

## (MEDISCHE) MICROBIOLOGIE DEEL 1 en DEEL 2

Dr. Warnar Moll. HBO Gezondheidszorg 1979 -2001 (bijgewerkt tot 2020)

Vanaf pagina 41 ev.> DEEL 2 **Het immuunsysteem** (afweer)

Zie ook Begrippenlijst

### DEEL 1

#### **Karakteristieke eigenschappen van micro-organismen (kiemen, germs).**

De meeste micro-organismen behoren tot de prokaryoten (lagere organismen zonder celkern) hoewel gisten en schimmels tot de Eukaryoten (hogere organismen met celkern) behoren.

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste eigenschappen van micro-organismen die de gezondheid van de mens en de kwaliteit van het voedsel kunnen bedreigen besproken in de vorm van 13 vraagstellingen. Tevens wordt summier ingegaan op pathogeniciteit (ziekteverwekking) en risico's. Voor kennis over microbiologie is informatie over de biochemie (celbiologie, genetica, scheikunde en voedselkwaliteit) van groot belang. De toepassing van deze kennis wordt gebruikt in de voedselmicrobiologie, medische wetenschappen en de risico-analyses (zie de HACCP) **LINK HACCP>**

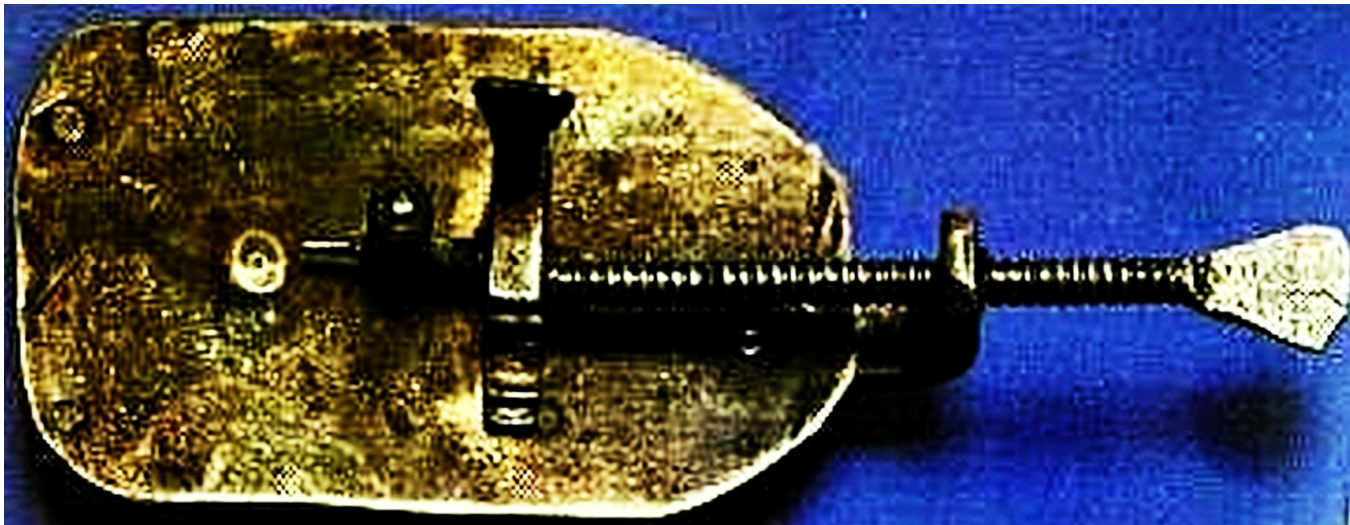
<https://www.nvwa.nl/onderwerpen/hygiencode-haccp>

#### 1. Wat zijn micro-organismen ?

Micro-organismen (m.o.), die ontdekt werden door *Antonie van Leeuwenhoek*, zijn levende organismen die met het blote oog niet zijn waar te nemen. Hij beschreef in 1679 deze "dierkens die haar zeer aardig beweegden" in zijn Brieven aan de Royal Society te Londen. Leeuwenhoek ontdekte tevens de spermatozoïden, de bloedcellen, de microscopische structuur van vetbolletjes, de werking van gistcellen (fermentatie) en de vorm van bepaalde kristallen. Men heeft een lichtmicroscop nodig (500x-1000x vergroting) om de vorm van microben te zien, een elektronenmicroscop (100000x) om de structuur te zien en er zijn genetische- en biochemische testen nodig om de soort te bepalen. Bij deze determinatie is vooral belangrijk de frequentie, de ratio, de range en het percentage van de nucleotiden G(uanidine) + C(ytosine) in het DNA en de DNADNA homologie-analyse. In de biologie omvatten de micro-organismen zowel het rijk van de Prokaryoten als het rijk van de Eukaryoten. Een apart rijk vormt de groep van de Archaea (oer-)bacteriën. De meeste soorten micro-

organismen leven als eencelligen maar sommigen zijn meercellig of vormen kolonies en andere soorten zijn sterk beweeglijk met filamenten (zweephaartjes).

**Bacteriën (Prokaryoten)** zijn micro-organismen met een celwand zonder duidelijke celkern. Veel bacteriesoorten zijn ééncellig. De cel kan zijn bolvormig (coccus of kok), staafvormig (bacil), komvormig (vibrio) of spiraalvormig (spiril). Spiraalvormige bacteriën met een flexibele celwand noemt men spirocheten. Meercelligheid komt bij bacteriën ook voor. De grens tussen één- en meer-celligheid is niet altijd scherp te trekken, doordat 'meer' celligheid soms niets anders is dan het losjes bij elkaar zitten van verscheidene cellen. Op grond van de ruimtelijke rangschikking van de afzonderlijke kokken spreekt men van microkok (cellen onafhankelijk van elkaar), diplokok (cellen in paren en dikwijls omgeven door een slijmkapsel), stafylokok (celdelingen in twee dimensies; de kokken blijven samenhangen in druiventrosachtige conglomeraten), streptokok (cellen in ketentjes), en sarcina (delingen in drie dimensies, waardoor pakketjes ontstaan). **Schimmels en gisten (Eukaryoten)** zijn veel hoger ontwikkeld in vergelijking tot bacteriën en zij hebben een echte celkern (nucleus) kunnen afhankelijk van hun groei omstandigheden een eencellig en een meercellig stadium doormaken.



van Leeuwenhoek Microscoop ware grootte

2. Welke vormen en soorten bestaan er ? **A: Het prion-eiwit**, de verwekker van gekkekoeienziekte, **BSE** (Bovine spongiforme Encephalitis).



LINK - BSE Informatie

Het gaat hier NIET om een levend micro-organisme maar een giftig en pathogeen (ziekmakend en dodelijk) eiwit-molecuul dat zich in hersenweefsel kan vermenigvuldigen. Het eiwit is een cytotoxisch proteïne dat naar de meest recente inzichten behoort tot de amyloid-proteïnen. Deze veroorzaken neurodegeneratieve aandoeningen bekend als de amyloid hypothese.

De volgende ziekten worden hiermee in verband gebracht: ziekte van Parkinson, **Bovine Spongiforme Encephalopathie** (BSE), en de ziekte van Alzheimer (AD). De symptomen van BSE lijken op die van de ziekte **Creutzfeldt-Jakob (dementie)** en de ziekte kan ontstaan na consumptie van vlees afkomstig van met BSE besmette runderen (andere hoefdieren zoals herten en met door rundvlees besmet diervoeder). De incubatietijd is lang, vermoedelijk 10 jaar of meer. Er ontstaat een progressieve degeneratie van hersenweefsel dat meestal pas na overlijden kan worden vastgesteld. De ziekte werd oorspronkelijk in de vorige eeuw (60-ger jaren) opgemerkt in Nieuw Guinea. Recentelijk (maart 2002) is in een wetenschappelijk onderzoek vermeld dat het prioneiwit ook in musculair (spier) weefsel kan worden aangetoond. Men brengt deze ziekte wel in verband met een vorm van *kannibalisme*, namelijk ten gevolge van het eten van vlees met resten van het centrale zenuwstelsel.

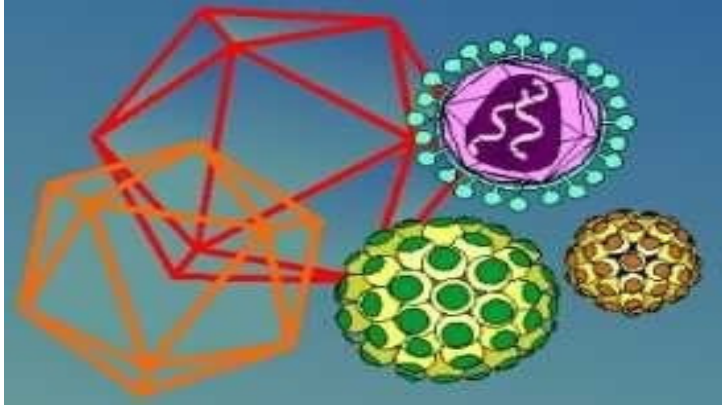
Een overzichtsartikel in **the Scientist** (Maria W. Anderson in *The Scientist*: Volume 18 | Issue 20 | 28 | Oct. 25, (2004) gaat nader in op de werking van deze proteïnen.

## FDA-BSE

[4b]: New theories about the role of amyloid proteins. Amending the Amyloid Hypothesis. Studies define the nature of cytotoxic polymers

Maria W. Anderson Link> <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/04/190423113951.htm>

**B: Virussen en fagen**(circa 1 honderdduizendste mm of kleiner).



### Virus structuren

Een **virus** is een microscopisch klein deeltje dat bestaat uit erfelijk materiaal, verpakt in een eiwitomhulsel. Virussen worden pas biologisch actief als zij cellen van levende organismen binnendringen.

Virussen hebben geen eigen voortplantingsapparaat en geen eigen stofwisseling. Ze zijn daarom volledig afhankelijk van gastheerorganismen. Virussen voldoen niet aan gebruikelijke criteria voor de definitie van leven. Een virus koppelt zich aan een cel van de gastheer en injecteert vervolgens het eigen erfelijk materiaal in die cel. Andere type virussen versmelten geheel met de gastheercel

LINK> [https://nl.wikipedia.org/wiki/Virus\\_\(biologie\)](https://nl.wikipedia.org/wiki/Virus_(biologie))

Virussen zijn ware biologische "*hijackers*". Zij kunnen zich echter alleen in levende cellen reproduceren ! Zij infecteren een levende gastheer cel van een leven organisme (zowel Eukaryoten als prokaryoten) door hun genen (DNA en of RNA) te injecteren, door te fuseren met de celwand of nestelen zich geheel in de gastheercel. Hun enige doel is :reproductie. **Virale genen gebruiken het gastheercel metabolisme om nieuwe virussen te laten maken want virussen kunnen zich niet zelfstandig voortplanten.** De gastheercel barst dan open en de verspreiding is een feit. Virussen hebben een 'celwand' of 'huls' van eiwitten met daarbinnen DNA en / of RNA, maar het zijn nog geen echte levensvormen daar zij niet over een actieve stofwisseling beschikken (geen enzymen !). Zij vermenigvuldigen zich ten koste van cellen van een gastheerorganisme (=parasitair). Bestrijding van virussen is lastig. Een behandeling met antibiotica helpt niet definitief tegen virulente virussen zoals **Herpes,**

**Hepatitis C of HIV of de Corona virussen.** Meestal wordt gevaccineerd.  
**Virulent** = het ziekmakende vermogen

**B1:** Een **faag (bacteriofaag)** is een virus die een bacterie gebruikt om zich te delen. Fagen kunnen de kwaliteit van nuttige yoghurt-bacteriën (bepaalde Streptococce en Lactobacillen) behoorlijk doen verslechteren. Fagen worden echter ook nuttig gebruikt bij de (riool-)waterzuivering om darmbacteriën te elimineren.

## **B2: SARS-VIRUS : severe acute respiratory syndrome**

### **Sars virussen bevatten alleen RNA (enkelvoudige streng)**

Een recente epidemie die de wereldgezondheid bedreigt is SARS veroorzaakt door een virus: Op Health Canada

Online (zie LINK > <https://www.rivm.nl/sars>) vindt men de volgende informatie die dagelijks wordt ge-update.

*The National Microbiology Laboratory in Winnipeg continues to receive specimens from suspect and probable cases across Canada. In total, more than 500 specimens have been received, and more are being delivered on a daily basis. Multiple specimens have been taken from each patient*

*Researchers continue to find evidence of the **human metapneumovirus** in specimens. In addition, corona virus was found in a portion of the probable and suspect cases.*

*An antibody test for **coronavirus** is also being developed at the lab. The presence of this antibody could indicate whether or not the patient has contracted SARS. It is not known, however, whether this will be suitable for a screening test. Research is also ongoing to determine the stage of the illness at which the antibody is developed in the body.*

## **B3: Meest recente virus uitbraak wereldwijd CORONA VIRUS (“griep”) SOURCES**

LINK1 > <https://nl.wikipedia.org/wiki/Coronapandemie>

LINK2 > <https://www.coronavirus.gov/>

LINK3 (animatie) > <https://www.volkskrant.nl/kijkverder/2020/socialdistancing/#/>

LINK4 > behandel opties) <https://swab.nl/nl/covid-19>

LINK5 > kennislink <https://www.nemokennislink.nl/publicaties/relativerend-rekenen-aan-covid-19/>

## COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation

Coronavirussen verspreidden zich onder **dieren**. Er waren gevallen bekend waarbij mensen geïnficeerd werden. Vier van de bekende coronavirussen die werden aangetroffen bij mensen veroorzaken een milde **luchtweginfectie**, zoals een simpele **verkoudheid**. Twee andere varianten kunnen gevaarlijker zijn. In 2002 vond in **China** een uitbraak van **Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)** plaats, die leidde tot ca. 800 dodelijke slachtoffers. In 2012 leidde een uitbraak van **Middle East respiratory syndrome (MERS)** tot 850 doden in 27 landen.

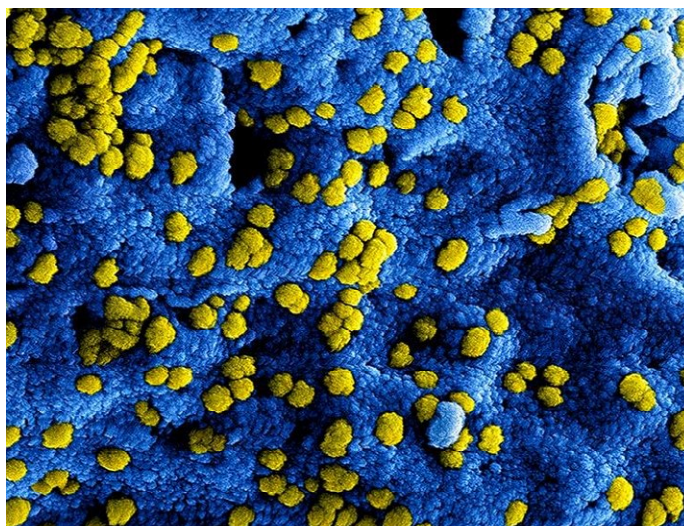
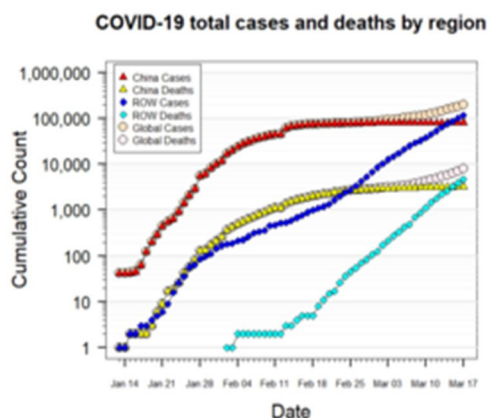
De meeste patiënten die begin 2020 het virus kregen, bezochten de markt in Wuhan. Dat steunde de bronhypothesen. Aangezien daar onder meer vele levende dieren verhandeld werden, leek het aannemelijk dat dit virus afkomstig was van dieren en werd gevreesd voor eenzelfde situatie als met de eerdere SARS-uitbraak. Het virus COVID 19 (Corona) veroorzaakt een fatale longziekte met hoge koorts en is vooral voor ouderen (63+) gevaarlijk. In maart 2020 is nog geen medicatie bekend. Omdat het corona virus van (zoog)dier naar mens wordt overgedragen (en omgekeerd) noemt men dit verschijnsel een **zoönose**.

Wuhan is een internationaal vervoersknooppunt. Kort voor het **Chinees Nieuwjaar**, dat begint op 25 januari 2020, ontstond de angst dat de ziekte zich zou verspreiden omdat men dan traditioneel op familiebezoek gaat.

De Chinese overheid greep in de loop van januari 2020 met **quarantainemaatregelen** in door het openbare verkeer en leven in Wuhan grotendeels plat te leggen en in overleg te treden met de **Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)**. Deze coördineerde al in de jaren 2000 internationaal de reacties op epidemieën zoals **SARS (2003-2004)**, de **Mexicaanse griep (2009)** en **MERS (2012-2017)**.

