
Biologie voor analisten

E.M. van Hove
H.C. de Rijk

Zevende geheel herziene druk

Syntax Media – Utrecht



©2021, Uitgeverij Syntax Media, Utrecht

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Voor zover het maken van reprografische verveelvoudigingen uit deze uitgave is toegestaan op grond van Artikel 16h Auteurswet 1912 dient men de daarvoor verschuldigde vergoedingen te voldoen aan Stichting Reprorecht (www.reprorecht.nl). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot Stichting PRO (www.stichting-pro.nl).

ISBN: 978 94 91764 47 9

www.syntaxmedia.nl

Ontwerp omslag: Lapis Vivus grafisch ontwerp, Oosterbeek

De uitgever heeft ernaar gestreefd de auteursrechten te regelen volgens de wettelijke bepalingen. Zij die desondanks rechten menen te kunnen doen gelden, kunnen zich alsnog tot de uitgever wenden.



Inhoud

Voorwoord

XIII

1 Inleiding in de biologie 1

Leerdoelen	1
1.1 Inleiding	2
1.2 Richtingen binnen de biologie	4
1.3 Kenmerken van leven	5
1.4 De natuurwetenschappelijke methode	7
1.5 Systematiek van de levende organismen	9
1.5.1 Soorten en geslachten	9
1.5.2 Van familie tot hoofdafdeling	10
1.5.3 Drie domeinen	11
1.6 Test je kennis	13

2 De cel 15

Benodigde voorkennis	15
Leerdoelen	15
2.1 Inleiding	16
2.2 De ontdekking van de cel	17
2.3 Microscopie	18
2.3.1 De lichtmicroscop (LM)	18
2.3.2 De elektronenmicroscop (EM)	22
2.4 Celtypen en celgrootte	24
2.5 Celbouw en functie	26
2.5.1 Celmembraan	26
2.5.2 Celkern (nucleus)	27
2.5.3 Ribosomen	28
2.5.4 Endoplasmatisch reticulum (ER)	29
2.5.5 Golgi-apparaat	30
2.5.6 Lysosomen	33
2.5.7 Mitochondriën	34
2.5.8 Plastiden	35
2.5.9 Vacuolen	37
2.5.10 Cytoplasma	38
2.5.11 Cytoskelet	38
2.5.12 Celwand	40
2.6 Test je kennis	43

3	Celcyclus	45
	Benodigde voorkennis	45
	Leerdoelen	45
3.1	Inleiding	46
3.2	De betekenis van celgroei en celdeling	46
3.3	De celcyclus	48
	3.3.1 Indeling van de celcyclus	48
	3.3.2 Tijdsduur van de celcyclus	49
3.4	Chromosomen	50
3.5	Deling bij prokaryoten	53
3.6	Deling bij eukaryoten	53
	3.6.1 Profase	54
	3.6.2 Metafase	55
	3.6.3 Anafase	56
	3.6.4 Telofase	56
	3.6.5 Cytokinese bij een dierlijke cel	56
	3.6.6 Cytokinese in een plantencel	56
	3.6.7 Samenvatting van de mitosestadia	57
3.7	Controle van de celdeling	59
3.8	Groei en differentiatie	60
3.9	Celdood	64
3.10	Kanker: verlies van controle	64
3.11	Test je kennis	66
4	Transport in cellen	69
	Benodigde voorkennis	69
	Leerdoelen	69
4.1	Inleiding	70
4.2	Biologische membranen	70
	4.2.1 Diversiteit	71
	4.2.2 Functies	72
4.3	Transport van kleine moleculen	72
	4.3.1 Diffusie	72
	4.3.2 Osmose	74
	4.3.3 Actief transport	80
4.4	Transport van grote moleculen	81
	4.4.1 Exocytose	81
	4.4.2 Endocytose	82
4.5	Test je kennis	84
5	Biomoleculen	87
	Benodigde voorkennis	87
	Leerdoelen	87
5.1	Inleiding	88
5.2	Koolwaterstoffen	88
5.3	Koolhydraten	90
	5.3.1 Monosachariden	90
	5.3.2 Disachariden	92
	5.3.3 Polysachariden	92

5.4	Eiwitten (proteïnen)	94
5.4.1	Aminozuren	94
5.4.2	Di-, tri- en polypeptiden	96
5.4.3	Van polypeptiden tot eiwitten	97
5.4.4	Denaturatie van eiwitten	98
5.5	Lipiden (vetten)	98
5.5.1	Triglyceriden	99
5.5.2	Fosfolipiden	100
5.5.3	Steroïden	101
5.6	Nucleïnezuren	102
5.6.1	Nucleotiden	102
5.6.2	DNA	102
5.6.3	RNA	104
5.7	Water	104
5.8	Voedingsstoffen	105
5.9	Test je kennis	106

6 Enzymen 109

	Benodigde voorkennis	109
	Leerdoelen	109
6.1	Inleiding	110
6.2	Werking van enzymen	111
6.2.1	Het sleutel-en-slotmodel	112
6.3	Invloed van de temperatuur op enzymen	112
6.4	Invloed van de zuurgraad op enzymen	113
6.5	De invloed van de substraat- en enzymconcentratie	114
6.6	Remstoffen	115
6.7	Enzymen in de industrie	115
6.8	Spijverteringsenzymen	117
6.8.1	Speeksel en maagsap	118
6.8.2	Pancreassap	118
6.8.3	Darmsap	119
6.9	Test je kennis	120

7 Celstofwisseling 121

	Benodigde voorkennis	121
	Leerdoelen	121
7.1	Inleiding	122
7.2	Energie	123
7.3	ATP	124
7.4	Celademhaling	125
7.4.1	Celademhaling als een redoxproces	127
7.4.2	Stapsgewijze redoxreacties	128
7.4.3	Drie fasen van de celademhaling	131
7.5	Fermentatie	133
7.6	Katabolisme van andere moleculen	134
7.7	Opbouw van celonderdelen	135

7.8	Fotosynthese	136
7.8.1	Autotrofe organismen	137
7.8.2	Fotosynthese als een redoxproces	138
7.8.3	Na de fotosynthese	140
7.9	Test je kennis	140

8 Bloedsomloop 143

	Benodigde voorkennis	143
	Leerdoelen	143
8.1	Inleiding	144
8.2	Bloed	144
8.2.1	Erythrocyten	145
8.2.2	Leukocyten	146
8.2.3	Trombocyten	147
8.3	Bloedplasma	148
8.4	Bouw van het hart	149
8.5	Werking van het hart	151
8.6	De bloedsomloop	154
8.7	Bloedvaten	155
8.7.1	Elastische arteriën	156
8.7.2	Musculeuze arteriën	156
8.7.3	Venen	157
8.7.4	Capillairen	158
8.8	Weefselvocht	158
8.9	Lymfe	159
8.10	Bloeddruk	159
8.11	Test je kennis	160

9 Weefsels 163

	Benodigde voorkennis	163
	Leerdoelen	163
9.1	Inleiding	164
9.2	Weefsels van planten	164
9.2.1	Meristeamweefsel	164
9.2.2	Opperhuidweefsel	165
9.2.3	Grondweefsel	166
9.2.4	Vaatweefsel	169
9.3	Weefsels van dieren	170
9.3.1	Epitheelweefsel	170
9.3.2	Bindweefsel	173
9.3.3	Spierweefsel	178
9.3.4	Zenuwweefsel	180
9.4	Histologische technieken	182
9.4.1	Fixeren	182
9.4.2	Inbedden	182
9.4.3	Snijden	183
9.4.4	Kleuren	183
9.5	Test je kennis	184

