

Overleven zonder zuurstof

S.G. van den Bergh

12 februari 2001

Grijze Wijzen

Emeriti aan het woord

2002 deel 1

Bureau Studium Generale
Faculty Club Helios
Universiteit Utrecht



Redactie: prof.dr. P.R. Bär (Faculty Club Helios)
mevr. drs. S.R. Haakma (Studium Generale)

Uitgaven van Bureau Studium Generale van de Universiteit Utrecht, mei 2002. Overname van één of meer artikel(en) of gedeelte(n) daaruit is slechts toegestaan na verkregen toestemming van Bureau Studium Generale van de Universiteit Utrecht en betreffende auteur.

Druk: IDC – Repro Faculteit Sociale Wetenschappen

ISBN: 90-393-3073-5

Voorwoord

A.G.M. Tielens*

'Parmantig bestuurder van koninkrijk Diergeneeskunde' luidde de kop van een groot artikel in het Utrechts Nieuwsblad van 14 oktober 1993 dat geschreven werd ter gelegenheid van het afscheid van professor Van den Bergh. Dat was een trefzekere typering van deze zeer kundige bestuurder, die in 1968 aan deze universiteit was gekomen als hoogleraar Biochemie bij de Faculteit der Diergeneeskunde en die 25 jaar later afscheid nam als decaan van dezelfde faculteit.

Volgens datzelfde interview stond hij binnen de faculteit bekend als een doortastend man waarmee niet te sollen viel en kende men hem binnen de universiteit als een hard bestuurder, zo niet een dwarsligger. Hijzelf legde in dat interview uit dat de vermeende tegendraadsheid die hij soms ten toon spreidde, verklaard kon worden door de speciale positie die de Faculteit der Diergeneeskunde inneemt binnen de universiteit doordat er slechts één van is in Nederland en ook nog eens een compleet dierenziekenhuis herbergt.

Zowel binnen als buiten de universiteit bekleedde hij talrijke bestuurlijke functies. Zo was hij bijvoorbeeld één van de eerste voorzitters van de Universiteitsraad en van de redactieraad van het Universiteitsblad en was hij ook acht jaar lang bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Biochemie. Ook na zijn

* Prof.dr. A.G.M. Tielens is hoogleraar in de Biochemie van de Faculteit Diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht. Hij was de tiende promovendus van prof.dr. S.G. van den Bergh.

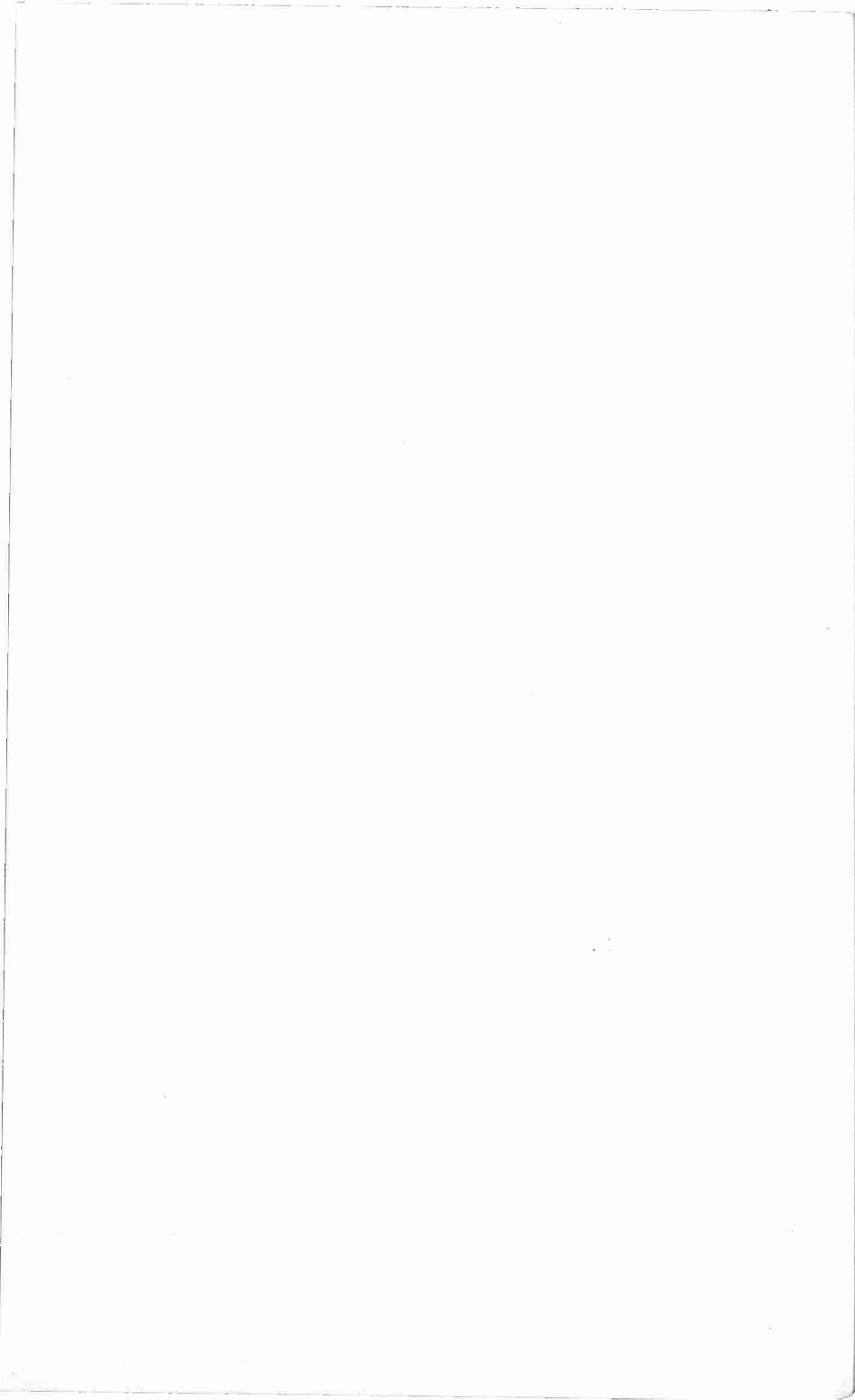
emeritaat in 1993 is hij actief gebleven op het veterinaire-bestuurlijke vlak. Op internationaal niveau — hij is nog steeds lid van het Education Committee van de European Association of Establishment for Veterinary Education en houdt zich bezig met 'site visits' en bestuurlijke zaken zoals de evaluaties van Europese dierenartsdiploma's en de vernieuwing van veterinaire curricula — en ook op nationaal niveau — hij is voorzitter van de Raad voor Dierenaangelegenheden en tijdens de varkenspestcrisis in '97-'98 was hij tevens voorzitter van de Commissie van Toezicht die moest toezien op de zorgvuldige behandeling van alle betrokken dieren. Dit is slechts een heel kleine greep uit zijn vroegere en huidige bestuurlijke functies. Het is duidelijk dat we hier te maken hebben met een bestuurder pur sang die, zoals hij zelf verklaarde, altijd mateloos aangetrokken werd door het vormgeven van iets totaal nieuws, en wiens lust en leven het is om met steeds weer nieuwe mensen uit de meest wonderlijke hoeken van deze universiteit iets nieuws van de grond te tillen.

Hoewel hij in een latere fase aan de Universiteit Utrecht zijn aandacht voornamelijk verlegde naar het bestuurlijke vlak, werden ook diverse onderzoekslijnen onder zijn inspirerende leiding opgezet en uitgebouwd. Ik wil proberen uit te leggen op welk vlak zijn liefde voor de biochemie vooral lag, want dat is ook het onderwerp van zijn lezing.