De **bron** van het **SARS-CoV-2** is nog niet vastgesteld. Op 22 januari 2020 publiceerden wetenschappers van **Universiteit van Peking**, Guangxi Traditional Chinese Medical University, **Universiteit van Ningbo** en Wuhan Biology Engineering College een artikel waarin zij vermoedden dat het virus een natuurlijke **recombinant** is. Het zou veel gelijkenis vertonen met een vleermuis-coronavirus en 'een coronavirus van onbekende oorsprong'. Zij zien een slangensoort als waarschijnlijkste besmettingsbron van 2019-nCoV.<sup>[1]</sup> Eerste wetenschappelijke reacties op dat artikel uitten twijfels aan het bestaan van een virus dat zowel zoogdieren als koudbloedige dieren als gastheer heeft. Maar half april 2020 werd dat bewijs alsnog geleverd met fretten in een fokkerij in N Brabant.

Een bijgewerkte **preprint** van het artikel dat op 23 januari 2020 verscheen, legt de waarschijnlijke oorsprong van 2019-nCoV bij vleermuisen. Het **genoom (DNA)** komt voor 96% overeen met dat van een vleermuisencoronavirus.<sup>[3]</sup>



## COVID 19 CORONA virus 2019

<https://www.rivm.nl/coronavirus/covid-19/vragen-antwoorden>

In geschiedenisboeken is het meestal niet meer dan een voetnoot, maar de Spaanse griep veroorzaakte in 1918 in Nederland grote maatschappelijke ontwrichting. In tegenstelling tot nu in de coronacrisis keek de regering slechts toe vanaf de zijlijn. Het was aan lokale bestuurders, artsen en verpleegsters om het op te nemen tegen een uiterst dodelijke ziekte die het land in zijn greep hield en 38.000 slachtoffers eiste.

‘De Griep is een windvlaag des doods’, zo luidde in november 1918 een advertentie voor ‘abdijsiroop’ in diverse Nederlandse kranten, ‘Kerels als boomen worden in één dag door de Griep weggemaaid.’ Wie aan de dodelijke ‘Spaansche Griep’ wilde ontkomen, moest zijn toevlucht nemen tot abdijsiroop. Het door de fabrikant geroemde geneesmiddel bleek echter bij nadere bestudering slechts een mengsel van suikerwater en kaneel.

LINK:> <https://www.historischnieuwsblad.nl/de-spaanse-griep-in-nederland/>

### Kan het virus veranderen?

Veel virussen kunnen in de loop van de tijd veranderen (muteren). Zeker bij virussen die nog maar kort vanuit dieren naar mensen zijn overgegaan, kan dat gebeuren. De vraag is vooral of het virus daardoor gevaarlijker wordt voor mensen. Mutaties kunnen er ook voor zorgen dat het virus minder gevaarlijk wordt. Of er verandert wel iets maar dat maakt weinig uit. We zien gelukkig niet vaak dat een virus muteert en daardoor ineens heel gevaarlijk wordt. Uit voorzorg wordt dat altijd goed in de gaten gehouden.

Wat is de incubatietijd van het nieuwe coronavirus (COVID-19)?

De incubatietijd is de periode tussen het moment dat je besmet raakt en dat je ziek wordt. Bij het nieuwe coronavirus varieert de incubatietijd van 2 tot 12 dagen. Voor de zekerheid gebruiken we 14 dagen.

De incubatietijd is berekend met de gegevens van veel patiënten. Mocht er iemand melding maken van een langere incubatietijd, zou er ook sprake kunnen zijn van een onopgemerkt contact dat tussendoor plaatsvond, waardoor de incubatietijd alleen langer lijkt.

---

**Micro-organismen groeien zeer snel indien er genoeg voedsel en vocht is. Voor ziekmakende micro-organismen zijn mensen niets meer dan lekker voedsel.**

---

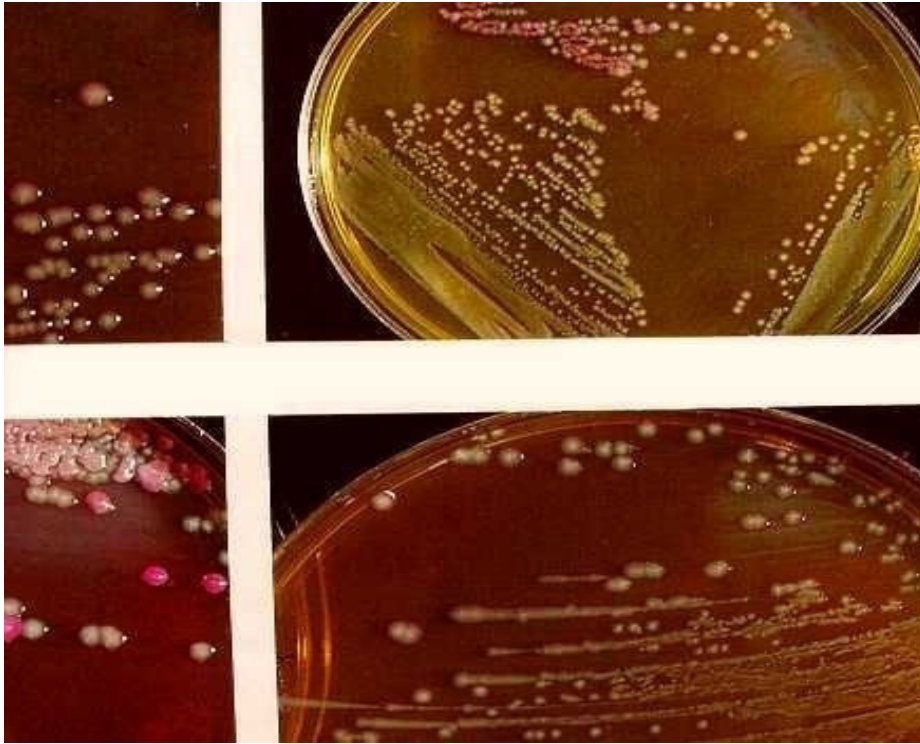
**C: Bacteriën, Ricketsien, Mycoplasma, Chlamydia, Archaea**, (gemiddeld 1/1000-ste mm, kleiner dan een rode bloedcel).

### **C1 Bacteriën**

Naar hun **zuurstof behoefte** onderscheidt men bij bacteriën:

**Anaeroob** (geen zuurstof nodig)

**Facultatief anaeroob** (bezitten zowel lactose-fermentatie- als oxidatieve- glucose afbraak, bijvoorbeeld Coliformen)



Enterobacteriaceae (coliforme) kolonies: Lactose fermenters (rood) en Non-Lactose fermenters (geel) op Salmonella Shigella agar.

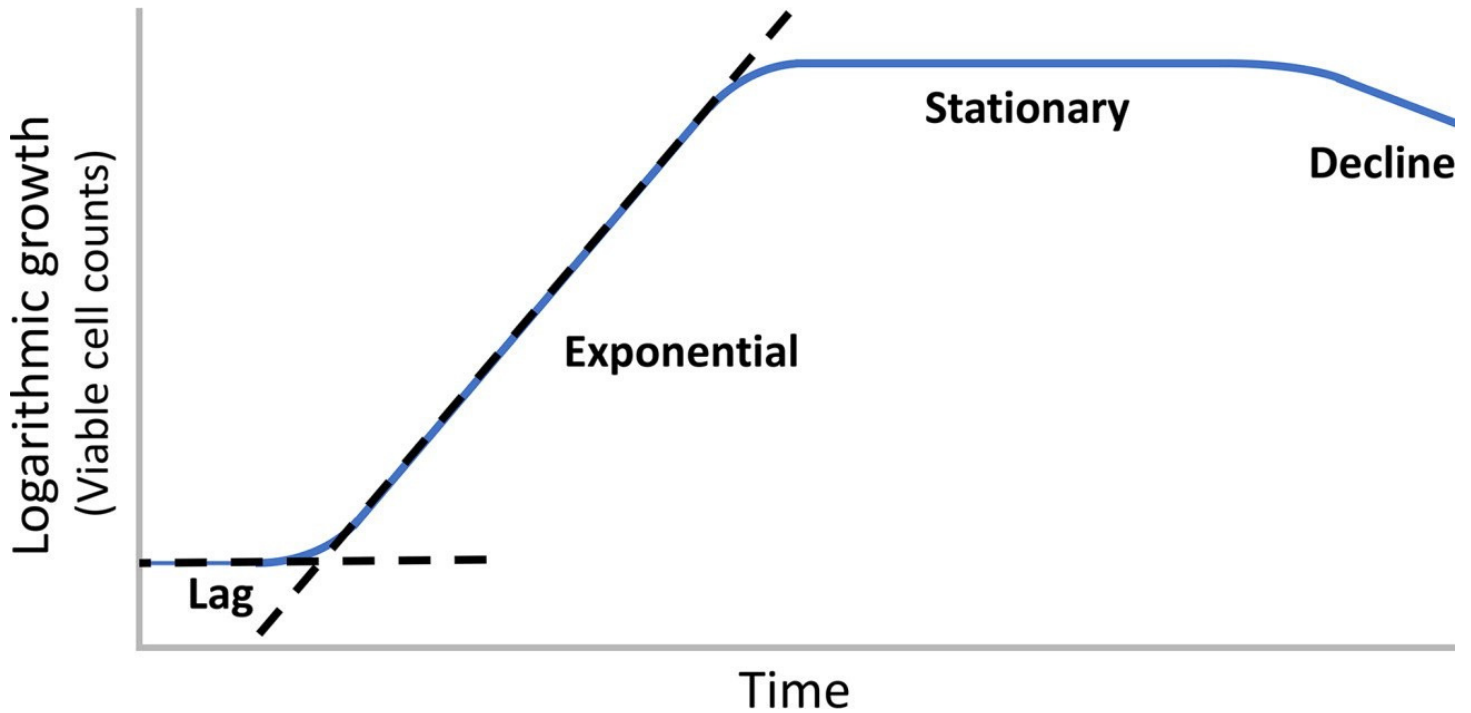
Aeroobe stofwisseling bij afbraak van koolhydraten, glucose, is zuurstof nodig.

### **Bacterieel DNA en Bacteriële groei.**

Bacteriën zijn meestal eencellig (zie boven), zij bezitten een dikke celwand, een stofwisseling, een genetisch systeem en zij kunnen zich zeer snel vermenigvuldigen. Hun genoom ligt diffuus in de cel (geen duidelijke celkern) en in het zogenaamd circulair DNA of **plasmide DNA**. Dit plasmide DNA speelt een belangrijke rol bij de genetische manipulatie technieken. Sommige bacteriën zijn in staat om brokstukjes DNA met elkaar of met andere soorten uit te wisselen (transposomaal DNA). Zij bezitten geen celkern en ook **geen mitochondriën**, immers het zijn **prokaryoten**. Er zijn meer dan 1 miljoen soorten bacteriën bekend. De meeste soorten kunnen in de natuur zelfstandig leven. Voortplanting van bacteriën gebeurt ongeslachtelijk door binaire deling. Er is echter wel vastgesteld dat bij een aantal bacterie soorten "partner contact" optreedt via uitwisseling van DNA (de zg conjugerende bacteriën). Bacteriën groeien zeer snel en hun levensduur is meestal niet langer dan 48 uur. In het eerste stadium van hun groei (circa 2



uur) maken zij een schijnbare rustperiode door, de zg **LAGPERIODE** en in deze periode worden veel nieuwe enzymen aangemaakt (de inductie fase) waarmee de bacterie zich aanpassend aan veranderende groeiomstandigheden.. Daarna, in de **exponentiële groeifase**, vermenigvuldigen bacteriën zich bijzonder snel. Deze periode duurt meestal niet langer dan 10 tot 12 uur.



**C2 Rickettsien** zijn intercellulaire parasitaire bacteriën die *uitsluitend* in cellen van zoogdieren (de mens) leven.

Overdracht op de mens vindt voornamelijk plaats via dieren.

### **C3 Mycoplasma**

Tot de groep van de zeer kleine bacteriën behoren de **Mycoplasma**.

**Deze worden soms tot de virussen gerekend.**

*Mycoplasma pneumoniae* veroorzaakt myocarditis.

Sommige bacterie soorten zijn **strict anaeroob** (*Clostridium*) andere soorten **obligaat aeroob** (*Pseudomonas*), weer andere soorten zijn **facultatief aeroob** (*Coliformen, Eschechia coli, Salmonella tyfii*). De kleinste bacterie leeft op 120 meter diepte in zee in de buurt van IJsland en is circa 1 /400 000 000 mm groot. Dit kleine organisme blijkt een temperatuur van circa 100 °C te kunnen verdragen. Coliforme bacteriën sterven daarentegen af bij verhitting gedurende 2 minuten bij 70 ° C. De sporen van bacteriën (*Bacillus* en *Clostridium*) sterven

pas na verhitting bij 120 °C gedurende 20 minuten (sterilisatie in een autoclaaf).

De *Mycoplasma pneumoniae*-infectie veroorzaakt meestal een mild, griepachtig ziektebeeld, waarbij (niet-productief) hoesten en malaise op de voorgrond staan, in mindere mate koorts, hoofdpijn en spierpijn.

***Thiomargarita namibiensis***, dat wil zeggen "zwavel parel van Namibia" is de tot op heden grootste bacterie. Dit organismen werd aangetroffen op de bodem van de oceaan voor de kust van Namibia in Africa. *T. namibiensis* is bolvormig en bereikt een grootte van circa 1 millimeter, iets kleiner dan een fruitvliegje.

#### **C4 Archaea Bacteriën:**

Archaea zijn primitieve eencellige organismen die zeer gelijken op bacteriën. Vanwege het feit dat zij verscheidene genen bezitten die evenzeer bij hogere organismen (Eukaryoten) voorkomen worden Archaea soms tot een apart biologisch dierenrijk gerekend. Het zijn taaie organismen die zeker 3 miljard jaar geleden op aarde onder extreme omstandigheden zijn ontstaan. Met gemak kunnen zij temperaturen boven de 100 ° C verdragen of antarctische omstandigheden (- 60 ° C). Men treft hen ook aan in aardoliebronnen, vulkanen, heetwaterbronnen e.d. Tegen een radioactieve stralingsdosis die 1000 x hoger ligt dan schadelijk is voor de mens zijn zij goed bestand. Mogelijk zouden zij ook elders in het universum kunnen gedijen. Medisch bezien zijn zij voor de mens ongevaarlijk.

#### **Gramkleuring:**

De standaard procedure om bacteriën te herkennen met de lichtmicroscopie is de kleuringsmethode van Gram.

**LINK [8]: Gramkleuring, gebaseerd op verschillen in de chemische samenstelling van de bacteriële celwand.**

## GRAMKLEURING

### Maken van microbiologische preparaten

Een makkelijke manier om bacterie cellen onder het microscoop te herkennen is de uitvoering van een zg. kleuring van de Deen Gram. De kleuringsmethode geldt uitsluitend voor levende bacterien in hun exponentiele groeifase.

Deze kleuring wordt op een objectglas waarop een ingedampde druppel bacterie suspensie ligt uitgevoerd met een kleuringsmethode op basis van achtereenvolgens een korte behandeling met Kristalviolet, Lugol (een jodiumoplossing) Safranrood en alcohol. Al naar gelang deze kleuringsstoffen worden geabsorbeerd door het peptidoglucaan in de bacteriele celwand onderscheidt men twee typen: Grampositieve - Gramnegatieve.

De kleuringsmethode werkt vooral betrouwbaar bij bacterie culturen die zich in hun exponentiele groeifase bevinden.

**Grampositieve bacterien** (deze zijn evolutionair ouder) hebben een minder ingewikkelde maar veel dikkere celwand. Zij kleuren **PAARS - BLAUW** omdat hun celwand het kristalviolet wel permanent absorbeert tengevolge van een bindingsreactie met de Lugol.

**Gramnegatieve bacterien** hebben een ingewikkelde maar relatief dunne celwand met weinig peptidoglucaan en zij kleuren **ROZE - ROOD** omdat hun celwand het kristalviolet niet permanent absorbeert na spoelen met alcohol.

#### Procedure Gramkleuring:

Breng een verdunde suspensie (kleine druppel) te onderzoeken materiaal op een objectglas.

Kleur met kristalviolet: 1 minuut

Afgieten, niet spoelen

Kleur met lugol : 1 minuut

Afgieten, niet spoelen met water

Spoel met ethanol 96%

Laat alcohol inwerken : 1 minuut

Spoel met water

Kleur met safranine : 1 minuut

Spoel met water

Droog het preparaat aan de lucht

#### Resultaat:

grampositieve bacteriën paarsblauw,

gramnegatieve bacteriën lichtrood

Gram negatieve obligaate aerobe Pseudomonasoorten, de pathogene Pseudomonas aeruginosa (longinfecties, oogontsteking) de bederfwekkende Pseudomonas fluorescens en Pseudomonas putrefaciens (bv. in troebel bloemenwater) maken geen sporen, zijn allen zogenaamde non fermenters en niet erg zuurbestendig. Door oxidatieve afbraak van glucose ontstaan tevens slechts weinig of geen organische zuren.