10 Klassieke genetica		187
Benodigde voorkennis		187
Leerdoelen		187
10.1 Inleiding		188
10.2 Meiose		189
10.2.1 Meiose I en II		190
10.2.2 Spermatogenese en oögenese bij de mens		192
10.2.3 Ongeslachtelijke voortplanting		194
10.3 Klassieke genetica		195
10.3.1 Genen		196
10.3.2 Monohybride kruising		198
10.3.3 X-chromosomale overerving		202
10.3.4 Multipele allelen		204
10.4 Erfelijkheid van de mens		205
10.4.1 Stamboomonderzoek		205
10.4.2 Het karyogram		206
10.5 Erfelijke ziekten		207
10.5.1 Chromosoomafwijkingen		207
10.5.2 Genafwijkingen		209
10.6 Test je kennis		211
11 Moleculaire genetica		213
Benodigde voorkennis		213
Leerdoelen		213
11.1 Inleiding		214
11.2 Van DNA tot gen tot chromosoom		214
11.3 Eiwitsynthese		216
11.3.1 Transcriptie		216
11.3.2 De erfelijke code		218
11.3.3 Ribosomen en t-RNA		219
11.3.4 Translatie		222
11.4 DNA-replicatie		225
11.5 Genetische variaties		225
11.5.1 Recombinatie		226
11.5.2 Modificatie		229
11.5.3 Mutatie		229
11.6 Test je kennis		232
12 Micro-organismen		235
Benodigde voorkennis		235
Leerdoelen		235
12.1 Inleiding		236
12.2 Microbiologie		236
12.3 Bacteriën		238
12.3.1 Bouw van bacteriën		238
12.3.2 Indeling van bacteriën		239
12.3.3 Vermeerdering van bacteriën		241
12.3.4 De grote betekenis van bacteriën		243

12.4	Protozoën	244
12.5	Algen	246
12.6	Schimmels	246
12.7	Virussen	249
	12.7.1 Bouw van virussen	249
	12.7.2 Vermeerdering van virussen	250
12.8	Test je kennis	252

13 Groei van micro-organismen 253

	Benodigde voorkennis	253
	Leerdoelen	253
13.1	Inleiding	254
13.2	Kweken van micro-organismen	254
13.3	Voeding	255
	13.3.1 Macronutriënten	256
	13.3.2 Micronutriënten (spoelementen)	257
13.4	Factoren die de groei beïnvloeden	258
	13.4.1 Temperatuur	258
	13.4.2 Zuurgraad	259
	13.4.3 Zuurstofspanning	259
	13.4.4 Osmotische waarde	260
13.5	Het tellen van micro-organismen	261
13.6	Groecurven in vloeibare media	263
13.7	Exponentiële aantallen	264
13.8	Test je kennis	267

14 Immunologie 269

	Benodigde voorkennis	269
	Leerdoelen	269
14.1	Inleiding	270
14.2	Geschiedenis van de immunologie	271
14.3	Ziekteverwekkers	273
14.4	Het binnendringen van pathogenen	274
14.5	Verspreiding	276
14.6	Hoe maken bacteriën ziek?	279
14.7	Eerste afweerlinie: barrières van huid en slijmvliezen	280
	14.7.1 Mechanische barrière	281
	14.7.2 Biologische barrière	282
	14.7.3 Chemische barrière	284
14.8	Afweercellen en afweergaanen	284
14.9	Tweede afweerlinie: het aangeboren afweersysteem	286
14.10	Derde afweerlinie: het verworven afweersysteem	287
	14.10.1 Antilichamen of antistoffen	288
	14.10.2 Specifieke cellulaire en humorale afweer- reacties	290
14.11	Vaccinatie	291
	14.11.1 Ontwikkelen van een vaccin	291
	14.11.2 Methoden om een vaccin te maken	293
14.12	Transplantatie en bloedtransfusie	295

14.13	Problemen van het afweersysteem	297
14.14	Voorbeelden van infecties: Spaanse griep en COVID19	300
14.14.1	Besmetting	300
14.14.2	Spaanse griep	301
14.14.3	Spaanse griep versus COVID19	302
14.14.4	SARS-CoV-2-infectie	303
14.15	Technieken	304
14.15.1	Agglutinatie	304
14.15.2	Polyclonale en monoklonale antilichamen en labels	306
14.15.3	Andere technieken	308
14.16	Test je kennis	310

15 Biotechnologie 313

	Benodigde voorkennis	313
	Leerdoelen	313
15.1	Inleiding	314
15.2	Fermentatietechnologie	316
15.3	Productie van voedingsmiddelen	320
15.3.1	Productie van bier	320
15.3.2	Productie van kaas	321
15.4	Productie van antibioticum	323
15.5	DNA-technieken	325
15.5.1	Polymerase-kettingreactie (PCR)	326
15.5.2	Real-time-PCR	329
15.5.3	DNA-sequenzen	330
15.5.4	Kloneren van genen	334
15.5.5	DNA-fingerprinting	337
15.5.6	CRISPR-Cas	338
15.6	Test je kennis	341

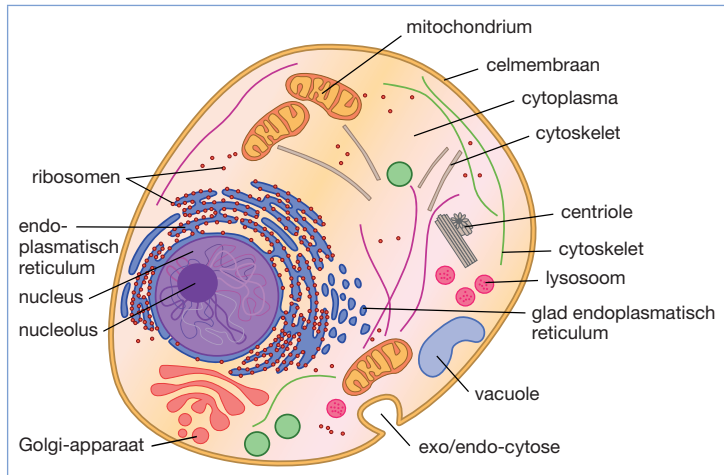
16 Ecologie en milieu 345

	Benodigde voorkennis	345
	Leerdoelen	345
16.1	Inleiding	346
16.2	Ecosystemen	347
16.2.1	Temperatuur	347
16.2.2	Licht en lucht	348
16.2.3	Water	349
16.2.4	Bodem	350
16.3	Energiestroom	350
16.4	Kringlopen	353
16.4.1	Kringloop van water	353
16.4.2	Koolstofkringloop	354
16.4.3	Stikstofkringloop	355
16.4.4	Fosforkringloop	356
16.5	Draagkracht ecosystemen	357

16.6	Milieuproblemen	359
16.6.1	Klimaatverandering	361
16.6.2	Stikstofproblematiek	364
16.6.3	Bioaccumulatie	366
16.7	Test je kennis	367

Verantwoording afbeeldingen	369
------------------------------------	------------

Register	373
-----------------	------------



Afbeelding 2.14

Schematische tekening van een dierlijke cel.

