

INHOUDSOPGAVE

Deel 1: De Cel	1
Submicroscopische bouw van de cel	1
Vergelijking tussen plantaardige en dierlijke cel	1
Dierlijke cel.....	3
De celmembraan.....	3
Celmatrix of cytosol	4
Mitochondriën.....	5
Lysosomen.....	6
Primaire of maagdelijke lysosomen	9
Endoplasmatisch reticulum	9
² Golgi apparaat	10
microbodies	10
PEROXYSOMEN.....	11
Glyoxysomen.....	12
Hydrogenosomen.....	12
Glycosomen	13
Cytoskelet en cytospijeren.....	13
❖ Keratine	14
❖ Actine –myosinesysteem	14
De Kern.....	15
Centrosoom	16
Plantencel	17
Chloroplasten.....	18
Wat gebeurt waar in de MITOCHONDRIE.....	25
• liganden.....	29
Opmerking : Hetero- en autofagie.....	31
Heterofagie	31

Inhoudsopgave

Autofagie :	32
VERDEDIGING TEGEN INDRINGERS – IMMUNOLOGIE	34
1. Een eerder niet-specifiek afweersysteem	34
Eerste verdedigingslinie	34
Tweede verdedigingslinie	35
2. Specifiek afweersysteem.....	36
Derde verdedigingslinie	36
mitose.....	48
De interfase	48
S-fase	48
Profase.....	48
Metafase.....	50
Anafase.....	51
Telofase	51
Opmerking.....	52
Plantcellen	52
De volgende fase is de metafase 1	57
Anafase.....	58
Tweede meiotische deling.....	58
Samenvattende figuren	61
Structuur van DNA en RNA	70
Transalte : omzetten van DNA code in eiwitten.....	78
Inleiding	78
Vertalen niet kopiëren	78
Hoe wordt nu de boodschap gelezen?	81
Initiatie	83
Ketenverlenging.....	84
Beëindigen van de keten bij de eiwitsynthese.....	86
Hoe komen de nieuwe eiwitten op hun plaats?.....	86

Inhoudsopgave

De kern.....	90
Vergelijking DNA en RNA	95
DNA replicatie en herstel	99
Hoe verloopt de voortplanting bij de mens?.....	103
Hoe zijn de voortplantingsorganen opgebouwd?.....	103
Hoe verloopt de vorming van de voortplantingscellen?	111
Verloop van de SPERMATOGENESE.....	111
Verloop van de ovogenese Vorming van eicellen.....	113
Historiek.....	134
Evolutie van de Cel	151
Inleiding	153
Historische achtergrond	153
Evoluтиetheorie van Lamarck	156
Moderne opvattingen of Neo-Darwinisme	157
ON THE ORIGIN OF MAN	164

DEEL 1: DE CEL

SUBMICROSCOPISCHE BOUW VAN DE CEL

Alle organismen zijn opgebouwd uit cellen. De grootte kan sterk verschillen

Voorbeeld

- De dooier van een kippenei is 1 eicel;
- De gemiddelde cel bij een zoogdier is 7 tot 40 micron;
- De dwarsgestreepte spiercel is verscheidene cm lang;
- De zenuwcel kan uitlopers hebben van 1 m of meer.

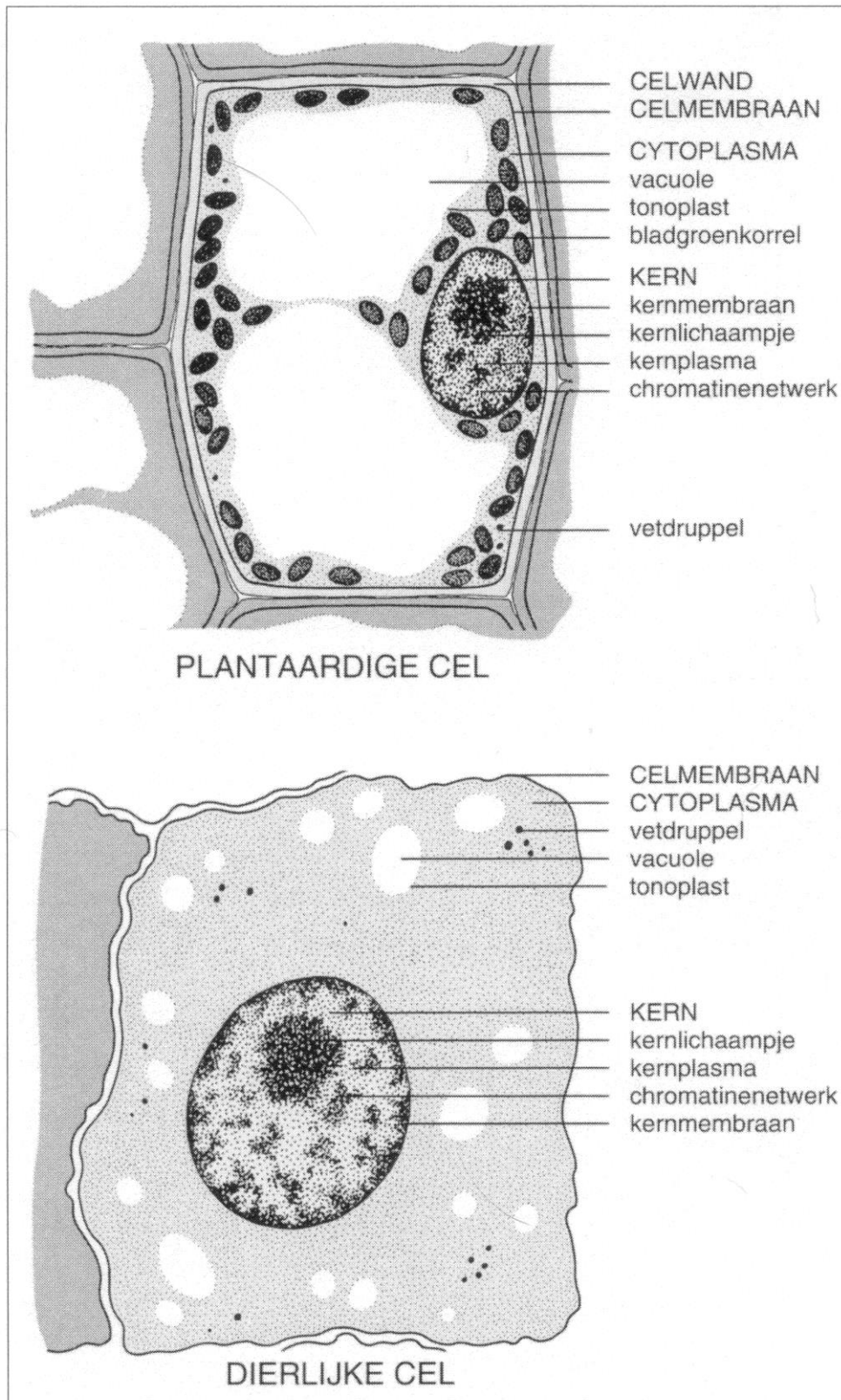
VERGELIJKING TUSSEN PLANTAARDIGE EN DIERLIJKE CEL

Een microscopisch beeld van de plantencel en een dierlijke cel is getoond in fig 1

Welke organellen komen waar voor ?

Tabel 1 vergelijking plantaardige en dierlijke cel

Organel	Plantencel	Dierlijke cel
Celmembraan	Ja	ja
Kern+nucleolis+kernporiën	Ja	ja
Golgi-complex	Ja	ja
Endoplasmatisch reticulum	Ja	ja
Microtubuli (cytoskelet)		ja
Mitochondriën	Ja	ja
Ribosomen	ja	ja
Lysosomen		Ja
Centrosoom + 2 centriolen	Neen	ja
Chloroplast	ja	neen
Grote centrale vacuole	ja	Neen (wel kleine vacuolen)
Celwand	ja	neen
Chromoplasten	Ja	Neen
Leukoplasten	Ja	Neen



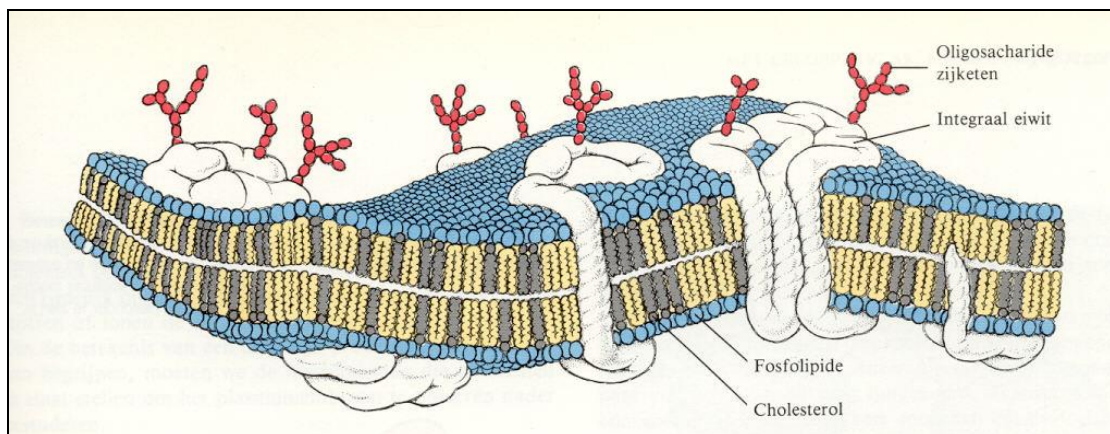
FIGUUR 1 VERGELIJKING DIERLIJKE EN PLANTAARDIGE CEL

DIERLIJKE CEL

DE CELMEMBRAAN

De celmembraan is ongeveer 7,5 nm dik en is opgebouwd uit een fosfolipiden dubbellaag waarin ook eiwitten voorkomen. Het wordt soms ook plasmalemma genoemd. De fosfolipiden bestaan uit een lipofiel en een hydrofiel gedeelte. De fosfolipiden vormen twee lagen en hun lipofiele gedeelten zijn naar elkaar toe gericht, de hydrofiel gedeelten naar buiten toe, (de buitenkant van de celmembraan heeft dus hydrofiel groepen evenals de binnenkant, gericht naar het cytosol).

Figuur 2 is een weergave van de moleculaire structuur van het plasmamembraan : integrale eiwitten steken doorheen de membraan en andere drijven als ijsbergen. Oligosaccharide-zijketen van glycoproteïnen vormen een moleculair dons – een woud van antennen op het celoppervlak. De eiwitten kunnen via laterale diffusie bewegen in het membraan : men noemt deze voorstelling het vloeistof-mozaïek model.



FIGUUR 2 : EEN MOLECULAIRE WEERGAVE VAN DE PLASMAMEMBRAAN

De eiwitten komen in deze dubbellaag voor en kunnen ze al of niet volledig overspannen. Men onderscheidt dus

- Carrier of transporteiwitten die de hele breedte van de membraan overspannen en die ionen en andere stoffen doorheen het membraan kunnen transporteren (poorten, kanalen of pompen). (ook intrinsieke of integrale membraaneiwitten genoemd)
- Enzymen die met hun lipofiel gedeelte in de celmembraan "verankerd" zijn en waarvan het hydrofiel gedeelte langs één van beide zijden van de celmembraan uitsteekt (deze worden ook, samen met de volgende groep, perifere of extrinsieke eiwitten genoemd)
- Glycoproteïnen die aan de buitenzijde van de celmembraan voorkomen en zij vormen de zgn glycocalyx of celmantel, die een belangrijke rol speelt bij celherkenning en dus bij
 - De verschillende bloedgroepen
 - De afstotingsverschijnselen

CELMATRIX OF CYTOSOL

Deze is een colloidaal mengsel: de vloeibare fase is water en de deeltjes zijn: elektrolyten, eiwitten, aminozuren, suikers, enz...

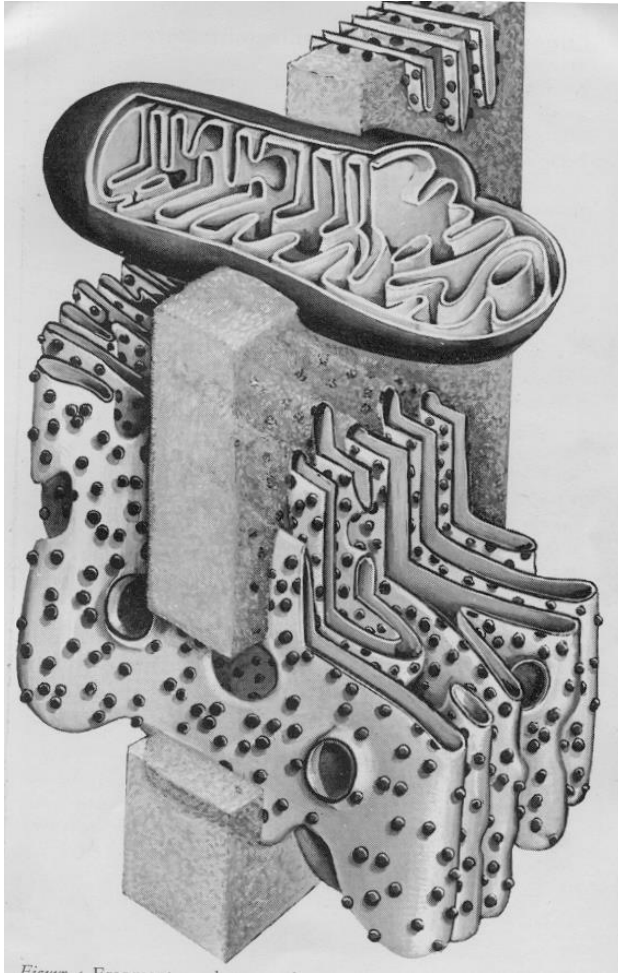
De functie van het cytosol is:

- Transportruimte
- Glycolyse vindt hier plaats (dit is een anaeroob mechanisme voor energieproductie waarbij glucose omgezet wordt in pyrodruivenzuur) (zie deel 1 e)
- Een deel van het lipiden en eiwitmetabolisme vindt hier plaats
- De celvorm bepalen
- Zorgen voor de celelasticiteit en rigiditeit

MITOCHONDRIËN

o BOUW

De afmeting van de mitochondrie zijn 0,2 micron x ,3 micron



De naam is afgeleid van het Grieks (mitos = draad en khondros = korrel) en beschrijft het uiterlijk van de mitochondriën. Het zijn structuren die door een dun, glad, halfdoorschijnend omhulsel omgeven zijn.. Naast deze buitenste membraan is een binnenste membraan te onderscheiden dat helder roze is van kleur en diepe groeven of plooien vertoont.: de cristae., die het inwendige van de mitochondrie opdelen in ten dele van elkaar gescheiden compartimenten.: de mitochondriële cristae. Het binnenmembraan – 7 nm dik- is bedekt met kleine knobbeltjes aan de binnenkant en is glad aan de buitenkant.).

FIGUUR 3 : OPBOUW MITOCHONDRIE

Deze knobbeltjes hebben een doorsnede van ongeveer 9 nm en zitten op korte dunne steeltjes aan de membraan vast. In de kop van deze knobbeltjes wordt het energierijke Adeninetrifosfaat (ATP) uit adeninedifosfaat (ADP) en fosforzuur gesynthetiseerd . (Opmerking de P in die afkortingen verwijst naar het Engels : Phosphoric

Het gehele membraanoppervlak is bedekt met "microcircuits" die de ademhalingsketen vormen: ze omvatten een grote verscheidenheid moleculen. De belangrijkste zijn de flavines en de heemgroepen. De flavines (Latijn : flavus= geel) vormen een bijzondere groep van groengele pigmenten die derivaten zijn van flavine-mononucleotide (FMN) en flavine adeninedinucleotide (FAD). Hun belangrijkste eigenschap is dat ze als waterstofdragers kunnen optreden.

Heemgroepen (Grieks haima : bloed) zijn nauw verwant aan chlorofyl, de groene fotosynthetisch actieve pigmenten waarmee ze de kenmerkende porfirinekern gemeen hebben. Wordt in het midden van deze porfirinekern een Mg ion geplaatst dan heeft men chlorofyl, als er een Fe-ion genomen wordt heeft men hemoglobine) de heemgroep. In de ademhalingsketen worden de heemproteïnen vertegenwoordigd door een aantal cytochromen (zo genoemd omdat ze tot de eerste pigmenten behoorden waarvan men ontdekte dat ze deel uitmaken van de normale celbestanddelen.

Naast deze twee belangrijke groepen elektronencarriers bevat de ademhalingsketen ook

- Difenolen (die geoxydeerd worden tot chinonen)
- Ijzer-zwavelproteïnen (waarin de elektronentransporterende ijzerionen liggen opgesloten in een omhulling van sulfhydrylgroepen)

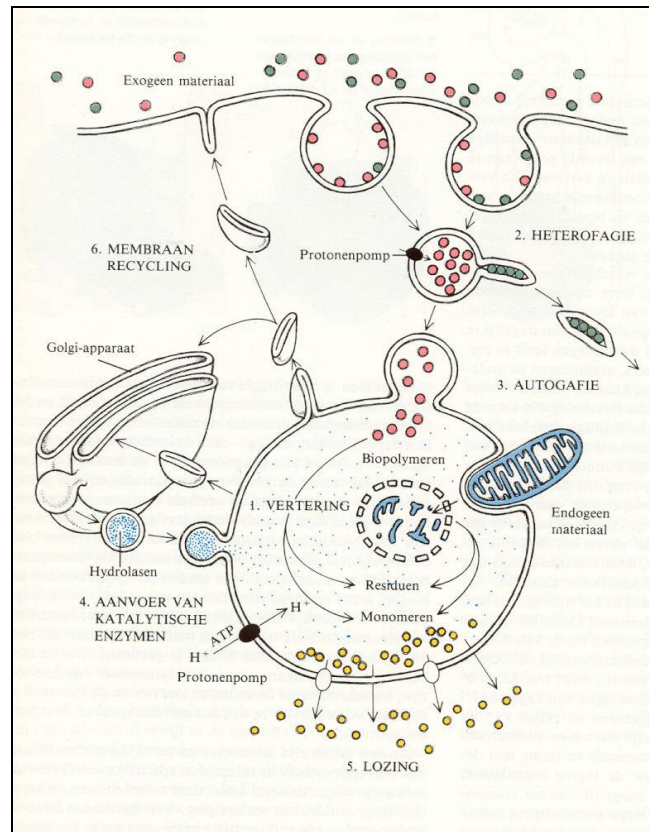
Opmerking: de mitochondriën worden niet volledig door de genen van de kern gereguleerd.: ze bezitten een eigen genetisch systeem, alhoewel rudimentair en enkel coderend voor een klein aantal eiwitten. Het is helemaal uitgerust met DNA en alle andere bestanddelen die nodig zijn voor de replicatie transcriptie en translatie van de erfelijke eigenschappen die het bevat. En het werkt hetgeen ook tot uiting komt in bepaalde specifieke mitochondriële eiwitten , zoals in een deel van het cytochromoxydase complex. Het kan zelfs mutaties ondergaan die daarom via het cytoplasma worden overgeërfd en niet via gebruikelijke chromosomale mechanismen volgens de wetten van Mendel. De zogenaamde "petite" mutatie van gist is een typisch voorbeeld van zo'n erfelijke verandering.

LYSOSOMEN

Zoals reeds gezegd noemt men opname van voedingsstoffen door de cel endocytose (men onderscheidt fagocytose als het om vaste stoffen gaat en pinocytose als het om vloeistoffen

gaat, beide zijn vormen van 'endocytose' zie Deel 2). In het eerste stadium van de endocytose spelen de receptoren op de celwand een belangrijke rol : ze houden de op te nemen stoffen vast terwijl het celmembraan de stof omsluit : er vormt zich een endosoom dat in het cytoplasma terechtkomt. De inhoud van het blaasje wordt zuurder (de protonen die hiervoor verantwoordelijk zijn komen vanuit het cytosol door middel van een energieverbruikende protonenpomp). Deze verzuring heeft tot gevolg dat de affiniteit van talrijke liganden voor hun receptoren aanzienlijk kleiner wordt waardoor ze van het membraan vallen..De receptoren op de binnenste wand van het endosoom gaan zich verzamelen (door zijdelingse verplaatsing) en het endosoom stulpt uit daar waar er veel receptoren verzameld zijn en uiteindelijk wordt er een blaasje van het endosoom afgescheiden dat terugkeert naar het plasmamembraan. De bedoeling hiervan is om membraan te recupereren. Verscheidene endosomen smelten samen, men noemt het endosoom ook soms intermediair compartiment of receptosoom. Het endosoom versmelt dan met een lysosoom: (letterlijk oplossend lichaam). De lysosomen ,waarvan er enkele honderden binnen in een cel kunnen voorkomen vormen een karakteristieke ruimte, hun verscheidenheid en veelvormigheid zijn de belangrijkste kenmerken. De heterogeniteit weerspiegelt zich in de naamgeving :dense bodies, residual bodies, myelin bodies, multivesicular bodiers, cytosomen, en de cytosegresomen. De biologische verwantschap is echter duidelijk : het zijn allemaal plaatsen waar vertering plaatsvindt. In chemische termen betekent vertering hydrolyse: dit gebeurt in levende wezens met behulp van katalysatoren : de hydrolytische enzymen of hydrolasen. Hydrolasen zijn specifieke katalysatoren : elk splitst slechts één duidelijk omschreven binding. In elk lysosoom vindt men dus een grote verscheidenheid aan hydrolasen, die echter alle in licht zuur milieu pH 3,5 tot 5, actief zijn . dit milieu wordt ingesteld met behulp van de protonenpomp.

Een overzicht van de functie van het lysosoom is gegeven in figuur 4



FIGUUR 4 : FUNCTIE LYSOSOOM

De grote cirkel stelt de lysosomale ruimte voor.

1. het belangrijkste wat er in de lysosomen gebeurt is de afbraak, hydrolyse, van biopolymeren tot monomeren, gekatalyseerd door hydrolasen in zuur milieu
2. via endocytose (cis versmelting) gevolgd door endosoom-lysosoom fusie worden de te verteren stoffen van buiten de cel in de lysosomen gebracht (transversmelting) dikwijls nadat er in het endosoom inhoud en membraancomponenten gesorteerd zijn.
3. andere substraten komen vanuit de cel zelf binnen via intralysosomale instulping , gevolgd door afsnoering (cis-versmelting) van het blaasje
4. door de Golgi-blaasjes worden verse enzymen naar de lysosomen gebracht (cisversmelting)
5. verteringsproducten diffunderen of worden door transportsystemen door de lysosoommembraan weer in de cytosol gebracht. Onverteerbare stoffen die niet op die manier de membraan kunnen passeren blijven als residuen in de lysosomen achter.

6. een groot deel van het membraanmateriaal dat in de lysosomale membraan werd ingebouwd wordt daar via trans-versmelting weer uitgehaald en teruggebracht naar het celoppervlak.

PRIMAIRE OF MAAGDELIJKE LYSOSOMEN

Dit zijn verse enzympakketen die aan de lysosomen geleverd worden.

Opmerking : niet alle endosomen versmelten met lysosomen : in de platte epitheelcellen aan de kant van het doorstromende bloed worden endosomen gevormd die zich doorheen de cel bewegen naar de weefselzijde ervan en daar hun lading afgeven . dit proces is diacytose of transcytose.

De beschadiging van het lysosomale membraan leidt tot aandoeningen zoals jicht, asbestose, silicose

ENDOPLASMATISCH RETICULUM

Reticulum : (lat) =net. Driedimensionaal vormen de membranen grote afgeplatte zakjes of cisternae die volledig gesloten zijn op een onderlinge verbinding na. In dit membraan komt geen cholesterol voor, de eiwitten bevatten geen suiker zijketens. Hun uitzicht is verschillend van dat van het plasmamembraan . Op deze membranen groeien de eiwitten. Dit wordt gecodeerd door boodschapper-RNA (m RNA). Het membraan waar dit gebeurt ziet er ruw uit door de aanwezigheid van de polysomen : het is het RER (ruw endoplasmatisch reticulum) , op microscopische opnamen ziet men het RER geleidelijk overgaan in een gebied zonder polysomen : het glad endoplasmatisch reticulum. SER (smooth)

Het ER is de belangrijkste zetel van de membraansynthese, talrijke fosfolipiden en cholesterol worden hier gemaakt, evenals talrijke integrale membraaneiwitten (maar sommige eiwitten worden op vrije ribosomen in het cytosol gesynthetiseerd en later toegevoegd) . Voor zover bekend ontstaan membranen nooit de novo. Ze vormen zich altijd uit reeds bestaande membranen, door tussenvoeging van nieuwe bestanddelen. Dit proces is waarschijnlijk zo oud als de evolutie zelf.

²GOLGI APPARAAT

De vorm van de verbindingselementen tussen ER en Golgi apparaat is niet duidelijk te onderscheiden. Dit organel werd genoemd naar Camillo Golgi, het is een wijdvertakt geheel van door membranen begrensde grote en kleine holten, met een slordig voorkomen. De grootste en meest karakteristieke component van het Golgi apparaat is het dictyosoom (Grieks : diktyon = werk). Het dictyosoom is een verzameling van ongeveer een half dozijn grote platte van een membraan voorzien citernae, dicht opeengepakt en lijkend op een stapel grote dubbelwandige borden. Vanaf het ER naar binnen toe neemt de concentratie aan cholesterol en koolhydraatketens toe vanaf nul tot deze van een plasmamembraan.

Het Golgi apparaat

1. verandert de secretoire eiwitten die er doorheen passeren : stukken van de zijketens worden er verwijderd: de oligosaccharidenzijketens die er in het ER aangekoppeld waren worden gedeeltelijk afgeknipt en vervolgens worden er nieuwe suikermoleculen, fosfaatgroepen of vetten aangehecht.
2. sorteert : specifieke bindingsplaatsen aan de binnenkant van bepaalde stukken membraan van het Golgi-apparaat binden bij voorkeur lysosomale enzymen. De aldus geladen stukjes membraan maken zich vervolgens los in de vorm van blaasjes die zich selectief naar de lysosomen begeven en daarmee samensmelten. de enzymen komen los van de membraan door het zure milieu in het lysosoom en de lege membraanblaasjes keren dan terug naar het Golgi apparaat

MICROBODIES

Komen zowel bij planten als dieren voor, maar wel beperkt tot een bepaald type cellen (bij zoogdieren vooral in de cellen van lever en nieren).

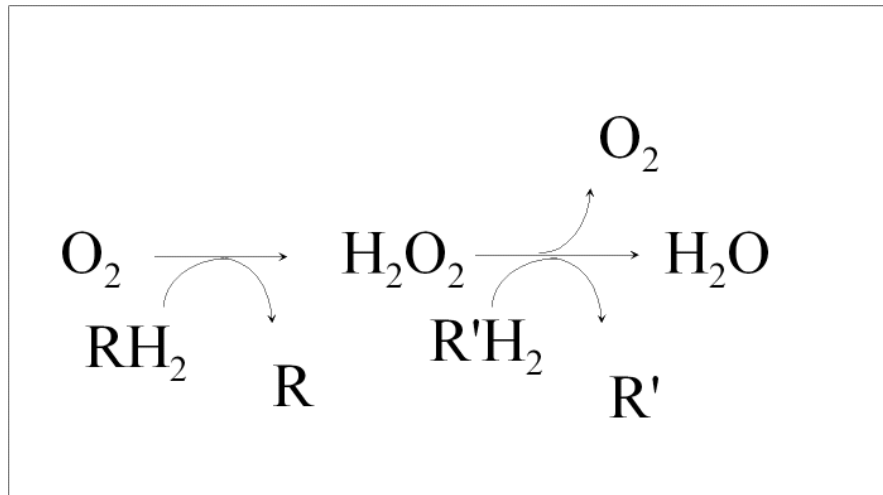
Microbodies zien er altijd ongeveer hetzelfde uit :

- o bolvormige structuren met een doorsnede van 0,5 μm tot 1,0 μm

- o zijn omgeven door een membraan
- o gevuld met een vrij compacte amorfe matrix.
- o er bestaan verschillende types microbodies

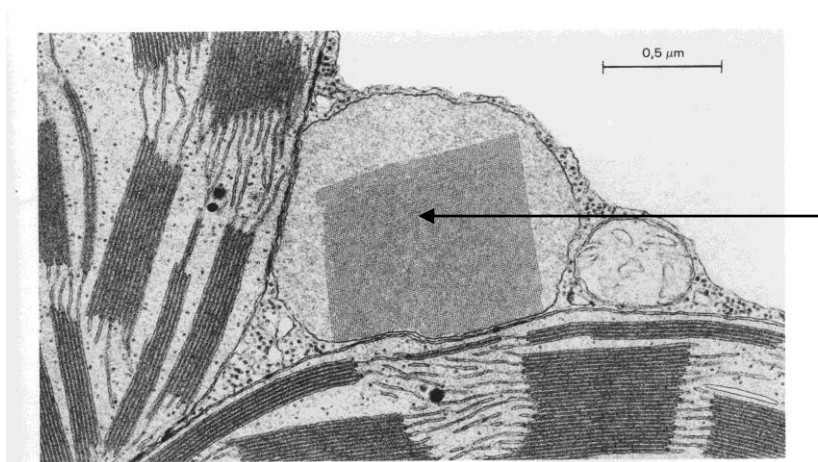
* PEROXY SOMEN

- o zijn de meest algemeen voorkomende type microbody
- o in deze peroxysomen komen vaak kristallijne structuren voor
- o danken hun naam aan waterstofperoxide H_2O_2 . een zeer belangrijk tussenproduct van hun oxydatieve metabolisme dat geproduceerd wordt door een familie enzymen die men type II oxydasen noemt.
- o type II oxydasen zijn flavoproteïnen (soms ook kopereiwitten) die moleculaire zuurstof gebruiken als elektronenacceptor en dit reduceren tot H_2O_2 . volgens de reactievergelijking $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$.
- o Het gevormde waterstofperoxyde wordt dan verder omgezet door katalase (reeds in 1818 ontdekt) volgens $RH_2 + H_2O_2 \rightarrow R + H_2O$, of door een dismutatiereactie.
- o De peroxysomen kunnen bij ZOOGDIEREN een belangrijke rol spelen in
 - Vetmetabolisme (en misschien bij metabolisme van cholesterol)
 - Bij warmteproductie (overleven van de Noorse bruine rat)
 - de synthese van bepaalde fosfolipiden (plasmalogenen) . het bewijs van hun belang wordt gegeven door de pathologie : er bestaat een zeldzame erfelijke ziekte bij de mens (syndroom van Zellweger) waarbij in lever en nieren geen morfologisch aantoonbare peroxysomen voorkomen: kinderen die aan deze ziekte lijden blijven slechts enkele maanden in leven
- o De rol van de peroxysomen bij LAGERE DIEREN en PROTOZOEN (en vooral planten) zie glyoxysomen
- o In de evolutie worden peroxysomen gezien als een eerste aanpassing van de organismen tegen de toename van zuurstof in de atmosfeer. Inderdaad zorgen de oxydasen in het peroxysoom ervoor dat volgende oxydatie plaatsvindt



er wordt hierbij geen energie teruggewonnen, deze gaat verloren onder vorm van warmte (in tegenstelling tot de werking van de mitochondriën)

- o De peroxysomen bezitten geen DNA, ribosomen of andere onderdelen van het erfelijk mechanisme.



FIGUUR 5 : PEROSYSOOM TUSSEN TWEE CHLOROPLASTEN EN EENMITOCHONDRIE

* GLYOXYSOMEN

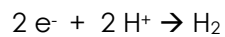
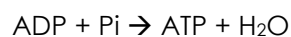
zijn de peroxysomen bvb volledig met olie gevuld dan noemt men deze glyoxysomen (bvb bij de wonderboom) omdat in deze organellen de glyoxylaatcyclus plaatsgrijpt, een variant van de Krebscyclus. Wij kunnen koolhydraten omzetten in vet; de omgekeerde reactie kunnen we niet uitvoeren omdat we geen glyoxysomen hebben

* HYDROGENOSOMEN

In sommige organismen (bij de anaërobe clostridia bacteriën en bij de

trichomoniden-een kleine groep protozoën) komen bijzondere microbodies voor : de hydrogenosomen die het complete mechanisme bevatten dat noodzakelijk is voor de waterstofproducerende afbraak van pyrodruivenzuur. Dit mechanisme gebruiken de vermelde organismen voor hun energie voorziening.

- Onder anaërobe omstandigheden voorzien ze in hun energiebehoefte door de omzetting van pyrodruivenzuur in aijnzuur en CO₂, de vrijgekomen elektronen worden op waterstof overgedragen volgens :



- Onder aërobe omstandigheden zetten de organismen hun waterstofproductie stop en schakelen over op zuurstof afhankelijk metabolisme (zij het op een simpele vorm daarvan omdat ze geen mitochondrien bezitten)

*GLYCOSOMEN

Een andere type microbody komt voor bij de trypanosomen (een subgroep van de protozoën) en is heel merkwaardig omdat er zich binnenin de ganse glycolyse cyclus voltrekt (bij alle organismen gebeurt dit in het cytoplasma)

De evolutionaire oorsprong van deze microbodies is niet duidelijk.

CYTOSKELET EN CYTOSPIEREN

In het cytoplasma liggen een groot aantal dikke holle buisjes de microtubuli, en dunne eiwitdraden, filamenten, die aan de eiwitten van de plasmamembraan verbonden zijn. Ze vormen samen het cytoskelet, dat

- ❖ de vorm van de cel bepaalt
- ❖ een rol speelt bij de bewegingen van de cel (trilharen en zweepharen)

- ❖ celorganellen op hun plaats houdt

Het cytoskelet is geen starre structuur : de meeste structuurelementen zijn niet star, de meeste bezitten de opmerkelijke eigenschap zeer snel in kleine bouwstenen uit elkaar te kunnen vallen en zich daaruit ook weer snel te kunnen hergroeperen. De meeste bewegingen die de cellen kunnen uitvoeren schijnen vooral afhankelijk te zijn van het langs elkaar heen glijden van structuurelementen, mogelijk gemaakt door via ATP aangedreven dwarsverbindingen tussen deze elementen., die ofwel als holle microtubuli of als compacte vezels met de elektronenmicroscopie zichtbaar zijn. de vezels worden op grond van hun doorsnede verdeeld in dunne (6-7 nm), intermediaire (8-10 nm) en dikke (15-20 nm) vezels. De meeste intermediaire filamenten vormen een inwendig statisch geraamte en ze zijn verschillend in verschillende celtypen.

- ❖ KERATINE

(afgeleid van keras, grieks voor hoorn) zijn zwavelrijke, vezelige eiwitten in huid, haar, hoeven, nagels, ...

Het is een typisch product van de epitheelcellen

- ❖ ACTINE –MYOSINESYSTEEM

dit zijn twee eiwitten die een zeer bijzondere bewegingseenheid vormen die voor het eerst ontdekt werd in spieren. Thans weet men dat deze motorische eenheid in alle cellen voorkomt waarin dunne actinefilamenten datgene vormen wat men 'cytoskelet' noemt en de dikke myosinefilamenten vormen de cytospiere.

Een actinefilament is opgebouwd uit globulair actine of G actine, dit is een eivormig proteïnmolecuul met twee paar complementaire (slot-sleutel) bevestigingsplaatsen, de ene aan een van beide polen de andere opzij, waardoor het mogelijk wordt dat de moleculen polymeriseren tot een gedraaide dubbelstrengige vezel (fibreus of F-actine), met veertien paar monomere moleculen per volledige winding (77 nm). De polymerisatie vindt gericht plaats, namelijk vanaf het bevestigingspunt van het filament en is omkeerbaar . er is ATP voor nodig en levert Fibreus of F-actine op.

In de regel vindt men op de spiraalgroeven tussen de twee strengen van een actinefilament een dunne draad bestaande uit tropomyosine (Grieks : Tropê : draai en mys : spier) . Topomyosine is dubbelstrengig, terwijl keratine uit drie strengen bestaat. In dwarsgestreepte spiercellen is aan de actinedraad, ter hoogte van de verbinding tussen opeenvolgende tropomyosinemoleculen nog een ander eiwit bevestigd : troponine dat een belangrijke rol speelt bij de spiercontractie.

De actinefilamenten zijn aan één uiteinde bevestigd aan een platte schijfvormige

structuur, die zelf weer deel uitmaakt van de binnenkant van het plasmamembraan, of van andere intracellulaire organellen. Zes filamenten zijn samengepakt rondom een lange centrale schacht van 15 nm dikte. Deze schacht strekt zich nog verscheidene honderden nanometers verder buiten het einde van de bundel uit, om het centrale deel te vormen van een tweede bundel actinefilamenten. In deze centrale schacht bevindt zich een staaf bestaande uit myosine : een dubbelmolecule van 155 nm . met de vorm van een golfclub,de steel is ongeveer 135 nm lang en 2 nm dik

- ❖ Tubuline-dyneïnesysteem
- ❖ Clathrine
- ❖ Microtrabeculae

DE KERN

De kern is niet enkel belangrijk voor de erfelijkheid , maar regelt ook alle chemische processen van de cel.

De optische microscoop toont de kern als een bolvormige structuur met een "kernbegrenzing" en een of meer kernlichaampjes, de nucleoli, en een draderige inhoud.

De elektronenmicroscoop toont de kernbegrenzing als twee eenheidsmembranen met heel veel poriën, die het transport tussen kern en cytoplasma mogelijk maken. De inhoud van de kern is een draadvormige substantie (die gemakkelijk te kleuren is vandaar de naam) chromatine dat bestaat uit DNA (desoxyribonucleïne zuur) en eiwitten. De structuur van DNA bepaald de erfelijke eigenschappen 'zie verder).

Het kernlichaampje of nucleolus bestaat uit een dichte korrelige materie die niet door een membraan afgescheiden is van de rest van de kern. De nucleolus produceert en stockeert tijdelijk de bouwstenen voor de ribosomen.

CENTROSOOM

Bij dierlijke cellen (en bij zwammen) komt een centrosoom voor dat bestaat uit twee centriolen die opgebouwd zijn uit microtubuli en die een rol spelen bij de vorming van spoelfiguren (zie verder) .

De centriolen zijn opgebouwd uit 9 groepjes van 3 microtubuli (een groepje wordt ook een triplet genoemd) . De 27 microtubuli vormen een holle cilinder . Ze worden samengehouden door vezels opgebouwd uit andere eiwitten. In rust bevat een dierlijke cel 2 centriolen die loodrecht op elkaar staan. Met de term centrosoom worden de centriolen met het omliggende cytoplasma aangeduid. .

PLANTENCEL

Behalve een celwand heeft een plantencel nog andere specifieke structuren die bij dierlijke cel niet voorkomen: een centrale vacuole en plastiden.

In de meeste plantencellen vult de vacuole het grootste deel van de cel. Een vacuole heeft diverse functies , zoals de opslag van water en reservestoffen. De afbraak van macromoleculen (die in de dierlijke cellen door de lysosomen wordt verricht, gebeurt n de plantencel in de vacuole.

De eenheidsmembraan die de vacuole scheidt van het cytoplasma wordt hier de tonoplast genoemd.

In plantecellen komen verder nog chloroplasten en plastiden voor.

De plastiden (leuco-, chromo- en chloroplasten) zijn samen met de mitochondriën en de kern de enige organellen met twee eenheidsmembranen. Alle andere organellen hebben één eenheidsmembraan en ribosomen hebben er geen.

Planten zijn autotrofe organismen (zelfvoedende) betere naam zou zijn lithotrofe (lithos : steen (Grieks)) omdat de voedingsstoffen uit de bodem gehaald worden of uit de lucht

In primitieve systemen verlopen autotrofe reducties via NADH –dat wil zeggen met hetzelfde co-enzym als de katabole oxydaties

Voeding bij planten gebeurt door

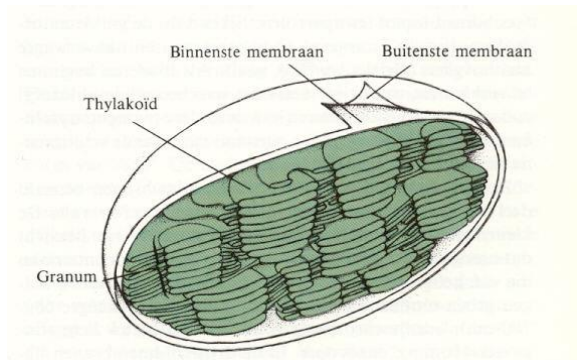
- ❖ Water opname door osmose en diffusie
- ❖ Mineralen : actieve en passieve opname
- ❖ Vorming van energierijk glucose door fotosynthese
 - Ontbinden van water in lichtreactie
 - Synthese van glucose in de donkerreactie

Ook enkele fotosynthetiserende cyanobacteriën zijn bekend

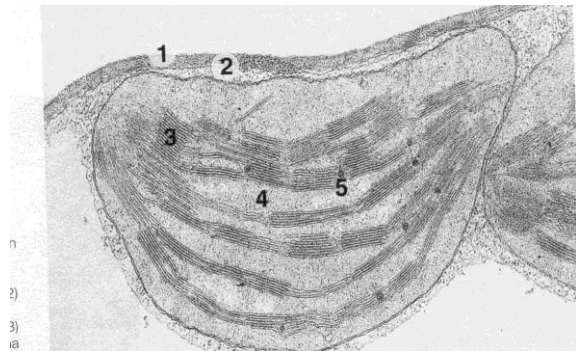
Chemosynthese komt voor bij sommige groepen bacteriën die geen zonne-energie gebruiken maar deze halen uit chemische reacties

Autotrofe organismen kunnen energierijke verbindingen maken uit energie arme verbindingen., naargelang de energiebron die ze daartoe benutten spreekt men van foto-autotrofe of chemo-autotrofe voeding.

CHLOROPLASTEN



FIGUUR 6 : CHLOROPLAST , SCHEMATISH

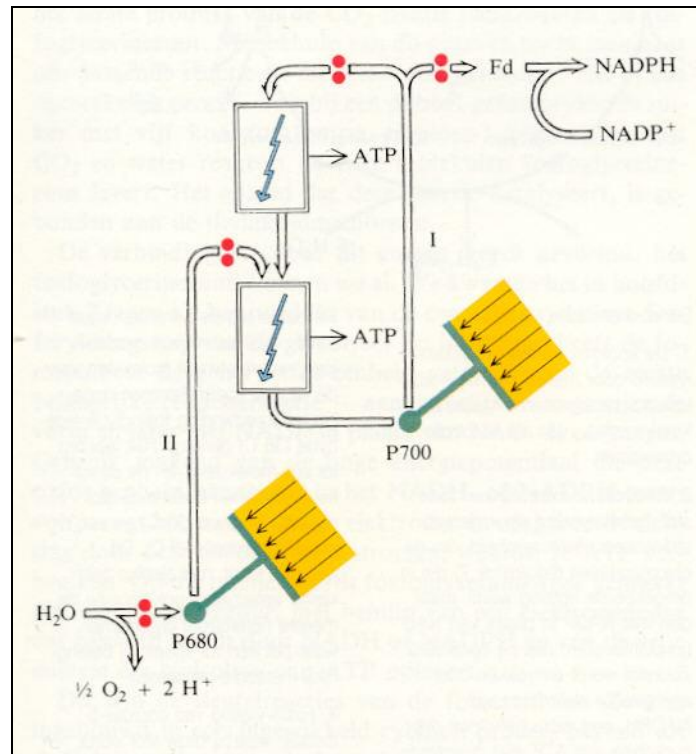


FIGUUR 7 : CHLOROPLAST ELEKTRONENMICROSCOOP FOTO

1. Celwand
2. celmembraan
3. bladgroen korrelstof grana
4. stroma
5. vetdruppeltjes(donkere bolletjes)

- o Deze lijken op mitochondriën : ze bezitten twee membranen een buitenste (afkomstig van het vacuolensysteem van de voorouderlijke fagocyt ?) en een binnenste (plasmamembraan van de voorouderlijke cyanobakterie?)
- o Ze zijn groter dan de mitochondrieën (verscheidene micrometer groot)
- o Deze membranen zijn net als de mitochondriële critae afgeleid van plooiingen van de binnenste membraan, maar het grote verschil is dat die plooiingen hier zijn losgeraakt van die membraan en als schijfvormige zakjes, de thylakoïden (Grieks : thylakos : buidel) zichtbaar zijn. een aantal thylakoïden vormt samen een cilindrische structuur , een ngranum genoemd.

- o Iedere chloroplast bevat een aantal grana , vaak verbonden door buisvormige structuren Dit systeem van inwendige membranen vormt de basis van het hele fotosynthese apparaat.
- o De fotosystemen bestaan uit chlorofyl gebonden aan eiwitten waaraan verscheidene hulppigmenten verbonden zijn o.a. carothenen (als de bladeren beginnen te verkleuren verdwijnt eerst het overheersende chlorofyl zodat de vlammeende kleuren van de andere pigmenten zichtbaar worden)
- o In de thylakoïden liggen enkele honderden van dergelijke moleculen bij elkaar rond een proteïne-chlorofylcomplex. Er zijn twee types P700 (absorbeert licht met golflengte van 700nm) en P680 (absorbeert licht van 680 nm). Valt er licht van de geschikte golflengte op de pigmenten dan worden deze aangeslagen : een elektron komt op een hoger niveau. Dit elektron wordt overgedragen op een nabijgelegen acceptor en wordt het gat opgevuld door een elektron afkomstig uit een donor. : lichtenergie brengt dus de energie van een elektron van het donorniveau op dat van het acceptor niveau. Bij P680 is de donor water de acceptor een carrier hoog in de elektronentransportketen , en bij P700 is de donor een cytochroom en de acceptor ferredoxine een ijzerzwavelproteïne die het elektron overbrengt op NADPH+. Deze P – pigmenten vormen dus de echte foto-elektrische transductors.; alle overige moleculen, chlorofyl etc fungeren als lichtvangers of zonne antennen.

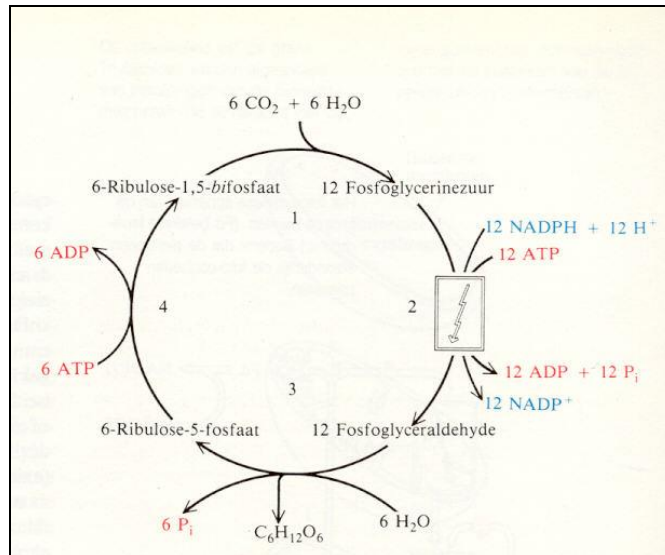


FIGUUR 8: FOTOSYNTHESE PROCES

Fotosynthese apparaat van de groene planten. Fd betekent ferredoxine. De donor is water, de accepto ferredoxine.

- o De chloroplasten bezitten een compleet genetisch mechanisme. Ze kunnen mutaties ondergaan die via het cytoplasma worden overgeërd

De donkerreactie (ook Calvin cyclus genoemd)



FIGUUR 9 : DE DONKERREACTIE BIJ PLANTEN

De koolzuurfixatie (1) is karakteristiek voor autotrofe organismen

(2) reductieve extractie van zuurstof

(3) herschikking leidend tot de vorming van glucose

(4) fosforylering van ribulose-5 fosfaat

Per omloop worden telkens 6 moleculen CO₂ via reductie gecondenseerd tot een molecule glucose, met behulp van twaalf paar elektronen geleverd door NADPH en extra energie afkomstig uit de hydrolyse van achttien moleculen ATP

De reactievergelijking van dit fotosyntheseproces is



(reactie vereist bladgroen).

Tijdens de fotosynthese wordt ook NADP gereduceerd tot NADPH dat op zijn beurt gebruikt wordt als reductor om CO₂ te fixeren in de zgn Calvin cyclus.

