemofilie is het voldoende om de cellen die bepaalde stollingsfactoren aanmaken te genezen. Een probleem bij deze vorm van behandeling is dat cellen die een bepaald groot molecuul aanmaken dat voor de patiënt niet lichaamseigen is meestal een afweerreactie zullen oproepen en worden vernietigd. Er zijn wereldwijd nog maar een paar zeer specifieke en zeldzame gevallen waarin gentherapie bij mensen ooit enig succes heeft gehad. Ook zijn er gevallen waarin de patiënt aan de behandeling overleed.

Voedselproductie

Planten

Van een aantal gewassen bestaan varianten die door genetische manipulatie zijn aangepast. De aanpassing is bedoeld om de rassen resistent te maken tegen ziekten of tegen bepaalde bestrijdingsmiddelen, of soms om extra voedingsstoffen te bevatten of onder slechtere omstandigheden te kunnen groeien.

Golden rice (Gouden rijst) is een variant van rijst die bètacaroteen bevat, een stof die in het lichaam wordt omgezet tot vitamine A. Dit gewas is bedoeld om het tekort aan vitamine A in het voedselpakket in Derde-Wereldlanden te bestrijden, dat velen onnodig blind maakt. In 2005 is een nieuwe variant ontwikkeld die tot 23 keer meer beta-caroteen bevat dan de oorspronkelijke variant. Geen van beide vormen is op dit moment nog beschikbaar voor menselijke consumptie.

Veredelingsbedrijven hebben inmiddels een hele reeks genetisch gemodificeerde rassen gekweekt en op de markt gebracht. Zo zijn maïsassen resistent gemaakt tegen de Europese maïsboorder (*Ostrinia nubilalis*) en zijn rassen van maïs, katoen en koolzaad ongevoelig gemaakt voor bepaalde herbiciden. Ook bij suikerbieten zijn er inmiddels ook gmo-rassen met herbicidenresistentie. Hierdoor kunnen deze planten besproeid worden met die herbiciden waardoor concurrerende onkruiden wel, maar de te oogsten planten zelf niet te gronde gaan.

Bij tomaat zijn er ggo-rassen met vertraagde rijping en langere houdbaarheid.

Bij tabak wordt de mogelijkheid onderzocht van productie van geneesmiddelen tegen kanker.

Dieren

De AquAdvantage-zalm is gemaakt door een gen van een aal en het groeihormoon van een bepaalde zalm in de Atlantische zalm te zetten, waardoor deze ggo-zalm twee keer sneller groeit. Dat hij ook zes keer zo groot zou worden als een normale zalm is een fabeltje, de eindgrootte is dezelfde. Echter, wellicht het belangrijkste voordeel voor de industrie is dat de AquAdvantage-zalm ook onder koude omstandigheden blijft doorgroeien. Dit in tegenstelling tot niet gemodificeerde. Hierdoor kunnen gemodificeerde zalmen twee keer per jaar geoogst worden in plaats van slechts één keer. Ze hebben ook 30% minder voer nodig om hun oogstgewicht te bereiken. (Alle in Nederland voor consumptie gefokte kippen hebben ook een sterk verhoogde groeisnelheid. Dit effect is echter zonder genetische manipulatie door gericht fokken verkregen.)

In een Greenpeace rapport uit 2000 wordt een onderzoek, verricht aan de universiteit van Purdue aangehaald waarin gesteld wordt dat slechts enkele ontsnapte transgene zalmen al genoeg kunnen zijn om de hele plaatselijke wilde vispopulatie uit te roeien. Deze onderzoekers gebruikten echter een wiskundig simulatiemodel en deden geen onderzoek aan zalmen.

Micro-organismen

Transgene micro-organismen worden over de hele wereld gebruikt voor het produceren van verschillende stoffen, zoals antibiotica en citroenzuur. Ze worden hiervoor in grote fermentevaten gekweekt. Vele tientallen geneesmiddelen worden op deze manier al gemaakt. Voorbeelden zijn insuline en andere peptidehormonen zoals EPO, FSH en groeihormoon, TPA, cytokinen, interleukine, interferon, monoclonale antistoffen, stollingsfactoren en vaccins tegen o.a. hepatitis B en kinkhoest. Voor het verkrijgen van een lager alcoholpercentage in wijn worden er proeven gedaan met de ggo-gist met het glucose-oxidasegen afkomstig van de schimmel *Aspergillus niger*.