In de volgende paragraaf wordt de eukaryote cel van planten en dieren besproken. Beide celtypen bezitten veel overeenkomsten. Er zijn echter ook structuren in plantaardige cellen die nooit in dierlijke cellen voorkomen. Let erop dat cellen grote verschillen kunnen vertonen, niet alleen in vorm en functie, maar ook in de celonderdelen die zij bezitten.

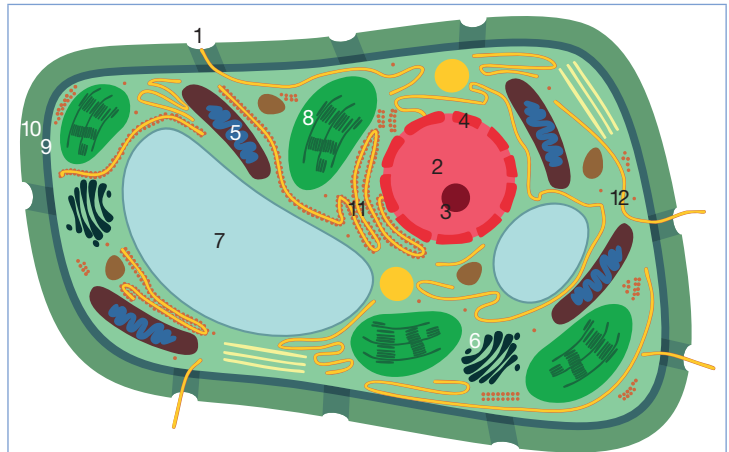
2.5 Celbouw en functie

2.5.1 Celmembraan

De celmembraan of plasmamembraan is een dun laagje, 8 tot 10 nm dik, dat de gehele cel omsluit. De celmembraan is alleen met de elektronenmicroscopie zichtbaar. De celmembraan is meer dan alleen een 'jasje' of een omhulling rond de cel die ervoor zorgt dat de cel niet leegloopt of deze enige stevigheid en bescherming geeft. De belangrijkste functie is dat de celmembraan het transport regelt van stoffen tussen de celinhoud en de omgeving. De celmembraan is een actief bestanddeel van de cel (afb. 2.16).

Ook een aantal organelen in de cel bezitten membranen. De membranen van een cel kunnen onderling verschillen vertonen in samenstelling en functie.

De bouw en de transportfunctie van de celmembraan wordt in hoofdstuk 4 uitgebreid beschreven.



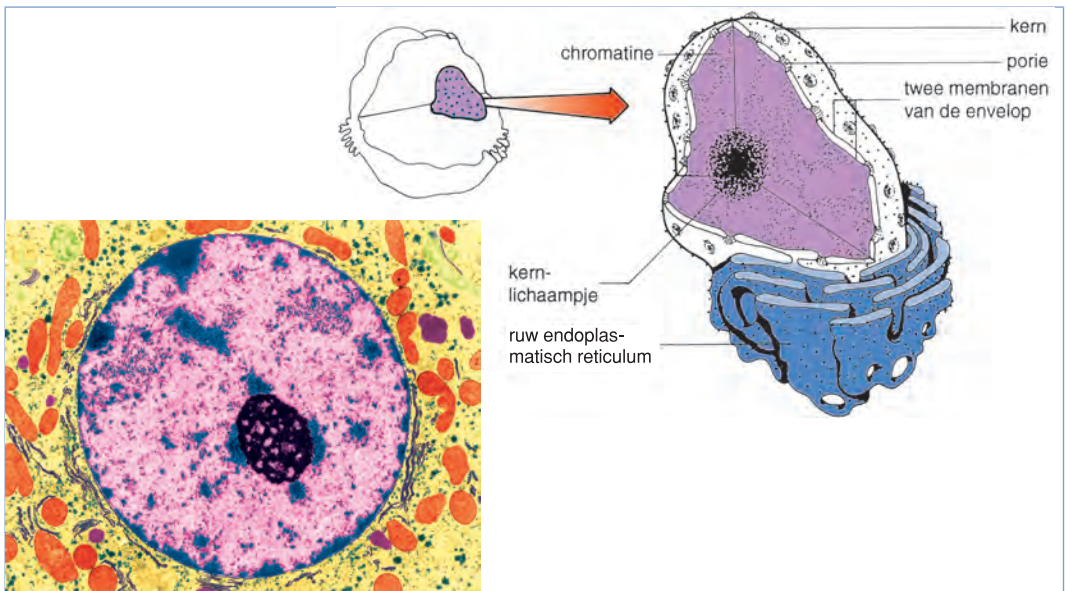
1. plasmodesma, 2. kern, 3. kernlichaampje, 4. kernvelop,
 5. mitochondrium, 6. Golgi-apparaat, 7. vacuole, 8. chloroplast, 9. celmembran,
 10. celwand, 11. ruw endoplasmatisch reticulum, 12. glad endoplasmatisch reticulum

Afbeelding 2.15

Schematische tekening van een plantaardige cel.

2.5.2 Celkern (nucleus)

De celkern is vaak het grootste en meest opvallende organel binnen de cel; het heeft een diameter van gemiddeld 4 tot 6 μm . Met uitzondering van sommige gespecialiseerde cellen, zoals rode bloedcellen bij zoogdieren, is de kern aanwezig in alle eukaryotische cellen. De kern bestaat uit een korrelige massa, het kernplasma, waarin het chromatine ligt en vaak een of meer kernlichaampjes (nucleoli). De kern is omgeven door een dubbelmembran, de kernvelop (kerndubbelmembran) (afb. 2.16).



Afbeelding 2.16

Tekening en EM-foto van een celkern en van een kernvelop met poriën.

6.9 Test je kennis

1. Uit welk type biomoleculen zijn enzymen opgebouwd? Wat wordt bedoeld met een co-enzym?
Wat is de naam van een enzym dat inwerkt op maltose? Wat is de naam van een enzym dat inwerkt op lipide? En op DNA? En eiwit?
2. Leg met behulp van zelfgemaakte tekeningen het sleutel-en-slotmodel van Fischer uit.
Geef een omschrijving van het begrip actieve plaats van een enzym.
3. Sommige micro-organismen in heetwaterbronnen kunnen temperaturen tot 90°C doorstaan. Teken het verloop van de optimumcurve van de enzymen van zo'n micro-organisme. Geef de minimumtemperatuur, de maximumtemperatuur en de optimumtemperatuur aan in de grafiek.
4. Bij hoge temperatuur treedt bij eiwitten 'denaturatie' op. Wat zijn de consequenties hiervan voor de werking van enzymen? Leg uit waarom koorts van 41°C voor mensen gevaarlijk is.
5. Leg het verschil uit tussen een optimumcurve en een verzadigingscurve. Waarom is het belangrijk om bij een enzymatische bepaling in het laboratorium niet zomaar een overmaat enzym te gebruiken?
6. Wat is de invloed van zware metalen als bijvoorbeeld kwik op enzymen? Is deze invloed reversibel of irreversibel?
7. Hoe noemt men kweekvaten bij de industriële productie van enzymen?
Welke verschillende enzymen worden gebruikt in 'biologische' wasmiddelen? Welke typen vlekken worden 'opgelost'?
8. Welke rol speelt speeksel in onze spijsvertering?
9. Waarom produceren maagsapkliertjes geen pepsine maar pepsinogeen? Welke stof in de maag activeert pepsinogeen tot pepsine?
10. Welke enzymen bevat pancreassap en welke reacties katalyseren deze enzymen?