Andere gram negatieve obligaate aeroben zijn Neisseria meningitis (hersenvliesontsteking, nekkramp), Neisseria gonorrhoe (sexueel overdraagbare ziekte) en Campylobacter fetus. Deze laatste soort veroorzaakt soms ernstige voedselinfecties, bijvoorbeeld in stampotten.

**D: Gisten.** Fig.1 en 2. Boven. Schets van Antonie van Leeuwenhoek

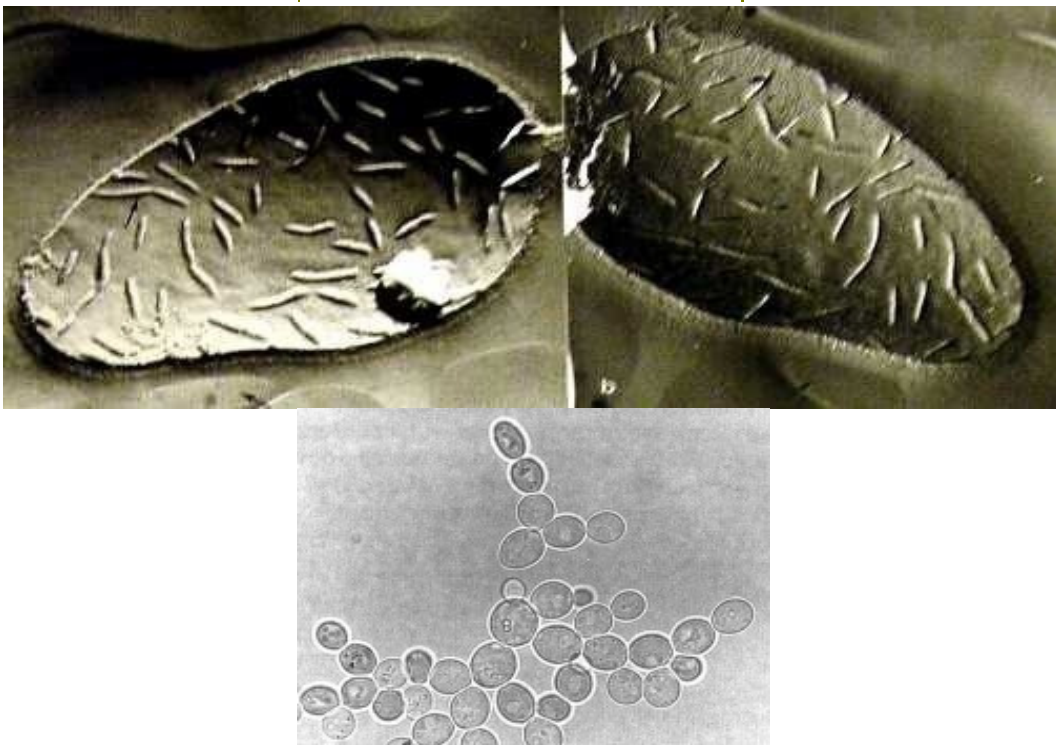
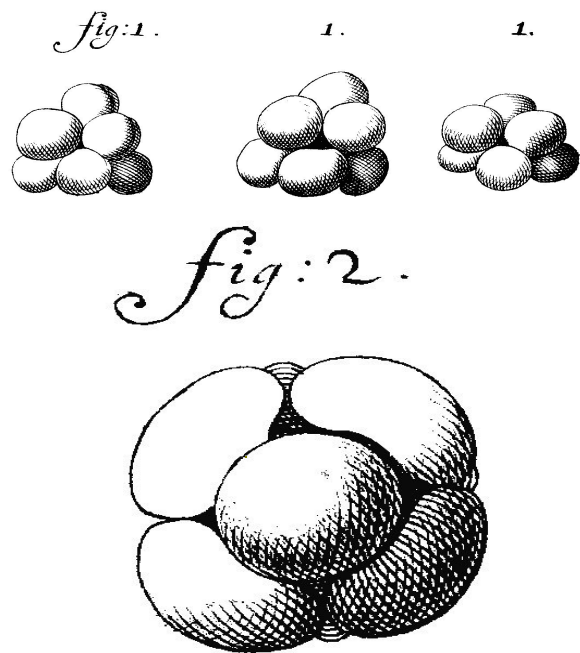


Fig.2 en Fig 2 Boven > Gist “globulen” volgens van Leeuwenhoek in brief 32 (1680) aan Sir Thomas Gale

**Ad Fig 2 > YEAST CELLS.**

*[Midden:Moll> Foto: Saccharomyces cerevisiae, Bakkersgist. 'Freeze fractured' preparaat met het inwendige van de celmembraan van gist. Philips Elektr. Microsc. Vergroting x 36000. De eerste afbeelding van twee complementaire breukvlakken freeze etching method- van een gistcel, vervaardigd in 1971, Dr. W.A.W.Moll]*

**Onder: H.Aikema > Gistcellen in strengen waarbij in sommige cellen de verdikte celkern is waar te nemen. De eerste waarneming van gistcellen werd gedaan door Antonie van Leeuwenhoek.]**

---

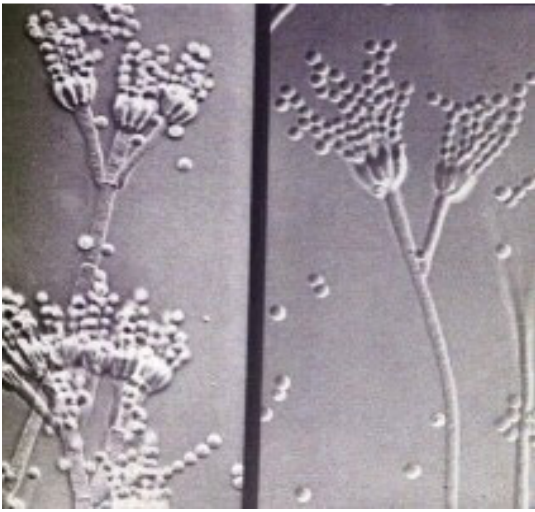
Gisten of knopzwammen worden ondergebracht bij de FUNGI (Gisten en Schimmels). Gistcellen hebben een harde celwand. Hoewel zij zeer klein zijn (maximaal 1/100-ste mm) worden gisten reeds beschouwd als hogere organismen (Eukaryoten) daar zij een volledige celkern (DNA+ RNA+ eiwitten+ nucleosoom) bezitten en tevens een endoplasmatisch reticulum en mitochondrien. Gistcellen vermenigvuldigen zich ongeslachtelijk voort door knopvorming (budding) of door sporenvorming. Zij zijn goed bestand tegen een zure omgeving en kunnen droogte makkelijker doorstaan dan bacterien of schimmels. Gisten komen zowel in een **haploid stadium** (n chromosomen) als in een **diploid stadium** (2n chromosomen) voor. In het diploide stadium wordt een **ZYGOTE** gevormd. Zij zijn zeker 50 x - 100 x groter dan bacterien en dikwijls zijn door het lichtmicroscop de zich delende cellen waar te nemen. Een goede methode om levende gistcellen duidelijk met het lichtmicroscop te zien is een kleuring met **Methyleenblauw**. Gist werd 3000 BC door de Egyptenaren reeds toegepast als therapie tegen huidziekten. Gisten groeien gemakkelijk op een voedingsbodem van 2 % tot 20 % sucrose (dwz zij zijn dan **osmiofiel**) maar kunnen ook zetmeel (amylose en amylopectine) verteren. Er zijn zeker tienduizend soorten bekend. Een relatief gering aantal is schadelijk voor de mens. Met name kunnen enkele soorten huid- en longaandoeningen veroorzaken zoals de beruchte Cryptococcus mutans. Vogeluitwerpselen (duivenpoep) zijn beruchte verspreiders van schadelijke gisten (Cryptococcus neoformans). De meeste gisten zijn nuttig. Zij worden vooral ten behoeve van de voedingsmiddelenbranche benut dankzij de produkten die zij maken. Ook verhogen de gisten van de natuurlijke flora de huidweerstand van de mens. Het meest bekend is bakkersgist of biergist (zie hierna). Gisten kunnen onder bepaalde omstandigheden glucose anaeroob (zonder verbruik van zuurstof) omzetten. Indien Gisten overgaan van een aerobe glucoseafbraak naar een anaerobe glucose-afbraak

(vergisting of fermentatie onder vorming van ethanol, alcohol) spreekt men van het het **Pasteur effect**. In deze laatste situatie wordt bovendien veel minder (circa 12x tot 18 x minder) **ATP** gevormd.

**PASTEUR-EFFECT.** Link> [https://en.wikipedia.org/wiki/Pasteur\\_effect](https://en.wikipedia.org/wiki/Pasteur_effect)

---

**E: Schimmels** (FUNGI, zwammen) In een vegetatief –ongeslachtelijk- stadium zijn zij ongeveer 1/10 mm groot.



### Penicillium structures, Penseelschimmel

Schimmels zijn hogere organismen (Eukaryoten) omdat zij een celkern hebben, mitochondriën en een endoplasmatisch reticulum. Er zijn meer dan honderdduizend soorten bekend. Vrijwel alle schimmels produceren sporen. Schimmels zijn ware chemische energie-fabriekjes. Zij kunnen onnoemelijk veel verschillende chemische verbindingen produceren die meestal toxisch zijn. In kleine dosis toegediend kunnen deze stoffen een belangrijke rol spelen in de voedingsindustrie (geur en smaakstoffen) en in de geneeskunde (Penicilline en andere antibiotica)

Het grote verschil tussen gisten en schimmels is dit: Gisten leven als cel nagenoeg afzonderlijk, schimmels vormen reeksen cellen aaneen (in feite kolonies van cellen, het schimmelmycelium) en sommigen kunnen een waarneembaar **vruchtlichaam** vormen (de paddenstoel). Gisten gebruiken meestal geen zuurstof (facultatief aeroob) althans niet onder optimale groeiomstandigheden, maar schimmels altijd wel (obligaat aeroob) en de meesten zijn zuurtolerant (overleven in een omgeving met een pH lager dan 2). Schimmels vormen antibiotica en andere mycotoxinen die in het voedsel waarvan ze leven worden afgezet (fruit, kaas, jam, noten etc).

Na inname van deze toxinen volgt in het gunstigste geval een gastrointestinale aandoening (misselijkheid, braken, verlammingen). Het is bijzonder moeilijk om schimmels die zich eenmaal genesteld hebben in een bepaalde omgeving definitief te vernietigen. Bijzonder gevaarlijk is de schimmel **Aspergillus flavus** die het toxine **Aflatoxine** (bv. in pinda's en granen) produceert, een sterk

carcinogene stof. [**Zie verder: Bad Bug Handbook, Pathogens and Toxic substances**].

**F: Protisten (Protozoa).** Dit is een aparte afdeling in de systeemclassificatie van het dierenrijk.

Zij zijn allen eukaryoten. Hiertoe behoren onder meer Euglena, algen, rood- en groenwieren of Eubacterio-bionta, dinoflagellaten, kiezel-wieren of Diatomeeën (phytoplankton), blauwwieren of cyanobacteriën, eencelligen (amoeben) en amoeboide-slijmschimmels (Dictyostelium, Acrasinae).

Euglena, Wieren en Algen zijn autotrofe protozoa die fotosynthese kunnen uitvoeren. De **Acrasinae, amoeboide organismen**, kunnen zich morfologisch adapteren en afhankelijk van de voedselrijkdom voordoen als amoeben, soms in kolonievorm met een duidelijke structuur, of als zelforganiserende schimmeldraden.

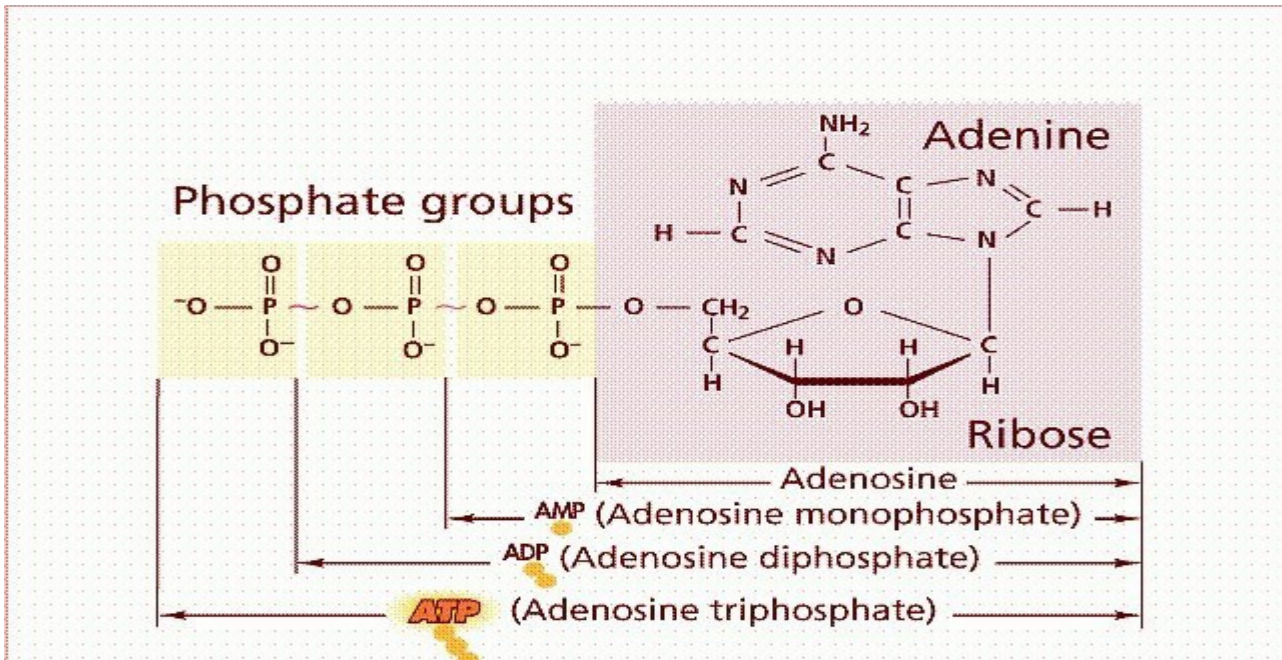
In feite zijn protisten de eerste "echte" dieren. Sommigen zijn in staat om onder extreme omstandigheden een dikke beschermende celwand te maken (= cysten) die bestand is tegen extreme situaties zoals grote droogte (dehydratie) en hoge temperaturen. [**Zie verder:**

**N.A.Campbell, J.B. Reece & L.G. Mitchell, The Biology Place**]

### 3. Hoe groeien en leven micro-organismen ?

De meeste micro-organismen leven, net als de mens, *heterotroof*. Dat wil zeggen dat die organismen volstrekt afhankelijk zijn van een omgeving (ecologische niche) waarin een **organische koolstof-bron** :mono- of disacchariden (dus koolhydraten) -eiwitten-vetten en vitaminen) aanwezig is teneinde in hun levensonderhoud te voorzien. Deze (micro)organismen maken de voor hen benodigde energie (**A T P**) en de overige stoffen uitsluitend uit deze organische bron, met name uit het monosaccharide **glucose**. (Wellicht de zg. "bacteriën" op de planeet Mars uitgezonderd).





## ATP molecuul

### GROEIFACTOREN

**De groei en leefwijze** van m.o. hangt echter nauw samen met de wijze waarop zij hun stofwisseling uitvoeren. Het verschil in leefwijze tussen de m.o. is in de loop der evolutie ontstaan (en begonnen circa 3.5 miljard jaar geleden). Men maakt, in volgorde van belangrijkheid, een onderscheid naar de volgende behoeften (**groeifactoren, -indicatoren**):

- A Behoeftte aan water / vocht (strikt vereist)
- B Behoeftte aan organische componenten zoals koolhydrateneiwitten (strikt vereist)
- c Behoeftte aan zuurstof (meestal vereist)
- D Behoeftte aan een optimale temperatuur (aanpassing is mogelijk)
- E Behoeftte aan de aanwezigheid van andere organismen (soms)

Het groeiverloop van bacteriën onder optimale omstandigheden verloopt enigszins exponentieel en volgens een zogenaamde **Minimum-OptimumMaximum curve**. Bij de bestrijding van micro-organismen is inzicht in de groeicurve van essentiële betekenis. Alleen tijdens het eerste verloop van de snelle groeifase (de exponentiele groeifase) blijken bacteriën zeer gevoelig voor antibiotica.