Geneesmiddelen

Vele geneesmiddelen worden via de recombinant-DNA-techniek met behulp van gist geproduceerd. Het genoom van de gist *Saccharomyces cerevisiae* was een van de eerste genomen van een levend wezen dat geheel bekend was. Gist is een veelgebruikte soort bij genetische experimenten.

De stier Herman, maar ook geiten en schapen zijn genetisch gemodificeerd voor het maken van bepaalde stoffen in hun melk voor medicinale doeleinden zoals het menselijke serumalbumine. (De stier Herman natuurlijk niet zelf, maar wel via zijn vrouwelijke nakomelingen).

Planten kunnen via genetische manipulatie worden gebruikt voor de productie van medicijnen. In de Verenigde Staten worden binnenkort deze planten geteeld en als eerste is een ggo van rijst voor dit doel nu toegelaten. In Nederland adviseert de Commissie genetische modificatie (Cogem) voedingsgewassen hiervoor niet te gebruiken in verband met risico's voor mens en dier.

Bestrijding van ongedierte en ziekten

Amerikaanse wetenschappers hebben een gen in een malariamug ingebracht dat een molecuul aanmaakt dat de levenscyclus van een malariaparasiet *Plasmodium sp* blokkeert. Door dit gen kan de parasiet niet meer in de speekselklieren van de ggo-mug komen. Het grote probleem is nu echter om de natuurlijke mug te laten verdringen door de genetisch gemodificeerde.

Er worden ook andere pogingen gedaan om insecten zoals de malariamug te bestrijden met gebruik van genetische manipulatie. Het idee is om mannetjes te kweken met een dominant dodelijk (letaal) gen dat alleen in vrouwtjes tot expressie komt. Grote hoeveelheden van zulke mannetjes worden dan losgelaten, zij zullen paren met de in het wild voorkomende vrouwtjes. Als resultaat zullen alle vrouwelijke nakomelingen van de wilde vrouwtjes overlijden voordat ze nageslacht produceren. Deze techniek is al lang bekend en is bij verscheidene soorten schadelijk vliegen al met succes toegepast, maar nog niet als de mannetjes genetisch gemodificeerd waren.

Proefdieren

Genetische manipulatie wordt ook gebruikt voor het aanpassen van dieren ten behoeve van onderzoek aan ziekten. Sinds de ontrafeling van het genoom van de mens en de muis is een groot aantal stammen van muizen gemaakt waarbij gericht een bepaald gen uitgeschakeld is (knock-out muizen) om te onderzoeken welke functie dit gen in het gezonde organisme vervult. Een voorbeeld is de kankermuis, een stam van laboratoriummuizen die speciaal ontwikkeld is om kanker te bestuderen. Deze muizen krijgen van nature vrijwel altijd kanker.

Overig

Sinds een aantal jaren zijn er genetisch gemanipuleerde aquariumvissen in de handel. Een bekend voorbeeld is de GloFish, een zebravis waar men een gen van koraaldieren heeft ingeplant waardoor het visje lichtgevend is geworden. De verkoop van dit visje is in Nederland verboden.

Het bedrijf Allerca werkt aan de ontwikkeling van een hypoallergene kat, om mensen die allergisch zijn voor katten toch de mogelijkheid te bieden om ze als huisdier te houden.

Er wordt gespeculeerd over gendoping, waarbij op vergelijkbare wijze als bij gentherapie, sporters in staat worden gesteld betere prestaties te leveren. Meer dan pure speculatie is dit voorlopig nog niet.

