

Out of the Box

Out of the Box

Het bijzondere van de biologie belicht

11^{de} Honoursgroep Biologie, Universiteit Utrecht

Marije Vos, Ronald van Diepen, Thomas van Schaik (redactie)

de Graaff

Out of the Box

Het bijzondere van de biologie belicht

11^{de} Honoursgroep Biologie, Universiteit Utrecht

Marije Vos, Ronald van Diepen, Thomas van Schaik (redactie)

Maayke Balemans, Merijn Berghorst, Lisa van der Biezen, Lora Bonthuis, Willemijn Brandwijk, Willem van Doorninck, Bibi Haring, Marlou Haverkamp, Yoëlle Hilbers, Janne van Outvorst, Alysha Somer, Celeste Vervoort, Liset Woolschot, Johannah de Zeeuw

ISBN 978-94-93127-06-7

NUR 922

Coverfoto: de foto van de groep honoursstudenten die dit boek heeft geschreven is genomen tijdens de reis van de groep naar Brno in Tsjechië. In normale tijden zou de foto met daarop de begeleiders – Can Kesmir, Margot Koster en Inge The – op een locatie in Utrecht zijn geschoten, door de coronacrisis kon dit helaas niet doorgaan.

© De auteurs | Uitgeverij de Graaff, 2020

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen, vermenigvuldigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever en vermelding van de auteur(s) van het boek.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912^o, het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever (Uitgeverij de Graaff, www.uitgeverijdegraaff.nl) te wenden.

Abonneer u op de nieuwsbrief van Uitgeverij de Graaff: www.uitgeverijdegraaff.nl

U ontvangt dan regelmatig informatie over nieuwe titels en blijft ook op de hoogte van aanbiedingen en kortingsacties.

Volg ons tevens op Facebook: www.facebook.com/Uitgeverijdegraaff

Inhoudsopgave

Ten geleide <i>Can Kesmir, Margot Koster en Inge The</i>	7
Voorwoord <i>Ronald van Diepen, Thomas van Schaik en Marije Vos</i>	13
1. De eiwitten achter Alzheimer <i>Marlou Haverkamp en Celeste Vervoort</i>	15
Interleaf 1. Kunnen planten leren? <i>Lora Bonthuis</i>	30
2. Chimerisme: mythe wordt werkelijkheid <i>Maayke Balemans en Janne van Outvorst</i>	33
Interleaf 2. Beerdiertjes: klein maar krachtig <i>Liset Woolschot</i>	54
3. Ligt het eeuwige leven binnen handbereik? <i>Willemijn Brandwijk en Liset Woolschot</i>	57
Interleaf 3. De ultieme lookalike <i>Ronald van Diepen</i>	72
4. Plantenbedrog: de kracht van mimieken <i>Lora Bonthuis, Bibi Haring en Alysha Somer</i>	75
Interleaf 4. De maanlichtmagiër <i>Bibi Haring</i>	92

5. De paardenbloem in een veld vol verrassingen <i>Lisa van der Biezen en Johannah de Zeeuw</i>	95
Interleaf 5. Kwaadaardige kwelgeest vermomd als verleidelijke bekerplant <i>Lisa van der Biezen</i>	112
6. (Op)gewassen tegen klimaatverandering <i>Yoëlle Hilbers en Marije Vos</i>	115
Interleaf 6. Een onbekende wereldveroveraar <i>Merijn Berghorst</i>	132
7. De wonderde wereld onder de onze <i>Merijn Berghorst en Ronald van Diepen</i>	135
Interleaf 7. Geen guamral meer op Guam <i>Willem van Doorninck</i>	152
8. De verborgen agenda van extinctie <i>Willem van Doorninck en Thomas van Schaik</i>	155
Dankwoord <i>Ronald van Diepen, Thomas van Schaik en Marije Vos</i>	173
Lijst van deskundigen	175
Lijst van illustratoren	176
Referenties hoofdstukken	177
Referenties illustraties	200

Ten geleide

In april 2019 is een nieuwe groep studenten in Utrecht begonnen aan het Honoursprogramma van de bachelor Biologie. Niet alleen voor hen heel spannend, maar ook voor ons, want het is het eerste jaar dat wij als coördinatoren het Honoursonderwijs zijn gaan geven. Na tien jaar het Honoursprogramma te hebben begeleid, hebben de vorige coördinatoren het stokje overgedragen bij de elfde Honoursgroep. Voor zowel de studenten als de coördinatoren was het afgelopen jaar dus een nieuwe ervaring. Gedurende dit jaar heeft deze groep van zeventien studenten met overgave gewerkt aan het tot stand komen en uitgeven van een boek. Een erg druk jaar aangezien dit project veelal naast de reguliere studie werd uitgevoerd. De drukste en stressvolste periode was voor de studenten zonder twijfel die van februari tot eind april 2020 waarin, tijdens een Honourscursus, alles samenkwam en moest leiden tot een goed eindproduct. Daarnaast was er aan het eind nog een extra uitdaging: een wereldwijde crisis veroorzaakt door een coronavirus, COVID-19, waardoor het niet meer mogelijk was om bij elkaar te komen. Maar ondanks alle hindernissen heeft het harde werken geresulteerd in het boek dat je nu in handen hebt.

Het groepsproject is een cruciaal onderdeel van het Honoursprogramma waarin de opdracht dermate complex is dat studenten intensief moeten samenwerken, taken verdelen, op elkaar kunnen bouwen en gezamenlijk beslissingen nemen om het project tot een goed einde te kunnen brengen. In deze complexe opdracht komen ongemerkt alle belangrijke zogenaamde *21st century skills* aan bod, zoals intensief samenwerken, helder communiceren, effectief vergaderen, leiderschap, creatief & innovatief denken, reflectie en kritisch denken. Aan het einde van de Honourscursus werd de studenten gevraagd te reflecteren op het groepsproject, het gezamenlijk schrijven van een boek en op de voor hen waardevolle leermomenten. Hieronder volgt een korte beschrijving van het proces geïllustreerd met quotes die we uit de reflecties hebben gehaald, te beginnen met het groepswerk.

- *‘Het intensief werken in zo’n grote groep was nieuw voor me en heeft me doen inzien hoe een groepsproces werkt en welke rol ik aanneem.’*

- *'Juist door te werken in een groep, leer je waar je eigen kwaliteiten en verbeterpunten liggen.'*
- *'Het allermooiste aan deze groepsoopdracht vind ik het besef dat je zo ontzettend veel kunt bereiken met een gemotiveerd team.'*

Dat samenwerken in een grote groep niet gemakkelijk is en dat er onderdelen zijn waar het soms minder goed gaat, is ook onderdeel van het leerproces.

- *'Naar mijn mening is een grote groep log en inefficiënt en is de besluitvorming daarmee ook traag.'*
- *'In een groep gaat niet altijd alles efficiënt, maar dit hoeft ook niet.'*
- *'Mede doordat we samen een hoofdstuk moesten schrijven kon niet iedereen zijn ei kwijt en botsten schrijfstijlen soms nogal.'*

Aan het begin van het project is de groep tijdens enkele bijeenkomsten ingegaan op de keuze van een thema. Het is de bedoeling dat het thema een groot aantal onderwerpen op alle niveaus van de biologie omvat (van moleculen en cellen tot populaties en ecosystemen), zodat iedereen kan werken aan het gebied dat zijn grootste belangstelling heeft en dat in de thematische context kan uitwerken. Dit bleek niet eenvoudig te zijn, na een aantal bijeenkomsten met flinke discussies werd het thema *out of the box* gekozen. Wij hadden in eerste instantie onze bedenkingen bij het thema en het bleek inderdaad lastig om te definiëren wat *out of the box* is, maar de groep is er zelf uitgekomen. Vervolgens begon het schrijfproces, waarbij de studenten in parallel met de cursus *Academisch schrijven* zelf een Honourscursus organiseerden om dit boek te schrijven. Door te schrijven kom je tot inzichten die niet altijd voorstelbaar zijn.

- *'Ik moet duidelijk gaan werken aan literatuurstudies, dat is iets wat ik nog wel vaker tegen ga komen, verwacht ik.'*
- *'We hadden in het begin duidelijk moeten afspreken wat onze rode draad precies zou zijn, waar onze interesses deze rode draad zouden matchen om in die structuur ons onderzoek te doen en ons hoofdstuk te schrijven.'*
- *'Om echt eerder te beginnen zou een realistische planning goed kunnen helpen.'*
- *'Vooral het plannen, overleggen, de aanloop naar het daadwerkelijke schrijven en het perfectioneren van het product kostte de meeste tijd.'*

Taken werden onderling verdeeld en er werden verschillende commissies ingesteld. De hoofdredactie, bestaande uit drie studenten, leidde in grote lijnen het gehele project in al zijn facetten.

Tijdens de cursus werd de voortgang van het project regelmatig besproken, waarbij de hoofdredactie in de gaten hield welke vragen er waren en welke beslissingen moesten worden genomen. Eventuele problemen of aandachtspunten werden bediscussieerd, plannen werden besproken en al naar gelang de discussie werden de actiepunten bijgesteld.