Het verloop van de levensvatbaarheid van bacteriën in de tijd, afhankelijk van de omgeving (temperatuur + zuurgraad + voedselbodem) wordt beschreven door een zogenoemde **Monod-Hinselwood curve** waarin de toename van het aantal kolonies op een log schaal wordt uitgezet tegen de tijd in uren. Deze curve beschrijft de kinetiek van groei van een micro-organisme in een gecontroleerd ecosysteem.

LINK > **Microbial growth animation** <https://www.youtube.com/watch?v=LVuB-2WbnUs>

Omdat de *bovengenoemde groeifactoren* van uitermate groot belang zijn voor de handhaving van de kwaliteit van voedsel voor de mens zal hier een aparte paragraaf aan worden besteed. Indien een van de bovengenoemde factoren voor een bepaald micro-organisme *niet optimaal* aanwezig is (**groeibeperkend**), dan groeit het betreffende m.o. slecht of sterft zeer snel af. Juist in de laatste groeifase worden schadelijke stoffen geproduceerd.

---

#### **4. Waar leven micro-organismen ? Hoe kan men hen onder controle houden ?** (Info voor ondernemers)

Indien ze de kans krijgen kunnen m.o. overal op de aarde leven. Het hangt er maar van af of de groei-omstandigheden gunstig zijn. Bovendien, m.o. blijken zich snel aan te kunnen passen aan een zich veranderend milieu, zodat voorspellingen doen erg moeilijk is. Het zijn dus de grootste concurrenten van de mens op aarde.

Alleen door de groeiomstandigheden deskundig te manipuleren en onder controle te houden kan de mens zich tijdelijk vrijwaren van de groei van gevaarlijke, bederf wekkende, ziekmakende, pathogenen, micro-organismen.

Alleen op deze wijze zijn risico's tot een minimum te beperken. Er zijn heel wat risicofactoren waarop de ondernemer bedacht moet zijn wil men de schadelijke gevolgen van micro-organismen beperken.

ZIE: H A C C P=Hazard-Analysis-Critical-Control-Points, ISO9000 en de N E N richtlijnen.

LINK HACCP> [https://ondernemersplein.kvk.nl/haccp-plan-opstellen-ofhygienecode-gebruiken/?gclid=EAIaIQobChMIujoksir6AIVyOF3Ch2QcgnmEAAYASAAEgIazPD\\_BwE](https://ondernemersplein.kvk.nl/haccp-plan-opstellen-ofhygienecode-gebruiken/?gclid=EAIaIQobChMIujoksir6AIVyOF3Ch2QcgnmEAAYASAAEgIazPD_BwE)

## The cause of a microbial pandemic is poor hygienic behavior and naivety

---

### 5. Hoe snel groeien micro-organismen ?

Gesteld dat micro-organismen zich bevinden in een omgeving waarin voldaan is aan de meest gunstige omstandigheden voor de behoefte aan voedsel, vocht, temperatuur en zuurstof, en dat geen andere micro-organismen in de nabije omgeving aanspraak maken op deze groeifactoren (geen concurrentie aanwezig), dan kan men het volgende constateren:

**Snelst groeiend: Bacteriën:** Cel-delingstijd circa 10-20 minuten variërend per soort. Bacterie cellen delen zich eenvoudig in tweeën (binaire deling) nadat het erfelijk materiaal eerst is verdubbeld. **Op deze wijze kan uit 1 bacteriecel na 48 uur een reeks afstammelingen (een zg. bacteriekolonie) zijn ontstaan van 2 tot de macht  $(6 \times 48) = 5 \times 10^{87}$ , en dat zou een massa vertegenwoordigen van ongeveer 8000 x de massa van de aarde zelf !**

Aangezien dit niet mogelijk is, betekent dit dat al heel snel een beperking, een remming van de bacterie-groei-snelheid optreedt. Vermoedelijk reeds na 12 uur omdat het voedsel opraakt.

Immers bacteriën kunnen zich nauwelijks zelfstandig verplaatsen. De meeste bacteriekolonies zijn binnen 48 uur nagenoeg afgestorven, tenminste op vast voedsel. In vloeistoffen (en vloeistofkweken), waardoor de mogelijkheid bestaat van grotere beweging en betere afgifte van schadelijke afvalproducten, leven bacteriën veel langer door.

Het verloop van de levensvatbaarheid van bacteriën in de tijd, afhankelijk van de omgeving (temperatuur + zuurgraad + voedselbodem) wordt beschreven door een zogenoemde **Monod-Hinselwood curve** waarin de toename van het aantal kolonies op een log schaal wordt uitgezet tegen de tijd in uren. Deze curve beschrijft de kinetiek van groei van een micro-organisme in een gecontroleerd ecosysteem

Alleen bacteriën die in staat zijn een spore of een kapsel te vormen, zoals sommige melkzuur bacteriën en Bacillaceae (*Clostridium spec.* en *Bacillus anthrax*), kunnen zeer lang overleven: Zo ook de zg. nuttige *Lactobacillus acidophylus*, die soms

gebruikt wordt als therapie of kuur-middel bij darmstoornissen (bv in Yakult kweken)

Ook de zeer pathogene *Clostridium botulinum* (verwekker van botulisme of bombage), die sporen maakt, overleeft in gedroogde toestand zeer lang. In voedsel zijn de sporen pas na 2x opkoken gedurende 20 minuten en afkoelen vernietigd.

**Snel groeiend: Gisten:** Celdelingstijd circa 10-20 minuten, afhankelijk van de omgevingstemperatuur (37° C is optimaal). Gistcellen kunnen makkelijker overleven dan bacteriën omdat zij zich bij voedselgebrek inkapselen met een harde wand onder afstoting van vocht. Zo'n droge gistcultuur is dan wel een 2 jaar of langer houdbaar ! Een voorbeeld is bakkersgist of biergist (*Saccharomyces cerevisiae*).

Gisten delen zich binair doordat zij knopjes (jonge gistcellen) afsnoeren. Sommige gisten echter hebben ook een geslachtelijke voortplanting of vormen sporen (*Candida albicans*).

**Langzaam groeiend: Schimmels.** Schimmels groeien veel trager dan bacteriën of gisten en het duurt meestal 2 tot 3 weken voordat een schimmel volledig is uitgegroeid en sporen vormt. Is echter een schimmel ergens op voedsel aanwezig, dan zijn de bacteriën reeds lang dood, ofwel omdat voor hen het voedsel op is, ofwel omdat een schimmel antibiotica maakt die gericht zijn tegen die bacteriën. Een bekende schimmel die zo iets doet is *Penicillium* (de zg, penseelschimmel, die van nature de franse kazen doet ontstaan).

**Is eenmaal een schimmel volwassen, dan is hij veel gevaarlijker dan een bacterie, vooral bij weinig voedsel aanbod, omdat een schimmel juist dan zeer veel giftige stoffen kan produceren !!!.**

**Vertraagde incubatie bij virussen..** Sommige virussen hebben in het menselijk lichaam een trage start. Zij bevinden zich vaak eerst in rusttoestand in het lichaam (lever, beenmerg, milt, darmweefsel). Deze tijd noemt men *de incubatie tijd*. Het lichaam maakt in deze periode wel antistoffen tegen het virus aan (men is dan *seropositief*) Bij de meeste bacteriën is de rusttijd circa 2 uur. Bij virussen kan het soms maanden tot jaren duren bv:HIV virus, Geelzucht (Hepatitis A), Hersenvliesontsteking (*Streptococcus meningitis* = *meningitis*), voordat zij actief worden. In Nederland moeten vanaf 1 april 2002 kinderen tot 19 jaar verplicht ingeënt worden tegen deze meningococ. Zie hierboven bij COVID-19 Coronavirus pagina 5 ev

**Paramyxovirussen** (Rabies/hondsdolheid/ en Ebola) bestaan uit een enkelvoudig molecuul RNA. De meeste paramyxovirussen zijn verantwoordelijk voor ziekten aan de ademhalingswegen (soms fataal bij mens en dier).

Het influenza virus (griep, incubatietijd 2 dagen) en het dodelijke Ebola virus (incubatietijd 2 uur) zijn extreem snelgroeiend, dus zeer virulent.

---

### **MOND en KLAUWZEER virus (mkz):**

Mond-en-klauwzeer is een zeer besmettelijke dierziekte die veroorzaakt wordt door het mond-en-klauwzeer virus. Het virus behoort tot de familie van picorna virussen en is **onschadelijk voor de mens**. Echter het kan infecties veroorzaken in alle evenhoevige dieren

(koeien,

schapen, varkens, herten, paarden, olifanten, neushoorns, giraffen, wild e zwijnen). De infectie kan zich daardoor zeer snel verspreiden en de economische gevolgen van een infectie kunnen enorm zijn. Directe economische schade door sterven van dieren, productie daling, vroegtijdig afvoeren van aangetaste dieren en de kosten van de bestrijding. Indirecte economische schade ten gevolge van inkomsten derving door het export verbod. MKZ komt nog op vele plaatsen ter wereld voor (zie tabel). Bestrijding in Europa is succesvol gebleken door massale enting van de rundvee populatie. Enkele introducties in de EU hebben plaatsgevonden in 1993

(Italië), 1994, 1996 en 2000 (Griekenland) en recent in het Verenigd Koninkrijk (2001) en in Azië. **Het nuttigen van vlees van een dier, besmet door mond en klauwzeer is volstrekt ongevaarlijk.**

---

## **6. Hoe kan de groei van micro-organismen beïnvloed worden ?**

Bij de bovengenoemde vraag moet men vijf aspecten onderscheiden:

- A Beïnvloeding door **uitwendige milieu-factoren** (ecologische factoren in de omgeving die de groei kunnen remmen of versnellen). Men noemt dit ook de extrinsieke factoren. Hierbij kan men onder andere denken aan water, zuurstof, de temperatuur en

biologische factoren zoals concurrerende m.o. (natuurlijke competitie tussen verschillende soorten m.o.).

- B** Beïnvloeding door **inwendige milieu factoren** (de chemische en fysische samenstelling van het voedsel waarvan de micro-organismen leven). Men noemt dit ook de intrinsieke factoren. Hierbij kan men denken aan eiwit-koolhydraat samenstelling , beschikbaarheid van vrij water (water-activiteit) en de zuurgraad (pH).
- C** Beïnvloeding die te maken heeft met **de aard van het microorganisme** zelf (dwz welke eigenschappen heeft het m.o. van zich zelf ter beschikking om zich onafhankelijk te maken van de veranderende omstandigheden waarin het m.o. zich bevindt, zijn overlevingsstrategie dus. Om hier achter te komen is kennis van de stofwisseling van een micro-organismen van groot belang. Hierbij kan men onder andere denken aan aanpassing (adaptatie) of spontane wijziging van erfelijke eigenschappen zodat ongunstige milieu-factoren worden overwonnen.
- D** Beïnvloeding door **bewuste manipulatie en regulatie** door de mens (bv ingrijpen in een voedselproductie-proces, bewuste verandering van eigenschappen van het m.o.) Hierbij kan men denken aan genetische manipulatie en biotechnologische toepassingen of speciale behandelingen gedurende de foodprocessing . Ook kan men hierbij denken aan **therapeutische behandeling** door antibiotica, toepassing van anti-bacteriële of anti-fungiele chemicaliën (gewasbestrijding) of als het gaat om behoud van voedselkwaliteit bepaalde voedsel-conserveringsmethoden toepassen of richtlijnen en normen voor bedrijven opstellen (NEN, de ISO-9000-standaard, HACCP) voor een veilig voedselproductie proces. Daarnaast kan men bepaalde nuttige micro-organismen (melkzuurbacteriën) toevoegen in voedsel of in een dieet om de gevaarlijke (pathogenen) te onderdrukken of te bestrijden, zoals gebeurt in yoghurt-zuurkool e.d. Ook hierbij is **kennis van de stofwisseling van een micro-organismen** van groot belang.

E Beïnvloeding door gebruik te maken van een **beschermingssysteem** bij het gastheer organisme (demens), zoals bevorderen van een optimaal werkend afweermechanisme (de afweersystemen, immuunsystemen). Hierbij moet men eerst weten hoe het afweersysteem bij de mens functioneert, en wanneer dit afweersysteem niet (meer) goed werkt, en vooral welke personen in de samenleving een risicogroep vormen voor besmetting (infectie). Men kan daarna specifieke *preventieve maatregelen* nemen door aanpassen of verbetering van de voeding, inenting, vaccinatie, betere hygiëne (gedrag) en goede voorlichting.

---

## **MRSA**

E **Kolonisatie-resistentie:** De mate waarin een micro-organisme er in slaagt om (ondanks de maatregelen die men treft) te overleven in een bepaalde omgeving noemt men de *kolonisatieresistentie*. Het blijkt dat met name bacteriën een genetische factor bezitten, de R-factor, die hen in staat stelt zich aan te passen aan voor hen extreem ongunstige omstandigheden, bijvoorbeeld antibiotica (antibiotica resistente microorganismen zoals de **ESBL- bacterie en de MRSA- bacterie (Methicilline Resistente Staphylococcus Aureus)**). Tevens is vastgesteld dat deze R-factor kan worden overgedragen van pathogene soorten op aanvankelijk niet pathogene soorten. Sedert 2005 is een **nieuwe variant van de MRSA** ontdekt, die voorkomt in ziekenhuizen (ziekenhuisinfecties). Het is een variant die vooral bij mensen die in ziekenhuizen een operatie moeten ondergaan, ouderen en mensen met een zwak gestel zeer moeilijk te bestrijden is. In feite is er vooralsnog geen medicatie tegen. Het risico van een pandemie blijft daarom reëel.

---

## 7. Hoe gevaarlijk zijn microorganismen en wat is er aan te doen ?

Als men de gezondheid van de mens als uitgangspunt neemt moet men onderscheiden in:

**Onschadelijke** micro-organismen, waar de mens geen last van heeft.

**Nuttige** micro-organismen waar de mens (soms) voordeel van heeft.

**Bederfwekkende** microorganismen (voedsel-bederf, onaangename kleur, reuk).

**Potentieel pathogenen of commensalen**, (die bij geringe dosis vooral schadelijk zijn bij verzwakte personen: risicogroepen zoals zuigelingen en ouderen, operatiepatiënten en personen met een immuunziekte).

**Pathogenen** die altijd ziekmakend zijn, (de '*bad bugs*' ) ook bij zeer gezonde personen. De mens bezit in het algemeen geen afdoende afweermiddelen tegen deze pathogenen.

Daarbij is het wel zo dat vele soorten micro-organismen soms nuttig kunnen zijn, dan weer bederf wekkend, of zelfs pathogeen, afhankelijk van de dosis waarin zij voorkomen en de conditie van de mens.

**Nuttige micro-organismen** treft men in grote getale aan op de huid en in het spijsverteringskanaal van mensen en dieren, men noemt dit de *natuurlijke flora*. Zij hebben tot taak om pathogenen te doden. Een bekend voorbeeld zijn gisten en melkzuurbacteriën op de huid van gezonde mensen, en bepaalde bacteriën in de dunne en dikke darm. Bij veranderende omstandigheden, zoals langdurige slechte voeding of vermoeidheid, verzwakte conditie, aangeboren immuundeficities, gebruik van overmatig alcohol en andere drugs, kunnen deze microorganismen toch gevaarlijke infecties veroorzaken. Men noemt hen dan **potentieel-pathogeen (commensalen)**.

Sommige bacteriën en schimmels zijn voor de mens in kleine hoeveelheid reeds uiterst schadelijk (ziekmakend, pathogeen). Dat betekent nog niet dat men na een infectie direct overlijdt. De wijze van bestrijding tegen bacteriën of schimmels of virussen is verschillend.



Bacteriën worden in de regel met een antibiotica-kuur (penicilline, broxil, chlamoxil gedurende 8 dagen) bestreden. Tegen schimmels helpen geen antibiotica maar wel langdurige behandelingen met bepaalde antifungieele chemicaliën (fluorocytosine: oraal of intraveneus toegediend) en immunotherapieën om de deling van schimmelcellen tegen te gaan en de afweer van de patiënt te vergroten of te stimuleren.

**Voor virussen geldt :** Aanwezigheid van virussen in het menselijk lichaam leidt niet tot voordeel of nut voor de mens. Virussen nestelen zich in de lichaamscellen, soms gaan zij een reactie aan met het genoom. Vermoedelijk blijft bij iemand die eenmaal door een virus is besmet, dit virus zeer lang in het lichaam aanwezig (virusdrager). Als *medicatie* tegen virussen zijn goede resultaten geboekt met bepaalde *interferon-preparaten, en vaccinatie (inenting met een verzwakte smetstof ter vergroting van de afweer en de afweer op gang te brengen).*

### 8. Wanneer oefent een micro-organisme een schadelijk effect uit en hoe gebeurt dat ?

Houdt men zich bezig met het vinden van een antwoord op de vraag wanneer en op welk moment iemand in een bepaalde bevolkingsgroep een ziekte krijgt ten gevolge van een besmetting (infectie) door een micro-organisme dan beoefent men de *epidemiologie*.

