

BASISBOEK

medische celbiologie

Tweede
druk

prof.dr. Maikel P. Peppelenbosch
dr. Gwenny M. Fuhler

de Tijdstroom

Basisboek medische celbiologie

*prof.dr. Maikel P. Peppelenbosch en
dr. Gwenny M. Fuhler*

*De auteurs bedanken prof.dr. Dick Hoekstra en
prof.dr. Nico A. Bos, Rijksuniversiteit Groningen,
voor hun medewerking aan deze uitgave.*

Eerste druk, 2014.
Tweede, herziene druk, 2026.

© Boom, 2026.

De Tijdstroom is een imprint van Koninklijke Boom uitgevers
Uitgegeven door Boom
Prinsengracht 747-751
1017 JX Amsterdam

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, 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. Auteursrecht ten aanzien van tekst- en datamining en machinelearning is nadrukkelijk voorbehouden.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 kb, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912, Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bijvoorbeeld een (digitale) leeromgeving of een reader in het onderwijs (op grond van artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot Stichting pro (Stichting Publicatie- en Reproductierechten Organisatie, Postbus 3060, 2130 kb Hoofddorp, www.stichting-pro.nl).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher. No part of this publication may be reproduced in the context of text and data mining for any other purpose which is not expressly permitted by law without permission of the publisher.

De uitgever heeft ernaar gestreefd de rechten van de illustraties en de artikelen volgens wettelijke bepalingen te regelen. Degenen die desondanks menen zekere rechten te kunnen doen gelden, kunnen zich alsnog tot de uitgever wenden.

Omslagontwerp: Cube vormgeving, Enschede
Ontwerp binnenwerk: Joop Bierling, Houten; Karin van Duuren, BoekenWijs
Illustraties: Ron Slagter, Haarlem

ISBN 9789024476589
NUR 881

www.boom.nl

Voorwoord

Dit boek is bedoeld om aan te sluiten bij de lesstof op de middelbare school. Het is verdeeld in 16 hoofdstukken die elk belangrijke aspecten van de medische celbiologie omvatten en de stof brengen in een systeembio­logische context. In dit boek vindt u de volgende drie typen noten bij de tekst.

1. Essentiële informatie die nodig is om de stof te kunnen begrijpen, die apart uitgelegd wordt om de verhaallijn niet te onderbreken met informatie die voor veel studenten vaak al bekend is.
2. Extra informatie die niet strikt noodzakelijk is voor uw kennis van de medische celbiologie, maar die wel handig kan zijn om beter de aansluiting te kunnen maken met andere onderdelen, later in uw studie – die kan bijdragen aan het begrip van de stof.
3. Zogenoemde fun-facts die de stof verlevendigen, maar waarvan kennis ervan zeker niet essentieel is.

De kleurcodering stelt u in staat deze annotaties juist te duiden. We hebben ernaar gestreefd de informatie zo veel mogelijk zowel tekstueel te behandelen als grafisch te verbeelden. In die zin bevat het boek veel doublures, maar wij denken dat dit het begrip van de stof ten goede komt. Aan het eind van elk hoofdstuk vindt u een kleine samenvatting van de stof in de vorm van een aantal kernpunten. Deze kunnen een leidraad vormen bij het leren voor een eventueel tentamen. Ook treft u verwijzingen aan naar meer literatuur (exclusief in het Engels) waarmee u de stof zelf verder kunt uitdiepen. Voor onvermijdelijke missers en omissies houden de auteurs zich aanbevolen. Wij wensen u veel succes met uw studie!

Prof.dr. Maikel Peppelenbosch
Dr. Gwenny Fuhler

Inhoud

- 1 Introductie – 11
- 2 Evolutionaire druk vormt het leven – 15
 - Kernpunten – 22
 - Relevante literatuur – 22
- 3 Bouwstenen van het organisme – 23
 - 1 Suikers – 23
 - 2 Vetzuren – 26
 - 3 Nucleotiden – 28
 - 4 Amino-zuren – 31
 - Kernpunten – 34
 - Relevante literatuur – 35
- 4 De energiehuishouding – 37
 - 1 De glycolyse – 37
 - 2 De citroenzuurcyclus – 37
 - 3 De elektrontransportketen – 39
 - 4 β -oxidatie – 42
 - Kernpunten – 43
 - Relevante literatuur – 44
- 5 De wenteltrap des levens – 45
 - 1 De ontdekking van het DNA – 45
 - 2 DNA-structuur – 48
 - 3 DNA-replicatie – 51
 - 4 DNA-replicatie en complementaire DNA-strengen – 53
 - 5 Complexere enzymcomplexen – 55
 - Kernpunten – 60
 - Relevante literatuur – 60
- 6 Reparatie van het erfelijk materiaal – 61
 - 1 De consequenties van een mutatie – 61
 - 2 Foutcorrectie tijdens de replicatie (*proofreading*) – 62
 - 3 Mismatchherstel – 63
 - 4 DNA-schadeherstel – 65
 - 5 Wat als DNA-schadeherstel faalt? – 66
 - Kernpunten – 69
 - Relevante literatuur – 69
- 7 Van DNA naar RNA – 71
 - 1 Transcriptie van DNA – 71
 - 2 Verschillende typen RNA – 73
 - 3 RNA-synthese bestaat uit meerdere fasen – 74
 - 4 Splicing van het primaire RNA-transcript – 75
 - 5 Celdifferentiatie – 77
 - 6 DNA of RNA; virussen – 85
 - Kernpunten – 88
 - Relevante literatuur – 88