Potentiële voordelen

- o Een schoner milieu door een lager verbruik van gewasbeschermingsmiddelen en minder gifstoffen op groenten en fruit bij de consument.
- o Onder droge omstandigheden of op zoute gronden kunnen nu ook gewassen geteeld worden.
- o Op arme gronden of onder koude omstandigheden wordt het mogelijk voldoende hoge opbrengsten te behalen o.a. met behulp van stikstofbindende bacteriën en kouderesistente zonnebloemen (nog in de ontwikkelingsfase).
- o Redden van soorten (Zo wordt het voortbestaan van de bananenboom in Azië, Zuid-Amerika & Afrika bedreigd door 2 schimmelziektes (*Fusarium oxysporum* & *Mycosphaerella fijiensis*), door middel van genetische manipulatie kan de plant hiertegen resistent gemaakt worden en zo de soort redden).
- o Medicijnen en vaccins door planten in plaats van dieren laten produceren (nog in de ontwikkelingsfase).
- o Erfelijke afwijkingen genezen door middel van gentherapie.
- o Efficiënter telen van gewassen.
- o Het voedsel gezonder maken (b.v. de gouden rijst, zie boven)

- o Specifieke productie van bepaalde stoffen zoals bij de soja, koolzaad (oliesamenstelling) en zetmeelaardappel (100% amylopectine).

Volgens het National Center for Food and Agricultural Policy in Amerika gaven de ggo-gewassen koolzaad, maïs, katoen, papaja, squash en soja in 2003 een meeropbrengst van 2,3 miljard kg aan voedsel en vezels met een waarde van \$1,9 miljard en werd het pesticide verbruik verlaagd met 21 miljoen kg.

Potentiële nadelen

- o Onduidelijkheid over wat er met de soortvreemde genen gebeurt, in hoeverre deze genen zich verspreiden naar de natuurlijke populatie.
- o Onduidelijkheid over de gevolgen voor de biodiversiteit.
- o Onduidelijkheid over de voedselveiligheid door het optreden van nog onbekende effecten in de plant (voorbeeld: allergie bij soja).
- o Voedselveiligheid: verschillende gewassen (die desondanks toegelaten zijn voor consumptie) hebben bij dierproeven resultaten gegeven als orgaanschade en bloedingen.
- o Het ontstaan van 'super-onkruiden': tegen herbiciden resistente ggo-gewassen kunnen bij de buurman, of in het eigen veld met een ander gewas, moeilijker te bestrijden onkruiden worden. Dit zou zijn beschreven bij koolzaad.
- o Gif: zogenaamde "insectresistente" gewassen produceren veelal Bt gif, hetgeen schadelijk zou zijn gebleken voor o.a. bijen (honing) en lieveheersbeestjes. Onderzoek vond echter geen significante verschillen in andere dan plaaginsecten, waaronder (zevenstippelige lieveheersbeestjes) in velden met genetisch gemodificeerde gewassen. Het Bt-toxine bleek in laboratoriumexperimenten niet giftig voor bijen.
- o De oplossingen helpen niet om het probleem van de voedselproblematiek op te lossen, de problemen liggen elders.
- o Lagere opbrengsten dan voorspeld, misschien door inherente zwakte van de ggo gewassen.
- o Onomkeerbaarheid, als er later meer mis blijkt te zijn met de techniek.
- o Eigendomsrecht: ggo gewassen vallen onder patent-wetgeving (gewone planten onder kwekersrecht) waardoor de zaadbedrijven veel meer macht krijgen ten opzichte van de boeren.
- o GM gewassen maken de verbouw van gewassen duurder door de verplicht af te dragen licentiekosten.
- o De keuzevrijheid van de consument wordt aangetast, doordat ggo gewassen ook de gewone gewassen bestuiven en op den duur al het voedsel geëtiketteerd zal moeten worden als zijnde "ggo".
- o Mensen met allergieën worden misschien verder beperkt in hun mogelijkheden, doordat groente en fruit componenten van andere organismen kunnen gaan bevatten, en zelfs een incidenteel voorkomende besmetting kan al hinderlijk zijn.
- o De techniek kan een nieuw wapen worden voor terroristen. Het lijkt nog maar een kleine stap om dodelijke virussen voor mensen te creëren.

Sinds 2004 is het ook mogelijk om in de Europese Unie en dus ook in Nederland genetisch gemodificeerde rassen te verbouwen. Griekenland, Italië, Oostenrijk, Polen en Luxemburg weigeren echter nog steeds deze rassen toe te laten.

Van de verschillende toepassingen is het gebruik van genetische manipulatie in de voedselproductie volgens organisaties als Greenpeace en Friends of the Earth omstreden. De bezwaren die door deze organisaties worden ingebracht zijn al onder 'nadelen' opgenoemd. Greenpeace voert al jaren actie tegen gmo's en doet dit op een zeer emotionele manier met kreten als "Als een sluipmoordenaar neemt de gentechindustrie de wereld over", waarbij de objectieve bewijsvoering echter nogal achterblijft.