Na zijn studie scheikunde aan de Universiteit van Amsterdam promoveerde hij bij een van de 'godfathers' van de biochemie in Nederland, professor E.C. Slater. Hij deed daar onderzoek aan de energievoorziening van de vleugelspieren van de huisvlieg. Dat lijkt een zeer specialistisch onderwerp, maar zoals hij in zijn lezing zal uitleggen, de wijze van energievoorziening is eigenlijk iets universeels die bij alle levens wezens op vergelijkbare wijze plaatsvindt en die je dus heel goed kunt bestuderen aan simpele modelsystemen. Tijdens zijn actieve loopbaan als onderzoeker werden op het Laboratorium voor Veterinaire Biochemie dan ook allerlei aspecten van die energievoorziening onderzocht. Toen hij in 1981 decaan werd, heeft hij het grootste gedeelte van het onderzoek overgedragen, maar één onderwerp dat zijn bijzondere belangstelling had, bleef hij actief begeleiden

en dat was de biochemie van parasieten. Dit onderwerp was rechtstreeks voortgekomen uit zijn belangstelling voor de energievoorziening van levende organismen en vormde sinds het begin van de zeventiger jaren één van de lijnen van het onderzoek van de vakgroep. De biochemie van parasieten wordt nog steeds zeer actief bestudeerd op ons laboratorium, enerzijds omdat het ons veel kan leren over algemene biologische en biochemische principes en anderzijds omdat parasieten wereldwijd nog steeds de grootste bedreiging vormen voor de gezondheid van mens en dier. De ontwikkeling van vaccins tegen parasieten blijkt zeer problematisch te zijn en verder ontstaat er steeds meer resistentie tegen de bestaande chemotherapeutica. Daarom zijn dringend nieuwe geneesmiddelen tegen parasieten nodig en het soort onderzoek dat onder leiding van professor Van den Bergh begonnen is en nog steeds voortgang vindt, is dan ook mede gericht op het vinden van goede aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen.

Parasieten blijken een aantal unieke manieren te hebben om bepaalde biochemische problemen op te lossen en het meest opvallend is dat zij uitstekend blijken te kunnen overleven zonder zuurstof. Dat verklaart zijn keus voor het onderwerp van zijn lezing: *Overleven zonder zuurstof*, waarin hij dit verschijnsel in een algemene biologische context zal plaatsen.



Overleven zonder zuurstof

S.G. van den Bergh

Historie

Het verhaal over het verband tussen leven en zuurstof kan je op elk moment in de geschiedenis laten beginnen. Zolang er mensen op aarde zijn geweest, zijn er mensen gestikt bij gebrek aan zuurstof. Wat dat betreft is 'overleven zonder zuurstof' een tijdloos streven.

Zoals we straks zullen zien, zouden we het verhaal bij de oude Egyptenaren kunnen beginnen. Maar ik begin liever bij *Leonardo da Vinci* (1452-1519), want dan zijn we een beetje op bekend terrein. *Leonardo* was misschien wel de laatste 'uomo universale', een universeel genie, een kunstenaar in vele kunstvormen en een wetenschapper op alle toen bekende terreinen van wetenschap. Hij zag nieuwe verbanden en trok daaruit originele conclusies. Zo zag hij een verband tussen het feit dat een muis, die onder een glazen stolp wordt afgesloten van de lucht, na enige tijd dood gaat en het feit dat een brandende kaars onder diezelfde omstandigheden na enige tijd uitdooft. Uit die twee feiten concludeerde hij dat levende wezens hun voedsel blijkbaar verbranden en dat zij, als die verbranding onmogelijk wordt gemaakt, dood gaan.

Leonardo heeft nooit iets ondernomen ter verbreiding van zijn ideeën. Hij liet bij zijn dood eindeloos veel losse bladen achter, waarop zonder enige ordening de meest uiteenlopende notities en figuren stonden. Pas in 1600 werden deze verzameld en uitgegeven onder de titel *Codex Atlanticus*.

Uiteindelijk heeft *Jan Baptist van Helmont* (1579-1644), een Vlaamse arts en chemicus, ruim honderd jaar na *Leonardo's* dood diens ideeën over verbranding weer opgepakt. Hij postuleerde dat bij verbranding de lucht 'bederft', zonder overigens de aard van dat bederf nader toe te lichten. Toch heeft dit idee van ongeveer 1640 tot 1770 het denken over dit onderwerp beheerst.

Zo probeerde *Joseph Priestley* (1733-1804), een Engelse theoloog en chemicus, op allerlei manieren de volgens *Van Helmont* 'bedorven' lucht weer te 'herstellen'. Hij liet tenslotte zien, dat de aanwezigheid van een groene plant onder dezelfde stolp, waarmee de muis van de lucht wordt afgesloten, ertoe leidt dat de muis in leven blijft. De groene plant kan dus de lucht 'herstellen', die door de verbranding van voedsel werd 'bedorven'.

De Nederlandse arts en natuuronderzoeker *Johannes Ingen Housz* (1730-1790) toonde vervolgens aan dat de plant de lucht alleen kan 'herstellen' als er licht op de plant valt. In het donker kan de plant de muis niet in leven houden. Hij trok daaruit de juiste conclusie: als de verbranding van voedsel in de muis een energieleverend proces is, dan moet het omgekeerde proces in de plant energie kosten, die geleverd wordt door het licht. *Ingen Housz* werd daarmee de ontdekker van de 'fotosynthese': planten kunnen lichtenergie opvangen en daardoor groeien en voedselreserves opbouwen.¹ Daarom zien we tegenwoordig 's nachts in het Westland (en in het 'groene hart') de fel verlichte kassen, want hoe meer licht er op de plant valt, hoe sneller deze groeit.

De eerder genoemde *Priestley* toonde tenslotte rond 1770 aan dat het 'bederf' van de lucht bij verbranding veroorzaakt wordt doordat een bepaald bestanddeel van de lucht opgebruikt raakt. Na het uitdoven van de kaars bleek het volume van de lucht (bij gelijke druk) met 6% te zijn afgenomen. Hij noemde dit verbruikte bestanddeel, dat dus 6% van de lucht zou uitmaken (zie echter later), 'zuurstof' en concludeerde dat op aarde een 'zuurstofcyclus' voorkomt: bij verbranding (ook van het

¹ De belangrijkste door planten gemaakte voedselreserve is het zetmeel, dat mensen tot zich nemen in granen, rijst, aardappelen en peulvruchten.

voedsel in mensen en dieren) wordt zuurstof gebruikt, terwijl planten zuurstof maken als ze belicht worden.

In 1774 reisde *Priestley* naar Parijs, waar hij kennis maakte met de beroemde Franse chemicus *Antoine Laurent Lavoisier* (1743-1794), met wie hij zijn 'ontdekking' van de zuurstof besprak. *Lavoisier* vertaalde de ideeën van *Priestley* in chemische termen. Verbranding is een chemische reactie met de zuurstof uit de lucht. De zuurstof verbrandt de voedingsstoffen en het kaarsvet, of geschreven als chemische reacties:

(1) voedingsstoffen + zuurstof \rightarrow koolzuur + water + energie;

(2) kaarsvet + zuurstof \rightarrow koolzuur + water + energie.

In belichte planten gebeurt precies het omgekeerde:

(3) koolzuur + water + energie \rightarrow zuurstof + voedingsstoffen (zie voetnoot 1).

Naast de zuurstofcyclus van *Priestley* vindt er dus volgens *Lavoisier* op aarde ook een koolzuurcyclus plaats en wel in tegengestelde richting: koolzuur wordt uitgedemd door mensen en dieren (reactie 1) en het komt vrij bij verbranding (reactie 2), terwijl het wordt opgenomen en verbruikt door belichte planten (reactie 3).²

Lavoisier heeft *Priestley* overigens ook gewezen op een fout in zijn berekeningen. Zoals uit reactie 2 blijkt, neemt verbranding van kaarsvet niet alleen zuurstof weg, maar produceert het tegelijkertijd een ander gas, namelijk koolzuur. Voor elke liter zuurstof die verbruikt wordt, wordt 0,7 liter koolzuur gevormd.