De experimenten van Emerson hebben aangetoond dat er twee fotochemische complexen verantwoordelijk zijn voor de energieopslag tijdens het fotochemisch proces. Deze worden aangeduid door fotosysteem I en fotosysteem II (PSI en PSII) en ze werken ook in serie.

Fotosysteem I absorbeert bij voorkeur licht bij golflengten groter dan 680 nm; en fotosysteem II bij 680 nm.

Het fotosysteem I produceert een sterk reductans is staat om NADP⁺ te reduceren en een zwak oxidans. Het fotosysteem II produceert een zeer sterk oxidans, dat water kan oxideren en een zwakker reductans dan dat geproduceerd door systeem I. De reductor geproduceerd door fotosysteem II reduceert de oxidator geproduceerd door fotosysteem I. Dit geeft aanleiding tot wat een Z notatie wordt genoemd.

De transfer van elektronen en protonen in het thylakoid membraan wordt uitgevoerd door vier proteïne complexen, hier vinden we een grote analogie met het membraan van de mitochondriën. Ook hier zal uiteindelijk ATP gevormd worden. De reactieproducten van de fotosynthese zijn dus NADPH en ATP. (bij andere niet fotosynthetiserende chemolithotrofe organismen vinden we ook dezelfde reactieproducten terug).

De donkerreactie (of beter de "koolstofreacties van de fotosynthes" omdat bij deze reacties gebruik gemaakt wordt van de producten die tijdens de fotosynthese gevormd werden) is het fixeren van CO₂ die door diffusie in het blad wordt opgenomen. . In het kleurloze stroma (vloeistof die de bladgroenkorrels vult) wordt uit de drie basisproducten (nl ATP voor energie, waterstofionen (aanwezig op NADP) en CO₂) suiker gemaakt. Dit kan in het donker gebeuren en vandaar de naam donkerreactie. Deze is schematisch voorgesteld in figuur 8

BASISSTRUCTUUR BIOMOLECULEN

EIWITTEN – PROTEÏNEN

- Zijn polypeptiden
- Opgebouwd uit aminozuren
 - Bestaat uit een carboxylgroep (COOH) en een aminogroep (NH₂)
- Menselijke eiwitten :
 - 20 verschillende aminozuren nodig voor de bouw van eiwitten → essentiële aminozuren afkomstig uit de voeding of eigen productie
 - Cfr eiwitsynthese
- Enzymen en bepaalde hormonen = eiwitten
 - Zijn in staat chemische reactieste versnellen , elk aminozuur versnelt een bepaalde reactie

SUIKERS OF SACCHARIDEN

- Energievoorziening levende wezens
- Polysacchariden = samengestelde suikers = lange polymeren opgebouwd uit monomeren
- Glucose : enkelvoudig suiker C₆H₁₂O₆

VETTEN OF LIPIDEN

- Energiestof voor het lichaam, ze worden niet onmiddellijk gebruikt, maar als reservestof opgeslagen in vetweefsel
- Bouwstof celmembraan
- Isolatiemateriaal
- Verbinding van glycerol met drie vetzuren
 - Glycerol is 3-waardig alcohol (= 3 OH-groepen)
 - Vetzuren : koolstofketens met eindstandige COOH-groep

NUCLEÏNZUREN

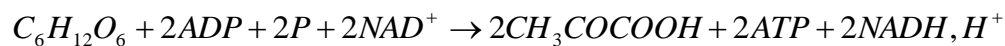
- DNA en RNA
- Bij hydrolyse (=afbraak) komen bouwstenen vrij
 - Elke bouwsteen bestaat uit 3 molecuulgroepen:
 - Desoxyribose of ribose
 - Fosforzuur
 - Organische base afgeleid van purine of pyrimidine
 - Van purine :
 - Adenine
 - Guanine

- Van pyrimidine
 - Uracil
 - Thymine
 - Cytosine

AEROBE EN ANAEROBE ADEMHALING

AEROBE ADEMHALING

Stap 1 : de glycolyse in het cytosool (= anaerobisch proces) : glucose wordt met behulp van enzymen afgebroken tot pyrodruivenzuur



Er worden dus twee molecule pyrodruivenzuur, 2 molecule ATP en 2 molecule NADH,H⁺ gevormd

- De glycolyse is het proces waarbij een glucose molecule (6 c atomen) gesplitst wordt in melkzuur of ethanol, met vorming van ATP (adinetrifosfaat) uit ADP (adenine difosfaat). ATP levert de energie voor spierarbeid. Deze reactie is een verbranding zonder lucht, waarbij de nodige zuurstof geleverd wordt door water. De reactie kan dus worden geschreven als



- Wat voor de glycolyse geldt, geldt ook voor de meeste andere oxydatieve reacties in levende organismen. Als regel vinden biologische oxydatieprocessen plaats zonder directe deelname van zuurstof, via de verwijdering van waterstofatomen of elektronen, (een reactievorm die zonder twijfel een erfenis is uit dat verre verleden , toen het leven voor het eerst op aarde verscheen en zich honderden miljoenen jaren lang heeft ontwikkeld in de afwezigheid van atmosferische zuurstof.

Stap 2 de citroenzuurcyclus of Krebscyclus in de mitochondriën (=anaerobisch proces)

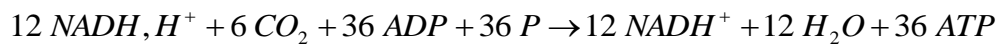
- is een cyclisch proces : voordeel de hulpstoffen worden hergebruikt



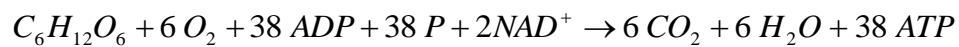
Merk op : geen vorming van ATP

Stap 3 : eindoxidatie in de mitochondriën (aereob proces)

in stap 1 en 2 zijn 12 moleculen NADH,H⁺ gevormd, met de energie van deze moleculen wordt ATP gevormd (3 uit 1) volgens :



Samengevat :



Er wordt dus water, CO₂ en 38 ATP moleculen gevormd.

WAT GEBEURTWAAR IN DE MITOCHONDRIE

- In de matrix zit een kleurloos eiwitrijk sap, hierin zitten de katabole enzymen voor de Krebscyclus en voor de vetzuurcyclus (de krebscyclus werkt verder met het pyrodruivenzuur gevormd in de glycolyse : en zet deze om in kooldioxyde en protonen en elektronen)
- Op de binnenmembraan wordt de ademhalingsketen of de elektronentransport uitgevoerd
- De ATP-somen, zorgen voor de synthese van energierijke ATP verbindingen., en leveren dus de energie voor de totale celactiviteit. Het is dus duidelijk dat cellen die veel energie (en zuurstof) verbruiken veel mitochondriën hebben.
- Op de buitenmembraan zitten mono-amino-oxidase-enzymen en cytochroomoxidase
- In de intermembranaire ruimte zitten transportenzymen.

ANAEROBE ADEMHALING

De gisting

Als er onvoldoende zuurstof aanwezig is om glucose aeroob af te breken kunnen sommige organismen overschakelen op gistingsprocessen waarbij wordt het pyrodruivenzuur omgezet in

- Ethanol (C_2H_5OH) en CO_2 : alcoholische gisting
- Melkzuur ($CH_3CHOHCOOH$) : melkzuurgisting

Dus enkel de 1 ste stap : de glycolyse gaat door en er worden dus slechts 2 moleculen ATP gevormd per mol glucose

De anaerobe ademhaling

Gebruik van andere oxidator :

- S = desulfaterende bacteriën
- N = denuitrificerende bacterië

DEEL 2 : UITWISSELING TUSSEN CELLEN EN HUN MILIEU

Het contact tussen de cel en het milieu gebeurt ter hoogte van het celmembraan

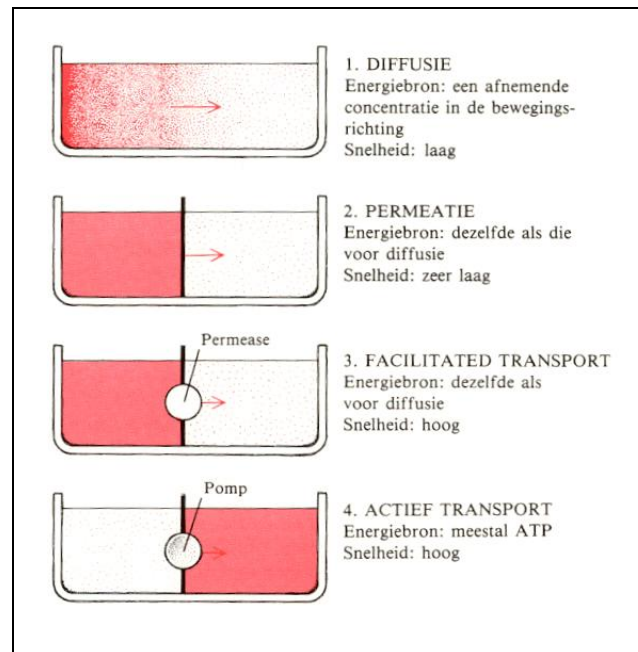
DIFFUSIE-OSMOSE

Diffusie is het proces waarbij opgeloste deeltjes zich door een permeabel membraan , door de hele vloeistof verspreiden. Ze verplaatsen zich van het gebied met een hoge concentratie naar het gebied met een lage concentratie;

Osmose

Is het proces waarbij het oplosmiddel zich verplaatst door een semi-permeabel membraan van een lage naar een hoge concentratie

Verschillende vormen van transport doorheen de plasmamembraan zijn samengevat in figuur 10



FIGUUR 10 : VERSCHILLENDE VORMEN VAN MOLECUUL TRANSPORT

De facilitated , en actief transport vereisen de tussenkomst van ionenpompen: dit zijn eiwit complexen in het membraan met een karakteristieke werking

Transport door een membraan

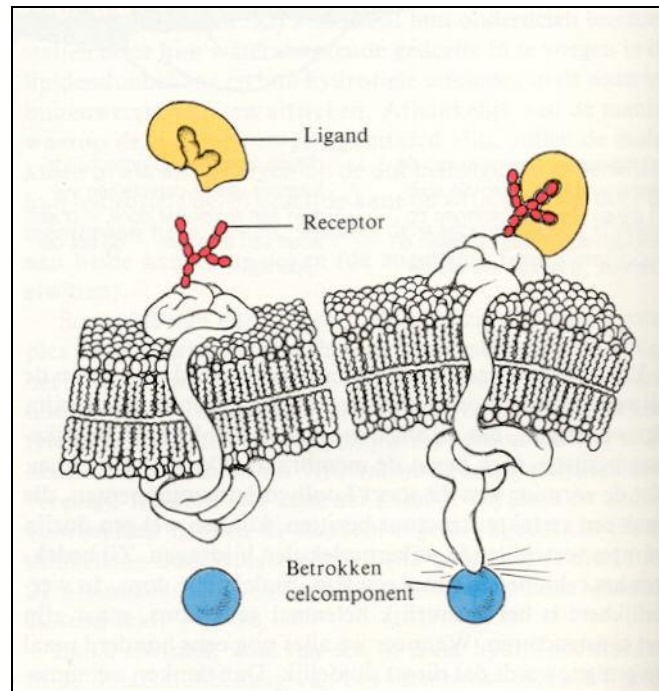
- Diffusie: gassen en kleine in water oplosbare moleculen en ionen kunnen het celmembraan door diffusie passeren; rechtstreeks of via kanaaleiwitten:
→ passief transport = geen energieverbruik, volgens gradiënt
- Opname van grotere deeltjes door transporteiwitten
 - Werken selectief : geleide diffusie (= passief) bvb glucose
- Transport tegen de gradiënt in !
→ selectief vraagt energie (ATP) actief transport
- De facilitated , en actief transport vereisen de tussenkomst van ionenpompen: dit zijn eiwit complexen in het membraan met een karakteristieke werking

In het celmembraan treden dus volgende fenomenen op: :

- Celcontact en intercellulaire informatieoverdracht bvb
 - Binding van hormonen
 - Polariseren en depolariseren van zenuw en andere spiercellen door middel van chemische transmitters
- Selectieve permeabiliteit voor bepaalde stoffen
- Actief transport van ionen door gespecialiseerde pomp
- Actieve opname van deeltjes : waarbij men spreekt van
 - Fagocytose = opname van vaste deeltjes;
 - Pinocytose = opname van vloeibare deeltjes
 - Opname van deeltjes met behulp van specifieke receptoren
- Celhechting
- Celbeweging door het uitsteken van schijnvoetjes : pseudopodia

Celcontact en intercellulaire informatieoverdracht

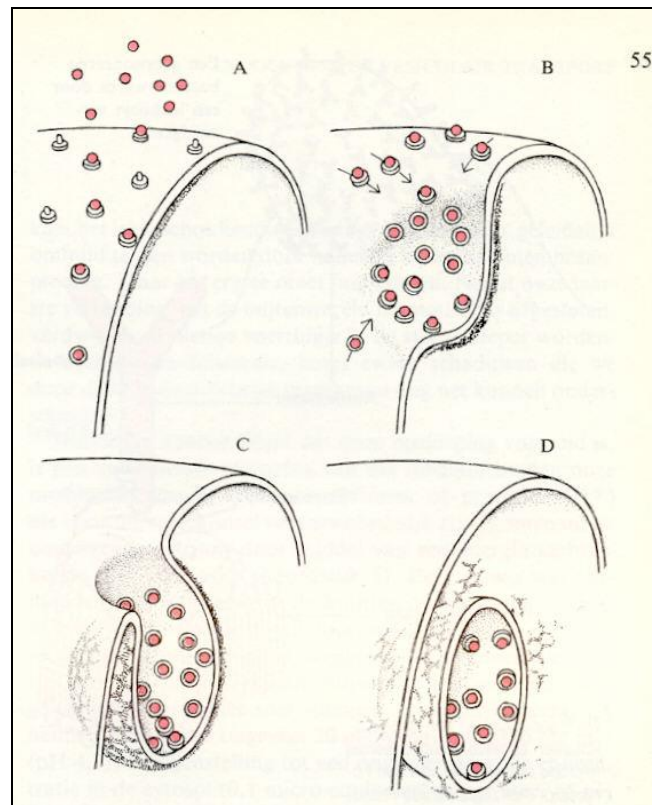
Op de plasmamembraan zijn receptoren aanwezig waarvan de conformatie verandert wanneer zij door de specifieke ligand worden bezet en hierdoor activeren ze intracellulaire mechanismen. (Figuur 11)



FIGUUR 11 : CONFORMATIEVERANDERING VAN RECEPTOR DOOR HET BINDEN VAN EEN LIGAND

Het opnemen van vreemde stoffen = endocytose door fagocytose en pinocytose kan ook door zgn receptor gemedieerde endocytose gebeuren . Het mechanisme is getoond in figuur

- *LIGANDEN* bezetten receptoren ;
- (B) de door liganden bezette receptoren verzamelen zich in een coated pit : "bekleed kuiltje";
- (C) deze coated pit wordt een diepe instulping;
- (D) de instulping maakt zich als een coated visicle (blaasje) los van de membraan en raakt geleidelijk haar bekleding kwijt

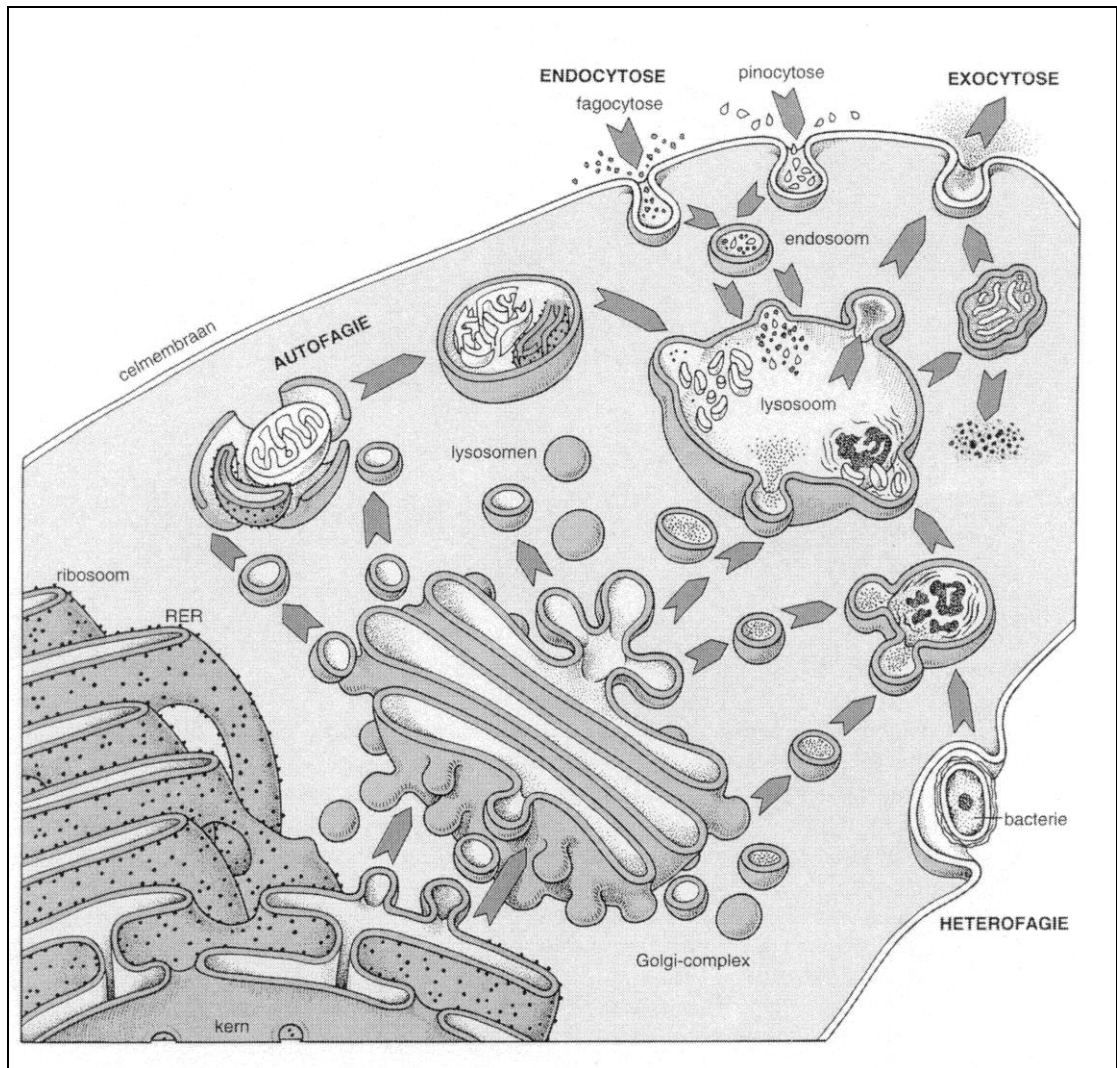


FIGUUR 12 RECEPTOR MEDIATED ENDOCYTOSE

Bron : Christian de Duve "De Levende cel"- rondreis in een microscopische wereld
deel 1, blz 55 uitgave Natuur en Techniek

Dit proces wordt volledig getoond in figuur 13.

o



FIGUUR 13 ENDOCYTOSE

OPMERKING : HETERO- EN AUTOFAGIE

HETEROFAGIE :

De opname van extracellulair materiaal wordt heterofagie genoemd.

Is het voedingsmechanisme van protozoën en bestaat nog vrijwel ongewijzigd in leukocyten, die tot taak hebben indringers te achtervolgen en onschadelijk te maken. Bij een vrijlevende eencellige is endocytose de vorm van overleven, ze zijn **fagotroof**, bij de leukocyt betekent het de dood. Leukocyten nemen kleine

moleculen op via de verschillende transportsystemen in hun plasmamembraan: dit zijn kant en klare voedingsstoffen die geen vertering vereisen. Ze zijn **osmotroof** . In hun leven zullen ze slechts één grote maaltijd kunnen gebruiken : de vijand waarvan ze zoveel verzwelgen als mogelijk is.

De macrofagen werken opdelfde manier :ze vegen stofdeeltjes, microben , virussen en andere lichaamsvreemde voorwerpen in de longen op. Wat ze niet kunnen verteren slaan ze in hun lysosomen op en als deze vol zijn verschrompeld de cel en sterft ze af. En worden ze met het speeksel naar buiten gebracht.

Heterofagie vinden we ook bij : de controle van de hormonale activiteit, bij de opbouw van beenderen (osteoklasten)

Autofagie :

Cellen vernietigen hun inhoud en bouwen deze weer op. Bij een levercel bijvoorbeeld vernietigt het merendeel van zijn inhoud in nog geen week. De turnover zoals deze moleculaire vernieuwing wordt genoemd is een zeer fijn gereguleerde activiteit : ieder celonderdeel heeft zijn eigen kenmerkende gemiddelde levensduur. Uitzondering hierop maakt DNA dat als zodanig niet vernieuwd wordt maar wel plaatselijk beschadigingen oploopt en hersteld wordt. De voornaamste voordelen die de cellen van hun autofage activiteit ondervinden zijn verjonging en aanpassingsvermogen..

t

Immunititeit

Immunologie is de studie van de processen waarmee biologische systemen zich verdedigen tegen vreemde organismen zoals bacteriën en virussen. Bij de immunologische respons tegen een invasie kan een onderscheid gemaakt worden in twee algemene types :

- ❖ humorale en
- ❖ cell-gemedieerde responsen

Wanneer een vreemd organisme, of verbinding van een vreemd organisme, de weefsels van een dier binnenkomt wordt het erkent als **antigen**. Antigenisch materiaal stimuleert cellen, zogenoemde **lymfocyten**, tot deling. Dit resulteert in de productie van plasma cellen. Plasma cellen scheiden antilichamen af die specifieke bindingsplaatsen hebben die structuren van antigenen herkennen. Antilichamen binden hecht maar niet covalent op de antigenen . Het deel van het oppervlak van het antigen dat herkend wordt noemt men het **epitoot**. Aldus “vlaggen” of duiden de antilichamen de aanwezigheid van deze antigenen. aan, zodanig dat deze herkend worden door de defensieve cellen van het immuun systeem. Dit resulteert in het neerslaan, of in het neutralisatie van de antigene macromoleculen of toxinen of in de dood van de micro-organismen. De antilichamen behoren tot de groep van eiwitten gekend als immunoglobulinen. Er zijn vijf klassen van immunoglobulinen: IgG, IgM, IgA, IgE en IgD. In het serum (weefsel vloeistof) vormt IgG 80% van de totale hoeveelheid aanwezig immunoglobuline. IgG moleculen bestaan uit twee paar identische proteïnen. De eiwitten van een paar hebben elk een moleculaire massa van 25 kDa en worden de lichte ketens genoemd. De eiwitten van het andere paar zijn glycoproteïnen met een massa van 50 kDa, en worden de zware ketens genoemd. De zware ketens zijn via twee disulfide bruggen (bindingen) verbonden. Elke zware keten is ook via een disulfide brug verbonden met een lichte keten. De ganse structuur kan schematisch worden voorgesteld door een Y. Elke keten bestaat uit een constante en uit een variabel domein. Constante domeinen zijn dezelfde in alle IgG voor een gegeven species. Variabele domeinen verlenen specificiteit aan een gegeven antigen. De variabele domeinen van gebonden zware en lichte ketens vormen de antigen bindingplaats.

VERDEDIGING TEGEN INDRINGERS – IMMUNOLOGIE

	Een eerder niet-specifiek afweersysteem	Specifiek afweersysteem
	Met pijl en boog, tanks, geweren, enz. vijanden ombrengen op een nogal niet erg vijandgerichte manier.	Met speciaal gevormde pijlen, speciaal ontworpen geweren, speciaal uitgeruste tanks, enz. de "overeenkomstige" vijand ombrengen. Geen kanon voor een muis gebruiken!



AANVAL	Eerder passieve verdediging met behulp van stoffen.	Acute ontsteking. (Actieve verdediging met behulp van stoffen en cellen.)	Chronische ontsteking en specifieke immuniteit. (Actieve verdediging m.b.v. zeer specifieke stoffen en cellen waarbij de B- en T-lymfocyten een belangrijke rol spelen.)
AANVAL	1 ^{ste} verdediging	2 ^{de} verdediging	3 ^{de} verdediging

1. EEN EERDER NIET-SPECIFIEK AFWEERSYSTEEM

EERSTE VERDEDIGINGSLINIE

We komen in contact met vreemde stoffen maar er is bescherming.

- Op de huid zitten secretieproducten zoals talg van talgklieren, vetzuren, enz. Een aantal van deze stoffen kunnen bacteriën doden.
- Hoornlaag van de huid en hoornvlies van ogen laten niet gemakkelijk micro-organismen door.
- Micro-organismen dodende stoffen zitten in speeksel (nl. lysozyme), tranen, maaginhoud (nl. maagzuur HCl). Ook in de slijmlagen van neus, mond, slokdarm, maag, vagina, penis en aars komen zulke stoffen voor. Alzo worden eigenlijk alle lichaamsopeningen en het spijsverteringskanaal goed bewaakt.

TWEDE VERDEDIGINGSLINIE

Is er een letsel (vb. door een insectenbeet) of is de bescherming onvoldoende en werd dus de eerste verdedigingslinie doorbroken, dan kunnen er massaal veel micro-organismen of vreemde stoffen (vb. spinnengif) ons lichaam binnendringen.

ALS DE AANVALLERS DE EERSTE BARRIÈRE DOORBROKEN HEBBEN, ONTSTAAT ER EEN ACUTE ONTSTEKINGSREACTIE, EEN EERDER NIET-SPECIEKE VERDEDIGING, GERICHT TEGEN INDRINGERS IN HET ALGEMEEN.

Wat gebeurt er als een vreemde stof binnendringt? Hier volgt een schematisch verloop.

- Vreemde stof (bijv. bacterie) dringt weefsel binnen.
- De tussen de cellen aanwezige lysozymen, complement en interferonen kunnen ons eerst helpen.
Lysozymen (= bepaalde soorten enzymen) en complement (= reeks van eigen stoffen die achtereenvolgens volgens een kettingreactie met elkaar reageren zodat er bepaalde stoffen ontstaan) kunnen bijvoorbeeld de celwand van bacteriën rechtstreeks afbreken zodat de bacteriecellen gaan lekken (lysis) en dood gaan. Interferonen brengen reacties op gang zodat indringers gedood worden. Interferon kan ook instaan voor antitumoractiviteit. Het kan celgroei vertragen en bepaalde witte bloedcellen (nl. killercellen) en macrofagen activeren om hun vernietigend werk te doen. Interferon is een soort eiwit dat redelijk snel na de besmetting, door allerlei lichaamscellen gemaakt wordt, nadat deze cellen in contact zijn gekomen met virussen, bacteriën of schimmels. Na een 7-tal dagen is de hoeveelheid interferon het hoogst en neemt dan af.
- Vreemde stof activeert ook nog het complement, waarbij er stoffen (C3a en C5a genoemd) ontstaan die chemotactisch werken op neutrofielen (soort kamikazecellen) en macrofagen (grote eters). Deze neutrofielen en macrofagen bewegen richting stoffen (C3a en C5a). Ook als cellen beschadigd worden (vb. snede in vinger) komen er stoffen vrij die een chemotactisch werken.
- Neutrofielen (vanuit het bloed) en macrofagen (reeds in het weefsel) bewegen volgens amoëboïde bewegingen richting indringer (vreemde stof). Mestcellen in het weefsel geven stoffen af (afkomstig uit hun granulen) zoals histamine. Histamine werkt bloedvatenverwijdend. De diameter van de bloedvaten wordt groter. Hierdoor lekken de bloedvaten. Dit heeft de volgende gevolgen:
 - ◆ een plaatselijke vochtophoping tussen de cellen, plaatselijk oedeem genoemd,

- ◆ rood worden (bloedvaten zijn groter en beter zichtbaar) en microbloedingen,
 - ◆ neutrofielen kunnen beter uit de bloedbaan kruipen en zich naar de plaats van ontsteking bewegen om de vreemde indringers te lijf te gaan,
 - ◆ bloedplaatjes kunnen uit het bloedvat geraken en zodoende tussen de cellen van het weefsel terechtkomen waar ze helpen bij de verdediging.
- Neutrofielen en macrofagen eten (fagocyteren) vreemde stoffen op en maken ze met krachtige enzymen in hun lysosomen (minimaagjes) kapot.
- Geleidelijk verdwijnen de vreemde stoffen.

Na de besmetting heeft er dus een acute ontsteking plaats. Kenmerken van een ontsteking: pijn, warmtegevoel, rood worden en opzwellen van weefsel.

Ook stoffen zoals metalen (vb. nikkel, zilver, cadmium, goud...) kunnen door contact met de huid (zodat contacteczeem ontstaat) of via het voedsel binnendringen.

Zelf gewone voedseldeeltjes kunnen voor het lichaam als vreemd beschouwd worden. Zo kunnen er allergieën voorkomen voor bepaalde stoffen in aardbeien, kippen, mosselen, enz.

Ook tegen lichaamseigen cellen of stoffen kan een afweer ontstaan, auto-immuniteit genoemd. Multiple sclerose (MS) is hiervan een voorbeeld.

Al dit 'vreemde' dat ons lichaam kan binnendringen noemen we antigenen. Bacteriën, virussen, schimmels, parasieten, uitwerpselen van mijten, pollen (stuifmeel), huidschilfers van huisdieren, kleurstoffen, geneesmiddelen (vb. antibiotica, penicilline), soms lichaamseigen stoffen, enz. zijn antigenen. Deze kunnen zorgen voor astma, eczeem, zwelling, jeuk, zweren, pijn, shocktoestand (door daling van bloeddruk), en zelfs de dood.

2. SPECIFIEK AFWEERSYSTEEM

DERDE VERDEDIGINGSLINIE

ALS DE AANVALLERS NA DE ACUTE ONTSTEKINGSREACTIE NIET ZIJN UITGESCHAKELD, KOMT ER EEN SPECIFIEKE AFWEER OP GANG, WAARBIJ ER TEGEN DE AANVALLER **SPECIFIEKE** STOFFEN GEPRODUCEERD WORDEN, DE **ANTISTOFFEN**, OOK WEL ANTILICHAMEN GENOEMD.

ANTISTOFFEN

Een 7-tal dagen na de besmetting, begint de productie van antistoffen pas goed op gang te komen.

Antistoffen zijn eiwitten nl. immunoglobulinen. Elke antistof is opgebouwd uit 4 eiwitketens (2 zware en 2 lichte) die aan elkaar vasthangen met zwavelbruggen.

Voor elk antigeen (= lichaamsvreemde stof) dat binnendringt in het lichaam, kunnen bepaalde witte bloedcellen één of meer antistoffen maken, die actief zijn tegen dat bepaald antigeen. Die antistoffen werken specifiek tegen "bepaalde stoffen" zoals stoffen van de celwand van bacteriën, bepaalde stoffen in het eiwitkapsel aan de buitenkant van een virus, enz. Algemeen gezegd: tegen elke stof (determinant genoemd) die het lichaam binnendringt kunnen een aantal specifieke antistoffen gemaakt worden. Je kunt het beschouwen als volgt: op elk slot past een bepaalde sleutel (of een aantal sleutels die min of meer in het slot passen).

Antigeen (Ag) (vreemde stof) en antistof (As) kunnen zich minder goed (partiële complementariteit of kruisreactie genoemd) tot zeer goed (totale complementariteit genoemd) aan elkaar koppelen. Voor chemici onder u kan ik zeggen dat het hier gaat over een evenwichtsreactie, die we als volgt kunnen schrijven: $Ag + As_1 \rightleftharpoons Ag-As_1$. Je merkt aan de schrijfwijze van de pijlen dat het evenwicht sterk naar rechts ligt, d.w.z. dat Ag en As_1 (antistof 1) zich goed binden. Sommige antistoffen (bijv. As_2) binden minder goed, zodat we kunnen schrijven: $Ag + As_2 \rightleftharpoons Ag-As_2$.

Hierdoor ontstaat een antigeen-antistof-molecule, ook wel complex genoemd (Ag-As-complex).

CELLEN

Vanuit de dooierzak migreren primitieve stamcellen naar de foetale lever, milt en beenmerg. In het beenmerg bevinden zich dus de voorlopers, stamcellen genoemd, van alle soorten bloedcellen. In het beenmerg zitten dus stamcellen van de witte bloedcellen. Deze voorlopers van de witte bloedcellen moeten zich nog leren specialiseren in hun verdedigingsopdracht, zeg maar "militaire school" volgen. Er zijn verschillende "militaire scholen" zoals in de ingewanden bij zoogdieren (of in de Bursa van Fabricius bij vogels). De belangrijkste "school" is de thymus (zwezerik) die zich achter het borstbeen bevindt en die tevens een hormoonproducerende klier is.

Een aantal stamcellen migreert vanuit het beenmerg naar de thymus (zwezerik) onder het borstbeen en rijpt daar (volgt daar les) tot T-cellen (T van thymus), ook wel T-lymfocyten genoemd.

Een ander aantal stamcellen migreert naar plaatsen in de ingewanden (bij vogels in de Bursa van Fabricius in de buurt van de cloaca; bij zoogdieren weet men nog niet

precies waar, misschien in de lever, milt, appendix...) en rijpt daar tot B-cellen (B van Bursa), ook wel B-lymfocyten genoemd.

Nadat de lymfocyten (soort witte bloedcellen) naar de "militaire school" geweest zijn om zich enigszins te specialiseren in hun verdedigingswerk, zullen ze zich nog verder specialiseren als ze in contact komen met vreemde stoffen (antigenen). Ze leren a.h.w. nog heel wat ervaring opdoen in de strijd tegen de vijand.

Een aantal van de lymfocyten gaat zich verder specialiseren als:

- helper (stimulator),
- verzender van informatie,
- onderdrukker (suppressor),
- killer,
- geheugencel (memorycel) die onthoudt met welke vijand gevochten werd.

De lymfocyt is een bepaald soort witte bloedcel, maar er zijn nog andere witte bloedcellen die een andere functie hebben. Dus naast de cellen die de "militaire school" gevolgd hebben zijn er ook nog andere typen witte bloedcellen.

Andere typen witte bloedcellen.

Er zijn er:

- die goed kunnen eten (vb. de veelvraten, macrofagen),
- die zelfs zoveel micro-organismen eten dat ze eraan sterven (vb. neutrofiële polynucleairen zijn echte kamikazecellen),
- die bijvoorbeeld darmparasieten te lijf gaan door giftige stoffen af te scheiden waardoor de parasieten sterven (vb. plasmacellen),
- die stoffen produceren (vb. plasmacellen) die aan indringers kleven (opsoniseren genoemd) zodat weer anderen cellen (vb. mestcellen) actief worden om de indringers te gaan vernietigen,
- die vol zitten met veel verschillende stoffen (vb. mestcellen) die kunnen afscheiden worden als het nodig is om bijvoorbeeld:
 - de bloedvaten doorlaatbaarder te maken,
 - luchtpijptakken te doen uitzetten of vernauwen (bij astma),
 - maag- en darmwerking te beïnvloeden,
 - pijngewaarwording te veranderen,

- eosinofielen-aantrekkende-stoffen (chemotactische) stoffen maken, waardoor eosinofielen aangetrokken worden, zodat ze naar die stoffen bewegen om de indringers te fagocyteren (op te eten) of door toxische stoffen los te laten op de indringers.

Zelfs bloedplaatjes in het bloed, die normaal tussenkomen bij bloedstolling, spelen ook een rol bij ontstekingsprocessen.

Zijn er veel antigenen (= vreemde stoffen) aanwezig of gedurende langere tijd dan komen humorale en cellulaire afweersystemen op gang. Het onderscheid tussen humoraal en cellulair is eerder theoretisch, omdat er een samenwerking tussen beide is.

SCHEMATISCHE VERLOOP

B-lymfocyten zitten in bloed, lymfe, lymfoïde klieren ((milt, lymfeknopen (lymfeklieren), amandelen (tonsillen), thymus (zwezerik), appendix, platen van Peyer))

T-lymfocyten bevinden zich in bloed, lymfe en lymfoïde organen.

Aanwezigheid van antigenen in weefsel, bloed, lymfe of lymfoïde organen.



Antigenen kleven op macrofagen (in weefsel) of monocyten (in bloed). Anders gezegd: de antigenen worden gecapteerd door de macrofagen of monocyten. Men denkt ook dat de macrofagen de antigenen eerst door fagocytose opeten. In de macrofagen worden dan de antigenen eventueel omgebouwd tot 'superantigenen', die nog gemakkelijker herkend en bestreden kunnen worden.



Macrofagen / monocyten presenteren antigeen aan T-lymfocyten (en B-lymfocyten). M.a.w.: de met antigenen beladen macrofagen / monocyten komen in contact met T- (en B)-lymfocyten. Deze lymfocyten bezitten antigeenreceptoren op hun membranen.



Humorale immuniteit

Cellulaire immuniteit

HUMORALE IMMUNITEIT

T-lymfocyten presenteren op hun beurt antigenen aan B-lymfocyten, waarbij de antigenen zich aan de daarvoor “voorziene” B-lymfocyten hechten. Deze B-lymfocyten bezit de juiste antistoffen (immunoglobulinen) op hun membraan. Ze hebben deze stoffen reeds gemaakt zonder ooit contact te hebben gehad met de antigenen.



De T-lymfocyten activeren hierdoor de B-lymfocyten, waardoor deze laatste zich begint te delen. Alzo ontstaan B-lymfocyten met op hun membranen dezelfde antistoffen, gericht tegen het antigeen.



Na een 5-tal dagen differentiëren de B-lymfocyten tot plasmacellen en B-geheugencellen (B-memorycells).



Plasmacellen (plasmocyten) produceren ongeveer 2 000 antistoffen per seconde, specifiek voor het antigeen. Deze antistoffen worden door de plasmacellen afgegeven en komen tussen de cellen in de weefselvloeistof terecht. Vandaar de naam '*humorale immuniteit*' (humor = vloeistof). Na enkele dagen sterven de plasmacellen.

Antistoffen in de vloeistof (humor), afkomstig van de plasmacellen, binden aan antigenen. Alzo ontstaan er antistof-antigeen-complexen.



Fagocyterende cellen (macrofagen en neutrofielen) nemen door fagocytose de antistof-antigeen-complexen op en breken met hun enzymen in de lysosomen



(minimaagjes) deze complexen af. Alzo worden de antigenen (vreemde stoffen) vernietigd.

Macrofagen fagocyteren niet alleen, ze scheiden ook enzymen af, zuurstofradicalen, complementstoffen, enz. Deze stoffen kunnen ook antigenen vernietigen.

Neutrofielen fagocyteren zeer actief en scheiden ook veel enzymen af, zodat indringers maar ook eigen weefselbestanddelen afgebroken worden. Indien dit proces te lang doorgaat wordt eigen weefsel ernstig beschadigd zoals bij reumatoïde artritis. De oorzaak van dit langdurige ontstekingsproces is dikwijls niet gekend. Het afweersysteem komt hier niet tot rust. (Genetische oorzaak?)
Reumatoïde artritis: zie verder.

Plasmacellen verdwijnen normaal gezien weer snel zodat het afweersysteem tot rust komt, maar de B-geheugencellen blijven langer leven.

Deze B-geheugencellen kunnen bij een hernieuwde ontmoeting met het antigeen en snelle verdedigingsreactie op gang brengen, zodat het antigeen sneller vernietigd worden. In zo'n geval kunnen de B-geheugencellen zich snel omvormen tot plasmacellen die specifieke antistoffen zullen produceren tegen het bepaalde antigeen. De B-geheugencellen bevatten vooral immunoglobuline G (IgG) als antigeenreceptor op hun membranen. IgG kan het complement activeren en fagocyterende cellen aanzetten tot fagocytose. Hierdoor worden de indringers vernietigd.

CELLULAIRE IMMUNITEIT

T-lymfocyten komen in contact met antigeen (via macrofaag / monocyt die ze presenteert: zie voorheen)

T-lymfocyten presenteren het antigeen aan de B-lymfocyten. (Zie cellulaire immuniteit)



T-lymfocyten beginnen ook zelf te delen en er ontstaan verschillen soorten T-lymfocyten nl. geheugen-, helper-, suppressor- en killercellen. Vandaar de naam 'cellulaire immuniteit' (omdat cellen hier de basis vormen van de bekomen immuniteit).



T-lymfocyten maken geen antistoffen, maar wel lymfokinen.

Lymfokinen:

- activeren de macrofagen en neutrofielen om antigenen te vernietigen;
- trekken macrofagen (in weefsel), monocyten (in bloed) en neutrofielen (in bloed) aan door hun chemotactische werking. Alzo migreren de monocyten en neutrofielen uit de bloedbaan en komen in weefsels terecht. De monocyten worden in het weefsel macrofagen. De macrofagen en neutrofielen migreren naar de plaats waar die lymfokinen zich bevinden, dus naar de plaats van besmetting.

T-helpercellen stimuleren de B-cellen om te delen en zich om te vormen tot plasmacellen die antistoffen gaan produceren. (AIDS: HIV schakelt T-helpercellen uit.)

T-suppressorcellen remmen T-helpercellen af in hun activiteit, zodat ze ook remmend werken op de omvorming van B-lymfocyten tot plasmacellen en B-geheugencellen. Dit moet zeker gebeuren op het einde van de besmetting, om het afweersysteem weer tot rust te brengen.

T-killerzellen (cytotoxische cellen) doden geïnfecteerde cellen of cellen van een niet 'passend' getransplanteerd weefsel of orgaan.

T-geheugencellen (memorycells) zullen opnieuw actief worden bij een volgend contact met de antigenen. De macrofagen nemen dan de binnengedrongen antigenen op en bieden deze aan, aan een T-geheugencel. Deze geheugencel gaat hierdoor delen en lymfokinen produceren die de macrofagen en monocyten aantrekken en tevens de bloedvaten verwijden.

Er zijn nog andere typen T-cellen met speciale functies.

REUMATOÏDE ARTRITIS (LANGDURIGE GEWRICHTSREUMA, JICHT)

Bij gewrichtsreuma maken bepaalde plasmacellen (ontstaan uit bepaalde B-lymfocyten) antistoffen, reumafactoren (RF) genoemd, tegen lichaamseigen antistoffen (nl. IgG). Het is een **auto-immuunziekte**. Constant is er daarom "een niet herkennen van eigen moleculen" (IgG) wat leidt tot langdurige (chronische) ontsteking en afbraak van de gewrichten. De RF binden zich aan IgG tot RF-IgG-complexen. Deze complexen slaan neer in het gewrichtskraakbeen en synoviale vliezen (die de vloeistof in het gewricht omsluiten). Deze complexen activeren het complement, wat dan leidt tot het ontstaan van chemotactische stoffen, zodat fagocyterende cellen (macrofagen, monocytten en neutrofielen) naar het gewricht migreren. Hierdoor ontstaan ontsteking van de synoviale vliezen. De fagocyterende cellen trachten de RF-IgG-complexen op te nemen, maar produceren ook stoffen (vb. prostaglandinen) die de gewrichten en de synoviale vliezen aantasten. Ook stoffen die vaatverwijdend werken, pijn veroorzaken, chemotactische werken en T-suppressorcellen onderdrukken, worden gevormd. Omdat de T-suppressorcellen onderdrukt worden, zullen er natuurlijk meer RF gevormd worden. Het immuunsysteem komt alzo nooit tot rust. Het gewrichtskapsel verdikt en pezen worden zwak, vormen knobbels en kunnen scheuren; het kraakbeen verliest veerkracht. Geneesmiddel: stof die het maken van prostaglandinen vermindert (vb. Feldene (piroxicam)). Toch blijven er nog veel problemen op te lossen.

HOE GENEES IK VAN EEN ZIEKTE, VEROORZAAKT DOOR BACTERIËN OF VIRUSSEN?

Hier volgt het normale verloop zeer algemeen uitgelegd.

Bacteriën of virussen zijn binnengedrongen in mijn lichaam. → Bacteriën en virussen dringen in mijn cellen binnen en/of produceren voor mijn cellen giftige stoffen. → Ik word ziek, maar mijn afweersysteem komt op gang. → Bacteriën, virussen of giftige stoffen worden onschadelijk gemaakt en er ontstaan geheugencellen die bij een volgende besmetting direct de afweer op gang brengen. → Ik genees en kan zelfs tegen sommige bacteriën of virussen tijdelijk of blijvend immuun zijn.

Komt een kind bijvoorbeeld voor het eerst in contact met het virus van mazelen dan krijgt het deze ziekte, omdat de virussen zich in het lichaam van het kind ongehinderd kunnen vermeerderen. Reeds tijdens de ziekte vormt het kind antistoffen tegen de virussen, die daardoor onschadelijk worden gemaakt. Het kind geneest. Komt dit kind later nog eens in contact met dit virus (en dat zal zeker ooit gebeuren), dan zorgen de geheugencellen ervoor dat direct het virus aangepakt wordt, zodat het kind niet ziek wordt. Het kind is er dus immuun voor.

Voor een gedetailleerd verloop: zie "VERDEDIGING TEGEN INDRINGERS – IMMUNOLOGIE"

WAAROM HEEFT MEN MIJ INGEËNT TEGEN KINDERVERLAMMING

(of tegen difterie, kinkhoest, tetanos, mazelen, rode hond, bof, enz.)

De leuze is hier: "voorkomen is beter dan genezen!".

Tegen een ganse reeks infectieziekten zijn vaccins ontwikkeld. Als een kind drie maanden oud is krijgt het zijn eerste inenting al: DKTP (tegen D = difterie, K = kinkhoest, T = tetanos en P = poliomyelitis of kinderverlamming). Deze inenting wordt enkele keren herhaald, op iets oudere leeftijd. Ook tegen andere ziekten wordt tegenwoordig ingeënt.

Vaccin bevat verzwakte ziektekiemen of dode ziektekiemen of een stukje van de ziektekiem (vb. stukje eiwitmantel van virus). → Vaccin inenten. → Eigen afweersysteem komt op gang. Daarom noemt men dit ook **ACTIEVE IMMUNISATIE**, omdat het lichaam zelf actief antistoffen gaat maken. → Er ontstaan antistoffen die de ziektekiemen doden, maar er ontstaan ook geheugencellen die lang kunnen leven. → Ik genees.

Als later de "**echte**" **levende actieve ziektekiemen** in je lichaam binnendringen. → Geheugencellen herkennen snel de ziektekiemen. → Direct antistoffen maken. → Ziektekiemen snel doden. → Ik word niet ziek. Ik ben immuun voor die ziekte.

Soms leven de geheugencellen niet lang genoeg, en moet men na enkele maanden of jaren de vaccinatie met verzwakte of dode ziektekiemen herhalen. Zodoende wordt het afweersysteem weer eens aangezwengeld en worden weer geheugencellen gemaakt. De jaarlijkse griepinenting (vooral voor ouderen soms gewenst) werkt op dezelfde manier. Tegen dat de levende griepvirussen eraan komen, is men al voorzien van antistoffen. Toch kan het gebeuren dat er een nieuw soort griepvirus binnendringt, waartegen je nog geen antistoffen of geheugencellen bezit en dan word je toch ziek, zelfs al was je ingeënt.

IK WERD NIET INGEËNT TEGEN EEN BEPAALDE ZIEKTE. IK WORD BESMET DOOR EEN BEPAALDE ZIEKTEKIEM, EN WORD ZIEK. WAT KAN MEN DOEN?

Was de ziekteverwekker je te snel af, en ben je ziek geworden, dan kan men twee dingen doen:

- **niets** als het om geen ernstig ziekte gaat, of als er gewoonweg nog geen geneesmiddel voor bestaat. In zo'n geval rekent men erop dat je jezelf gaat verdedigen tegen die ziektekiem. Men hoopt dat je eigen afweersysteem het werk doet. Als het lukt, des te beter.
- **serumtherapie** als het gaat over een ernstige ziekte en als men weet welke ziekte het is. Je krijgt dan serum waarin reeds antistoffen tegen die ziekte aanwezig zijn. Dit serum heet daarom antiserum. Zo bestaat er bijvoorbeeld anti-tetanuserum en anti-rhesuserum. Dit antiserum wordt in je bloed gespoten. De antistoffen in dit antiserum doden de ziektekiemen rechtstreeks voor jou; jij moest dus geen antistoffen maken. Vandaar dat men dit PASSIEVE IMMUNISATIE noemt. Hierdoor word je tijdelijk immuun. Waarom tijdelijk? Omdat je door dit systeem van therapie (serumtherapie) geen geheugencellen gevormd hebt, zodat je lichaam ook geen volgende besmetting de baas kan. Daarom wordt serumtherapie gebruikt als het eigen lichaam niet de ziektekiemen kan doden of als je besmet bent met gevaarlijke ziektekiemen.