Sinds 2004 is het mogelijk om in de Europese Unie genetisch gemodificeerde rassen te verbouwen van o.a. aardappels, suikerbiet en maïs. In Nederland wordt door het bedrijfsleven aan een overeenkomst gewerkt, waarbij o.a. afstanden tussen velden met ggo-rassen en velden met traditionele rassen en bufferzones worden vastgesteld. Ook zal er een waarborgfonds voor schadegevallen worden ingesteld. Met name de biologische landbouw is bevreesd voor besmetting met materiaal van ggo's.

In Nederland is er sinds 2005 een verbod op de productie van genetisch gemodificeerde dieren voor sport en vermaak.

De Nederlandse Commissie Genetische Modificatie (COGEM) adviseert de overheid over allerlei toepassingen van genetische modificatie. In 2006 werden meer dan 20 gerichte adviezen gepubliceerd.

In Venezuela is het gebruik van genetische gemanipuleerde zaden verboden sinds april 2004.

Evolutie van de mens

De evolutie van de mens, het proces waardoor de moderne mens is ontstaan uit eerder levende primaten, is onderwerp van studie van veel verschillende wetenschappelijk disciplines. Fysische antropologie, antropologie en genetica zijn hierbij de belangrijkste. Het begrip mens, in de context van de menselijke evolutie, verwijst naar het geslacht Homo. De studies over de menselijke evolutie gaan meestal ook over andere hominiden, zoals de Australopithecus.

De moderne paleoantropologie begint in de negentiende eeuw met de ontdekking van de Neanderthaler (het eponieme skelet werd in 1856 gevonden, maar achteraf gezien waren er sinds 1830 er op andere plaatsen ook al eerdere vondsten gedaan), en met materiaal van de zogenoemde grotmens. Enige tijd werd gedacht dat mensen gelijk zouden zijn aan sommige grote mensapen, maar het idee van de biologische evolutie van soorten was in het algemeen nog niet aanvaard. Dit gebeurde pas na de publicatie van Charles Darwins De oorsprong der soorten in 1859. Hoewel Darwin in zijn eerste boek niet inging op de evolutie van de mens en niet meer over dit onderwerp schreef dan "licht zal schijnen op de oorsprong van de mens en zijn geschiedenis", waren de gevolgen voor zijn tijdgenoten duidelijk. Discussies tussen Thomas Huxley en Richard Owen spitsten zich toe op de menselijke evolutie. Huxley gaf overtuigend aan de overeenkomsten en verschillen tussen mensen en apen in zijn boek Evidence as to Man's Place in Nature (Aanwijzingen voor de plaats van de mens in de natuur) uit 1863. In dat jaar publiceerde Darwin zijn eigen boek met als onderwerp The Descent of Man (De afstamming van de mens), dat toen al een bekende interpretatie van zijn theorie was. De interpretatie maakte de evolutietheorie zeer controversieel. Zelfs veel van Darwins aanhangers (zoals Alfred Russel Wallace en Charles Lyell) wezen het idee af dat mensen hun intelligentie en morele waarden door natuurlijke selectie hadden verkregen. Sinds Linnaeus werden de grote mensapen vanwege uiterlijke overeenkomsten beschouwd als de nauwste verwanten van de mens. In de 19e eeuw werd verondersteld dat onze nauwst nog levende verwanten de chimpansees en gorillas waren en werd tevens verondersteld op grond van de natuurlijke reeks apen, dat de mens en de Afrikaanse apen een gemeenschappelijke voorouder hadden. Ook geloofde men dat fossielen van deze voorouders uiteindelijk in Afrika gevonden zouden worden.

