

V A N E I T O T E I G E N H E I D

OPENBARE LES
uitgesproken op
26 april 1979
in verband met de aanvaarding
van het ambt
van lector in de algemene dierkunde

door

Mw. Dr. L. P. M. Timmermans.

It's a very odd thing -
As odd as can be -
That whatever Miss T. eats
Turns into Miss T.

- Walter de la Mare, Peacock Pie

VAN EI TOT EIGENHEID

Uit een eicel ontwikkelt zich een organisme, een compleet individu dat het vermogen bezit bewegingen te maken, te reageren op prikkels uit de buitenwereld, te groeien en zich te vermenigvuldigen. De energie die voor dit alles nodig is legt het organisme vast in speciale verbindingen die worden opgebouwd uit grondstoffen die hiertoe uit de buitenwereld worden opgenomen.

Het organisme dat al deze vermogens bezit, kan bestaan uit slechts één enkele cel (zoals bv. het pantoffeldiertje); het kan ook een gecompliceerd dier zijn dat voor al deze verrichtingen complexe organen bezit. Zulk een dier, met gespecialiseerde organen voor afbraak en opname van voedsel (spijsvertering), voor transport van de voedseldeeltjes naar alle weefsels en cellen (bloedvatstelsel) voor opname van O_2 en afgifte van CO_2 (longen), voor opvangen van prikkels (zintuigen) en integratie van deze prikkels (hersenen en ruggemerg), speciale structuren voor het maken van bewegingen, organen voor de vermenigvuldiging etc., zulk een dier ontstaat uit een enkele cel, de eicel. Met de term eicel zonder nadere aanduiding wordt in deze voordracht het onbevuchte ei aangeduid. De eicel moet dus alle informatie bevatten, nodig om het ingewikkelde individu met al zijn vermogens te doen ontstaan. In veel gevallen bezit de eicel bovendien al het voedsel, dat voor het ontstaan van het jonge individu

nodig is (bv. vogels). De eicel is dus zelf al een complex geheel, hoewel slechts één cel. Zij is bij meercellige dieren vrijwel steeds de grootste cel die in het organisme voorkomt.

Over de vraag hoe een gecompliceerd dier uit de naar verhouding toch betrekkelijk eenvoudige eicel kan ontstaan komen geleidelijk aan belangrijke gegevens beschikbaar. Deze gegevens behelzen niet alleen de wijze waarop de steeds ingewikkelder ruimtelijke structuren van het dier ontstaan (bouwplan) maar ook op welke wijze de informatie voor het ontstaan van dit bouwplan in de eicel wordt opgebouwd en vastgelegd.

Een nieuwe generatie begint met een bevruchte eicel of zygote. Het woord zygote, afkomstig uit het grieks, betekent "met elkaar verbonden"; het herinnert ons eraan dat de erfelijke eigenschappen van beide ouders een rol spelen bij het bepalen van de eigenschappen van het nieuwe individu.

Na de bevruchting met een zaadcel of spermium komt de eicel tot "leven", tot ontwikkeling. Zonder deze bevruchting ondergaat de eicel het lot dat elke andere hooggedifferentieerde cel na verloop van tijd ondergaat, zij gaat te gronde. Indien wél bevruchting plaatsvindt, dan is de eicel plotseling een jonge cel, die nog een héél leven voor de boeg heeft. Zij vertoont veelsoortige nieuwe activiteiten, waartoe de onbevruchte eicel, als eindproduct van een differentiatieproces, niet meer in

staat was.

Dient dit vermogen tot veelsoortige activiteiten te worden toegeschreven aan speciale verworvenheden van het binnengedrongen spermium? Dit heeft men lange tijd gedacht de jonge mens zou in al zijn onderdelen reeds in het spermium aanwezig zijn. Binnen de voedselrijke eicel zou deze aanleg vervolgens tot menselijke proporties kunnen uitgroeien.

Ondanks de fantasie van de aanhangers, tot uitdrukking komend in hun tekeningen, bleek deze theorie onhoudbaar. Het is de eicel die de informatie of blauwdruk bezit voor de ontwikkeling tot nieuw individu. Deze ontwikkeling behoeft slechts in gang te worden gezet door activatie van de eicel. Normaliter gebeurt dit door contact met het spermium, maar het kan ook zonder spermium, bv. door even aanprikken van de eicel.