² Koolzuur wordt tegenwoordig gerekend tot de 'broeikasgassen', waarvan de uitstoot beperkt moet worden door vermindering van alle verbrandingsprocessen (reactie 2). Bij internationale milieuverdragen maken landen afspraken over de vermindering van de uitstoot van koolzuur, maar landen met uitgestrekte wouden (bijvoorbeeld Canada) betogen dat zij door hun plantengroei (reactie 3) al voldoende bijdragen aan de vermindering van het koolzuur in de atmosfeer. Een positieve ontwikkeling in eigen land is dat sommige industrieën hun koolzuur via speciale pijpleidingen afvoeren naar plantenkassen.

Priestley had dus het zuurstofgehalte van de lucht onderschat, dat niet 6%, maar 20% bedraagt.³

In 1794 eindigde het leven van *Lavoisier* onder de guillotine, omdat hij onder de monarchie algemeen pachter der belastingen was geweest. De rechter die het doodvonnis uitsprak, gaf daarbij te kennen dat de Republiek geen behoefte had aan wetenschappers. Heel anders verging het *Priestley*. Deze moest in 1791 Engeland verlaten vanwege zijn sympathieën voor de Franse revolutie en werd in 1792 door de Nationale Conventie benoemd tot erestaatsburger van Frankrijk.

Tot slot van deze historische inleiding noem ik de Duitse fysioloog *Eduard Friedrich Wilhelm Pflüger* (1829-1910). Men wist in zijn tijd dat de zuurstof uit de lucht door de ademhaling in de longen komt en aldaar in het bloed wordt opgenomen. *Pflüger* toonde echter in 1872 aan, dat de verbranding van voedingsstoffen met behulp van zuurstof niet alleen plaats vindt in het bloed en de longen, maar in de cellen van alle weefsels. In alle levende cellen worden voedingsstoffen verbrand ('geoxideerd') tot koolzuur en water (reactie 1), behalve in belichte plantencellen, waarin koolzuur en water worden 'gereduceerd' tot zetmeel en zuurstof (reactie 3).

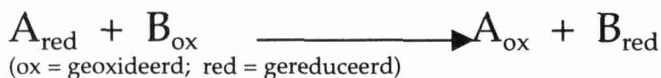
Oxidatie en reductie

We zeggen dat een stof wordt geoxideerd als er elektronen aan worden onttrokken.⁴ Er kunnen daarbij ook nog andere veranderingen in die stof optreden, maar de essentie van oxidatie is het verlies van elektronen. De elektronen die een stof bij oxidatie verliest, worden er aan onttrokken door een andere stof, die de elektronen onmiddellijk opneemt. Die andere stof wordt door het opnemen van de elektronen gereduceerd. Aangezien elektronen nooit vrij voorkomen, zijn oxidatie en reductie altijd

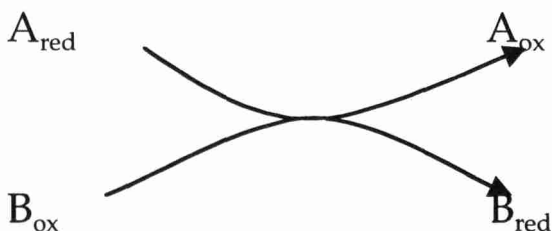
³ Een pikante bijzonderheid is, dat *Priestley* het hele effect niet zou hebben waargenomen als hij hout had verbrand in plaats van kaarsvet. Bij houtverbranding wordt evenveel koolzuur gevormd als er zuurstof wordt verbruikt.

⁴ Elektronen zijn kleine onderdeeljes van de atomen, waaruit elke stof is opgebouwd.

gekoppelde processen. We zeggen dat de stof A wordt geoxideerd door de stof B als de stof B elektronen onttrekt aan de stof A en ze zelf opneemt, maar we kunnen ook zeggen dat de stof B wordt gereduceerd door de stof A. Chemici schrijven deze overdracht van elektronen van de stof A naar de stof B als volgt:



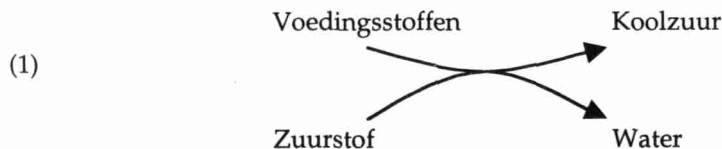
terwijl biochemici dezelfde reactie meestal als volgt schrijven:



De reactie verloopt naar rechts (B oxideert A), omdat de stof B onder de gegeven omstandigheden de elektronen sterker naar zich toetrekt dan de stof A. Onder andere omstandigheden kan echter de stof A ook de stof B oxideren en de reactie dus naar links verlopen.

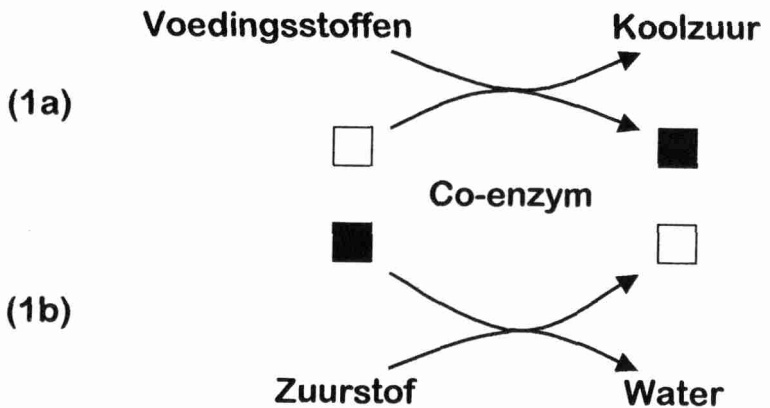
Verbranding van voedingsstoffen in de cel

Biochemici zullen reactie 1 (zie pagina 9) dus in eerste instantie als volgt schrijven:



De voedingsstoffen worden geoxideerd tot koolzuur; de zuurstof wordt gereduceerd tot water. In werkelijkheid verloopt de oxidatie van voedingsstoffen echter veel ingewikkelder dan uit deze simpele weergave zou blijken.

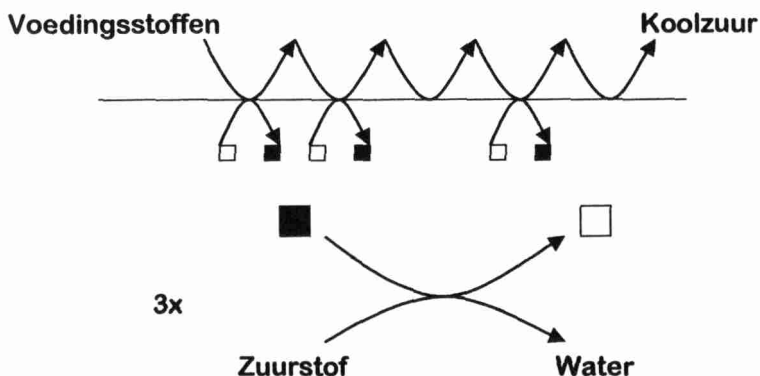
In de eerste plaats reageren de voedingsstoffen in de cel nooit rechtstreeks met zuurstof. Er wordt altijd een hulpstof tussengeschakeld: een zogenaamd 'co-enzym' (zie afbeelding 1). De voedingsstof wordt geoxideerd door het co-enzym, dat daarbij gereduceerd wordt (reactie 1a). Vervolgens wordt in reactie 1b het gereduceerde co-enzym weer geoxideerd door zuurstof. De som van deze twee reacties 1a en 1b is weer precies gelijk aan reactie 1.



Afbeelding 1

De rol van het co-enzym in de oxidatie van voedingsstoffen in de cel. Het co-enzym is weergegeven als een vierkantje: wit is geoxideerd; zwart is gereduceerd. Reactie 1a: de oxidatie van voedingsstof door het geoxideerde co-enzym. Reactie 1b: de oxidatie van het gereduceerde co-enzym door zuurstof.