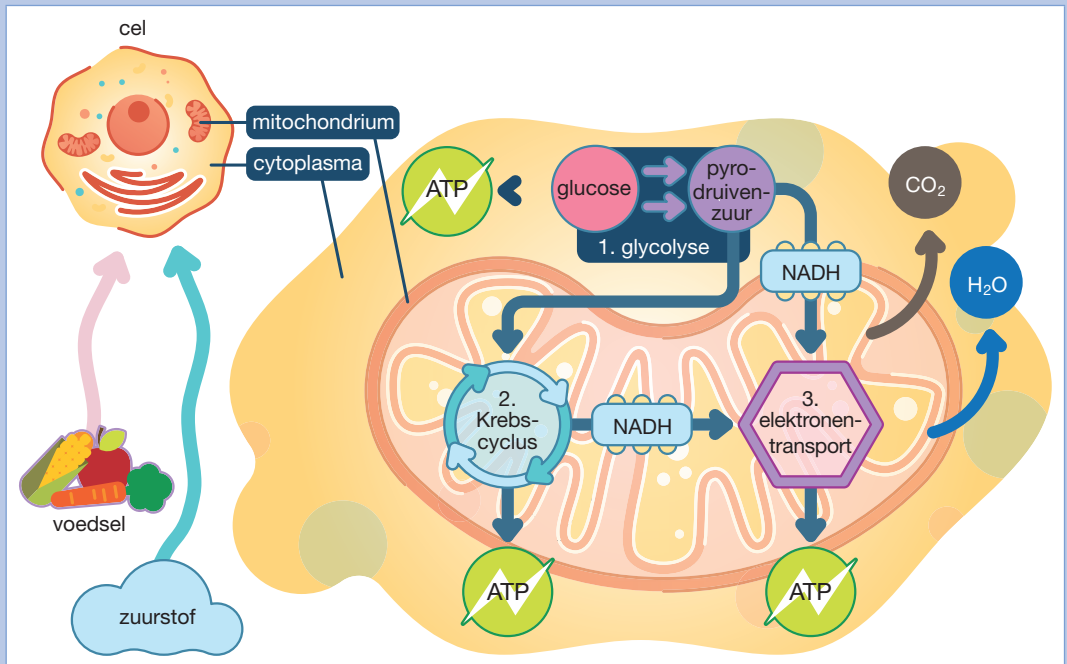


Na bestudering van dit hoofdstuk kun je de opgedane kennis testen met online zelftests en flashcards.

Surf naar www.biologievooranalisten.nl.

Hoofdstuk 7

Celstofwisseling



Celademhaling. In een cel vinden voortdurend veranderingen plaats als gevolg van chemische reacties.

Benodigde voorkennis

Voordat je aan dit hoofdstuk begint, wordt verwacht dat je kennis hebt van de volgende onderwerpen:

- chemische binding en redoxreacties (basischemie),
- bouw en functie van mitochondriën en chloroplasten (hoofdstuk 2),
- bouw en functie van koolhydraten (hoofdstuk 5),
- activeringsenergie en de werking van enzymen (hoofdstuk 6).

Leerdoelen

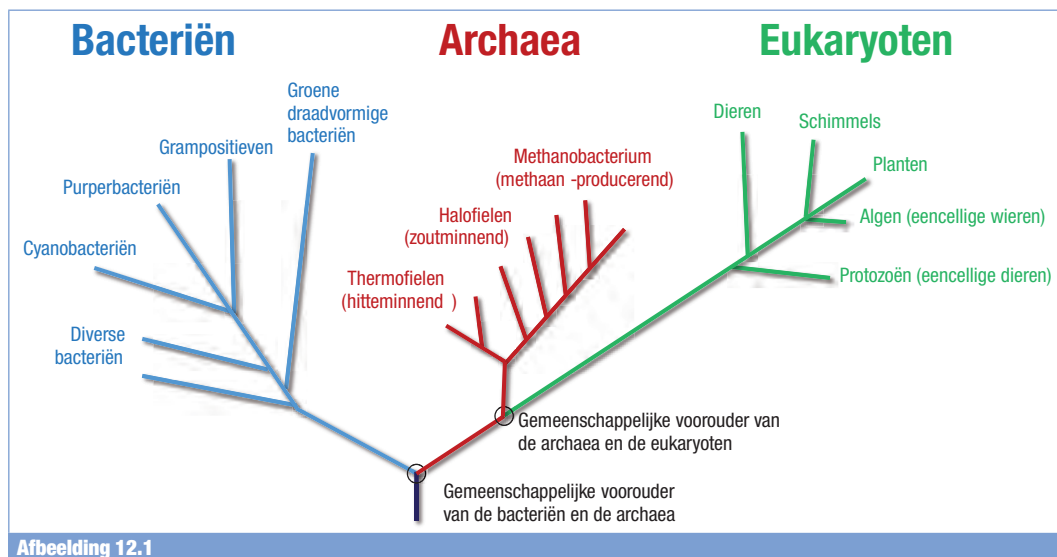
Na bestudering van dit hoofdstuk kun je:

- aangeven wat bedoeld wordt met fosforylatie van ATP;
- de celademhaling als een redoxproces beschrijven;
- drie fasen van celademhaling, glycolyse, citroenzuurcyclus en elektronentransportketen, beschrijven;
- de twee fasen uit het proces van fermentatie beschrijven;
- de verschillen tussen celademhaling en fermentatie noemen;
- het belangrijkste anabole proces, fotosynthese, als redoxreactie beschrijven;
- het verschil tussen autotrofe en heterotrofe organismen noemen.

12.1 Inleiding

Micro-organismen hebben een grote invloed op het dagelijkse leven. Deze invloed kan zowel negatief als positief zijn. Een bijzonder negatieve rol spelen micro-organismen die ziekten veroorzaken. Infectieziekten als griep, voedselvergiftiging, longontsteking of aids worden veroorzaakt door micro-organismen. Micro-organismen spelen ook een gunstige rol in het dagelijkse leven. Ze worden onder meer gebruikt bij de productie van levensmiddelen en medicijnen.

In dit hoofdstuk wordt aangegeven wat men met microbiologie bedoelt. De bouw van de verschillende micro-organismen wordt behandeld. Achtereenvolgens komen bacteriën, protozoën, algen, schimmels en virussen aan de orde. Verder wordt de grote betekenis van bacteriën in het dagelijks leven van de mens aangegeven.



Afbeelding 12.1

Micro-organismen worden aangetroffen in alle drie de domeinen.