Bij het activatie-proces van de eicel blijken gedurende vrij korte tijd (maximaal 10 minuten) verplaatsingen van ionen op te treden als gevolg van veranderde doorlaatbaarheid van de eimembraan. Dit gaat gepaard met een stijging van de zuurgraad van licht zuur (pH 6.6) tot licht alkalisch (pH 7.2). Men neemt aan dat, als gevolg van de stijging in zuurgraad, bepaalde enzymen worden geactiveerd of gedeblokkeerd, waardoor stofwisselings- en syntheseprocessen in de eicel op gang komen, zoals synthese van eiwitten en eveneens synthese van DNA. Hierna volgt de eerste deling of klieving waarmee de ontwikkeling irreversibel op gang is gekomen.

Is kunstmatige activatie, dus activatie zonder spermium, mogelijk en leidt dit tot een normale ontwikkeling en tot een normaal individu?

Bij veel diergroepen blijkt de ontwikkeling inderdaad door kunstmatige activatie op gang te kunnen worden gebracht; we spreken dan van parthenogenetische ontwikkeling. Onderzoek hierover is veelal uitgevoerd bij zee-egels en amfiëën. De ontwikkeling kwam meestal niet verder dan een larvestadium, terwijl bij kikkers en bij salamanders in een enkel geval de metamorfose van larve naar de definitieve lichaamsvorm werd bereikt. Deze enkele gevallen waarbij de ontwikkeling succesvol verliep, tonen aan dat het in principe mogelijk is uit een eicel een volledig individu te laten ontwikkelen. Bij kalkoenen blijken eieren soms spontaan hun ontwikkeling te beginnen en in enkele gevallen tot normale dieren uit te groeien en bij een salamandersoort uit de Kaukasus blijkt parthenogenese zelfs de normale wijze van voortplanting te zijn. Mannelijke dieren komen bij deze soort niet voor. Ook bij diverse insectensoorten, bv. wandelende takken, is parthenogenese de normale wijze van voortplanting.

Hoewel dus ontwikkeling zonder spermiën mogelijk is, de eicel bezit immers in haar kern de gehele erfelijke aanleg, is parthenogenese geen regel.

Er moeten klaarblijkelijk belangrijke factoren zijn die een algemeen afdanken van de mannelijke sexe ongewenst maken, anders zou het ondenkbaar zijn dat de natuur zich

de luxe van bisexualiteit zou blijven veroorloven.

De voordelen van een dubbele erfelijke aanleg, die bij bevruchting wordt verkregen, zijn inderdaad duidelijk aanwezig. Enerzijds worden recessieve genen in de eikern, die fataal kunnen zijn voor het dier, gecompenseerd door dominante genen op het overeenkomstige chromosoom van de partner. De overlevingskansen zijn hierdoor sterk vergroot. Anderzijds leidt de dubbele erfelijke aanleg tot een veel grotere reeks van genencombinaties, daar de vaderlijke en moederlijke chromosomen willekeurig worden verdeeld over de geslachtscellen. Dit heeft tot gevolg dat bij veranderende omstandigheden in het leefmilieu - als deze tenminste niet te grof zijn - er in een populatie meestal wel individuen voorhanden zijn, die aan de nieuwe omstandigheden zijn aangepast.

De vraag rijst: Is parthenogenese ook bij zoogdieren mogelijk?

Dit onderzoek is goed op gang gekomen toen het mogelijk werd zoogdierembryonen buiten de baarmoeder op te kweken. Bij muizen is dat gedurende vijf dagen mogelijk, daarna moet het embryo worden teruggeplaatst in de baarmoeder voor de verdere ontwikkeling.

Men heeft bij eicellen van zoogdieren, vooral muizen, kunstmatige activatie toegepast zowel in als buiten de baarmoeder. In veel gevallen leidde dit wel tot delingsactiviteit, maar het lukte niet de eicel tot volledige ontwikkeling te brengen.

Een doorbraak kwam toen enkele onderzoekers (Hoppe & Illmensee¹) op de gedachte kwamen bij muizen de eicel wél te bevruchten, maar ná de bevruchting de eikern of spermakern weer te verwijderen uit de eicel. Ook toen trad geen volledige ontwikkeling op. Dat lukte pas toen de eerste eiceldeling werd onderdrukt. Daar de kérndeling wél doorging (beide processen zijn in de eicel niet dwingend gekoppeld, in tegenstelling tot deling van normale lichaamcellen) bezat de eicel toen weer de normale dubbele erfelijke aanleg. De beide dochterkernen bleken met elkaar te versmelten waarna normale ontwikkeling volgde. Het bevruchten, verwijderen van één kern en het onderdrukken van de eerste klieving moest buiten de baarmoeder gebeuren. Na terugplaatsen van de aldus behandelde embryonen bleken er in enkele gevallen normale muizen te ontstaan.