Het bereiken van een goed lopend proces waarin zeventien (eigenwijze) studenten efficiënt leren samenwerken is niet eenvoudig. Niet altijd kunnen knopen snel worden doorgehakt en soms kost het tijd om een goede afweging te maken. Urenlang is er gediscussieerd over de precieze betekenis van de term *out of the box* en over de ondertitel van het boek. Desondanks is het bij deze groep zonder onoverkomelijke problemen gegaan omdat ze, met respect voor elkaar, meningsverschillen hebben kunnen oplossen.

- *‘Wat begon als chaotisch en laks groeide uit tot een geoliede machine.’*
- *‘Daarbij was het accepteren van de meningen van anderen en het aanpassen hieraan het belangrijkste onderdeel dat ons boek tot één geheel heeft gemaakt.’*
- *‘Het ging niet altijd even gemakkelijk en er waren momenten waarop ik veel frustratie voelde, maar uiteindelijk ben ik ontzettend trots op wat we als groep hebben neergezet.’*
- *‘Het loopt allemaal natuurlijk wat minder soepel nu we niet fysiek kunnen afspreken, en leuke dingen samendoen is ook nagenoeg onmogelijk, maar de samenwerking verliep voor mij wel prima.’*
- *‘Ik vond het heel verbindend om met zijn allen aan iets groots te werken; alleen door goede samenwerking en vertrouwen in elkaar konden we een mooi eindproduct neerzetten.’*

Ook de eindredactie heeft zich goed aan haar taak gehouden en heeft veel langs zien komen, variërend van details in de opmaak van een hoofdstuk tot en met de koers, de boodschap en samenhang tussen de hoofdstukken, en het tijdsfad om te garanderen dat alles op tijd af is en bij de uitgever ligt, ondanks de coronamaatregelen. Door deze maatregelen kon ook de traditionele groepsfoto niet gemaakt worden. Gelukkig was er nog een bestaande foto voor de achterkant, weliswaar zonder ons, maar toch heel leuk. Door een strakke planning, goede communicatie én respect voor de deadlines was deze groep goed in staat om alle activiteiten binnen de gestelde termijn af te ronden en dat is een groot compliment waard.

- *‘De eindredactie was zeker niet niks, ruim vijftigduizend woorden checken op spelling en deels inhoud. Desondanks ging dit proces zeer voorspoedig.’*
- *‘Ik heb vrijwel altijd alles binnen de tijd ingeleverd maar ik ben wel erg geneigd om lastminute het meeste werk te verrichten. In samenwerkingsverbanden is dit voor de*

ander niet altijd even prettig en ik heb geleerd dat communicatie en geduld hierin erg belangrijk zijn.'

- *'Als laatste was er natuurlijk de gekke situatie door het COVID-19 virus: communicatie was een stuk lastiger. Dit heeft me laten inzien dat initiatief nemen en tijd ervoor uittrekken erg belangrijk is, omdat het toch meer moeite kost via een webcam goed te overleggen dan op de universiteit.'*

In een door de studenten zelf ingerichte Honourscursus (februari-medio april 2020), gecombineerd met de verplichte onderdelen van de reguliere schrijfcursus, werd intensief gewerkt aan het schrijven van de hoofdstukken, het volgen van een module ethiek, het geven van peerfeedback (op het product én het proces), en het illustreren van de hoofdstukken. Het geven van feedback aan elkaar op de hoofdstukken, maar ook op elkaars functioneren binnen de groep, werd als leerzaam en waardevol ervaren.

- *'Door reflectie op anderen, en het ontvangen van evaluaties ben ik mij meer bewust geworden van mijn eigen gedrag en rol in een groep.'*
- *'De feedback op het hoofdstuk en interleaf heeft mij gebracht dat ik echt vanuit de ogen van een ander moet kijken en goed moet letten op hoe de lezers de tekst gaan lezen.'*
- *'De feedback heeft mijn hoofdstuk echt naar een hoger niveau heeft getild, maar ook het lezen van de rubrieken vond ik leerzaam.'*
- *'De talloze keren dat we peerfeedback op elkaars hoofdstukken moesten geven hebben naar mijn idee sterk bijgedragen om van dit boek een goed geheel te maken.'*

Op de vraag wat ze van het proces hadden geleerd kwamen vele aspecten naar voren. Een aantal ervan hadden te maken met verschillende facetten van het leren samenwerken, zoals het beter naar elkaar leren luisteren en je beter inleven in wat anderen bedoelen, tot en met planning, uitstelgedrag, perfectionisme en het goed voorbereid naar bijeenkomsten komen, maar ook het uitproberen van vaardigheden en veranderen van eigenschappen, etc.

- *'Kritiek en feedback is goed, maar ik hoef mijn manier van doen ook niet altijd aan te passen als ook anderen en ikzelf achter een bepaalde mening staan.'*
- *'Je kon al je ideeën in de groep gooien, hoe gek ook. Hierdoor werd ik opener naar de groep toe en was het voor mij makkelijker om ideeën te delen.'*
- *'Het is goed voor mijn persoonlijke ontwikkeling dat ik leer met verschillende mensen samen te werken en dat ik andere werkstijlen leer.'*
- *'Ik heb in deze periode veel geleerd over mijzelf en ook vooral over samenwerkingen met anderen in een grote groep.'*

- *‘Samenwerkings- en overlegvaardigheden heb ik kunnen verbeteren, en ook met besluiten nemen en beter onderscheid maken tussen hoofd- en bijzaken heb ik nu meer ervaring mee.’*
- *‘Naast enkele nieuwe professionele kwaliteiten, heb ik mezelf sociaal kunnen ontwikkelen middenin een dynamisch samenwerkingsverband met medestudenten.’*
- *‘Nu ik terugkijk op de afgelopen weken had ik hier een andere houding in aan kunnen nemen. Onder andere door vaker werk uit handen te geven en misschien ook aan te geven dat ik het jammer vind dat er niet evenredig initiatief genomen wordt.’*
- *‘Om zelfverzekerder te worden, werkt alleen het durven en het gewoon doen. Als het dan goed lukt is het voor een volgende keer weer gemakkelijker. Het groepsproces heeft hier echt bij geholpen, want ik voelde me steeds zekerder.’*
- *‘Het afgelopen jaar heb ik echt geleerd dat samenwerken ook inhoudt dat gehoor wordt gegeven aan iedereen in de groep en ook niet alleen aan degenen die de sterkste mening hebben.’*
- *‘Ik heb gemerkt dat ik er steeds beter in word om ook voor de rest van mijn studie betere plannings te maken, waardoor ik vaker mijn deadlines haal.’*
- *‘Ik merk heel erg dat iedereen tegen het einde van dit project minder zijn of haar eigen mening doordrukte en meer bereid was om compromissen te sluiten om samen tot een goed eindresultaat te komen.’*
- *‘Ik heb het vertrouwen ontdekt dat je een ander kan schenken; en de verrijking van een eigen visie die je daarvoor kan terugkrijgen.’*

Gezien de ontwikkeling die de studenten doormaken kan gesteld worden dat een dergelijk intensief samenwerkingsproject als het samen schrijven van een boek duidelijk bijdraagt aan de ontwikkeling van *life-long learning* en aan de *21st century skills* in het algemeen. In het proces van *life-long learning* is het van belang dat je je eigen bijdrage op waarde weet te schatten en dat je je realiseert op welke gebieden je nog een ontwikkeling kan doormaken. Het was interessant om te zien dat de perfectionisten die graag alles zelf doen, leerden om dingen los te laten en de anderen te vertrouwen en dat de leiders typen in hun rol groeiden en daarbij ook keerzijden van het leiderschap begonnen te zien:

- *‘Ik heb tijdens groepsprojecten zelf al een goed idee over wat er moet gebeuren, waardoor ik alles graag op mijn manier wil doen, maar door te werken met deze groep gemotiveerde studenten heb ik geleerd open te staan voor andere ideeën en om mijn werk soms uit handen te geven.’*
- *‘Ik heb me in veel dingen verbeterd, zoals vaker mijn mening zeggen, met mensen ergens over discussiëren, communiceren in een grote groep en plannings maken.’*

- *'Ik heb mij voorgenomen om vaker even achterover te leunen, zodat anderen de ruimte krijgen om op te spreken.'*
- *'Deze groep heeft mij gemotiveerd om actief deel te nemen en minder op de achtergrond te blijven. Mijn zelfvertrouwen neemt hierdoor toe en dit helpt niet alleen mijn functioneren in een groep, maar ook mijn individuele ontwikkeling.'*
- *'Ik wilde ervoor werken om een mooi boek neer te zetten dat één geheel vormt. Hiervoor heb ik soms dingen laten varen of juist dingen gedaan die buiten mijn comfortzone lagen om zo het beste eindresultaat neer te zetten.'*
- *'Ik heb bij mezelf gemerkt dat ik steeds beter mijn mening naar voren kan brengen.'*
- *'Ik heb tijdens het project geleerd om ervoor te zorgen dat iedereen aan de beurt komt en zo dus zijn/haar mening kan delen met de groep.'*
- *'Ik realiseer me echter dat het niet verstandig is om een leidende rol op te nemen als me die niet is toegewezen. Ik moet namelijk ook anderen de ruimte geven om deze rol op zich te nemen.'*
- *'Ik wil namelijk altijd overal perfect voor presteren, maar dit kan gewoon niet altijd. Dit kan ik alleen leren door het mee te maken.'*
- *'Ik heb geleerd dat dingen ook goed komen als ik de controle uit handen geef.'*
- *'Ik denk dat ik door de cursus een betere teamplayer ben geworden doordat ik me wat minder star vasthoud aan mijn eigen mening. Hierdoor ben ik meer open-minded en nieuwsgieriger naar andere ideeën.'*

Rest ons nog te zeggen dat deze HPBio11 een professioneel georganiseerde groep is geworden. Jullie mogen trots zijn op wat jullie hebben bereikt, niet alleen op het eindproduct maar ook op de manier waarop jullie het proces gaandeweg hebben gestructureerd. Jullie zijn overigens niet de enigen die door een leerproces zijn gegaan, ook voor ons als begeleiders was het een leerzame en *out of the box*-ervaring.