12.2 Microbiologie

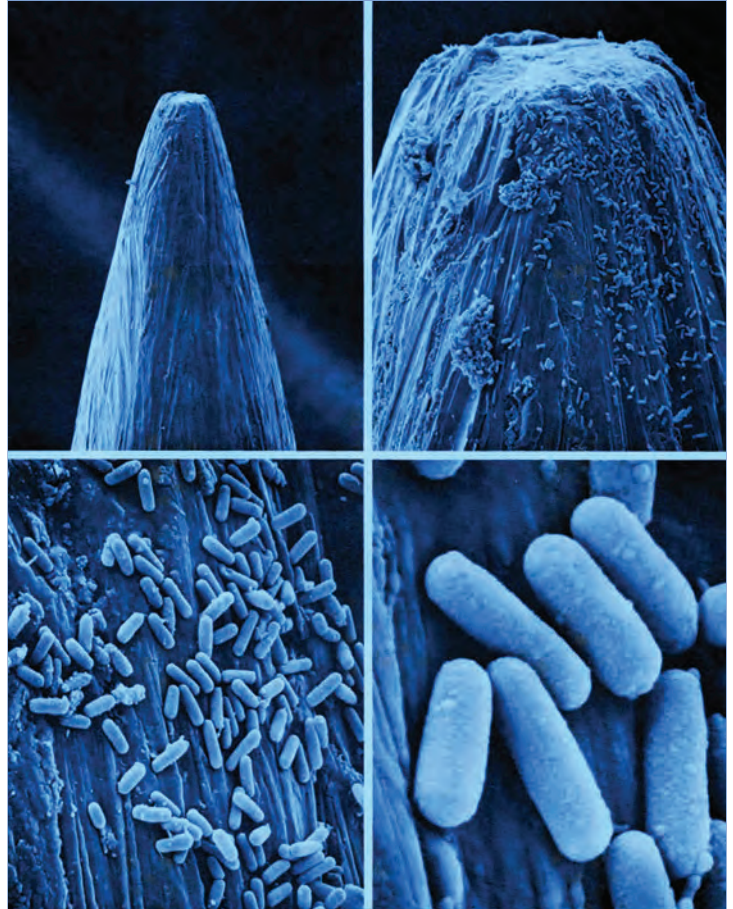
Microbiologie is de wetenschap die micro-organismen bestudeert. Micro-organismen kunnen alleen bekeken worden met een microscoop. Ze vormen een grote, diverse groep van organismen die bestaan als een enkele cel of een groep cellen. Micro-organismen worden aangetroffen in alle drie de domeinen waarin levende organismen zijn ingedeeld:

1. Archaea: oerbacteriën (prokaryoten)
2. Bacteriën: echte bacteriën (prokaryoten)
3. Eukaryoten:
 - algen (eencellige wieren)
 - protozoën (eencellige dieren)
 - schimmels (Fungi).

Virussen staan op de grens van levende en dode stof en worden daarom niet ingedeeld in een van de drie domeinen.

virologie

Binnen de microbiologie kan men verschillende subwetenschappen onderscheiden. Virologie is de wetenschap van virussen, bacteriologie de wetenschap van bacteriën, mycologie de wetenschap van schimmels en de parasitologie bestudeert onder meer protozoën.



Afbeelding 12.2

Steeds sterkere vergrotingen onthullen uiteindelijk bacteriën op de punt van een speld (SEM).

medische microbiologie

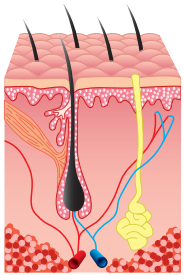
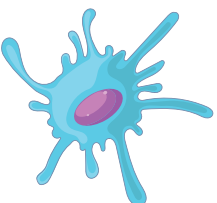




Medische microbiologie onderzoekt pathogene (ziekteverwekkende) micro-organismen. Dit gebeurt veelal in ziekenhuislaboratoria. Voedingmiddelenmicrobiologie is de wetenschap die zich bezighoudt met micro-organismen in voedingsmiddelen. De biotechnologie is de wetenschap waarin micro-organismen een zeer belangrijke rol spelen. Biotechnologie is een industriële techniek waarbij (micro-) organismen worden gebruikt om bepaalde producten te verkrijgen.

biotechnologie

14.1 Inleiding

Immunologie is een biomedische wetenschap die de afweer en weerstand tegen infectieuze deeltjes onderzoekt. In dit hoofdstuk gaan we eerst in op de ziekteverwekkers. Micro-organismen spelen een bijzonder schadelijke rol als het gaat om ziekten. Wereldwijd sterven jaarlijks miljoenen mensen aan een of andere infectieziekte. In dit hoofdstuk leggen we uit wat infectieziekten zijn, hoe ziekteverwekkers het lichaam binnendringen, zich verspreiden en de mens ziek maken. Tot slot wordt aangegeven welke barrières een micro-organisme moet overwinnen om het menselijk lichaam te infecteren. Daarna volgt een overzicht van de cellen die voor de afweer zorgen.

Tabel 14.1
Overzicht van de afweerlinies van het immuunsysteem.

actief binnen 0 tot 12 uur		actief binnen 1 tot 7 dagen	
1 ^e afweerlinie	2 ^e afweerlinie	3 ^e afweerlinie	
uitwendig	inwendig		
passieve barrières	aangeboren afweersysteem	verworven afweersysteem	
huid	valt meerdere typen ziekteverwekkers aan	valt één type ziekteverwekker aan	
	afweer blijft gelijk na herhaalde infectie	afweer neemt toe na herhaalde infectie	
dwarsdoorsnede van de huid	fagocytose: • macrofagen • mestcellen • granulocyten • natural killer-cellen • dendritische cellen	cellulaire afweer	humorale afweer
slijmvliezen: • luchtwegen • spijsverteringskanaal • urinewegen en vagina		• T-cellen (geactiveerd/killer) • T-geheugencellen	• B-cellen • antistoffen • B-geheugencellen
uitscheidingsproducten: • speeksel • talg • tranen • transpiratie • urine • maagzuur	dendritische cel		
neushaar trilharen in luchtwegen	antimicrobiële eiwitten: • complementeiwitten • interferonen	geactiveerde T-cel	macrofaag
	koorts		
		natural killer-cel (NK-cel)	antistoffen

afweerlinies

De werking van het afweersysteem van de mens kan onderverdeeld worden in drie afweerlinies:

1. Passieve barrières aan de buitenzijde van ons lichaam, de huid en slijmvliezen.
2. Aangeboren afweer (met de geboorte meegekregen) met cellen die altijd actief zijn voor de afweer, maar niet specifiek werken.
3. Verworven afweer, ontstaan en ontwikkeld vlak voor en na de geboorte. Dit is de afweer die geactiveerd moet worden. Hierbij gaat het om specifiek werkende cellen, antilichamen of antistoffen en signaalstoffen.

Daarna gaan we in op onderwerpen waarbij het immuunsysteem een belangrijke rol speelt: vaccinatie, transplantatie, storingen in het immuunsysteem en twee voorbeelden van infectieziekten: de Spaanse griep en Corona.

Immunologie is een relatief jonge wetenschap die begin twintigste eeuw uit de microbiologie ontstond. In samenhang met de toegenomen kennis in de moleculaire biologie zijn de immunologische technieken ontwikkeld tot veelal standaard routinetechnieken op medische en biomedische laboratoria. Door deze technieken kunnen micro-organismen, cellen en bepaalde stoffen aangetoond en opgespoord worden. Ook kan de werking van het immuunsysteem worden getest. In dit hoofdstuk behandelen we een aantal technieken en leggen we uit waarvoor deze technieken worden gebruikt.