IK BEN ALLERGISCH VOOR POLLEN. HOE KOMT DAT?

Pollen zijn stuifmeelkorrels van planten. Vele mensen vertonen een allergie voor pollen van grassen en berkenbomen.

Pollenkorrels zijn antigenen, dus voor het lichaam vreemde stoffen. Komen deze antigenen (Ag) binnen in je lichaam dan koppelen ze aan antistoffen (As: vooral IgE en IgG) die zich bevinden op de membranen van mestcellen, basofielen en andere lichaamscellen. → Op de mestcellen / basofielen zitten de Ag-As-complexen. → Mestcellen / basofielen scheiden krachtige enzymen af o.a. histamine. → Er ontstaat een allergie (Bij hooikoorts bijvoorbeeld: jeuk in ogen, neus en keel, niesbuien, 'lopende' neus, gezwollen gelaat, enz.). → Soms enkele uren later ontstaat er een 'laattijdige' allergie. Dit komt omdat histamine een chemotactische stof is die neutrofielen aantrekt. Deze neutrofielen produceren cytotoxische stoffen.

Een gelijkaardig verloop kan ontstaan bij bijen- of wespensteken, zonnebrand, bepaalde voedingsmiddelen, geneesmiddelen, hypernervositeit, enz. Ook astma, veroorzaakt door een allergieverwekkende stof (allergeen), verloopt ongeveer volgens dit schema.

IK KRIJG ECZEEM DOOR HET DRAGEN VAN BEPAALDE STOFFEN (Vb. zilveren armband, nikkelallergie door de sluitknoppen van blau-jeans, bepaalde zalven, afwasmiddelen, mortel (bevat chroom), enz.) HOE KOMT DAT?

Het gaat hier meestal over 'vertraagde' overgevoeligheid omdat de reactie 24 tot 48 uren na contact optreedt.

Antigeen (vb. nikkel, zilver...) komt in aanraking met huid. → Er ontstaan toxische stoffen en chemotactische stoffen in de huid. → Lymfocyten (in bloedbaan) en macrofagen (in weefsel) migreren naar de aangetaste plaatsen (dus richting chemotactische stoffen). → Macrofagen nemen door fagocytose antigenen op. Lymfocyten maken stoffen (lymfokinen) die macrofagen ter plaatse houden (als ze op de aangetaste plaats aankomen) en die de macrofagen stimuleren om aan fagocytose te doen. → Macrofagen maken ook stoffen (interleukinen) die de lymfocyten doen vermenigvuldigen, zodat de macrofagen nog sterker zullen gestimuleerd worden. → Macrofagen vernietigen vreemde stoffen (vb. nikkel) en produceren tevens stoffen zodat huiduitslag, rood worden, jeuk, oedeem... ontstaan. → Contacteczeem ontstaat.

Bron :

users.telenet.be/roman.elsen1/biologie/vijfde%20jaar/immunologie%20detail.doc -

VOORTPLANTING

EEN WORDT TWEE: MITOSE EN MEIOSE

MITOSE

DE INTERFASE

In de eerste groeiperiode of G_1 fase vindt vooral celgroei plaats.

S-FASE

De syntheseperiode of S fase wordt gekenmerkt door een verdubbeling van het chromatine (dus een verdubbeling van het DNA)

De verdubbeling van DNA werd reeds hoger besproken : er ontstaan chromatiden die elk een nieuwe en een moederlijke keten bevatten.

In de S-fase treedt ook een belangrijke toename van de membraanvoorraad op in de vorm van microscopisch kleine plooitjes. Deze worden later ontplooit bij de vorming van de celmembranen van de dochtercellen.

Na de synthese periode heeft verdere celgroei plaats en een uitbreiding van de celmembraan voorraad. Dit noemt men de tweede groeiperiode of G_2 fase.

PROFASE

De disperse snoeren van nucleosomen rollen zich weer op tot compacte structuren.

De chromosomen zijn opgebouwd uit chromatinevezels die zelf weer bestaan uit spiraalvormige DNA snoeren met nucleosomen als kralen

Chromatinevezels zijn ongeveer 25 nm dik, de spoed is 10 nm en ze bevatten 400 nm dubbelstrengig DNA per spiraalwinding

Bij de vorming van een chromosoom vouwt elke chromatinevezel zich op tot een reeks lussen van 400 tot 800 nm lang die verder condenseren tot kleine langgerekte bolletjes (die men soms aanduidt als microkluwen) het resulterende snoer microkluwen wordt op zijn beurt om een netwerk van niet-histoneiwitten gewikkeld die een soort skelet voor het chromosoom vormen.

In de profase bestaat elk chromosoom in feite uit twee identieke gespiraliseerde chromatine draden: de chromatiden die in het centromeer met elkaar verbonden zijn. Wanneer men een preparaat maakt van delende cellen en dat op de juiste wijze kleurt worden de samengebonden chromatidenparen of diaden onder de microscoop zichtbaar als karakteristieke X –vormige structuren (soms ook Y of V-vormig) die men aan de hand van de lengte van beide chromatiden en de positie van het centromeer kan identificeren.

Deze techniek , bekend als karyotyperen , heeft zich ontwikkeld tot een waardevol hulpmiddel bij genetisch onderzoek en het vaststellen van chromosoomafwijkingen

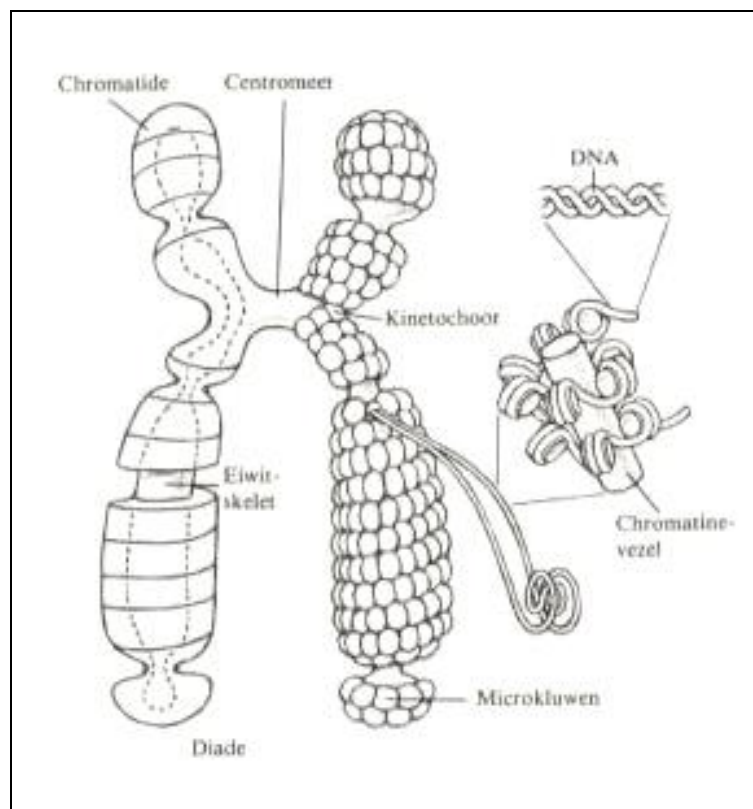
De kernmembraan en de nucleoli verdwijnen langzaam.

Na het verdwijnen van de kernmembraan ontstaat er een spoelfiguur: eerst wordt het centrosoom verdubbeld. De centrosoom is een klein structuurtje dat zich in de buurt van een der polen van de cel bevindt. Het bestaat uit een amorfe matrix waarin twee korte cilinders liggen die opgebouwd zijn uit negen tripletten van microtubuli. Deze cilinders, centriolen genoemd vertonen een kenmerkende oriëntatie: hun lengte assen staan loodrecht op elkaar. Eén paar centriolen wordt een diplosoom genoemd. Wanneer de cel aanstalten maakt om zich te gaan delen bewegen de centriolen zich een stukje van elkaar af en vormen elk een nieuw centriool, loodrecht op hun eigen as, waardoor twee diplosomen ontstaan die zich verder uitbouwen tot centrosomen. Uitgaande van de twee centrosomen die als organisatiecentra dienen, beginnen er in alle richtingen microtubuli te groeien waardoor op een of andere manier een van beide centrosomen naar de tegenovergestelde pool van de kern geduwd wordt. Uiteindelijk strekken zich tussen beide centrosomen lange microtubuli uit , die zich met kleine onderbrekingen of continu doorlopend over de hele ruimte van de cel uitstrekken . kortere microtubuli die vanuit de centrosomen in alle richtingen verlopen bedekken de beide polen van de spoelfiguur met een stervormig kroontje, de zogenaamde aster uit de klassieke cytologie.

METAFASE

Ter hoogte van het centromeer vertoont iedere chromatide een insnoering: de kinetochoren die een plaatvormige structuur hebben. In die kinetochoren (Grieks: kinein = bewegen, khôra= plaats) vormen er zich microtubuli.: uit elke chromatide diade ontspruiten er dus twee microtubuli, diametraal tegenover elkaar en loodrecht op de hoofdas van de diade. Aanvankelijk is de richting waarin microtubuli groeien variabel, (de chromatideparen zijn willekeurig verdeeld over de ruimte) maar naarmate ze langer worden rangschikken ze zich parallel aan de draden van de spoelfiguur.

Het resultaat is de metafaseplaat:: de chromatidendiaden liggen zodanig gerangschikt in het equatorvlak van de spoelfiguur dat dit vlak precies door hun centromeren loopt en de chromatiden van elk paar naar een van beide polen gekeerd zijn. De microtubuli die er aan vast zitten vormen de trekdraden tussen deze chromatiden en één van beide polen. (ze lopen dus niet van pool tot pool)



FIGUUR 14 CHROMOSOOM

Model van een metafase chromosoom. Tweelingchromatiden zijn in het gebied van hun centromeer tot een diade verbonden. Elk chromatide wordt gesteund door een skelet van niet-histon-eiwitten waaraan zeer strak opgerolde lussen chromatiine (microspoeltjes) bevestigd zijn, waarschijnlijk in spiraalvorm.

ANAFASE

(Grieks Ana = omhoog)

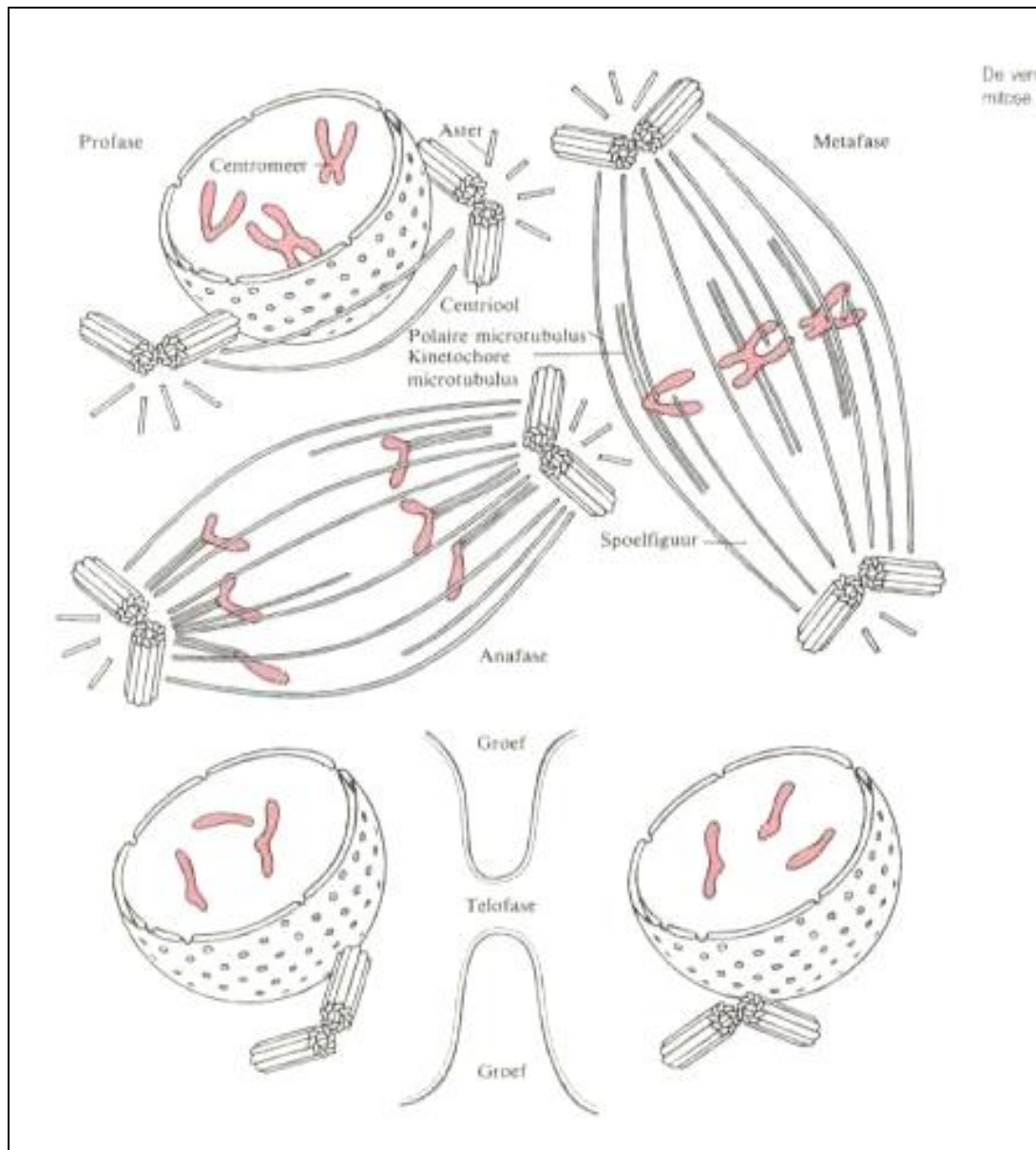
Onder invloed van de microtubuli worden alle chromatidenparen ter hoogte van de centromeren uit elkaar getrokken en wordt elk chromatide als een vrij chromosoom naar één van beide polen verplaatst

Het mechanisme waarmee dit gebeurt is nog niet duidelijk.

TELOFASE

(Grieks : telos = einde)

rondom elk hoopje chromosomen beginnen zich gedeelten van een nieuw kernmembraan te vormen (de lamina) terwijl stukken endoplasmatisch reticulum zich daarop concentreren en met elkaar versmelten; het centrosoom blijft aan de buitenkant. In deze membraan ontstaan venstertjes die zich tot kernporiën ontwikkelen. Aan de binnenzijde beginnen de chromosomen te despiraliseren. Tussen beide nieuwe kernen snoert het cytoplasma in en er vormt zich een nieuw plasmamembraan Er zijn nu twee nieuwe cellen gevormd.



FIGUUR 15 : DE VERSCHILLENDE FASEN VAN DE MITOSE

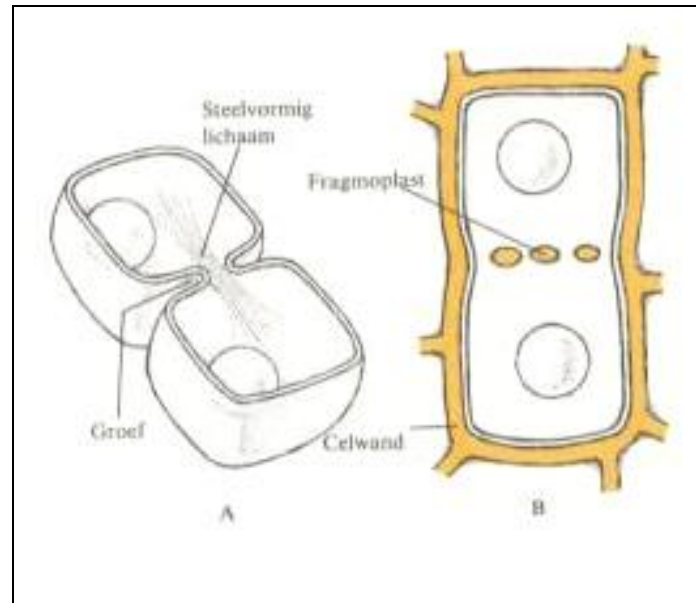
OPMERKING

PLANTCELLEN

Plantencellen hebben geen centriolen, hoe gebeurt de deling dan ?

Een corticale matrix van microtubulen omvat de cel tijdens de interfase. Wanneer de cel de mitose ingaat worden de microtubules gebundeld rond de kern, en worden gereorganiseerd in een spoelfiguur, in de late telofase wordt het kernmembraan terug gevormd en de phragmoplast verzameld in het equatorvlak.een reeks kleine

blaasjes afkomstig van het Golgicomplex, die cellulose en andere precursors voor de celwand bevatten, accumuleren in het equatorvlak en versmelten om de phragmoplast te vormen (referentie: R.H. Goddard et al., Plant Physiologie 104.1 (1994)).



FIGUUR 16: CELDELING : VERGELIJKING DIERLIJKE EN PLANTAARDIGE CEL

Cytokinese : A dierlijke cel, de ringvormige insnoering (groef) zorgt ervoor dat het cytoplasma tussen twee dochterkernen steeds smaller wordt waardoor de microtubuli van de spoelfiguur een dichte bundel vormen (steelvormig lichaam)

B : plantecel. Secretieblaasjes die materiaal voor een celwand bevatten (fragmoplasten) gaan in het equatorvlak liggen en versmelten met elkaar.

Bij de planten komen twee gebeurtenissen voor die uniek zijn voor plantencellen :

- Voor dat de mitose kan beginnen moet de kern migreren naar het centrum van de cel; dit gebeurt in het begin van de G1 fase, voor de start van de DNA replicatie, en is zeer goed zichtbaar in cellen met grote vacuolen; in deze cellen wordt de kern initieel verankerd in het centrum van de cel door cytoplasmastrengen. Deze strengen gaan geleidelijk samensmelten om een dwars vel van cytoplasma te vormen dat de cel in twee verdeelt, daar waar ze uiteindelijk zal delen; Dit vel wordt phragmosoom genoemd en bevat zowel microtubuli als actinefilamenten. Phragmosomen worden enkel duidelijk gezien in delende cellen met relatief veel vacuolen;

- Naast de migatie van de celkern wordt ook het verschijnen van een nauwe ringvormige band van microtubuli gelegen juist onder het plasmamembraan; en deze relatief dense band van microtubuli omringt de kern in een vlak dat overeenkomt met het equatoriaal vlak van de mitose spoelfiguur; Daar deze band gevormd wordt tijdens de G2 fase en juist voor de eerste fase van de mitose wordt hij de preprofase band genoemd. Hij verdwijnt na de initiatie van de mitotische spoelfiguur, lang voordat de celplaat ontstaat. De celplaat wordt maar gevormd tijdens de telofase. Echter als de celplaat gevormd wordt groeit ze naar buiten toe om samen te smelten met de celwand van de ouder cel in die zone waar eerst de preprofase band was. De preprofase band voorspelt dus de positie van de toekomstige celplaat.

DE MEIOSE, DE VOORBEREIDING OP SEKSUELE VOORTPLANTING

(Grieks : meioein : verminderen).

De voortplanting gaat gepaard met de versmelting van een mannelijke en een vrouwelijke gameet (Grieks gameet : echtgenoot) De gameten worden gevormd in de voortplantingsorganen of de gonaden. Bij deze generatieve voortplanting wordt een zygote gevormd wanneer de twee gameten versmelten De bevruchte eicel ofg zygote bevat vergeleken met de voortplantingscellen, dubbel zoveel erfelijk materiaal.

Anderzijds weten we dat alle lichaamcellen die door mitose ontstaan diploid zijn. Elk paar homologe chromosomen is gevormd door één vaderlijk en één moederlijk chromosoom. Vermits de hoeveelheid chromatine van generatie tot generatie constant moet blijven, moet ergens in de levenscyclus een halveringsdeling of meiose optreden. Bij de mens is dit bij de vorming van de voortplantingscellen in de gonaden

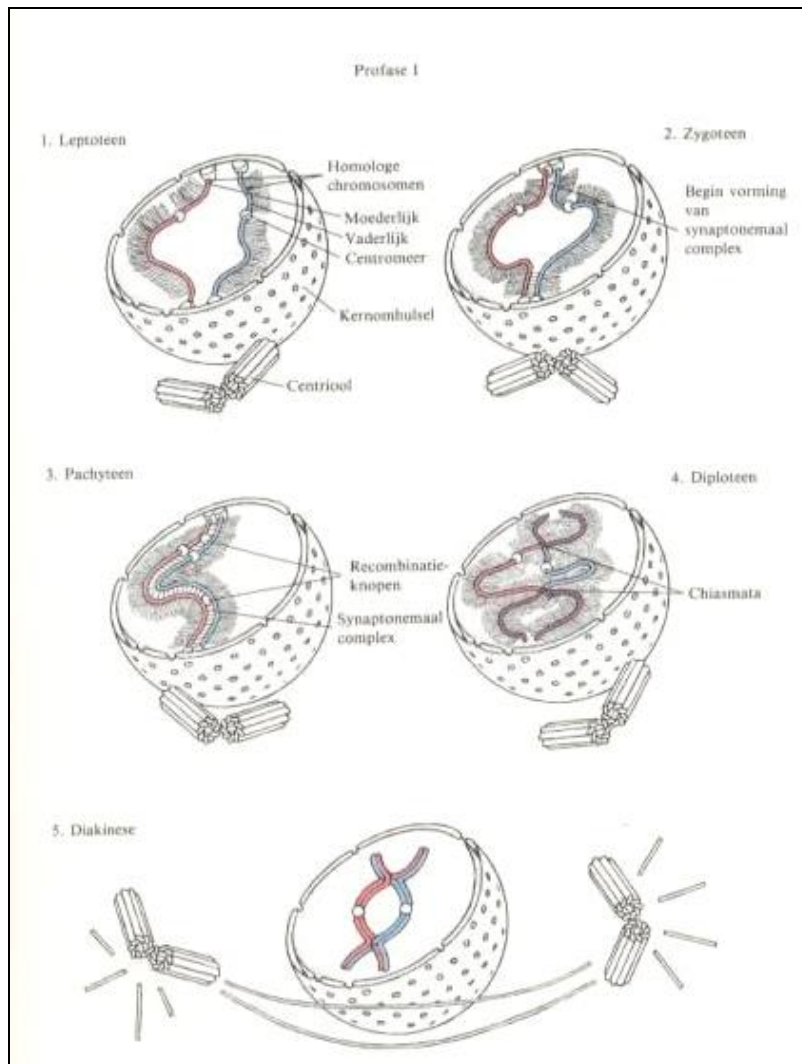
Hoe verloopt de meiotische deling ?

Voor de eigenlijke deling die in twee fasen verloopt is er ook een interfase. We vinden een G₁ een S- en een G₂ fase. In de S-fase gebeurt ook verdubbeling van het DNA zodat chromatiden gevormd worden bij het ingaan van de profase. (vanaf dat moment gaan er belangrijke verschillen optreden : bij de vrouw gaan de oöcyten = onbevruichte eicellen, tijdens de vijfde maand van de vrucht over in de profase van de meiose en blijven dan in het diploteenstadium tot aan het begin van de pubertiteit. Al die tijd blijft het kernmembraan intact en de chromosomen despiraliseren weer tot lange dunne draden die talrijke vormveranderingen doormaken met als voornaamste doel de paring of synapsis van de homologe chromatidedraden tot tetraden.

De profase is onder te verdelen in een aantal fasen:

- De **LEPTOTEEN**: lang gerekte draden van dicht tegen elkaar aanliggende zuster chromatiden worden vastgehecht aan het kernomhulsel.

- **ZYGOTEEN**: homologe chromatidediaden van moederlijke en vaderlijke afkomst worden in zeer nauw contact gebracht door een eiwitachtig synaptonemaal complex dat de eiwitskeletten van de chromatiden met elkaar verbindt.
- **PACHYTEEN**: de synaps is voltooid: er vindt recombinatie van de DNA lussen plaats binnen recombinatieknopen (dit is de zgn crossing-over: de chromatiden die door hetzelfde centromeer verbonden zijn zullen na crossing over niet meer volledig identiek zijn.)
- **DIPLOTEEN**: de homologe chromosomen wijken uiteen. De diaden blijven door een of meerdere chiasmata met elkaar verbonden op de plaatsen waar recombinatie optreedt.
- **DIKINESE**: de chromosomen raken los van het keromhulsel en worden steeds korter en dikker. Hun tetradestructuur wordt zichtbaar. . .



FIGUUR 17: DETAILS VAN DE PROFASE TIJDENS DE EERSTE MEIOTISCHE DELING

DE VOLGENDE FASE IS DE metafase 1

De kernmembraan desintegreert en er ontstaat een spoelfiguur . de tetraden rangschikken zich in syntele positie in het equatorvlak: homologe chromatidenparen komen naast elkaar te liggen in het equatorvlak. De metaplaat telt nu 23 tetraden (en geen 46 diaden zoals bij de mitose) en verder loopt het equatorvlak niet door de centromere waardoor identieke diadenparen van elkaar gescheiden zouden worden (amfitele schikking) maar wel doorheen de de chiasmata en scheidt de vaderlijke en moederlijke diaden van elkaar (syntele rangschikking). Voor deze

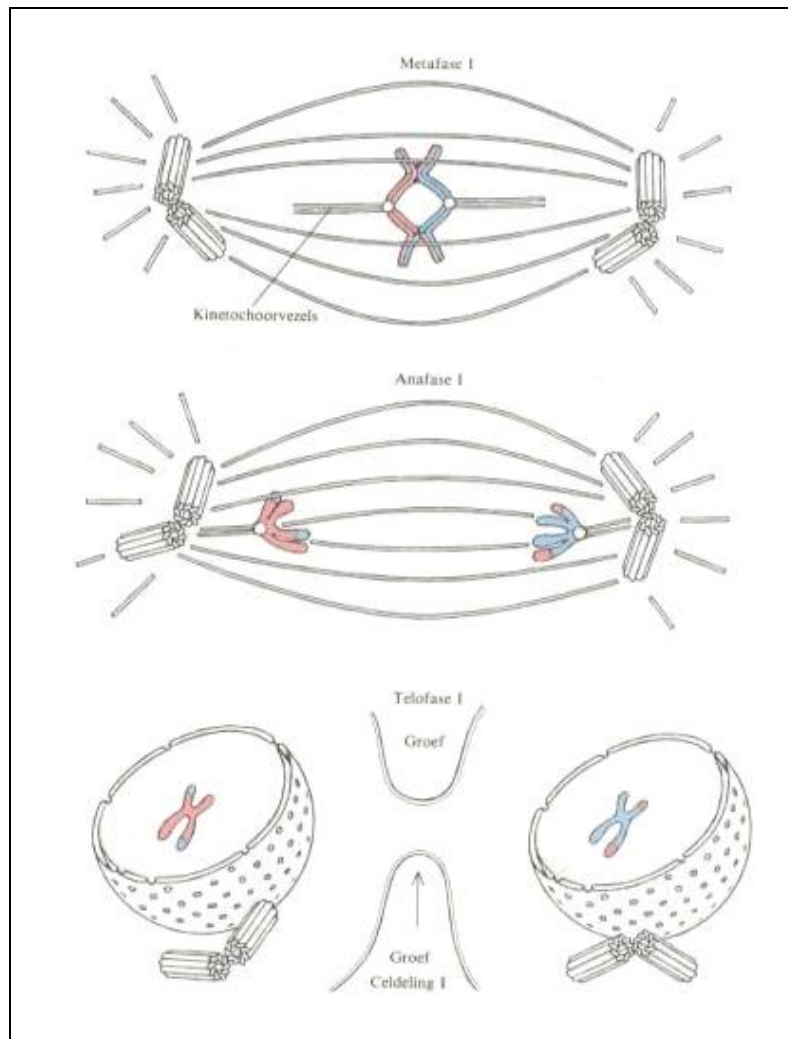
scheiding bestaan geen vaste regels, zodat aan beide zijden van het equatorvlak zowel enkele vaderlijke als enkele moeder diaden terechtkomen. Bovendien hebben de tweelingchromatiden van veel chromatiden niet meer hun oorspronkelijke samenstelling en zijn ze niet meer identiek aan elkaar, als gevolg van de uitwisseling van homologe stukken, die tijdens de crossing-over plaatsvindt.

ANAFASE

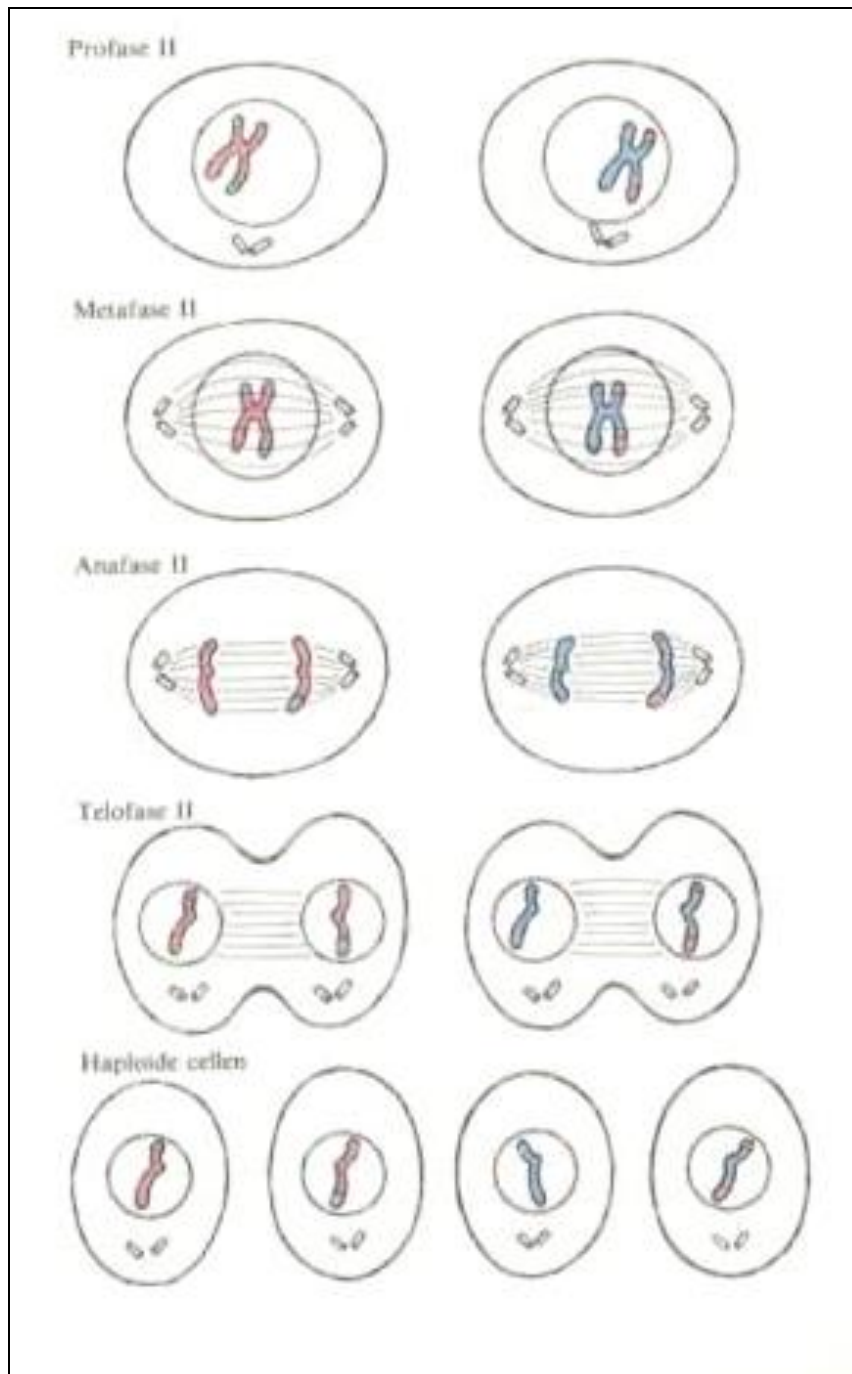
Vanwege de syntele rangschikking verbreekt de anafase chiasmata en geen centromeren en worden twee niet-identieke stellen diaden van elkaar gescheiden die op hun beurt bestaan uit niet-identieke paren chromatiden. Er is nu al wel sprake van genetische diversificatie maar er heeft nog geen reductie van het aantal chromosomen plaatsgevonden. De twee cellen die deze eerste meiotische deling oplevert zijn nog altijd diploïd. Maar er treedt onmiddellijk een tweede meiotische deling op

TWEEDE MEIOTISCHE DELING

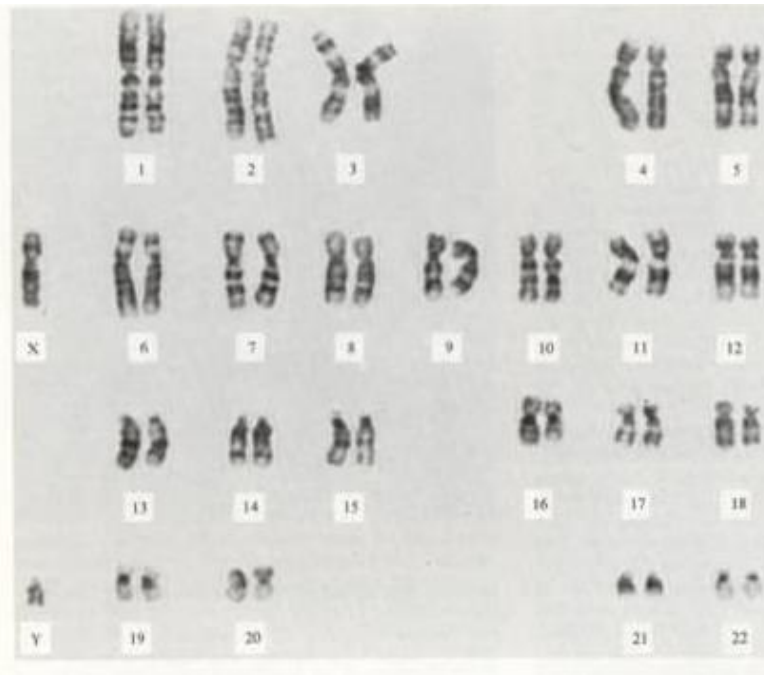
De twee cellen die deze eerste meiotische deling oplevert delen zich echter direct nog een keer, zonder voorafgaande S-fase of duplicatie van het DNA. Tijdens deze tweede deling rangschikken de chromosomen zich in de metafase amfitelisch en in de daaropvolgende anafase worden de centromeren doorgesneden en de gepaarde chromatiden van elkaar gescheiden. Het aantal diaden dat hierbij betrokken is, is slechts de helft van dat bij een gewone mitose en de scheiding van de chromatiden levert twee haploïde kernen op. De mechanismen, regulering en evolutionaire oorsprong van dit proces zijn nog volslagen onbekend.



FIGUUR 18: DETAILS VAN DE METAFASE, ANAFASE EN TELOFASE VAN DE EERSTE MEIOTISCHE DELING



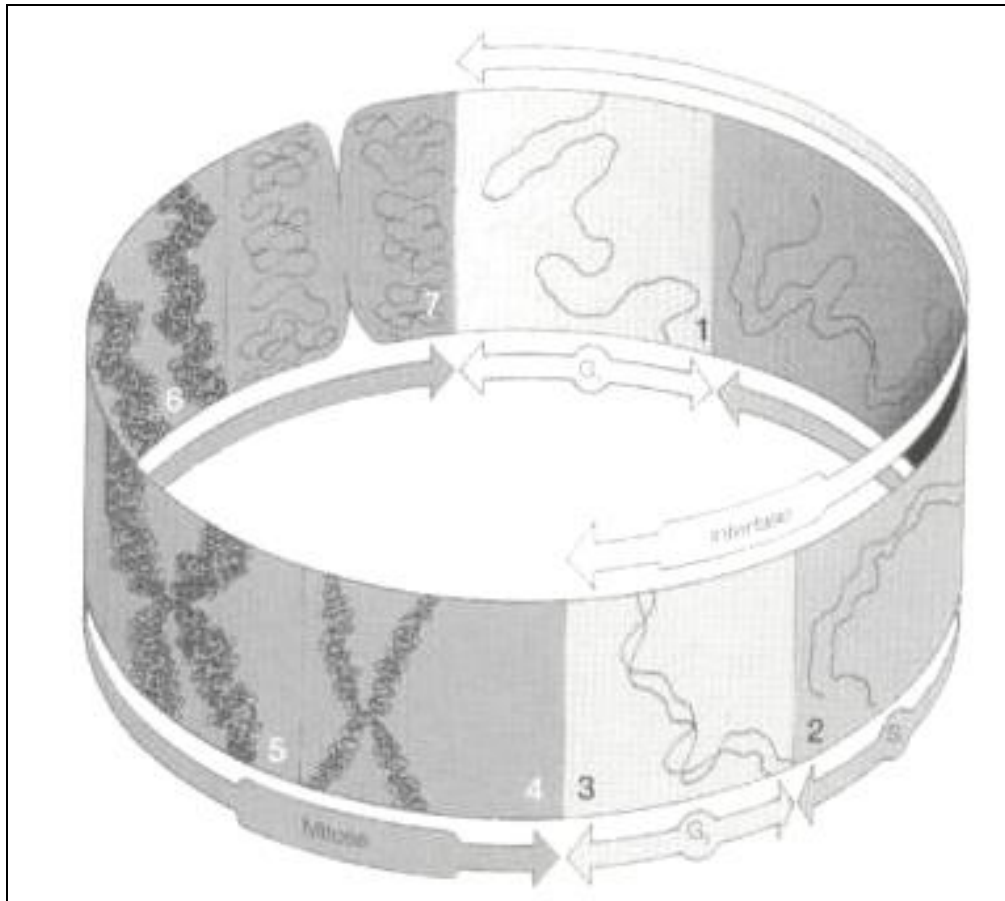
FIGUUR 19 : DETAILS VAN DE TWEEDE MEIOTISCHE DELING



FIGUUR 20 : KARYOGRAM

Karyogram van een normale man. De metafase –chromosomen (en de typische diade structuur) van een preparaat zijn zo gekleurd dat hun bandenpatroon duidelijk te zien is. De zesenvestig chromosomen van de foto zijn gehergroepeerd tot een overzichtelijke kaart.

SAMENVATTENDE FIGUREN



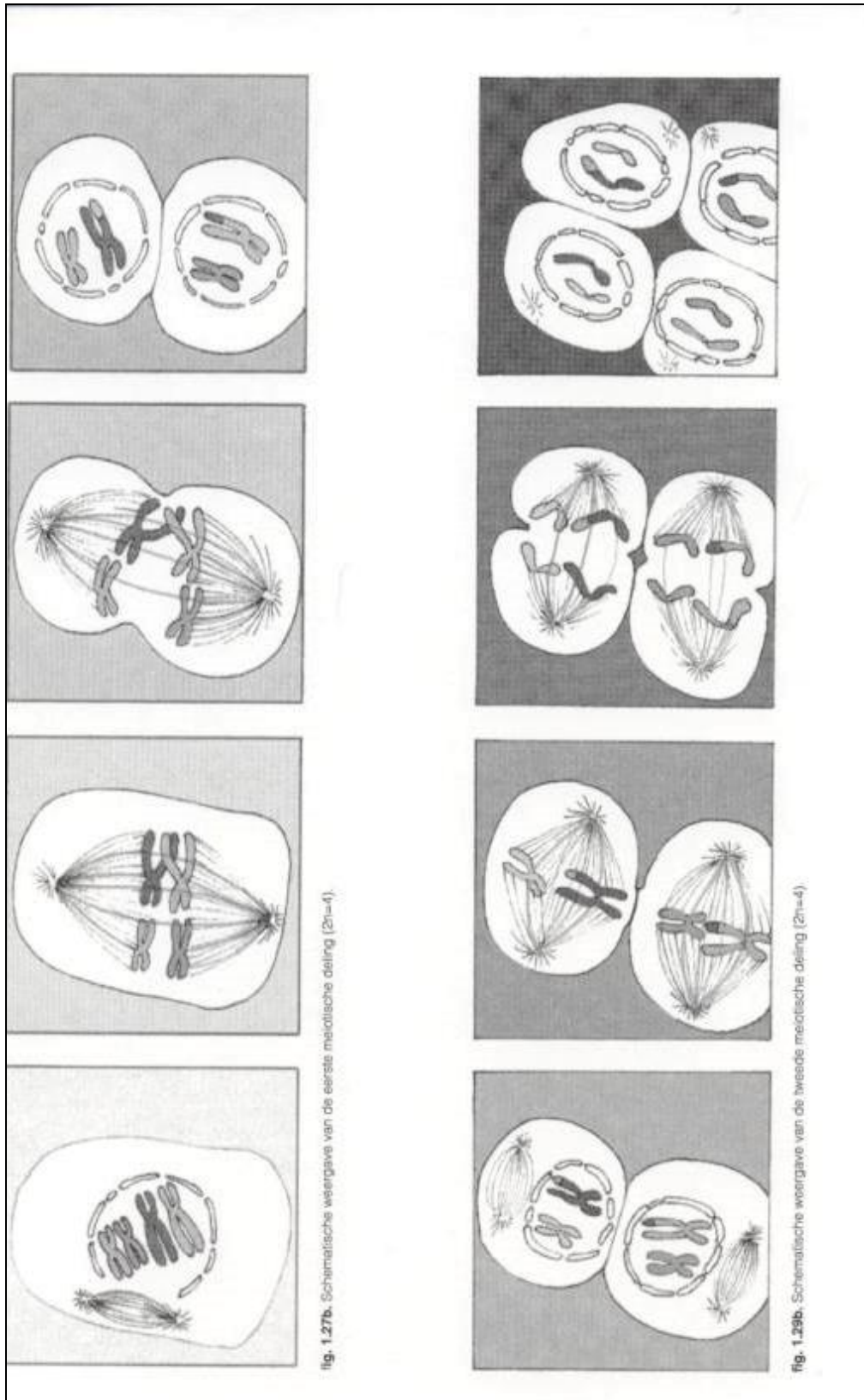
FIGUUR 22: GEDAANTEVERWISSELING VAN CHROMATINEDRADEN TIJDENS EEN CELCYCLUS

Gedaanteverwisseling van chromatinedraden tijdens een celcyclus

1. G₁-fase : chromatinedraden (een getekend)
2. S-fase : duplicatie van de chromatinedraden. De gevormde chromatiden zijn verbonden in het centromeer.
3. G₂-fase
4. Profase: de chromatinedraden spiraliseren tot chromosomen .Ieder chromosoom bestaat uit twee chromatiden
5. Metafasechromosoom
6. Anafase : de chromatiden zijn gescheiden en worden onafhankelijke chromosomen
7. Telofase : despiralisatie van chromosomen tot chromatinedraden.

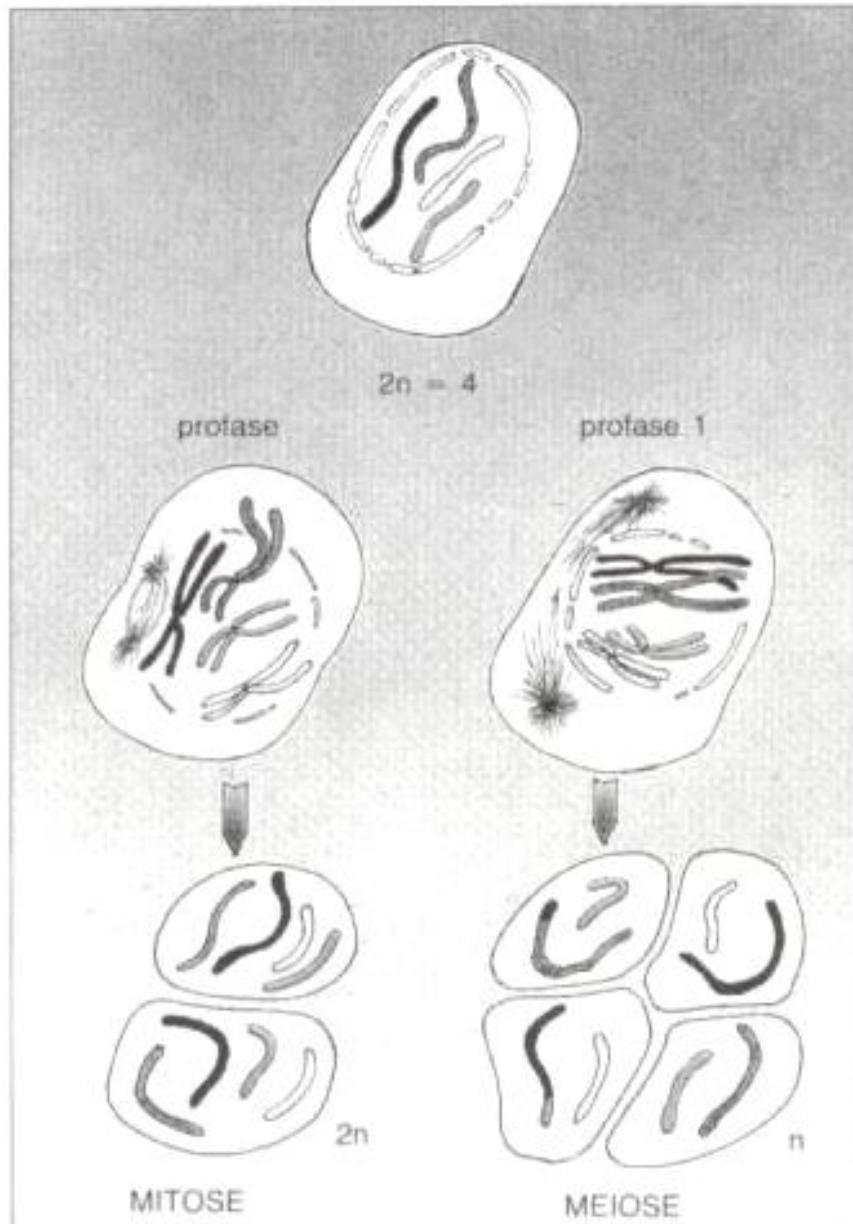
DEEL 4 a/b/c De Voortplanting Celcyclus-Mitose-Meiose

De twee cellen, door mitose ontstaan zijn erfelijk volledig identiek. De chromatiden, door een centromer verbonden komen eimmers elk in één cel terecht waar ze chromosomen genoemd worden, en opnieuw despiraliseren tot chromatinedraden.