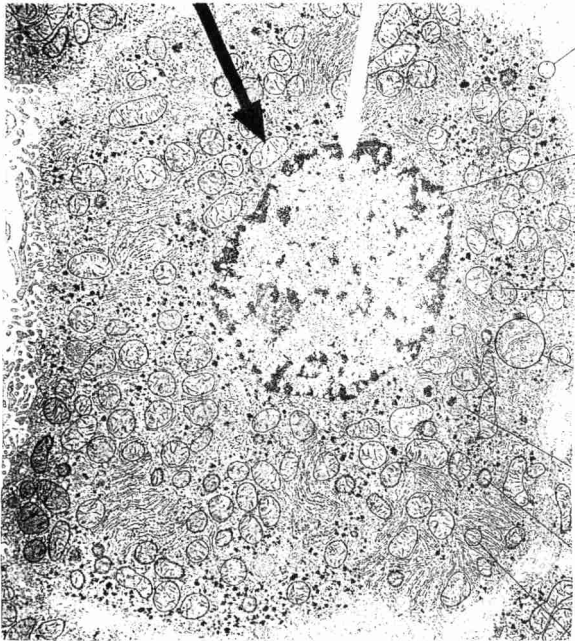
Een tweede complicatie is dat voedingsstoffen nooit rechtstreeks tot koolzuur worden afgebroken. Een dergelijk afbraakproces gebeurt altijd in een aantal kleine stapjes (zie afbeelding 2).



Afbeelding 2

Voedingsstoffen worden in een aantal (hier 5) kleine stapjes afgebroken tot koolzuur. Hieronder kunnen zich één of meer (hier 3) oxidatiestappen bevinden, waarin een co-enzym gereduceerd wordt. Al deze gereduceerde co-enzymen moeten dan weer door zuurstof geoxideerd worden, alvorens het totale proces voortgang kan vinden. De witte en zwarte vierkantjes stellen respectievelijk geoxideerd en gereduceerd co-enzym voor.

De derde complicatie wordt gevormd door het feit dat de inhoud van de cel geen homogene massa is. In de cel zijn talrijke structuren aanwezig (zie *afbeelding 3*), waarvan vele omgeven zijn door membranen, die maar beperkt doorlaatbaar zijn. Wij zijn speciaal geïnteresseerd in de mitochondriën, bolvormige lichaampjes met een diameter van ongeveer 1μ .⁵ Er zijn er ruwweg duizend in elke cel.

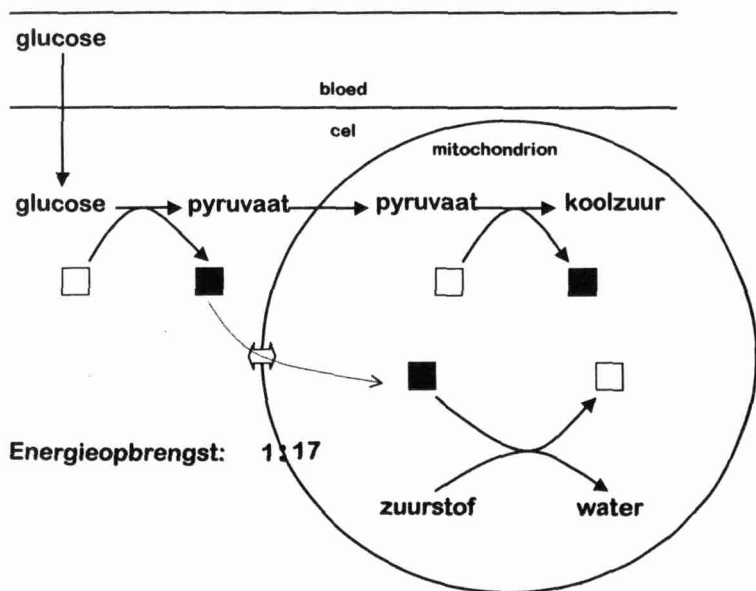


Afbeelding 3

Electronenmicroscopische opname van een rattenlevercel. De diameter van de cel is ongeveer 20μ . Cellen zijn dus niet met het blote oog waarneembaar. De witte pijl wijst naar de celkern. Verder zijn talloze min of meer bolvormige lichaampjes aanwezig, maar ook losse membraanvormige structuren. De zwarte pijl wijst naar een mitochondrion.

⁵ $1 \mu = 1 \text{ micron} = \text{een duizendste millimeter.}$

In het schema van *afbeelding 4* zijn drie door membranen gescheiden compartimenten weergegeven. In de eerste plaats de bloedbaan, waarlangs voedingsstoffen en zuurstof naar de cel worden aangevoerd en waarlangs het in de cel gevormde koolzuur naar de longen wordt afgevoerd. In de tweede plaats het vloeibare deel van de celinhoud, het zogenaamde 'celsap', en in de derde plaats één mitochondrion (als vertegenwoordiger van alle in de cel aanwezige mitochondriën).



Afbeelding 4

De oxidatie van glucose door zuurstof, zoals die binnen de cel in twee compartimenten verloopt. De witte en zwarte vierkantes stellen respectievelijk geoxideerd en gereduceerd co-enzym voor. In de wand van de mitochondriën is een speciaal mechanisme aanwezig om gereduceerd co-enzym naar binnen te transporteren en geoxideerd co-enzym weer naar buiten.

Het bloed bevat onder andere glucose (bloedsuiker)⁶, één van de belangrijkste voedingsstoffen voor de cel. In het celsap wordt glucose afgebroken tot pyruvaat, een tussenproduct op de weg naar de volledige afbraak tot koolzuur. De afbraak van glucose tot pyruvaat verloopt in een groot aantal stappen, waaronder één oxidatiestap. De verdere afbraak van pyruvaat tot koolzuur vindt plaats in de mitochondriën. Ook dit proces verloopt in een groot aantal stappen, waaronder veel oxidatiestappen. De oxidatie van het gereduceerde co-enzym door zuurstof vindt eveneens plaats in de mitochondriën. Dit geldt niet alleen voor het co-enzym dat in de mitochondriën gereduceerd wordt, maar ook voor het co-enzym, dat in het celsap gereduceerd wordt.

Al het zuurstofverbruik van de cel en verreweg de meeste oxidatiereacties vinden dus plaats in de mitochondriën. Bij de verbranding van glucose tot koolzuur is de energie-opbrengst van de reacties in de mitochondriën zeventien maal groter dan die van de reacties in het celsap. De mitochondriën worden dan ook wel de 'energiecentrales' van de cel genoemd.

Dat de processen binnen de cel aan een vaste plaats gebonden zijn, komt omdat voor alle biochemische omzettingen katalysatoren nodig zijn.⁷ Chemische processen kan men versnellen door de temperatuur, de druk of de zuurgraad te veranderen, maar biochemische reacties spelen zich allemaal af bij 37°C, bij 1 atmosfeer druk en in neutraal medium. Door deze onmogelijkheid om de reactie-omstandigheden aan te passen, verlopen biochemische reacties nooit zonder de hulp van uiterst efficiënte katalysatoren. Deze katalysatoren worden enzymen genoemd (de term 'co-enzym' wordt nu ook begrijpelijker). Het zijn grote eiwitten, die een vaste plaats in de cel hebben en niet van het ene naar het andere compartiment kunnen verhuizen.

⁶ Met de volkse uitspraak 'Mijn vader heeft suiker' wordt bedoeld dat het glucosegehalte van vaders bloed boven een bepaalde waarde is gestegen (suikerziekte, diabetes).

⁷ Katalysatoren zijn stoffen die reacties kunnen versnellen. Soms is de versnelling echter zo groot, dat het lijkt of de katalysator de reactie veroorzaakt.

Enzymkatalyse is zeer specifiek: eigenlijk heeft elke reactie zijn eigen enzym.