14.2 Geschiedenis van de immunologie

Voor de ontdekking van de microscoop (zie paragraaf 2.2) hadden de mensen nog nooit ziekteverwekkers gezien. Bacteriën, virussen en protozoa waren onbekend. Om een verklaring te kunnen geven voor het ontstaan van ziekten dacht men aan de straf van God, niet begraven lichamen, te veel seks of natuurrampen. Het was wel bekend dat ziekten overgedragen konden worden van zieke naar gezonde personen of van beddengoed en spullen van de zieke.

Al in de Griekse oudheid ontdekte men dat je sommige ziekten geen tweede keer kreeg. Gedurende de middeleeuwen teisterden rampzalige pest en pokkenepidemieën grote delen van de wereld. Zij die de ziekten overleefden hadden alleen de littekens ervan, maar kregen de ziekte niet meer. Dit heet actief verworven immuniteit, in tegenstelling tot passief verworven immuniteit, wat wordt doorgegeven via de moeder.

actief verworven immuniteit
passief verworven immuniteit

cytokinestorm

Toch kon microbioloog Hultin in een massagraf in de permanent bevroren bodem in Alaska het dode lichaam van een vrouw opgraven met in haar longen genoeg materiaal om het hele genoom van het Spaanse griepvirus in kaart te brengen. Virologen vermoeden nu dat de Spaanse griep een extreme reactie van het immuunsysteem veroorzaakte, mogelijk te wijten aan een zogeheten cytokinestorm. Cytokinen zijn signaaleiwitten die de reactie van het immuunsysteem reguleren door onder meer verschillende typen witte bloedcellen te activeren. Sommige door cytokine geactiveerde cellen produceren echter zelf ook cytokinen. Zo kan er een zelfversterkend effect ontstaan, dat tot een hevige ontstekingsreactie leidt. Hierdoor raakt het lichaam in shock of vallen organen uit en uiteindelijk overlijdt de patiënt. De griep trof vooral mensen in de leeftijdsgroep 20 tot 40 jaar, die normaliter het sterkste immuunsysteem hebben.

14.14.3 Spaanse griep versus COVID19

Ook COVID19 is een ziekte die we tot op heden nog nooit zijn tegengekomen, net als de Spaanse griep in 1918, de symptomen zijn echter volstrekt anders. Rond 8 december 2019 krijgt een handjevol Chinezen onverklaarbare griepsymptomen. Ze zijn in de Chinese miljoenenstad Wuhan naar de vismarkt geweest, waar ook zogeheten ‘bushmeat’-specialiteiten worden verkocht, zoals gordeldier, vleermuis en stekelvarken. De besmetting met het coronavirus of Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) kan worden herleid naar deze markt. Hier is het virus vermoedelijk gemuteerd vanuit een dier. Dankzij elektronenmicroscopie kunnen ze het virus direct opsporen en in de loop van januari 2020 weten virologen over de hele wereld om wat voor soort virus het gaat. Het virus is zeer besmettelijk en het is volstrekt nieuw voor het menselijke immuunsysteem, waardoor iedereen gevaar loopt.

zoönotische virussen

De coronavirussen vormen een onderfamilie van virussen met positief enkelstrengs RNA als genetisch materiaal. Het zijn zoönotische virussen die van dieren naar mensen zijn gesprongen, meestal vleermuizen, al of niet met een tussengastheer. Het oppervlak van het coronavirus is bezaaid met eiwitten, spikes genoemd. Deze spike-eiwitten zijn ook verantwoordelijk voor de naam van het virus, omdat ze ervoor zorgen dat de omtrek van het virus een beetje op een kroon lijkt, corona in het Latijn. Het S-eiwit wordt gebruikt om toegang te krijgen tot het endoplasmatisch reticulum van de gastheer. Coronavirussen zijn, naast de rhinovirussen, de veroorzaker van een groot percentage van gevallen van gewone verkoudheid bij volwassenen. Er bestaan zeven varianten die de mens kunnen infecteren, waaronder SARS, MERS en SARS-CoV-2.

14.14.4 SARS-CoV-2-infectie

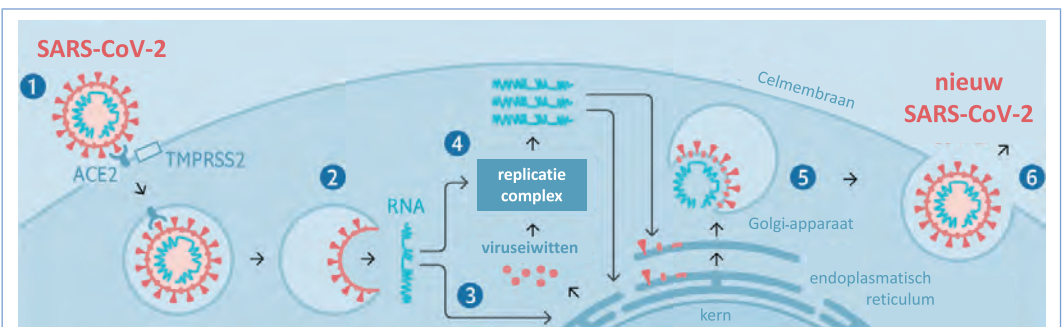
aerosolen

Het coronavirus verspreidt zich voornamelijk via grote druppels (5 micrometer met een verspreiding tot 1,5 meter) en in veel mindere mate door aerosolen (0,2 micrometer en een verspreiding tot wel 5 meter) door hoesten en niezen en dringt dan via neus, mond of ogen het menselijk lichaam binnen. Soms neemt het een indirecte route en bereikt het zijn doel via besmette oppervlakken en handen die het gezicht aanraken. Als het eenmaal binnen is, kruipt het door tot de slijmvliezen achter in de keel. Het kan verschillende organen aantasten, zoals de longen en de nieren en ook neurologische symptomen veroorzaken, waaronder een tijdelijk verlies van geur en smaak.

ACE2-receptor

Virussen muteren veel en kennelijk is het spike-eiwit een keer zo veranderd dat het precies paste op een receptor van cellen in het slijmvlies. Het coronavirus infecteert via de receptor ACE2 (Angiotensin convertie enzyme 2). Deze receptor is belangrijk voor de rijping van angiotensine, een hormoon dat bloedvatvernauwing en bloeddruk regelt. Het virus gebruikt ACE2 om zich aan onze cellen te binden en deze binnen te dringen. ACE2 is te vinden op cellen van longblaasjes (alveolen), maar komt ook voor op de epitheelcellen van de nierbuisjes en de cellen van Leydig, hormooncellen in de zaadbuis. ACE2 is in zekere zin de huissleutel waarmee het coronavirus onze cellen weet binnen te dringen. In de cel laten de coronavirussen zich vermeerderen, (zie afbeelding 14.28). De geïnfecteerde cellen gaan te gronde, het nieuwe virus komt in groten getale vrij en kan op zoek naar andere cellen. Terwijl de gastheer last krijgt van een schrale keel en een droge hoest, heeft intussen heeft het immuunsysteem de infectie ontdekt. De gastheercel reageert op de vreemde RNA-moleculen van het virus en maakt antivirale eiwitten (interferonen), die vrijkomen en binden op alle naburige cellen. Zij worden als het ware gewaarschuwd en geactiveerd om ook antivirale eiwitten te maken en ook chemokines, signaalstoffen om leucocyten aan te trekken.