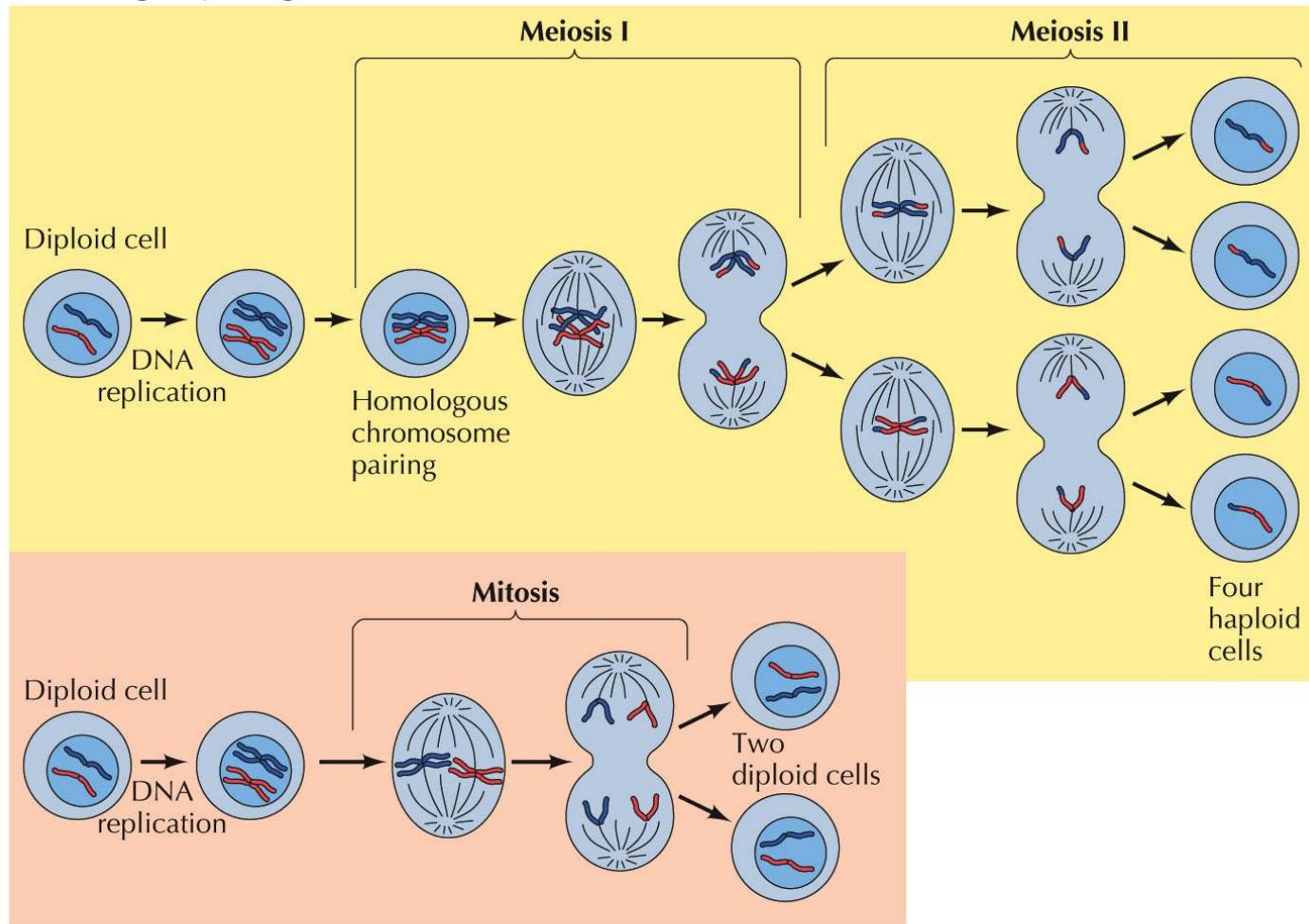
FIGUUR 23 : VERGELIJKING TUSSEN MITOSE EN MEIOSE VAN EEN DIPLOÏDE CEL ($2N = 4$)

Figuur 23 a



FIGUUR 24 : VERGELIJKING TUSSEN MITOSE EN MEIOSE VAN EEN DIPLOÏDE CEL ($2N = 4$)

Vergelijking van mitose en meiose

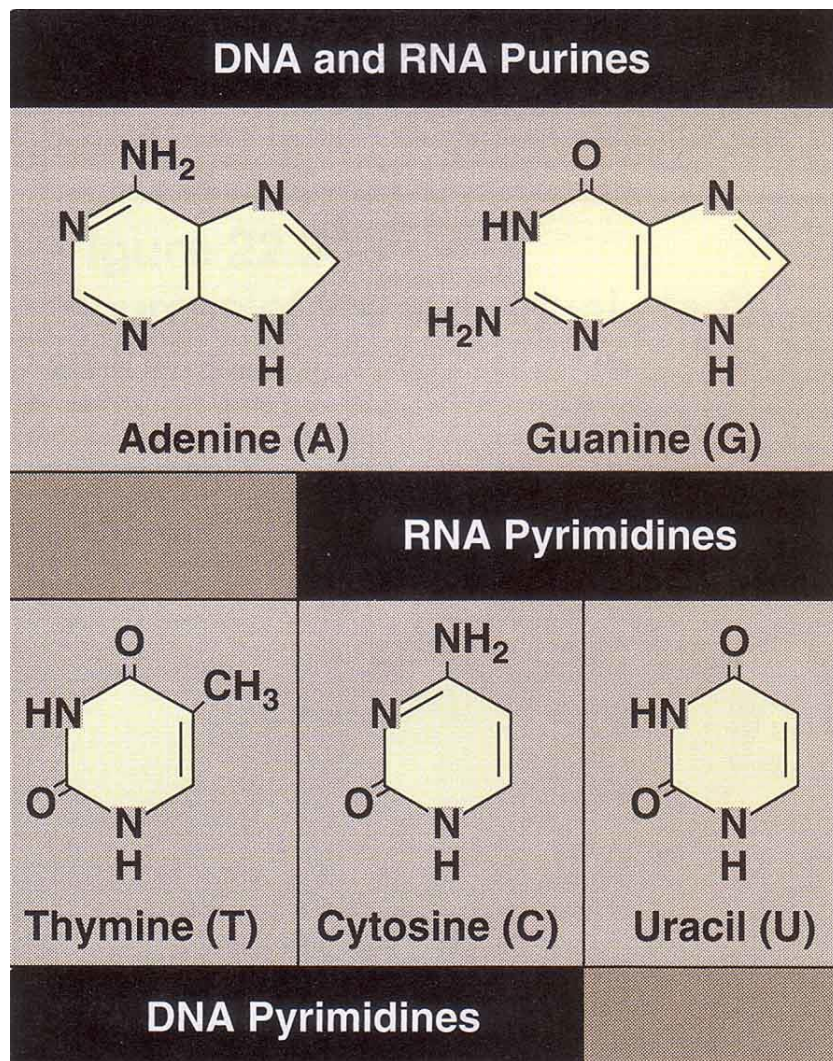


THE CELL, Fourth Edition, Figure 16.34 © 2006 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

STRUCTUUR VAN DNA EN RNA

Nucleïne zuren en hun componenten

De nucleïnezuren DNA en RNA zijn de blauwdrukken voor de informatie nodig voor het genereren van de biologische diversiteit. DNA wordt beschouwd als de oorsprong van deze informatie: "de genetische code". Ondanks de complexiteit van deze informatie zijn nucleïnezuren de voorbeelden van moleculen die gebouwd zijn uit het assembleren van eenvoudige eenheden. Inderdaad elk nucleïne zuur is over het algemeen samengesteld uit slechts zes individuele componenten: een fosfaat groep, een ribose suiker, en vier verschillende heterocyclische basen.



Het verschil tussen DNA en RNA bij DNA wordt deoxyribose en bij RNA ribose gebruikt als suiker om de ruggengraat van de structuur op te bouwen

Ook de basen zijn niet hetzelfde : bij DNA wordt guanine, adenine, cytosine en thymine gebruikt, bij RNA eveneens guanine, adenine, cytosine maar uracil in plaats van thymine.

De combinatie van een base en een ribose -suiker wordt een nucleoside genoemd: (men spreekt dus van adenosine, cytidine, guanosine en uridine, en van thymidine. In geval het suiker deoxyribose is spreekt men van deoxyribonucleosiden.

Om een onderscheid te maken tussen de nummering van de C atomen in de suikers en deze in de basen, worden de C- atomen van de suikers aangeduid met een nummer en een accent.

De monomere eenheden van nucleïne zuren worden nucleosidefosfaten genoemd of nucleotiden.

In elk nucleïne zuur zijn de suiker en de fosfaat eenheden constante kenmerken van elk nucleotide; de sequentie van het nucleïne zuur wordt gedefinieerd in termen van de basen, inderdaad zijn het de basen die zorgen dat elk nucleïne zuur uniek is. Teneinde verwarring bij de nummering te vermijden wordt de positie van de basen aangegeven te beginnen met de base oppositie 5' van het beschouwde nucleïne zuur.

Bijvoorbeeld :

Soms wordt de fosfaatbinding ook aangegeven expliciet door de letter "p"

...pApGpCpGpGpApTpCpG

Analoog wordt een letter "d" gebruikt om de aanwezigheid van dehydroxyribose aan te geven.

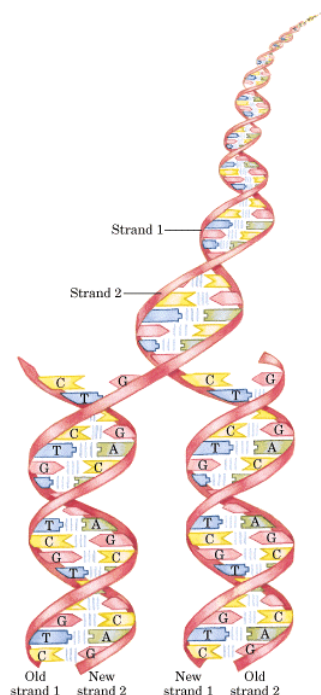
Klassen van nucleïne zuren

Terwijl het de rol is van DNA om genetische informatie te dragen, is de structuur en functie van de RNA moleculen meer gevarieerd. Er zijn drie hoofdtypes RNA :

1. Boodschapper (of messenger) RNA : mRNA
deze draagt de coderende informatie van het DNA in de kern, naar de plaats waar de eiwitsynthese plaatsvindt
2. Het ribosomaal RNA (rRNA): die de hoofdcomponent vormt van het ribosoom (het rRNA kan gezien worden als het raamwerk waaraan de verscheidene eiwitten nodig voor de proteïnesynthese agglomereren)
3. Transfer RNA (tRNA) dat de aminozuren draagt en dat verantwoordelijk is voor de translatie van de nucleïne-zuur code in een aminozuur sequentie tijdens de proteïne synthese

DNA

Individuele DNA moleculen vormen paren in oplossing, waarbij de twee DNA molecule strengen in tegengestelde richting lopen. De drijvende kracht voor deze paar vorming is de vorming van waterstofbruggen tussen de basen en het stapelen van de aromatische basen in het midden van de dimeer. Het resultaat is dat het DNA de wel bekende dubbele helix –eerder dan een laddervormige structuur- vormt



Er zijn drie belangrijke dubbele helix conformaties van DNA gekend. Deze verschillende secundaire structuren worden aangeduid als A,B, en Z. Ze zijn voorgesteld in de onderstaande figuur. De meest algemene van deze conformaties is de B-DNA die een breedte heeft van ongeveer 20 Å en waarvan de spoed 34 Å bedraagt. Zoals uit de figuur blijkt zijn er twee duidelijk te onderscheiden groeven die over gans de lengte van het DNA lopen: ze zijn gekend als de major en de minor groef

De major groef is 13 Å breed en ongeveer 8 Å diep. De corresponderende waarden voor de minor groef zijn 4,5 en 6 Å respectievelijk.. praktisch betekent dit dat enkel dunne moleculen zoals vlakke aromatische verbindingen met de minor groef een interactie kunnen aangaan terwijl grotere moleculen, zoals de DNA herkende plaatsen op de eiwitten, kunnen interactie hebben met de major groeve.

De meest stabiele waterstof-bindingen komen voor tussen de purine /pyrimidine paren : G/C die drie, en tussen A/T, die twee waterstofbruggen vormen. Het G/C paar is dus het meest stabiele . De interacties waarin andere base paren betrokken zijn, zijn veel zwakker en aldus komen A/G en T/G paren niet voor. Dit heeft twee redenen :

1. A/T en C/G paren leveren de best mogelijke stabilisatie door waterstofbrug vorming en
2. ze liggen met een ideale donor - acceptor afstand (2,8 Å) van elkaar verwijderd en zijn goed uitgelijnd tegenover het vrije elektronenpaar van de donor.

Andere schikkingen leiden niet tot een dergelijke ideale complementariteit. De purine/pyrimidine paring levert de ideale spatiëring voor de DNA duplex. Purine/purine en pyrimidine/pyrimidine paring kunnen enkel geplaatst worden wanneer een significante vervorming van de nucleïne zuur ruggengraat toegelaten wordt.

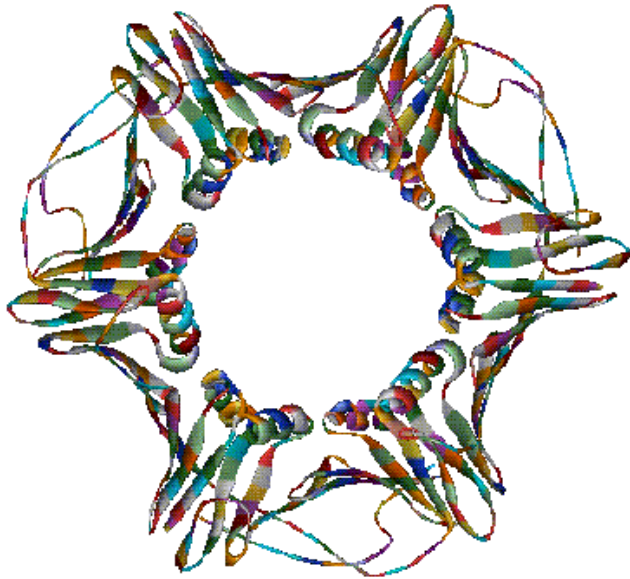
Het gevolg hiervan is dat de twee base-paar strengen complementair zijn.: als de twee strengen gescheiden zijn dan kan elke streng optreden als een matrijs ("template") voor de constructie van een kopij van de andere streng. Op deze wijze kan een DNA streng omgezet worden in twee "nakomelingen" Deze replicatie van DNA (mitose) ligt aan de basis van de celdeling.

In de volgende paragrafen wordt nu de replicatie in detail besproken.

Belangrijk is te onthouden dat de groeirichting van een DNA van de 5' naar 3' richting is. De replicatie maakt gebruik van DNA en RNA polymerasen.

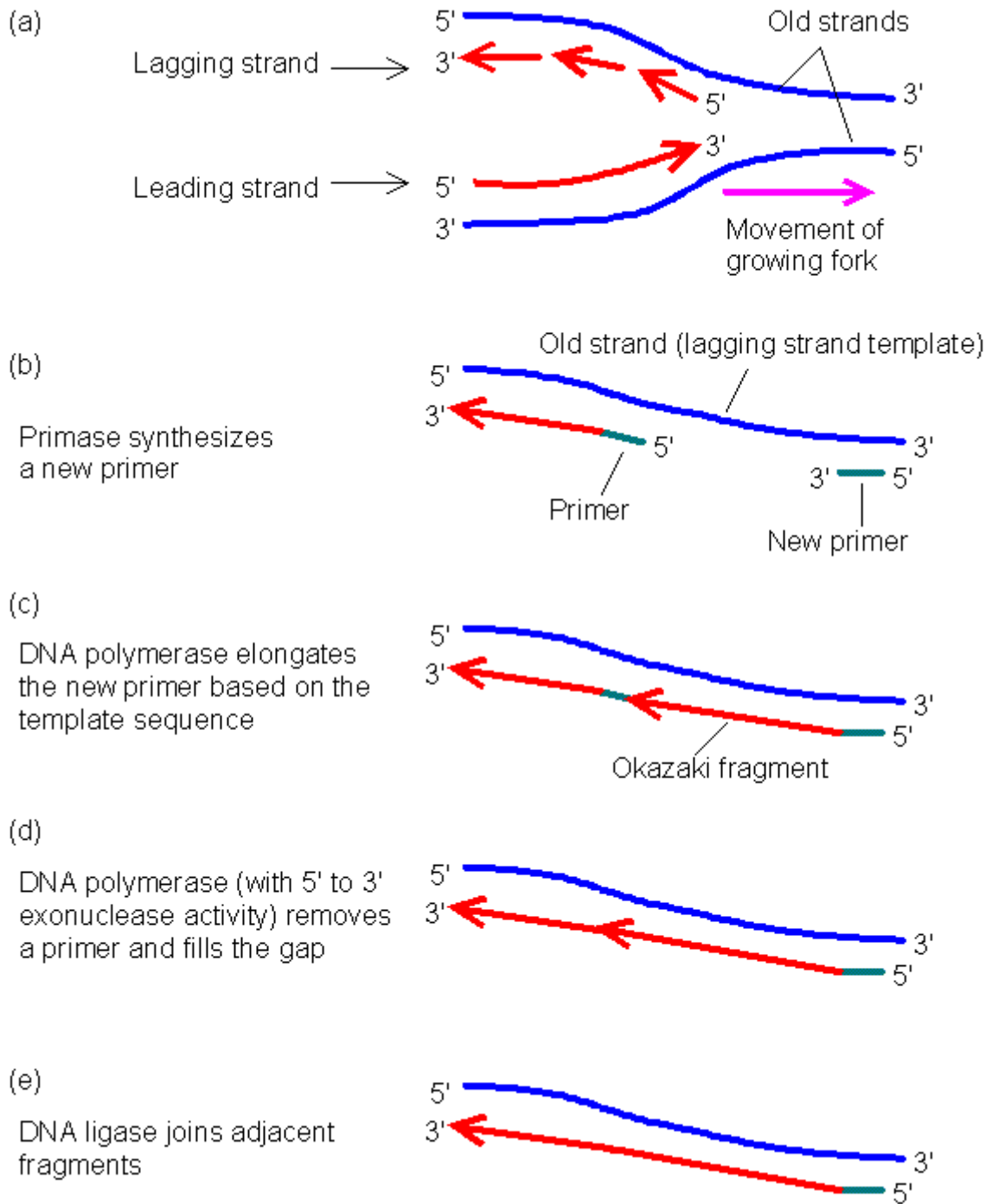
Er is een zeer groot verschil tussen [DNA polymerase](#) en [RNA polymerase](#): het RNA polymerase kan een nieuwe streng synthetiseren terwijl het DNA polymerase enkel een bestaande streng kan verlengen. Daarom zal om een DNA molecule, te synthetiseren eerst een korte RNA molecule (~ 5 - 12 nucleotides) moeten gemaakt worden door een specifiek enzym. Deze initiërende RNA molecule is gekend als de **primer**, en het enzym wordt genoemd **primase**. Naast de DNA polymerase en primase, vereist DNA replicatie nog helicase en enkelvoudige keten bindend proteïne (**single strand binding protein** (SSB protein)). De rol van helicase is het

ontwinden van de duplex DNA. SSB proteïnen kunnen binden aan beide gescheiden strengen en op deze wijze verhinderend dat ze terug **annealen** (= de dubbele strengstructuur van DNA uit de enkele strengen weer opbouwen). Het replicatie mechanisme in bacteriën en eukaryoten zijn gelijkvormig. Echter, eukaryotisch DNA polymerase bevat geen subeenheid die analoog is aan de [E. coli b subeenheid](#). zij gebruiken een afzonderlijk proteïne genoemd " **proliferating cell nuclear antigen (PCNA)**" om het DNA te klemmen.



Figuur 7-B-2. Structuur van PCNA die gevormd is door drie identische subeenheden

DNA polymerasen kunnen nucleïnezuur ketens enkel verlengen in de 5' naar 3' richting. Echter, in de richting van de groeiende vork, is er slechts een keten gericht van 5' naar 3'. Deze streng (the leading strand) kan continu gesynthetiseerd worden. De andere streng, (the lagging strand), waarvan de 5' naar 3' oriëntatie tegengesteld is aan de beweging van de groeiende vork moet discontinu gesynthetiseerd worden



a) vergelijking tussen de leading strand en delagging strand.

(b) de primase synthetiseerd eerst een nieuwe primer die ongeveer 10 nucleotiden lang is. De afstand tussen twee primers is ongeveer 1000-2000 nucleotiden in bacterien, en ongeveer 100-200 nucleotiden in eukaryote cellen .

(c) DNA polymerase verlengt de nieuwe primer in de 5' to 3' richting totdat het , het 5' einde van een aangrenzende primer bereikt. De nieuw gevormde DNA wordt een **Okazaki fragment genoemd**.

(d) In *E. coli*, heeft DNA polymerase I de 5' naar 3' exonuclease activiteit, die gebruikt wordt om de primer te verwijderen.

(e) DNA ligase verbindt naburige Okazaki fragmenten.

De volledige lagging strand wordt gesynthetiseerd door herhaling van de stappen (b) tot (e).

Review Articles:

[Strategies for helicase recruitment and loading in bacteria](#) - EMBO Reports, 2003.

[PCNA Binding Proteins](#) - Frontiers in Bioscience, 1999.

Deze tekst werd vertaald van volgende bron :

<http://www.web-books.com/MoBio/Free/Ch7B3.htm>

Ketenbouw

De ketenverlenging bij de synthese van zowel eiwitten als nucleïnezuren gebeurt door de sequentiële additie van monomere eenheden –aminozuren en nucleotiden respectievelijk . De verlenging van de polypeptideketen gebeurt vanaf de N terminal naar de C terminal (er wordt dus een OH afgesplitst van de COOH groep van de groeiende keten en een H van de NH₂ groep van een aankomend monomeer)

De elongatie van een polynucleotide keten gebeurt vanaf het 5'einde naar het 3'einde De OH groep van de groeiende keten wordt afgesplitst samen met de pyrofosfaat groep van een aankomend nucleotide (de trifosfaatgroep in de eerste nucleotide van de groeiende keten blijft bewaard)

RIBOSOMEN : DE EIWITSYNTHESE

TRANSALTE : OMZETEN VAN DNA CODE IN EIWITTEN

INLEIDING

De eiwitten fungeren als enzymen, receptoren, dragers, sluisen, pompen, bewegingseenheden en dergelijke. Ze bestaan uit 1 of meerdere peptideketens. De juiste polypeptiden (nodig om een primitieve cel te construeren) werden 4 miljard jaar geleden gesynthetiseerd na een totaal aantal pogingen dat in vergelijking tot het aantal mogelijke combinaties onwaarschijnlijk klein geweest is. Dit wijst op de mogelijkheid dat katalytisch actieve polypeptiden op aarde doodgewoon zijn en dat eigenlijk alle polypeptiden een of andere enzyme werking hebben.

VERTALEN NIET KOPIËREN

De sleutel van het leven is vertalen en niet kopiëren : de instructies worden in codevorm afgeleverd door RNA (messenger RNA). Ribonucleinezuren zijn lange slingervormige moleculen die alle dezelfde uit repeterende eenheden opgebouwde ruggegraat hebben, bestaande uit n identieke molecuuleenheden en die op unieke wijze van informatie zijn voorzien door specifieke zijgroepen of 'letters' gekoppeld aan de ruggegraat. Chemisch gesproken zijn RNA's polynucleotiden, opgebouwd uit lineair gerangschikte mononucleotiden. Deze bouwstenen zijn 5' ribosemonofosfaat verbonden met de 3' hydroxidegroep van een volgende 5' ribomonofosfaatnucleotide. Aan het ene uiteinde van de molecule blijft er een fosforylgroep, aan het andere uiteinde een 3' hydroxidegroep. Over op het 1 ste OH is een base gebonden : twee purines adenine en guanine en twee pyrimidines : cytosine en uracil. De structuur van DNA lijkt sterk op deze van RNA maar hier is het nucleotide desoxyribose en in plaats van uracil wordt thymine gebruikt. De basen zijn gepaard : adenine en uracil (in RNA of adenine en thymine in DNA) en guanine en cytosine vormen complementaire paren.

Een belangrijk gevolg van deze baseparing is dat daardoor twee nucleïnezuurstrengen aan elkaar geritst kunnen worden, mist de beide assen evenwijdig aan elkaar maar in tegengestelde richting verlopen : de ene as in de richting 5' → 3', de andere in de 3' → 5' richting. Hoe langer de complementaire strengen, des te sterker de binding. Dank zij de karakteristieke molecuulbouw van de

polynucleotideketens hebben zulke structuren de neiging om een regelmatige spiraalvorm aan te nemen. Wanneer deze structuur tien of meer complementaire paren basen omvat wordt ze een schroefvormig opgewonden streng van ongeveer 2 nm dik, die plaatselijk wat smaller is door twee spiraalvormige groeven, een diepe en een minder diepe. De spiraal draait rechtersom en de lengte van de winding is 0,34 nm per basepaar, zodat de spoed 3,4 nm per complete winding is. De buitenkant van de streng wordt gevormd door een dubbelspiraal van negatieve ladingen afkomstig van de fosforylgroepen van de beide assen. De meeste RNA's zijn ENKELSTRENGIG, maar er komen een groot aantal korte basenvolgorde voor die antiparallel complementair zijn aan de basenvolgorde verderop in dezelfde streng. Paring van deze basenvolgorde resulteert in de vorming van lussen, bestaande uit stukken dubbelspiraal van wisselende lengte.

Net zoals eiwitten vormen de meeste typen RNA kenmerkende secundaire structuren, gestabiliseerd door interacties tussen de zijketens. De baseparing heeft als voornaamste taak: communicatie. Alle informatieoverdracht wordt beheerst door twee fundamentele relaties. $A = U$ (of $A = T$) en $G = C$.

De boodschapper RNA moleculen bepalen de aminozuur volgorde in de co-lineaire eiwitten, waar bij de $5' \rightarrow 3'$ richting overeenstemt met de N terminaal \rightarrow C terminaal richting van het polypeptide. De boodschap zelf wordt voorafgegaan en gevolgd door basevolgorde die niet vertaald worden. Wat de boodschap zelf betreft is het duidelijk dat aangezien het RNA alfabet slechts vier letters heeft, er voor elk aminozuur een combinatie van meerdere letters nodig is. Uit de wiskunde volgt dat de herhalingsvariatie van 3 letters gemaakt met de 4 letters van het alfabet 64 verschillende woorden oplevert. In tegenstelling tot onze taal, waar slechts een beperkt aantal mogelijke combinaties van de beschikbare letters tot bruikbare combinaties (woorden) leidt, en de rest als zinledig beschouwd wordt, worden al deze 64 combinaties in de natuur benut als erfelijke code. Het ontcijferen ervan vormde een van de belangrijkste mijlpalen in de moderne biologie.

De code is in tabel 1 gegeven.

De genetische code

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

* Deze codons hebben een tweede functie als initiator van de translatie.
 **Deze codons zijn terminator, of stopteken; UGA wordt in mitochondriën gelezen als Trp. In de tekst worden nog andere eigenaardigheden van de mitochondriële code behandeld.

FIGUUR 25: DE GENETISCHE CODE

Het eerste woord waarvoor de code gevonden werd is UUU (dat codeert voor fenylalanine)

Vervangen van U door C op de laatste plaats van het codon ((triplet van basen) verandert het aminozuur dat men bekomt niet.

Dikwijls, maar niet altijd, kunnen op de derde plaats A en G onderling verwisseld worden .

Het stopteken is het codon UAA of UAB en UGA

Het startcodon is AUG en soms GUG.

Deze code is een universele taal, virussen, bacteriën, schimmels, planten, dieren en mensen maken gebruik van dezelfde code.

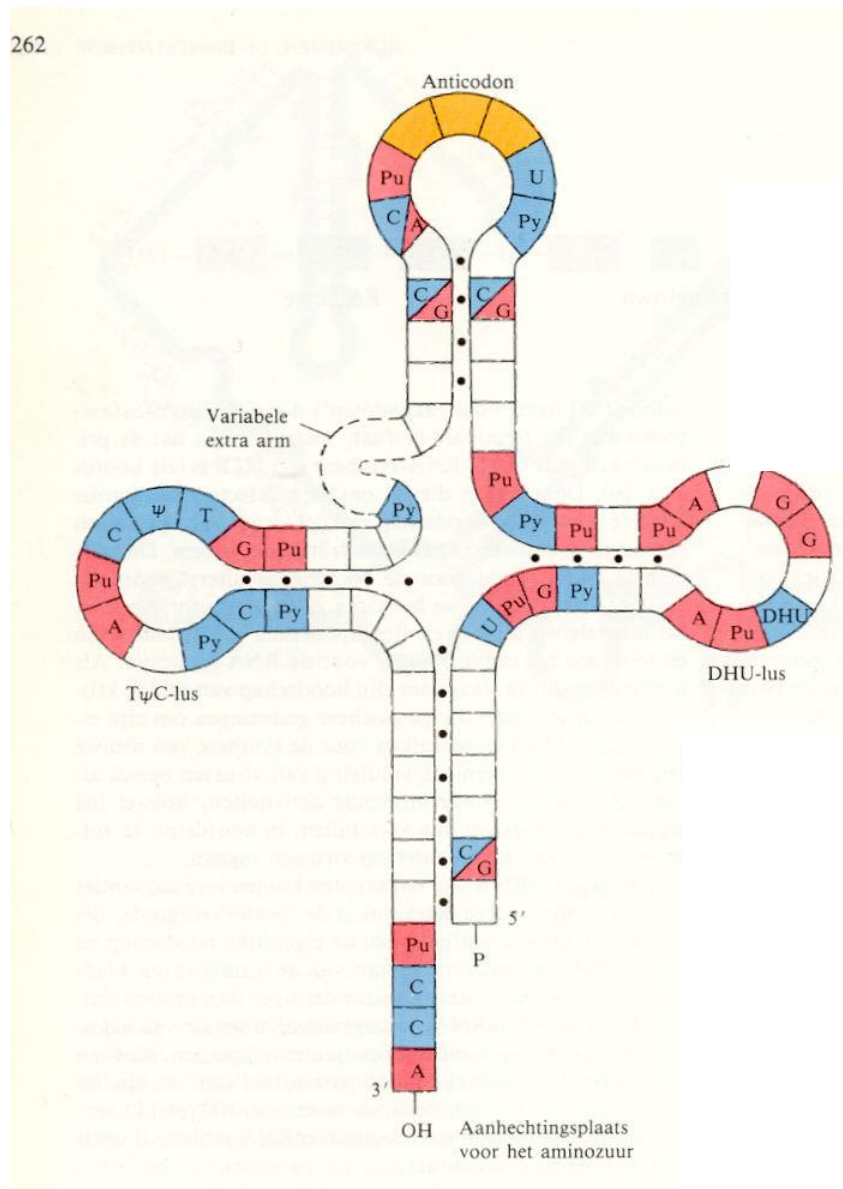
Er komen echter een aantal afwijkingen voor : bvb onze eigen mitochondriën waarvoor UGA geen "stop" betekent maar wel Trp. Deze eigenaardigheid vormt een extra argument voor een afzonderlijke ontwikkeling van mitochondriën , wellicht uit

een voorouderlijke bacteriële endosymbiont (dat blijkt des te waarschijnlijker omdat andere mitochondriën ook UGA als Trp lezen). Er bestaat echter niet zo iets als een afzonderlijke universele code voor mitochondriën .

HOE WORDT NU DE BOODSCHAP GELEZEN?

Elk aminozuur is bevestigd aan een speciaal type RNA-transfer RNA genoemd- ofwel tRNA- dat via basenparing afleesmogelijkheden geeft. Deze tRNA moleculen zijn merkwaardige structuren. Het zijn kleine RNA's met een molecuulgewicht in de buurt van de 25 000 dalton en ze zijn opgebouwd uit 75 à 93 mononucleotiden (maar een groot aantal basen is door chemische reacties gemodificeerd) ze hebben alle een CCA triplet aan het 3' uiteinde, bezitten bepaalde strategisch geplaatste nucleotiden en bovendien vier paar complementaire basenvolgorde die het molecuul de vorm van een klaverblad geven.

262



FIGUUR 26 :

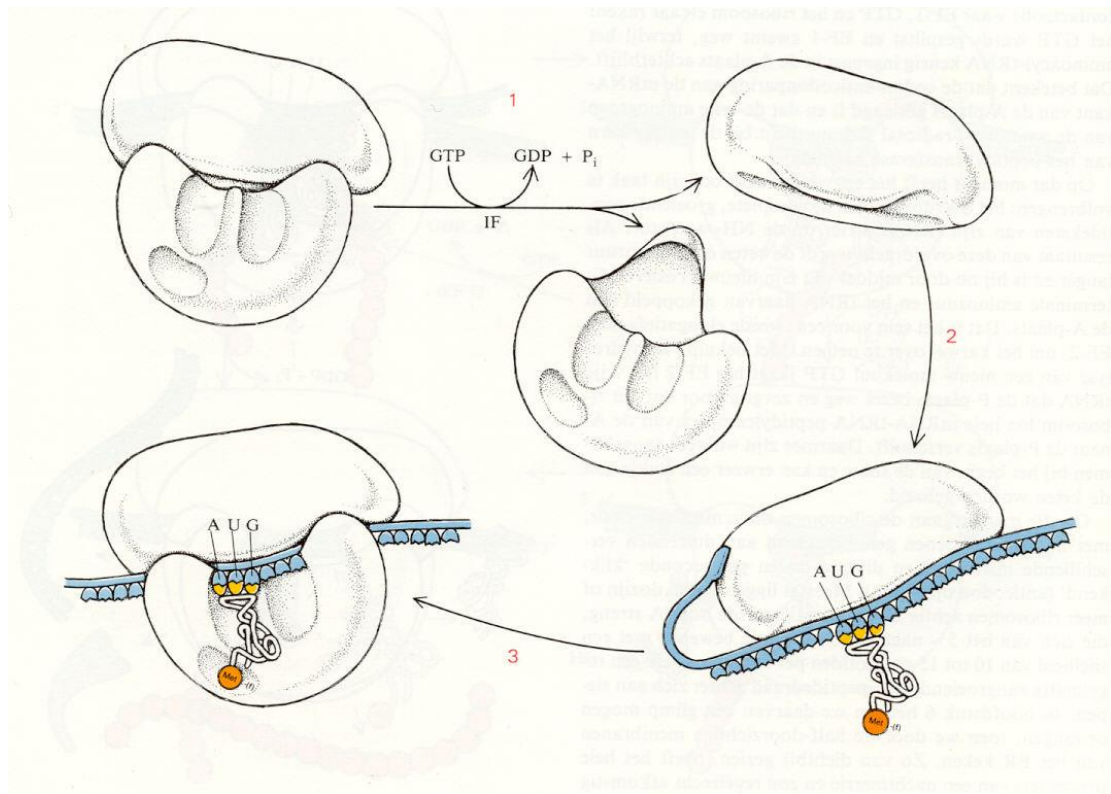
De eiwitsynthese gebeurt in de ribosomen. . de ribosomen zitten vast op een mRNA moleculen, als kralen op een draad. De ribosomen bestaan uit twee delen van verschillende grootte : een grote en een kleine eenheid (subunit) de grote subeenheid lijkt op een dikke peer , de kleine subeenheid die ongeveer half zo zwaar is als de grote is asymmetrisch , boonvormig en ligt dwars over de grote subeenheid heen. De beide onderdelen passen precies in elkaar, er is enkel een spleet in de kleinste subeenheid, zodat er tussen beide een soort kanaaltje overblijft.

Fig 266

Het belangrijkste chemische bestanddeel van ribosomen is RNA, vandaar de naam ribosomen, dat ongeveer de helft vormt van hun gewicht., de rest is eiwit. Het ribosomale eiwit (rRNA) bestaat uit twee ononderbroken strengten van 2000 tot 5000 nucleotiden die respectievelijk de kleine en de grote subeenheid bezetten.. in de grote subeenheid bevinden zich nog twee RNA-moleculen die kleiner zijn . de lange RNA's worden aangeduid als 28S en 18S, en de korte als 5,8 S en 5S. (deze aanduiding zijn afgeleid van de snelheid waarmee de moleculen zich bewegen in een centrifugaal krachtveld en worden opgegeven in Svedberg-eenheden). Middenin het ribosoom ligt het enzym peptidyltransferase dat bij iedere stap van de polypeptidesynthese voor sluiting van de peptidebinding moet zorgen.de hele ingewikkelde constructie eromheen moet zorgen voor de juiste plaatsing van het mRNA en de beide met tRNA verbonden reactiepartners en dat van het begin tot het einde van de polypeptidesynthese. Door het ribosoom , gebonden aan de kleine subeenheid, ongeveer op de plek waar die vastzit aan de grote subeenheid, loopt het mRNA, de tape waarop de instructies staan voor het synthese proces. Beschouwen we de situatie zo dat het 5' uiteinde links ligt en het 3' uiteinde rechts (de vertaalde boodschap ligt links, het nog te vertalen deel rechts)

INITIATIE

De eiwitsynthese begint doordat een initiatiefactor IF er voor zorgt dat het ribosoom in twee subeenheden splitst –de nodige energie wordt geleverd door hydrolyse van GTP., er vormt zich een 'start-complex tussen de kleinse ribosomale eenheid , het 5' uiteinde van een mRNA , dat zodanig opgesteld is dat een start codon (AUG of GUG) zichtbaar is op de toekomstige plaats, en een speciaal tRNA dragende methionylgroep. Associatie van dit complex met een grote subeenheid: nu kan de verlenging van de keten starten



FIGUUR 27: START EIWITSYNTHESE

Figuur 25

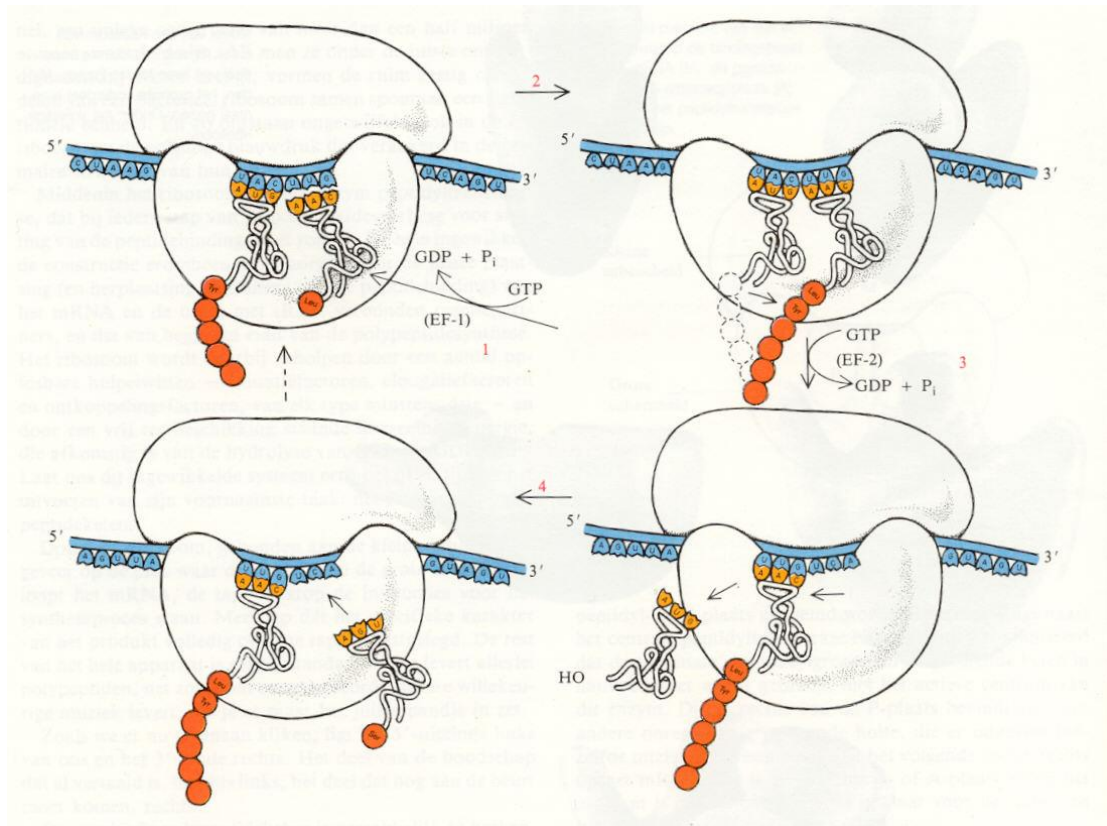
KETENVERLENGING

De ketenverlenging omvat een aantal stappen

- o Eerste stap : met behulp van de verlengingsfactor EF1 en de hydrolyse van een molecuul GTP wordt het juiste aminozuur op de A plaats van het ribosoom ingevoegd. (waarvan de P plaats bezet is door de groeiende peptideketen die vastgehecht is door middel van een C-terminaal tRNA)
- o Tweede stap : het peptidyltransferase draagt de hele groeiende keten over op de aminogroep van het aminoacyl-tRNA
- o Derde stap : met behulp van verlengingsfactor EF2 en de hydrolyse van nog en molecuul GTP wordt het verlengde peptidyl-tRNA van de A naar de P plaats verzet waarbij het vrije tRNA zich verwijderd en het mRNA voortgeduwd wordt, dat nu een nieuw codon aan de aminoacylplaats vertoont

DEEL 4 f De Voortplanting :: eiwitsynthese

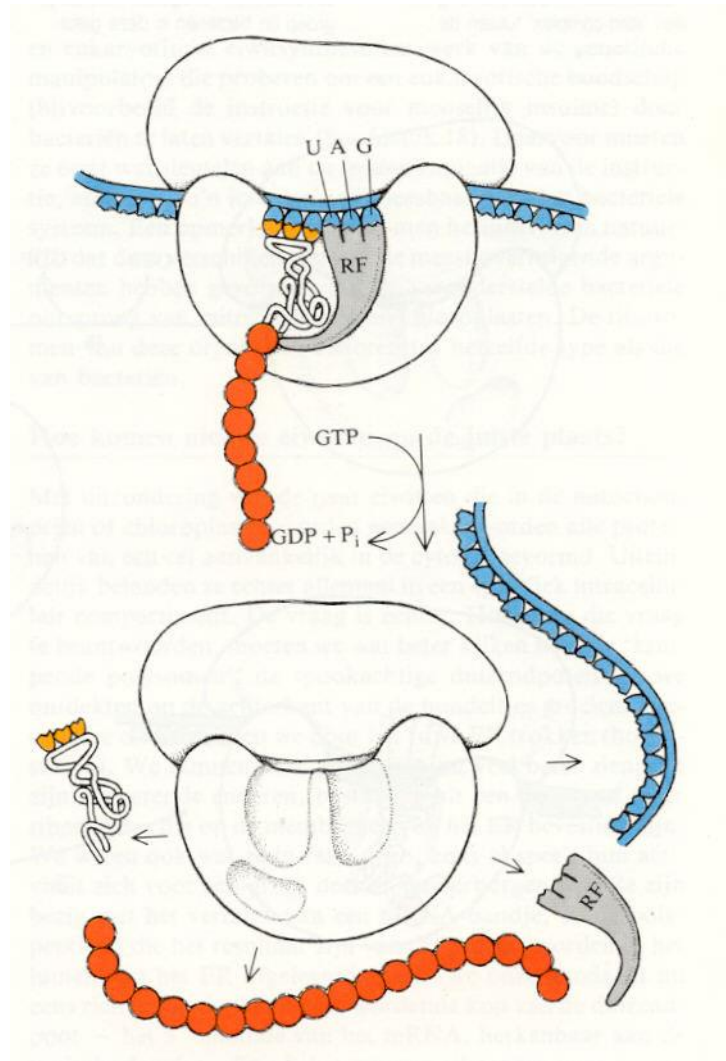
- o Vierde stap: de cyclus begint opnieuw met een nieuw aminoacyl-tRNA, dat correspondeert met het codon op de A plaats van het ribosoom.



FIGUUR 28 EIWITSYNTHESE

BEËINDIGEN VAN DE KETEN BIJ DE EIWITSYNTHESE

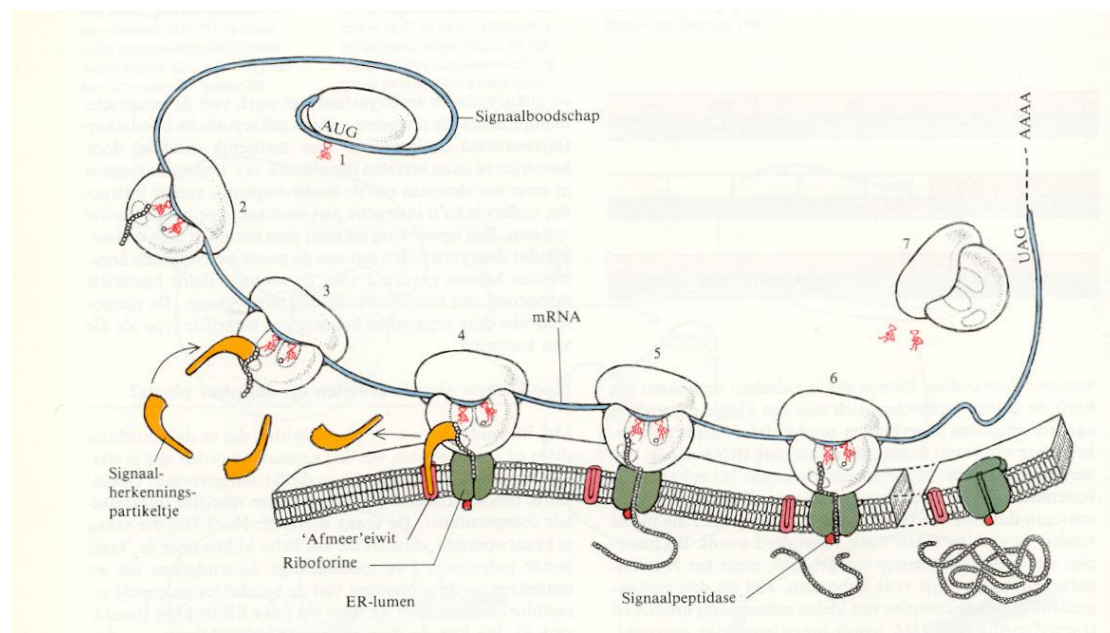
Zodra het stopcodon UAG (of UAA of UGA) op de A plaats verschijnt, verzorgt de ontkoppelingsfactor RF, met behulp van de hydrolyse van ene molecule GTP het loskoppelen van de voltooide polypeptide keten, waarbij ook het tRNA verdwijnt en het mRNA losgemaakt wordt van het ribosoom.



FIGUUR 29: EINDE EIWITSYNTHESE

HOE KOMEN DE NIEUWE EIWITTEN OP HUN PLAATS?

Met uitzondering van de paar eiwitten die in de mitochondriën of chloroplasten worden gemaakt, worden alle proteïnen van een cel aanvankelijk in de cytosol gevormd. Uiteindelijk belanden ze echter allemaal in een intracellulair compartiment. Om in te zien hoe dit gebeurt beschouwen we de ribosomen op het ruwe ER., die bezig zijn een bandje mRNA te vertalen.

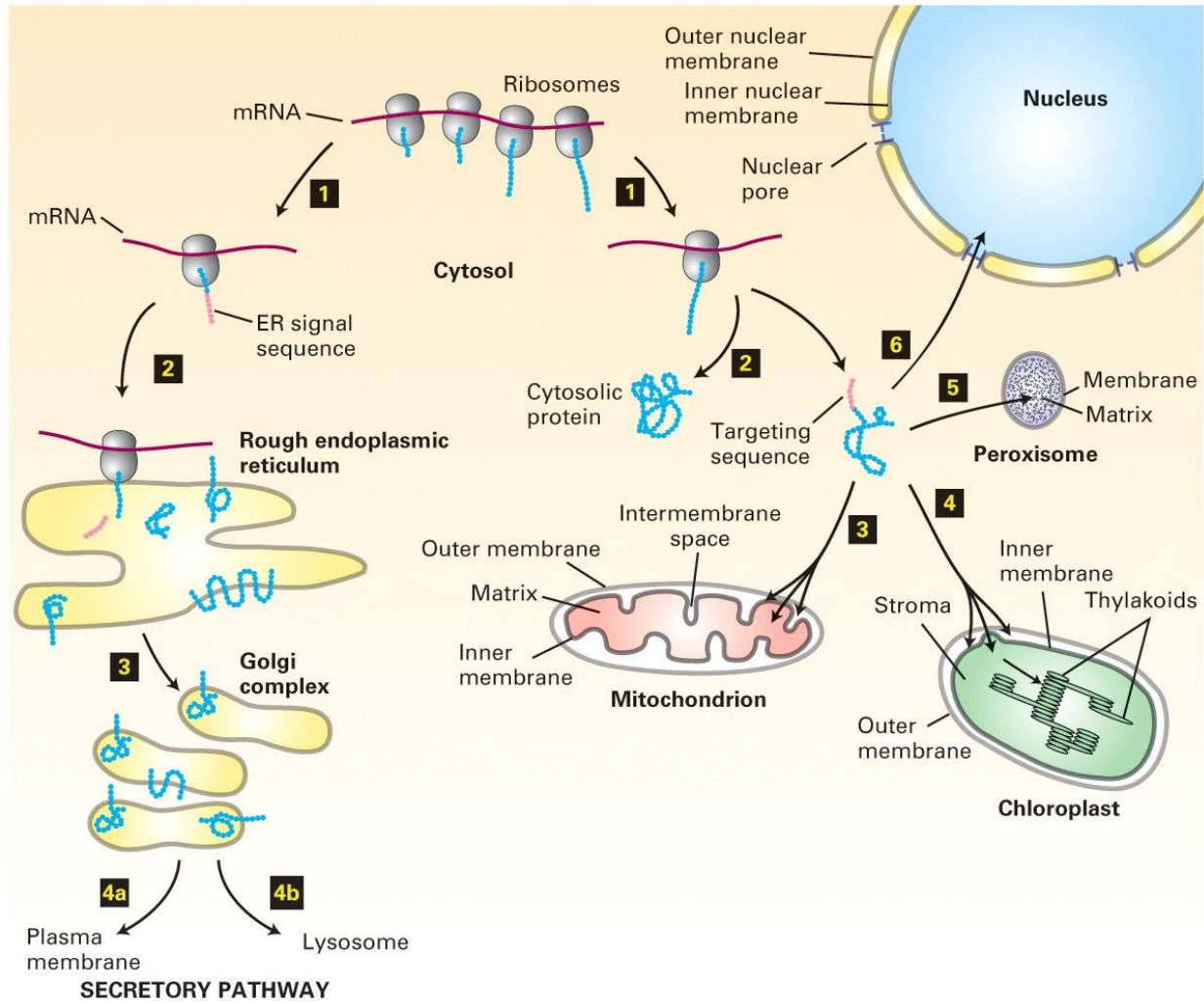


FIGUUR 30 : HOE KOMEN EIWITEN OP HUN PLAATS?