- 8 Van RNA naar eiwit – 89
 - 1 De structuur van het tRNA – 89
 - 2 De koppeling van aminozuren aan tRNA's – 89
 - 3 RNA-translatie tot eiwitten – 91
 - 4 Een goed begin is het halve werk – 95
 - Kernpunten – 97
 - Relevante literatuur – 97

- 9 Eiwitten zijn meer dan alleen het wit in een ei – 99
 - 1 Primaire, secundaire en tertiare structuur van eiwitten – 99
 - 2 Eiwitten zijn opgebouwd uit domeinen – 102
 - 3 De structuur van een eiwit bepaalt zijn functie – 105
 - 4 De vouwing van het nieuwe eiwit – 107
 - 5 Posttranslationele modificaties – 109
 - Kernpunten – 115
 - Relevante literatuur – 116

- 10 Proteïnefuncties – 117
 - 1 Eiwit als onderdeel van het celskelet – 118
 - 2 Eiwitten als enzymen – 121
 - 3 Controle over de enzymactiviteit – 122
 - 4 Verschillende enzymen – 122
 - 5 Eiwitten als chaperonnes – 126
 - Kernpunten – 127
 - Relevante literatuur – 128

- 11 Signaaltransductie – 129
 - 1 Signalen – 129
 - 2 Membraanreceptoren – 131
 - 3 Intracellulaire receptoren – 140
 - Kernpunten – 145
 - Relevante literatuur – 145

- 12 Enkele belangrijke signaaltransductieroutes – 147
 - 1 Overleving van de cel – 147
 - 2 Mitogene route – 150
 - 3 De Rho-GTPasen, cytoskelet en migratie – 150
 - Kernpunten – 155
 - Relevante literatuur – 155

- 13 De celdeling – 157
 - 1 Verdeling van chromosomen tijdens de celdeling – 157
 - 2 De opdeling van de celcyclus in fasen – 162
 - 3 Controle op de celdeling – 171
 - Kernpunten – 172
 - Relevante literatuur – 172

14	Organisatie van de organellen	- 173
1	Het cytosol	- 173
2	De kern	- 174
3	Het endoplasmatisch reticulum	- 176
4	Het golgiapparaat	- 180
5	Secretoire blaasjes	- 182
6	Het lysosoom	- 183
7	Endosomen	- 186
8	Het mitochondrion	- 188
9	Peroxisomen	- 190
	Kernpunten	- 192
	Relevante literatuur	- 192
15	Celdood	- 193
1	Apoptose	- 194
2	Autofagie	- 199
3	Necrose	- 201
4	Recycling van eiwitten	- 201
5	Proteasomale eiwitdegradatie	- 204
6	Herstructurering van de extracellulaire matrix	- 204
	Kernpunten	- 206
	Relevante literatuur	- 206
16	Diagnostische technieken	- 207
1	DNA	- 207
2	RNA	- 211
3	Eiwitten	- 213
	Kernpunten	- 221
	Relevante literatuur	- 221
	Tot slot	- 223
	Over de auteurs	- 225
	Register	- 227