De kans op een bepaald ziektegeval (*infectiekans*) hangt deels af van het aantal gevoelige(zwakke) personen in een populatie, deels van de ziekmakende kracht (*virulentie*) van een micro-organisme, deels van de *infectie-dosis* waarmee een persoon door het microorganismen wordt getroffen.

Daarnaast speelt de *besmettingskans* (d.w.z. de trefkans tussen het aantal aanwezige ziekteverwekkers in een bepaalde ruimte en het aantal personen in die ruimte) een rol. De bron van besmetting (infectiehaard) is van doorslaggevend belang. In gesloten gemeenschappen (militaire kazernes, ziekenhuizen, scholen, kinderdagverblijven) is die trefkans het grootste.

In een open ruimte waarin de lucht zich makkelijk en snel verplaatst via ventilatie wordt de concentratie ziekteverwekkers verdund en de kans op besmetting neemt daardoor meestal af. Niet altijd overigens. Bij

ziekteverwekkers die in lucht (of via airconditioning of waterleidingen) goed overleven zoals de **Listeria bacterie**- is de besmettingskans juist vergroot. Het oplopen van een infectie ten gevolge van besmet voedsel (voedselinfectie) is moeilijker te bepalen, daar men het moment van kopen moet weten, het moment van nuttigen van dat voedsel, de tijdsduur waarin het voedsel onderhevig is geweest aan blootstelling door groei van een pathogene microorganismen, het kiemgetal (hoeveelheid m.o. per gram/ml-voedsel), en de omstandigheden waaronder dat voedsel werd bereid en bewaard.

Tevens is de leeftijd en de weerstand van belang.

Risico-groepen hebben de meeste last. Er is een formule verband waarmee men de trefkans op een ziekteverwekker kan schatten (de zg. *porte d'entree*) :

$P = \frac{B N t (e^{-kt})}{G D}$
-----------------------------------

Waarin:

P = besmettingskans

B = aantal ziekteverwekkende micro-organismen per bron (het kiemgetal).

N = aantal bronnen met de ziekteverwekker t = tijd, G = aantal gevoelige personen, D = besmettingsdosis van het microorganismen

$e^{-kt}$  = afname (afsterven) van het aantal ziekteverwekkers in de omgeving in de tijd.

## 9. Wanneer loopt men een infectie op ? **M I D (minimale infectie dosis)**

Een infectie ontstaat pas nadat iemand met zo veel micro-organismen is besmet dat deze in het lichaam door kunnen groeien (*koloniseren*). Een belangrijke oorzaak is onhygiënisch gedrag, bedorven voedsel, besmetting via de lucht, etc. De infectie-dosis die nodig is om iemand ziek te maken kan sterk variëren. Bij microbiële ziektes die overgedragen worden via voedsel (transmission of foodborne diseases) op het individu onderscheidt men :

A Ziekten door groei van levende microben veroorzaakt (*voedsel*)-*infecties : Foodborn diseases.*

Levende microben komen dagelijks in grote getale via voedsel ons lichaam binnen. Het maagzuur en de spijsverteringsenzymen zijn in staat zijn om veel micro-organismen te doden : het bactericideffect. Ook bevinden zich op het darmslijmvlies afweerstoffen (immunoglobulinen) die veel microben kunnen uitschakelen. Pas als microben door het darmepitheel dringen en de afweer niet in staat is de microben te doden wordt men ziek.

De **M I D = minimale infectie-dosis** waardoor men last krijgt ligt bij gezonde personen relatief hoog: Circa 1 miljoen levende microben (kiemen) / g voedsel ( M I D = 1 miljoen) zijn nodig om ziek te worden. Toch is dit niet altijd zo. Immers, als men kleine snacks nuttigt tussen de maaltijden door en het lichaam heeft nog geen spijsverteringssappen gemaakt of de maag is leeg, dan passeren micro-organismen veel sneller en dan kan de M I D dalen tot 1 – 10 kiemen/ g voedsel ! Het eetmoment (is men nuchter ?) is dus van groot belang.

**In ziekenhuizen kunnen patiënten niet altijd goed gesteriliseerde parenterale voeding, sonde voeding of een infuus met glucose toegediend krijgen. In zo'n geval kan zelfs 1 bacterie een infectie veroorzaken !**

Het aantal microbiële cellen in een bepaalde omgeving dat instaat is om 50 % van een populatie ziek te maken noemt men **de ID<sub>50</sub> (infectieuze dosis).**

Het aantal microbiële cellen in een bepaalde omgeving dat in staat is om 50 % van een populatie mensen te doden noemt men de **LD<sub>50</sub> (lethale dosis)**. Deze maat wordt ook toegepast bij toxische stoffen.

Het aantal microbiële cellen in een bepaalde omgeving dat in staat is om enig meetbaar effect bij de mens ter weeg te brengen zonder dat sprake is van een levensbedreigende situatie noemt men de **ED<sub>50</sub>** (effectieve dosis) In het hoofdstuk "Toxicologie" wordt nader ingegaan op de toxische werking van (vooral) chemicaliën.

**B** Ziekten die het gevolg zijn van giftige verbindingen (intoxicaties) NADAT micro-organismen ofwel in het voedsel ofwel in het spijsverteringskanaal metabole uitscheidingsproducten hebben gemaakt: *voedselvergiftigingen* :**Food poisoning**.

Hierbij spelen giftige chemicaliën, de zogenaamde EXO-toxinen, ENDO-toxinen en ENTERO-toxinen een rol. Voor sommige van deze stoffen bestaat niet een afdoende afweersysteem zodat deze stoffen snel een symptoom doen ontstaan bij de gastheer. Ook schimmels produceren heel vaak toxische verbindingen (zie toxicologie).

Sommige kiezelwieren en algen groeien ook in schelpdieren (mossels, garnalen, kreeften). Deze kiezelwieren kunnen neurotoxische stoffen vormen die na nuttigen van een schelpdier het zenuwstelsel van de mens kunnen irriteren, en jeuk, braakneigingen, diarree en verlammingen kunnen veroorzaken : **Diarrethic Shellfish Poisoning Syndrome (DSPS)**. LINK> [https://en.wikipedia.org/wiki/Diarrhetic\\_shellfish\\_poisoning](https://en.wikipedia.org/wiki/Diarrhetic_shellfish_poisoning)

Giftige verbindingen die de celwand van het darm-slijmvlies beschadigen en zo in de bloedcirculatie komen noemt men enterotoxinen. Berucht zijn de **enterotoxinen** van de bacterie *Stafylococcus aureus* , *Shigella dysenteria* , *Escherichia coli* O157 en *Salmonella* (tyfus paratyfus). In het gastheer lichaam treden

dan allerlei afweerreacties in werking waaronder de vorming van bepaalde witte bloedcellen (zoals de leukocyten, macrofagen en lymfocyten) die trachten zowel de gifstoffen als de binnen gedrongen micro-organismen te vernietigen. Hierbij ontstaan soms *symptomen* zoals *braken, koorts, moeheid, hoofdpijn, diarree, huiduitslag, een neurale (zenuw)reactie bv. verlamming of tijdelijke blindheid*. Welke combinatie symptomen optreedt en hoe intensief deze zijn hangt af van de aard van het microorganisme, de immuunweerstand van de patient en het type gifstof.

Mond/speeksel Maagsap Pancreasenzymen Immunoglobuline

BESMET VOEDSEL



Acties van het lichaam kunnen soms niet verhinderen dat microben in de bloedcirculatie komen

### 10. Welke micro-organismen en hun producten veroorzaken voedsel-ziektes ?

Bij voedselziektes (*food-born diseases*) hanteert men de volgende indeling in groepen:

**1 Voedsel-intoxicaties** (voedselvergiftigingen door toxische stoffen)

1. **Voedsel infecties:** A Viraal, B bacterieel, C Fungieel D Eencelligen, E Wormen
2. **Voedsel-allergieën** Groep 3 omvat lichamelijke symptomen van sommige personen als hyper-reactie van het immuunsysteem op natuurlijke niet schadelijke chemische stoffen .

**Voedsel-intoxicaties (vergiftigingen, zie TOXICOLOGIE)**

Deze worden veroorzaakt door bepaalde moleculen, de EXOtoxinen, ENDO-toxinen , en de Enterotoxinen.

**Exotoxinen** zijn eiwitmoleculen waartegen het lichaam meestal een afweerreactie kan oproepen. Het zijn stoffen die pas door micro-organismen worden gemaakt in een gastheerorganisme of in het voedsel zelf.

**Endotoxinen** zijn lipide-moleculen waartegen de menselijke afweer veel moeilijker op gang komt of in het geheel niet optreedt. Dit heeft vooral te maken dat immunoreacties worden "getriggered" door eiwitten en niet door lipiden. Zowel bacteriën als schimmels kunnen beide typen gifstoffen maken. De endotoxinen zijn in feite normale cel-componenten van een bacteriële – of schimmel-celwand.

**Enterotoxinen** (algemene benaming) kunnen worden geproduceerd door bacteriën (\*E.coli, Staphylococcus aureus of de **MRSA**, Multiresistente/Methillicine Staphylococcus aureus ) en veroorzaken aantasting van het buikslimvlies, buikkramp en soms koorts), maar het kunnen ook Metalen of andere stoffen zijn, niet van microbiele aard. Mogelijk is de **ESBL bacterie** (extended spectrum beta-lactamase) nog gevaarlijker. Deze bacterie maakt enzymen die antibiotica afbreken. Overigens, sommige bacteriën zijn in staat om zowel enterotoxinen als endotoxinen aan te maken!

### Antibiotica

Antibiotica, die soms via medicinale behandeling en diervoeder in de voedselketen kunnen komen zijn chemische verbindingen die geproduceerd worden door schimmels (en ook bepaalde bacteriën) en die vooral toxisch zijn voor andere bacteriën, met name tijdens hun exponentiële groeifase. Bekend is de bacterie **Streptomyces coelicolor** die met zijn 8700 genen ongeveer 70 % van alle natuurlijke antibiotica verbindingen produceert (waaronder anti-bacteriële, antifungieele, anti-virale en antiprotozoale of anti-tumorale stoffen). De chemische aard van antibiotica is divers. Meestal bestaan ze uit een skelet van glycoproteïnen. Antibiotica hechten zich bij voorkeur aan moleculen van de bacteriële celwand (het peptidoglucaan). Antibiotica kunnen de darmflora van de mens tijdelijk ernstig verstoren, maar niet definitief. Resistentie tegen en gewenning aan antibiotica is een toenemend probleem bij de bestrijding van pathogenen.

**Een volledige antibioticakuur helpt alleen tegen bestrijding van bepaalde bacteriën.**

## **Snelheid van de giftige werking (korte – en - lange termijn effecten).**

### 1a Fungieel >-korte termijn effect

Vergiftigingen en aandoeningen ten gevolge van schimmelproducten op korte termijn

(binnen 1 dag) Bijvoorbeeld: Een te hoge dosis antibiotica na het nuttigen van vergiftigd voedsel (Penicillinevergiftiging:

*Penicillium Camemberti* op franse - italiaanse kazen).

Schimmelgroei (in verpakte en kant- en- klaar- producten) wordt geweerd met fungiciden

### 1b Fungiee >-lange termijn effect

Vergiftigingen en aandoeningen ten gevolge van schimmelproducten op lange termijn.

Bijvoorbeeld langzame ophoping in het lichaam van kleine concentraties gif. **Aflatoxine B** (een van de meest giftige stoffen die geproduceerd wordt door de schimmel *Aspergillus flavus*, en die groeit op graan, rijst, noten en pinda-olie) verwekt na 20 jaar levercarcinoom.

### 1c Bacterieel >-korte termijn effect

Vergiftigingen en aandoeningen ten gevolge van **gramnegatieve colibacteriën** (bacteriële endo- en exotoxinen) op korte termijn.

Bijvoorbeeld aanwezigheid van gifstoffen in vlees, rauwkost, eieren, vla en room-ijs of niet goed bewaarde kant en

klaarmaaltijden. *Staphylococcus aureus* is berucht om het snelwerkende **enterotoxine A (braken binnen 1 uur)**. **Het**

**Botuline A, een zenuwgif, geproduceerd door *Clostridium***

**botulinum (botulisme) is het sterkst denkbare natuurlijke gif**

**en dodelijk binnen 15 minuten**. Ook groene algen in mosselen of garnalen kunnen na consumptie binnen 15 minuten de oorzaak

zijn van een zenuwaandoening (zie bij **Domoine Scrombine** en het DSPS-syndroom: Toxicologie)

### 1d Bacterieel-lange termijn effect

Vergiftigingen en aandoeningen ten gevolge van bacteriëleproducten op lange termijn. Gifstoffen van Enterococcon (*Streptococcus pyogenus/fecalis*) kunnen zich ophopen in de gewrichten en het bindweefsel en gewrichtspijn veroorzaken. Berucht is de bacterie *Helicobacter pylori*, die in maagslijm groeit en op den duur maagcarcinomen veroorzaakt.

---

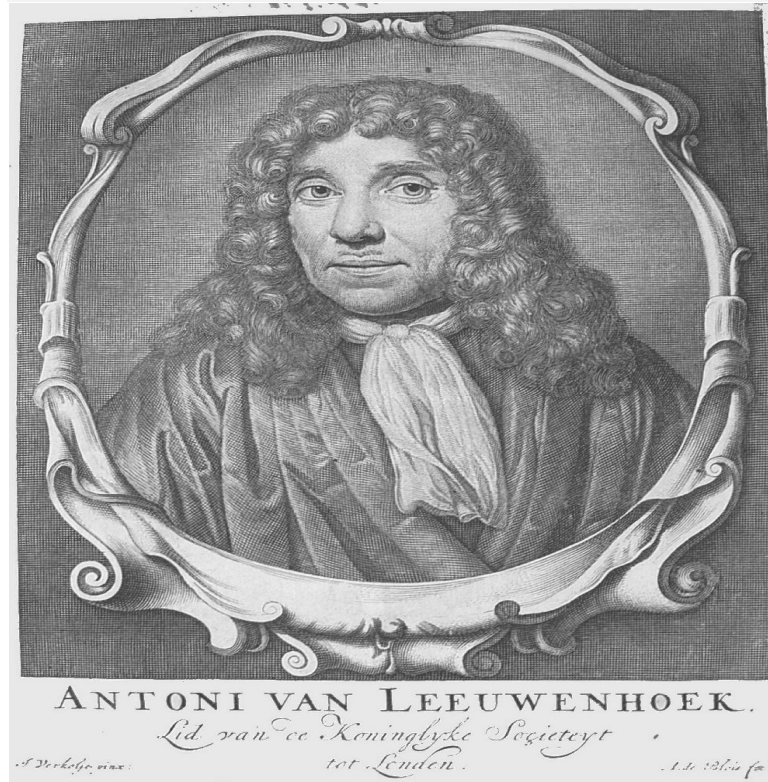
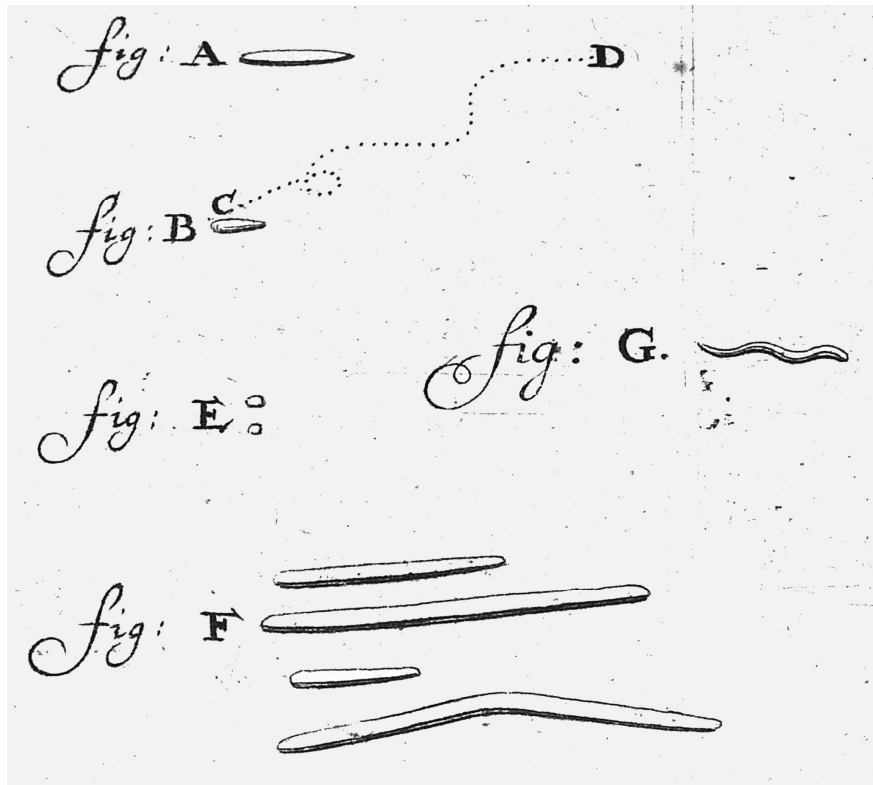