Can Kesmir, Margot Koster en Inge The

Voorwoord

Wat je in handen hebt is het product van ons groepsproject uit het tweede jaar van de bachelor Biologie in Utrecht. In april 2019 is onze groep – toen nog eenentwintig studenten – voor het eerst bij elkaar gekomen. Veel eerste ontmoetingen met nieuwe indrukken. Na de kennismaking volgde al snel het brainstormen over dit project. Wat gaan we maken: een documentaire, podcasts of toch een boek? En wat moet daarbij in hemelsnaam het overkoepelende onderwerp zijn? Niemand had nog echt een idee van wat ons te wachten stond. Er zijn veel ideeën geopperd tijdens onze avondbijeenkomsten. Uiteindelijk zijn wij opgesplitst in kleine groepen om zo veel mogelijk onderwerpen goed uit te werken. Van ‘Ritme’ tot ‘Schade en Herstel’, van alles is de revue gepasseerd. Maar slechts één groepje kon de interessantste gedachtegang hebben. Wij zijn tenslotte de elfde jaargang van het Honoursprogramma. Elf: gekkengetal. Het idee om iets anders te doen dan onze voorgangers is daaruit voortgevloeid. Met dit idee zijn zij verder gegaan totdat ze uitkwamen op *out of the box*, bijzondere dieren in de spotlight. Om ervoor te zorgen dat eenieder zijn of haar ei kwijt kon in het boek is dat uiteindelijk uitgebreid tot bijzondere fenomenen binnen de biologie.

Nu was dat nog een puntje in het proces, want welk onderwerp is nu *out of the box* ‘genoeg’ om in het boek te mogen? Neem bijvoorbeeld fotosynthese. Het is heel bijzonder dat planten dat kunnen, het is een interessant proces. Bovendien is het ook een cruciaal proces, een-tje dat de meeste ecosystemen voorziet van energie. Is het daarom *out of the box*? Al snel kwamen wij op dit probleem. Niet alles wat bijzonder is, is ook *out of the box* te noemen. Daarentegen zijn er ook heel gewone processen die, bij nader inzien, juist wel kwalificeren voor ons boek. Uiteindelijk komt dit neer op persoonlijke definities van ‘speciaal’ en ‘uniek’. Toch zijn wij op zoek gegaan naar definities, al was het maar om elkaar beter te leren begrijpen. Na lang debatteren zijn wij tot het volgende gekomen:

- het *Unieke*: alles wat bijzonder of speciaal is en niet vaak voorkomt;
- het *Onverwachte*: alles wat gewoon lijkt, maar toch best bijzonder is of bijzonder gebruikt kan worden;
- het *Tegendraadse*: alles wat precies tegenovergesteld verloopt ten opzichte van de status quo.

Dit zijn grofweg de definities die gehanteerd worden door dit boek heen. Omdat definities soms iets persoonlijks kunnen zijn, kan het voorkomen dat jij in dit boek een fenomeen tegenkomt dat je als vanzelfsprekend ervaart. Toch hopen wij, en verwachten wij, dat het aan het einde van de hoofdstukken in ieder geval voor jou duidelijk is waarom *wij* vinden dat het *out of the box* is.

Het zal niet verbazen dat wij als biologen in spe een enorme verwondering hebben over de natuur om ons heen. De zoektocht naar deelonderwerpen voor ieder hoofdstuk resulteerde dan ook al snel in een stortvloed van ideeën. Na veel wikken en wegen zijn in de loop van het proces twee- en drietalen gevormd die gedeelde interesse hadden in een onderwerp dat breed genoeg is om een hoofdstuk over te schrijven. Maar tussen al de ideeën waren nog talloze kleinere onderwerpen die niet onbesproken mochten blijven, zoals een wel erg eigenaardige zeeslak en het onoverwinnelijke beerdierdje. Zeven bijzondere organismen hebben een speciaal plekje gekregen op de zwarte interleafs, waar in plusminus zeshonderd woorden een beeld geschetst wordt van deze merkwaardige organismen. Mocht je dus zin hebben in wat korter amusement, blader gerust door naar deze vermakelijke bonusverhalen.

In de laatste weken van ons schrijfproces werd het dagelijks leven in Nederland opgeschud door de uitbraak van de infectieziekte COVID-19. De coronacrisis leidde tot diverse maatregelen om verspreiding van het virus te verminderen, waaronder het sluiten van universiteiten en een verbod op fysieke samenkomsten. Als gevolg van deze maatregelen konden onze geplande vergaderingen niet doorgaan en was het niet meer mogelijk om een groepsfoto te maken. Toevallig hadden wij nog een leuke groepsfoto van een studiereis naar Brno, Tsjechië. Daarbij was ons gepland overleg goed te vervangen door online vergaderingen. Wij vinden het ontzettend jammer dat wij niet bij elkaar zijn geweest gedurende de afsluiting van deze grote groepso opdracht, maar gelukkig is het in deze bizarre tijd toch gelukt om het project op een goede manier af te ronden.

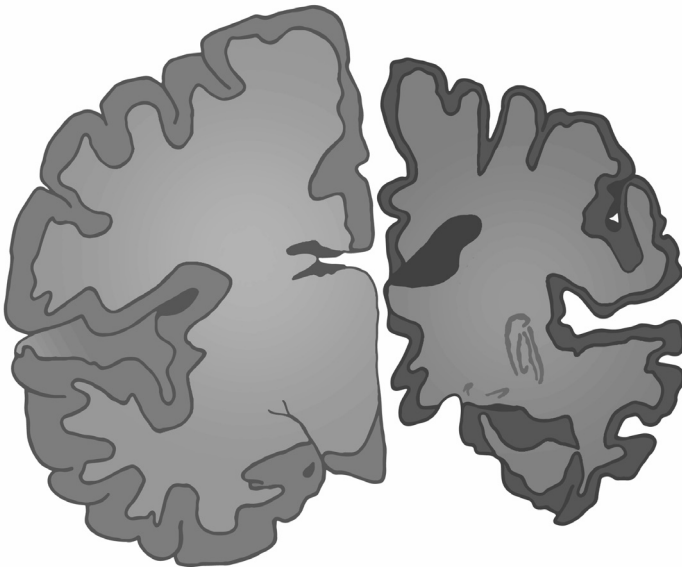
In dit boek vind je het resultaat van het harde werk van zeventien gemotiveerde biologiestudenten. Wij zijn ontzettend trots op wat wij na een jaar van samenwerking hebben weten neer te zetten, en hopen onze verwondering over de natuur op je over te brengen middels dit boek. Namens de gehele elfde Honoursgroep van het Departement Biologie: erg veel leesplezier gewenst.

Ronald van Diepen, Thomas van Schaik en Marije Vos

1.

De eiwitten achter Alzheimer

Marlou Haverkamp en Celeste Vervoort



In dit hoofdstuk over de ziekte van Alzheimer belichten we een bijzondere oorzaak. Alzheimer is een aandoening met een dramatische impact op zowel de patiënten als de maatschappij. In de westerse wereld komt de ziekte inmiddels zo veel voor dat bijna iedereen wel iemand met deze ziekte kent. Ongeveer zes procent van de mensen boven de 65 heeft deze ziekte [1]. Het is een aandoening waarbij het geheugen langzamerhand steeds meer wordt aangetast. Uiteindelijk overlijden de patiënten aan de ziekte of door complicaties zoals longontsteking. De ziekte van Alzheimer is heel moeilijk voor de patiënt zelf, maar de vorderende afhankelijkheid van de patiënt heeft ook grote gevolgen voor de dierbaren. We weten nog steeds niet precies wat

de oorzaak van deze ziekte is. Tussen alle hypothesen over de oorzaak is een bizarre verdachte opgestaan: besmettelijke eiwitten, genaamd ‘prionen’. Deze eiwitten vervullen een rol bij ziekte die normaal eigenlijk enkel weggelegd is voor bacteriën en virussen. Kan de sleutel tot het begrijpen en genezen van deze ziekte liggen in deze nieuwe hypothese?