Introductie

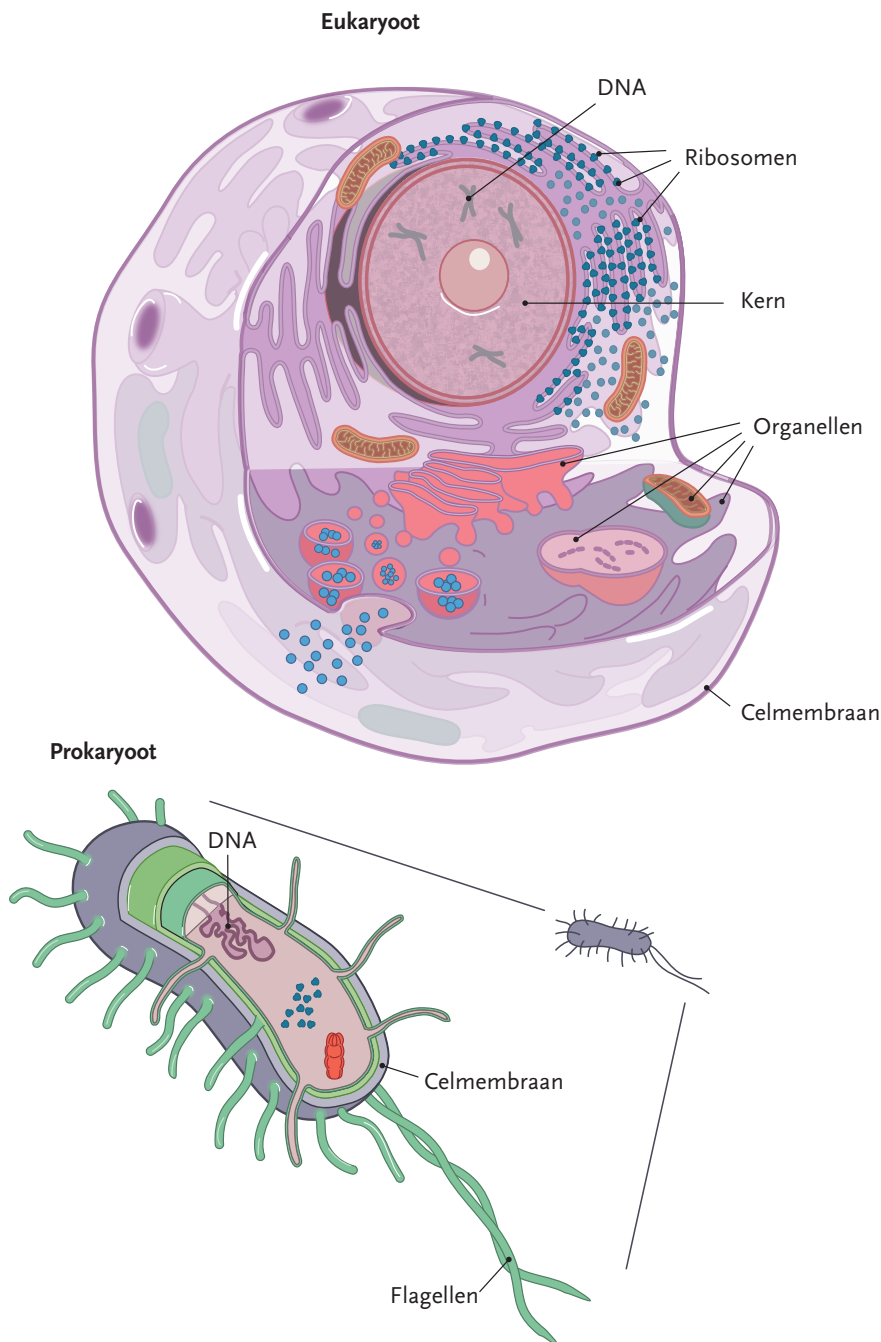
Al het leven op aarde kan ruwweg worden verdeeld in twee domeinen: de *prokaryota* en de *eukaryota*. Het onderscheid tussen deze beide domeinen van het leven is markant: prokaryoten zijn veel kleiner en bevatten over het algemeen geen intracellulaire organellen en ook de moleculaire biologie verschilt fundamenteel op veel punten. Klassiek wordt het onderscheid tussen deze levensvormen gemaakt op basis van de organisatie van het erfelijk materiaal, het DNA, in de cel. Eukaryoten worden gekenmerkt door de aanwezigheid van een intracellulair membraan dat het merendeel van het DNA omsluit, de celkern (*eu* = echt, *karyon* = kern). Bij prokaryoten is deze celstructuur afwezig en zweeft het DNA los in de cel. De prokaryoten worden gezien als een van de meest primitieve levensvormen, die al vroeg in de ontwikkeling van het leven zijn ontstaan. In het onherbergzame zuurstofloze landschap van weleer waren de anaerobische en extremofiele oerbacteriën, de *archaea*, waarschijnlijk de eerste bacteriën die hun opwachting maakten. Deze bacteriën verkregen hun energie uit de omzetting van CO₂ en stikstof (N₂), waarbij door fotosynthese het zuurstofgehalte in de atmosfeer langzaam steeg. Dit maakte de weg vrij voor een nieuwe vorm van energieproductie: de aerobische ademhaling, of respiratie.

Eukaryoten omvatten schimmels, planten, dieren en alle andere organismen met kernhoudende cellen. Ondanks de grote variëteit in celtypen zijn er enkele eigenschappen die door alle hedendaagse levende cellen worden gedeeld. Een voorbeeld daarvan is dat alle cellen voor hun groei, overleving en deling afhankelijk zijn van energie in de vorm van adenosinetrifosfaat (ATP), maar er zijn ook veel andere overeenkomsten. De verschillen tussen de diverse levensvormen kunnen echter ook niet uitgevlakt worden en het lijkt wel alsof vrijwel alles wat denkbaar is in de biologie, ook wel ergens in het leven voorkomt.

Tijdens uw studie bestudeert u één heel specifieke levensvorm, het menselijk lichaam, en het functioneren ervan. De huidige generatie biomedisch professionals is wetenschappelijk gevormd in een tijd dat de prokaryote celbiologie al goed begrepen werd, terwijl kennis van meercellige systemen voornamelijk afkomstig was uit het onderzoek naar het fruitvliegje *Drosophila melanogaster*. De traditie om vanuit deze optiek de celbiologische en moleculair biologische steunvakken te doceren, leeft nog steeds voort in de meeste medische faculteiten in zowel Nederland als Vlaanderen. De tijden zijn echter veranderd: tegenwoordig hebben we een diep begrip van de biologie van het menselijk organisme en weten we de biologische achtergrond van de overgrote meerderheid van aandoeningen die de menselijke soort teisteren. Belangrijk is dat de menselijke biologie op veel punten verschilt van die van de fruitvlieg en zeker van die van bacteriën. Daarnaast was in de tijd dat de vorige generatie van leerboeken werd geschreven nog veel minder duidelijk wat wel en wat niet belangrijk was in het compendium van kennis om het functioneren van de cel te kunnen begrijpen. Inmiddels is dit wel duidelijk geworden en is de tijd rijp voor een aanpak die zich niet alleen maar concentreert op het beschrijven van allerlei exotische processen die mogelijk kunnen plaatsvinden, maar die zich juist beperkt tot die zaken die betrokken zijn bij het ontstaan van ziekten.