## Lijst van veel voorkomende verwekkers van voedsel-infecties of -vergiftigingen

<b>Verwekker</b>	<b>incubatie</b>	<b>symptomen</b>	<b>bron</b>
<i>Bacillus cereus</i> sporenvormer	1 – 5 uur	diarree	meel,soepen
<i>Brucella</i>	5 – 21 dagen	kinkhoest koorts	rauwe koemelk
<i>Clostridium</i> botulinum sporenvormer	15 min-8 dagen	kramp,verlamming dodelijk	homemade
<i>Campylobacter</i>	2-7 dagen	koorts, diarree	Stampot
<i>Escherichia coli</i>	3-36 uur	koorts, diarree	Fecale-besmetting
<i>Salmonella</i> paratyfus,tyfus	5-48 uur	hoge-koorts	Fecale-besmetting
<i>Staphylococcus</i> aureus	15 min-8 uur	braken koorts	ijssalades,gevogelte Melk-zuivel
<i>Streptococcus</i> pyogenes	1-4 dagen	oogontsteking gewrichtspijn	Pudding Kant en klaar
<i>Vibrio (cholera)</i> Faecaalmateriaal	10-24 uur	bloederige diarree	
<i>Giardia lamblia</i>	1-3 weken	vetdiarree	Fecaal, groente
<i>Listeria</i> monocytis	1-8 dagen	Hersenvlies- ontsteking	Leidingwater
<i>Shigella</i>	15 min.-2 uur	Koorts, diarree Uiterst pathogeen, zeer virulent	Sea food,groente
<i>Entamoeba</i> Histolitica	2 dagen	dysenterie	fruit,groente
<i>Toxoplasmosis</i>	1 week	risico voor zwangeren	vlees

## 11 Welke vormen van micro-organismen kan men waarnemen ?

**Antonie van Leeuwenhoek** (1632-1723) was de eerste mens die met zijn microscoop micro-organismen zag.



Om bacteriën voor het lichtmicroscoop goed zichtbaar te maken moet men hen kleuren. Men gebruikt hiervoor een zg. **GRAMkleuring** (genoemd naar de ontdekker Gram). Het principe berust er op dat met chemicaliën (eerst met kristalviolet en daarna met saffranine of fuchsine-rood ) de celwand van sommige bacteriën

paars-blauw wordt gekleurd of helder rood. Bacteriën die paars-blauw kleuren noemt men GRAM-positief, bacteriën die rood kleuren noemt men GRAM-negatief.

### A:

Gramnegatieve bacteriën (**ROOD met Gramkleuring**) die een belangrijke rol spelen bij voedselziekten:

Familie	Soort	Uiterlijk	GLUCOSE Stofwisseling	Effect
Enterobacteriën (Coli - bacteriën)	Shigella Salmonella Proteus Escherichia Yersinia -PEST	<b>Korte -staafjes (rijstkorreltjes )</b>  <b>Onbewegelijk</b>	Fermentief en nonfermentief  Facultatief aerob	Enteropathogeen, gastro - enteritis
Pseudomonaceen	Ps. aeruginosa Ps. fluorescens Vibrio cholera Campylobacter	<b>Dikke -staafjes, bewegelijk</b>	Non - fermentief, zuurstof vereist strict aerob	Enteropathogeen  Maar niet altijd
Brucellaceen	Brucella melitensis	<b>Korte bolvormige staafjes</b>	Vereist -CO <sub>2</sub>	Longweefsels  Kinkhoest

Van deze zijn de **Pseudomonaceen** de meest beruchte voedselbedervers. Zij produceren stankgeuren (rotte vislucht) en doen het voedsel verkleuren (een mat-groene waas).

De **Enterobacteriën** (coliformen) zijn duidelijk herkenbaar aan hun rioollucht en gasvorming.

---

**B:**

Grampositieve bacteriën (**PAARS/BLAUW met Gramkleuring**) die een belangrijke rol spelen bij voedselziekten

Familie	Soort	Uiterlijk	GLUCOSE Stofwisseling	Effect
Micrococcen	Staphylococcus	<b>Bolletjes, mono - diplo - en tetra coccen.</b>	Fermentief en nonfermentief Facultatief (an) aeroob	Intoxicatie Braken
Streptococcen	Lancefield -A,B streptococcen	<b>Ketens(kolonies) met bolletjes</b>	Meestal nonfermentief AEROOB en facultatief (an) eeroob	Hemolyse
Corynebacterieen	Cor.difteria	<b>Geknakte staafjes bewegelijk</b>	Non - fermentief	Krachtige Intoxicatie
Bacillaceen	Bacillus cereus in voedsel bederfwekkend. Bacillus anthrax (gangreen, miltvuur). Berucht als biologisch wapen. <b>Sporenvormers</b>	<b>Afgeplatte staafjes, als "baksteenformaties" met het lichtmicroscop te zien. Jonge cellen en sporen zijn grampositief (paars blauw), oude cellen zijn gramnegatief rood ). Uitwendige sporen (Exosporen)</b>	Non - fermentief, AEROOB	Gastero - enteritis Buikkrampen Miltvuur. Gangreen.
Clostridiaceen (Te bestrijden met zuurstof en een lage pH van de omgeving)	Clostridium botulinum, Cl. perfringens, <b>Sporenvormers</b>	<b>Afgeplatte staafjes Zeer hitte bestendige Inwendige sporen (Endosporen )</b>	Fermentief, leven alleen ZONDER zuurstof: ANAEROOB	Voedsel intoxicatie, neurale aandoeningen, verlammingen, hartstilstand. Gedurende warme zomers in stilstaand vuil water.
Mycobacterium	M.Tuberculosis	<b>Gezwollen staafjes Zeer Langzaam groeiend</b>	AEROOB	T B C

Onder de micrococcen en de Streptococcen treft men ook zeer nuttige bacteriën (Lactobacillen) aan die in de voedselindustrie gebruikt worden bij de fermentatie van melk.

## 12. Wat zijn de oorzaken van voedselziekten ? Verkort schema.

### Onhygienisch handelen

Toxisch voedsel: van nature Veel planten, schimmels en zommige vissen (de "Koffervis" en de "Duivelsvis", Japanse delicatessen).

Bessen, vruchten, veel paddestoelen

### Allergieën Hypersensitieve reacties op voedsel componenten

(Meestal veroorzaakt door natuurlijke (melk-)eiwitten of glycoproteïnen, histidine, maar ook door stuifmeel en stof).

### Chemicalien Zware metalen: koper, lood, cadmium, tin, zink, kwik

Giftige kleurstoffen (azinen)

Chemische Bestrijdingsmiddelen: Pesticiden, Insecticiden, Fungiciden (schimmeldodende chemicaliën), Antibiotica

Industriële hulpstoffen

Groeihormonen, geneesmiddelen

### Straling Radioactief: Beta-, alfa- en gamma-straling

Contaminanten door de mens gemaakt Poly-Aromatische Koolwaterstoffen (P A K)

### Dioxinen

**Microbiële oorzaken** > Zie onderstaand A) t/m G):

- A) Bacteriën: Salmonella (Tyfus), Clostridium, Vibrio, Campylobacter, E.coli, Yersinia pestis (pest), Staphylococcus aureus (MSRA bacterie = Methicilline Resistente Staphylococcus Aureus), Shigella, Listeria, corynebacteria, Streptococcus spp, Bacillus cereus, phototrofe bacteriën.
- B) Gisten: Candida albicans (Candidiasis), Cryptococcus.

c) Schimmels: Aspergillus, Penicillium, Mucor, Fusarium

Veel paddestoelen : groene knolamaniet (amanitine),  
heksenboleet, aardappelboleet, rode Russula (=braakmiddel).

d) Virussen: Hepatitis A, Rota-virus, Adenovirus

e) Amoeboiden (Entamoeba histolitica)

f) Blauwwieren, algen (**Diarrhetic Shellfish Syndrome**),  
kiezelwieren > Komen voor in schelpdieren

g) Wormen Vooral de Lintworm (Taenia) en Spoelworm  
(Trichinella)

---

## 13 Kruisbesmetting (cross-infection):

Sinds de ontdekking van bacteriën in 1674 door Anthonie van Leeuwenhoek weten wij dat elk voorwerp en elk levend organisme in de natuur "wemelt" van de micro-organismen. Deze komen ook voor op de huid en op de epitheelcellen in het gehele spijsverteringskanaal. Bij gezonde individuen veroorzaken deze micro-organismen vrijwel nooit enige last. Men noemt hen **commensalen** (de huid- en darmflora).

Soms maken kleine hoeveelheden pathogene micro-organismen ook deel uit van de natuurlijke flora van een individu. Indien deze micro-organismen (of een klein aantal ervan) door contacten overgedragen worden op andere individuen (of voorwerpen) dan kan infectie optreden. Elk individu bezit namelijk zijn / haar eigen specifieke afweer. Krijgen deze commensalen de kans tot kolonisatie op een ander individu dan spreekt men van kruisbesmetting.

Kruisbesmetting treedt ook op wanneer gegaarde etenswaren in contact komen met rauwe producten of materialen. Echter, het is ook bekend dat "cross-infections" tussen mensen en andere primaten

(chimpansees, gorilla's) kunnen optreden. Bijvoorbeeld: het Marburg virus, Ebola virus, apen-pokken, hepatitis A, HIV, ten gevolge van contacten met deze primaten en hun uitwerpselen (of bloed).

Er zijn ook serieuze aanwijzingen dat gorilla's werden geïnfecteerd met het rubella virus door contacten met toeristen op Safari.

=====

# EINDE DEEL 1



## DEEL 2

**14. Het immuunsysteem** (afweer systeem)

Het immuunsysteem beschermt het lichaam tegen lichaams-vreemde deeltjes => ANTIGENEN

Het totaal aan binnendringende deeltjes zoals virussen, bacteriën, schimmels en parasieten (eencelligen en wormen) maar ook giftige chemische stoffen wordt afgeweerd door ons lichaam.

LINK 1 :> <https://www.mrchadd.nl/academy/vakken/biologie/hetafweersysteem>

**Wat verstaat men onder afweer?**

Afweer is het totaal van verdedigingsmechanismen van een levend individu om aanvallen van buitenaf uit te schakelen. Een andere uitdrukking voor afweer is IMMUNITEIT. Hogere organismen beschikken over een heel scala aan middelen en mogelijkheden die ook samenwerken om zich te weren tegen lichaamsvreemde (xeno-biontische) of vijandelijke factoren.

**1).Aangeboren (natuurlijke) afweer , reeds aanwezig bij de geboorte:**

1a Mechanische afweer > de huid, slijmvliezen, cel-hoornlaag

1b Secretie stoffen > neus- en speekselvocht, zweet, traanvocht, urine, sperma

1c Basische eiwitten van weefselcellen en bloed > histonen, lysine, spermidine

1d Fagocytose > Bepaalde witte bloedcellen (LEUKOCYTEN) maken spijsverterings enzymen tegen lichaamsvreemde partikels (microben) en de leukocyten eten dan deze partikels op via cel-lysis en met fagocytose (zie 1f).

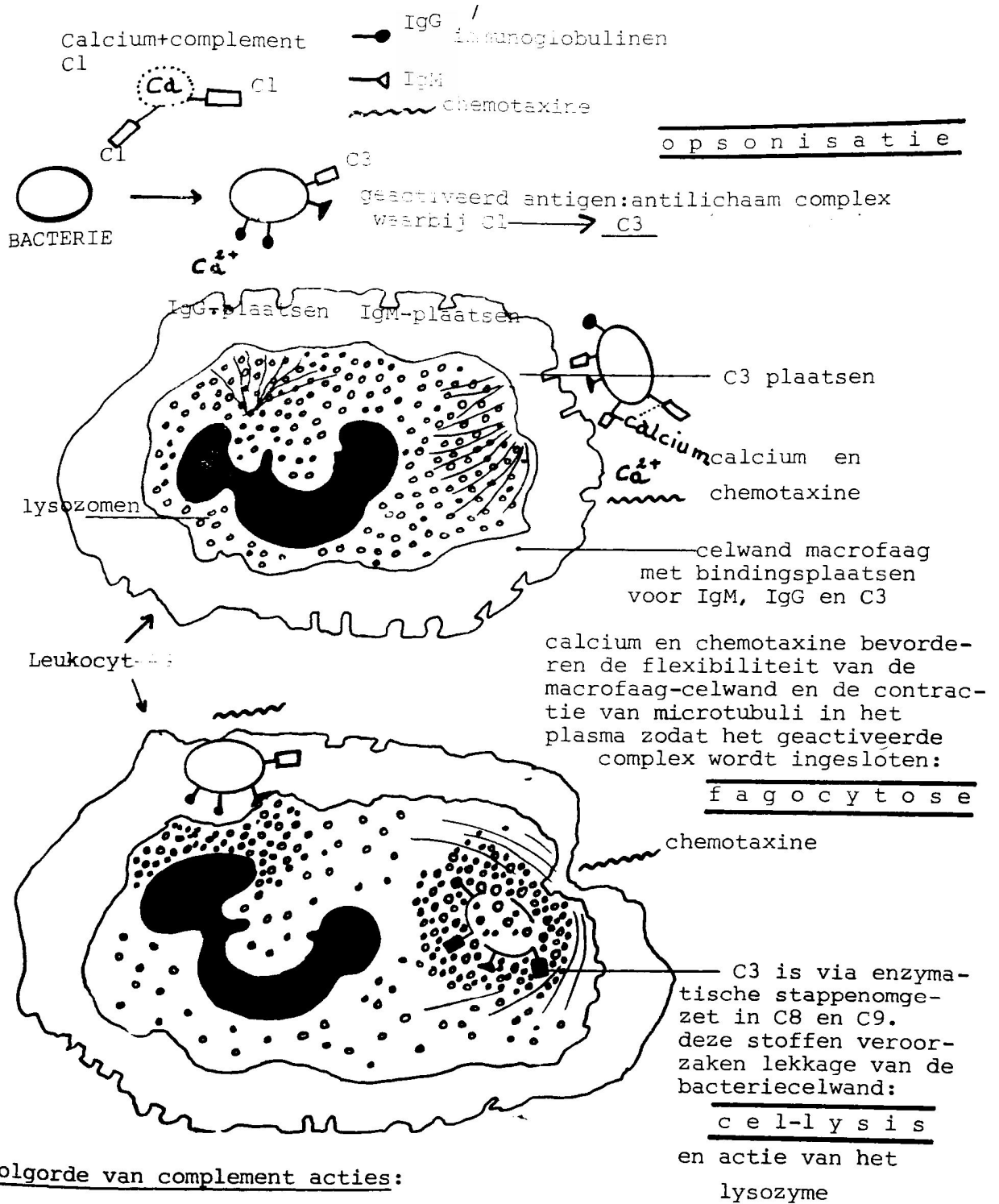
1e Koorts.> Bepaalde leukocyten hebben een verhoogde activiteit tegen streptokokken

1f Plasma eiwitten (complement factoren, C1,C2, ....C9 en Immunoglobulinen) ≥ Deze eiwitten treft men aan in het spijsverteringskanaal en darmepitheelcellen. Zij veroorzaken uiteenvallen van de lichaamsvreemde deeltjes>Men noemt dit CEL-LYSIS waarbij eerst de celwand van de bacterie wordt vernietigd. . Zij werken samen met Calcium<sup>2+</sup> ionen en een ander type eiwitten, de immunoglobulinen (IgA, IgD, IgG en IgM) en ook met de zg LYMFOCYTEN van de verworven afweer. Ze zijn in staat om via een gecompliceerd systeem de lichaamsvreemde deeltjes vast te pakken zodat ze beter onschadelijk gemaakt kunnen worden met fagocytose door de leukocyten (en macrofagen).

1g Lactoferrine >.Dit is een eiwit in moedermelk dat een remmend effect heeft op groei van microben doordat het zich bindt aan ijzermoleculen.

Zie afweerschema 1

Afweerschema 1



Globale werking van het natuurlijke afweer systeem met als doel fagocytose van het antigen

LINK 2 :> <https://www.livescience.com/26579-immune-system.html>

## Vervolg overzicht van de afweersystemen.

Er zijn tenminste 2 typen afweersystemen (mechanismen) bekend: aangeboren- (natuurlijke) afweer zie boven en verworven immuniteit.