Uit *afbeelding 4* kunnen we zien dat de afbraak van glucose volledig tot stilstand komt als er geen zuurstof meer naar de cel wordt getransporteerd. Er is maar zeer weinig co-enzym aanwezig en dat zal spoedig geheel gereduceerd zijn. Alle energieleverende processen staan dan stil en de meeste cellen sterven snel onder dergelijke omstandigheden.

Gistcellen

De Franse chemicus en bacterioloog *Louis Pasteur* (1822-1895) ontdekte dat gistcellen, die in aanwezigheid van zuurstof ('onder aërobe omstandigheden') glucose normaal afbreken tot koolzuur, in afwezigheid van zuurstof ('onder anaërobe omstandigheden') niet sterven, maar glucose omzetten in alcohol. Hij noemde de gistcellen daarom 'facultatief anaëroob' (zonodig zonder zuurstof). Hij toonde ook aan dat de gistcellen in afwezigheid van zuurstof veel meer glucose verbruiken; dit wordt nog altijd het '*Pasteur-effect*' genoemd. *Afbeelding 5* toont hoe dat in zijn werk gaat.

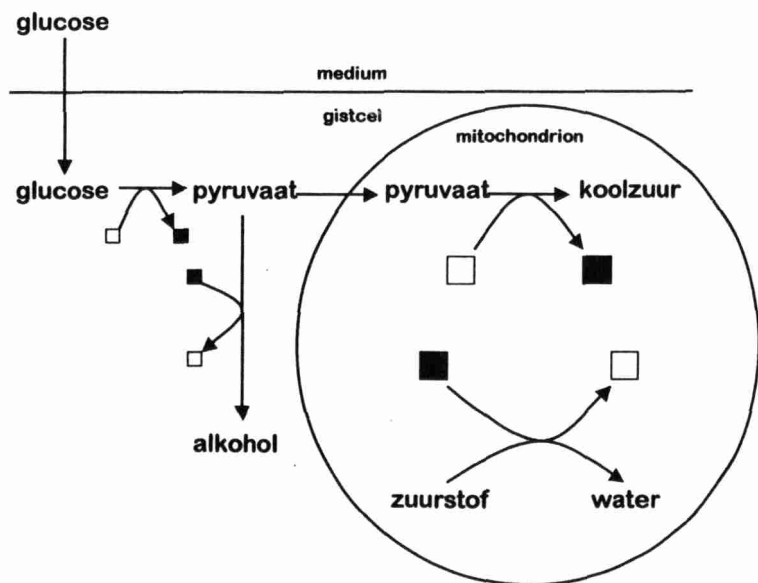
In afwezigheid van zuurstof kan de afbraak van glucose in de gistcel doorgaan, omdat het gereduceerde co-enzym in het cel-sap dan geoxideerd wordt door de reductie van pyruvaat tot alcohol.⁸ De mitochondriën spelen daarbij geen rol. Aangezien aëroob verreweg de meeste energie geleverd wordt door de mitochondriën, zal bij gelijkblijvende energiebehoefte anaëroob veel meer glucose worden afgebroken (*Pasteur-effect*).

Afbraak van stoffen onder anaërobe omstandigheden wordt 'fermentatie' genoemd. 'La fermentation c'est la vie sans l'air', zei *Pasteur*. Fermentatie is alleen mogelijk als er in de cel evenveel oxidaties als reducties kunnen voorkomen. Voor de afbraak van glucose is dat blijkbaar mogelijk, maar voor vet niet.

⁸ In 1980 werd ontdekt dat de cellen van de skeletspieren van goudvissen onder anaërobe omstandigheden, precies zoals gistcellen, alcohol produceren. Goudvissen kunnen gebrek aan zuurstof krijgen als ze diep in de modder kruipen of onder het ijs terechtkomen.

Vet kan door veel soorten cellen wel anaëroob geoxideerd worden, maar fermentatie van vet is onmogelijk.

Fermentatie van glucose door gistcellen is het basisproces van de bierbereiding. De oude Egyptenaren wisten al, dat voor het bereiden van bier de gistcellen goed van de lucht moeten worden afgesloten.



Afbeelding 5

Gistcellen zijn facultatief anaëroob. Zolang er zuurstof aanwezig is, wordt pyruvaat in de mitochondriën geoxideerd tot koolzuur. In afwezigheid van zuurstof wordt pyruvaat in het celsap gereduceerd tot alcohol. De witte en zwarte vierkantjes stellen respectievelijk geoxideerd en gereduceerd co-enzym voor.

Melkzuurvorming

Pyruvaat kan niet alleen tot alcohol, maar ook tot melkzuur gereduceerd worden. Dit is afhankelijk van de plaats waar de elektronen in het pyruvaatmolecuul worden opgenomen. Op welke manier de reductie van pyruvaat in de cel plaats vindt, hangt er van af welk enzym aldaar aanwezig is. In de volgende celtypen leidt de fermentatie van glucose tot de vorming van melkzuur.

(a) Melkzuurbacteriën

Melkzuurbacteriën zijn er voor verantwoordelijk dat melk na enige tijd zuur wordt. Zij zetten de melksuiker (lactose) eerst om in glucose, die zij vervolgens tot melkzuur fermenteren. Zij kunnen de glucose niet tot koolzuur oxideren, omdat hun cellen geen mitochondriën bevatten.

(b) Rode bloedcellen

Rode bloedcellen (erythrocyten) vervoeren in ons bloed de zuurstof van de longen naar alle weefsels. Zij hebben ook geen mitochondriën en kunnen glucose dus alleen fermenteren. Men kan zich afvragen waarom erythrocyten, als enige menselijke cellen, geen mitochondriën hebben. Naar mijn mening zijn de rode bloedcellen de eunuchen van de bloedbaan. Zoals men de eunuchen, die in de harem op de vrouwen van de sultan moesten passen, hun ballen afnam, zo zijn de cellen die in de bloedbaan voor het vervoer van zuurstof moeten zorgen, hun mitochondriën kwijtgeraakt, opdat ze tijdens het vervoer de zuurstof niet zouden kunnen gebruiken.

(c) Spiercellen

Spiercellen hebben wel mitochondriën. Onder normale omstandigheden (in rust) verbranden zij glucose volledig tot koolzuur. Bij een geringe spierinspanning wordt meer zuurstof en glucose uit het bloed opgenomen en verbrand. Bij zware inspanning neemt het gebruik van glucose en zuurstof enorm toe. In een goed getrainde spier kan het zuurstofverbruik tot twintig

maal toenemen.⁹ In minder goed getrainde spieren begint bij zware inspanning melkzuurvorming op te treden, náást de volledige oxidatie van glucose tot koolzuur.¹⁰ Een deel van het gevormde melkzuur lekt uit de spier en wordt door het bloed afgevoerd. Een ander deel hoopt zich op in de spier en deze melkzuurophoping veroorzaakt het verschijnsel dat wij 'spiervermoeidheid' noemen.

Als een mens, na enige tijd zware arbeid te hebben verricht, daarmee ophoudt, staat hij te hijgen. De spierarbeid is weliswaar afgelopen, maar er is blijkbaar nog veel zuurstof nodig. Men zegt dat het lichaam een 'zuurstofschuld' heeft opgelopen. Het in de spier gevormde melkzuur wordt in de lever terugomgezet in glucose en dat kost veel energie; dus is er tijdelijk nog veel extra zuurstof nodig.

Er zijn dus dierlijke cellen (bijvoorbeeld erythrocyten) die helemaal zonder zuurstof kunnen en er zijn dierlijke weefsels (bijvoorbeeld spieren) die tijdelijk zonder zuurstof kunnen. Wij waren geïnteresseerd in de vraag of er ook dieren zijn die in hun geheel zonder zuurstof kunnen. De bekendste voorbeelden hiervan zijn de oesters en de mosselen. Bij eb en vloed liggen zij beurtelings op het droge en onder water. Op het droge sluiten zij hun schelpen volledig en gebruiken zij geen zuurstof. Zo zijn er meer voorbeelden van dieren die tijdelijk zonder zuurstof kunnen. Maar wij wilden dieren onderzoeken die permanent zonder zuurstof konden leven. En zo kwamen wij terecht bij de leverbot, een diertje dat jarenlang leeft in een omgeving waar helemaal geen zuurstof is.