- (1) De kop van het mRNA is herkenbaar aan de typische 'cap' die uit het voorste ribosoom naar buiten steekt. Een ogenblik lang sterkt dit uiteinde zich vrij uit in de ruimte, op en neer bewegend op de stroming in de cytosol. Algauw echter wordt door het leader-sequentie -mRNA een passerende kleine subeenheid van een ribosoom gevangen.
- (2) In korte tijd ontstaat het initiatiecomplex dat gezelschap krijgt van een grote ribosomale subeenheid en weer wordt het translatieproces op gang gebracht.

- (3) Nu treedt er een eigenaardig verschijnsel op : de vorming van een moleculair uitscheidingsapparaat. Eerst verloopt alles precies hetzelfde als bij vrije cytosolribosomen : het N-terminale uiteinde van het polypeptide in wording begint als een draad uit het ribosoom te groeien, en als deze draad 20 tot 30 aminozuurresten lang is, raakt hij plotseling verstrengeld met een groot molecuulcomplex dat het ribosoom zodanig omknelt dat de verlenging van de keten stopt. N terminale aminozuurvolgorden die het vermogen hebben om deze knellende structuur te vangen noemt men signaalsequenties. Het complex zelf dat bestaat uit een eiwit en een kleine 7S RNA –component wordt aangeduid als signaalherkenningsdeeltje (SRP : signal recognition particle).
- (4) Dankzij de affiniteit van het signaal herkenningspartikeltje voor een ER gebonden docking protein (afmeer eiwit) wordt het ribosoom vastgelegd aan ribosoombindende eiwitten (riboforinen) die geassocieerd zijn met ER membranen. Het SRP laat los, de polypeptidesynthese gaat verder en de groeiende keten komt vrij in het ER-lumen.
- (5) Het polypeptide is nu zover aangegroeide dat het signaaleiwit volledig naar buiten gekomen is.
- (6) Het signaaleiwit wordt door middel van een signaalpeptidase afgesplitst
- (7) De eiwitsynthese wordt voltooid. Het ribosoom maakt zich los van het membraan.

Sorteren van eiwitten

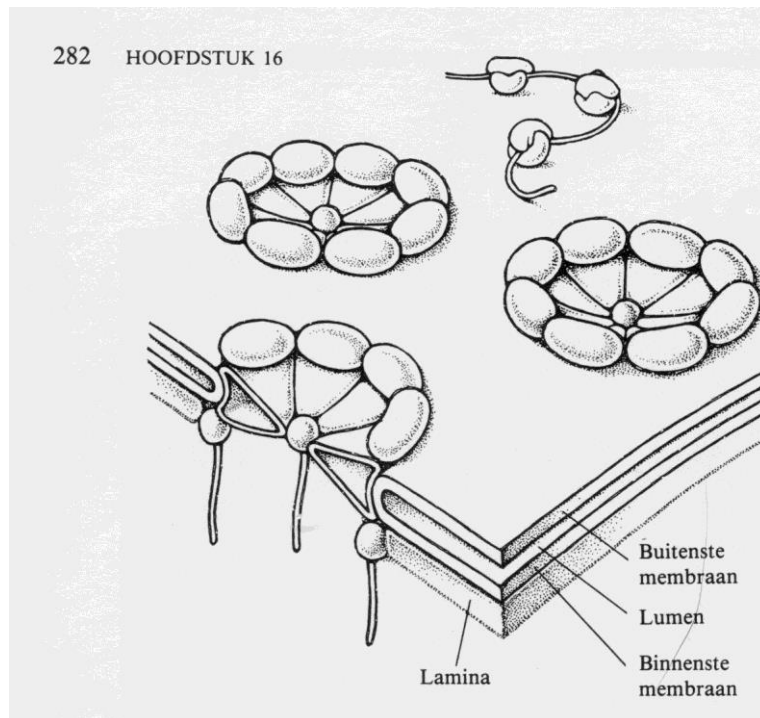


DE KERN

Nucleus (verkleinwoord van Latijnse noot : nux, Grieks is karyon)

De kernwand is een membraan, overdekt met polysomen; er zijn twee kernmembranen, gescheiden door een tussenruimte van ongeveer 10 tot 15 nm. De ribosomen bevinden zich enkel op de buitenste wand; de binnenste is glad. De structuur binnen dit omhulsel is groot : diameter van 8 tot 10 μm , en is een tiende of meer van het celvolume. De wand is uiterst dun: 7 nm. , maar het is wel een dubbele wand, verstevigd door een eiwitbekleding de **lamina** .De kernmembraan fungeert als een uitstekende barrière tussen kern en cytoplasma en alle uitwisselingsprocessen vinden plaats via speciale kanalen : de poriën.

Een kernporie heeft een eiwitachtige structuur met een achtvoudige radiale symmetrie en vormt een fenestra (Latijn : fenestra : raam) in beide membranen van de kernwand;doordat de beide membranen rondom zo'n opening met elkaar versmolten zijn. de buitenste diameter van het complex is ongeveer 120 nm en die van de opening zelf 60 à 90 nm. De opening is voor het grootste deel afgesloten door een diafragma achtige structuur die bestaat uit acht kegelvormige lipjes die een gaatje van ongeveer 10 nm openlaten waarin meestal een prop zit die het geheel afsluit. : dit wijst erop dat poriën dynamische structuren zijn die actief het transport van stoffen regelen. Over de gehele celwand kunnen er zo enkele duizenden voorkomen.

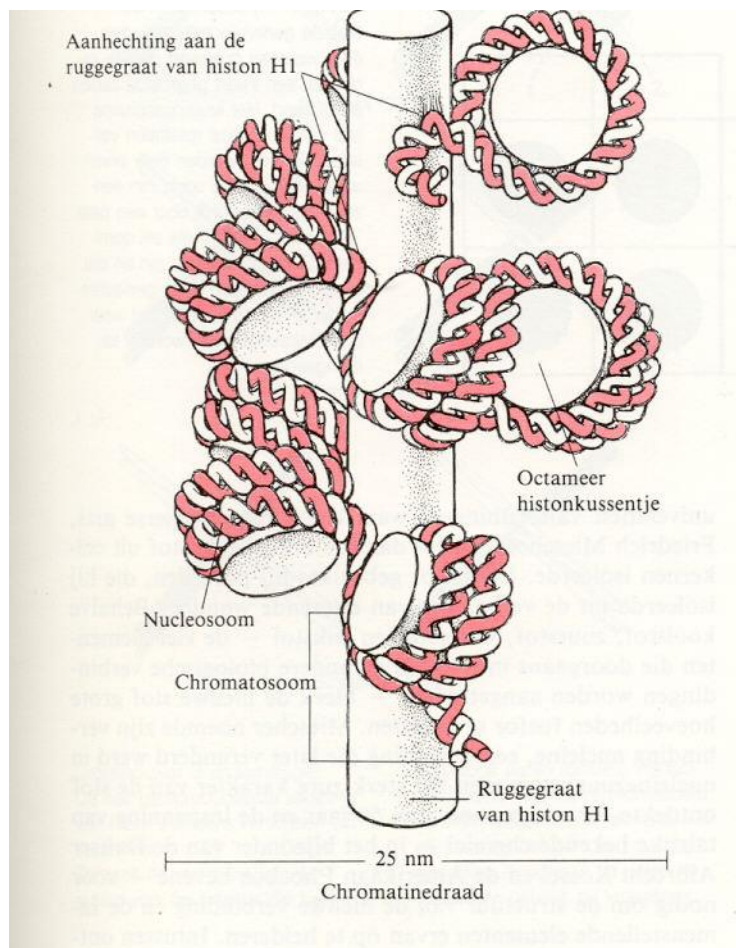


FIGUUR 31: PORIËN

Uit deze poriën stromen nieuw-gesynthetiseerde RNA strengen naar buiten (r RNA voor de bouw van ribosomen, en tRNA en sRNA en mRNA) , en NAD in de omgekeerde richting stromen ATP etc binnen (de kern beschikt net over een energiebron) ; geactiveerde substraten om zijn DNA terug op te bouwen . De kernporiën, laten ook een grote hoeveelheid eiwitten naar binnen stromen: daartoe behoren zowel nieuw gesynthetiseerde kerneiwitten (geproduceerd door vrije polysomen in de cytosol), als cytoplasma-eiwitten die RNA uit de kern komen ophalen.

Het grootste deel van de kern wordt ingenomen door spiralen chromatine die gebonden zijn aan een eiwittraster: de matrix van de celkern , een driedimensionaal netwerk dat de gehele celkern vult. Het chromatine is zodanig verankerd aan de matrix dat iedere vezel onderverdeeld wordt in een reeks keurig van elkaar gescheiden lussen of domeinen. Het chromatine bestaat uit ongeveer 25 nm dikke draden, in een menselijke celkern komen 46 van zulke draden voor, één per chromosoom, die in lengte variëren van 0,25 tot 2 mm. De chromatinedraden bestaan uit een nog dunnere draad , 10 nm dik en als een telefoonsnoer spiraalvormig in elkaar gedraaid. Wanneer men deze zou uitrollen dan ziet hij eruit als een snoer kralen. Elke repeterende eenheid met deze structuur noemt men een chromatoom., de kralen zijn de nucleosomen. Op elke winding van de spiraal

liggen zes nucleosomen.. Het kralensnoer zelf bestaat weer uit een dunnere draad die maar 2 nm dik is en uit kleine knobbeltjes die de kern van de "kralen" vormen.. De draad loopt van kraal naar kraal en slingert zich tweemaal rondom elke kraal alvorens door te lopen naar de volgende. De draad zelf is een dubbelspiraal van DNA, de kleine verdikkingen die de kernen van de nucleosomen vormen , bestaan uit een speciaal type basische eiwitten, histonen genoemd. De kern ervan wordt gevormd door twee moleculen van elk van de vier verschillende typen histonen, die aangeduid worden als H2A, H2B, H3 en H4. Een ander histon, bekend als H1 , is geassocieerd met de korte DNA-streng die de ene kraal met de andere verbindt. Waarschijnlijk vormen de H1-moleculen samen een soort centrale as wanneer een snoer van nucleosomen zich spiraliseert tot een chromatinedraad.



FIGUUR 32 : CHROMATINEDRAAD

ERFELIJKHEID

De eerste ontdekking vond plaats in de tuin van een Oostenrijks klooster waar Gregor Mendel erwtenrassen met elkaar kruiste: de wetten van Mendel vormen de basis van de erfelijkheidsleer of genetica (Grieks gennan = overbrengen) . De essentie is dat : "afzonderlijke erfelijke eigenschappen (kleur, vorm, structuur, en andere morfologische eigenschappen van bepaalde organen) die van generatie op generatie worden doorgegeven bepaald worden door eenheden -de genen – die altijd in gepaarde vorm opereren, de allelen, (Grieks allos : ander) en waarvan het ene alleel door de mannelijke en het andere door de vrouwelijke ouder geleverd wordt. Welke eigenschappen de nakomelingen vertonen wordt bepaald door de allelen, dominante of recessieve, die ze van beide ouders erven. Individuen met twee gelijke allelen worden homozygoot (Grieks homoios= gelijk, zygos = paar, koppel. Ze zijn 'raszuiver' en blijven bij inteelt generatie op generatie die eigenschap, die door beide identieke allelen bepaald wordt vertonen. Heterozygoten vertonen de dominante eigenschap maar dat geldt slechts voor driekwart van hun nakomelingen. Een kwart daarvan vertoont de recessieve eigenschap.

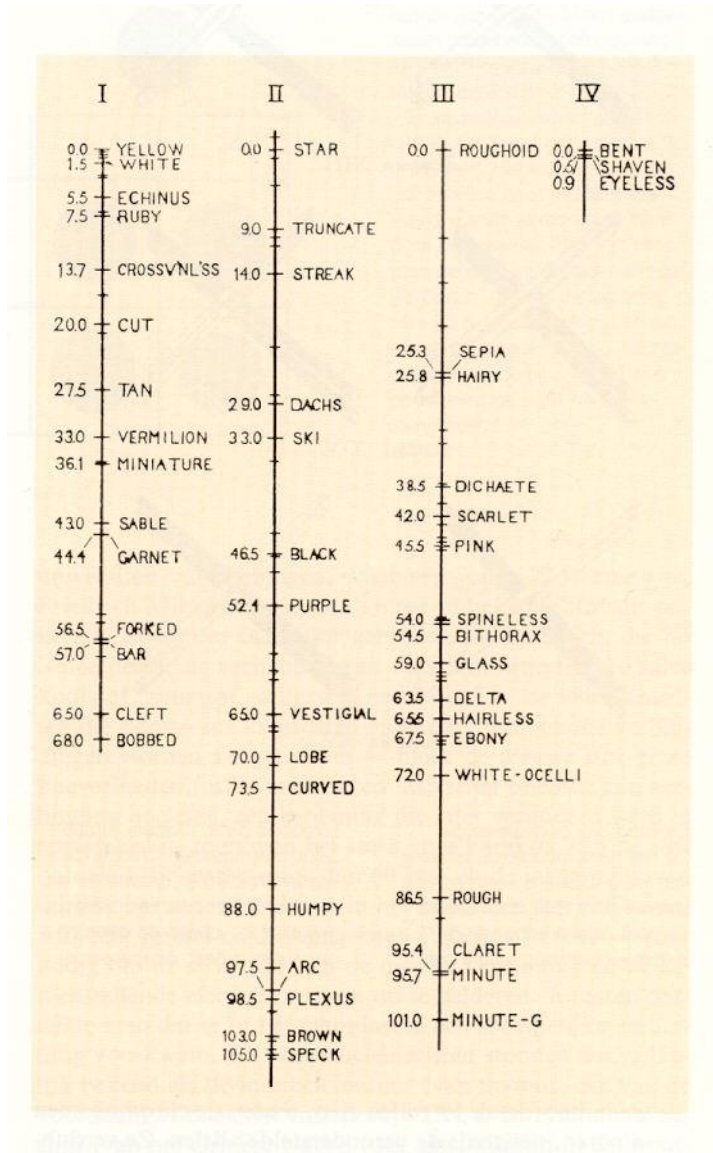
Na deze ontdekking van Mendel werden later complicaties van het eenvoudige model vastgesteld. De belangrijkste complicatie is het verschijnsel van koppeling van gene, wat er op wijst dat genen geen onafhankelijk opererende eenheden zijn, maar gekoppeld overerven.

In 1869 werd in het laboratorium van Felix Hoppe-Seyler (universiteit van Tübingen) door Friedrich Meischer een tot dan onbekende stof uit de celkern geïsoleerd: deze nieuwe stof bevatte naast C,H, O en N ook grote hoeveelheden P. . Men noemde deze stof nucleïne(zuur) . Later vond men ook een soortelijke verbinding in het cytoplasma.

De cytologen ontdekten de chromosomen en wisten het verband te leggen tussen de 'erffactoren' van Mendel en het nucleïne van Meischer, en beschreven het gedrag van de chromosomen bij de meiose.

De grootte en vorm van de chromosomen zijn in overeenstemming met het concept van een lineaire rangschikking van talrijke genen, die door het verschijnsel koppeling wordt gesuggereerd. Dit werd nog duidelijker toen door de Belgische bioloog Frans Janssens waargenomen werd dat tijdens de meiose gepaarde chromosomen vaak kruiselings over elkaar heen gaan liggen en onderling grote stukken uitwisselen

alvorens weer uiteen te wijken. Dit proces wordt nu aangeduid door crossing over.. men kan zich gemakkelijk voorstellen dat de kans dat twee gekoppelde genen door crossing-over van elkaar gescheiden worden groter is naarmate de afstand tussen die twee op het chromosoom groter is. Dit werd door Thomas Hunt Morgan gedurende 1910-1922 schitterend geïllustreerd door het opstellen van de genenkaarten voor het fruitvliegje.



FIGUUR 33: GENENKAART FRUITVLIEGJE

Later kregen deze genenkaarten een fysische betekenis door correlatie met de fijnstructuur van reuzenchromosomen in de speekselklieren van de fruitvlieg.: de effactoren van Mendel kregen gestalte. De ware aard ervan werd pas in 1953 ontsluitend door Crick en Watson..

Men wist dat DNA bestond uit een zeer lange polynucleotideketen. Hieraan konden Crick en Watson drie feiten toevoegen:

- o Resultaten van rontgendiffractie wezen op een spiraalvormige structuur voor het draadvormige molecuul, en eerder op een dubbelstrengig dan op een enkelstrengig molecuul
- o Chemische bepalingen : Erwin Chargaff had ontdekt dat in monsters DNA de hoeveelheid adenine gelijk was aan de hoeveelheid thymine, en de hoeveelheid guanine gelijk aan deze van cytosine → wet van Chargaff : $A=T$; $G = C$
- o Biologisch feit : de molecule moest in staat zijn de eigen verdubbeling uit te voeren.

De geniale inval die Watson en Crick op het juiste spoor bracht was de "basenparing" . Het sensationele en dramatische karakter van deze belangrijke ontdekking en het klimaat van felle concurrentie waarin ze gedaan werd, waarbij sommige minder prettige kanten van het menselijk gedrag naar voren kwamen, kan men zelf het best lezen in James Watson's eigen, openhartig verslag "The double helix" (bron : de Duve blz 291)

VERGELIJKING DNA EN RNA

RNA	DNA
Polynucleotide opgebouwd uit een lineaire verbinding van 5' mononucleotiden door 3' fosfodiësterbruggen	
He pentose is ribose	Het pentose is 2-desoxyribose (= ribose zonder een zuurstofatoom op positie 2)
Uracil is een van pyrimidinebase	In plaats van uracil wordt thymine gebruikt (uracil met een extra amyldgroep)

	op positie 5')
--	----------------

De verschillen tussen RNA en DNA hebben voor een aantal structurele eigenschappen geen effect, voor de basenparing maakt het niets uit, maar sommige chemische eigenschappen worden wel sterk beïnvloed door de verschillen tussen de beide nucleïnezuren. RNA is gevoeliger voor alkalische hydrolyse dan DNA, en dat kan op zijn beurt weer gemakkelijk selectief van zijn purinebasen worden ontdaan door het te behandelen met zuur.

Het belangrijkste verschil tussen DNA en RNA zit in het aantal strengen waaruit hun moleculen bestaan. Afgezien van enkele virale RNA-soorten bestaat al het RNA uit één streng, de basenparing vindt hoofdzakelijk binnen de streng plaats waardoor er lussen ontstaan die door korte, complementaire stukken dubbel spiraal worden gesloten.

Bij DNA is de situatie precies omgekeerd. Met uitzondering van een paar kleine virussen bestaat al het DNA uit twee complementaire, antiparallelle strengen. Het vormt over de hele lengte een dubbele spiraal en is in zijn meest algemene vorm de zogenaamde B-configuratie, zichtbaar als een regelmatige rechtsdraaiende spiraal met een diameter van 2 nm en een spoed van 10 nucleotidenparen per winding, waarbij elk basenpaar een afstand van 0,34 nm tot de centrale as heeft.

Een ander verschil tussen DNA en RNA is de lengte. De meeste DNA soorten zijn polycistronisch (een cistron is het moleculaire equivalent van een gen-eenheid, een basenreeks, die één enkel polypeptide of RNA molecuul codeert)

Bij virussen en prokaryoten bestaat het hele genoom vaak uit één cirkelvormige DNA streng.

De stabiliteit van een dubbelstrengs DNA draad hangt af van twee krachten

(1) De elektrostatistische waterstofbindingen die basenparing bepalen (2) hydrofobe interacties tussen de vlakken waarin de basenparen boven elkaar liggen.

Deze stabiliserende krachten worden tegengewerkt door de elektrostatistische afstoting tussen de negatieve ladingen van de perifere fosforylgroepen en door de warmtebeweging. Als de temperatuur hoog genoeg is gaan destructieve krachten overheersen en worden de beide strengen van elkaar gescheiden, men noemt dit verschijnsel denaturatie (ook soms smelten). Na afkoelen herstelt de structuur zich

Transcriptie in de nucleolus

In de kern bevindt zich heterochromatine een gebied waar het DNA zeer dicht op elkaar gestapeld is, en euchromatine waar het chromatine dispers is, met veel open ruimten, en nucleoli grote binnen de celkern gelegen organellen die rijk zijn aan eiwitten en RNA.

Nucleolus is het latijnse verkleinwoord van nucleus (dat zelf al een verkleinwoord is van nux, noot; het is een kern in de kern). Het is een ongeveer bolvormige structuur met een onregelmatig oppervlak van ongeveer 2 μm , helemaal gevuld met lange structuren bestaande uit een steel van ongeveer 6 tot 8 μm lang, waarvan bijna het hele oppervlak bedekt is met fijne naar opzij uitstaande baarden. Deze zijtakken 0,04 tot 0,05 μm van elkaar staand, worden naar beneden toe geleidelijk langer, waardoor het geheel veel weg heeft van een varenblad. Iedere zijtak is door middel van een knobbelvormige verdikking met de steel verbonden. Binnen een nucleolus kunnen wel 1000 of meer van zulke varenbladeren op elkaar gepropt voorkomen. Ze liggen allemaal kop aan staart en zijn via hun stelen met elkaar verbonden. De stelen vormen samen één ononderbroken snoer waarvan de uiteinden verloren gaan in de dichte massa heterochromatine die de begrenzing van de nucleolus vormt. De steel is DNA, de knobbeltjes zijn molekulen RNA polymerase tijdens de transcriptie van een gen. De steeds langer wordende "baarden" zijn groeiende RNA-transcriptieproducten. Het kale deel op de steel is een verbindingstuk tussen genen dat zelf niet deelneemt aan de transcriptie. Wanneer een knobbeltje de basis van het varenblad heeft bereikt valt het eraf en laat het ook zijn zijtak los die dan een lengte heeft van 4-5 μm . Tegelijkertijd wordt er aan de top van het blad een nieuw knobbeltje aan de steel vastgehecht en groeit er een nieuwe vertakking. Elke eenheid levert 20 tot 25 slierten per minuut af, voor de hele nucleolus 2000 of meer per minuut. De steel heeft de kenmerkende dubbel-helixstructuur van DNA en is een volledig uitgerekte DNA-streng. De laterale aanhangsels zijn dunner en buigzaam en bestaan uit enkelstrengig RNA. Het RNA-polymerase is een omvangrijk eiwit, dat als een manchet om het DNA gewikkeld ligt. Dit eiwit vormt een intern aanhangsel, ingeklemd tussen de twee DNA strengen, en zorgt ervoor dat het 3' uiteinde van de RNA sliert vlak tegen beide strengen blijft liggen. Chemisch gezien is de groei van een RNA-keten een eenvoudig proces. Het vindt plaats door herhaalde nucleotidyl-

overdracht van een nucleoside trifosfaat naar de aan het 3' uiteinde gebonden hydroxylgroep van de groeiende keten. Het is een voorbeeld van een één stappen biosynthesereactie, afhankelijk van een β_P aanval. Merk op dat we hier te maken hebben met een staartgroei: een voor een worden de geactiveerde bouwstenen toegevoegd aan de groeiende keten. (dit in tegenstelling tot de eiwitsynthese die plaatsvindt door kopgroei = door herhaalde overdracht van de geactiveerde groeiende keten op (geactiveerde) bouwstenen.)

De werking van het RNA-polymerase is als volgt: het wringt de beide DNA strengen uit elkaar en synthetiseert een RNA-keten die complementair is aan een van de strengen (en dus wat de volgorde betreft identisch aan de andere streng behalve dat T door U vervangen is). De invoeging van het enzym wordt geregeld door een speciale promotor volgorde. Een terminatorsequentie geeft het sein voor ont koppeling van het enzym geholpen door de factor rho, merk op dat het 5' uiteinde van de RNA-keten een nucleosidetrifosfaatgroep draagt die als aanvankelijke acceptor heeft gefungeerd. (fig blz 299)

De transcriptie binnenin de nucleoli is een eenrichtingsproces dat zich slechts aan één kant afspeelt: er wordt maar één van de twee DNA-strengen afgelezen. Dit is het algemene kenmerk van de transcriptie

De snelheid waarmee de transcriptie verloopt, bedraagt ongeveer 1 μm per minuut, wat betekent dat de RNA-keten met een snelheid van 50 nucleotiden per seconde groeit, ofwel dat het RNA-polymerase niet meer dan tweehonderdste seconde nodig heeft om verschillende nucleosidetrifosfaten uit te proberen, een keuze te maken uit die mogelijkheden, de ene binding tegen de andere in te ruilen' op te schuiven naar het volgende basenpaar in de DNA- dubbelspiraal en zich gereed te maken voor de volgende ronde. Opnieuw staan we versteld van de snelheid waarmee moleculaire reacties verlopen. De replicatie van DNA verloopt nog veel sneller dan de transcriptie, bij prokaryoten tenminste.

Een dergelijke snelheid is des te opmerkelijker omdat het polymerase zich rondom de DNA-spiraal moet slingeren. Het is direct duidelijk dat, bij 10 nucleotideparen per winding van de DNA-helix, het enzym 300 maal per minuut om het DNA moet kruipen. We kunnen ons moeilijk voorstellen dat die hele massa knobbeltjes, met hun groeiende RNA- staarten achter zich aan, met zo'n snelheid rond het DNA wervelen. Maar we moeten niet te veel afgaan op ons voorstellingsvermogen, als het gaat om moleculaire processen. Er is echter nog een andere mogelijkheid. In plaats van dat het polymerase om het DNA cirkelt, zou het DNA ook binnen het polymerase kunnen roteren. Hierbij doet zich echter een ander topologisch probleem voor: DNA is niet in

staat om vrij te roteren. Het maakt deel uit van een zeer lange lus, die weer een onderdeel vormt van een chromosoom en bovendien volledig gesimaliseerd is om binnen de nauwe ruimte van de nucleolus te passen. Rotatie van zo'n strak in elkaar gedraaide streng is alleen mogelijk over afzonderlijke, korte afstanden, als daartussen wartels bevestigd zitten. Er komen in een polynucleotideketen verschillende bindingen voor die als wartel kunnen fungeren en vrije rotatie mogelijk maken. Maar dat werkt alleen bij een enkele streng, niet bij dubbelstrengen. De cel lost dit dilemma heel eenvoudig op: een van de strengen wordt doorgeknipt en de overblijvende intacte streng kan als wartel voor de dubbelstreng dienen. Zolang de knip beperkt blijft tot één streng, loopt het molecuul geen gevaar om uiteen te vallen; de losse streng blijft rondom de intact zijnde streng gewonden dank zij de verschillende krachten die de dubbele helix in stand houden.

Als we het transcriptieproces in slow motion zouden kunnen bekijken, zouden we zien dat de molekulen RNA-polymerase nu eens de ene en dan weer de andere DNA-streng doorsnijden, waardoor 'positieve supertwisting' van de helix vóór de knip ontstaat en 'negatieve supertwisting' van de spiraal achter de knip. Beide draaiingen heffen elkaar op tussen twee polymerasemolekulen en daarom zijn ze alleen aan beide uiteinden van het gen zichtbaar. Een knip in een van beide strengen in de buurt van de promotor en de terminator is voldoende om de opgeroepen spanning terug te brengen tot de mate die nodig is om het DNA om zijn as te laten draaien. In dit opzicht werkt RNA-polymerase heel economisch. Voor alle mechanische en chemische arbeid die het verricht, heeft het niet meer nodig dan de 28 kcal die het per stap ter beschikking krijgt. Het schijnt ook te kunnen fungeren als initiator en daarvoor moet het langs zes basenparen glijpen, zonder dat daar extra energie voor beschikbaar is. Loskoppelen kost daarentegen wel energie. De factor rho gebruikt, ATP bij het uitvoeren van zijn taak. Nog een opmerkelijke eigenschap van RNA-polymerase is de kleine foutenmarge: 1 verkeerd ingevoegd nucleotide op de 10 000. Blijkbaar kan de cel zich deze hoeveelheid 'ruis' permitteren bij de transcriptie, die, anders dan bij duplicatie, niet meer hersteld schijnt te worden.

DNA REPLICATIE EN HERSTEL

De celcyclus

Na zijn ontstaan via een mitose (M) gaat de cel de G_1 fase (Gap -1) in, waarin hij onbepaalde tijd kan blijven (G_0). De instructie tot deling komt op een zeker moment in de G_1 (G_0) fase en leidt na een paar uur tot verdubbeling van de hoeveelheid DNA in de kern, door synthese (S). Een korte G_2 fase scheidt het einde van de DNA verdubbeling van het begin van de celdeling. De gemiddelde duur van elke fase in een 24-uurscyclus bedraagt 1 uur voor M, 11 uur voor G_1 , 8 uur voor S en 4 uur voor G_2

Fig blz 320

DNA replicatie vindt plaats volgens hetzelfde staartgroeimechanisme als beschreven werd bij de transcriptie van DNA. Er vindt overdracht van nucleotidylgroepen plaats van de corresponderende dNTP's op de 3' terminale hydroxylgroep van de groeiende keten. Bhalve deze overeenkomsten vertoont replicatie een aantal opmerkelijke verschillen met transcriptie. De belangrijkste zijn:

1. replicatie heeft betrekking op beide strengen van de DNA dubbelstructuur
2. het replicatieproduct blijft verbonden met de streng die de instructie geeft, als een duplex waarvan de ene helft een ouder- en de andere helft een dochterstreng is (semi-conservatieve replicatie)
3. replicatie heeft betrekking op het hele genoom
4. replicatie is enkele uren van grootte nauwkeuriger dan transcriptie
5. anders dan RNA polymerase kan het DNA-polymerase, de belangrijkste replicatiefactor, niet opnieuw met een dNTP als eerste acceptor beginnen; er is een primer, eengangmaker nodig, een korte voorgevormde DNA- of RNA-keten.

De replicatie eenheid wordt een replicon genoemd en beslaat het hele stuk DNA dat door één riploosoom (replicator) wordt verdubbeld, te beginnen vanuit het centrum van het replicon en in twee richtingen verlopend.

Hoe werkt dit systeem,

Een riploosoom begeeft zich naar het aanhechtingspunt van chromatinelussen op de kernmatrix. Nadat de strengen van elkaar gescheiden zijn door topo enzymen begint in beide richtingen de replicatie, door twee primasen die elk de RNA-primer van een

leading-streng synthetiseren en een replicatievork vormen. Het DNA van het replicon dat door het replisoom wordt verzorgd, wordt van twee kanten tegelijk naar binnen getrokken. Er ontstaat een soort bobbel tussen beide strengen

(fig 1 blz 323)

2. DNA –polymerasen hebben de primasen vervangen en de synthese van DNA op de leadingsteng in gang gezet. Naarmate er meer DNA naar binnen wordt gehaald wordt de bobbel dikker.

3. primasen zetten de RNA primers van de eerste Okazaki fragmenten van de lagging strengen aan het werk terwijl de leading steng in elkaar langer worden

4. DNA-polymerasen hebben de primasen vervangen en de synthese van DNA op de lagging strengen in gang gezet. De pijlen geven de richting aan waarin de DNA-mal (roze) beweegt als hij door het replisoom wordt getrokken

5 de DNA polymerasen hebben de eerste Okazaki-fragmenten van de lagging strengen bijna voltooid en beginnen de RNA-primer uiteinden van de leading strengen te verdringen. Het verdrongen RNA wordt door 5'3' exoribinucleasen afgebroken

6.de eerste Okazaki fragmenten van de lagging strengen zijn voltooid en de RNA-primers van de leadingstrengen zijn verwijderd. Nu nemen ligasen het werk over en bevestigen het 3' uiteinde van elk Okazaki fragment aan het 5' uiteinde van de naburige leading streng

7. primasen hebben de synthese van Okazaki fragmenten van de lagging strengen in gang gezet terwijl de leading strengen (met de eerste Okazaki fragmenten aan hun 5' uiteinde) blijven groeien. De fasen 4 tot en met 7 worden herhaald tot al het DNA van het replicon afgewerkt is.

8. als de replcatie van twee naast elkaar gelegen replicons bijna voltooid is, worden de DNA-polymerasen die de samenkomende leadingstrengen verlengen naar elkaar

toe getrokken door de korter wordende DNA-lus tussen hen in en beginnen ze het enkelstrengige DNA naar binnen te halen dat de naburige lagging –strengen draagt.

9. de RNA-primers van de laatste Okazaki fragmenten van de lagging strengen worden verdrongen en afgebroken als de DNA synthese op haar einde loopt.

10. ligasen voegen de volledig gerepliceerde replicons samen.

Het schematisch overzicht van de manier waarop men denkt dat de talrijke bobbel lussen vormen op de aan de matrix bevestigde replisomen.

Afgezien van het noodzakelijkerwijs wat losser worden van hun structuur blijven de nucleosomen tijdens de replicatie intact. De reeds bestaande histon spoeltjes blijven bij de leading streng.

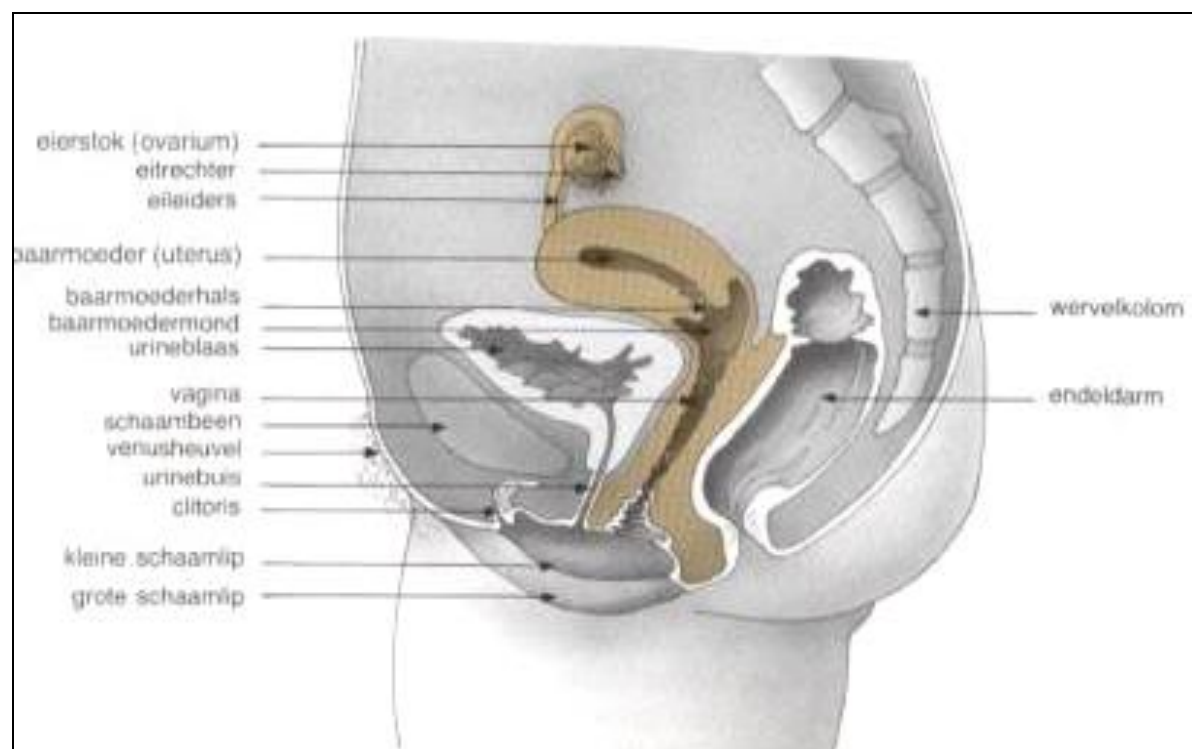
Nieuw gevormde histonen vormen spoelen voor de lagging streng. Of ze zich voor de replicatie (zoals getekend) of pas daarna aan de streng verbinden is niet bekend.

HOE VERLOOPT DE VOORTPLANTING BIJ DE MENS?

HOE ZIJN DE VOORTPIANTINGSORGANEN OPGEBOUWD?

Zoals bekend ontstaat bij generatieve voortplanting een nieuw individu door versmelting van een eicel met een zaadcel. Deze voortplantingscellen noemen we gameten. De productie van gameten, hun versmelting en de ontwikkeling van een bevruchte eicel vereisen gespecialiseerde geslachtsorganen.

Hoewel uiterlijk de primaire geslachtskenmerken de verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen, bij de mens opvallend zijn, toch zijn ze vanuit hetzelfde basispatroon ontstaan.



FIGUUR 34 : VROUWELIJKE GESLACHTSORGANEN

De vagina is een elastische buisvormige schede van ongeveer 10 cm lang die in verbinding staat met de baarmoeder. Uitwendig is de vagina omgeven door huidplooiën, de schaamlippen. De kleine lippen omsluiten de opening van de urinebuis en die van de vagina die daar achter ligt. Ze bevatten slijmklieren aan de binnenkant. Waar de kleine lippen vooraan samenkomen, bevindt zich de kittelaar of clitoris die omgeven is door de voorhuid

De clitoris bestaat uit een zwellichaam van sponsachtig weefsel dat zich met bloed kan vullen als een vrouw seksueel opgewonden raakt. Door de aanwezigheid van specifieke tastlichaampjes is de clitoris erg gevoelig.

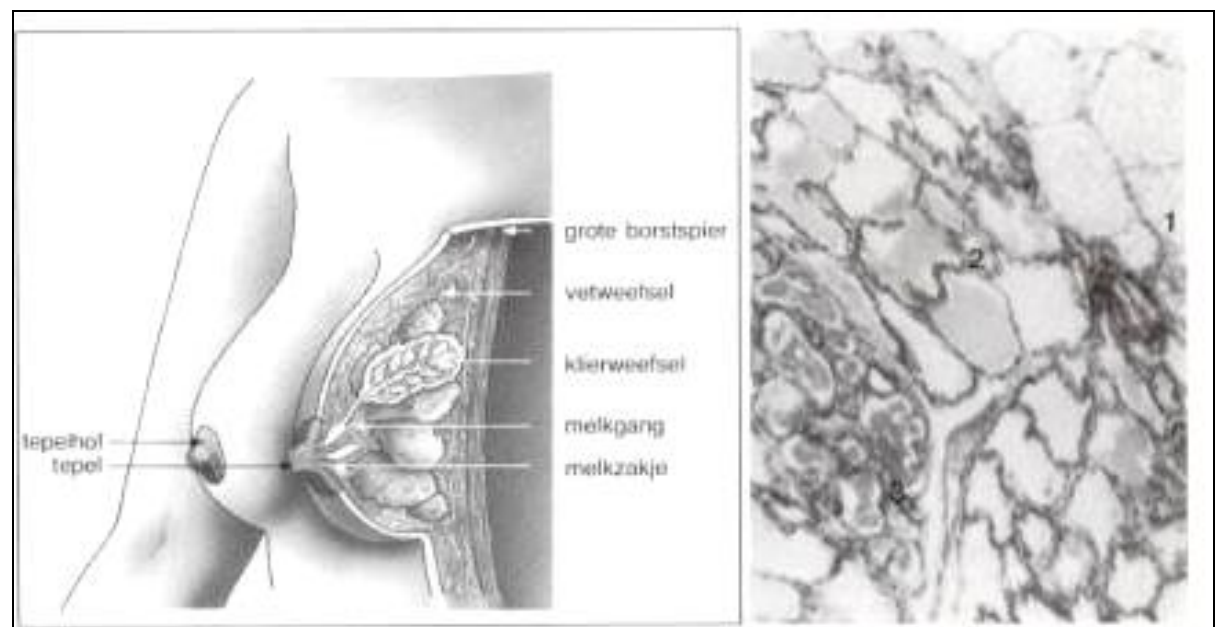
De grote schaamlippen omsluiten de kleine en vormen de overgang naar de behaarde venusheuvel et geheel van de uitwendige vrouwelijke geslachtsorganen wordt vulva genoemd. Inwendig liggen de twee eierstokken of ovaria. Elk ovarium is boonvormig en slechts 3 cm groot. In de ovaria worden eicellen gevormd.

Een rijpe eicel, die een van de ovaria verlaat, wordt opgevangen door de eitrechter (). Dit is een verbreding van het uiteinde van de eileider bestaande uit vingervormige uitstulpingen in de buurt van het ovarium. De beide eileiders monden uit in de baarmoeder of uterus. Ze zorgen dus voor het vervoer van de eicel via de eitrechter naar de baarmoeder. Let wel, de eileiders zijn niet verbonden met de ovaria, hetgeen een eventuele buitenbaarmoederlijke zwangerschap kan verklaren.

De gespierde peervormige uterus bevindt zich tussen de urineblaas en de endeldarm. Vandaar dat bij zwangerschap de uitgerekte uterus tegen de urineblaas kan drukken.

De uterus eindigt in een smal gedeelte, de baarmoederhals die de overgang vormt naar de vagina. Aanvankelijk is de vagina gedeeltelijk afgesloten door een dun vliesje, het maagdenvlies. Als dit niet eerder is gescheurd door lichaamsbewegingen, zal dat tijdens de eerste geslachtsgemeenschap gebeuren.

Kliertjes in de baarmoederhals scheiden een vocht af dat melkzuur bevat. Dit maakt de schede zuur (pH 4 - 4,5), wat een bescherming betekent tegen ziektekiemen.



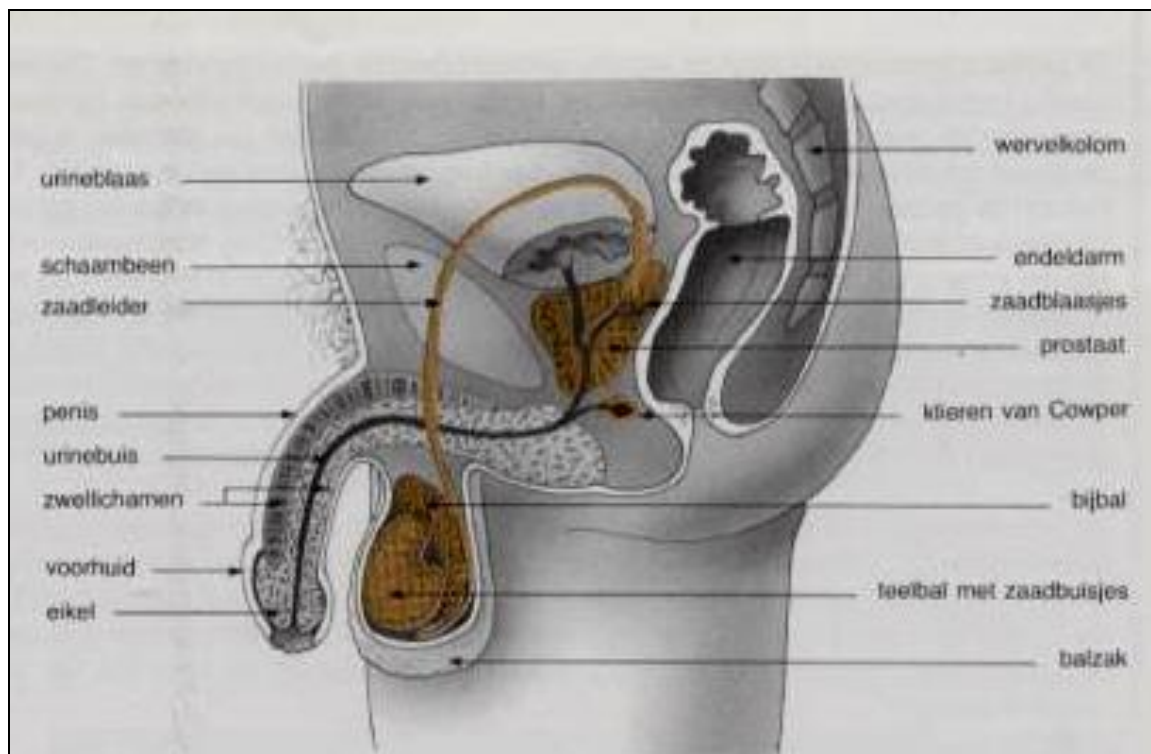
FIGUUR 35 : 2 BORSTKLIEREN TIJDENS DE LACTATIEPERIODE(1. VETWEEFSEL,2. KLIERWEEFSEL, UITGEZET DOOR MELKSECRETIE, 3. MELKGANGEN (DWARSE EN OVERLANGSE DOORSNEDEN).)

De borstklieren (fig. 2) zijn functioneel zo sterk met het voortplantingsstelsel verbonden, dat men ze tot de uitwendige vrouwelijke geslachtsorganen kan

rekenen. Hoewel de aanleg van borstklieren bij man en vrouw gelijk is, komen deze klieren slechts tot ontwikkeling bij vrouwen vanaf de puberteit. Buiten de zwangerschapsperiode bestaan ze voornamelijk uit vetweefsel. Het klierweefsel, dat voor de melksecretie zorgt, neemt toe tijdens de zwangerschap. De lozingsgangen van de melkklieren monden afzonderlijk uit in de met spiertjes omringde tepel. Deze spiertjes kunnen een erectie van de tepel veroorzaken door samentrekking van de donkerder gekleurde zone rond de tepel, de tepelhof

Mannelijke geslachtsorganen

De mannelijke geslachtsorganen bestaan uit twee teelballen, de testes, waarin (door meiose delingen) de zaadcellen of spermatozoa worden gevormd. Een testis bestaat uit sterk kronkelende zaadbuisjes omgeven door een kapsel. De wand van de zaadbuisjes is opgebouwd uit kiemcellen die zich tot zaadcellen ontwikkelen. De gevormde spermatozoa worden opgeslagen in een gekronkeld buisje (6 à 8 m) dat een compacte massa vormt gelegen op en achter de testis; dit is de bijbal



FIGUUR 36 : MANNELIJKE GESLACHTSORGANEN

Deze gaat over in de gespierde zaadleider die samen met zenuwen en bloedvaten de zaadstreng vormt. De beide zaadstrengen monden uit in de urinebuis waarlangs de zaadcellen worden afgevoerd. De zaadstrengen zijn voelbaar door de balzak heen die uitwendig de twee testes beschermt. Urine en zaadcellen worden beide via de urinebuis vervoerd, echter nooit tegelijkertijd. De penis vormt het uitwendige copulatieorgaan. Hij bestaat uit de urinebuis omgeven door zwellichamen, waarover een verschuifbare huid. Hij eindigt in een verbreding, de eikel die net zoals de clitoris, rijk voorzien is van speciale tastlichaampjes en daardoor zeer gevoelig is. De huid rond de eikel, de voorhuid kan weggeschoven worden. Bij besneden personen is de voorhuid verwijderd. Besnijdenis gebeurt dikwijls om religieuze redenen, zoals bij

Joden en moslims. Ze wordt ook toegepast uit hygiënische overwegingen. Zo kan de smeerstof, het smegma dat door de eikel en voorhuid wordt geproduceerd, zich niet ophopen. Goede lichaamshygiëne is echter even effectief. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat het aan- of afwezig zijn van de voorhuid invloed heeft op de seksuele beleving.