PORTRET VAN EEN HERSENSLOPER

Alzheimer is een neurodegeneratieve ziekte. Dit betekent dat bij de ziekte van Alzheimer de hersenen worden aangetast, zoals ook goed te zien is op de afbeelding van de titelpagina waarbij de linkerhersenhelft van een gezond individu is en de rechterhersenhelft van een patiënt met Alzheimer. Er bestaan nog meer neurodegeneratieve ziekten, zoals Parkinson, ALS en frontotemporale dementie. Het verschil tussen deze vier ziekten is dat Parkinson en ALS eigenlijk vooral invloed hebben op hoe goed je je kan bewegen, terwijl dementievormen zoals de ziekte van Alzheimer en frontotemporale dementie juist invloed hebben op hoe goed je ‘cognitie’ nog werkt. Dit betreft hersenfuncties die te maken hebben met plannen, denken en geheugen. De ziekte van Alzheimer zorgt voor ongeveer de helft van de gevallen van dementie. In 2019 hadden wereldwijd 50 miljoen mensen dementie en elk jaar komen er 10 miljoen gevallen bij [2]. Bij elkaar genomen betekent dit dat bijna 60 miljoen mensen dementie hebben en daarvan heeft de helft de ziekte van Alzheimer. Het is een progressieve ziekte, wat betekent dat de aandoening met de tijd verergert. De ziekte kan in vier fasen worden opgedeeld. Om de fasen, of stadia, van Alzheimer goed te begrijpen, kijken we eerst hoe het geheugen precies werkt.

Eigenlijk heeft men meer dan één soort geheugen. Allereerst is het geheugen op te splitsen in een geheugen voor feiten en vaardigheden, en een ‘episodisch’ of ‘biografisch’ geheugen. Het geheugen voor feiten en vaardigheden is het deel van je geheugen dat gaat over kale feitjes (Wat is de hoofdstad van Hongarije?) en aangeleerde vaardigheden, zoals fietsen of lezen en schrijven. Daarnaast is er het episodische geheugen, dit is waar de meeste mensen aan denken wanneer men het heeft over geheugen. Hier zitten alle herinneringen in die over gebeurtenissen gaan, zogenaamde biografische herinneringen. Dit deel van het geheugen bevat als het ware het verhaal van iemands’ leven [3]. Het episodisch geheugen kan ook worden opgesplitst in het lange- en het kortetermijngeheugen. Het langetermijngeheugen gaat over wat je een tijd geleden gedaan hebt, zoals een verjaardag van twee jaar geleden. Het kortetermijngeheugen betreft dingen die net gebeurd zijn, zoals waar een mobieltje is neergelegd of wat er net gezegd is in een gesprek [3]. Het episodisch kortetermijngeheugen is van belang om goed te kunnen functioneren in het dagelijks leven. Wanneer dit niet meer goed werkt, vergeet men wat er kort geleden is gedaan en dit kan ertoe leiden dat je in herhaling valt in gesprekken of ver-

geet waar spullen liggen. Deze achteruitgang van het kortetermijngeheugen resulteert in de symptomen die vaak als eerste worden opgemerkt bij de ziekte van Alzheimer.

Dit gebeurt tijdens de eerste fase, ook wel het preklinische stadium, van de ziekte van Alzheimer. Andere symptomen zijn problemen met het waarnemen van daadwerkelijke snelheid van bewegende objecten en problemen met de executieve functies. Executieve functies gaan over de controle van gedrag, om bepaalde doelen te behalen. Een activiteit waarbij veel executieve functies komen kijken, is het spelen van een reactiespelletje op je telefoon. Iemand die het spelletje speelt wil natuurlijk winnen; dit is het doel dat diegene stelt. Er moet gekozen worden welk gedrag gaat helpen bij dit doel. Wat is nu slim: heel snel tikken of wachten op het juiste moment? Om het spelletje optimaal te spelen is het van belang goed te kunnen concentreren, maar ook snel te kunnen wisselen tussen de dingen waarop gelet wordt. Als er iets in de rechterbovenhoek van het scherm gebeurt, moet de focus niet blijven op het stukje links-onder! Executieve functies gaan dus over doelen stellen, het juiste gedrag kiezen en zorgen dat op het juiste moment op de juiste dingen wordt gelet. Ook plannen, redeneren en het reguleren van emoties vallen onder de executieve functies. Het gaat hierbij niet om het uitvoeren van de taken zelf, maar vooral om het maken van keuzes en het verzinnen van strategieën. Wanneer het brein bezig is met deze functies speelt het dus eigenlijk voor manager, of in het Engels *executive*, zodat alle andere taken goed verlopen. Dit gebeurt allemaal zo snel dat het meestal niet opvalt [3].

In het preklinische stadium gaat het dus af en toe mis en werken de executieve functies minder goed. Je kunt wat minder snel van taak wisselen en soms kies je de verkeerde strategie. Symptomen die in mindere mate aanwezig zijn, zijn problemen met aandacht, verbaal communiceren en het zien en verwerken van een gebeurtenis of voorwerp in de omgeving. Naarmate de ziekte vordert wordt dit langzaam erger [4].

De volgende fase is het vroege stadium. Hier is het geheugenverlies weer het voornaamste symptoom, maar ook nieuwe dingen leren gaat nu steeds stroever. De executieve functies gaan nog verder achteruit, waardoor er ook emotionele verstoringen kunnen zijn die mogelijk leiden tot depressies. Ook de woordenschat is aangetast door geheugenverlies in het geheugen voor feiten. De symptomen kunnen wel behoorlijk verschillen tussen patiënten; bij het ene individu komt een symptoom soms meer naar voren dan bij een ander individu [5].

In de fase hierna, het middenstadium, is er een nog heviger aantasting van het geheugen. De executieve functies zijn nog meer aangetast en langdurige taken worden moeilijker om uit te

voeren, omdat de patiënt vergeet waar hij mee bezig was. Het wordt nu ook lastiger om dingen in de juiste volgorde te doen [5]. Deze kenmerken van de verstoorde uitvoering van taken worden samen ‘apraxie’ genoemd, dit is een van de drie oorspronkelijk beschreven kernsymptomen [6]. Het is vaak te merken bij taken die uit veel kleine stapjes bestaan, zoals koken. Iemand die in het derde stadium van de ziekte van Alzheimer zit kan bijvoorbeeld aardappels ongeschild in de pan doen, de pan op het vuur zetten en dan pas bedenken dat hier nog water bij moet – of dit zelfs helemaal vergeten. Het kan ook zijn dat de patiënt wel begint met koken, maar compleet vergeet dat hij aan het koken was als de pan eenmaal op staat, tot het eten zo aangebrand is dat hij het ruikt. Het praten en schrijven gaat ook steeds slechter [5]. Deze achteruitgang van het taalvermogen wordt ook wel ‘afasie’ genoemd en dit is een tweede kernsymptoom [6]. Daarnaast is er geen controle meer over de emoties en dit leidt tot emotionele uitbarstingen, zoals woedeaanvallen, angstaanvallen en droefheid. Tegen het einde van dit stadium worden gezichten van bekenden soms niet meer herkend en kunnen er hallucinaties optreden [5]. Het niet meer herkennen van zintuiglijke waarnemingen, zoals personen of geluiden, wordt ‘agnosie’ genoemd – naast afasie en apraxie het derde oorspronkelijke kernsymptoom [6]. Door het niet meer herkennen van anderen en de omgeving treedt er desoriëntatie op en kan de patiënt verdwalen [7]. De patiënten hebben in dit stadium de hele dag begeleiding nodig en vanwege de heftige symptomen wordt het voor de mantelzorgers, vrienden en familie die voor de patiënt zorgen, steeds zwaarder om hulp te verlenen [5].

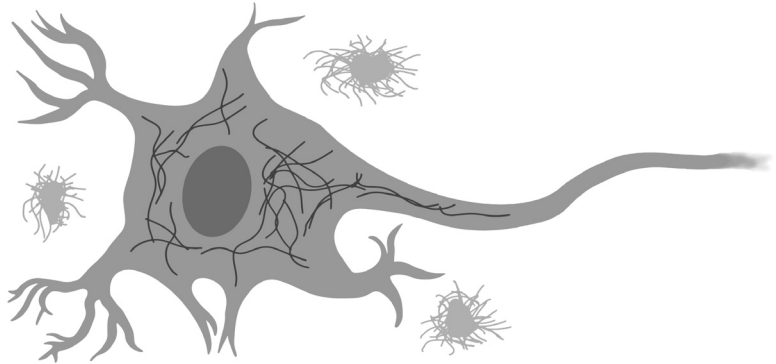
De laatste fase, waarin de patiënt heel veel zorg nodig heeft, is het vergevorderde dementiestadium. In deze fase zijn eigenlijk alle cognitieve functies aangetast. Zelfs de herinneringen van vroeger lijken nu niet meer aanwezig te zijn. Ook wordt de motoriek steeds verder aangetast: slikken en kauwen wordt steeds moeilijker en de patiënt kan zich niet goed meer bewegen. Verder komen spastische ongecontroleerde bewegingen nu steeds vaker voor. Daarnaast vertoont de patiënt apathisch gedrag (lusteloosheid) en moeheid. Dit maakt het soms moeilijk voor de verplegers om te herkennen waar de patiënt behoefte aan heeft. Uiteindelijk kan de patiënt door lang in bed liggen last krijgen van decubitus. Decubitus, een open wond op de huid, ontstaat doordat het lichaamsgewicht veel druk uitoefent op een deel van het lichaam. De patiënt kan ook last krijgen van infecties en dit kan uiteindelijk leiden tot het overlijden van de patiënt [5]. Om deze patiënten te helpen is het dus van groot belang om erachter te komen waardoor Alzheimer wordt veroorzaakt.