⁹ Training van spieren heeft twee effecten: de spiermassa neemt toe (bodybuilding) en de zuurstoftoevoer wordt verbeterd door een betere doorbloeding van de spier.

¹⁰ Sommige mensen betreuren het dat onze spieren bij inspanning geen alcohol gaan produceren, zoals de skeletspieren van goudvissen (zie voetnoot 8).

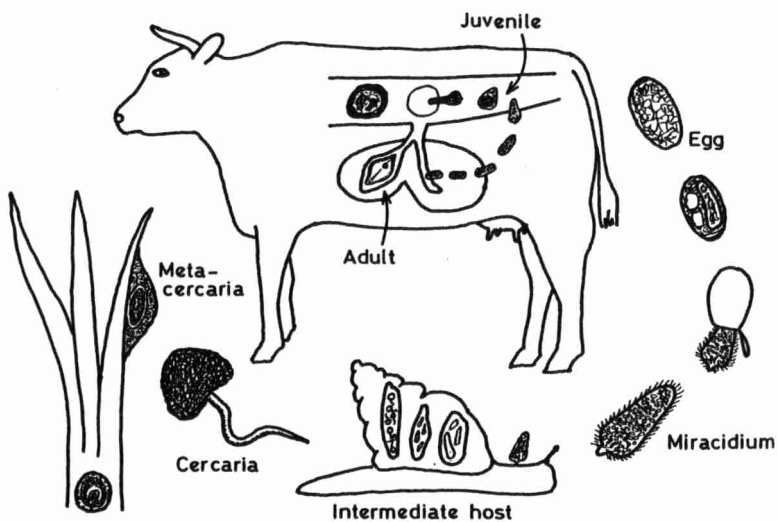
De leverbot

De leverbot (*Fasciola hepatica*) is een platworm, behorend tot de klasse der Trematoden, die als parasiet leeft in de galgangen van de lever van een geïnfecteerd dier, meestal een herkauwer. De volwassen leverbot is ongeveer 25 mm lang, 13 mm breed en heel plat (zie *afbeelding 6*). Het enige opvallende aan de buitenkant is de aanwezigheid van twee zuignappen (goed te zien op *afbeelding 9*), waarmee de leverbot zich vastzuigt aan de wand van de galgang. De leverbot is een hermafrodit; er zijn dus geen mannelijke en vrouwelijke exemplaren.



Afbeelding 6

Enkele volwassen leverbotten rond een Duits muntstuk (2 Pfennig), dat ongeveer even groot is als een muntstuk van 5 eurocent.



Afbeelding 7

De levenscyclus van de leverbot. De verschillende stadia zijn niet op dezelfde schaal getekend.

Er zijn streken in Nederland, waar in vochtige tijden tot 40% van alle buiten lopende koeien met leverbot blijken te zijn besmet.¹¹ De schade welke in ons land aan de veestapel wordt aangericht door de leverbot, wordt geschat op gemiddeld 90 miljoen Euro per jaar.¹² Wetenschappelijk onderzoek aan de leverbot mag dus alleszins veterinair relevant worden genoemd, hetgeen voor een onderzoeksgroep in één van de basisvakken van de Faculteit der Diergeneeskunde altijd een groot voordeel is.

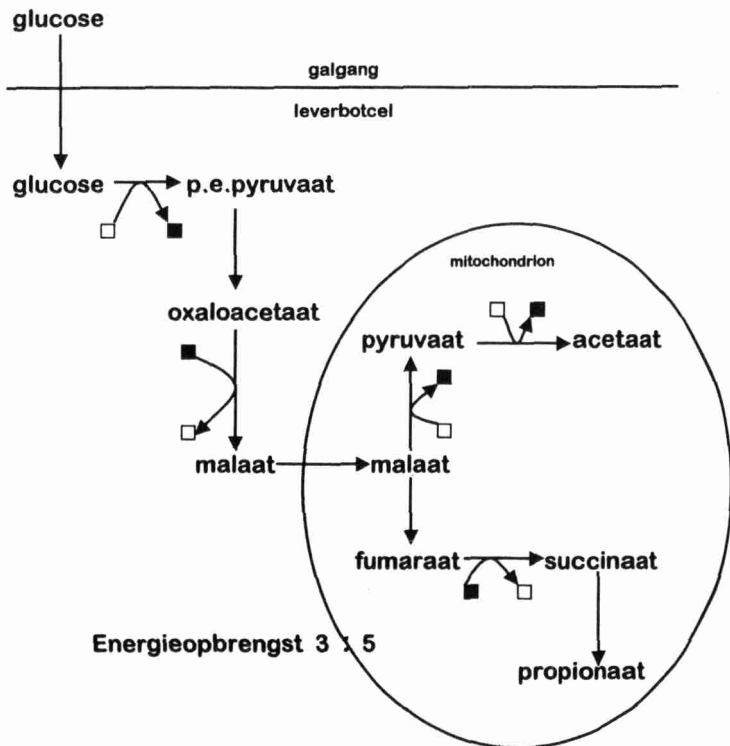
De leverbot heeft een merkwaardige levenscyclus (*afbeelding 7*). De volwassen leverbot leeft in de galgangen van de lever van een grasetend dier. Hij produceert daar tot 25.000 eieren per dag en hij kan dat jarenlang volhouden. De eieren bereiken met de gal de darm en worden vervolgens met de feces uitgescheiden. Uit het ei komt een miracidium. Dit vrijlevende stadium leeft maar enkele uren en moet in die tijd een nieuwe gastheer zien te vinden, de amfibische zoetwaterslak *Lymnea truncatula*.

In de slak ontwikkelt en vermenigvuldigt het miracidium zich via een aantal tussenstadia (sporocysten en rediën) tot cercariën. Deze verlaten de slak en vormen dus een tweede vrijlevend stadium. Zij zetten zich op het gras vast als metacercariën. Deze komen aldus terecht in het spijsverteringskanaal van een graseter. In de dunne darm komen juveniele leverbotten uit de metacercariën. Deze boren zich door de darmwand, verplaatsen zich door de buikholte en bereiken enkele dagen na de infectie de lever. Zij trekken enkele weken door het leverweefsel alvorens ze in de galgangen terechtkomen, waar ze volwassen worden en aldus de levenscyclus sluiten.¹³

¹¹ De waarneembare symptomen zijn spijsverteringsstoornissen, koorts en bloedarmoede.

¹² Behalve door de dood van dieren, wordt deze schade veroorzaakt door een verminderde productie van vlees, melk en wol en door een verminderde vruchtbaarheid.

¹³ Dieren kunnen uiteindelijk sterven aan een leverbotinfectie door de grote hoeveelheid littekenweefsel in de lever, dat veroorzaakt wordt door de juvenielen, die zich een weg vreten door het leverweefsel.



Afbeelding 8

Fermentatie van glucose in de cellen van de volwassen leverbot. P.e.pyruvaat: fosfo-enol-pyruvaat. De witte en zwarte vierkantjes stellen respectievelijk geoxideerd en gereduceerd co-enzym voor.

Zoals vrijwel alle parasieten, heeft de leverbot dus een levenscyclus met twee gastheren. Er vindt dus nooit een rechtstreekse besmetting van koe naar koe plaats. Als tussengastheer kan uitsluitend de genoemde slak optreden. Het verspreidingsgebied van de leverbot is dus gekoppeld aan dat van de slak. *Distomatose* (leverbotziekte) komt daarom mondiaal vooral voor in vochtige waterrijke gebieden. Natuurlijke eindgastheren zijn vooral koeien en schapen, maar in het laboratorium is het ook mogelijk ratten, muizen en konijnen met metacercariën te besmetten. Mensen raken ook wel eens besmet, meestal door het eten van waterkers.