In dit onderzoek werden eicellen van een zwarte muizen stam bevrucht met sperma van een witte stam; onder de nakomelingen van de gemanipuleerde eicellen bleken zwarte en witte muizen aanwezig, dus ontstaan uit resp. een sperma- of een eikern (de normale eerste generatie van deze kruising is grijs van kleur). De levende nakomelingen bleken wél allen tot het vrouwelijke geslacht te behoren. Zij bezaten een dubbel vrouwelijk chromosoom, die- ren met een dubbel mannelijk chromosoom bleken dus niet levensvatbaar te zijn. Normale dieren van het mannelijk geslacht bezitten steeds twee geslachtschromosomen, één vrouwelijk (x) en één mannelijk chromosoom (y).

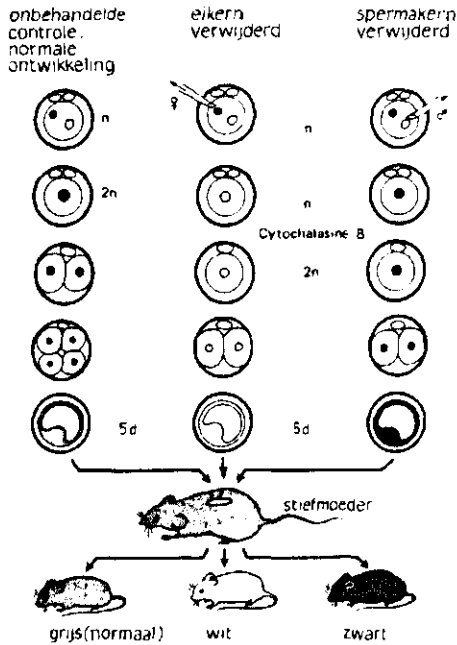


FIG. 1. MUIZEN, ONTSTAAN UIT EEN MANNELIJK (WIT) OF VROUWELIJK (ZWART) GENOOM (Hoppe en Illmensee, 1977)

Uit het voorgaande volgt dat normale ontwikkeling uit al-
léén een spermakern mogelijk is mits deze het vrouwelijke
geslachtschromosoom bevat en mits deze zich bevindt in de
eicel. Ontwikkeling uit een spermacel zonder eicel is vol-
strekt onmogelijk. Hoewel klaarblijkelijk ook bij zoogdie

ren ontwikkeling uit slechts één genoom mogelijk is, moet dit wél in tweevoud aanwezig zijn om tot normale ontwikkeling te leiden.

Betekent het bovenstaande dat het in de nabije toekomst voor een man mogelijk zal zijn weliswaar geen zoon, maar dan toch wel een dochter te krijgen die in erfelijke aanleg als twee druppels water op hem lijkt? Dat is niet het geval. In het bovenstaande gaat het om een spermakern en deze bezit immers slechts de helft van het mannelijk genoom. De verdubbeling hiervan leidt niet tot een genoom identiek aan dat van de vader. Bovendien is de "opbrengst" van het hierboven beschreven experiment gering. Slechts 7 normale dieren op een totaal van 202 gemanipuleerde eicellen. Toch is dit type experimenten van groot belang, daar het onderzoek mogelijk maakt naar de expressie van erfelijke eigenschappen tijdens de ontwikkeling, speciaal van recessieve genen en van genen op het X-chromosoom.

Nā de bevruchting gaat de eicel spoedig delen.

Dit delings- of klievingsproces wordt vele malen herhaald waarbij steeds kleinere cellen ontstaan. Er treedt géén groei op tussen de opeenvolgende delingen; de totale grootte van de groep cellen blijft gelijk aan die van de eicel. Bij het delingsproces ontstaan eerst twee cellen; deze delen tot vier cellen, waarna achtereenvolgens acht - zestien - twee-en-dertig etc. cellen ontstaan. Elke celdeling wordt voorafgegaan door een kerndeling, waarbij uit één ouderkern steeds twee dochterkernen ontstaan.