Voor de komende generaties lijkt het zinniger om de humane problematiek te begrijpen vanuit de humane moleculaire context. Vanuit deze gedachte hebben wij daarom een nieuwe methode ontwikkeld om het onderwijs in de celbiologische en

Figuur 1.1



Pro- en eukaryotische cellen. Klassiek wordt als belangrijkste verschil tussen deze celtypen gezien de aanwezigheid in de eukaryotische cel van een membraan dat het genetisch materiaal (DNA) omgeeft; de celkern. Maar de verschillen tussen beide domeinen van het leven zijn op veel punten fundamenteel. Het DNA zelf is in eukaryotische cellen lineair en kan zijn opgedeeld in meerdere strengen, terwijl de prokaryotische cel een circulair DNA-molecuul bevat. Daarnaast is de eukaryotische cel 10 tot 100 μm groot, terwijl een prokaryotische cel slechts 0,2 tot 2 μm groot is. Een prokaryoot bevat dan ook geen door membraan omsloten organellen (die zelf ook 0,2 tot 2 μm groot zijn), hoewel wel kleine ribosomen aanwezig zijn die betrokken zijn bij de eiwitsynthese (de ribosomen van eukaryotische cellen zijn echter groter). Er is sprake bij prokaryoten van de aanwezigheid van een celwand. Bij gramnegatieve prokaryoten is er een binnen- en een buitenmembraan, die worden gescheiden door deze celwand. Bij de zogenoemde grampositieve organismen vormt de celwand de externe begrenzing en is sprake van een enkel daaronder liggend membraan. Daarnaast wordt de membraan van prokaryotische cellen vaak gekenschetst door de aanwezigheid van uitstulpingen, de zogenoemde flagellen, die er onder andere toe dienen de cel voort te bewegen – ook eukaryotische cellen hebben soms van dit soort membraanuitstulpingen, maar die zijn op een andere manier gevormd. Tot slot bevatten eukaryotische cellen in tegenstelling tot prokaryoten een uitgebreid skelet van polymere eiwitten, die stevigheid aan de cel verlenen (het cytoskelet, naar het Griekse kutos (cyto) dat 'holle container' of 'cel' betekent). In extreem hete, zure, zoute of basische milieus kunnen prokaryote levensvormen zich vaak nog wel handhaven, terwijl eukaryoot leven over het algemeen vriendelijkere condities nodig heeft.

moleculair biologische steunvakken vorm te geven. Hierbij is een sterke nadruk gelegd op de relatie met ziekte. Immers, steunvakken dienen steunvakken te zijn; zij dienen ter begrip van het ziekteproces en hoeven geen doel op zich te vormen. Hierbij hebben wij wel de leerdoelen, zoals expliciet gedefinieerd door de verschillende medische faculteiten in de lage landen, in acht genomen en in die zin is dit boek wel een volwaardige voorbereiding op de tentamens celbiologie zoals die worden afgenomen. Toch was compactheid een expliciet doel bij het schrijven van dit boek en is alle moeite gedaan om niet uit te wijden over zaken die wellicht minder relevant zijn.

De primaire doelgroep voor dit boek zijn studenten geneeskunde, studenten medische en/of klinische technologie en studenten tandheelkunde, maar wij hopen dat dit boek ook nuttig kan zijn voor zowel studenten diergeneeskunde, studenten farmacologie en studenten die celbiologische en/of moleculair biologische steunvakken volgen, als studenten aan de hogere laboratoria school en wat betreft de laatste met name studenten die een medische richting volgen. Ten slotte kan dit boek waarde hebben voor middelbareschoolleerlingen die zich willen voorbereiden op decentrale selectie voor de studie geneeskunde, studenten in de biologische wetenschappen met een specifieke interesse in de humane biologie en anderen met een specifieke interesse voor humane biologie.

Met de kennis die u door middel van dit boek kunt opdoen, moet u in staat zijn om de biologische basis te begrijpen voor farmacologische, klinische en technologische oplossingen van problemen die te maken hebben met het menselijk lichaam (zowel wat betreft diagnose als behandeling). Na uw opleiding gaat u samenwerken met medici en paramedici, met ingenieurs van diverse technische disciplines, maar ook met biologen en biochemici. Uw studie kent dus medische, technische en medisch biologische aspecten en is daardoor zeer gevarieerd, maar vergt in ieder geval een diep begrip van de grondbeginselen van het functioneren van het menselijk organisme, zeker op cellulair en moleculair niveau. In dit boek proberen wij u hiervoor een basis te geven. Dit boek is in de eerste plaats een brug tussen de middelbare school en de universiteit en moet u in staat stellen de begrippen die gedurende uw studie op u afkomen te duiden. Voor studenten die een diep begrip van de celbiologie in haar volle breedte nastreven, bevelen wij bijvoorbeeld *Essential cell biology* of *Molecular biology of the cell* van Bruce Alberts, *Medical cell biology* van Steven R. Goodman of *Signal transduction* van IJsbrand Kramer aan.