Voor ons onderzoek haalden we volwassen leverbotten uit afgekeurde koeien- en schapenlevers op het slachthuis. Een nadeel van het biochemische leverbotonderzoek is dat deze diertjes te klein zijn om er bepaalde organen of specifieke weefsels uit te isoleren. We waren dus gedwongen om ze in hun geheel te onderzoeken, zonder de bijdragen van afzonderlijke organen of weefsels te kunnen vaststellen.

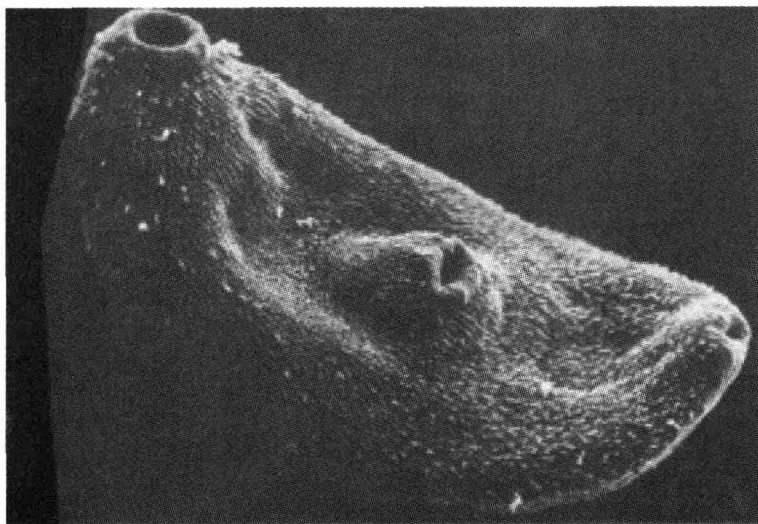
In de gal bevindt zich geen zuurstof. Wij begrepen dus dat de volwassen leverbot in de galgang glucose zou moeten fermenteren. Wij zagen echter voor het eerst dat de mitochondriën een belangrijke rol in die fermentatie spelen (*afbeelding 8*).

In het celsap wordt glucose afgebroken tot malaat. Deze vorming van malaat is volledig gelijkwaardig aan de vorming van alcohol of melkzuur in andere celtypen. Malaat is echter geen eindproduct van de glucoseafbraak; het wordt in de mitochondriën verder omgezet, maar door de afwezigheid van zuurstof kan het niet simpel worden geoxideerd tot koolzuur. In de anaërobe mitochondriën van de volwassen leverbot vindt een 'dismutatie' van malaat plaats: een deel wordt geoxideerd tot acetaat, een ander deel wordt gereduceerd tot propionaat. Omdat er in de vorming van acetaat twee oxidatiestappen voorkomen en in de vorming van propionaat maar één reductiestap, moet er tweemaal zoveel propionaat gevormd worden als acetaat.

Voor ons, die opgegroeid zijn en vertrouwd waren met mitochondriën als krachtcentrales, die op zuurstof liepen, was het een bijzondere verrassing om in de volwassen leverbot mi-

tochondriën aan te treffen die anaëroob functioneren en toch energie leveren. De verdere verwerking van malaat in de mitochondriën vergroot de energieopbrengst van de glucoseafbraak bijna drievoudig.

Dat de volwassen leverbot in de galgang (in afwezigheid van zuurstof) glucose fermenteert, verbaasde ons niet. Merkwaaarderiger was dat, als wij de volwassen leverbot in het laboratorium onderzochten in aanwezigheid van zuurstof, precies dezelfde anaërobe productie van propionaat en acetaat optrad. Blijkbaar kan de volwassen leverbot geen zuurstof gebruiken. Heeft hij die mogelijkheid verloren of heeft hij die nooit gehad? Om een antwoord op die vraag te vinden, onderzochten wij de juveniele leverbot (*afbeelding 9*).



Afbeelding 9

Een juveniele leverbot, zoals deze uit een metacercarie tevoorschijn komt, is met het blote oog niet zichtbaar, maar wel in deze scanning electronenmicroscopische opname. Midden op de buik zit de voornaamste zuignap (vasthechtingsorgaan). Aan beide uiteinden ziet men de in- en uitgang van het spijsverteringskanaal, met een tweede zuignap rond de mondopening.

We ontwikkelden een methode om in het laboratorium op grote schaal juveniele leverbotten tevoorschijn te laten komen uit metacercariën.¹⁴ Deze juveniele leverbotten bleken glucose volledig aëroob tot koolzuur te kunnen afbreken. In afwezigheid van zuurstof produceerden ze echter propionaat en acetaat in de verhouding 2:1. Ze waren dus al volledig voorbereid op het latere anaërobe functioneren. En daarmee kwamen we aan de vraag: wanneer en hoe verliest de leverbot de mogelijkheid van aërobe glucose-afbraak tijdens het uitgroeien van het juveniele tot het volwassen stadium?

Dit hebben we onderzocht door ratten te infecteren met metacercariën. Uit de levers van die ratten konden we dan vervolgens leverbotjes van bekende leeftijd isoleren. Die leverbotjes bleken bij het ouder worden hun glucose steeds anaërober af te breken; de koolzuurproductie nam af en de productie van propionaat en acetaat nam toe, terwijl toch steeds voldoende zuurstof aanwezig was. De jonge leverbotten verliezen dus reeds langzaam hun vermogen om zuurstof te gebruiken terwijl ze nog door het zuurstofrijke leverweefsel kruipen. Zelfs op het moment dat ze in de zuurstofloze galgang terechtkomen, zijn ze nog niet hun gehele aërobe capaciteit kwijt. De verklaring hiervoor was ons niet direct duidelijk, maar allengs realiseerden wij ons dat de leverbot geen ademhalingssysteem (longen) en geen circulatiesysteem (bloedsomloop) heeft. De enige manier waarop zuurstof de weefsels van de leverbot kan bereiken is dus door diffusie, maar deze is zo traag dat ze beperkt blijft tot een dunne buitenlaag van de leverbot. Dat dunne buitenlaagje is dik genoeg om de microscopisch kleine juveniele leverbot geheel van zuurstof te kunnen voorzien, maar naarmate de leverbot groeit wordt die aërobe buitenlaag relatief steeds kleiner. We hebben daar wat aan gerekend en gemeten en konden inderdaad aantonen (a) dat de koolzuurproductie van de groeiende leverbot evenredig toeneemt met zijn buitenoppervlak en

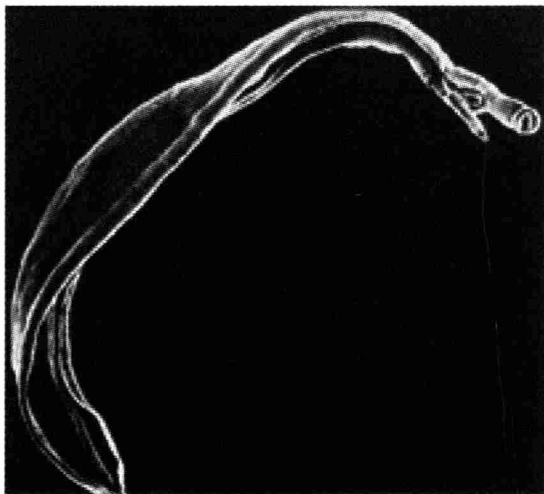
¹⁴ De metacercariën werden ons ter beschikking gesteld door de afdeling Parasitologie van het Centraal Diergeneeskundig Instituut (C.D.I.) te Lelystad.

(b) dat bij de volwassen leverbot de aërobe buitenlaag minder dan 1% van het totale volume omvat.