Pas in de twintiger jaren van de twintigste eeuw werden fossielen van hominiden in Afrika gevonden. In 1924 beschreef Raymond Dart de Australopithecus africanus. Het type-exemplaar was het Taung-kind, een Australopithecuskind, dat hij had gevonden in een grote bak met fossielen uit de kalksteengroeve van Taung in Zuid-Afrika. De overblijfselen van het individu waren een wonderbaarlijk goed geconserveerde kleine schedel met een afdruk van de hersenen. Hoewel de hersenen klein waren (410 cm³), was de vorm anders dan bij chimpansees en gorilla's rond en ze leken meer op de hersenen van de tegenwoordige mens. De schedel bevatte korte hoektanden en de plaatsing van de grote achterhoofdsholte (foramen magnum) was bewijs voor het lopen op twee benen. Al deze eigenschappen overtuigden Dart dat het Taung-kind een tweevoetige voorouder van de mens was, een tussenvorm tussen de apen en de mens. Maar pas na de vondst van meer vergelijkbare fossielen, 20 jaar later, werden Darts conclusies serieus genomen. De overheersende gedachte in die tijd was dat een groot brein eerder was ontstaan dan tweevoetigheid. Men dacht dat intelligentie van de moderne mens een voorwaarde was voor het op twee benen lopen (bipedalisme).

De soorten uit het geslacht Australopithecus worden nu beschouwd als de directe voorouders van het geslacht Homo, waartoe ook de moderne mens behoort. Zowel de soorten uit het geslacht Australopithecus en Homo sapiens zijn een deel van de familie Hominidae, maar nieuwe gegevens gaven aanleiding tot twijfel over de positie van de soort A. africanus als een directe voorouder van de moderne mens; het is misschien wel een uitgestorven neef. De soorten uit het geslacht Australopithecus werden oorspronkelijk ingedeeld als 'gracile' of 'robust'. De robuste variëteit van Australopithecus is nu heringedeeld als Paranthropus. In de dertiger jaren van de twintigste eeuw, toen het robuste type voor het eerst werd beschreven, werd ook het geslacht Paranthropus gebruikt. Gedurende de zestiger jaren van de twintigste eeuw werd de robuste variëteit verplaatst naar Australopithecus. Nu is deze weer teruggeplaatst naar een apart geslacht.

Over het algemeen geldt dat de exacte relaties tussen de schaarse fossielen die worden gevonden sterk worden betwist en haast iedere nieuwe vondst wordt door verschillende groepen verschillend geïnterpreteerd. Niettemin is men het over de grote lijnen wel redelijk eens. Volledige fossiele vondsten zijn zeldzaam; meestal moet men het doen met enkele botfragmenten, zoals een dijbeen, een kaak of een kies.

In de evolutionaire geschiedenis van de primaten kan zo'n 60 miljoen jaar teruggedaan worden en is een van de oudste overlevende zoogdiergroepen. De meeste paleontologen denken dat de primaten een gemeenschappelijke voorouder hebben met de vleermuizen, een andere zeer oude lijn en dat deze voorouder samen leefde met de laatste dinosauriërs gedurende het late Krijt.

De oudst bekende primaten komen uit Noord-Amerika, maar ze kwamen ook wijdverspreid voor in Eurazië en Afrika gedurende de tropische omstandigheden in het Paleoceen en Eoceen. De primaten stierven met de komst van de tegenwoordige klimaten, dat gekenmerkt werd door de vorming van het eerste Antarctische ijs in het

vroege Oligoceen, bijna overal uit met uitzondering van Afrika en Zuid-Azië. Dit vond ongeveer 40 miljoen jaar geleden plaats. Uit deze overlevende tropische populatie kwamen alle levende primaten voor, te weten de:

- lemuren van Madagaskar,
- lorissen van Zuidoost-Azië,
- galagos of "bush babies" van Afrika en de
- anthropoïden, zoals de
 - o breedneusapen: de apen van de Nieuwe Wereld en de
 - o smalneusapen: de apen uit de Oude Wereld, de mensapen en de mensen.
- Dit is het duidelijkst te zien in de Priabonien en Rupeliene fosiele lagen van de Faium depressie (laagte) ten zuidwesten van Caïro.
De vroegst bekende smalneusaap is de Kamoyapithecus uit het Priabonien bij Eragaleit in de noordelijke Keniaanse Great Rift Valley. Deze vondst is 24 Ma jaar oud. De voorouders worden algemeen beschouwd als nauwe verwanten van de 35 Ma jaar oude in Faium gevonden fossielen van de geslachten Aegyptopithecus, Propithecus, en Parapithecus. Er zijn geen fossielen van de tussenliggende 11 miljoen jaar. Met behulp van de Noord-Afrikaanse fossielen kunnen er geen nauw verwante voorouders van de Zuid-Amerikaanse breedneusapen, waarvan de oudste fossielen dateren uit 30 Ma, geïdentificeerd worden. Mogelijk zijn het andere voorouders, die leefden in West-Afrika en ergens tijdens het Oligoceen verward raakten in de nog steeds mysterieuze transatlantische wending, waarbij primaten, boa constrictors, knaagdieren en Cichlidae uit Afrika in Zuid-Amerika terecht kwamen.
In het vroege Mioceen, na 22 Ma, wijzen vele soorten van aan het bos aangepaste primitieve smalneusapen in Oost-Afrika op een lange voorgeschiedenis van diversificering. Omdat de fossielen van 20 Ma ook fragmenten bevatten van de Victoriapithecus, de vroegst bekende Cercopithecoidea, worden de nauwst aan de nog levende apen en mensen verwante soorten zonder duidelijk bewijs gegroepeerd in de Hominoidea. In deze groep, die gaat tot 13 Ma, zijn de geslachten Proconsul, Rangwapithecus, Dendropithecus, Limnopithecus, Nacholapithecus, Equatorius, Nyanzapithecus, Afropithecus, Heliopithecus, en Kenyapithecus ondergebracht, die alle afkomstig zijn uit Oost-Afrika. De aanwezigheid van fossiele vondsten van andere veralgemeende non-cercopitheciden uit het midden-Mioceen op plaatsen ver weg van de grotvondsten van Otavipithecus in Namibië, zoals Pierolapithecus en Dryopithecus in Frankrijk, Spanje en Oostenrijk, bewijzen een grote verscheidenheid van vormen in Afrika en het Middellandse Zeegebied gedurende het relatieve warme en gelijkmatige klimaat in het vroege- en midden-Mioceen. De jongste (9 Ma) Miocene hominoïde de Oreopithecus is gevonden in een bruinkoollaag in Italië.
Moleculair onderzoek geeft aan dat de lijn van de gibbons (familie Hylobatidae) ontstond tussen 18 en 12 Ma en die van de orang-oetans (subfamilie Ponginae) ongeveer in 12 Ma. Er zijn geen fossielen die duidelijk de voorouders van de gibbons aangeven. Mogelijk behoorden die tot een tot nu toe onbekende Zuidoost-Azië hominoïde populatie. Fossiele proto-orang-oetans worden misschien vertegenwoordigd door de fossiele vondsten van de Ramapithecus in India en de Griphopithecus in Turkije, die ongeveer 10 Ma oud zijn.
Volgens moleculair onderzoek zouden tussen 8 en 4 Ma zich eerst de gorilla's en daarna de chimpansees (geslacht Pan) hebben afgesplitst van de lijn die naar de mens leidt. Er zijn geen fossiele resten van beide groepen gevonden, mogelijk doordat de botten in het regenwoud niet gefossiliseerd zijn. Homininae echter schijnen een van de zoogdiergroepen (alsook antilopen, hyena's, honden, varkens, olifanten en paarden) te zijn, die zich aangepast hebben aan het open grasland, dat ongeveer 8 Ma geleden ontstond door de toenemend seizoensgebonden klimaten. Hun fossielen zijn relatief welbekend.

In de nu gehanteerde taxonomie is de mens (Homo sapiens) de enige nog overlevende soort van het geslacht Homo, hoewel er wel stemmen op zijn gegaan om de mens met de twee soorten chimpansees in één geslacht te plaatsen. Het nog steeds doorgaande onderzoek naar de wortels van de mens laat zien dat er andere, nu uitgestorven soorten, zijn geweest. Sommige van deze soorten zijn misschien de voorouders van de mens geweest, terwijl er waarschijnlijk vele soorten "neven" van ons zijn geweest, die verder afgesplitst zijn van onze ouderlijke lijn. Op dit moment is er nog geen overeenstemming tussen de onderzoekers welke van deze groepen beschouwd moeten worden als aparte soorten of als ondersoorten van een andere soort. Met name met de Amerikaanse onderzoekers, omdat dit kan leiden tot ondersoorten van de huidige mens en dus tot ras-"stempel". Europese wetenschappers zijn het in dit geval vaak niet eens met hun Amerikaanse collega's. In sommige gevallen is dit een gevolg van de schaarste aan fossielen, in andere gevallen van de geringe verschillen gebruikt

voor de indeling (classificatie) van de soorten in het geslacht Homo.