Biologische systemen bestaan uit veel componenten, zoals genen, eiwitten en metabolieten. In de systeembiologie gaat het niet alleen om de functie van al deze componenten, maar vooral ook om de dynamische interacties ertussen. Ieder biologisch systeem kan worden gezien als een hiërarchisch georganiseerd netwerk van interacties. Bijvoorbeeld: eiwitten hebben interacties met andere eiwitten, en vormen eiwitcomplexen. Verschillende eiwitcomplexen hebben interactie met elkaar, en vormen samen met andere componenten een celorganel. Ook celorganellen kunnen allerlei interacties met elkaar hebben, en maken deel uit van een cel, terwijl cellen weer met elkaar interacties aangaan. In dit *Basisboek medische celbiologie* proberen wij de principes die ten grondslag liggen aan deze interacties te beschrijven en de mens als één systeem te zien. Het nadeel van deze aanpak is dat kennis meer gefragmenteerd wordt aangeboden dan anders het geval kan zijn, maar onze aanpak past goed in het competentiegestuurde leren en stelt de student al vroeg in staat om de samenhang tussen de verschillende vakken te overzien. *Felix, qui potuit rerum cognoscere causas* (Gelukkig is hij die de oorzaken (het wezen) der dingen (de noodzakelijke onderlinge samenhang van alles) heeft leren inzien; Georgica boek 2, vers 490) vertelde Vergilius al in 29 v.C., en met dit boek hopen we de student een eerste aanzet daartoe te geven.

2

Evolutionaire druk vormt het leven

Levende organismen maken deel uit van ingewikkelde ecosystemen, waar organismen op allerlei wijzen interactie met elkaar aangaan. Zo wedijveren organismen binnen de soort met elkaar om voedingsbronnen en reproductieve mogelijkheden, en deze competitie is een belangrijke drijvende kracht voor de evolutie: individuen binnen de soort die eigenschappen bezitten die een voordeel bieden binnen deze competities, zullen een grotere kans hebben om nageslacht te verwekken en deze eigenschappen vaak doorgeven aan hun nageslacht. We noemen dit selectiedruk of ook wel evolutionaire druk. Evolutionaire druk leidt ertoe dat gunstige eigenschappen binnen de soort behouden blijven, en verbeteringen zich relatief snel binnen de populatie zullen verspreiden.

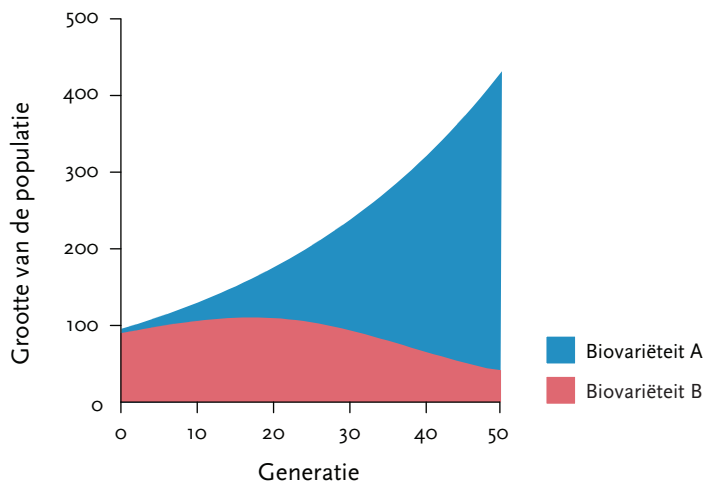
Alleen erfelijke eigenschappen die aan volgende generaties worden doorgegeven, dragen bij aan de langetermijnreactie van de soort (en het ecosysteem) op de selectiedruk. Meestal worden eigenschappen en karakteristieken van de individuele organismen op genetische wijze (via het DNA) aan opvolgende generaties doorgegeven, maar niet alle erfelijke eigenschappen liggen verankerd in het DNA.

Een *organisme* is een levend wezen met een eigen metabolisme, bijvoorbeeld een bacterie of een boom maar bijvoorbeeld niet een spiercel of arm, die delen van een organisme zijn.

Een *ecosysteem* is een overkoepelende verzamelnaam voor alle wisselwerkingen tussen alle organismen en de abiotische omgeving binnen een zeker begrensd kader.