De zwellichamen bestaan uit sponsachtig weefsel waarvan de holten met bloed kunnen worden opgevuld. Bij seksuele opwinding ontstaat op die wijze een erectie een opgerichte en hard geworden penis.

Inwendig bevatten de mannelijke geslachtsorganen verscheidene klieren:

— twee gekronkelde zaadblaasjes die in de zaadleider uitmonden. Ze liggen net onder de urineblaas. Ze vormen een groot gedeelte van het zaadvocht dat de geloosde zaadcellen voedt.

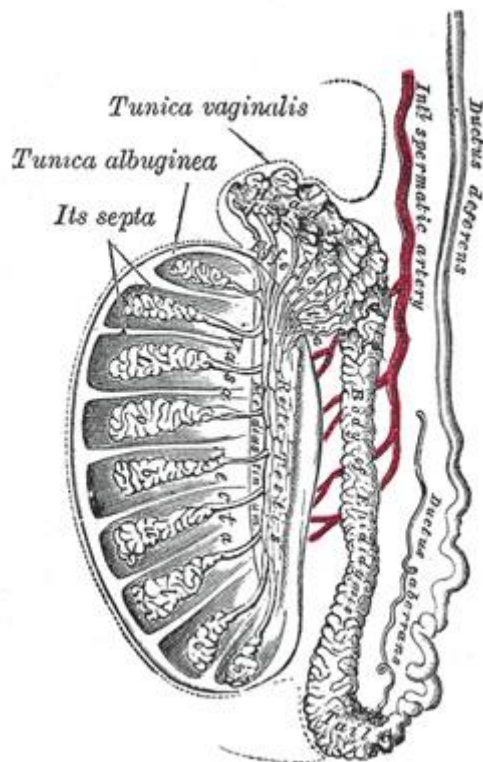
— de prostaat een bolvormige klier aan het begin van de urinebuis die door de urinebuis en door de twee zaadleiders doorboord wordt. Ontsteking of minder soepel worden van de prostaat, zal dan ook de zaadlozing en het urineren bemoeilijken. De afscheiding van de prostaat, die de typische geur van het zaadvocht veroorzaakt, zou de zaadcellen activeren.

— de klieren van Cowper die ook in de urinebuis uitmonden, leveren een deel van het zaadvocht. Dit deel neutraliseert het urinezuur. Zaadcellen 'voelen zich niet thuis' in een zuur milieu

Een beetje anatomie

http://www.brusselsivf.be/default.aspx?ref=AFAJAH&lang=NL#fysio_man

Zaadcellen worden in zaadbal (testis) aangemaakt in de zaadvormende buisjes. Dat zijn hoefijzervormige buisjes van 30 tot 150 cm lang, die uit twee soorten cellen bestaan: de zaadvormende cellen en voedende cellen (de Sertolicellen).



Zo ziet de zaadfabriek er schematisch uit

gevormd worden, ondergaan namelijk zo'n uitgebreide gedaanteverwisseling dat ze eigenlijk lichaamsvreemd worden. Dankzij de bloed-testisbarrière zal geen afstoting ontstaan door het eigen lichaam. Daarnaast dienen de cellen van Sertoli als steun, bescherming en voeding van de zich ontwikkelende zaadcellen, en scheiden ze voortdurend een vocht af dat de volgroeide zaadcellen helpt in hun transport naar de bijbal. Tot slot vervullen de Sertolicellen nog een hormonale functie: ze produceren mee testosteron.



Oorzaken van azoöspermie

Azoöspermie is het ontbreken van zaadcellen in het ejaculaat van de man. Dat kan liggen aan een obstructie onderweg (op het traject van de zaadcellen naar buiten), maar de oorzaak kan ook in de zaadballen zelf gezocht moeten worden. Met een testisbiopsie (zie [verder](#)) kan worden onderzocht wat er al dan niet in de zaadbuisjes gebeurt:

- bij sommige mannen ontbreken de zaadvormende cellen en bestaan de zaadvormende buisjes alleen uit Sertolicellen (**Sertoli cell only syndrome**);
- bij andere zullen de zaadvormende cellen in de loop van hun ontwikkelingsproces stilvallen: maturatie-arrest;
- soms wordt het hele productieproces doorlopen, maar worden er amper zaadcellen afgeleverd (hypospermatogenese); en

De zaadvormende buisjes zorgen dus voor de productie van zaadcellen. Tussen de zaadvormende buisjes liggen nog de cellen van Leydig, die samen met de twee andere celsoorten instaan voor de productie van mannelijke hormoon.

Bij een volwassen man bestaat de zaadbal voor 32% uit zaadvormende cellen, voor 17% uit Sertolicellen en voor 3% uit cellen van Leydig. De rest van de massa bestaat uit steunweefsel.

De Sertolicellen vervullen verschillende belangrijke functies in zowel de aanmaak als de bescherming van de zaadcellen. Ten eerste zijn ze met elkaar verbonden tot een gesloten laag, waardoor ze een barrière vormen tussen de zaadvormende buisjes en de omgeving eromheen. Die bestaat uit zenuwweefsel, lymfevaten en bloedvaatjes. Vooral met het oog op die laatste is de barrière absoluut nodig als bescherming. De spermatozoa die (vanaf de puberteit)

tot slot kan het hele testisweefsel beschadigd zijn door een infectie of een trauma (sclerose en atrofie)

Als gevolg hiervan worden er geen zaadcellen gevonden in het spermastaaltje (azoöspermie).

Gelukkig kunnen bij ongeveer de helft van de mannen toch zaadcellen gevonden worden aan de bron (in de zaadbal), omdat er naast de beschadigde of lege buisjes ook enkele normale kunnen bestaan.

http://www.brusselsivf.be/default.aspx?ref=AFAJAH&lang=NL#fysio_man

Zijn er nog andere geslachtskenmerken?

De primaire geslachtskenmerken worden bepaald door de geslachtsorganen. Dat een gelijksoortig basispatroon wordt teruggevonden bij de geslachtsorganen van man en vrouw is niet verwonderlijk, want de aanleg van de eierstokken en de teelballen (de gonaden) is gedurende de eerste vijf embryonale weken hetzelfde voor een meisje als voor een jongen (fig. 1 .45). Het zijn de geslachtschromosomen die bepalen of de ongedifferentieerde aanleg zal uitgroeien tot ovaria of testes. Zo is de aanwezigheid van testes een bevestiging (testimonium = getuige nis) dat iemand van het mannelijk geslacht is. Ovaria en testes fungeren eveneens als endocriene klieren: ze produceren geslachtshormonen, stoffen die zoals je weet in het bloed worden af gescheiden en er door vervoerd worden. De voornaamste zijn respectievelijk oestrogenen en testosteron. Daardoor komen de in- en uitwendige geslachtsorganen verder tot ontplooiing. Onder invloed van deze geslachtshormonen ontstaan vervolgens ook de secundaire geslachtskenmerken. Door een verhoogde hormoonproductie zullen die vooral vanaf de puberteit opvallen.

De lichaamsbouw, de stem, de beharing, de spierontwikkeling, de stofwisseling, de vetopstapeling, de borstklieren, en zelfs het gedrag zal verschillen naargelang het geslacht. Onder invloed van cultuurpatronen wordt mannen en vrouwen bovendien een bepaald — tijdsgebonden rollenpatroon opgelegd dat als normaal wordt beschouwd. Men spreekt dan van tertiaire geslachtskenmerken. Denk aan kleding, kapsel, gedragingen die horen bij het 'sterke' of zwakke geslacht.

Synthese

De primaire geslachtskenmerken zijn de aangeboren verschillen tussen man en vrouw in de bouw van de geslachtsorganen. De secundaire geslachtskenmerken ontstaan

DEEL 4 g De Voortplanting bij de mens

onder invloed van geslachtshormonen, voornamelijk oestrogenen en testosteron, geproduceerd door respectievelijk de ovaria en de testes. De tertiaire geslachtskenmerken worden bepaald door het heersende cultuurpatroon.

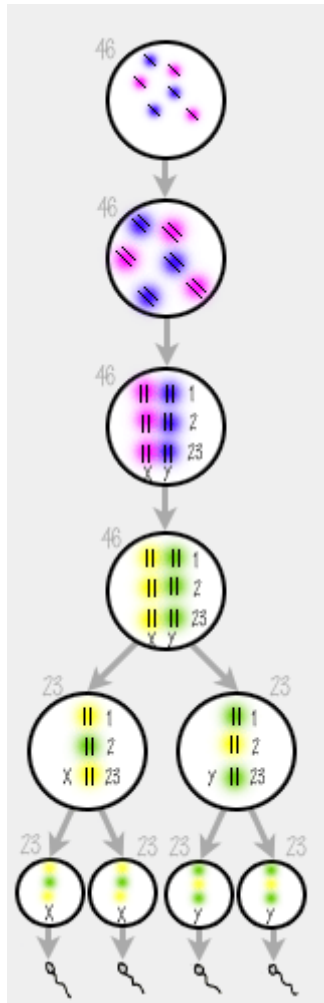
HOE VERLOOPT DE VORMING VAN DE VOORTPLANTINGSCELLEN?

VERLOOP VAN DE SPERMATOGENESE

Spermatogenese vindt plaats in de testes. Het proces begint met de groei van een niet gedifferentieerde diploïde kiemcel genoemd "spermatogonium". Deze cellen reproduceren zichzelf op de gebruikelijke (mitose) manier opdat een man er niet zonder zou vallen, inderdaad produceert hij sperma gedurende gans zijn leven vanaf de pubertiteit. Maar sommige spermatogonia zullen nu wel meiosis ondergaan waarbij een enkel spermatogonium deelt niet in twee maar wel in vier sperma cellen. Zie hier hoe dit gebeurt

.

DEEL 4 g De Voortplanting bij de mens

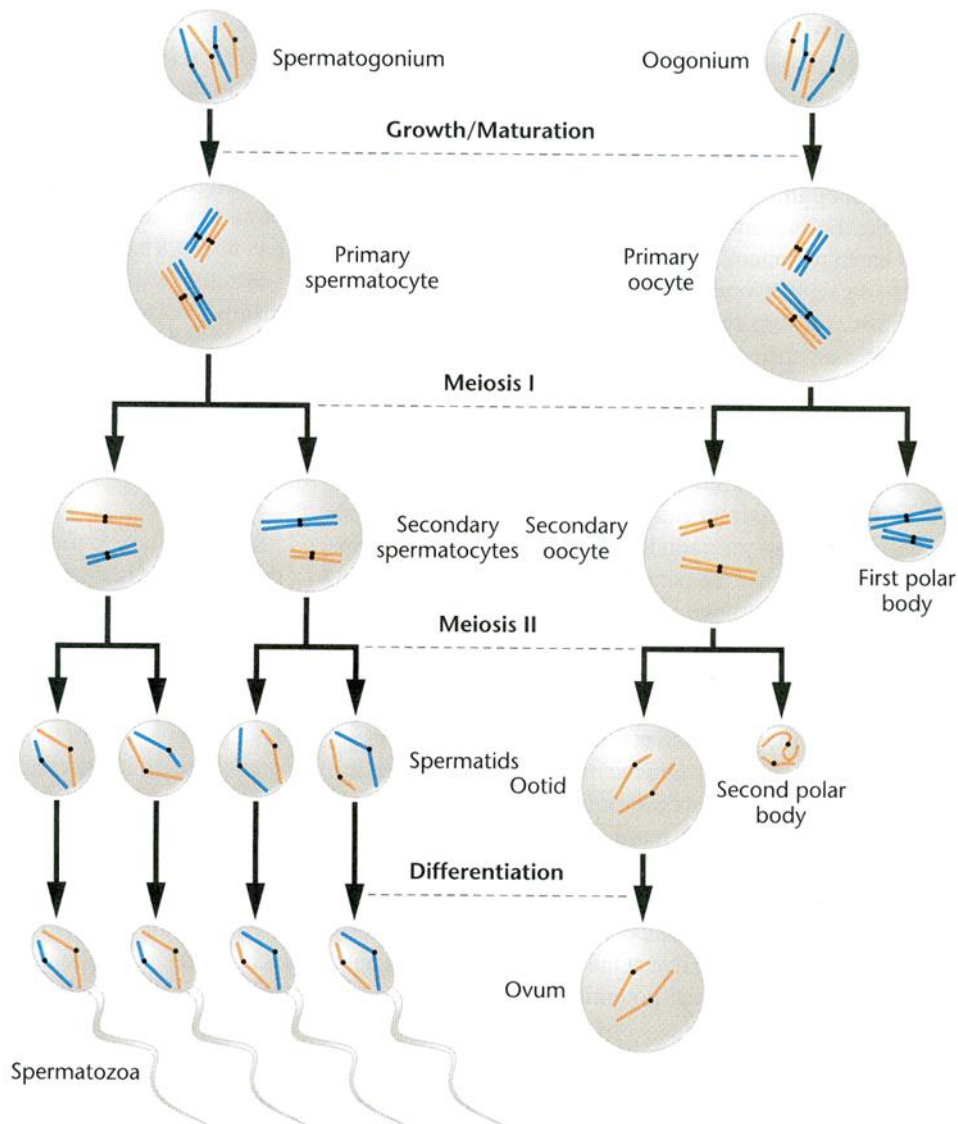


Eerst heeft een normale cel 46 chromosomen, verdeeld over de kern. (in de figuur zijn er 6 chromosomen voorgesteld, violette zijn van de vader en blauwe van de moeder afkomstig) De cel wordt groter om een primair spermatocyt te worden: het DNA van de chromosomen repliceert zichzelf (getoond als 2 zwarte lijnen,) elke cel heeft nog steeds het normaal aantal chromosomen van 46, maar tweemaal zoveel DNA materiaal. Nu treedt een eerste meiose deling op De resultaten van deze eerste meiose deling worden secundaire spermatocyten genoemd en bevatten een haploid aantal dyaden (een dyade bestaat uit: twee zuster chromatiden verbonden bij het centromeer). De secundaire spermatocyten bevatten dus het juiste aantal chromosomen (23 chromosomen, een cel krijgt het X en de andere het Y chromosoom van de ouder cel) maar dubbel zoveel DNA als in de spermatiden. .. Dus zal elke cel nu opnieuw delen en twee X en twee Y spermatiden opleveren De spermatiden ondergaan dan nog een reeks veranderingen in de spermiogenesis en worden de hoog gespecialiseerde beweeglijke spermatozoa

Merk op dat alle cellen geproduceerd gedurende de spermatogenesis .gelijke hoeveelheden genetisch materiaal en cytoplasma krijgen. Dit is bij de oogenesis anders.

2.6 The Development Of Gametes Varies during Spermatogenesis and Oogenesis 35

Comparison of oogenesis



VERLOOP VAN DE OVOGENESE VORMING VAN EICELLEN

In het kiempitheel van de ovaria ontstaan embryonaal kiemcellen of ovogoniën. Deze zijn diploïd; van ieder gen komt tweemaal informatie voor. Door mitosedelingen ontwikkelen uit deze kiemcellen miljoenen ovocyten 'van de eerste orde' (1)

De vermenigvuldiging van de kiemcellen is reeds beëindigd bij de geboorte. De voorraad eicellen (van 700 000 tot 2 miljoen) wordt volledig aangelegd tijdens het embryonale leven. Veel ovocyten sterven dus af. In een embryo van 2 maand zullen

de ovocyten die tot eicellen ontwikkelen zelfs al starten met de eerste meiotische deling waardoor later (vanaf geslachtsrijpheid) ovocyten van de tweede orde (II) ontstaan. Je begrijpt waarom hier een meiotische deling nodig is. De ovocyten I (primaire ovocyten) blijven jaren in de profase van de eerste meiotische deling steken; het gehele meioseproces wordt pas beëindigd als een eicel in contact komt met een zaadcel.

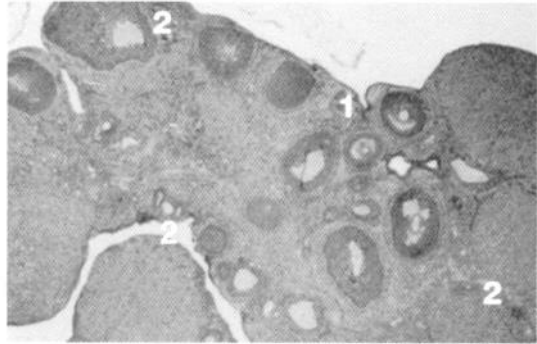
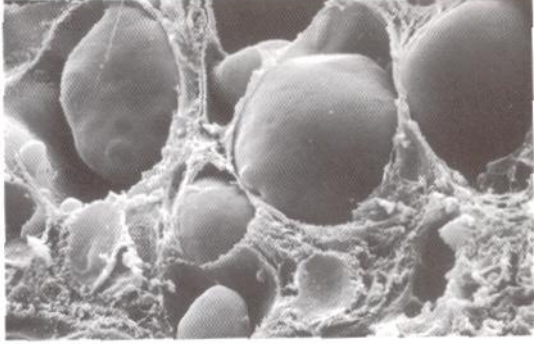
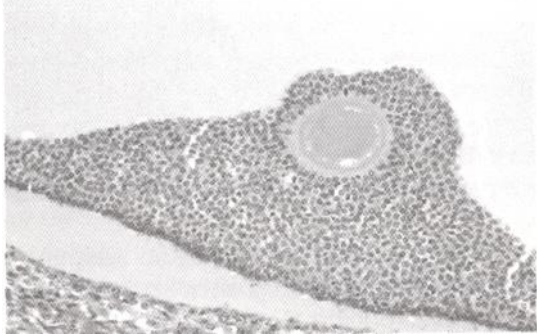
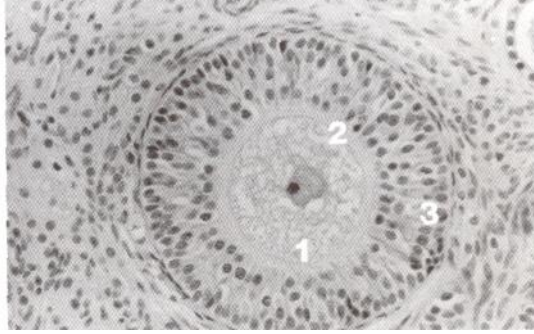
Op een micropreparaat van het ovarium (fig. 4) zijn ovocyten in ontwikkeling zichtbaar. Ze worden omringd door voedende cellen en vormen zo onrijpe of primaire follikels. Ze blijven in deze toestand tot ze afsterven of tot ze vanaf de puberteit verder groeien tot een rijpe follikel. Onder hormonale invloed zullen vanaf de puberteit immers verschillende primaire follikels verder evolueren. Per maand wordt één rijpe follikel gevormd, die migreert naar de wand van het ovarium; men spreekt in dit stadium van een Graafse follikel. Door het openbarsten van een Graafse follikel komt de eicel vrij en wordt in de eitrechter opgezogen: dit is de eisprong of ovulatie. De achtergebleven follikelcellen vormen het geel lichaam (corpus luteum), zo genoemd omwille van de kleur. Dit is een endocriene klier die geslachtshormonen zal produceren.

Net voor de ovulatie wordt de eerste meiotische deling verder gezet. Gedurende de anafase worden de tertraden van de primaire ovocyt gescheiden, en de dyaden migreren naar tegenoverelkaarliggende polen. Gedurende de eerste telofase worden de dyaden aanwezig aan de ene pool samen met zeer weinig omringend cytoplasma afgescheiden als een eerste "polair lichaam". Het is dus merkwaardig dat een grote cel-een secundair ovocyt- en een kleine cel of poollichaampje ontstaan. De grote eicel bevat bijna alle cytoplasma waarin veel dooierstof is opgestapeld. Enkel na contact met een zaadcel, bij bevruchting dus, zal de vrijgekomen cel (ovocyt II) in de eileider de tweede meiotische deling ondergaan; en er zal opnieuw een haploïde eicel en een tweede poollichaampje ontstaan. Het eerste poollichaampje deelt eveneens in twee haploïde poollichaampjes. Later degenereren alle poollichaampjes waardoor uiteindelijk uit één ovocyt slechts één functionele eicel ontstaat.

Door de trilharen op de epitheelcellen van de eileider wordt de al dan niet bevruchte eicel verder naar de baarmoeder gestuwd.

Veel van de embryonaal aangelegde eicellen komen nooit tot ontwikkeling en sterven af. Ook na de geboorte degenereren nog veel ovocyten. Men schat dat rond de puberteit slechts 40 000 primaire follikels overblijven. Tot de leeftijd van ongeveer 45 jaar, dit betekent ongeveer 30 jaar lang, kan nu maandelijks een ovocyt

ontwikkelen tot een rijpe eicel, die het ovarium verlaat. Dit betekent dat nauwelijks een 400-tal ovocyten rijpe eicellen zullen worden. Deze cyclische eirijping, die hormonaal wordt gereguleerd, noemt men menstruele cyclus. Zodra geen ovogenese meer plaatsvindt, is een vrouw onvruchtbaar en treedt menopauze in. De rijpingsfase van een eicel duurt enorm lang: een ovulatie op 40 jaar maakt een eicel vrij die reeds 40 jaar geblokkeerd was in de meiose. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de frequentie van aangeboren afwijkingen toeneemt met de ouderdom.

 <p>FIGUUR 37 : OVERZICHT (LM; X 14).</p>	 <p>FIGUUR 38: SCANNING ELEKTRONENMICROSCOPISCH BEELD VAN EEN MENSELIJK OVARIUM (SEM; X 1600).</p>
<p>Talrijke follikels, in Verschillende stadia van ontwikkeling. Bij een rijpe follikel (1) is de eicel duidelijk te onderscheiden. Na de eisprong Vormen de achtergebleven follikelcellen het geel lichaam (2).</p>	<p>De follikels zijn van elkaar gescheiden door bindweefsel. Ze verschillen in grootte naargelang hun ontwikkelingsstadium</p>
 <p>FIGUUR 39 : DETAIL VAN EEN RIJPE FOLLIKEL (LM; X 100).</p>	 <p>FIGUUR 40: . DETAIL VAN DE EICEL IN EEN RIJPE FOLLIKEL (LM; X 20)</p>
<p>De ovale eicel is omringd door follikelcellen. Ze maakt zich klaar voor de eisprong, waarbij ze loskomt van de</p>	<p>De eicel (1), begrensd door de glashuid (2), is omgeven met voedende cellen (3).</p>

follikelwand.	
---------------	--

Bouw van de eicel

Een eicel (fig. 1 .42a) is een grote onbeweeglijke cel. Het is de grootste menselijke cel. Ze heeft een diameter van 0,12 mm. Ze is zo groot door de grote hoeveelheid dooierstof die in de eicel is ingesloten. De eicel is omgeven door een dik doorschijnend vlies, de glashuid. De levensduur van een menselijke eicel bedraagt slechts 24 uur.

Vorming van zaadcellen

Verloop van de spermatogenese

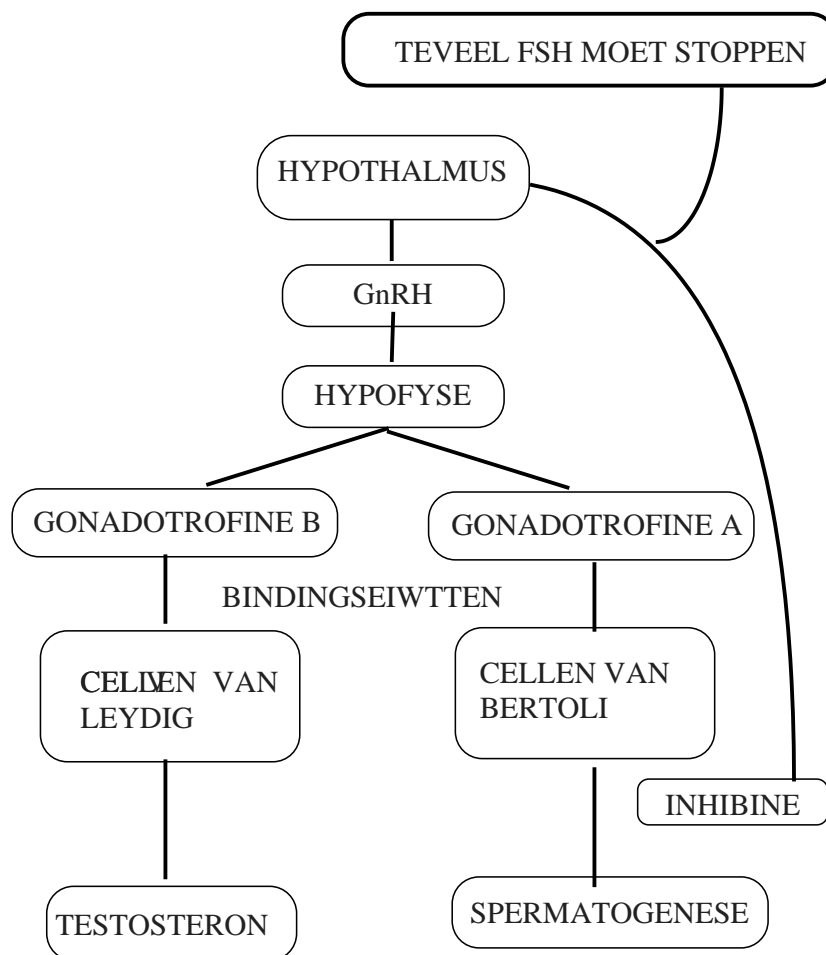
Op een microscopisch preparaat van een testis (fig. 1 .37) vinden we in de zaadbuisjes verschillende ontwikkelingsstadia van de zaadcelvorming. De wand van de zaadbuisjes bestaat uit kiemcellen, (die door mitotische delingen voortdurend in aantal toenemen. Vanaf de puberteit ontstaan uit deze diploïde kiemcellen door mitose de grotere spermatocyten. Deze ondergaan een meiose waardoor het aantal chromosomen per cel wordt gehalveerd. Uit één cel (spermatocyt) ontstaan daardoor 4 nieuwe haploïde cellen (Tijdens een differentiatieperiode komt een morfologische wijziging tot stand waardoor rijpe zaadcellen (spermatozoa) ontstaan. Die bevinden zich in het centrum van de zaadbuisjes. Zo kunnen verschillende ontwikkelingsstadia geordend naast elkaar worden teruggevonden in de zaadbuisjes. Het hele proces van kiemcel tot rijpe zaadcel duurt ongeveer 4 maanden.

Hormonale controle

- a. productie van testosteron vanaf de pubertiteit bevoegde hormonen als in de cellen van Leydig met het aanmaken en afscheiden van testosteron. (Dit progesteron behoort tot de zelfde groep van steroïdhormonen als oestrogenen en progesteron). Een van de tekenen dat de testosteronproductie op gang gekomen is, zijn de secundaire geslachtskenmerken die zich ontwikkelen vanaf de pubertiteit (haarontwikkeling op borst oksels, gelaat en schaamstreek; verbreding van de schouders en spierontwikkeling, verlaging van de stem . Deze veranderingen zijn onomkeerbaar)
- b. testosteron , FSH en LH de hersenen spelen een belangrijke rol bij de regulatie. De hypothalamus produceert GnRF Gonadotropin-releasing **hormone (GnRF)** die de hypofyse

aanzet tot het afgeven van LH en FSH. Het lijkt eigenaardig dat de man over een follikelstimulerend hormoon beschikt. Oorspronkelijk werd bij de man een hormoon uit de hypofyse ontdekt dat de testes stimuleerde (ICSH : interstitiële cellen stimulerend hormoon) dat bij verdere analyse volledig identiek bleek te zijn aan FSH. Om alle verwarring te vermijden worden de afkortingen LH en FSH verder gebruikt voor man en vrouw.

LH oefent bij de man een effect uit op de cellen van Leydig: deze worden aangezet tot de productie van testosteron. Testosteron is nodig om samen met FSH en LH de cellen van Sertoli te regelen en rijping van spermatogonia mogelijk te maken. Een te hoge concentratie van testosteron zorgt voor een daling van de LH afgifte. Voor de regeling van FSH is een ander mechanisme aanwezig. Te hoge gehalten aan FSH zetten de cellen van Sertoli aan een nieuw hormoon te maken, inhibine genoemd dat via het bloed de hersenen bereikt en de hypothalamus en de hypofyse remt.



Bouw van een zaadcel

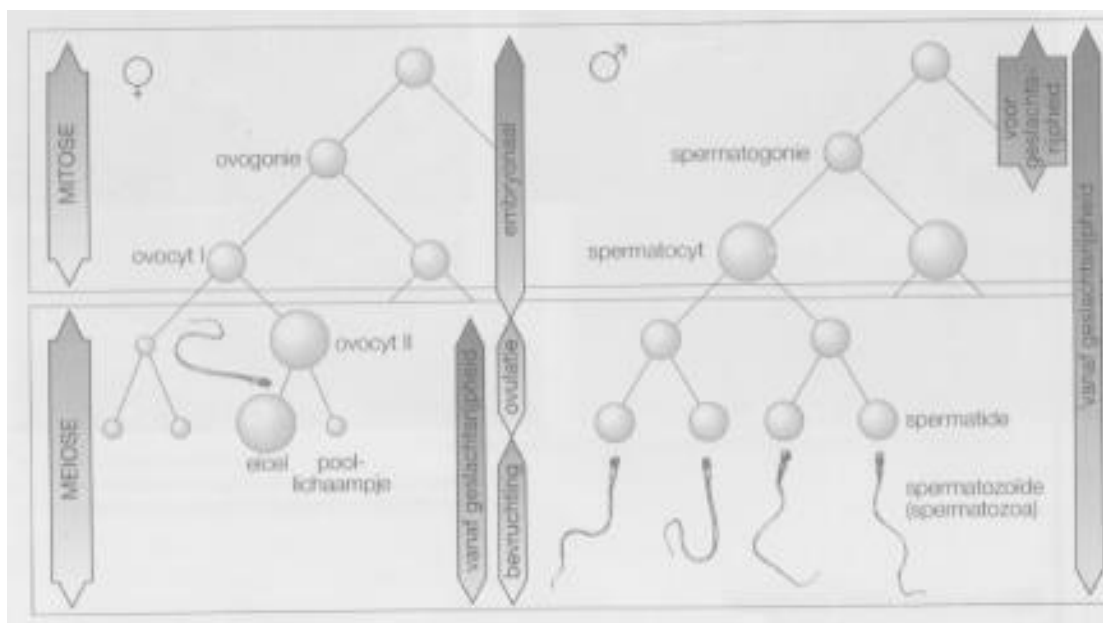
Een rijpe zaadcel is een kleine beweeglijke cel. Ze bestaat uit een kop, een hals, een middenstuk en een staart. De kop bevat de kern en dus het erfelijk materiaal. De kop

is voorzien van een kapje dat enzymen bevat waarmee de eikel kan worden doorboord. In de hals bevinden zich twee centriolen. Het middenstuk bevat voornamelijk mitochondriën en vormt de 'motor', terwijl de staart door zijn golvende beweging voor de voortbeweging zorgt.

Zaadlozing

Vanaf de geslachtsrijpheid tot op hoge leeftijd is een man in staat om zaadcellen te produceren. Deze komen vrij, samen met de zaadvloeistof, tijdens een zaadlozing of ejaculatie. Dit is een reflex die ontstaat tijdens een orgasme als gevolg van seksuele prikkeling. Er kunnen echter ook spontane zaadlozingen optreden ('natte dromen').

Een ejaculatie gaat gepaard met spiercontracties in de bijballen, de zaadleiters, de zaadblaasjes en de prostaat. De rijpe zaadcellen uit de bijballen worden daardoor in de urinebuis geperst. Ondertussen worden ze vermengd met de zaadvloeistof uit de prostaat en de zaadblaasjes. De zaadvloeistof activeert de spermatozoa en voedt ze. Door ritmische contracties van de bekkenbodemspieren wordt het sperma uitgestoten. De zaadcellen zelf maken slechts een zeer klein gedeelte uit van het sperma. Toch komen er gemiddeld 100 miljoen zaadcellen per ml sperma voor. De productie van zaadcellen bij een normale geslachtsrijpe man bedraagt ongeveer 500 miljoen cellen per dag. Hoewel ze maanden kunnen overleven in de mannelijke geslachtsorganen zijn ze daarbuiten zonder behandeling maar 3 dagen (72 uur) levensvatbaar.



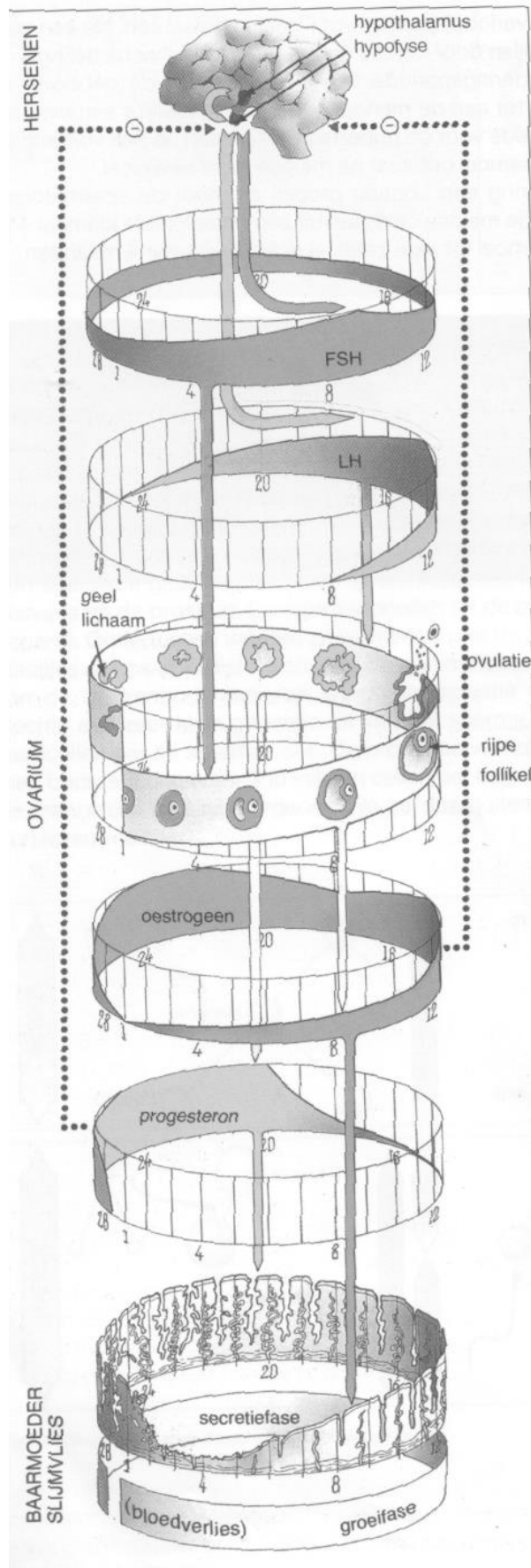
FIGUUR 41 : VERGELIJKING OVOGENESE EN SPERMATOGENESE

Synthese

De ontwikkeling van gameten verloopt parallel voor beide geslachten. Na een periode van vermeerdering van kiemcellen door mitose ontstaat een meiotische deling. Bij een vrouw is de vermeerderingsperiode van kiemcellen bij de geboorte reeds beëindigd. Vanaf de puberteit tot aan de menopauze zal maandelijks een eikel in een follikel rijpen. De meiose die reeds voor de puberteit was gestart, is pas voltooid als de eikel wordt bevrucht. Uit één kiemcel ontstaat na meiose maar één eikel.

Bij een man is de vermeerdering een continu proces en vindt de spermatogenese plaats tot op hoge leeftijd. Na de meiose ontstaan uit één ontwikkelde kiemcel 4 zaad- cellen. Het hele proces van kiemcel tot rijpe zaadcel duurt ongeveer 4 maanden.

DEEL 4 g De Voortplanting bij de mens



FIGUUR 42 : OVERZICHT MENSTRUELE CYCLUS

Menstruele cyclus

Welke morfologische wijzigingen vinden er plaats?

Een cyclus duurt gemiddeld 28 dagen hoewel dit individueel sterk kan variëren. Factoren zoals stress, emoties of klimaatsveranderingen kunnen de duur van een cyclus beïnvloeden.

Gewoontegetrouw wordt de eerste dag van de bloedingen ook als de eerste dag van een nieuwe cyclus beschouwd. Hoe deze bloedingen ontstaan wordt duidelijk als we de morfologische wijzigingen nagaan die tijdens deze cyclische eirijping plaats vinden in het ovarium en in de uterus (fig. 1.40).

In het ovarium start de eirijping vanaf de eerste dag van een nieuwe cyclus. Omstreeks de 14de dag zal tijdens de eisprong een Graafse follikel openbarsten en komt de rijpende eicel vrij. Deze begint haar tocht door de eileider en bereikt na 4 dagen, omstreeks de 18de dag, de baarmoeder. Daar de eicel slechts een levensduur van 24 uur heeft, komt ofwel een afgestorven cel ofwel een bevruchte eicel in de uterus aan. Ondertussen worden de overgebleven follikelcellen omgevormd tot een endocriene klier, het geel lichaam. Omstreeks de 24ste dag sterft het geel lichaam af — als de eicel niet bevrucht is — en blijft in het ovarium als een litteken achter. Na de 28ste dag start een nieuwe eirijping in het andere ovarium.

De morfologische wijzigingen in de baarmoeder zijn ook in twee fasen, namelijk vóór en na de ovulatie, te ver delen.

Voor de ovulatie maakt de uterus zich klaar om het eitje te ontvangen. Vanaf de 4de dag van de cyclus gaat het baarmoederslijmvlies aangroeien en wordt er voor een betere bloedvoorziening gezorgd. Een eventuele innesteling van een bevruchte eicel wordt tijdens deze groeifase voorbereid.

fig. 1.40 Overzicht van de menstruele cyclus: wijzigingen in het ovarium en in de uterus onder hormonale invloed. De terugkoppelingssystemen die aangegeven zijn, treden op als er geen bevruchting plaats heeft.

Na de ovulatie zal het dikker geworden slijmvlies reservestoffen (glycogeen) opstapelen en afscheiden in de klierbuisjes van het baarmoederslijmvlies. In deze secretiefase zullen de condities voor een innesteling nog gunstiger worden. Indien er geen innesteling plaatsvindt, zal de baarmoeder vanaf de 24ste dag dit klaargemaakte 'wiepje' afbreken. Het slijmvlies degenereert en komt los. Omstreeks de 28ste dag resulteert dit afstoten van het slijmvlies in bloedverlies, dat enkele dagen aanhoudt: de maandstonden of menstruatie

Hippocrates (470 jaar a.C.) noemde maandstonden reeds 'bloederige tranen van een bedroefde uterus'... 'De blozende fierheid van een niet verschalkte uterus' was hem blijkbaar nog niet bekend.

De eerste dag van het bloedverlies is de eerste dag van een nieuwe cyclus. Binnen 4 dagen is het klierpitheel van de baarmoeder hersteld en kan een nieuwe groeifase (vanaf de 4de dag) ingaan.

Hoe komen deze morfologische wijzigingen tot stand?

Daar is een ingewikkelde hormonale wisselwerking voor nodig (fig. 1.40). We weten dat de hypofyse gonadotrofe hormonen afscheidt, hormonen die de gonaden beïnvloeden en aanzet ten tot productie van geslachtshormonen. Zo is er het follikelstimulerend hormoon (FSH) dat de rijping van een follikel bevordert en de follikel aanzet tot productie van oestrogeen. Daarnaast is er het luteïniserend hormoon (LH) dat nodig is bij de vorming van een geel lichaam (luteum = geel) en dit stimuleert tot afscheiding van het geslachtshormoon progesteron. Het zijn de geslachtshormonen die in de ovaria worden geproduceerd, die de wijzigingen in de baarmoeder tot stand brengen. De hele regulatie is gebaseerd op terugkoppelingssystemen.

In feite komt deze wisselwerking hierop neer.

De productie van FSH door de hypofyse neemt toe vanaf de 1ste dag van een cyclus tot de 8ste dag. Hierdoor komt de follikelrijping op gang en wordt de follikel gestimuleerd tot productie van oestrogenen. Daardoor komt de uteruswand, na herstel, opnieuw in een groeifase: de spieren van de baarmoeder trekken samen waardoor de bloedvaten worden dichtgeknepen en de bloedingen ophouden.

Een bepaald gehalte aan oestrogenen remt de verdere vorming van FSH en zet daarentegen de hypofyse aan tot afscheiding van LH. De combinatie van deze twee hypofysehormonen zorgt voor de eisprong. Het LH regelt nu de oestrogeenproductie en zorgt ook voor de vorming van het geel lichaam. Dit vormt, naast oestrogenen, het geslachtshormoon progesteron.

Progesteron regelt (samen met de oestrogenen) de secretiefase in de baarmoeder. Het stimuleert ook de ontwikkeling van de melkklieren. Bovendien remt een bepaald gehalte aan progesteron de productie van LH met als gevolg dat het geel lichaam degenerereert en een vezelig litteken zal achterlaten. -

Als er geen zwangerschap tot stand komt, gaat het geel lichaam teniet en stopt dus de progesteron- en oestrogeenproductie. Daardoor zal de baarmoederwand

degenereren en valt ook de rem op een nieuwe follikelrijping weg: de menstruaties treden op en een nieuwe cyclus is gestart.

Bij zwangerschap wordt het geel lichaam omgevormd tot een zwangerschapsgeellichaam dat langer actief blijft. Dit gebeurt door een hormoon afgescheiden door een ontwikkelende zygote. Immers rond de bevruchte eicel wordt een chorionvlies (fig. 1 .44) gevormd. Dit vlies produceert het hormoon choriongonadotrofine of HCG (human chorion gonadotrofine). Dit HCG zorgt ervoor dat het remmend effect van progesteron op de productie van LH te niet gedaan wordt; het geel lichaam kan nu dus wel blijven bestaan. Ook rijpen er geen nieuwe follikels meer; er zijn geen menstruaties en de melkklieren worden geactiveerd. Later wordt de functie van het zwangerschapsgeellichaam door de uterus zelf overgenomen: vanaf de 16de week van de zwangerschap zal een nieuw gevormde endocriene klier (de moederkoek) progesteron en oestrogenen produceren.

Hormonale regulatie van de zaadvorming

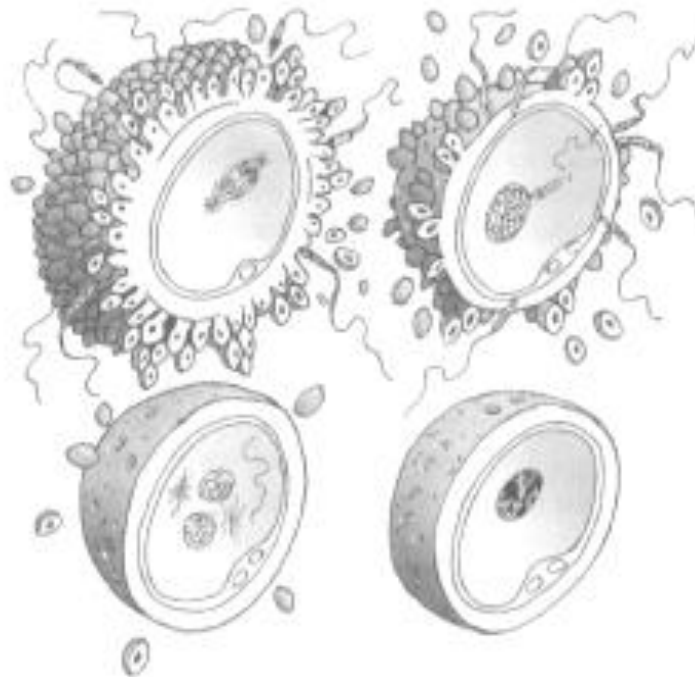
Ook de spermatogenese wordt geregeld door hormonen van de hypofyse, in de hersenen dus. Vanaf de puberteit wordt de hypofyse aangezet tot productie van gonadotrofe hormonen, dit zijn hormonen die de gonaden activeren. Het follikelstimulerend hormoon, afgekort FSH, stimuleert de vorming van zaadcellen, terwijl het luteïniserend hormoon (LH), de productie van geslachtshormonen in de testes activeert. Het voornaamste mannelijk geslachtshormoon, testosteron beïnvloedt niet alleen de spermatogenese, maar ook de secundaire geslachtskenmerken. Het wordt geproduceerd door de Leydigcellen die in het bindweefsel tussen de testisbuisjes gelegen zijn.

Voor de spermatogenese moet de temperatuur bovendien lager zijn dan de lichaamstemperatuur. De testes liggen in de balzak, buiten het lichaam. Spiertjes in de balzak zorgen voor een optimale temperatuur door de teelballen dichter of verder van het lichaam te brengen, afhankelijk van de omgevingstemperatuur. Strakke broeken drukken de teelballen tegen het lichaam waardoor de temperatuur toeneemt; hierdoor kunnen heel wat misvormde zaadcellen ontstaan.

Hoe verloopt de ontwikkeling van een bevruchte eicel? Bevruchting

De bevruchting (fig. 1.41) komt tot stand door de versmelting van de kern van een zaadcel met die van de eicel. Dit kan, als na de eisprong zaadcellen aanwezig zijn in de omgeving van de eicel. Die bevindt zich dan bovenaan in de eileider en wordt er door het trilhaarepitheel voortbewogen.

Door de ejaculatie tijdens de geslachtsgemeenschap komt een grote hoeveelheid zaadcellen in de vagina terecht, in de buurt van de baarmoedermond. Deze zullen nu op eigen houtje de baarmoeder opzwellen. Er begint een race die slechts door één zaadcel kan worden gewonnen. Blijkbaar zijn er vele hindernissen om via de baarmoeder de eileider te bereiken! De zaadcellen bevinden zich inderdaad in een nieuw en zuur milieu. Vele zullen sterven. Bovendien zijn heel wat zaadcellen misvormd. Ter hoogte van de baarmoederhals worden de gezonde zaadcellen geselecteerd. Zo komt het dat slechts ongeveer 500 zaadcellen in de eileider in de buurt van de eicel terechtkomen.



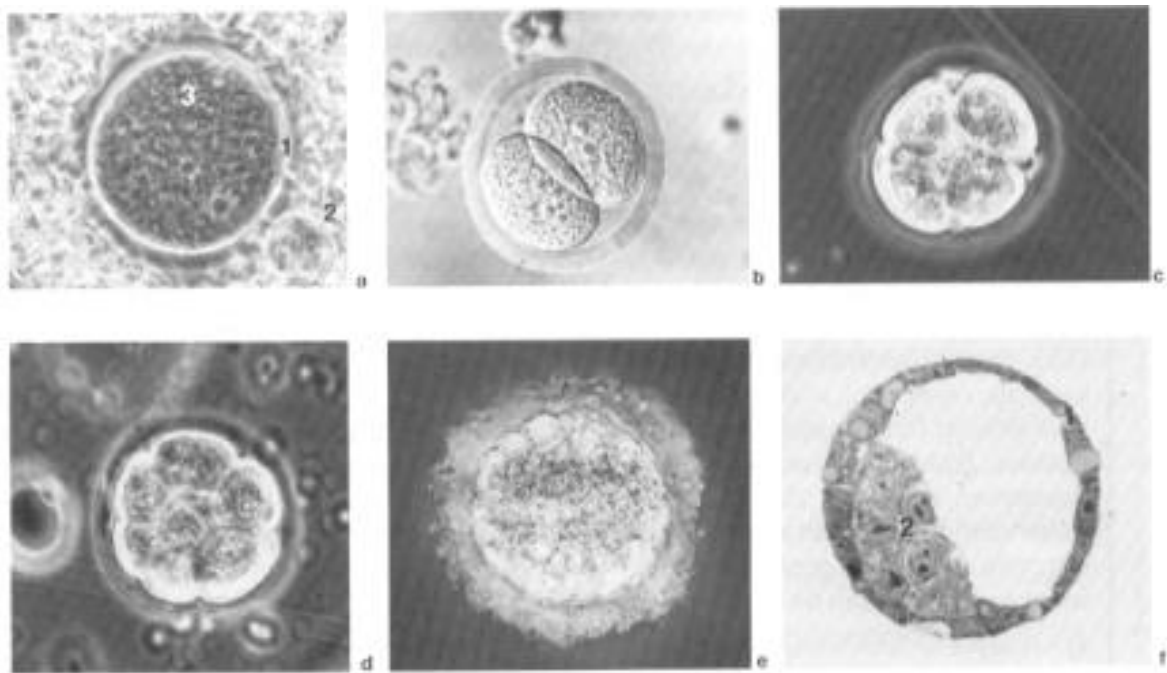
FIGUUR 43 : VERLOOP VAN DE BEVRUCHTING BIJ DE MENS

- a. In de vrijgekomen eicel, waarrond de glas- huid (1) en een stralenkrans van follikelcellen (2), is de tweede meiotische deling nog aan de gang.
- b. Eén zaadcel is binnengedrongen: de meiose is beëindigd, het tweede poollichaampje (3) werd uitgestoten.
- c. De eicelkern versmelt met de kern van de zaadcel.
- d. Een bevruchte eicel, een zygote, is ontstaan.