interferonen



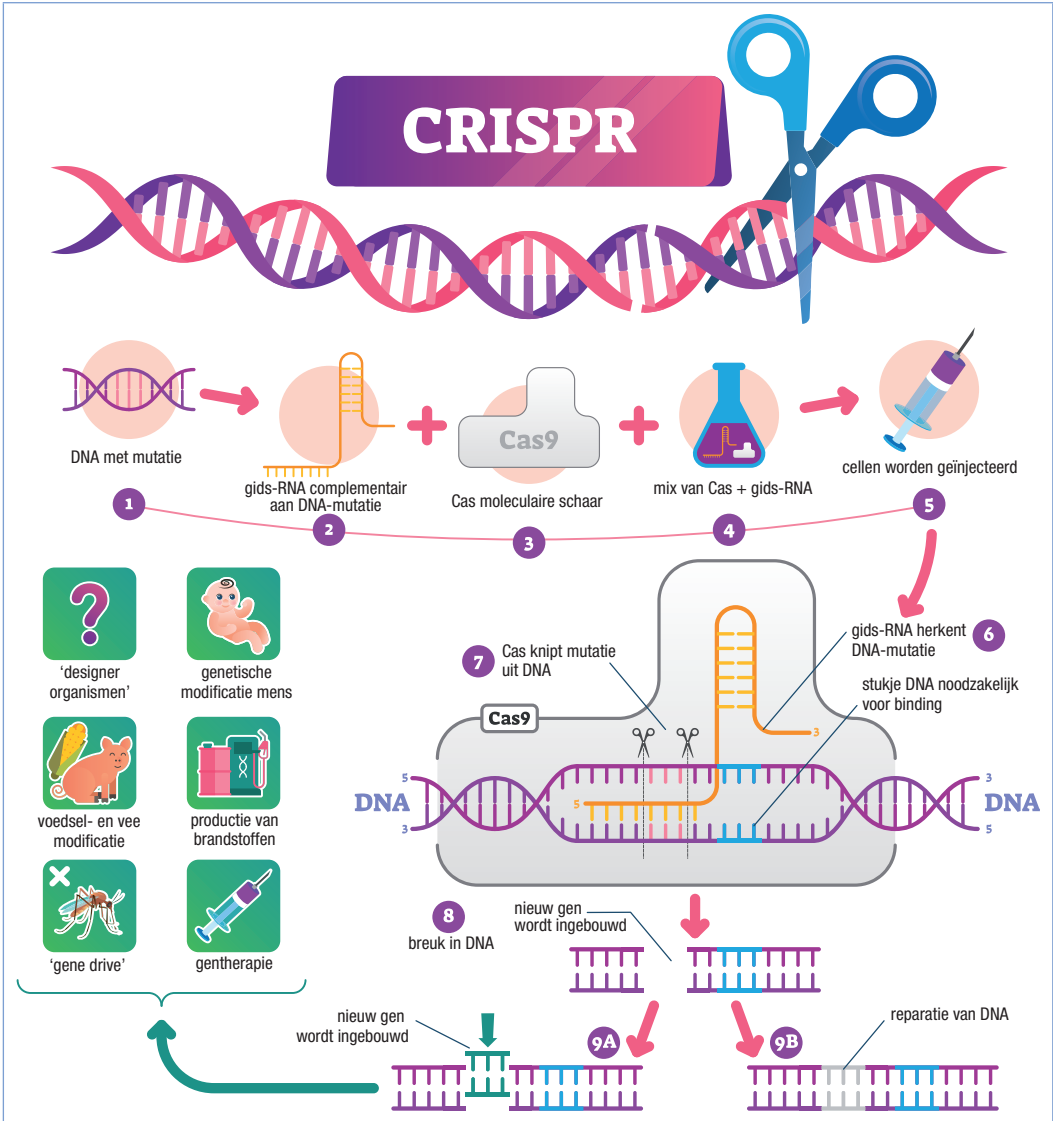
Afbeelding 14.28

SARS-CoV-2-vermeerdering.

1. SARS-CoV-2 bindt met spike-eiwitten aan de receptor ACE2, het enzym TMPRSS2 helpt het virus naar binnengaan, 2. Het RNA komt vrij in het cytoplasma van de gastheercel, 3. RNA wordt door de ribosomen op het endoplasmatisch reticulum vertaald tot viruseiwitten, 4. Sommige eiwitten vormen een replicatie-complex dat virus-RNA maakt, 5. De eiwitten en het RNA worden in het Golgi-apparaat samengevoegd tot nieuwe virussen, 6. Vrijkomen van nieuw SARS-CoV-2.

mutaties

Deze DNA-techniek kan worden toegepast in mensen door g-RNA te laten zoeken naar bijvoorbeeld mutaties die een erfelijke ziekte veroorzaken. Cas knipt de mutatie weg. De mutatie kan vervolgens vervangen worden door de juiste DNA-sequentie. Zo kunnen stukken DNA worden bewerkt op precieze locaties waardoor genen in levende cellen permanent kunnen worden aangepast. Hierdoor zouden in de toekomst mutaties in het menselijk genoom hersteld kunnen worden en zo onderliggende ziektes genezen. Ook binnen de plantveredeling of fokkerij kan CRISPR-Cas voor grote doorbraken zorgen.

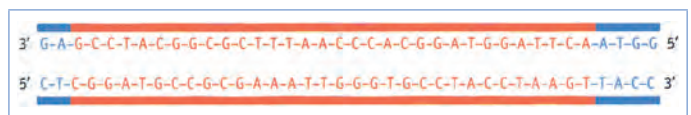


Afbeelding 15.29

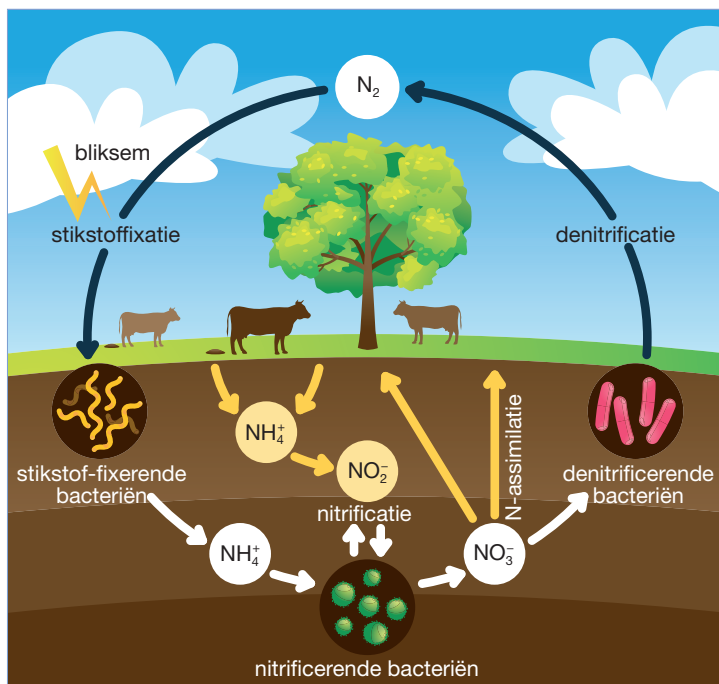
Schematisch overzicht van de CRISPR-Cas-techniek waarmee DNA heel precies kan worden gemodificeerd.