### 1e: Natuurlijke-immuniteit:

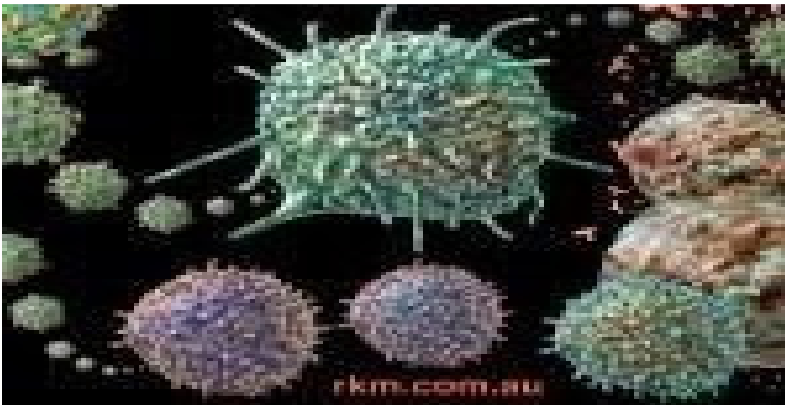
1) **Aangeboren immuniteit** Bij geboorte aanwezig zie hierboven .

(Opper-)huid, trilhaarepitheel-cellen, mond met enzymen en bacteriën, maagsap, spijsverteringsenzymen, immunoglobulinen A,B,G,H,M in het bloed, de lever, de dunne darm :duodenum, jejunum. Immunoglobulinen noemt men ook **antilichamen**

2) Nuttige huid- colon- bacteriën (Eubacteriën, Bifidobacteriën, Melkzuurbacteriën) en gisten.

3) Bloed/Lymfe stelsel: Complement-factoren ,niet specifieke afweer-eiwitten in bloed. (Zie complementsysteem).

4) **Leukocytair:** Neutrofiele – Basidofiele- granulaire witte bloedcellen en Macrofagen > **Fagocytair wijze van vertering.**



**HIV-virus valt een Macrofaag aan.**

5) **Complementsysteem:** Dit is een enzymstelsel in het bloed dat als **alarmsysteem** werkt bij binnendringen van niet lichaamseigen stoffen zoals ziekteverwekkende microben en andere antigenen.. Tot dit systeem behoren (A) de vorming van de **antigeen-antilichaam-complexen** die met immunoglobulinen (IgG en IgM) ontstaan en hebben Calcium nodig en (B) factoren die te maken hebben met bloedstolling en fibroline. Zie ook afweer schema 1

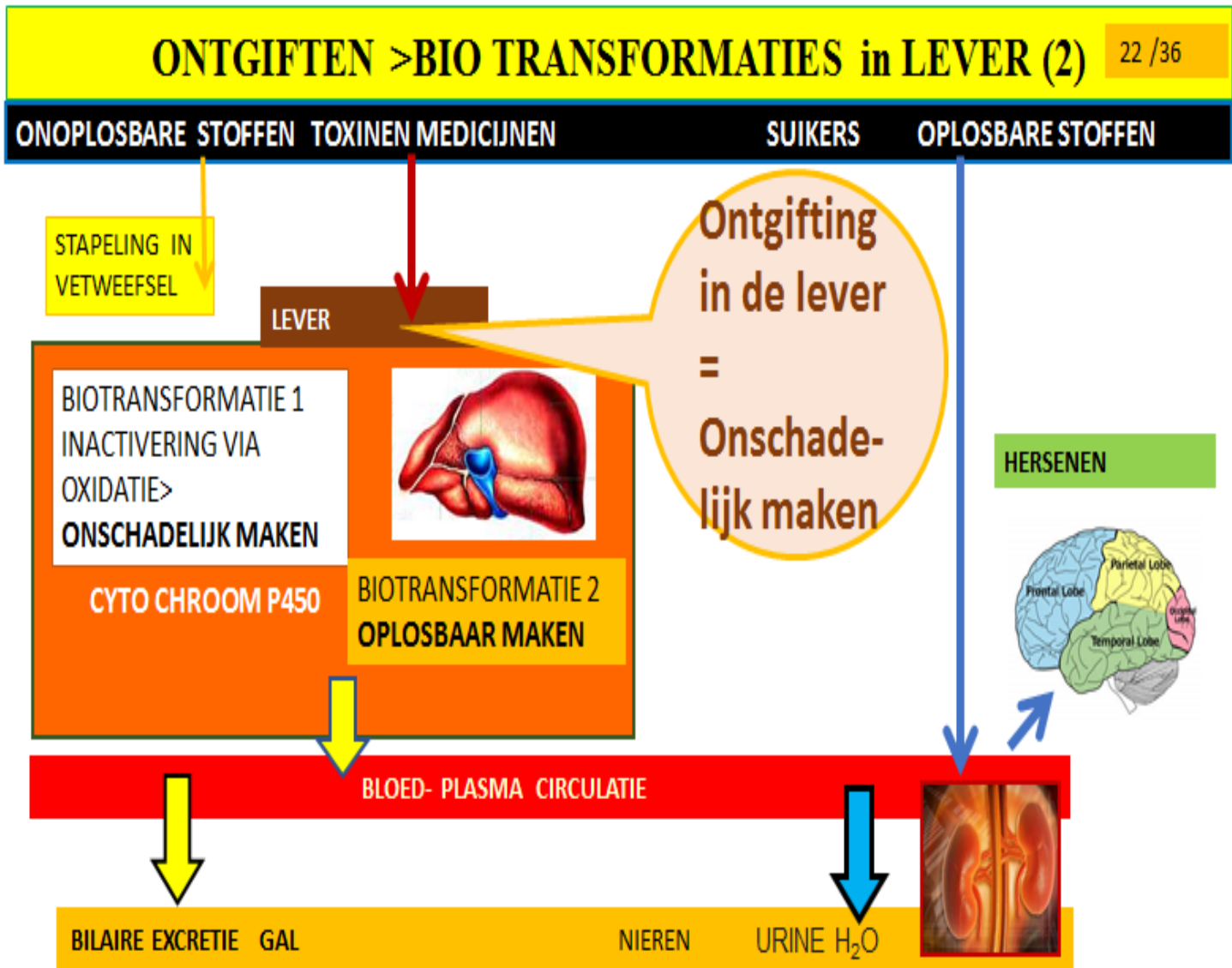
- 6) Het complementsysteem bevat een groot aantal C-factoren (C1,C3,C4....) die tezamen circa 10 % van het bloedserum uitmaken. Deze factoren worden voornamelijk door de macrofagen aangemaakt, vooral in de lever. Bij ontstekingen is de complement-bloedtiter verhoogd.
- 7) *Enzymen zoals : katalase, superoxide dismutase, peroxidase, lipase, protease, nuclease.*
- 8) Celblaasjes (Vesiculi) die functioneren bij de exo-cytose en de endo-cytose (respectievelijk de uitwendige en inwendige cel vertering zie Celbiologie).
- 9) **Biotransformatie reacties**. DOEL is ontgiftiging, het onschadelijk maken en verwijderen van giftige stoffen. Dit is een keten van twee achtereenvolgende reactiesystemen I en II waarbij ook de lever en de nieren een rol spelen

(I = oxidatie- reductie en II =conjugatie) die functioneert in de levercellen, die speciaal is gericht op het onschadelijk maken van toxische en xenobiotische stoffen (voornamelijk lipofiele chemische verbindingen). Xenobiotica kunnen deze reactieketen induceren (activeren). Bij deze **detoxificatie reacties** speelt **cytochroom P 450**, (een heemhoudend eiwit in de lever) een belangrijke rol. Eerst worden de xenobiotica ge-inactiveerd door oxidatie en reductie (polair gemaakt) en vervolgens door conjugatie met glucuronzuur, sulfaat of glutathion hydrofiel gemaakt.

Hierbij helpen de volgende enzymen mee:

glucuronyltransferase, sulfotransferase, glutathioneStransferase en epoxide hydrolase.

Tenslotte ontstaat een verbinding die extracellulair gemobiliseerd wordt en via de nieren (renaal) of via de darmen (biliair) wordt uitgescheiden. **Cytochroom P 450** is tevens betrokken bij de vorming van galzuren uit cholesterol, de vorming van steroidhormonen in de bijnieren en de vorming van vitamine D in de nieren. Zie Afweerschema 2



## **2e: Verworven (adaptieve) immuniteit (acquired immunity) B en T cellen (lymfocyten).**

**LINK 1**> <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/natural-killer-cells>

**LINK 2**> <https://www.healthline.com/health/acquired-immunity>

De verworven immuniteit is een specifiek afweer systeem dat zich bij de mens ontwikkelt tussen het 1e en 13e jaar na de geboorte en waarbij de THYMUS-klier en het beenmerg een belangrijke rol spelen. Zie hierna.

De erfelijke informatie van de verworven afweer berust voornamelijk op de genen van chromosoom 6 en 12. **Het lichaam bouwt gedurende het leven een "geheugen" op tegen binnendringende kiemen en infecties (antigenen) via de zg. Geheugen-(Memory)-cellen.**

De plasmacellen (gerijpte B- en T-lymfocyten) voeren de eigenlijke afweerreacties uit. Na het 60ste levensjaar gaat de werking van de gerijpte T-lymfocyten geleidelijk achteruit. Zij kunnen ook niet meer worden aangemaakt omdat de thymusklier verdwenen is. Naar hun functie is de werking van de B lymfocyten en de T lymfocyten verschillend. Zie afweer schema 3.

### **B lymfocyten (T cel onafhankelijk)**

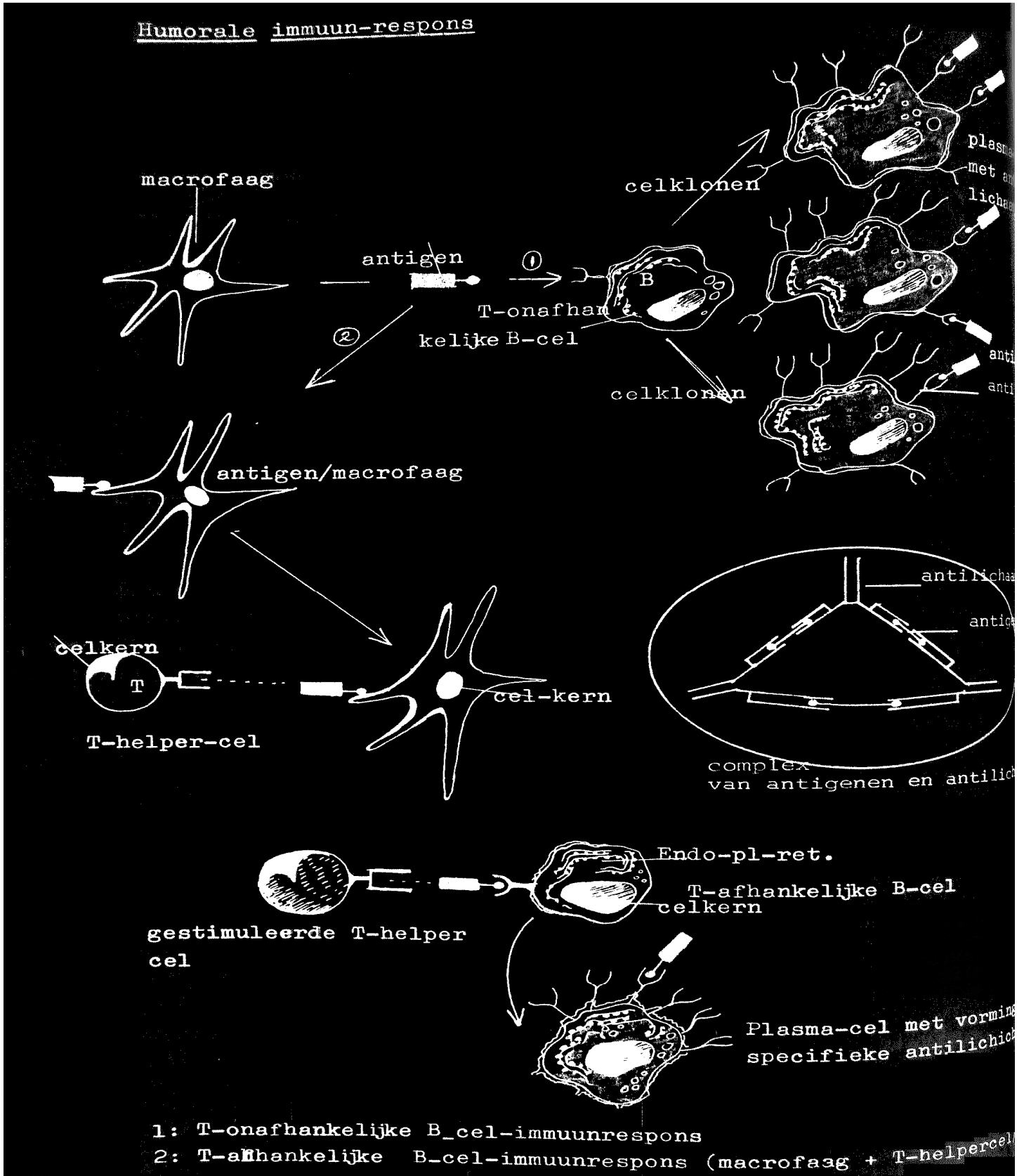
Cellen die vanuit het lymfoide deel van het beenmerg ontstaan en daar tot rijping komen noemt men B Lymfocyten. Zij hebben een kort leven maar kunnen gedurende het hele leven worden aangemaakt. Zij zijn betrokken bij het onschadelijk maken van met name bacteriën. B lymfocyten reakt met de immunoglobulinen maken deel uit van de **humorale immuniteit** Hierbij werken B lymfocyten (T onafhankelijke B lymfocyten) en antilichamen samen met T helper cellen en immunoglobulinen IgA IgM etc. om het antigeen vast te pakken en uit te schakelen. Dit is de humorale immuunrespons zie afweerschema 3. De B cellen maken hierbij de antilichamen aan.

### **T lymfocyten en Killercellen**

Cellen die vanuit het lymfoide deel van het beenmerg ontstaan en die vervolgens in de Thymusklier rijpen noemt men T lymfocyten, Zij zijn betrokken bij de uitschakeling van vooral virussen en kunnen 60 jaar leven T cellen die actief betrokken zijn bij de uitschakeling van pathogene microben en antigenen noemt men KILLER CELLS

T lymfocyten maken deel uit van de **cellulaire immuniteit**. Macrofagen chemische stoffen zoals lymfokine en interferon werken hierbij samen met de T cellen om een antigeen zoals een virus en de geïnfecteerde lichaamscel (**de gastheercel**) uit te schakelen. Dit is de **cellulaire immuunrespons**. Zie afweerschema 4

Afweerschema 3 Humorale Immunitas



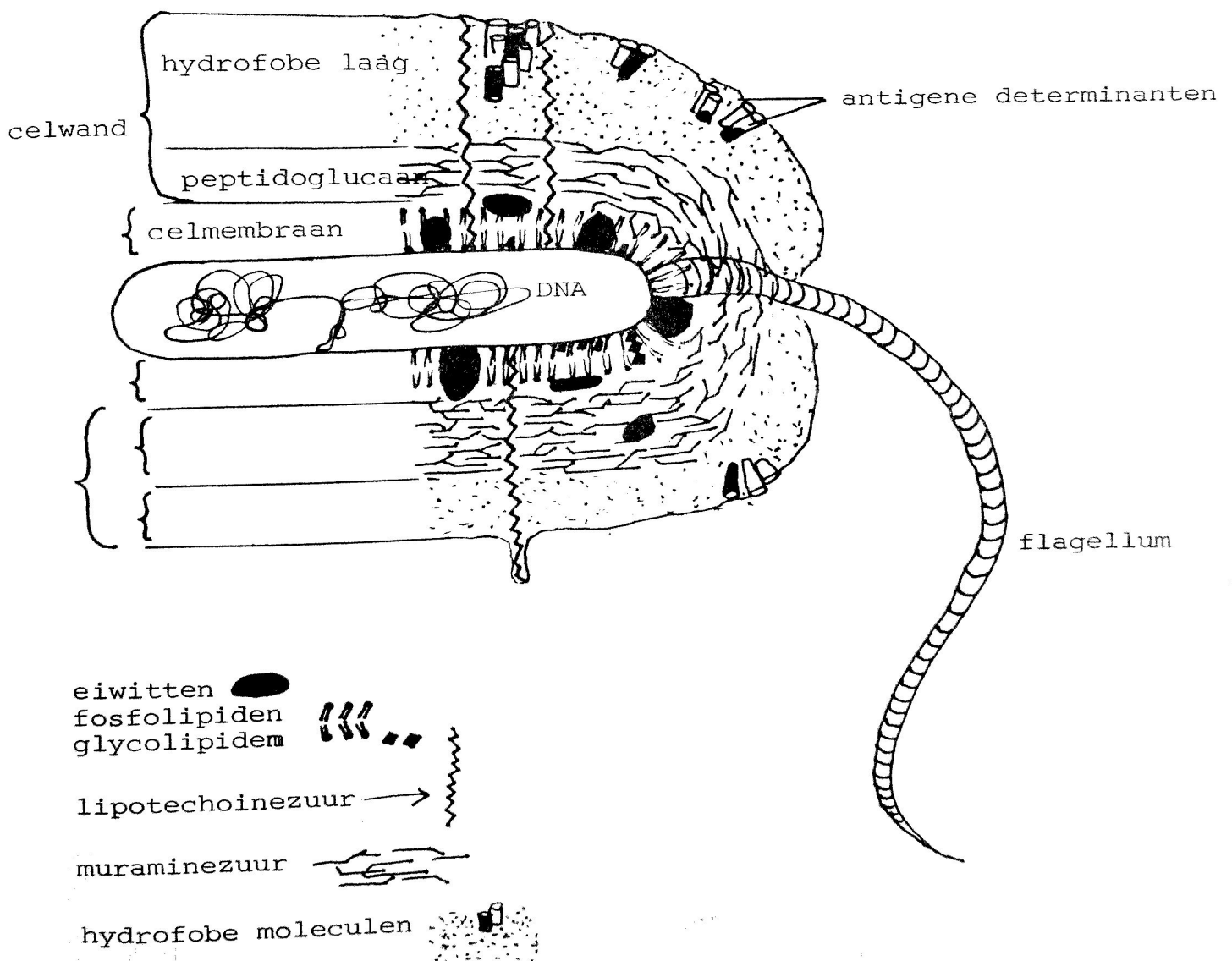
**Antigene determinanten**

Er is een samenspel tussen Macrofaag , Antilichaam, T helpercellen en B lymfocyten om het antigen (bv. een bacterie) onschadelijk te maken. Op de oppervlakte van de ingewikkeld gebouwde (hydrofobe) structuur van de

bacteriecelwand treft men namelijk molecuulgroepen aan die kunnen reageren met specifieke bindings-sites van het antilichaam, Deze molecuulgroepen noemt men **antigene determinanten**. Zie figuur 3B en afweerschema 5. Zodoende ontstaat een complexe binding. Door de **koppeling tussen antigene determinanten en bindings sites van het antilichaam** worden de antigenen (bv. bacteriën) geïmmobiliseerd waarna ze door macrofagen kunnen worden opgeruimd.