De eicel is bekleed met een dik doorschijnend vlies, de glashuid waaromheen dan nog een stralenkrans van meegekomen follikelcellen aanwezig is. De aankomende

zaadcellen maken met behulp van enzymen de stralenkrans los zodat de glashuid doorboord kan worden. Zodra één zaadcel met de kop, en dus met het erfelijk materiaal, de eicel is binnengedrongen, verandert de chemische samenstelling van de glashuid en het eicelmembraan en verhindert daardoor het binnendringen van andere zaadcellen. De aanwezigheid van een zaadcel heeft tot gevolg dat de eirijping wordt voltooid, de meiose in de eicel was immers nog niet beëindigd. Nu kan de versmelting van de kern van de zaadcel met die van de eicel aanvangen. Uit het bijeenbrengen van de chromosomen van 2 haploïde gameten ontstaat een diploïde bevruchte eicel ($2n$), een zygote waaruit zich door mitosen nieuwe diploïde cellen ontwikkelen. Nieuw, want de hereniging van chromosomen tijdens de bevruchting zorgt voor het ontstaan van een voorheen niet bestaande chromosomencombinatie.

Eerste week na de bevruchting



FIGUUR 44 : VAN BEVRUCHTE EICEL TOT BLASTULA

- a Bevruchte eicel: rond de eicel : (1) glashuid, (2) folikelcellen, (3) spermastaart
- b Na eerste klievingsdeling ontstaan twee blastomeren
- c 4-cellig embryo
- d 8-cellig embryo
- e Morula

f Blastula met voedende laag (1) en embryonale knop (2)

Terwijl de zygote afdaalt naar de baarmoeder, die ze na drie of vier dagen zal bereiken, komen reeds de eerste delingen tot stand. Gemiddeld 30 uur na de bevruchting vangen de klievingsdelingen al aan, zo genoemd omdat groeven de celdelingen in de zygote zichtbaar maken (fig. 1 .42b).

Er ontstaan tijdens de eerste overlangse celdeling twee blastomeren daarna volgt een dwarse deling. Hierdoor verschijnen 4 cellen, daarna 8 cellen, nog later 16 cellen, ... totdat een bol vormig cellenhoopje ontstaat van ongeveer 128 cellen dat op een moerbeï (= morula) lijkt, vandaar de naam morulastadium Dit alles gebeurt binnen 4 dagen want het is de morula die in de baarmoeder terecht komt. De glashuid zit nog steeds om de ontstane cellen heen, wat dus betekent dat er tijdens deze celdelingen geen groei heeft plaatsgevonden.

Omstreeks de 6de dag verdwijnt de glashuid en vindt een vochttopstapeling plaats. Hierdoor verandert de morula in een hol blaasje, de blastula Deze holte is omgeven door één cellen- laag, de voedende laag (chorion). Aan één pool bevindt zich binnenin een hoopje cellen, de embryonale knop waaruit zich alle weefsels van het embryo zullen ontwikkelen. De voedende laag neemt dus niet deel aan de vorming van het embryo zelf, maar zorgt voor zijn voeding en voor de innesteling in de baarmoeder, die begint omstreeks de 7de dag na de bevruchting.

Tweede week

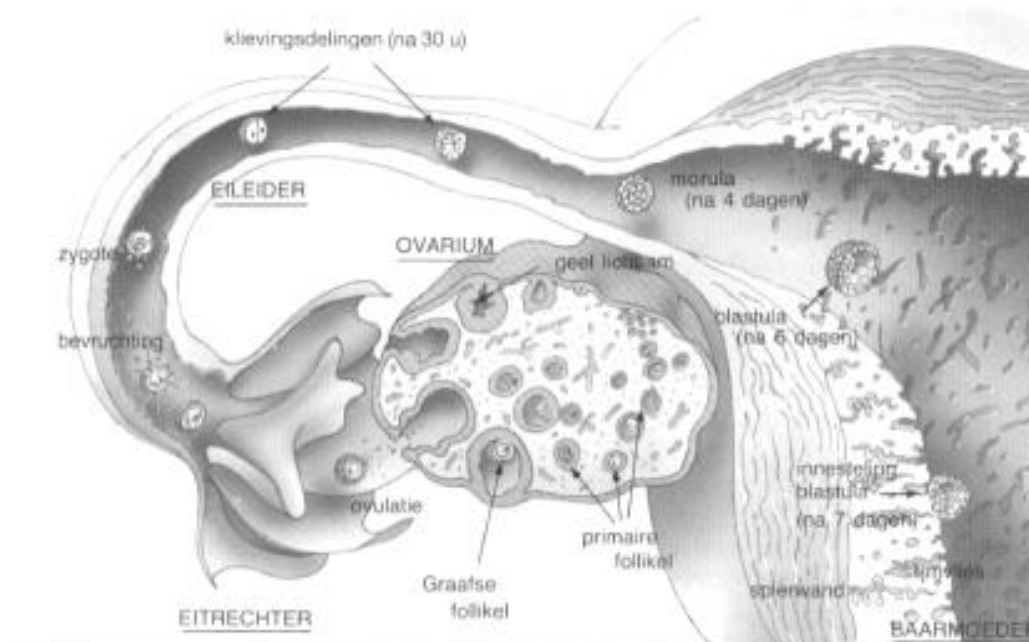
Tijdens de tweede week (fig. 1.44) treden veel celdelingen op, zowel in de voedende laag als in de embryonale knop. Deze ontwikkelen zich elk op hun specifieke manier.

De voedende laag tast door tussenkomst van enzymen de baarmoederwand aan en brengt zo het innestelen van het toekomstige embryo op gang. Nieuwe cellen van de voedende laag Terwijl de zygote afdaalt naar de baarmoeder, die ze na drie of vier dagen zal bereiken, ko men reeds de eerste delingen tot stand. Gemiddeld 30 uur na de bevruchting vangen de J vingsdelingen al aan, zo genoemd omdat groeven de celdelingen in de zygote zichtbaar ma ken (fig. 1 .42b).

Er ontstaan tijdens de eerste overlangse celdeling twee blastomeren daarna volgt een dwar se deling. Hierdoor verschijnen 4 cellen, daarna 8 cellen, nog later 16 cellen, ... totdat een bol vormig cellenhoopje ontstaat van ongeveer 128 cellen dat op een moerbeï (= morula) lijkt, vandaar de naam morulastadium Dit alles gebeurt binnen 4 dagen want het is de morula die in de baarmoeder terecht komt. De

glashuid zit nog steeds om de ontstane cellen heen, wat dus betekent dat er tijdens deze celdelingen geen groei heeft plaatsgevonden.

Omstreeks de 6de dag verdwijnt de glashuid en vindt een vochttopstapeling plaats. Hierdoor verandert de morula in een hol blaasje, de blastula. Deze holte is omgeven door één cellen- laag, de voedende laag (chorion). Aan één pool bevindt zich binnenin een hoopje cellen, de embryonale knop waaruit zich alle weefsels van het embryo zullen ontwikkelen. De voedende laag neemt dus niet deel aan de vorming van het embryo zelf, maar zorgt voor zijn voeding en voor de innesteling in de baarmoeder, die begint omstreeks de 7de dag na de bevruchting.



FIGUUR 45 : SCHEMA VORMING RIJPE EICEL (EN ONTWIKKELING EMBRYO GEDURENDE EERSTE WEEK) DE TIJDSTIPPEN WORDEN GEREKEND VANAF DE BEVRUCHTING

Tweede week

Tijdens de tweede week (fig. 1.44) treden veel celdelingen op, zowel in de voedende laag als in de embryonale knop. Deze ontwikkelen zich elk op hun specifieke manier. De voedende laag tast door tussenkomst van enzymen de baarmoederwand aan en brengt zo het innestelen van het toekomstige embryo op gang. Nieuwe cellen van de voedende laag groeien tussen het baarmoederslijmvlies door en vormen vlokken die voor de vasthechting van het embryo zorgen. Daarbij worden de verwijde bloedvaten in de baarmoederwand doorboord. De steeds groeiende vlokken staan via hun dunne wand in contact met het bloed van de moeder. Op die wijze worden uitwisseling van voedingsstoffen, aanvoer van zuurstofgas en afvoer van afvalstoffen verzekerd. Zodra het baarmoederslijmvlies over het toekomstige embryo heengroeit,

zit dit volledig ingenesteld in de baarmoederwand. Vanaf nu wordt dit in genestelde leven gevoed en beschermd door de baarmoeder. Na de bevruchting is een tweede belangrijke stap gezet voor een beginnende zwangerschap.

In de embryonale knop vinden er tijdens de innesteling ook celdelingen en celverschiuvingen plaats. Deze hebben tot resultaat dat er in de ontstane celmassa twee lagen te onderscheiden zijn. We spreken van kiembladen De embryonale knop wordt een embryonale plaat. Het ingewikkelde proces van deze celverschiuvingen noemen we de kiembladvorming

Tegen de voedende laag komt het buitenste kiemblad of ectoderm, tegen de blastulaholte ontstaat het binnenste kiemblad of endoderm

Derde week

Gedurende de derde week ontstaat er tussen ecto- en endoderm een derde kiemblad, het mesoderm Het eigenlijke embryo bestaat nu uit een embryonale plaat opgebouwd uit drie cellagen, van boven naar beneden een laag ectoderm, een laag mesoderm en een laag endoderm.

Als dit proces is beëindigd, kan de differentiatie van het embryo aanvangen. Ieder kiemblad van de embryonale plaat zal in de komende weken bepaalde weefsels en organen van het nieuwe individu vormen. Het ectoderm vormt huid- en zenuwweefsel met zintuigen; het endoderm zal de spijsverteringsbuis vormen met zijn aanhangsels (longen) en het mesoderm differentieert tot spieren en skelet, transportstelsel en urogenitaalstelsel. De endocriene klieren ontwikkelen zich uit de verschillende kiembladen. De embryonale plaat blijft met de voedende laag verbonden door een hechtsteel die later de navelstreng zal vormen.

Rondom het embryo ontstaan nu verschillende vruchtvliezen In de voedende laag ontwikkelen zich vrij snel talrijke haarvaten. De reeds aangelegde vlokken, die als puzzelvormige uitstulpingen in de baarmoederwand dringen, groeien nog steeds verder en worden nu sterk doorbloed. Aan de buitenkant zijn deze vlokken omspoeld door moederlijk bloed. Op die wijze ontstaat de moederkoek of placenta een hechte verbinding tussen embryonaal weefsel en baarmoederslijmvlies, die zorgt voor de aanvoer van voedsel en zuurstofgas en de afvoer van afvalstoffen (fig. 1.44e).

Hoewel er door diffusie uitwisseling van stoffen plaats vindt tussen moeder en embryo, functioneren de beide bloedsomlopen onafhankelijk van elkaar. Het tegenstroomprincipe bevordert de uitwisseling. Toxische stoffen kunnen ook doorgegeven worden. Zo zijn vele genot middelen (tabak, alcohol) en geneesmiddelen gevaarlijk voor het embryo. Ook bepaalde virale infecties bij de

moeder, zoals rode hond en AIDS, kunnen risico's met zich meebrengen. Preventieve inentingen en een gezonde levenswijze zijn aan te raden.

Het amnionvlies dat het gehele embryo onthult, produceert het vruchtwater dat vooral dient als bescherming.

De dooierzak bevat bij mensen het eerste bloedvormend weefsel en verdwijnt in een later stadium. Dit vlies dankt zijn naam aan het vlies dat bij reptielen en vogels de dooierstof bevat. Uit de dooierzak ontwikkelt zich achteraan een kleine uitstulping die de hechtsteel binnengroeit. Dit is het allantoïs dat bij andere gewervelden dienst doet als urineblaas maar bij ons slechts rudimentair blijft.

In het embryo is de chorda ontstaan, een stevige elastische buis, die het lichaam steunt. Wat functie betreft, is het de voorloper van de wervelkolom. De chorda beschermt de aanleg van het centrale zenuwstelsel, de neurale buis genoemd. De dooierzak heeft ondertussen door afsnoering de oerdarm gevormd. Later ontwikkelen zich in die buis twee openingen: mond en anus.

Aan het einde van de derde week na de bevruchting is al heel wat gebeurd. De kiembladvorming is beëindigd, de chorda en de neurale buis zijn aangelegd. Het embryo, verbonden aan de baarmoeder met de hechtsteel, zweeft in het vruchtwater dat bescherming biedt. Het wordt gevoed en krijgt zuurstof langs een primitieve placenta waarin de eerste haarvaten ontstaan.

De moeder wordt langzamerhand benieuwd: de menstruatie is één week over tijd.

Vierde week

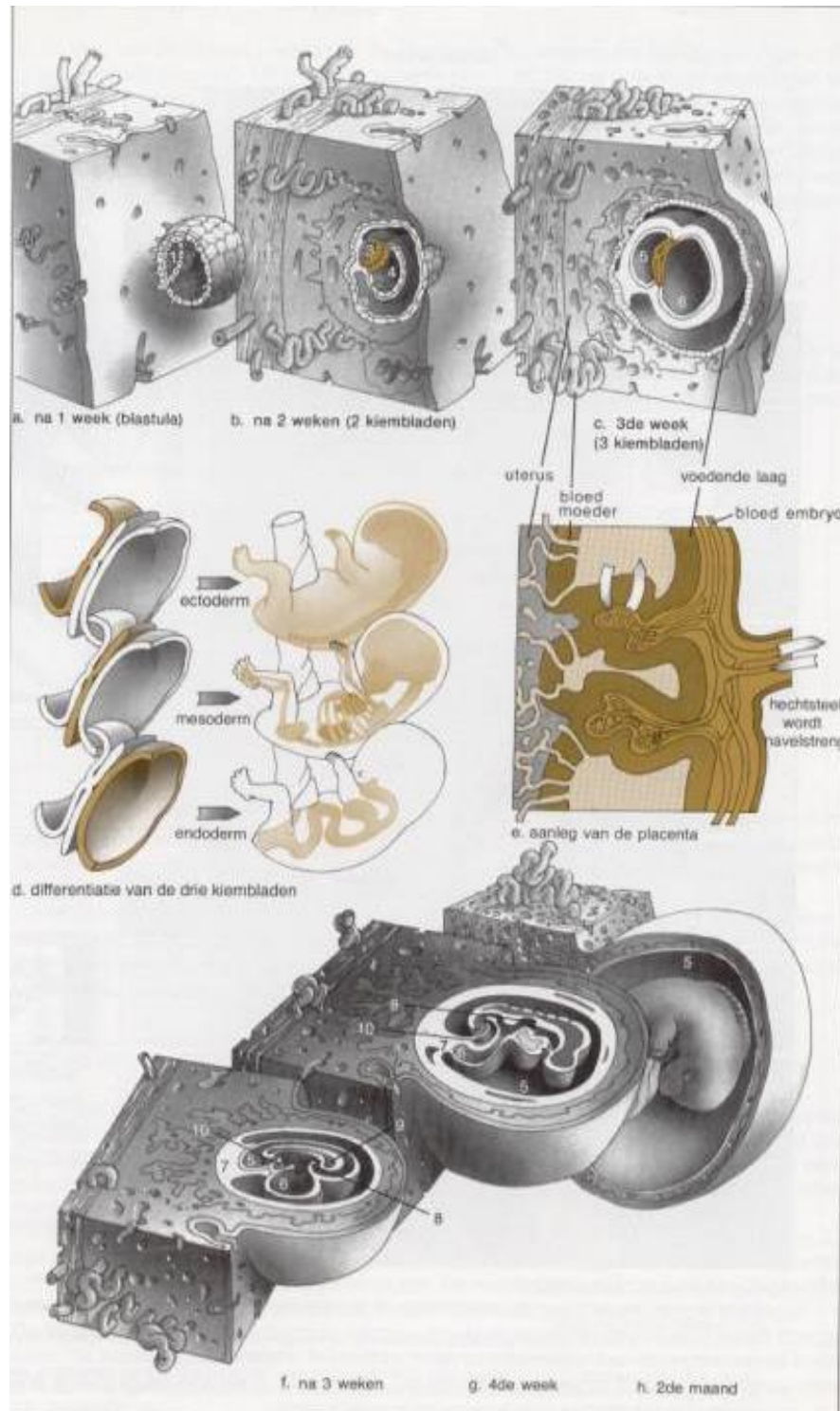
Na vier weken is het embryo ongeveer 1 cm groot! De vorm begint nu snel te wijzigen. Aan het relatief grote hoofd (hersenaanleg) is de aanleg van ogen, oren en neus te herkennen. De ledematen zijn aanwezig als uitpuilende knopjes op de romp.

Tussen hoofd en romp zijn insnoeringen aanwezig, de kieuwspleten. Die worden bij ons niet functioneel maar ze verraden wel onze afkomst. De segmentatie in de rugstreek, die wijst op de aanleg van wervels die het ruggemerg zullen beschermen en onze staart liegen er ook niet om!

Inderdaad, in de ontwikkeling van een individu herhaalt zich de ontwikkelingsgeschiedenis van de soort. We zijn onze levensloop begonnen als een bevruchte eicel en doorlopen daarna stadia die veel gelijkenis vertonen met de ontwikkelingsstadia van andere organismen... maar dat is het verhaal van de evolutie dat later aan de orde komt.

De ontwikkeling van het embryo gaat in snel tempo verder. Per dag neemt de lengte toe met 1 mm. Het hartje begint reeds te kloppen. De navelstreng is voorzien van

aan- en afvoerende bloedvaten en de primitieve moederkoek is een volwaardige placenta geworden.



FIGUUR 46 : EMBRYONALE ONTWIKKELING IN DE BAARMOEDER

a. De blastula bestaat uit een embryonale knop (1) en een voedende laag (2) die de innesteling op gang brengt.

b. De embryonale knop wordt een embryonale plaat bestaande uit ectoderm (3) en endoderm (4). De voedende laag vormt puzzelvormige viokken in de baarmoederwand.

c. Tussen ecto- en endoderm ontstaat het mesoderm: de drie kiembladen zijn aangelegd. In de amnionholte (5) ontstaat vruchtwater, in de dooierzak (6) wordt bloedvormend weefsel aangelegd. Het embryo is volledig ingenesteld in de baarmoederwand (de embryonale plaat in b. en c. is ingekleurd).

d. De drie kiembladen differentiëren elk tot specifieke weefsels: ectoderm vormt huid- en zenuwweefsel, endoderm vormt spijsverterings- en ademhalingsstelsel en mesoderm vormt skelet, spieren, transport-, excretie- en voortplantingsstelsel.

e. De placenta in aanleg: de doorbloede vlokken van de voedende laag (chorion) komen in de buurt van het moederlijk bloed van de uterus, zodat uitwisseling van stoffen tussen de beide circulaties mogelijk wordt.

f. Het embryo, met de moeder verbonden door de hechtsteel (7), zweeft in het vruchtwater. De darm (8), de chorda en neurale buis (9) zijn in ontwikkeling. Een rudimentaire allantoïs (10) werd aangelegd.

g. De vorm van het embryo wijzigt snel de dooierzak verschrompelt; de hechtsteel is een doorbloede navelstreng geworden, die de verbinding vormt met de placenta.

h. De vorming van de organen is volop aan de gang...

Verdere embryonale ontwikkeling

In de loop van de tweede maand van de zwangerschap worden alle belangrijke organen en orgaanstelsels gevormd. Uit bijgaand schema (fig. 1.45) zijn de ontwikkelingsperioden van een aantal organen af te lezen. De tweede maand is dus de periode van de organogenese. Tijdens deze periode loopt het embryo het grootste gevaar. De meeste aangeboren misvormingen ontstaan in deze kritieke fase. Beschadigingen die het embryo in een eerder stadium treffen, leiden dikwijls tot het afsterven van het embryo (Soms worden de schadelijke gevolgen ongedaan gemaakt door nieuwe celdelingen van nog niet gedifferentieerde cellen).

Foetale ontwikkeling

Zodra in een embryo een miniatuur-individu te herkennen is, spreken we van foetus. De uitwendige lichaamsvorm is bij een menselijke embryo na twee maanden duidelijk herkenbaar. De foetale periode is begonnen. Ze wordt gekenmerkt door een snelle groei van reeds gedifferentieerde weefsels en organen.

DEEL 4 g De Voortplanting bij de mens

De lengte en massa van de foetus evolueert als volgt:

leeftijd (weken)	lengte (cm)	massa (g)
8	4	28
12	9	45
16	16	200
20	25	450
24	30	820
28	25	1300
32	40	210
36	45	2900
40	50	3400

Tijdens de vierde maand is het geslacht van de foetus herkenbaar. De foetus kan reeds duimzuigen. De placenta, die zorgt voor de voeding, de ademhaling en de excretie van de foetus, is nu bovendien een endocriene klier geworden die bij de moeder de taak van het zwangerschapsgeellichaam heeft overgenomen.

Vanaf de vijfde maand kan de moeder het kind voelen bewegen. Tijdens de zevende maand wordt onderhuids een isolerend vetlaagje aangelegd. Het kind is nu al levensvatbaar buiten de baarmoeder, op voorwaarde dat een verwarmd bedje — de couveuse — de temperatuur op peil houdt.

Geboorte

Als de foetus voldragen is, ongeveer 40 weken na de bevruchting, ligt de baby in de meeste gevallen met het hoofd tegen de baarmoederhals. Het kind is dan reeds ingedaald. Dit gaat soms gepaard met het wegstromen van het vruchtwater. Dit is pas mogelijk nadat de slijmprop is uitgestoten waarmee de baarmoederhals is afgesloten als bescherming tegen infecties tijdens de zwangerschap.

De laatste fase van de zwangerschap, de geboorte, wordt aangekondigd met de weeën. Dit zijn ritmische contracties van de baarmoederwand. Daardoor ontsluit de baarmoederhals zich zodat het hoofdje van de baby erdoor kan. De laatste persweeën drijven het kind met het hoofd vooruit, door de baarmoederhals en de vagina heen een nieuwe wereld tegemoet.

De baby begint pas een zelfstandig bestaan als de afgebonden navelstreng wordt doorgeknipt. De achtergebleven placenta heeft nu geen functie meer. Voor de moeder is de bevalling afgelopen als ook die is uitgedreven. De afgestoten placenta kreeg de passende naam van nageboorte

Tweelingen

Als twee rijpe eicellen tegelijk loskomen, kunnen die ook op hetzelfde moment door twee zaadcellen worden bevrucht. De twee embryo's ontwikkelen zich elk in hun amnionvlies en vormen elk een placenta. Behalve het feit dat een niet-identieke tweeling bijna gelijktijdig wordt geboren en meestal samen opgroeit, is het verschil tussen de twee individuen even groot als tussen andere broers en (of) zussen. Ze vormen immers een twee-eiige tweeling en bezitten dus elk een unieke combinatie van erfelijke eigenschappen.

Anders is het gesteld met een identieke of ééneiige tweeling Zoals de naam het zegt, ontstaat die uit één bevruchte eicel die zich splitst en waarbij de twee helften zich elk tot een volledig individu ontwikkelen. Ééneiige tweelingen zijn genetisch dus identiek. De splitsing kan in verschillende fasen van de ontwikkeling optreden. Het vroegst gebeurt dit in het tweecellig stadium, waarbij ieder embryo een eigen placenta en een eigen amnion aanlegt. In de meeste gevallen treedt de splitsing in het vroege blastulastadium op: dan ontwikkelen de twee embryo's een gemeenschappelijke placenta maar een afzonderlijke amnion. Treedt de splitsing nog later op dan ontstaan embryo's die zowel de placenta als het amnion gemeenschappelijk hebben. Hoe later de splitsing, hoe meer kans op een aaneengegroeide tweeling (tweeling naar Siam, het huidige Thailand). Indien mogelijk worden die na de geboorte chirurgisch gescheiden.

ERFELIJKHEIDSLEER

HISTORIEK

Gregor Mendel (1865) publiceerde Mendel zijn resultaten na acht jaar experimenteren met plantenmateriaal. Hij kweekte en kruiste voornamelijk vlinderbloemigen, erwten (*Pisum sativum*).

Hij onderzocht duidelijk waarneembare kenmerken zoals :

Kenmerk		
Vorm zaad	Rond	hoekig
Kleur zaadlobben	Geel	Groen
Kleur zaadhuid en bloemen	Wit	Anders gekleurd
Peul tussen de zaden	Glad	Ingesnoerd
Bloemstand	Langs de stengel verspreid	In tros
Plant hoogte		

Mendel beschouwde de erwtenplanten die in deze kenmerken verschillen als rassen

Erwten zijn doorgaans zelfbestuivers : het stuifmeel komt terecht op de stempel van dezelfde bloem.

Mendel onderzocht naast de resultaten van zelfbestuiving ook deze van kruisbestuiving. Hybriden zijn zijn nakomelingen ontstaan door kruisbestuiving tussen verschillende rassen. Kruising van deze nakomelingen met een van de ouders wordt terugkruising genoemd.

Een andere notatie is de F_1 (van Fillus : kind) voor de eerste generatie. De nakomelingen ontstaan door zelfbestuiving van F_1 noemt men F_2 enz. De ouders van

de hybriden worden voorgesteld door P_1 (parentes = ouders) . Zaadvast of raszuiver plantenmateriaal geeft na zelfbestuiving steeds dezelfde nakomelingen.

Bij een eerste reeks experimenten werd slechts één kenmerk gevolgd. Dergelijke kruisingen noemt men monohybride kruisingen.

Reciproke kruisingen : de vrouwelijke plant van ras 1 wordt gekruist met de mannelijke plant van ras 2 , de reciproke kruising is dan : de vrouwelijke plant van ras 2 wordt gekruist met de mannelijke plant van ras 1 . Dergelijke kruising en haar reciproke kruising geven hetzelfde resultaat : dit is de reciprociteitsregel.

Mendel stelde vast dat de nakomelingen in de F_1 generatie alle hetzelfde kenmerk hebben : dit kenmerk is dominant.(het andere is recessief).

Een individu is homozygoot voor een kenmerk als zich op beide homologe chromosomen dezelfde informatie voor het kenmerk bevindt : de allelen zijn identiek. Indien op de homologe chromosomen niet dezelfde informatie voor een kenmerk aanwezig is, is het individu heterozygoot voor dat kenmerk.

Het genotype wordt gevormd door de genen of erfelijke eigenschappen. Het fenotype is het geheel van de kenmerken die men waarneemt, de uiterlijke verschijningsvorm.

Allelen die steeds tot uiting komen zijn dominant. Diegene die onderdrukt kunnen worden zijn recessief.

Bij een monohybride kruising van twee partners die homozygoot zijn voor het beschouwde kenmerk bezitten alle individuen in de F_1 –generatie hetzelfde uiterlijk voor dit kenmerk : ze zijn onderling gelijk voor het beschouwde kenmerk. Dit is de uniformiteitsregel van Mendel.

Alle nakomelingen van een monohybride kruising vertonen bovendien het kenmerk van de dominante ouder . Dit is de dominantieregel van Mendel.

Of het kenmerk van de vrouwelijke of van de mannelijke plant afkomstig is maakt geen verschil. Dit is de reciprociteitsregel van Mendel.

De nakomelingen van twee heterozygoten voor één kenmerk hebben $\frac{3}{4}$ kans dat het dominante kenmerk van de ouders tot uiting komt : $\frac{1}{4}$ kan het recessieve kenmerk vertonen.

De verhouding is 3/1. Dit is de splitsingsregel van Mendel.

Monohybride kruisingen met codominante allelen

Het zuiver dominante-recessieve overevingspatroon mag niet veralgemeend worden.

Bij de leeuwebek verkrijgt men na kruisen van raszuivere witte en raszuivere rode bloemen in de F₁ generatie planten met roze bloemen. Deze roze kleur noemen we een intermediaire eigenschap: rood en wit zijn codominante allelen.

Monohybride kruisingen met multipele allelen

Dit treedt op bij bvb de bloedgroepen. Schematisch is dit voorgesteld in de onderstaande tabel. Hierin staat I voor isoagglutinogeen, dit is een eiwit gebonden aan de membraan van de rode bloedlichaampjes. Er bestaan twee vormen I_A en I_B die, als ze samen aanwezig zijn, allebei tot uiting komen (bloedgroep AB). Ze zijn allebei dominant tegenover i, dit is de afwezigheid van isoagglutinogeen (bloedgroep O). Samen zijn ze codominant. ten opzichte van i, dit is de afwezigheid van isoagglutinogeen (bloedgroep O). Samen zijn ze codominant.

Fenotype van de bloedgroep	Genotype	isoagglutinogenen
A	I _A I _B of I _A i	I _A
B	I _B I _B of I _B i	I _B
AB	I _A I _B	I _A + I _B
O	ii	-

Monohybride kruisingen met lethale genen

Bij bepaalde klimopsoorten komen naast de gewone groene vorm ook zogenaamde aurea of gele variëteiten voor. Men kan de kruisingresultaten verklaren door te stellen dat de gele vorm bestaat uit GW (groen en wit- intermediaire vorm) Een plant zonder bladgroen kan niet overleven en dus wordt de WW combinatie uitgesloten bij verdere kruisingen. Het allel W is dus dodelijk of lethaal.

Dihybride kruisingen

Alle kenmerken die op verschillende chromosomen liggen erven onafhankelijk van elkaar over. Dit is de onafhankelijkheidsregel van Mendel.

Cryptomerie

Genen die samenwerken waardoor een bepaald kenmerk tot uiting komt zijn cryptomeren.

Bij kruisingen van Lathyrus (pronkewten) is het mogelijk dat uit witte erwten plots paarse ontstaan.

Men verklaart dit door te stellen dat de kleur paars tot uiting komt als er een chromogeen aanwezig is C (de stof die de kleur kan veroorzaken) en een enzym R. Als C en E samen aanwezig zijn is de kleur paars anders wit.

Nem een ouderpaar P₁ beide zijn wit en homozygoot het zijn dus CCee of ccEE

Hun gameten zijn Ce en cE

De F₁ generatie is dus CcEe en paars.

Onderlinge kruising van de planten uit de F₁ generatie geeft dan volgende mogelijkheden :

	CE	cE	Ce	ce
--	----	----	----	----

CE	CCEE	CcEE	CCeE	CcEe
cE	CcEE	ccEE	CcEe	ccEe
Ce	CCeE	CcEe	CCee	Ccee
ce	CcEe	ccEe	Ccee	Ccee

Gekoppelde genen en crossing-over

Morgan (1866-1945) experimenteerde met bananenvliegjes, die het voordeel hebben

- Korte ontwikkelingscyclus van de proefdieren;
- In cultuur ontstaan een groot aantal goed waarneembare erfelijke afwijkingen zoals vleugellengte, beharing etc;
- Gering aantal chromosomen ($2n = 8$) onderling verschillend van vorm.

Bij terugkruisingen stelde hij vast dat soms beide kenmerken op een chromosoom voorkomen. Hij noemde dergelijke genen gekoppelde genen of "linked factors". Alle genen van een homolog chromosomenpaar vormen samen een koppelingsgroep. Bij de bananenvlieg kunnen we dus vier koppelingsgroepen onderscheiden. Dit is bvb het geval bij de kenmerken lange vleugels (L) en grijze lichaamskleur (G), tegenover korte vleugels (l) en zwarte lichaamskleur (g). Uit de homozygoten LLGG en llgg ontstaan de gameten LG en lg. ; de F₁ generatie is dus LlGg; terugkruising van F₁ met een zwart kortvleugelig mannetje levert dus het volgende resultaat :

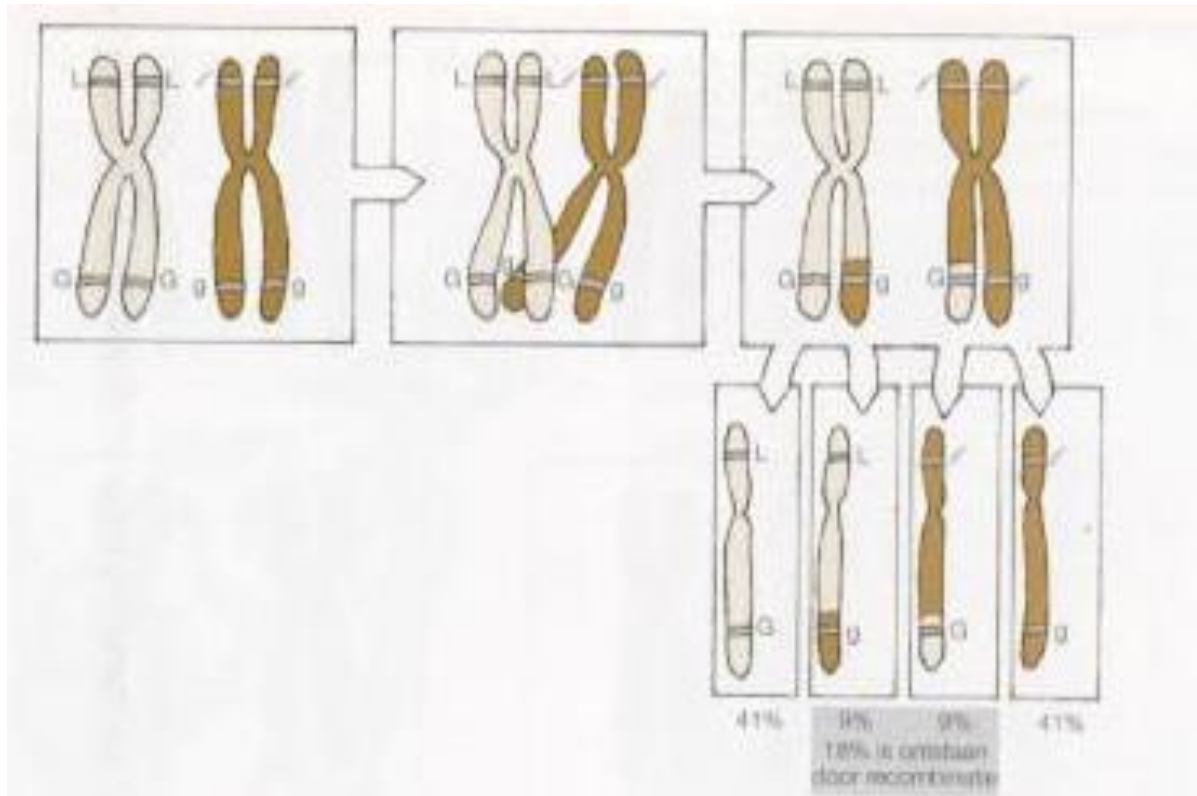
	LG	IG	Lg	lg
lg	lIGg Lang-grijs	lIGg Kort-grijs	lIgg Lang-zwart	lIgg kort-zwart
Verwacht	25 %	25 %	25%	25 %
Verkregen	41 %	9 %	9 %	41 %

Uit deze resultaten leidde Morgan af dat LG en lg samen overgeerfd worden : gekoppelde genen.

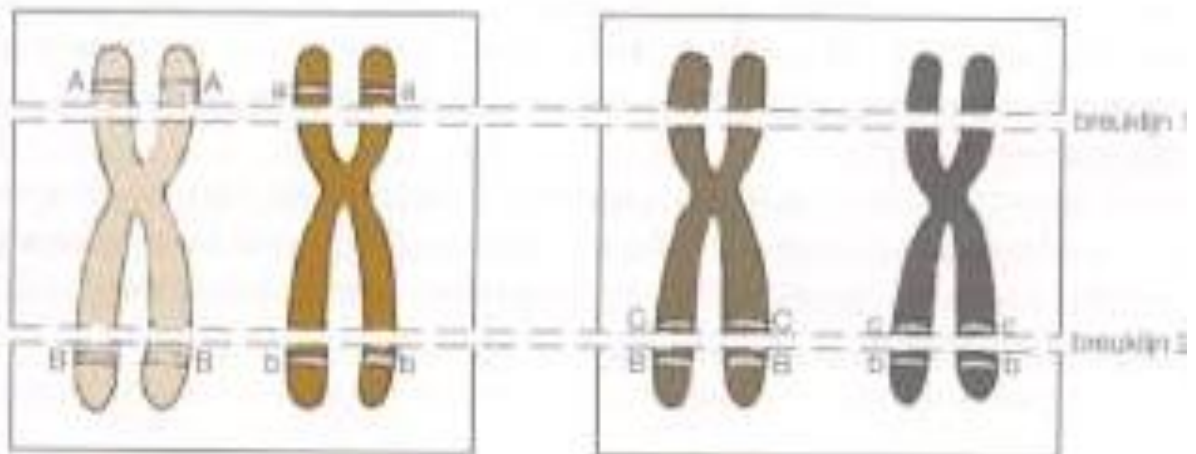
Bij de vorming van de eicelen kan er tussen de chromatiden van eenzelfde homologe paar door crossing-over hercombinatie van allelen optreden. Als men aanneemt dat slechts twee van de vier chromatiden bij deze uitwisseling betrokken zijn betekent dit dat maximaal 50 % van de geslachtscellen recombinante chromosomen kan dragen. In ons voorbeeld zijn er slechts 18 % recombinanten namelijk 9 % IG en 9 % Lg.

Deze toch eigenaardige procentuele verdeling van de geslachtscellen kan verklaard worden als volgt :

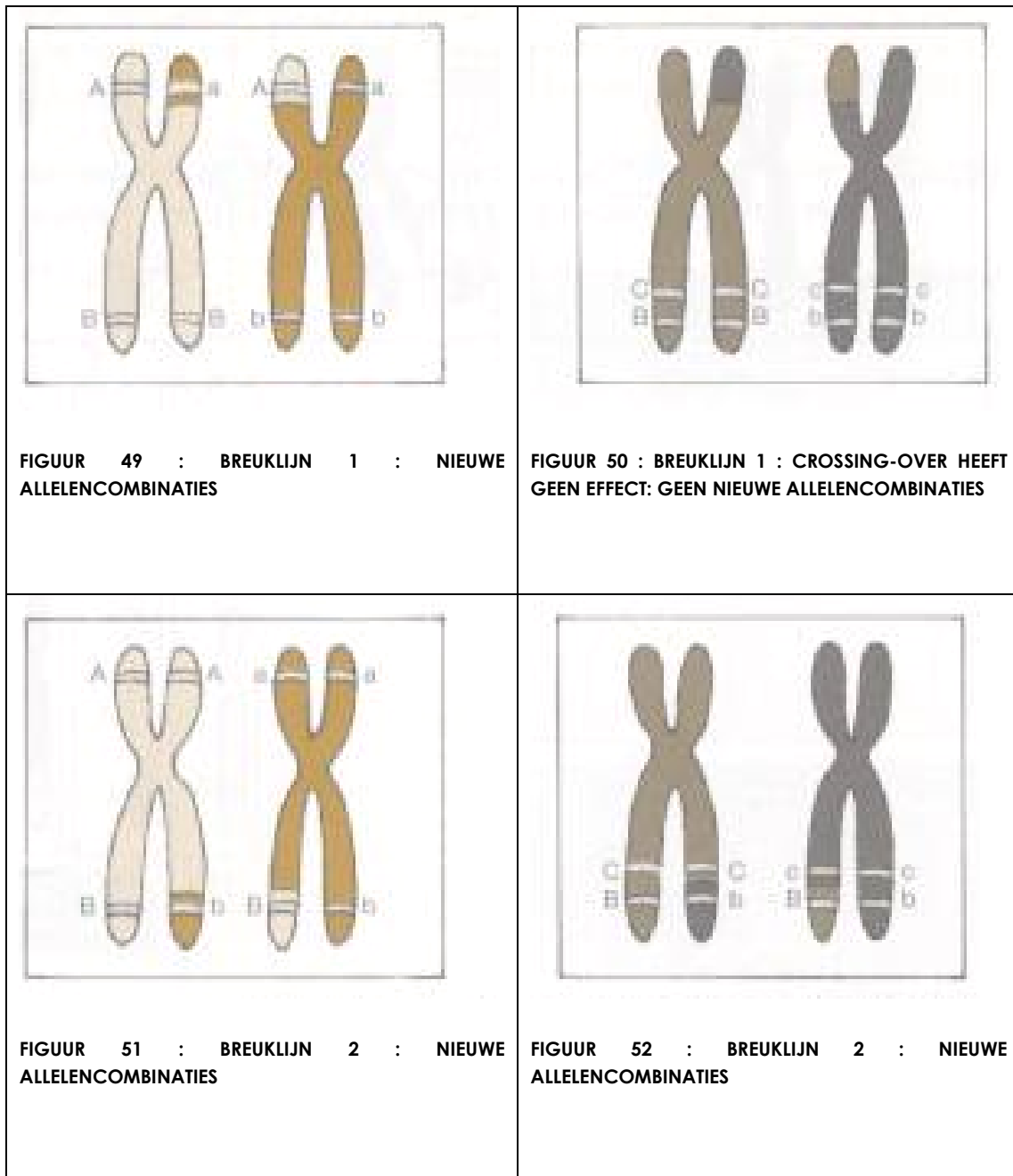
Bij een eerste homologe paar liggen de kenmerken A en B ver van mekaar verwijderd, terwijl bij een tweede paar de kenmerken C en B vrij dicht bij mekaar gelegen zijn. Wanneer nu chiasmata optreden in de breuklijnen 1 of 2 zal bij het eerste homologe paar recombinatie plaatsvinden in beide gevallen, terwijl bij het tweede paar enkel recombinatie van de beschouwde genen optreedt bij breuklijn 2. allelen zullen inderdaad slechts gerecombineerd of uitgewisseld kunnen worden wanneer de breuk optreedt tussen de beschouwde genen. Bijgevolg, hoe verder de kenmerken van mekaar gelegen zijn, hoe groter de kans dat er recombinanten in het nageslacht terug te vinden zijn.



FIGUUR 47 : ONTSTAAN VAN RECOMBINANTE CHROMOSOMEN DOOR CROSSING-OVER



FIGUUR 48 : LOKALISATIE VAN DE KENMERKEN A, B, C OP HOLOGE CHROMATIDEPAREN



Figuur 33

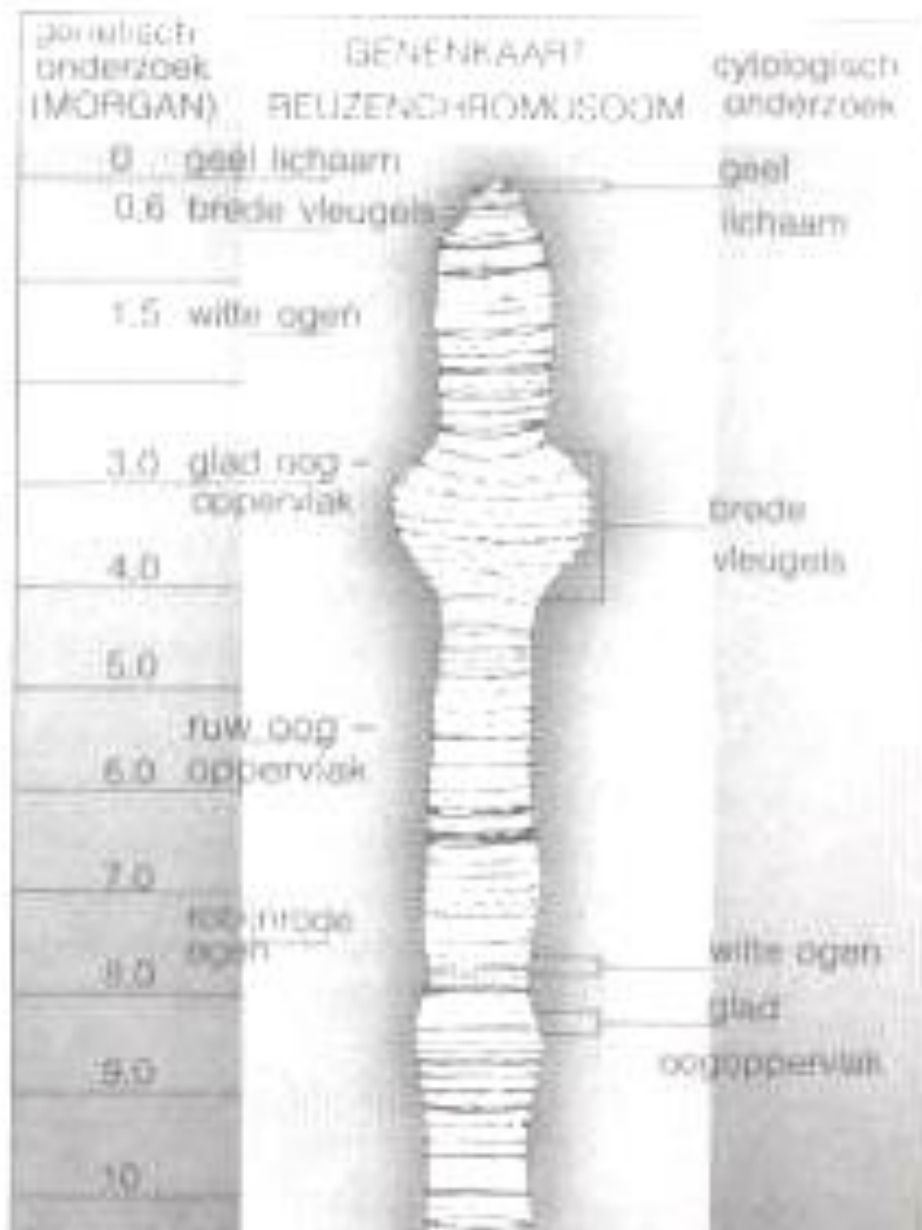
De afstand tussen twee genen kan bijgevolg bepaald worden door de berekening van de totale frequentie van recombinanten in het nageslacht.

De eenheid van afstand wordt de centi-Morgan (CM) genoemd.

Wanneer we onder de nakomelingen 1 % recombinanten terugvinden, zeggen we dat de afstand tussen de beschouwde genen 1 cM is. Dit betekent in ons voorbeeld

dat bij het bananenvliegje de kenmerken vleugellengte en lichaamskleur 18 cM van mekaar gelegen zijn: 18% is de recombinatiefrequentie.

Morgan heeft later gelijkaardige kruisingsproeven uitgevoerd waarbij hij andere kenmerken volgde. Door onderlinge vergelijking is hij erin geslaagd heel wat kenmerken te lokaliseren en lineair te rangschikken op de vier chromosomenparen van de bananenvlieg. Zo ontstond voor 't eerst een genetische kaart



FIGUUR 53 : VERGELIJKING VAN EEN DEEL VAN DE GENENKAART VAN HET X CHROMOSOM VAN DE BANANENVLIEG

Voor de genen met grote onderlinge afstand moet natuurlijk ook rekening gehouden worden met het feit dat er eventueel dubbele crossing-overs (zie fig. 1 .28b) tussen de beschouwde genen kunnen optreden. Indien een tweede crossing-over tussen dezelfde chromatiden plaatsvindt, kunnen de gevolgen van de eerste immers geneutraliseerd worden. Bovendien weet men dat er verschillen in de frequentie van recombinatie voorkomen naargelang het geslacht. Crossing-overs komen frequenter voor bij de vrouw dan bij de man. Bij mannelijke baanevliegjes werd zelfs helemaal geen crossing-over waargenomen.