ALZHEIMER IN VOGELVLUCHT

Alois Alzheimer heeft in 1907 voor het eerst een gedetailleerde neurofysiologische beschrijving (kijkend naar het zenuwstelsel) gemaakt van zijn patiënte Auguste Deter, die 51 jaar was en een vorm van seniele, vroegtijdige, dementie had (dus voor haar 65^e ontstaan), later de ziekte van Alzheimer genoemd. Uit zijn observaties werd duidelijk dat haar geheugen was aangetast. Alzheimer heeft na haar dood met de microscoop naar haar hersenen gekeken, waarbij hij structuren met zilver aankleurde. Hij zag *seniele plaques*, *neurofibrillaire knopen* en *amyloïd angiopathie* [8]. In dezelfde tijd beschreef Oskar Fischer deze karakteristieken in een patiënt met ouderdomsdementie [9].

Seniele plaques ontstaan door extracellulaire afzetting en ophoping van bèta-amyloïd peptiden, kleine stukjes eiwit. Bèta-amyloïd ontstaat uit het amyloïd precursor eiwit dat in stukken wordt geknipt wanneer het wordt afgebroken [10]. Amyloïd is een verzamelnaam van kleine eiwitten die heel compact ophopen en niet afgebroken kunnen worden. Neurofibrillaire knopen zijn ophopingen van verkeerd gevouwen eiwitten, voornamelijk tau-eiwitten die uit neuronen komen en onderdeel zijn van het cytoskelet. Aan deze tau-eiwitten zijn veel fosfaatgroepen gekoppeld waardoor ze erg reactief zijn. Hierdoor kunnen de tau-eiwitten gemakkelijk reacties met andere stoffen aangaan en zo schade aanrichten. Deze seniele plaques en neurofibrillaire knopen zijn te zien in figuur 1. Cerebrale amyloïd angiopathie is de afzetting van amyloïd in vooral de middelste laag van verschillende bloedvaten in de hersenen, waardoor de bloedvaten beschadigd raken. Dit gebeurt het meest en het eerst aan de achterzijde van de hersenen. Dit zijn nu nog steeds de karakteristieken waaraan de ziekte van Alzheimer te herkennen is.

Ondertussen zijn er wel wat karakteristieken bij gekomen door vele onderzoeken. Andere karakteristieken zijn namelijk *granulovacuolaire degeneratie*, *Hirano bodies*, *gliale responsies*, verlies van neuronen en verlies van synapsen. Granulovacuolaire degeneratie houdt in dat er vacuolen (blaasjes met vocht) ophopen in het cytoplasma. Deze vacuolen hebben een dubbele membraan en bevatten granulen (kleine deeltjes) [11]. *Hirano bodies* zijn aggregaten (ophopingen) in het cytoplasma van stabiele eiwitten die bij het cytoskelet horen zoals actine en tau [12]. Deze aggregaten zijn ook te vinden bij ouderen zonder de ziekte. Alleen bij Alzheimer zijn deze aggregaten ook in piramidale neuronen van de hippocampus te vinden. Piramidale neuronen zijn multipolair en dit betekent dat ze meerdere uitlopers hebben, waarmee ze impulsoverdracht stimuleren. Waarschijnlijk wordt de functie van de piramidale neuronen aangetast door *Hirano bodies* in deze cellen, met als gevolg vermindering van de executieve functies. Met gliale responsies wordt bedoeld dat astrocyten reactief en microglia cellen actief



Figuur 1. Alzheimer op niveau van het neuron

De lichtgrijze structuren buiten het neuron zijn de seniele plaques en de draden in het neuron zijn neurofibrillaire knopen.

worden. Deze cellen gaan hierdoor om bèta-amyloïd ophopingen zitten. Astrocyten zijn ster-vormige cellen die normaliter voor de juiste concentraties van bepaalde stoffen en nutriënten zorgen en migreren naar plekken met schade. Microglia cellen spelen een rol in het afweer-systeem van het zenuwstelsel. Bij neuronaal verlies gaat eerst de structuur of functie van neu-ronen verloren. Het laatste kenmerk van de ziekte van Alzheimer is verlies van synapsen. De synaps is het gebied waar de impuls van de ene zenuw naar de volgende zenuw overgaat. Het bestaat uit het presynaptische membraan van de zenuw die het signaal geeft en uit een post-synaptisch membraan van de zenuw die het signaal ontvangt. Daarnaast bestaat het nog uit een synaptische spleet; in deze ruimte worden moleculen uitgezonden waardoor de impuls naar de volgende zenuw gaat. Een kenmerk van Alzheimer is het verlies van de synapsen waardoor de signaaloverdracht tussen neuronen niet meer plaatsvindt [11].

Granulovacuolaire degeneratie en *Hirano bodies* kunnen voorkomen bij veroudering, maar bij personen met Alzheimer komt het meer voor. Beide karakteristieken zijn te vinden in het cytoplasma van de hippocampale piramidale neuronen [11]. De hippocampus bevindt zich aan de binnenzijde van de hersenen en in beide hersenhelften bij zoogdieren. De hippocam-pus speelt een belangrijke rol in de opslag van informatie in het geheugen, waardoor je ook later informatie kan ophalen. Daarnaast is het van belang voor de oriëntatie in een ruimte. Het is dus een van de structuren in de hersenen die door de ziekte van Alzheimer schade ondervinden. Dit leidt tot kortetermijngeheugenverlies en verstoring van de oriëntatie.

Wat deze bevindingen precies betekenen is nog onduidelijk, maar er zijn wel hypothesen. Gliale responsies lijken geactiveerd te worden door bèta-amyloïd en lijken een relatie te hebben met de neurofibrillaire degeneratie [11]. Er zijn dus veel karakteristieken bij Alzheimer en dit maakt het ook moeilijk om te vinden wat nu de oorzaak is van deze ziekte. Het is een complex proces waarbij meerdere aspecten een rol spelen.

KLEINE OORZAKEN, GROTE GEVOLGEN

Er zijn verscheidene hypothesen over de oorzaak van de ziekte van Alzheimer. De hypothese waarop tegenwoordig de meeste medicatie is gebaseerd is de cholinergische hypothese [13]. In het kort stelt deze hypothese dat Alzheimer wordt veroorzaakt door de verlaagde aanmaak van acetylcholine. Acetylcholine is een neurotransmitter en kan aan twee typen cholinergische receptoren binden om deze te activeren. Dit zijn de nicotinerge en de muscarinerge receptoren. Na het binden van een neurotransmitter aan een receptor kan een impulsoverdracht gestimuleerd worden. Dit wordt ‘excitatie’ genoemd en hierbij worden neuronen geactiveerd. Echter, het kan ook zo zijn dat het binden van een neurotransmitter de impulsoverdracht remt; dit proces heet ‘inhibitie’. De cholinergische hypothese wordt ondersteund door een aantal observaties. Een van de bevindingen is dat de nicotinerge receptoren afnemen in aantal op het membraan van de corticale neuronen, die in de cortex van de hersenen zitten. Bij Alzheimer neemt het aantal van deze receptoren met name in het presynaptische membraan af. Daarnaast is er in meerdere onderzoeken aangetoond dat cholinergische antagonisten (stoffen die aan receptoren van acetylcholine binden, maar niet voor een reactie zorgen) het opslaan en ophalen van herinneringen negatief beïnvloeden. Doordat minder receptoren beschikbaar zijn om aan acetylcholine te binden zou de werking van het geheugen slechter kunnen worden bij Alzheimerpatiënten. Cholinesterase is een enzym dat acetylcholine afbreekt, waardoor de receptoren niet geactiveerd kunnen worden. De veronderstelling is dan ook dat cholinesteraseremmers, die voor minder afbraak van acetylcholine zorgen, de symptomen van Alzheimer zouden kunnen verzachten. Er is namelijk meer acetylcholine beschikbaar dat aan cholinergische receptoren kan binden om de neuronen te exciteren [14].

Ondanks dat acetylcholine een grote rol lijkt te spelen in Alzheimer, hebben medicijnen die gebaseerd zijn op deze hypothese weinig effect. Dit zou misschien kunnen komen doordat de medicatie nog niet optimaal is [15]. In een onderzoek werd gevonden dat een verhoogde activatie van de cholinergische receptoren niet leidt tot genezing van Alzheimer. Het blijkt juist dat de stadia zich blijven opvolgen [16]. Cholinergische behandelingen zouden dus misschien kunnen helpen tegen de symptomen van Alzheimer, maar ze lijken niet de oorzaak te verhel-

pen. Desondanks ligt het meer voor de hand dat de hypothese niet juist is. Het is wel duidelijk dat bij Alzheimer neuronen met cholinergische receptoren doodgaan, maar waardoor deze neuronen doodgaan wordt niet beschreven door de cholinergische hypothese. Het lijkt er dus op dat de afname van cholinergische receptoren wel een van de symptomen is, maar dat deze afname het gevolg en niet de oorzaak is van de dood van de neuronen. Gelukkig zijn er nog meer hypothesen die hier misschien wel de neuronale dood kunnen verklaren.