Celwand grampositieven:  $30-90 \times 10^{-6}$  mm

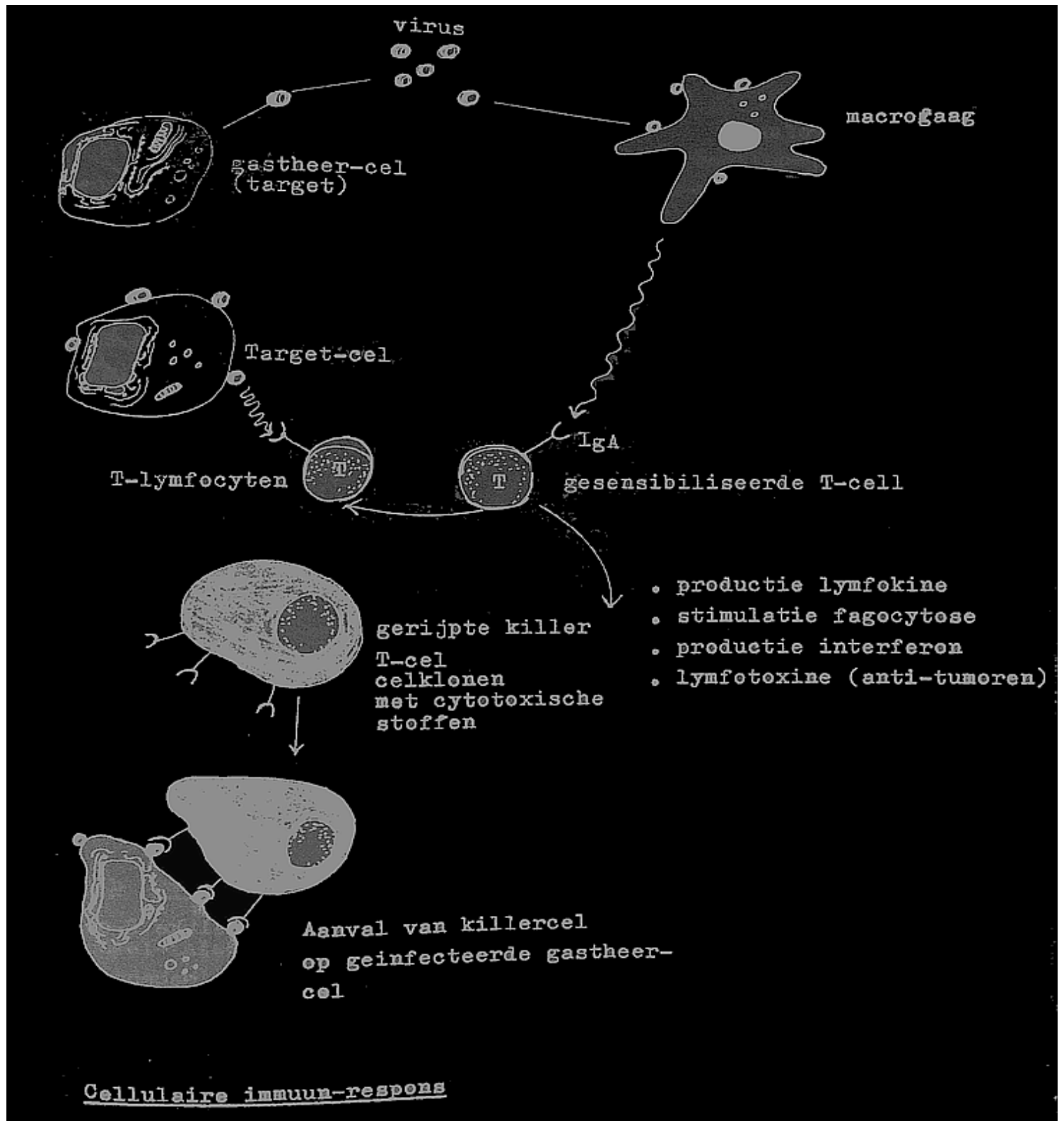
Celwand gramnegativen:  $2-5 \times 10^{-6}$  mm



**Figuur 3B. Bacterie celwand (antigen) met antigene determinanten.**



## Afweerschema 4 Cellulaire immuunrespons



## Cellulaire immuun respons

- 1) **B-lymfocyten:** (**Beenmerg-lymfocyten**) gericht tegen bacteriën, wormen en entero-toxinen

Produceren specifieke antilichamen. Ontstaan in het RODE beenmerg. Antilichamen (afweerschema 5) zijn specifieke-afweereiwitten die microben verlammen en werken **met name tegen BACTERIEN**. Daarna kunnen de leukocyten deze microben verteren via fagocytose.

**T-Lymfocyten:** (Thymus lymfocyten) gericht **tegen met name VIRUSSEN** en sommige gifstoffen



thymus-klier (Zwezerik)

en produceren onder meer Interferon (eiwit), Leucydine, Kinetine (specifieke groei stimulerende stoffen).

**T-lymfocyten worden geactiveerd en rijpen in de THYMUS klier en de Milt.** De Thymus functioneert tot aan de puberteit. Daarna verschrompelt het klierweefsel en worden geen nieuwe T-lymfocyten meer aangemaakt.

- 2) **T-Helper-cellen:**

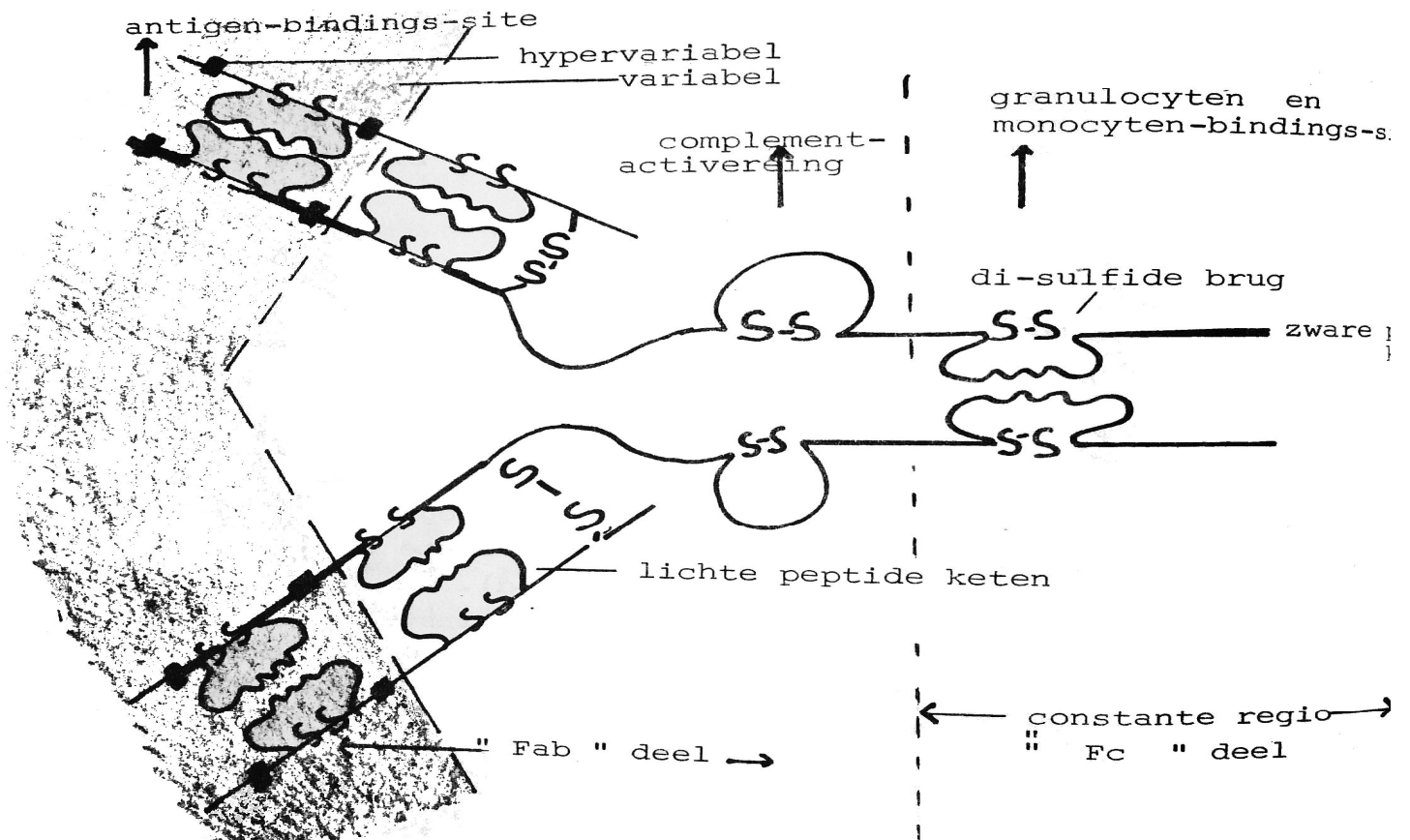
Zorgen voor activatie van en coördinatie tussen B-lymfocyten en T-lymfocyten.

- 3) **Memory cellen of geheugen-cellen:**

Dit zijn specifieke lymfocyten, genesteld in de lymfeknopen en die genetische informatie bevatten om specifiek te reageren op bepaalde infecties, ziekte verwekkende kiemen en andere stimuli. Zij kunnen zich na een stimulus snel vermenigvuldigen (monoklonale cellen) en eenmaal in de bloedcirculatie gekomen hun werk verrichten. **Voor een gedetailleerde beschrijving van de functie van T lymfocyten zie de volgende LINK>**

<https://nl.wikipedia.org/wiki/T-cel>

## Afweerschema 5 Globale structuur van het antilichaam



Door het bezit van veel proline kan een antilichaam geen alfa-helix vormen, maar er ontstaat een Y-formatie. (vergelijk collageen).

Met het Fab deel bindt het antilichaam zich aan antigenen, met het Fc. deel bindt het zich aan fagocyten.

### Beschrijving van de antilichaam-structuur.

Antilichamen of immunoglobulinen zijn grote eiwitmoleculen (atoomgewicht variërend van 150 000 tot 1 miljoen) die in een gezond lichaam in bloed en weefsels in geringe concentratie voorkomen. Hun specifieke werking wordt bepaald door hun ruimtelijke structuur bestaande uit 4 peptide ketens die te samen in een **Y** formatie zijn gerangschikt. Er zijn 2 lange peptide ketens en 2 korte ketens. De ketens zitten aan elkaar vast dmv disulfide zwavelbruggen (**S-S**). Zie afweerschema 5. In het serum van een gezond menselijk lichaam bevinden zich ongeveer 100.000.000 verschillende antilichamen. Zowel de lange als de korte peptideketens zijn samengesteld uit een reeks variabele aminozuren waarvan de volgorde en de identiteit verschilt van elk ander type antilichaam en te herleiden zijn tot genetische variatie in het DNA. Zo ontstaan antigene bindings-sites waarmee een antilichaam zich kan binden aan een specifiek antigen maar ook aan een fagocyt of een monocyt of macrofaag tot een complex. Bij de fagocytose wordt het hele complex vernietigd..

## Is verbeteren van ons afweersysteem mogelijk ?

Er zijn globale maatregelen die helpen . Houd de algemeen bekende maatregelen in acht als **rust, reinheid en regelmaat dus:**

- Gevarieerde goede voeding met beperkte doses Vitaminen en Mineralen
- Drink regelmatig water
- Rook niet, gebruik geen alcoholische dranken of drugs
- Voldoende rust , vermijd stress.
- Hygiëne, vooral goed handen wassen
- Beweging / sport /ontspanning / sex
- Luister aangename muziek
- Humor

### **LET OP !**

Verbeteren van de werking en activiteit van vooral de T lymfocyten die zich richten tegen virussen is vrijwel niet mogelijk bij volwassenen .Immers deze T-cellen worden alleen tot het begin van de puberteit aangemaakt wanneer de Thymusklier nog functioneert. Ouderen zijn dus vrijwel altijd meer vatbaar voor virussen dan mensen tot ca. 50 jaar. Dit feit is ook recentelijk gebleken bij de Corona pandemie (vanaf Januari 2020)

LINK > <https://www.parool.nl/nederland/het-coronavirus-in-nederland-op-de-kaart-in-cijfers-en-grafieken~b0ff746f/>

ZIE OOK: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459439/>

#### 1. Gene expression and regulation

- 2. Innate immune system
- 3. Toll-like receptors and autoimmunity
- 4. The complement system
- 5. Introduction to T and B lymphocytes
- 6. B lymphocytes in autoimmunity
- 7. T lymphocytes in autoimmunity
- 8. Are autoimmune diseases autoimmune epithelitis?
- 9. Cytokines, chemokines and growth factors
- 10. Major histocompatibility complex: Antigen processing and presentation
- 11. Immunosenescence
- 12. The endocrine system and autoimmunity
- 13. Cell Death

## De ELISA test **Het aantonen van antilichamen in serum**

LINK 1 <https://www.allesoverdna.nl/kennisbank/elisa/>

LINK 2 <https://www.youtube.com/watch?v=Svoipyl6IRc>

Met de zg ELISA test kan men precies aantonen op welke ziekteverwekker (antigen, virus bacterie etc) het lichaam heeft gereageerd dwz met het aanmaken van welk type antilichamen. Zie ook immuunrespons .

**Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay** (ELISA) is een laboratoriumtest waarmee de aanwezigheid van specifieke eiwitten in een vloeistof gemeten kan worden. Een ELISA is gebaseerd op de specifieke binding tussen eiwitten en antilichamen.

Voor een ELISA worden buisjes gebruikt die aan de wanden aangehecht antilichamen bevatten, die specifiek zijn voor het te onderzoeken eiwit. Door een vloeibaar monster aan het buisje toe te voegen, is te testen of het monster eiwitten bevat die complementair zijn aan de antilichamen. Is het eiwit aanwezig, dan bindt het aan de antilichamen. Om dit eiwit-antilichaam-complex (antigen-antilichaam complex) zichtbaar te maken, wordt **vervolgens een fluorescent enzym toegevoegd**. Het enzym kan aan het eiwit binden, waarbij het van kleur verandert. Als het eiwit aanwezig was in het monster, ontstaat er een detecteerbare kleurstof. Deze methode heet **directe ELISA**.

### **Indirecte ELISA**

Er bestaat ook een indirecte ELISA waarmee de aanwezigheid van een antilichaam, bijvoorbeeld tegen HIV, kan worden aangetoond. In deze vorm van ELISA zit niet het antilichaam, maar juist het complementaire eiwit aan de wanden van het buisje gehecht. Specifieke antilichamen uit een monster kunnen dan binden aan de complementaire eiwitten.

Dr. Warnar Moll, Amsterdam The Netherlands. 2002 -2020