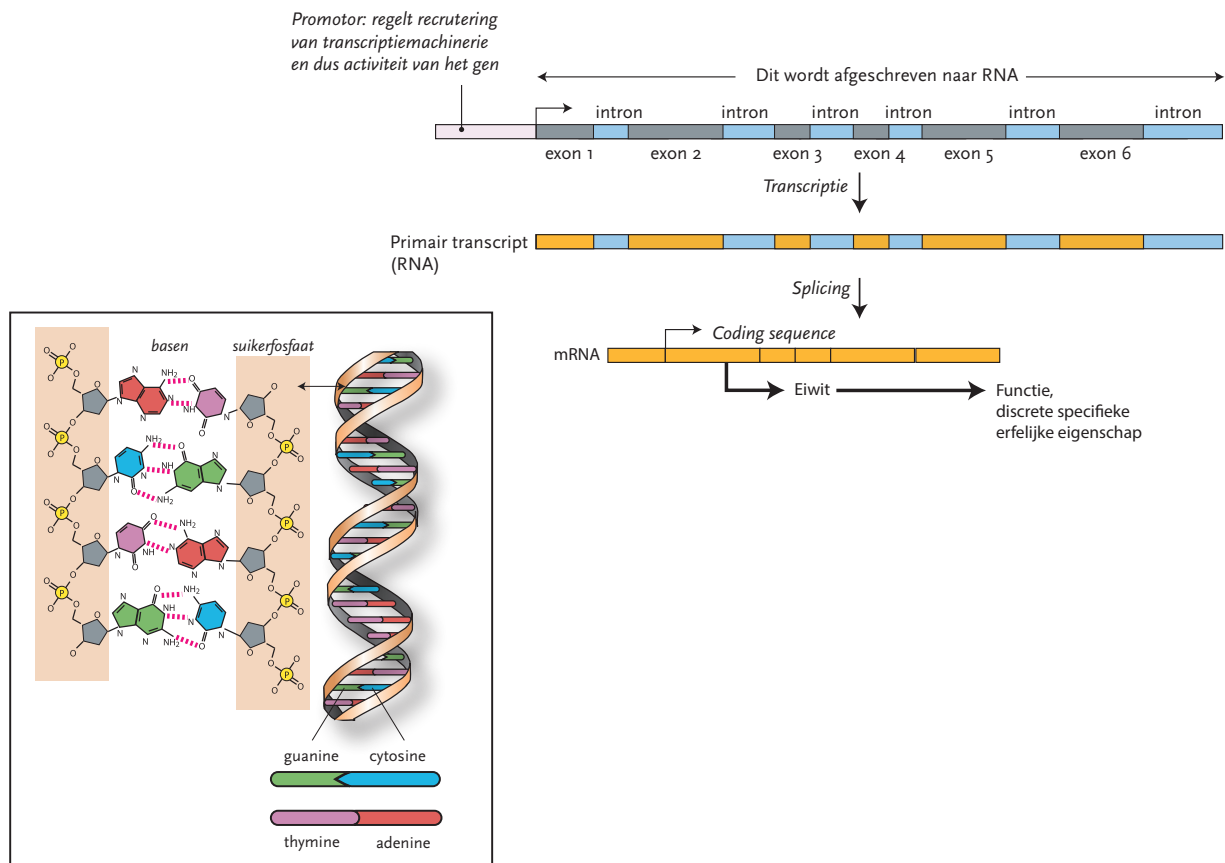
Een *populatie* is een groep organismen van dezelfde soort die niet in tijd of plaats van elkaar gescheiden zijn en dus in ieder geval theoretisch met elkaar een voortplantingsgroep zouden kunnen vormen.

Figuur 2.1



Zelfs in een exponentieel groeiende populatie zal een nieuwe biovariantie met een klein reproductief voordeel de oude variantie langzaam verdringen. In dit hypothetische voorbeeld groeit de totale populatie met 3% per jaar, maar heeft een nieuwe biovariantie A (bijvoorbeeld individuen die een iets betere variant van een bepaald enzym hebben) 9% reproductief voordeel boven biovariantie B. Te zien is dat ondanks geringe evolutionaire druk (de populatie in haar totaliteit groeit immers), biovariantie A de totale populatie toch gaat domineren. Het is dus niet zo, zoals vaak wordt beweerd, dat in de huidige menselijke populatie geen selectiedruk meer bestaat omdat de bevolking groeit. De gevolgen van de evolutionaire druk worden alleen minder snel duidelijk.

Figuur 2.2



Zoals het atoom de fundamentele kleinste ondeelbare eenheid in de chemie is, is een gen de kleinste afzonderlijke eenheid van het erfelijk materiaal. Aanvankelijk was het vooral een theoretische constructie, nodig om de frequenties en patronen te verklaren waarmee eigenschappen uit eerdere generaties zich in latere generaties manifesteerden. Het concept van een gen, de kleinste eenheid die een erfelijke variant vertegenwoordigt, werd bedacht door de Amsterdamse hoogleraar Hugo de Vries en gepresenteerd aan de wetenschappelijke gemeenschap in 1901 (*Die Mutationstheorie. Die Entstehung der Arten durch Mutation*). Hij noemde deze eenheid 'pangen' (verwijzend naar Darwins hypothese van pangenese), later afgekort als 'gen'. Tegenwoordig kennen we de fysische (en chemische) structuur van het gen goed. Het gen is opgebouwd uit DNA, dat op zijn beurt weer uit nucleotiden is opgebouwd. De exacte volgorde van de nucleotiden noemen we de DNA-sequentie en die bepaalt de functie van het gen. Het gen bevat regulatoire DNA-sequenties die de activiteit van het gen regelen, een transcriptie-start-site, vanwaar RNA wordt afgeschreven (het transcript). Het daadwerkelijke eiwit, meestal verantwoordelijk voor de erfelijke eigenschap gedragen door het gen, beslaat meestal maar een gedeelte van het transcript. Deze sequentie, waarbij DNA codeert voor RNA, en RNA op zijn beurt de eiwitsynthese dicteert, wordt het centrale dogma van de biologie genoemd.