15.6 Test je kennis

1. Noem de drie belangrijkste wetenschappen die samenwerken in de biotechnologie. Wat bedoelt men met 'engineering'? Wat is het verschil tussen klassieke biotechnologie en moderne biotechnologie?
2. Bestudeer de dwarsdoorsnede van een industriële fermentor in afbeelding 15.4. Waarom is hier geen sprake van continue fermentatie? Waartoe dienen de leidingen met stoom? Waarom zit er een luchtfilter in de luchttoevoer? Welke groeifactoren worden gemeten in de fermentor en hoe komt het dat deze factoren constant geregeld moeten worden?
3. In welke groeifase zal een micro-organisme zich bevinden in een continue cultuur? Wat is het grote voordeel van continue fermentatie ten opzichte van batchfermentatie? Waarom is de kans op besmetting veel groter bij continue fermentatie dan bij batchfermentatie?
4. Geef de bruto-reactievergelijking van de alcoholfermentatie. Bereken aan de hand van deze reactievergelijking de theoretische opbrengst aan alcohol van 1 kg glucose (H=1, C=12, O=16). Wat is de theoretische opbrengst aan koolstofdioxide van dezelfde hoeveelheid glucose? Hoeveel glucose moet worden gefermenteerd om 1 liter alcohol te produceren?
5. Afbeelding 15.12 toont het effect van verschillende antibiotica op een pathogene bacterie, onder meer van penicilline (P), azitromycine (AZ), streptomycine (S) en tetracycline (TE). Welke van deze vier antibiotica werkt het best tegen deze bacterie? Voor welk antibioticum is deze bacterie resistent?
6. Waarvan is PCR een afkorting? Een thermocycler is geprogrammeerd volgens dit schema: 30 sec. bij 95°C, 30 sec bij 55°C en 30 sec. bij 72°C. Deze cyclus wordt 35 maal herhaald. Beschrijf kort wat er bij elke temperatuur gebeurt.
7. Wat zit er in de PCR-mastermix en waar dient elke component voor? Waarom is het enzym Taq-polymerase bijzonder geschikt voor de PCR?



8. Uit het dubbelstrengs DNA in bovenstaande afbeelding moet het rode gedeelte worden geamplificeerd door PCR. Noteer de nucleotidenvolgorde van de primers die nodig zijn voor de PCR. Ga ervan uit dat ze uit 4 nucleotiden bestaan. De complementaire sequentie van een primer mag in het DNA dat door de PCR wordt geamplificeerd maar één keer voorkomen. Leg dat uit.



Afbeelding 16.10

De stikstofkringloop. Alle organismen hebben stikstof nodig omdat het een essentieel bestanddeel is van aminozuren, eiwitten en DNA.

denitrificatie

Sommige bacteriën kunnen de zuurstof die ze nodig hebben voor hun celmetabolisme halen uit nitraat in plaats van uit de lucht. Als gevolg van dit denitrificatie-proces wordt een deel van het nitraat uit de bodem omgezet in N_2 dat terugkeert in de atmosfeer.

ammonificatie

De afbraak van organische stikstofverbindingen tot ammonium noemt men ammonificatie. Het wordt verricht door bacteriën en schimmels in de bodem. Deze reductanten zijn belangrijk, omdat door ammonificatie grote hoeveelheden stikstof als voedingsstof terugkomen in de bodem.

kunstmest

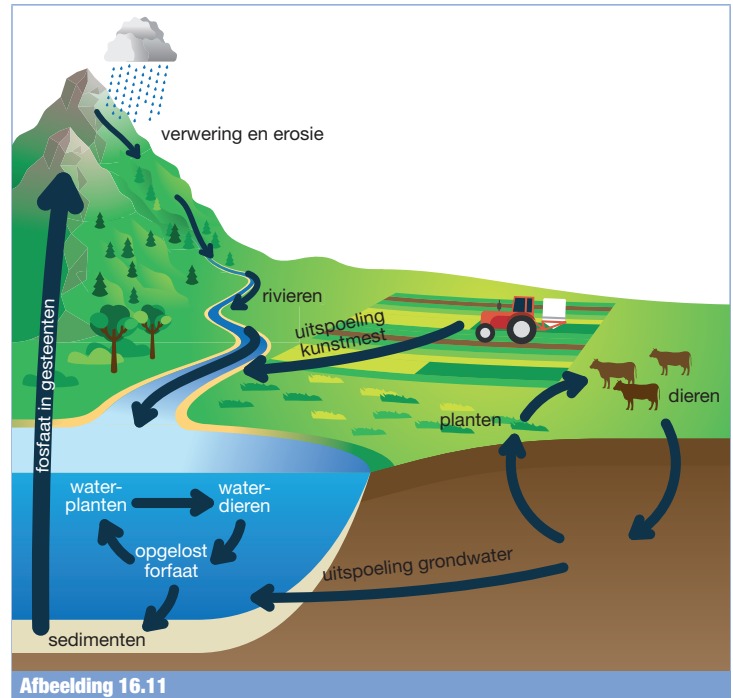
Het grootste deel van de stikstofkringloop in natuurlijke ecosystemen heeft betrekking op de opname door planten van nitraat, dat ontstaat uit de afbraak van organisch materiaal door ammonificatie en nitrificatie. Tegenwoordig levert kunstmest een omvangrijke extra bijdrage aan het nitraatgehalte in de bodem en het (grond)water van landbouwgebieden. Deze stikstofverbindingen zijn bij hoge temperatuur en hoge druk gefixeerd door de kunstmestindustrie (industriële stikstoffixatie).

16.4.4 Fosforkringloop

fosfaat

De fosforkringloop is eenvoudiger dan de koolstof- en de stikstofkringloop, omdat er geen fosfor-bevattende gassen zijn. Fosfor komt voor in de bodem als anorganische fosfaat (PO_4^{3-}).

Door de verwerking en erosie van gesteenten wordt geleidelijk fosfaat toegevoegd aan de bodem. Planten nemen fosfaat op voor de aanmaak van onder andere nucleïnezuren (DNA), fosfolipiden en ATP. Deze organische vorm van fosfaat wordt gebruikt door de consumenten (afb. 16.11).



Afbeelding 16.11

De fosforkringloop. Fosfor is onmisbaar voor organismen als bouwstof voor fosfolipiden, ATP en DNA.

Reducenten breken organische afvalstoffen af, waardoor anorganisch fosfaat terugkomt in de bodem, waar het zich hecht aan bodemdeeltjes. Een klein gedeelte van het fosfaat spoelt uit naar het grondwater. In natuurlijke ecosystemen is de uitspoeling van fosfaat gelijk aan de verwerking van gesteenten waarbij fosfaat vrijkomt. Samen met stikstof vormt fosfor het hoofdbestanddeel van kunstmest.

16.5 Draagkracht ecosystemen

Een ecosysteem is het geheel van organismen, biotische factoren en abiotische factoren in een bepaald gebied. Binnen een ecosysteem bestaan energiekringlopen en stoffenkringlopen. Indien deze kringlopen verstoord worden, kan het biologisch evenwicht veranderen.