Een andere hypothese is de amyloïd cascade-hypothese die al is beschreven in 1989 [17]. Volgens deze hypothese wordt de ziekte van Alzheimer veroorzaakt door de afzetting van bèta-amyloïd die invloed heeft op neurofibrillaire knopen, vasculaire degeneratie en celverlies. Het hierboven al benoemde bèta-amyloïd is een peptide die ontstaat doordat twee specifieke soorten afbraakenzymen, beta-secretase en gamma-secretase genoemd, het amyloïd precursor eiwit uit het amyloïd precursor eiwit (APP) knippen. Hieruit kunnen dan bèta-amyloïdpeptiden worden gevormd met verschillende aantallen aminozuren. De vormen van amyloïd waar in onderzoeken naar de ziekte van Alzheimer de meeste aandacht aan wordt besteed zijn diegene die bestaan uit 40 of 42 aminozuren [17].

Uit het onderzoek blijkt dat de meest voorkomende secretase, namelijk alfa-secretase, het amyloïd precursor eiwit midden in de sequentie van het bèta-amyloïd eiwit knipt. Het amyloïd eiwit wordt dan in fragmenten opgedeeld. Dit leidt dus niet tot afzetting van het gehele amyloïd precursor eiwit. Het amyloïd precursor eiwit kan ook door de endosomale-lysosomale *pathway* bewerkt worden en hieruit zouden wel intacte bèta-amyloïd eiwitten kunnen ontstaan. Bij de endosomale pathway worden er stoffen opgenomen vanuit de celmembraan door insnoering van het celmembraan. Hierdoor worden stoffen in blaasjes, genaamd 'endosomen', vervoerd. Endosomen kunnen vervolgens samensmelten met andere blaasjes, genaamd 'lysosomen'. Lysosomen bevatten een zuur milieu en enzymen die de stoffen uit het endosoom kunnen afbreken. Via deze route wordt namelijk het fragment in het amyloïd precursor eiwit dat voor het amyloïd eiwit zorgt niet in stukken geknipt [18]. De theorie stelt dat dit komt doordat deze amyloïd eiwitten erg resistent zijn tegen afbraak door enzymen, waardoor ze niet in de lysosomen worden afgebroken [19].

Mutaties in de C-terminus (aan de zijde met de carboxygroep, -COOH) van het amyloïd precursor eiwit kunnen voor Alzheimer zorgen, maar het is niet duidelijk hoe dit precies werkt. Eén van de suggesties is dat deze mutaties de afbraak van het bèta-amyloïd fragment zouden kunnen voorkomen. Hierdoor kunnen bèta-amyloïd peptiden ophopen en plaques ontstaan. Hoe bèta-amyloïd dan voor de andere karakteristieken van Alzheimer zou kunnen zorgen is

nog niet duidelijk [18]. De onafbreekbare ophopingen van amyloïd kunnen de microglia en/of zenuwcel prikkelen tot het maken van tau [20]. Ook was bekend dat bèta-amyloïd de calciumconcentratie kan verstoren en voor een hogere concentratie calcium in de neuronen zorgt. Deze hogere concentratie van calcium kan dan weer zorgen voor de fosforylatie van tau, wat geassocieerd wordt met Alzheimer. Ook kan neuronale dood gemedieerd worden door calcium [18]. Apoptose is een goed gereguleerde celdood. Verschillende mechanismen kunnen een cel tot apoptose aanzetten en een verandering van de concentratie van calciumionen is daar een van. Inmiddels wordt bèta-amyloïd beschouwd als een neurotoxische stof [11].

Het is echter niet zeker of deze hypothese klopt. Uit meerdere experimenten blijkt dat strategieën tegen bèta-amyloïd niet tegen de ziekte van Alzheimer helpen. Het is waarschijnlijk dat de ophopingen al gevormd zijn en je te laat bent. Het eiwit speelt dus zeer waarschijnlijk een rol in de ziekte, omdat het eiwit zoveel aanwezig is. Het blijkt dat er veel verschillende secretases zijn die voor nog meer verschillende fragmenten kunnen zorgen dan alleen de bèta-amyloïd met 40 of 42 aminozuren. Een behandeling die amyloïd eiwitten als target heeft lijkt dan ook niet heel realistisch, omdat er zoveel verschillende vormen van amyloïd eiwitten zijn waarvan de functie nog niet bekend is [21].

Een andere hypothese voor de oorzaak van de ziekte van Alzheimer is de tau-hypothese. Tau komt in meerdere isovormen in het brein voor. Isovormen zijn eiwitten die qua structuur sterk overeenkomen, maar door een klein verschil kunnen ze toch leiden tot heel andere effecten. Alle tau-eiwitten ontstaan vanuit hetzelfde gen, maar voordat vanuit het mRNA een eiwit gevormd wordt, worden er nog intronen (niet-coderende delen) en soms ook exonen (coderende delen) weggehaald uit het mRNA; dit proces heet ‘splicing’. Bij veel genen kunnen de exonen in het mRNA echter op meer dan één manier aan elkaar gezet worden wat leidt tot verschillende eiwitten; dit heet ‘alternatieve splicing’. Deze tau-eiwitten komen normaliter veel in neuronen voor en zorgen voor de stabiliteit van microtubuli [22]. Microtubuli vormen samen met andere filamenten het cytoskelet van de cel. Het cytoskelet is een soort beweeglijk netwerk van steigertjes in de cel. Ze worden continu opgebouwd en afgebroken en zorgen samen voor stevigheid, rekbaarheid en de vorm van de cel. Microtubuli zijn de stijvere delen van deze steigers en zorgen vooral voor stevigheid. In de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer komen twee bepaalde isovormen voor van tau-eiwitten in een gehyperfosforyleerde staat [23]. Tijdens fosforylatie wordt een fosforgroep toegevoegd aan een molecuul. Bij hyperfosforylatie worden er niet een of twee, maar een heleboel fosforgroepen aan het molecuul geplakt. Hierdoor is gehyperfosforyleerd tau erg reactief en komt het voor in gedraaide fibrillen of rechte filamenten. Deze filamenten, die neurofibrillaire knopen wor-

den genoemd, lijken op een soort touwtjes. De verspreiding van het verkeerd gevouwen tau wordt steeds groter gedurende de stadia van Alzheimer. Doordat de tau-eiwitten in de filamenten voorkomen, kan tau niet meer aan de microtubuli binden en is de regulatie van de microtubuli verstoord. Uiteindelijk zal dit leiden tot schade in de cel die op den duur kan leiden tot celdood.

In de hersenen van Alzheimerpatiënten wordt gezien dat deze tau beschadigingen eerder voorkomen dan de accumulatie van bèta-amyloïd. Dit is een onderbouwing voor de tau hypothese. Echter, dit eiwit hoopt daar sowieso op bij veroudering en dat staat los van de ziekte van Alzheimer. Bovendien leiden tau mutaties niet tot de ziekte van Alzheimer maar tot Frontotemporale Dementie (FTD). Verder is er ook een onderzoek dat lijkt uit te wijzen dat het amyloïd precursor eiwit juist voor de propagatie (vermeerdering) van de verkeerd gevouwen tau-eiwitten zorgt [23]. Therapieën tegen tau lijken wel effectiever dan die tegen bèta-amyloïd [24]. Er zijn nog heel wat andere hypothesen over het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, maar ook van deze hypothesen is het niet duidelijk of ze kloppen. Deze andere hypothesen zijn een stuk minder bekend en ook minder onderbouwd. De waarheid zal waarschijnlijk in het midden liggen en de verklaring voor het ontstaan van deze ziekte zal een combinatie van meerdere van deze hypothesen zijn.

AANSTEKELIJKE EIWITTEN

De meeste besmettelijke ziekten worden veroorzaakt door bacteriën en virussen. Na infectie vermeerderen ze zich in het lichaam tot er symptomen ontstaan. Bacteriën vermeerderen zich door te delen. Virussen vermeerderen zich door hun RNA of DNA te kopiëren in de geïnfecteerde cel en met de middelen van de gastheer vele nieuwe kopieën van zichzelf te bouwen waarmee ze andere cellen kunnen infecteren. De micro-organismen verspreiden zich vervolgens naar andere mensen, die dan ook weer ziek kunnen worden. Er is echter een uitzondering op deze bijna universele regel: prionen. Prionen zijn geen bacteriën en het zijn ook geen virussen. Prionen hebben geen DNA of RNA en het lichaam kan ze zelf maken, waardoor dit uiteindelijk kan leiden tot een hersenziekte. De vraag is dan nog hoe dit kan en wat prionen eigenlijk zijn.