Zo krijgt een mens van zijn ouders niet alleen genen (zie figuur 2.2), maar hij wordt bijvoorbeeld ook gekoloniseerd door darmflora (de bacteriën die de darmholte bewonen) die meestal ook wordt doorgegeven door zijn ouders (vooral de moeder). Als de betreffende bacteriën beter in staat zouden zijn om bepaalde voedingsstoffen af te breken dan de bacteriën van andere mensen, of bijvoorbeeld bescherming bieden tegen bepaalde pathogenen, dan zullen de nakomelingen van deze ouders een voordeel hebben boven de nakomelingen van andere ouders. Als een van deze ouders naast de gunstige flora ook een ongunstige erfelijke eigenschap bezit, kan deze ongunstige eigenschap zich in weerwil van de selectiedruk zelfs verder verspreiden.

Figuur 2.3



Een van de schrijvers van het boek bij het bestuderen van de mens als metaorganisme.

De mens wordt vaak beschouwd als een metaorganisme. Klassiek werden hiermee bijvoorbeeld bijenkolonies en kolonies van andere sociale insecten bedoeld (waar de overgrote meerderheid van de bijen zelf niet kan reproduceren, maar slechts bijdraagt aan de reproductie door de koningin) of mutualistische symbiose (een samenleven van twee soorten organismen waarin beide soorten niet meer zonder elkaar kunnen leven). Een voorbeeld hiervan is de symbiose van vlinderbloemige planten met rhizobiumbacteriën, waar de bacterie gasvormig N_2 fixeert in organische verbindingen en essentieel is voor de plant om aminozuren en dergelijke te kunnen synthetiseren, terwijl de bacterie wordt gevoed en vertroeteld door de plant in speciale wortelknolletjes. Tegenwoordig beseffen we dat een mens een grote verscheidenheid aan micro-organismen met zich meedraagt (er zijn minstens evenveel bacteriën in het menselijk lichaam als menselijke cellen), die vooral in het maag-darmkanaal leven, maar ook op de huid, in de neus, vagina en andere holtes. Deze bacteriën leven van het voedsel dat mensen eten en dood menselijk restmateriaal, zoals afgestorven cellen. Ze gaan op veel manieren interactie met ons lichaam aan, bijvoorbeeld door op hun beurt vitamines en andere belangrijke verbindingen te synthetiseren – vitamine K, essentieel voor een aantal stollingsfactoren is een belangrijk voorbeeld. Ook zijn bacteriën in staat voedingsstoffen vrij te maken uit anders onverteerbare dieetbestanddelen, zoals plantenvezel. Ten slotte maken bacteriën moleculen aan die de fysiologie van de gastheer – in dit geval de mens – beïnvloeden. Zo zal een zwangere vrouw andere dingen eten dan zij vóór de zwangerschap deed. Dit heeft weer zijn neerslag op de bacteriële flora in de darm, die daardoor andere producten gaat uitscheiden. Op hun beurt beïnvloeden deze bacteriële secreten de suikerhuishouding in het bloed van de moeder, waardoor zij beter in staat is haar groeiende kind te voeden. Mensen zijn dus veel meer dan louter hun eigen genoom, maar het resultaat van het samenspel van ons eigen DNA met dat van de bacteriën die ons koloniseren. De wederkerige interactie tussen mens en zijn bacteriële flora maakt dat de meeste beoefenaars van de humane biologie nu ook de mens als een metaorganisme beschouwen.

De vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren vormen de zogenoemde extrinsieke stollingsweg. Alle cellen van het lichaam, behalve het endotheel dat het oppervlak van de bloedvaten vormt en de cellen van het bloed zelf, hebben weefselfactor (*tissue factor*) op hun celoppervlak. Weefselfactor activeert factor VII (actief factor VII wordt factor VIIa genoemd). Factor VIIa knipt factor X en creëert daarmee het geactiveerde factor Xa. Factor Xa knipt op zijn beurt protrombine en produceert daarmee de actieve trombine. Trombine knipt vervolgens fibrinogeen en dit leidt tot de vorming van de fibrinedraden van het bloedstolsel. Zowel factor VIIa, factor Xa, als trombine moet vitamine K binden om actief te zijn. Mensen met een verstoorde darmflora kunnen een vitamine K-tekort oplopen en krijgen daardoor stollingsproblemen met levensgevaarlijke inwendige bloedingen als mogelijk gevolg. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn na langdurig antibioticagebruik, chronische diarree of na verwijdering van een groot deel van de dunne darm.

Interessant is dat obese individuen vaak een bacteriële flora in de darm hebben die beter in staat is voedingsstoffen te mobiliseren uit voedsel dan slankere personen. Wellicht is er toch iets van waar als de eerstgenoemde personen beweren sneller dik te worden van hetzelfde voedsel.