Synthese

Gekoppelde genen (linked factors) liggen op hetzelfde chromosoom en erven meestal samen over.

Ten gevolge van crossing-over treedt hercombinatie van kenmerken op.

Hoe verder de genen uit elkaar liggen, hoe groter de kans op recombinanten in het nageslacht.

Hoe groot is de kans op een jongen of een meisje?

We weten dat het geslacht bepaald wordt door de geslachtshormonen.

Bij de vrouw hebben de twee geslachtschromosomen dezelfde vorm; ze zijn homolog (XX). Bij de man zijn de geslachtschromosomen verschillend, namelijk één X-chromosoom homolog aan dat van de vrouw en een kleiner Y-chromosoom.

Een eikel bevat dus steeds een X-chromosoom, maar een zaadcel kan een X- of Y-chromosoom dragen. Het geslacht is dus afhankelijk van het type zaadcel dat de eikel bevrucht.

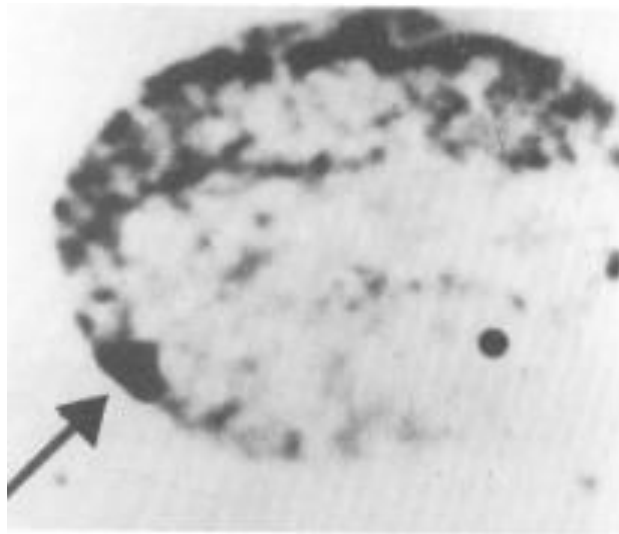
Het geslacht wordt dus bepaald door de zaadcel; in principe is er evenveel kans op een jongen als op een meisje. In werkelijkheid echter worden meer jongens dan meisjes geboren. Blijkbaar spelen nog andere factoren een rol.

Inderdaad, doordat het Y-chromosoom stukken kleiner is dan het X-chromosoom zal een spermacel die een Y-chromosoom bevat iets sneller kunnen zwemmen dan een spermacel die een X-chromosoom bevat. De zaadcellen met het Y-chromosoom zullen dus als eerste de eikel bereiken. Deze race van zaadcellen zal vooral een rol spelen wanneer er geslachtsgemeenschap plaatsvindt na de ovulatie.

Het geslacht van de foetus kan reeds voor de geboorte bepaald worden.

Door kleuring van cellen uit vruchtwater, van celkernen van bloedcellen, van cellen van het mondslijmvlies en van haarwortels ontdekte men het bestaan van een chromatinelichaampje of Barr-lichaampje (fig. 2.28). Dit Barr-lichaampje, zo genoemd naar de ontdekker Barr, zou een geïnactiveerd X-chromosoom zijn. Een vrouw heeft, per cel één actief X-chromosoom en één Barr-lichaampje. Mannen bezitten geen Barr-lichaampjes. Door deze ontdekking ont staat dus een mogelijkheid om het genetisch bepaalde geslacht vast te stellen.

Barr lichaampje (pijl) in de kern van een epitheelcel van het mondslijmvlies van een vrouw



FIGUUR 54 : BARR LICHAAMPJE (PIJLTJE) IN DE KERN VAN EEN EPITHEELCEL VAN HET MONDSLIIJMVLIJES VAN EEN VROUW

Barr-lichaampjes zijn op te sporen door een monduitstrijkje te kleuren met methyleen blauw.

Populatie genetica

Wanneer twee organismen nakomelingen krijgen, is het relatief gemakkelijk om te voorspellen wat het fenotype van die nakomelingen zal zijn, indien we de genotypes van de ouders kennen..

Moeilijker wordt het wanneer we niet te maken hebben met één paar organismen, maar met een hele populatie die hun partners 'toevallig' kiezen (in de statistiek spreekt men van een keuze 'at random').

In de populatiegenetica bestudeert men geen individuen met hun genotype, maar populaties met hun genenreservoir (of 'gene pool'). Het genenreservoir van een populatie is het totale bezit aan genen van alle leden van de populatie samen, de allelen dus van alle eigenschappen samen. In de praktijk wordt meestal maar naar één of naar enkele genen gekeken en wordt het genenreservoir de verzameling waarbinnen de allelen van een bepaald gen in een bepaalde verhouding voorkomen.

Stel dat men je zou vragen welk percentage van de resuspositieven in onze Westerse wereld drager is van het allel voor 'resusnegatief' dan zal die berekening je op dit moment wel wat kopbrekers bezorgen.

De frequentie van voorkomen van genotypes en allelen in een populatie kan gelukkig wiskundig voorspeld worden. Genoemd naar de twee ontdekkers van het wiskundig model, spreken we van de wet van Hardy-Weinberg

We bekijken eerst het wiskundig model en keren dan terug naar het probleem van de resusfactor.

Het wiskundig model

Ons uitgangspunt is een populatie waarin de genotypes AA, Aa en aa voorkomen. De frequentie van het allel A in het genenreservoir van de populatie stellen we voor door p . Voor de frequentie van a in datzelfde genenreservoir gebruiken we q .

Van al de mannelijke gameten geproduceerd in de populatie zal bijgevolg ook p (aantal zaadcellen) het allel A bevatten, terwijl q zaadcellen het allel a bevatten.

Dezelfde redenering kunnen we ook maken voor de vrouwelijke gameten: p van die vrouwelijke gameten bevatten het allel A en q eicellen het allel a.

Organismen met het genotype AA kunnen alleen maar ontstaan door versmelting van een zaadcel die A bevat en een eicel met A aan boord.

De frequentie van het genotype AA in de populatie is dus

$$p \times p = p^2$$

Organismen met het genotype aa kunnen, volgens dezelfde redenering, alleen maar ontstaan door versmelting van een zaadcel en een eicel die a bevatten.

De frequentie van het genotype aa in de populatie is dus

$$q \times q = q^2$$

Organismen met het genotype Aa kunnen ontstaan door bevruchting van een eicel die allel A draagt met een zaadcel met allel a, maar net zo goed door de samensmelting van een eicel met-a en een zaadcel-met-A. Bijgevolg is de frequentie van het genotype Aa in de populatie

$$2 \times p \times q = 2pq.$$

De som van de frequenties van alle allelen in de populatie is natuurlijk 100% of 100/100 of 1, met andere woorden

$$p+q= 1.$$

Ook de som van de frequenties van de verschillende genotypes is 100% of 100/100 of 1, waardoor

$$P^2 + 2pq + q^2 = 1.$$

Met deze twee eenvoudige vergelijkingen kunnen we aan de slag om, via berekeningen, allerlei gegevens te bekomen en betrouwbare voorspellingen te doen over de genetica van een populatie.

Eerste voorbeeld: de resusfactor

Keren we terug naar het eerder gestelde probleem van de resuspositieve dragers van het allel voor 'resusnegatief'.

We weten dat ongeveer 16% van de bevolking in het Westen resusnegatief is. Resuspositief is dominant (R resuspositief, r = resusnegatief).

Uit het kruisingsschema leiden we af dat q gelijk is aan 16% of aan 0,16.

Hieruit volgt dan dat q gelijk is aan $(0,16)^{1/2}$ of aan 0,4.

Vermits $p + q = 1$, volgt hieruit dat $p = 0,6$.

Het percentage homozygoot resuspositieven is dus $p^2 = 0,36$ of 36%.

Het percentage heterozygoot resuspositieven is dan

$$2pq = 2 \times 0,6 \times 0,4; \text{ dit is } 0,48 \text{ of } 48\%.$$

Het totale percentage resuspositieven is bijgevolg 84%, maar dat wist je zo ook al...

Gevraagd was echter hoeveel van de resuspositieven er drager zijn van het allel voor 'resusnegatief'. Wel, op 84 resuspositieven zijn er 48 dragers van het allel voor resusnegatief of, anders gezegd, zo'n 57%.

Zoals je weet kunnen er zich problemen voordoen wanneer een Rh⁻-moeder in verwachting is van een Rh⁺-kind: antistoffen tegen de resusfactor, aangemaakt door de moeder, diffunderen via de placenta naar het bloed van het kind en reageren daar met het resusantigeen (Rh wat hemolyse (afbraak) van het bloed van het kind voor gevolg kan hebben.

Wat is de kans dat zich in onze populatie een dergelijke zwangerschap voordoet?

Er zijn twee situaties die dergelijke zwangerschappen kunnen opleveren:

1. de vader is homozygoot dominant (RR) en de moeder is homozygoot recessief (rr),
2. de vader is heterozygoot (Rr) en de moeder is homozygoot recessief (rr).

In het eerste geval zijn alle kinderen heterozygoot recessief (Rr) en kan –in principe - elke zwangerschap problemen met zich meebrengen. De frequentie van dergelijke huwelijken in onze populatie is

$$P^2 \times q^2 = 0,36 \times 0,16 = 0,0576 \text{ of } 5,76\%.$$

In het tweede geval is de helft van de kinderen heterozygoot (Rr) en de andere helft homozygoot recessief (rr). Enkel de heterozygote kinderen kunnen gevaar lopen.

De frequentie van dergelijke huwelijken is

$$2pq \times q = 0,48 \times 0,16 = 0,0768 \text{ of } 7,68\%.$$

Zoals gezegd is slechts de helft van de nakomelingen uit een dergelijk huwelijk heterozygoot en is de frequentie van deze huwelijken-met-resusrisico dus

$$7,68\% : 2 = 3,84\%.$$

Uit deze berekeningen is op te maken dat in onze populatie 9,60% (= 5,76% + 3,84 %) of ongeveer één op tien zwangerschappen, potentieel gevaarlijk is voor wat betreft de resusfactor.

In werkelijkheid zijn er dat veel minder: men schat hun aantal tussen 1 op 200 en 1 op 500

Een eerste reden is dat er zelden problemen zijn bij een eerste zwangerschap. Er worden te weinig antistoffen gevormd om nadelige gevolgen te krijgen: in feite worden de antistoffen maar gevormd bij reëel contact van het bloed van de moeder met dat van het kind en dat tijdens de geboorte of bij een inwendige bloeding. Een andere reden blijkt te zijn dat er chemische stoffen in het bloed aanwezig zijn die het schadelijk effect van het resusantigeen tegen gaan.

Tegenwoordig wordt preventief opgetreden door de vorming van antistoffen bij de moeder te blokkeren.

Tweede voorbeeld: proeven van PTC (de Engelse afkorting voor fenylthiocarbamide)

Ongeveer 70% van een bevolking blijkt in staat te zijn om PTC te proeven; 30% proeft deze stof helemaal niet. Proeven van PTC (P) blijkt dominant te zijn over niet-proeven (p). Welk deel van de nakomelingen van de 'proevers' zullen ook 'proever' zijn? Op het eerste gezicht lijkt dit geen gemakkelijke opgave: bij de 'proevers' zijn er immers heterozygoten (Pp) en homozygoten (PP).

Volgens de wet van Hardy-Weinberg vinden we

$$q^2 = 0,3$$

$$\text{waardoor } q = 0,548.$$

$$\text{Vermits } p+q=1$$

$$\text{leiden we hieruit af dat } p = 0,452.$$

De frequentie van PP is dus gelijk aan 0,2 (= p^2) en die van Pp gelijk is aan 0,5 (= $2pq$). De frequentie van alle 'proevers' samen is dan 0,7 zoals gegeven was.

De frequentie van de heterozygoten (Pp) in deze groep 'proevers' is dan $0,5/0,7$ of $5/7$

Vanzelfsprekend is diezelfde verhouding terug te vinden zowel bij de mannen als bij de vrouwen van deze groep heterozygote 'proevers'.

De kans dat beide ouders van het genotype Pp zijn, is dan $(5/7) \times (5/7) = 25/49$

Met andere woorden: zo goed als de helft van de huwelijken tussen 'proevers' is tussen heterozygoten (Pp). We kunnen dus stellen dat de helft van de totale nakomelingschap uit huwelijken tussen 'proevers' geleverd wordt door huwelijken tussen heterozygoten.

Uit de genetica weten we dat uit dergelijke ouders $3/4$ van de nakomelingen 'proevers' zijn (Pp en PP) en $1/4$ 'niet-proevers' (pp).

De bijdrage van dergelijke huwelijken in de totale nakomelingschap van huwelijken tussen

'proevers' is dan ook: $(1/2) \times (3/4) = 3/8$ = 'proevers' en

$(1/2) \times (1/4) = 1/8$ 'niet-proevers'.

Uit de overige huwelijken tussen 'proevers' (PP x PP en Pp x PP) komen alleen 'proevers' voort. Aangezien deze huwelijken de andere helft uitmaken van de huwelijken tussen 'proevers' zal hun bijdrage in de nakomelingschap van al de huwelijken tussen 'proevers'

$(1/2) \times (8/8) = 4/8$ 'proevers' opleveren.

Bijgevolg zal de ganse nakomelingschap uit huwelijken tussen 'proevers' bestaan uit 1/8 'niet-proevers' en 7/8 'proevers'

Derde voorbeeld : geslachtsgebonden kenmerken

Nemen we als voorbeeld een populatie waarin één op twintig mannen kleurenblind is. Kleurenblindheid is een geslachtsgebonden, recessieve eigenschap.

Welk percentage van de vrouwen in die populatie is kleurenblind?

Hoeveel vrouwen zijn er draagster van het allel?

Vermits geslachtsgebonden kenmerken enkel op het X-chromosoom liggen, is bij de mannen de frequentie van het fenotype dezelfde als die van het allel: mannen zijn immers ofwel 'normaal', ofwel kleurenblind. Ze kunnen dus geen 'drager' zijn zonder dat het kenmerk tot uiting komt. Met andere woorden: voor mannen geldt

$$p+q=1$$

Voor de vrouwen is het net alsof deze eigenschap de wetmatigheden van een doodgewone monohybride kruising volgt: zij kunnen homozygoot 'normaal' zijn, homozygoot kleurenblind of 'draagster' van het allel (heterozygoot) zijn.

Voor hen geldt dus:

$$P^2 + 2pq + q^2 = 1$$

In ons voorbeeld is bij de mannen q dus gelijk aan 1/20 of 5% of 0,05. Vijf mannen op honderd zijn immers kleurenblind.

Van de vrouwen zijn er dus q of $(0,05 \times 0,05) = 0,0025$ of 0,25% kleurenblind. Heterozygote vrouwen (draagsters voor kleurenblindheid) komen voor met een frequentie van

$$2pq=2 \times 0,05 \times 0,95=0,095$$

In de bestudeerde populatie is bijgevolg één vrouw op tien draagster van het allel voor kleurenblindheid.

Door deze werkwijze te volgen kan dus met de wet van Hardy-Weinberg een kansberekening gemaakt worden van het voorkomen van bepaalde genotypes of fenotypes binnen een populatie.

De wet van Hardy-Weinberg gaat echter alleen maar op als er voldaan is aan volgende voorwaarden:

- de populatie mag niet te klein zijn,
- er mogen geen plotse wijzigingen (mutaties) optreden in het erfelijk materiaal,

DEEL 5 Genetica populatiegenetica

— er mogen geen migraties naar of van de populatie weg zijn,

— de partnerkeuze moet 'toevallig' (aselect) zijn.

In de praktijk zal niet steeds aan alle vier de voorwaarden voldaan zijn, zodat er wel eens veranderingen in de allelenfrequenties voorkomen. Hierop komen we later terug.

†

Synthese

De populatiegenetica bestudeert populaties met hun genenreservoir.

De wet van Hardy-Weinberg maakt het ons mogelijk om via berekeningen allerlei gegevens te bekomen en betrouwbare voorspellingen te doen over de genetica van een populatie.

DE EVOLUTIELEER

EVOLUTIE VAN DE CEL

In het verre prebiotische verleden , 4,5 miljard jaar geleden veranderde onze planeet in een broeïnest van organische synthese reacties. Ontstonden verschillende soorten polymeren. Daaronder bevonden zich allerlei toevallige combinaties waarvan enkele de kiem van zelfreproductie en zelfregulering bevatten die konden dienen als aangrijpingspunt voor de evolutie door toeval en noodzaak. Dit proces dat leidde tot structuren die we zouden herkennen als levende cellen duurde maximaal een miljard jaar. *(even filosoferen :deze periode lijkt kort voor een zuiver toeval en noodzaak methode toe te laten ingewikkelde structuren te doen ontstaan, door Francis Crick, bekend voor de dubbele helix structuur van DNA, werd daarom gesteld dat de eerste levensvormen op aarde "aliens" waren, naar aarde gestuurd of gebracht door een verre beschaving. Deze "theorie van geleide panspermie" lost het probleem van het ontstaan van het leven niet op. Omdat dan gelet op de korte levensduur van het heelal, het leven op een andere planeet in ongeveer de zelfde tijdspanne moet ontstaan zijn. Ook daarom is de door Svante Arrhenius veronderstelling dat de kiem van het leven steeds in het heelal aanwezig is niet houdbaar)*

De eerste bacteriën die verschenen konden eerst heel goed als heterotrofe organismen leven : terend op de organische stoffen die door abiotische (niet-levende) systemen waren gevormd. Maar vroeg of laat -voor dat de abiotische voedselvoorziening stopte- moet een groep organismen de autotrofie hebben ontwikkeld. Dit waren diegene die in hun onmiddellijke nabijheid een bron van elektronen met hoge potentiële energie ter beschikking hadden: in een milieu dat sterk reducerend was, zijn dit bvb waterstofgas, koolmonoxide en vooral verschillende zwavelhoudende dampen die door vulkanische bronnen worden uitgestoten. . Het is misschien niet louter toevallig dat moderne autotrofe bacteriën tot de groep van de zwavelbacteriën (thiobacteriën van het Grieks voor zwavel : theion) behoren. Elektronen die worden afgeleverd op een energieniveau dat voldoende hoog is kunnen met behulp van geschikte katalysatoren alle noodzakelijke autotrofe reductieprocessen bewerkstelligen. Dit ziet men bvb bij thermo-acidofiele bacteriën die in hete zwavelbronnen leven en die zich handhaven door actief protonen naar buiten te pompen en de gradiënt die daarvan het gevolg is te gebruiken voor allerlei vormen van arbeid.

Chemolithotrofie vereist een exogene elektronendonor voor zowel de anabole reductieprocessen als de katabole energie voorziening.. een geschikte exogene elektronenacceptor maakt dan de vorming van ATP mogelijk.

Wanneer de evolutie hier gestopt was, zou het leven of verdwenen zijn , of zeer primitief gebleven zijn. een uitvinding van beslissende betekenis was hier nodig.: het gebruiken van het zonlicht.om elektronen op een hoger niveau te brengen. Het magisch bestanddeel van deze eenheid is chlorofyl, (Grieks klōros, groen en phyllon : blad) een magnesiumhoudend derivaat van de tetrapyrrol-porfyrinerig.) Bij een bepaalde bacterie , Halobacterium halobium- purperbacterie komt carotheen voor als foto-elektrische eenheid : deze stof is minder succesrijk gebleken dan chlorofyl. De allereerste functie van biologische foto-elektrische eenheden is het opnemen van elektronen van een laag-energetische donor en deze vervolgens op en hoger energieniveau brengen met behulp van licht om ze dan aan een geschikte acceptor over te dragen. Water wordt als elektronendonor gebruikt (dat wordt tot moleculaire zuurstof geoxideerd) ; de elektronen worden dan via een tweede systeem geactiveerd tot het NADPH niveau . dit mechanisme werd voor het eerst door cyanobacteriën gebruikt –prokaryoten die soms verkeerdelijk aangeduid worden als blauwwieren.

Dit proces heeft zich 3,2 miljard jaar geleden voltrokken en deze cyanobacteriën veroverden de wereld en brachten voortdurend zuurstof in de atmosfeer waardoor de ontwikkeling van aeroob leven mogelijk werd. Dat gebeurde hoogstwaarschijnlijk door de omvorming van het oorspronkelijke fotofosforyleringssysteem tot de oxydatieve fosforylering van de ademhalingsketen. Tenslotte had, als we de aanhangers van de endosymbiontentheorie mogen geloven, de hoogst belangrijke adoptie van aërobe micro-organismen door fagocyten plaats, waaruit later mitochondriën primitieve eukaryotische cellen voortkwamen. Vervolgens, 1,5 tot 1 miljard jaar geleden kwam een endosymbiose tot stand tussen primitieve eukaryoten (fagocyten) en cyanobacteriën. Waaruit de fotosynthese-organellen zich ontwikkelden : de chloroplasten. Deze endosymbionten theorie wordt ook gebruikt om het ontstaan van mitochondriën te verklaren: we verwijzen hier naar "Power, sex suicide : mitochondria and the meaning of life " van Nick Lane Oxford University Press 2005 ISBN 0-19-80481-2 . Dit is evenwel niet zonder controversen :. in het artikel " Mitochondion was nooit microbe wordt de stelling van L. Reijnders (Universiteit Amsterdam) toegelicht (nwt 76, blz 73 (2008)

INLEIDING

Legt de nadruk op het Transformisme

— 1) beschrijven van stambomen in de geologische tijd.

— 2) probeert een verklaring voor de oorzaken van deze wijzigingen te geven

Over deze oorzaken is er nog altijd een discussie

HISTORISCHE ACHTERGROND

De evolutietheorie ontstond als een filosofische gedachte:

1) Papyrus van de Egyptenaren : PARPYRUS EBERS 1550 v C

voornamelijk gesteund op de generatio spontanea

2) Grieken:

Xenophones van Kolofon: teneinde de aanwezigheid van versteende en fossiele resten van zeefauna en dito flora in de bergen te verklaren veronderstelde hij dat deze ontstonden door de werking van een zondvloed (trouwens in de Griekse sagen lezen wij dat de Goden verbolgen om de vergetelheid van de mens de mens wilden straffen met de vernietiging van de aarde door het vuur; maar daar zij vreesden dat het vuur ook de Olympos zou verwoesten besloten ze liever water aan te wenden.)

Empedokles : staat in zijn theorie toevallig zeer dicht bij deze van Darwin:"

Destijds moesten toch reeds verschillende soorten wezens min of meer ongeschikt van de aarde verdwijnen want die welke nu nog de lucht van het leven ademen die beschutte list,sterkte ten dele en ook de vlucht.Ook vele nam de mens onder zijn bescherming en behield ze zo voor de toekomst"

3. Joods — Christelijke Opvatting

Deze waren grotendeels vervat in genesis maar werden op meerdere manieren

geïnterpreteerd. **Augustinus** was voorstander van een evolutietheorie door te

veronderstellen dat het Opperwezen zekere kiemen in de aarde had gelegd waardoor het leven was ontstaan.Anderen daarentegen veronderstelden dat alles was zoals in den beginne

4)Verlichting

- Werd gekenmerkt door de uitgave van Kruidenboeken waarbij men zocht naar een logische indeling
- Ontstaan van de vergelijkende anatomie
- Ontstaan van de embryologie: voor het eerst werd de ontwikkeling in het kippenei beschreven in 1540 .Harvey beweerde: "omnes ex ovo : alles komt uit het ei
- Men verwerpt de "vis plastica"van de natuur.Deze vormgevende kracht was een Arabisch denkbeeld ,verworpen reeds door da Vinci

— 1698 E BARTOLINUS : formuleerde de basisstellingen van de paleontologie:

- 1) Een aardlaag ontstaat door bezinken in water
- 2) Een laag boven een andere is jonger dan deze laatste.
- 3) Een laag met fragmenten van een andere is jonger dan deze
- 4) Een laag met zeeschelpen in is in zee gevormd; eventuele resten van landdieren werden er door stromen en rivieren naar toe gebracht
- 5) Een laag is oorspronkelijk horizontaal afgezet

— 1710 LINNAEUS CAROLUS 1780

Was een Zweed die zeer veel reisde en een zeer grote encyclopedische kennis bezat : hij beschreef alle bestaande planten en dieren, rotsen en mineralen,die hij alle een Latijnse thans nog gebruikte naam gaf en een systematiek stelde hij op ten einde classificatie ervan mogelijk te maken.

Systematiek : Elke soort krijgt twee latijnse namen

Genus: geslacht

species: soort

Bvb : merel *Turdus merula*

zanglijster: *Turdus philornelas*

lijster: *Turdus viscivorus*

Een aantal genera vormen een familie bub:

Erithacus rubecula =roodborst

Luscinia megar.. -

vormen de familie der Turdea

Verscheidene families vormen een Ordo

Meerdere ordo's vormen een classis of klasse bvb de Ave's.

Modernere indeling beschouwt nog een phylum als verzameling van meerdere klassen bvb de phylum 'aan de gewervelden.

— Deze indeling was het sein voor verdere systematische en grondige studie van plant en dier .Carolus Linnaeus heeft bij het werken aan zijn boek getwijfeld aan de constantheid van de soort:

In 1738: "wij tellen zoveel soorten als het oneindige Wezen in den beginne geschapen heeft"

In 1764: " Er zijn zoveel soorten als er tegenwoordig bouwtypen van planten en dieren voorkomen "

Zijn persoonlijke visie was: dat de ordo's ontstaan beheerst werd door het Opperwezen, evenals de classis maar de soort kan ontstaan door vermenging van soorten.

Hij rangschikt de mens bij de primaten/ Mens : Homo sapiens

Chimpansee: homo troglodytens

Periode van Linnaeus tot Lamarck

Buffon : Fransman "Histoire naturelle"

Was antagonist van Linnaeus: heeft een eigen systematiek die op niks lijkt.Hij had niettemin ideeën over het ontstaan van de wereld en over het ontstaan van reliëf. Ook beweerde hij dat verscheidene diersoorten een gemeenschappelijke voorvader zouden hebben wat hij op last van de theologische faculteit van Parijs herriep.

Erasmus Darwin is de grootvader van de beroemd geworden Darwin

Werd geboren in in 1802

Wees op de eenheid van structuur van dieren die tot een zelfde soort behoren bvb de insekten hvb de stekelhuidigen met vijftallige symmetrie

Cuvier , Fransman , 1803

Was een overtuigd fixionist .Specialist van het Bekken van Parijs. Om de meerdere faunas die onder Parijs aanwezig zijn en elkaar opvolgen in de tijd te verklaren stelde Cuvier, paleontoloog de theorie van de cataclysmen of catastrofes voorop.Hierbij zou telkens na het verdwijnen van een bepaalde fauna een nieuwe schepping plaats gevonden hebben. Op deze wijze verklaarde hij ook de vondst van een gave mammoet in het ijs van de noordelijke toendra.

Scheucher: vond een fossiele reuze salamander die hij voor een préhistorische mens hield, Cuvier kon echter bewijzen dat het een salamander was waardoor zijn reputatie nog groter werd. Hiermede had de " Homo diluvitesticus" getuige van de zondvloed,, afgedaan.

LAMARCK Jean Baptiste de Monet, Chevalier de la Marck geb.

1744 gest. 1829

Was de eerste die de evolutie in de biologie introduceerde

Hij las de werken van Rousseau en onderzocht de flora van Frankrijk die hij weergaf in een bekende flora hierbij kampte hij ook met het "soort" begrip. Na de France revolutie werd hij benoemd aan de plantentuin in de functie van lesgever en museumdirecteur van de invertebraten; term die hij voor het eerst gebruikte.Bij het ordenen van de collecties stelde hij vast dat er vloeiende overgangen bestaan tussen de verschillende diersoorten. Hij wordt de vijand van Cuvier die hem steeds klieneerde.

EVOLUTIETHEORIE VAN LAMARCK

1. Bij ieder dier dat het hoogtepunt van zijn ontwikkeling nog niet bereikt heeft of overschreden versterkt het veelvuldig gebruik van een bepaald orgaan dit in zijn ontwikkeling. Omgekeerd een minder gebruik van een orgaan maakt dit zwakker tot het uiteindelijk verdwijnt (rudimentair)
2. Alles wat de individuen onder invloed van een verhouding waaraan ze zijn blootgesteld verwerven of verliezen wordt door de voortplanting overgedragen op de nakomelingen

CHARLES DARWIN 1802 — 1892

studeerde zonder succes in Edinburg voor dokter,en daarna te Cambridge voor predikant en behaalde de bevoegdheid van predikant in een dorp

De wetenschappelijke expeditie van de Beagle (1830 — 1836) waaraan hij als naturalist deelnam vormde een keerpunt in zijn bestaan.Toen ontstond zijn evolutietheorie:

1. Er zijn meer nakomelingen dan uiteindelijk volwassen
extreme gevallen: zalm haring
2. Hieruit volgt dus dat er een selectie optreedt :strijd voor het leven
3. Deze selectie gebeurt op grond van het volgende: alle individuen van een zelfde soort zijn min of meer van elkaar verschillend Deze die het best aan de noden van het ogenblik aangepast zijn hebben de meeste overlevingskansen. Bvb: Knaagdieren in de woestijn.

LYELL:

geoloog zette Darwin herhaalde malen aan te publiceren. Onder diens invloed neemt Darwin het actualisme aan: men kan met de kennis en aan de hand van de nu bestaande en optredende natuurkrachten ook de vorming van fossiele bodems en landschappen verklaren

Darwin: bestudeerde de invloed van de domesticatie: het bleek voldoende dat men de natuurlijke selectie wegneemt om de variatie te laten op treden, terwijl in het natuurlijk milieu enkel de beste overleeft. SURVIVAL OF THE FITTIST

In 1858 ontvangt Darwin die nog steeds niks over zijn theorie had geplubliceerd een brief met ingesloten een essay van **Wallace** met vraag tot publicatie. Darwin geeft het essay door aan Lyell die beide, Darwin's resume en Wallace's "**Over neiging tot variatie en blijvende afwijking van een stamvader**" voor laat dragen in de Linnean Society. In 1859 verschijnt dan eindelijk

"On the Origin of Species bij means of Natural Selection"

Dit boek eindigt met: "Hierdoor zou licht kunnen geworpen worden op de oorsprong van de mens en zijn geschiedenis"

Dit boek leidde tot grote bekgevechten o.a. tussen de bisschop ,Wilberforce en de schildknaap van Darwin: Thomas Huxley

De afstamming van de mens wordt door een ouder geworden en totaal vrijzinnige Darwin weergegeven in zijn werk: "**On The Descent Of Man**"

Ter staving van zijn theorie hierover beschikte hij nog niet over fossiel materiaal: "the missing link"

MODERNE OPVATTINGEN OF NEO-DARWINISME

Is de vereniging van het onaangetaste Darwinisme aangevuld met elementen van de erfelijkheidsleer: deze laatste vestigt er de aandacht op dat sommige variaties niet erfelijk zijn

OVERZICHT VAN DE EVOLUTIEVE GEBEURTENISSEN

		miljoen jaar
KAINOZOICUM	EOCEEN	50
CENNOZOICUM	PALEOCEEN	70
MESOICUM	KRIJT	130
	JURA	
	TRIAS	200
PALEOZOICUM	PERM	220
	CARBOON	
	DEVOON	300
	ORDOVICUM	400
	CAMBRIUM	500-600

In de natuur is er een overschot van jonge individuen want enkel de meest fenotypische, en dus meestal ook genotypisch geschikte overleven en hun gunstiger genotype overdragen. De aarde bedelft in bepaalde omstandigheden organismen en fossiliseert deze ,maar dit gebeurt eerder zeldzaam.

Behandelde lagen in orde van ouderdom

Paleozoicum

Cambrium: Bevat fossielen van

trilobieten

kreeftachtigen

weekdieren

protisten

Geleedpotigen

spinachtigen en insecten

Opmerking : De lagen afgezet voor het Cambrium: Precambrium, archaicoicum komen voor aan de oppervlakte en zijn er ontgonnen en men kan door extrapolatie berekenen dat het leven ongeveer 2- 3 miljard jaren geleden ontstond

Vanaf het Cambrium hebben mariene ongewervelde dieren geleefd en dit tot in het Devoon (222 miljoen jaar) waaruit men veronderstelt dat alle leven in zee is ontstaan

ORDOVICIUM: geweldige ontplooiing van bestaande diergroepen maar geen enkele veroverd het land

De eerste gewervelde dieren(kaakloze vissen die op prikken gelijken) ontstaan

noot: prikken zijn rechtstreekse afstammelingen van deze kaakloze vissen, komen voor in de Nete en hebben geen kiewdeksels maar wel een kop met een zuignap.

DEVOON In het bovenste devoon overheersen de amfibieën: kikvorsen padden, salamanders, Deze dieren zijn rechtstreeks af te leiden van een vissoort de CROSSOPTERGIJ waarvan men dacht dat ze uitgestorven was tot een bioloog er een ontdekte, aangeboden op de markt in een Zuid. Amerikaans dorpje.Sinds die tijd, (1950 heeft men verschillende exemplaren gevonden)

Deze vissen hebben zeer stevige buik en borst vinnen waarmee ze zich over het land kunnen voortbewegen,williswaar over eerder korte afstanden. Deze amfibieën hebben grotere overlevingskansen doordat: zij de enige gewervelde landbewoners waren en er in de zeer dichte insectenfauna een waar luilekkerland vinden

CARBOON en PERM : geleidelijke overgang naar dominantie van de reptielen

MESOZOICUM Staat volledig in het teken van de reptielen die een exponentiële ontwikkeling kennen.Zij onderdrukken de amfibieën volledig daar deze laatste in feite nooit 100 % landdieren geworden zijn.(hun huid moest steeds vochtig blijven voor de ademhaling) de reptielen zijn nu dank zij hun beter ontwikkeld ademhalingsstelsel volledig aan landleven aangepast.Hun eieren zijn daarenboven beschermd. door een leerachtig weefsel. De reptielen domineren dit tijdperk en nemen elke plaats in de voedselketen van prooi tot prooidier in.

In de overgang van Krijt naar Kainozoicum loopt hun aantal terug.

KAINOZOICUM Overheersing van de zoogdieren:de ontwikkeling van het embryo geschied nu veiliger: binnen in het lichaam van het moederdier.Hier staat tegenover dat het jongere dier bescherming van de kudde of van de ouders nodig heeft

hebben de **homoiothermie** of de constante lichaamstemperatuur ontwikkeld, wat hun toelaat ook daar te leven waar de temperatuur voor kruipdieren niet voldoende hoog is of er te grote schommelingen optreden.

Het **gebit** vertoont ook een differentiatie: snij— hoek — ,maaltanden; bij de kruipdieren enkel scherpe beitels om de prooi te grijpen en naar binnen te duwen.

Grotere ontwikkeling van de hersenen.

In het TRIAS komen reeds kruipdieren voor die oerzoogdieren kunnen genoemd worden maar het is enkel in de bovenste lagen van het Krijt dat er spitsmuisachtige zoogdieren voorkomen als eerste eigenlijke zoogdieren.

Alle vertegenwoordigers van de thans bestaande zoogdieren treden op

Ordo van de primates: Apen

Mensapen

apen van de oude wereld

apen van de nieuwe wereld

Halfapen

Spookdiertjes

lemuren

lori

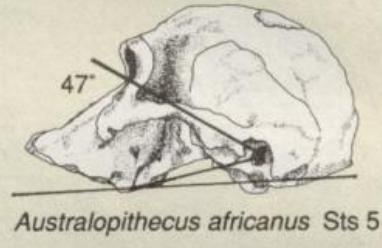
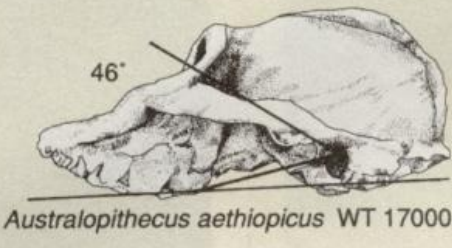
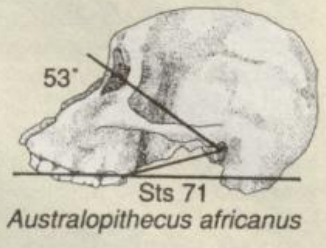
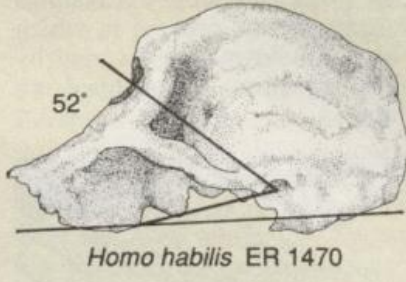
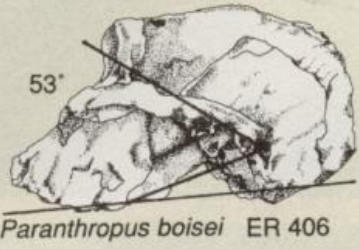
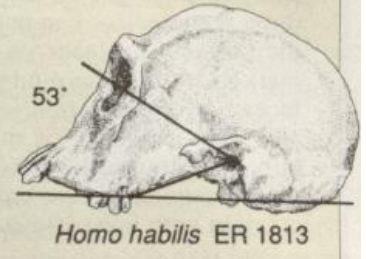
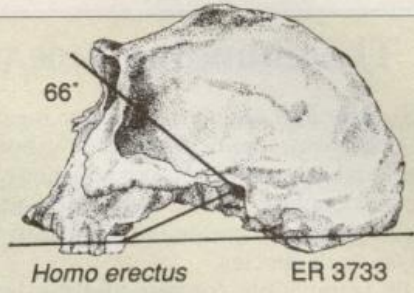
Tupaia

Deze tupaia nemen een enigmatische plaats in, in de systematiek, sommigen vermelden ze bij de apen andere bij de insectenetters waaruit blijkt dat hij zeer dicht bij de voorouder van de mens staat.

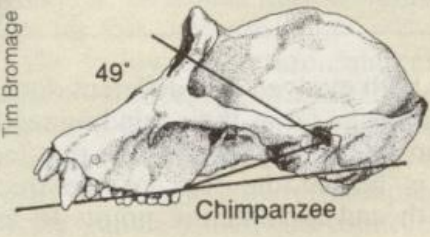
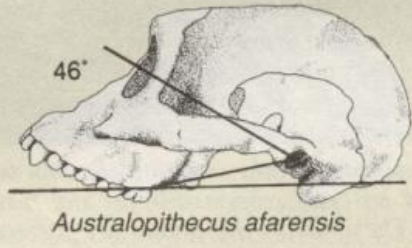
opmerking : Veronderstel dat het leven op 1 januari ontstaan is. dan ontstaan de zoogdieren op 24 december, de vissen op 20 november, en begon het cambrium op 1 november

EVOLUTIE VAN DE MENS

Above the chimpanzee, plio-pleistocene hominids are arranged roughly in time. The architectural feature of the "meatus" angle shows the pitch of the face onto the cranium (skull), providing a measure of the way the face is attached to the skull. Between 2 million and 2.5 million years ago, this angle suddenly gets bigger, and then is seen everywhere. So one argument is that Sts71 Australopithecus africanus is the latest common ancestor. The trend to modern humans seems to start here

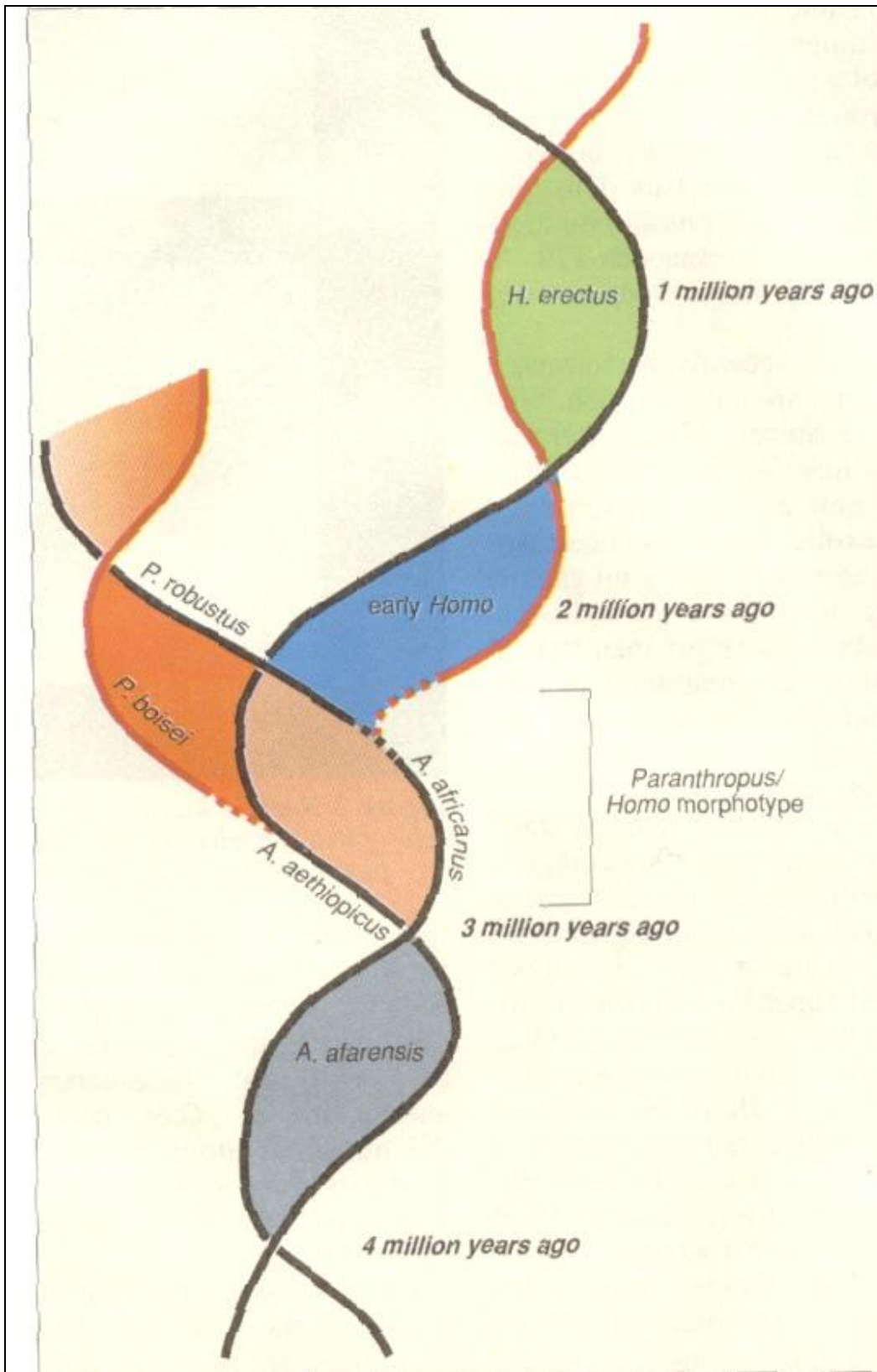


Landmark skull:
Australopithecus africanus,
the Taung child



Tim Bromage

James Denton



VERSCHILLEN TUSSEN AAP EN MENS

	Hominidae	Pongidae : gibbon, orang-oetang
SCHEDDEL		
a) verhouding hersenschedel tot aangezichtsschedel	Neemt toe	Neemt af
b) Foramen magnum (achterhoofdsgat)	Onder aan de schedel	Schuin achterwaarts
c) vorm van het gebit		
LEDEMATEN		
	Armen korter dan benen	Even lang
	Voet geen grijporgaan	Wel : grote teen aponeerbaar
BEKKEN	Komvormig	langwerpig

ON THE ORIGIN OF MAN

HOMINIDAE

Australopithecines australopithecinae

Phithecantropines

homininae

Hominines

1) Australopithecines

Te Taungs werd in 1924 een kinderschedel met meikgebit gevonden in een mijn. Hij werd onderzocht door DORT en BROOM verbonden aan de univ van Witwaterstrand hij bleek meer gelijkenis met de aap dan met de mens te vertonen. Men noemde deze soort de

AUSTRALOPETHECANTROPINES AFRICANUS; benevens deze schedel afkomstig van een kind van zes jaar werden nog vele andere soorten en fossielen ontdekt. Op de vraag kenden zij vuur en werktuigen kan niet met zekerheid geantwoord worden: de lagen waarin deze fossielen voorkomen zijn zo oud dat ze reeds vele malen met bovenliggende lagen vermengd werden zodat gevonden werktuigen ook van latere tijdperken afkomstig kunnen zijn.

De schedelinhoud: ongeveer 500 ml Hij liep rechtop, licht voorovergebogen.

Hoogte: 1,5m

Phithecantropines :

Te JAVA gevonden in 1891 : schedeldak, dijbeen, en enkele kiezen van een primate. De vinder de hollander Dubois anatomie assistent aan de univ van Utrecht had het vermoeden dat in Nederlands-Indië de stamvaders van de mens moesten geleefd hebben; hij vroeg dan ook een subsidie om er te gaan graven die hem werd geweigerd. Als dokter in het Hollands leger ging hij toen maar op eigen kracht zijn ontdekking doen. Men maakte hem belachelijk en toen borg hij zijn ontdekkingen weg in een koffer die slechts voor intiem gebruik van Von Koeningswald werd geopend. Deze laatste ging ook graven en vond de PHITHECANTROPINES ERECTUS. Ook te Peking vond men een 40 tal fossiele geraamten in een grot bijeen samen met resten van grote dieren deze wezen erop dat de bewoners: de PITHECANTROPUS PEKINENSIS in groepsverband gejaagd moest hebben. Ook werden vuurhaarden gevonden en skeletten die omringd waren met gekleurde aarde wat erop wijst

dat ze met een of ander ritueel begraven werden waaruit besloten kan worden dat ze er een zeker idee wat betreft het hiernamaals opna hielden

Schedelinhoud: 850 — 1300 gemiddeld dus 1 liter uit de anatomie van de kin leidt men af dat ze geen gearticuleerde taal bezaten/

De Erectus van Java heeft een schedelinhoud van ongeveer 750 a 900 dus gemiddeld 860 ml

De pithecantropussoort komt zeer verbreid voor: men vindt fossielen in Azië en in Heidelberg.

Homines: Homo Neandertalensis (ook te Spij) Wanneer deze soort onderging waren er reeds homo sapiens waarvan fossielen gevonden werden in Cromagnon en Lascaux, evenals deze laatste bezat eerstgenoemde een zekere cultuur tot uiting komend in verschillende sierraden begravenissen en gebruiksvoorwerpen.

Tussen ons en de homo sapiens is er geen verschil

VERDERE EVOLUTIE VAN DE MENS

De evolutie geschiedt door natuurlijke selectie die aangrijpt op mutaties waardoor elke mutatie met selectieve voordelen dus zal blijven bestaan. Een van deze is de meer gecompliceerde vorming van de hersenen waardoor de mens zijn milieu meer en meer is gaan domineren en er onafhankelijk van is geworden. evenals van de voedselketen:
producenten = planten

consumenten

van de 1^{ste} orde: herbivoren

van 2^{de} orde: carnivoren

van 3^{de} orde : eters van carnivoren.

Het naar zijn hand zetten van het milieu is voor de eerste maal gebeurd in het neolithicum dit is 10.000 jaar geleden hij de overgang van voedselconsument naar dit van en voedselproducent en consument. Grotere agglomeraties en daarmee gepaard gaande problemen betreffende voedselopslag vervoer communicatie en dies meer ontstonden 5 000 jaar geleden. De vorming van urbanisaties gaf aanleiding tot de exponentiële toename van het bevolkingscijfer, de industriële revolutie tot de overheersing van steeds grotere energiebronnen (200j). De mens heeft nog niet voldoende wijsheid om met kundigheid deze energiebronnen te gebruiken, en thans slaagt hij erin eigen biologisch genetisch materiaal te maken.