Prion is een samentrekking van *proteinaceous infectious particle* of 'eiwitachtig infectieus deeltje'. Een prion is een lichaamseigen, verkeerd gevouwen eiwit dat ook de correct gevouwen eiwitten kan vervormen zodat die ook verkeerd worden gevouwen. Zo ontstaat er een kettingreactie, waardoor er steeds meer van dit verkeerde eiwit ontstaat. Bekende prionziekten zijn gekkekoeienziekte, Creutzfeldt-Jakob en Fatale Familiaire Insomnia. De meeste prion-

ziekten komen door een eiwit dat *Prion Protein* heet. Dit eiwit kan in verschillende vormen voorkomen. De normale vorm is PrP^C, waarbij de 'C' voor *cellular* of *common* staat, omdat dit eiwit normaal op membranen van cellen voorkomt. De ziekmakende vorm is PrP^{Sc}, hier staat 'Sc' voor Scrapie, een prionziekte die bij schapen voorkomt, omdat bij deze ziekte de link tussen prionen en afname van zenuwcellen of hun functies voor het eerst is gelegd. Wat dit eiwit normaal precies doet is nog onbekend. Het lijkt te maken te hebben met het immuunsysteem, het slaap-waakritme en cognitieve functies [25]. Wat we wel zeker weten is dat wanneer het gen coderend voor dit eiwit gemuteerd is, er verschillende soorten ziekten kunnen ontstaan, afhankelijk van de plek van deze mutatie. Bij de dragers van de mutatie vouwt het eiwit verkeerd, waardoor zij ziek worden. Maar het eiwit kan ook spontaan, zonder mutatie, misvouwen of overgebracht worden door besmetting.

Bij koeien is dit bijvoorbeeld het geval bij gekkekoeienziekte. Bijzonder aan deze ziekte is dat het verkeerd gevouwen eiwit kan worden overgedragen, bijvoorbeeld via de voeding. Koeien krijgen vaak zogenaamd 'krachtvoer' met veel eiwit erin, zodat ze snel groeien. Maar dit krachtvoer wordt van slachtafval gemaakt. Niet al te lang geleden kwam het nog wel eens voor dat er in dit krachtvoer ook koeien- en schapenbrein zat. Als dit het brein van een koe was met een PrP^{Sc} eiwit, dan kregen de koeien die dit voer aten ook gekkekoeienziekte. Maar het bleek niet alleen besmettelijk voor koeien, ook mensen die besmet vlees aten werden ziek. Bij mensen gaf dit de ziekte Variant Creutzfeldt-Jakob. Maar andere eiwitten dan PRNP kunnen ook misvouwen en een soort prionen vormen (*prion-like* eiwitten). Als een eiwit zo vervormt dat het steeds meer kopieën van zichzelf maakt, oftewel nieuwe verkeerd gevouwen eiwitten kan induceren en zo andere cellen kan besmetten, dan is het een *prion-like* eiwit. Infectieus betekent overdraagbaar via eten, bloed of aerosolen (kleine zwevende druppeltjes). Anders dan bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob zijn deze *prion-like* eiwitten dus niet infectieus.

Prionen maken niet alleen steeds meer kopieën van zichzelf, ze zijn ook veel moeilijker om op te ruimen. Wanneer een eiwit niet goed is gevouwen kan je lichaam normaal gesproken twee dingen proberen. Het kan er andere eiwitten, zogenaamde chaperonnes, naar toe sturen om te proberen het eiwit weer goed op te vouwen. Als dit niet lukt kan de cel ook nog proteases gebruiken, dat zijn enzymen die het verkeerde eiwit aan stukjes knippen en zo weer netjes opruimen. Prionen gedragen zich echter zelf al als chaperonnes! Als prionen een goed gevouwen eiwit tegenkomen, dan vouwen ze het juist verkeerd. Daarnaast zijn prionen extra goed bestand tegen proteases, dus ze zijn nog maar heel moeilijk af te breken als ze eenmaal in het lichaam gevormd zijn. Eén verkeerd eiwit heeft meestal geen gevolgen, omdat het kan worden opgeruimd voordat het nog meer eiwitten verkeerd kan vouwen. Een groot aantal

eiwitten kunnen ontsnappen aan de opruimingsmechanismen in de hersencellen en kunnen steeds meer andere, nog goede eiwitten, in prionen veranderen. De prionen hopen zich op en er is steeds minder goed eiwit dat zijn functie kan vervullen.

De gelijkenis tussen prionziekten en de ziekte van Alzheimer is pas vrij recent aan het licht gekomen. Een interessante hint kwam naar voren in een onderzoek uit 2015. Kinderen met een groeistoornis kregen van 1958 tot 1985 soms groeihormonen die direct werden gewonnen uit de hersenen van overleden mensen. Dit zorgde ervoor dat de patiënten weer normale menselijke hormonen hadden en goed groeiden. Onderzoekers ontdekten echter dat mensen die groeihormoon hadden gekregen die op deze manier verkregen waren ook vaker de ziekte van Creutzfeldt-Jakob kregen ... en Alzheimer [26]. Het onderzoek liet zien dat een groep mensen die per ongeluk via hun medicijnen besmet waren geraakt met Creutzfeldt-Jakob prionen ook Alzheimer ontwikkelden, terwijl ze hier eigenlijk nog te jong voor waren en geen mutaties hadden voor Alzheimer op vroege leeftijd. Voor de ziekte van Creutzfeldt-Jakob kon dit verklaard worden. Waarschijnlijk hadden sommige van de hormoon donors de ziekte, en de prionen in hun brein waren meegekomen met het medicijn, waardoor er nieuwe mensen besmet werden [26]. Maar hoe zat dat met Alzheimer? Wat zat er in het medicijn dat de kans verhoogde?

Dat bij de ziekte van Alzheimer eiwitten van belang zijn is al langer bekend. De twee belangrijkste eiwitten zijn dus bèta-amyloïd en tau. Nog even kort samengevat: bij mensen met Alzheimer zitten heel veel van deze eiwitten in de hersenen. Ze vormen daar plaques en tangles. Plaques zijn een soort klompjes van eiwit, in dit geval bèta-amyloïd. Tangles zijn een soort eiwitdraden, die voornamelijk bestaan uit tau-eiwitten. Deze plaques en tangles verstoren de normale gang van zaken in het brein en neuronen sterven af. Het is nog niet precies bekend hoe deze plaques en tangles ontstaan; normaal ruimt het brein eiwitten op als ze niet meer nodig zijn, wat het extra opvallend maakt dat deze mismaakte eiwitten ontsnappen aan de opruimmechanismen van de cel.

Bèta-amyloïd en tau-eiwitten vormen dus plaques in het brein van mensen met Alzheimer, maar niet alle bèta-amyloïd en tau-eiwitten zijn gelijk. Aan eiwitten kunnen allerlei aanpassingen gedaan worden waardoor ze zich net anders gaan gedragen. Vaak kunnen ze geactiveerd en geïnactiveerd worden; een soort van aan- en uitzetten van de functies van het eiwit. Dit geldt ook voor bèta-amyloïd en tau. Interessant genoeg lijken de verschillende vormen van deze eiwitten in verschillende mate voor te komen bij mensen met Alzheimer. Het is al een tijd bekend dat deze eiwitten aggregeren, maar het lijkt erop dat het merendeel van de eiwitten in de plaques inactief of 'dood' is.

Echter: hoe heftiger de ziekte, en hoe eerder mensen overlijden, hoe meer actieve eiwitten gevonden werden. Voor de tau-eiwitten zijn dit gefosforyleerde varianten, voor bèta-amyloïd is dit vooral de A 42 vorm. Dit zijn nou net de versies van de eiwitten die zich lijken te gedragen als prionen [27].

Wanneer er één neuron doodgaat aan eiwitclusters is er in principe nog niks aan de hand, aangezien het brein 86 miljard neuronen bevat [28] Het wordt dus waarschijnlijk niet eens opgemerkt als er eentje doodgaat. Om echt schade aan te kunnen richten moeten de zichzelf kopiërende eiwitten zich dus kunnen verspreiden van cel naar cel. Een eiwit ontsnapt niet zomaar uit zijn cel. De celmembraan is een dichtgepakte laag waar eigenlijk alleen heel kleine deeltjes soms doorheen kunnen en eiwitten zijn allesbehalve klein. Toch kunnen in cellen wel degelijk eiwitten de membraan passeren, via actief transport, waarbij het eiwit netjes door een poortje wordt doorgegeven naar buiten. Ze kunnen ook in blaasjes, ook wel ‘vesicles’ genoemd, van de cel worden afgesnoerd. Eenmaal ontsnapt kunnen de eiwitten weer worden opgenomen door andere cellen via endocytose. De inhoud van de vesicles kan vervolgens vrijkomen in de nieuwe cel; een nieuwe besmetting is geboren.

Het ontstaan van prionen of prionachtige eiwitten lijkt te berusten op een kansproces. Als er vaak genoeg eiwitten worden gevouwen komt er door puur toeval af en toe een fout gevouwen eiwit bij. Maar omdat het lichaam heel goed is in het opruimen van verkeerde eiwitten, duurt het lang voordat er genoeg prionen zijn om een effect te hebben op het functioneren van de hersenen. Pas boven een bepaalde concentratie verkeerd gevouwen eiwitten begint de ziekte cascade: je krijgt dus pas Alzheimer als je al ouder bent. Over veroudering in het algemeen is meer te vinden in het hoofdstuk *Ligt het eeuwige leven binnen handbereik?* De eerste prionen kunnen ook ontstaan door een genetisch foutje waardoor eiwitvouwing iets vaker misgaat. Alzheimer of erfelijke prionziekten kunnen dan al op een eerdere leeftijd ontstaan. Dit is het geval bij mensen met familiale Alzheimer, een erfelijke versie van de ziekte die zich vaak al op veel jongere leeftijd openbaart. Ook levensstijl en bijvoorbeeld infectieziekten kunnen de kans op Alzheimer verhogen, maar of dit ook de kans op de Alzheimer eiwitten, amyloïd en tau, verhoogt weten we nog niet.