Maar ook veel gedragingen, zoals zang/lokroepen bij een groot aantal vogels, worden door ouders aan het nageslacht overgegeven zonder dat deze hard verankerd zijn in het DNA en zij spelen ook een rol bij de concurrentie binnen de soort en tussen de soorten. Binnen de menselijke soort kunnen culturele kenmerken van belang zijn, denk bijvoorbeeld aan het gebruik van het vuur: menselijke groepen die het maken van vuur onder de knie hadden, zullen ongetwijfeld enorme voordelen hebben gehad boven menselijke groepen die deze mogelijkheid niet hadden. Een dergelijke cultureel doorgegeven eigenschap wordt ook wel een meme genoemd. Naast deze effecten op de evolutie hangen in de menselijke soort veel ziekten samen met cultureel overgedragen leefstijlfactoren; de gezondheidseffecten van het roken zijn hier een voorbeeld van.

Het is waarschijnlijk eerlijk te stellen dat de competitie om het voortbestaan het sterkst is tussen individuen binnen de soort. Een soort is meestal goed aangepast aan een specifieke ecologische niche en wordt daarin over het algemeen maar weinig bedreigd door andere soorten. Individuen binnen de soort wedijveren echter wel om voedsel en voortplantingskansen.

Dit alles maakt het lastig om het niveau te definiëren waarop de evolutionaire druk zijn werk doet, omdat de competitie om het voortbestaan op vrijwel elk denkbaar niveau wordt uitgevochten. Het leven zelf is succesvol in de competitie met dode massa: door zich te vermenigvuldigen breidt het zich uit. Binnen het individu wedijveren cellen met elkaar: een cel die sneller groeit dan haar buurcellen heeft een voordeel en haar dochtercellen zullen een steeds grotere fractie van het totaal aantal cellen binnen het organisme gaan uitmaken en er ontstaat kanker. Omdat deze kanker weer interfereert met de mogelijkheid van het individu om zelf nakomelingen te krijgen, hebben uiteindelijk organismen die strategieën hebben verworven om dergelijke wildgroei tegen te gaan een voordeel gehad boven concurrerende organismen die minder goed in staat waren om wildgroei te onderdrukken; zij hebben dus over het algemeen meer eigenschappen doorgegeven naar de volgende generaties.

Het bestrijden van kanker (bijvoorbeeld door DNA-schade te voorkomen en te repareren, of door aanpassingen in het immuunsysteem) vergt veel energie en gaat dus ten koste van de kansen om zich voort te planten. Er stelt zich daarom een evenwicht in waarbij binnen een soort er precies zoveel energie wordt gestoken in het voorkómen van tumorgroei, dat het organisme zich wel kan voortplanten en zijn nageslacht kan opvoeden, maar niet meer. Dit heeft tot gevolg dat er bij muizen (een relatief kort levende soort) weinig kanker optreedt tot ongeveer het derde levensjaar waarna de incidentie van neoplastische processen exponentieel toeneemt, terwijl er bij mensen ongeveer tot het vijftigste levensjaar maar weinig levensbedreigende tumorgroei is, maar daarna de incidentie snel gaat stijgen (zie figuur 2.4). Dit suggereert dat er voor mensen aanzienlijke evolutionaire druk heeft bestaan in de geschiedenis van onze soort om ervoor te zorgen dat wij in ieder geval tot onze vijftigste bijvoorbeeld geen dikkedarmkanker zouden krijgen.

Omdat mensen al in het tweede decennium van het leven geslachtsrijp worden, wordt dit gegeven wel geïnterpreteerd als dat ook grootouders in de prehistorie nog bijdroegen aan de overleving van hun kleinkinderen.

Erg *en vogue* bij evolutiebiologen is het *selfish gene*-concept – gepopulariseerd door het erg goed leesbare boek van de Britse bioloog Richard Dawkins, *The Selfish Gene* uit 1976 – waarbij de evolutie wordt gezien in termen van genen die met elkaar concurreren: een gen is alleen succesvol als het in aantal toeneemt ten opzichte van zijn allelen in de populatie. Een vaak gebruikt voorbeeld hiervan is een aap die de andere dieren in de kolonie waarschuwt dat een leeuw de groep besluit. Hiermee neemt het dier een bepaald risico dat de leeuw zich op hem of haar zal richten, echter de kolonie in haar geheel is op de lange duur beter af. Het valt niet moeilijk in te zien dat hiermee de kolonie de meeste kans op overleven heeft en de genen, waarop dit altruïstische gedrag berust, zullen overleven. Hieruit valt af te leiden dat het voor een aap alleen relevant is dergelijk gedrag te vertonen als de genen die tot dat gedrag leiden ook in de groep voorkomen, met andere woorden: als het om naaste familie gaat. Voor een niet-verwante groep zal de selectiedruk – de waarschuwende aap heeft wat meer kans gepakt te worden – tegen dergelijk altruïstisch gedrag werken. Altruïsme treedt alleen op bij groepen met een (zeer) nauwe genetische verwantschap. Voor de vroege mensen, die gezamenlijk op groot

Een allel is een variant van een gen; aangezien niet iedereen gelijk is, zijn ook onze genen niet volledig identiek. Van vrijwel alle genen worden er binnen de (humane) populatie meerdere varianten gevonden, die een kleine verandering in de effectiviteit van het gecodeerde eiwit kunnen veroorzaken.