Samenvattend kunnen we dus zeggen, dat de leverbot toegerust moet zijn voor anaërobe energieproductie, omdat hij uiteindelijk in een zuurstofloze omgeving moet leven én omdat zijn eigen afmetingen een toevoer van zuurstof naar zijn weefsels verhinderen. Het werd dus interessant om eens een andere parasiet te onderzoeken, die in een zuurstofrijke omgeving leeft en die veel kleiner is dan de leverbot.

De schistosoom

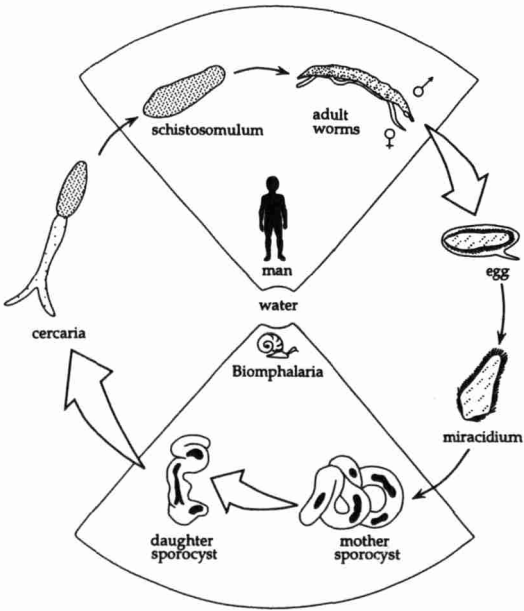
De schistosoom (*Schistosoma mansoni*) behoort tot dezelfde klasse (Trematoden) als de leverbot. In tegenstelling tot vrijwel alle andere parasitaire wormen, is de volwassen schistosoom geen hermafrodit [schistosoom = gescheiden lichamen (Grieks)]. Het vrouwtje ligt in een huidplooi van het mannetje in een permanente copulatie (afbeelding 10).



Afbeelding 10

Een schistosomenpaartje. Het vrouwtje is over haar volle lengte omgeven door een huidplooi van het mannetje. Vlakbij de kop van het mannetje zien we nog net haar kopje uitsteken.

De volwassen schistosomen leven in de bloedvaten van de mens die rond de darmen en rond de blaas liggen. Over de hele wereld zijn ongeveer tweehonderd miljoen mensen met schistosomen besmet. Schistosomen veroorzaken wereldwijd een half tot één miljoen doden per jaar. Evenals de leverbot, heeft het volwassen mannetje twee zuignappen, waarvan één rond de mondopening, om zich vast te zuigen aan de wand van het bloedvat. Ook de schistosoom heeft een levenscyclus met afwisselend vrijlevende en parasitaire stadia en met twee gastheren (afbeelding 11). De levensduur van een volwassen schistosomenpaartje kan oplopen tot vijftig jaar, gedurende welke tijd het vrouwtje dagelijks enkele honderden eieren legt.



Afbeelding 11

De levenscyclus van de schistosoom. De verschillende stadia zijn niet op dezelfde schaal getekend. De lengte van een miracidium is 0,1 mm, van een cercarie 0,2 mm en van een volwassen mannetje 8-10 mm.

De eieren boren zich door de wand van het bloedvat en door de wand van darm of blaas en worden vervolgens met de feces of met de urine uitgescheiden.¹⁵ Uit het ei komt een miracidium, dat binnen twaalf uur een specifieke tussengastheer moet infecteren, de zoetwaterslak *Biomphalaria glabrata*. In de slak vindt vermenigvuldiging plaats via een aantal stadia, waarna de vrijlevende cercarie uit de slak tevoorschijn komt en op zoek gaat naar een eindgastheer van het menselijke ras. Na enige omzwervingen in het menselijk lichaam (huid, longen, lever, poortader), komen de schistosomen dan uiteindelijk in de mesenterische venen terecht.

Aangezien de *Biomphalaria* alleen in een tropisch klimaat leeft, is de ziekte ('bilharzia') ook tot tropische streken beperkt. De slak en de cercarie leven in zoet oppervlaktewater en de mens wordt besmet als hij met zijn blote huid in dat water komt. In Afrikaanse landen heeft de aanleg van irrigatiekanalen, waarin veel kinderen gingen spelen, vaak geleid tot een explosie van bilharzia.

De resultaten van ons onderzoek aan de schistosoom kunnen in het kort als volgt worden samengevat:

- (a) de volwassen schistosoom breekt de aanwezige glucose geheel anaëroob af tot melkzuur, ook in aanwezigheid van zuurstof;
- (b) hetzelfde geldt voor het schistosomulum, het jongste stadium in de eindgastheer;
- (c) de cercarie, het vrijlevende stadium in het water dat de mens infecteert, breekt zijn glucosevoorraad volledig aëroob af tot koolzuur. Het ziet er dus naar uit, dat de overgang van een aërobe naar een anaërobe glucoseafbraak zeer plotseling plaatsvindt op het moment dat de parasiet het menselijk lichaam binnenkomt.

Nader biochemisch onderzoek bracht tenslotte aan het licht, dat in alle drie de stadia (volwassen, schistosomulum en cercarie)

¹⁵ De schade voor de mens ontstaat doordat veel eieren bij het passeren van de darm- of blaaswand door het immuunsysteem worden opgemerkt en ingekapseld. De resulterende granuloma's kunnen leiden tot fibrose, die uiteindelijk tot de dood kan leiden.

dezelfde regulering optreedt, namelijk dat de aanwezigheid van externe glucose er toe leidt dat het anaëroob wordt afgebroken, terwijl in afwezigheid van externe glucose de aanwezige glucosevoorraad aëroob wordt verbrand.¹⁶ In de levenscyclus van de schistosoom betekent dit dus, dat de vrijlevende stadia zuinig moeten zijn met hun opgeslagen voedselvoorraad en deze dus efficiënt (aëroob) afbreken, terwijl de parasitaire stadia in hun gastheren voldoende externe glucose aantreffen om zich een inefficiënte (anaërobe) afbraak te kunnen permitteren.

Een vergelijkbaar verhaal geldt eigenlijk voor alle parasitaire wormen die door ons of door anderen zijn onderzocht.¹⁷ Steeds blijken de vrijlevende stadia aëroob en de parasitaire stadia anaëroob te reageren. Alleen het mechanisme, waarmee de overgangen worden bewerkstelligd, blijkt steeds anders te zijn.

¹⁶ Het mechanisme van de reversibele overschakeling door externe glucose van een aërobe naar een anaërobe stofwisseling en terug is inmiddels ook opgehelderd, maar valt buiten het kader van dit verhaal.

¹⁷ In ons laboratorium werd het hier beschreven onderzoek verricht door de promovendi F. van Vugt (1973-1977), A.G.M. Tielens (1977-1982), B.E.P. van Oordt (1982-1987) en A.M.C. Horemans (1988-1993).

In de reeks Grijze Wijzen verschenen tot nu toe:

F. van der Blij

Het weten van wetenschap

Oktober 2000, ISBN: 90-72145-37-2

H.W. von der Dunk

Van maakbare samenleving naar maakbare mens?

Oktober 2000, ISBN: 90-72145-36-4

D. de Wied

Over van alles en nog wat

Oktober 2000, ISBN: 90-72145-38-0

C. de Jager

Van planeten, sterren en heelallen

Maart 2001, ISBN: 90-393-2694-0

Johanna Maria van Winter

*Zorg voor de zieken en strijd voor het geloof: de Johannieten en
Maltezers in de Middeleeuwen en het begin van de Nieuwe Tijd*

April 2001, ISBN: 90-393-2691-6

P.R. Baehr

*Internationale Humanitaire Interventie: wat te doen in het
geval van ernstige mensenrechtenschendingen*

Mei 2001, ISBN: 90-393-2758-0

H.A. Becker

Generaties en de strijd tegen taalbarrières

Juli 2001, ISBN: 90-393-2774-2