DUS ... IS ALZHEIMER EEN PRIONZIEKTE?

De eiwitten bij Alzheimer gedragen zich *prionachtig*, maar er zijn ook verschillen. De ‘echte’ prionziekten vorderen snel nadat de eerste symptomen verschijnen en kunnen ook in de natuur tot nieuwe besmettingen leiden. Dit kan bijvoorbeeld doordat de prionen via de ontlas-

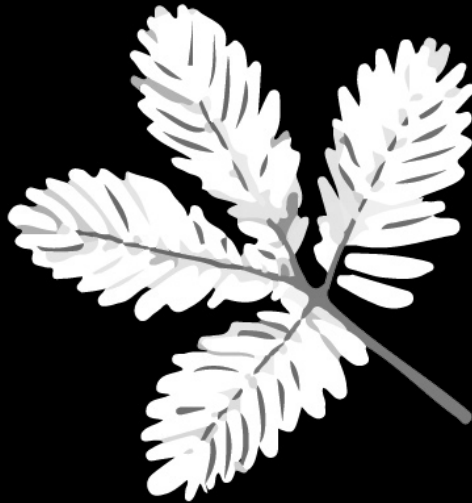
ting van besmette dieren terechtkomen in de grond en het water. De prionen breken maar heel langzaam af en kunnen zo weer nieuwe dieren besmetten, maar bij Alzheimer lijkt dit niet het geval [29]. Hoewel het inderdaad mogelijk lijkt om Alzheimer over te dragen wanneer je hersenextracten van een ziek dier direct inspuut in de hersenen van een ander dier [26], lijkt het er niet op dat Alzheimer besmettelijk is via de normale route: het binnenkrijgen van de verkeerde eiwitten via de voeding. De ziekmakende eiwitten moeten dus op een andere manier ontstaan. Hiernaast is het verloop van Alzheimer veel geleidelijker. Waar bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob zeventig procent van de patiënten overlijdt binnen een jaar, is de levensverwachting met Alzheimer drie tot negen jaar [30, 31].

Alzheimer is ook een complexere ziekte. Er zijn veel genen bij betrokken en ook omgevingsfactoren hebben een invloed. Het is nog onduidelijk welke genen precies de kans op Alzheimer verhogen of verlagen. Daarnaast is het van veel van de genen die al wel opgespoord zijn nog onduidelijk hoe zij hun rol spelen. Om het extra ingewikkeld te maken lijkt PrP^c ook een rol te spelen bij de ziekte van Alzheimer. Het is nog niet precies duidelijk wat PrP^c doet, maar mogelijk is het een receptor voor bèta-amyloïd clusters [32, 33].

Het mysterie is dus nog niet opgehelderd. Er zijn veel hypothesen over het ontstaan van en de mechanismen achter de ziekte van Alzheimer. Gelukkig lijken deze hypothesen niet per se allemaal onverenigbaar. Zo draagt elke invalshoek bij als een stukje van de moleculaire puzzel. Het begrijpen en hopelijk ooit kunnen genezen van Alzheimer is een van de grootste uitdagingen in de neurobiologie. De bizarre besmettelijke eiwitten geven een nieuwe manier om naar deze ziekte te kijken. Dit brengt ons hopelijk een stapje dichterbij het einde van Alzheimer.

Kunnen planten leren?

Lora Bonthuis



Kunnen planten leren? Op het eerste gezicht zou je zeggen van niet. Planten hebben namelijk geen zenuwstelsel zoals mensen. Mensen gebruiken dit zenuwstelsel om informatie waar te nemen en hierop te reageren. Wij kunnen deze handeling opslaan in onze hersenen en hiervan leren. Planten zouden zonder zenuwstelsel en hersenen dus niet kunnen leren. Of is dit iets te kort door de bocht?

Planten kunnen wel, net als wij, hun omgeving waarnemen en hierop reageren. Dit doen ze onder andere door veranderingen aan te brengen in hun groeiwijze. Wanneer bijvoorbeeld de hoeveelheid nutriënten in de bodem verandert, zal de plant zijn wortels op een andere manier laten groeien. Zo zorgt een lage concentratie van nitraat, een essentiële stof, in de bodem ervoor dat de zijwortels van de plant minder gaan groeien en dat de hoofdwortel meer gaat groeien [1]. Hierdoor kan de plant met zijn wortels dieper de grond in gaan, waar meer nitraat beschikbaar is. Er zit waarschijnlijk meer nitraat onder de plant doordat dit naast de plant al weggehaald kan zijn door buurplanten.

Er zijn echter ook snellere responsen in planten te vinden. Zo kan de plant *Mimosa pudica*, ook wel bekend als kruidje-roer-me-niet, reageren op aanraking door binnen een paar seconden zijn bladeren naar binnen te vouwen. Dit is een verdedigingsmechanisme tegen herbivorie en mechanische schade. Deze respons wordt doorgegeven met chemische stoffen en met elektrische signalen [2]. Dit lijkt dus al op een soort zenuwstelsel, al zijn er in de plant tot op heden nog geen echte zenuwen ontdekt die de signalen gericht doorgeven.

Impliceert het feit dat planten een systeem hebben om signalen met elektriciteit door te geven nu dat planten dus misschien ook kunnen leren? Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar geheugen in planten. Bij een van deze onderzoeken is gekeken naar de respons van kruidje-roer-me-niet waarbij men de plant vijftien centimeter liet vallen. Dit had geen schadelijk effect op de plant. In het begin sloot de plant elke keer wanneer hij de grond raakte zijn blaadjes, maar al na een paar herhalingen van het experiment had de plant 'geleerd' dat het vallen niet gevaarlijk is en sloot hij zijn blaadjes niet meer [3]. Hiermee bespaart hij kostbare energie die hij nu kan steken in andere belangrijke processen voor zijn overleving. Wanneer deze planten na het experiment een tijdje in een natuurlijke omgeving zijn gegroeid (zonder dat men ze elke keer liet vallen) wordt het experiment opnieuw uitgevoerd. De planten sluiten nog steeds niet hun bladeren wanneer de onderzoeker ze laat vallen. Het lijkt erop dat de plant nu wel degelijk een vorm van geheugen heeft ontwikkeld!

Uit een ander onderzoek [4] bleek dat planten ook neutrale prikkels kunnen koppelen aan een positief of negatief gevolg. In een experiment werd de plant *Pisum sativum*, de erwtenplant, blootgesteld aan wind (neutraal) en licht (positief). Bij de ene testgroep kwamen het licht en de wind van dezelfde kant en bij de andere groep kwamen ze elk van een andere kant. Na een periode van 'training' bleek dat de planten al in de richting van het verwachte licht groeiden wanneer er alleen maar wind was. Deze planten hebben dus geleerd om de richting van wind te koppelen aan de richting van een lichtbron.

Deze onderzochte planten hebben dus zeker een capaciteit tot leren en een vorm van geheugen. Dit is erg bijzonder omdat het vermogen tot leren eerst alleen maar aan dieren werd toegekend. Maar is deze vorm van leren en geheugen hetzelfde als bij jou en mij? Wij, als mensen, kunnen wel meer met ons geheugen dan planten. We kunnen complex nadenken en meer dingen aan elkaar koppelen dan planten dat kunnen. De vraag is dus of planten wel echt kunnen leren. Hierbij is het vooral van belang de definitie van leren scherp te hebben. Wat deze definitie van leren dan precies is, is meer een vraag voor wetenschapsfilosofen. Er wordt nog veel onderzoek gedaan naar het leervermogen van planten, dus misschien wordt er wel een plant ontdekt die echt kan leren.

OUT OF THE BOX

Het bijzondere van de biologie belicht

Alles in de biologie is *Out of the Box* te noemen. De natuur heeft zich gedurende miljoenen jaren aangepast aan een breed scala van tegenslagen en uitdagingen. Dit heeft geleid tot allerlei bijzondere systemen en organismen, waaronder de mensheid, die zijn aangepast aan specifieke omstandigheden. Daarbovenop heeft de mens zijn creativiteit de vrije loop gelaten. Dit heeft geresulteerd in vele vernuftige methodieken en ideeën. De hedendaagse biologie zit vol met unieke, onverwachte en tegendraadse verschijnselen. Wat vind je bijvoorbeeld wanneer je een heel gewoon plantje eens goed onder de loep neemt? Het antwoord is misschien niet zo zwart-wit als je zou denken. In dit boek worden verschillende verschijnselen belicht – van klein naar groot, van molecuul tot ecosysteem.



De samenstelling van de
11^{de} Honoursgroep van de Bachelor
Biologie aan de Universiteit Utrecht.

Van links naar rechts

boven: Marlou, Celeste, Johannah, Janne,
Liset, Willemijn, Lisa, Thomas

onder: Maayke, Ronald, Willem, Merijn,
Marije, Alysha, Yoëlle, Lora, Bibi.

ISBN 978-94-93127-06-7



9 789493 127067 >

NUR 922