Het Latijnse woord homo betekent "persoon" en is oorspronkelijk door Carolus Linnaeus gekozen in zijn classificatiesysteem. Voor meer informatie hierover wordt verwezen naar het artikel over de mens.

Een belangrijke vraag is hoe de laatste stadia van de evolutie van de mens, vanaf het ontstaan van *H. habilis*, zijn verlopen. Al geruime tijd is er een verhit debat aan de gang over de vraag of de moderne mens afstamt van een kleine groep in Afrika die zich vrij kort geleden over de hele wereld heeft verspreid en daarbij andere vormen uit het geslacht Homo, vooral *H. erectus*, verdrong (bekend als de Out of Africa) of van een groep *H. erectus*, die zich veel eerder over de aarde verspreidde en door genetische uitwisseling toch één soort bleef vormen (het zogenaamde multiregionale model).

Het gebruik van werktuigen is niet alleen een teken van intelligentie, maar heeft mogelijk ook de evolutie van de mens beïnvloed. Gedurende de laatste 2 of 3 miljoen jaar is het menselijk brein drie maal zo groot geworden. Een brein vraagt veel energie en dat van de hedendaagse mens gebruikt ongeveer 20 Watt (ongeveer 1675 Kilojoule of 400 Kilocalorie per dag), hetgeen overeenkomt met een vijfde van de totale menselijke energieconsumptie. Vroege hominiden, zoals apen, waren hoofdzakelijk planteneters (vruchten, bladeren en wortels), nu en dan aangevuld met vlees, meestal aasvlees. Vlees heeft een hogere voedingswaarde dan plantaardig voedsel, maar voor het jagen op grote dieren waren werktuigen zoals speren onontbeerlijk. Door het vervaardigen van deze werktuigen werd het brein groter en meer complex, waardoor er weer meer inventieve (vernieuwende) en efficiëntere werktuigen gemaakt konden worden. Wanneer precies begonnen werd met het maken van werktuigen is moeilijk aan te geven, omdat de meest primitieve werktuigen moeilijk te onderscheiden zijn van natuurlijk gevormde voorwerpen. Er is enig bewijs dat de australopithecinen (4 miljoen jaar geleden (4Ma)) gebroken beenderen als werktuig gebruikten, maar dit is nog aan discussie onderhevig.

Stenen werktuigen

De oude steentijd begint ergens tussen 2 en 5 miljoen jaar geleden in Oost-Afrika, toen de eerste hominiden (*Homo habilis*) gereedschappen uit steen gingen maken. Dit waren kiezelsteenwerktuigen en bijlen, die gemaakt werden door ronde kiezelstenen doormidden te slaan. Het is echter buitengewoon moeilijk met zekerheid te zeggen of een losse steen ('zonder context') met een breukvlak en een scherpe kant het resultaat is van een bewuste bewerking of van een toevallige gebeurtenis; die beslissing wordt veel gemakkelijker door het vinden van grote aantallen van dergelijke stenen in lokale concentraties waar ze op andere, overigens vergelijkbare plaatsen ontbreken. De oudste vondsten zijn daarom altijd controversieel.

De periode van 700.000 – 300.000 jaar geleden is ook bekend als de Acheuléen, toen *Homo ergaster* (of *erectus*) grote stenen handbijlen maakte uit vuursteen en kwartsiet. In het begin waren deze werktuigen vrij grof gemaakt (Vroeg Acheuléen), maar in de latere periode verfijnd door meer kleine slagen aan de kanten van de steensplinters. 350.000 jaar geleden werd de meer verfijnde zogenoemde Levalloisteknik ontwikkeld. Hierbij werden door een serie van opeenvolgende slagen schrapers, snijwerktuigen, naalden en platte naalden gemaakt. 50.000 jaar geleden werden door de Neanderthalers en de geïmmigreerde Cro-Magnonmensen steeds meer verfijnde en gespecialiseerde vuursteenwerktuigen gemaakt, zoals messen en klingen. In deze periode werd ook begonnen met het maken van werktuigen uit botten.