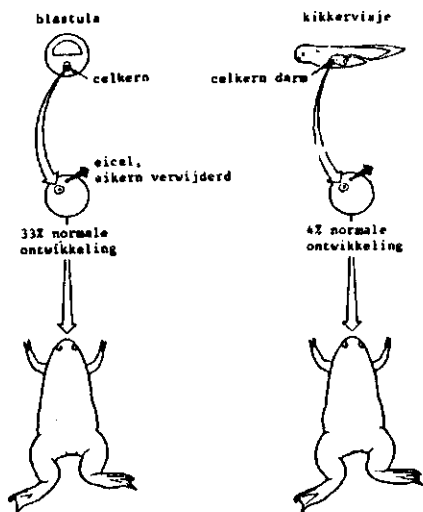


FIG. 2. KERNTPLANTATIES BIJ AMFIBIËN
(Deuchar, 1975)

Men heeft lange tijd gedacht dat de kernen van klievende eicellen geleidelijk zouden gaan verschillen en dat als gevolg daarvan de diverse cellen elk in een andere ontwikkelingsrichting zouden worden gestuwd. Om dit te onderzoeken heeft men bij padden en kikkers kernen getransplanteerd van oudere embryonen naar geactiveerde eicellen nadat tevoren de eikern was verwijderd. Het bleek dat het "jonge" eicytoplasma met een dergelijke "oude" kern in staat was te ontwikkelen tot een normale vrijzwemmende larve. In enkele gevallen lukte dit experiment zelfs met een darmcel uit een kikkervisje; het percentage normale ontwikkeling is echter groter indien de kern van een jonger ontwikkelingsstadium afkomstig is.

Deze experimenten tonen aan dat de kern van een cel uit een ouder embryo nog dezelfde ontwikkelingsmogelijkheden heeft als de zygote kern. Dit betekent dat de celkernen tijdens de ontwikkeling gelijk blijven aan elkaar.

Hoe kan nu uit één eicel een individu met een groot aantal verschillende weefsels en organen ontstaan als de kernen van alle cellen gelijk zijn? De oorzaak is gelegen in het cytoplasma van de eicel, dat niet homogeen van samenstelling is. Door de klievingen wordt deze ongelijke plasmaverdeling bestendig.

Als gevolg van de klievingen komen vervolgens identieke kernen in niet-identieke delen van het eicytoplasma. De interacties van de kernen met het omringende cytoplasma zal resulteren in verschillen in genactivatie in de diverse cellen, waardoor de verschillen tussen de cellen weer groter worden.

Het belang van de klievingen is nu duidelijk. De grote eicel is opgedeeld in een paar duizend kleine cellen. Het cytoplasma deel, waaraan een kern is toebedeeld kan groter of kleiner zijn, dooierrijk of dooierarm, aan het eioppervlak of eronder. Binnen deze kleine, bepaalde actiegebiedjes, kan de ontwikkeling een groot aantal wegen inslaan, afhankelijk van het type genen dat actief wordt uit het totale in iedere kern aanwezige genenarsenaal. Uitgaande van de cytoplasma-verschillen tijdens de klievingen is het mogelijk een reeks van kern-cytoplasma interacties aan te nemen, waaruit een organisme met een groot aantal gedifferentieerde celsystemen kan ontstaan. Het

verschil in cytoplasma is echter niet de enige oorzaak die leidt tot het verschillend worden van de cellen in de diverse weefsels. Ook de beïnvloeding die van buurcellen uitgaat leidt tot verschillen in expressie van het genoom. Deze beïnvloeding geschiedt via contacten tussen de cellen onderling. Als gevolg van zo'n contact slaat een groep cellen een nieuwe ontwikkelingsweg in, die zonder dit contact niet mogelijk zou zijn geweest. Dit is experimenteel vastgesteld.

Als celcontacten zo'n belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling, is het mogelijk dat de celmembranen verschillend zijn en dat de verschillen zijn terug te voeren op de membraan van de eicel.

Het belang van de membraan van de eicel voor de normale ontwikkeling valt af te leiden uit centrifugerings-experimenten. Wanneer men eicellen centrifugeert dan volgt een verplaatsing van de celbestanddelen; ze worden volgens zwaarte gerangschikt afhankelijk van de centrifugeringsas.

Doet men dit vlak voor de eerste klieving dan wordt de abnormale rangschikking van de celcomponenten door die eerste klieving definitief gemaakt. Het zal niemand verbazen dat er dan abnormale ontwikkeling plaatsvindt. Indien echter enige tijd verloopt tussen het centrifugeren en de eerste klieving dan treedt wél normale ontwikkeling op. De conclusie moet wel luiden dat de componenten

Deze experimenten tonen aan dat de kern van een cel uit een ouder embryo nog dezelfde ontwikkelingsmogelijkheden heeft als de zygote kern. Dit betekent dat de celkernen tijdens de ontwikkeling gelijk blijven aan elkaar.

Hoe kan nu uit één eicel een individu met een groot aantal verschillende weefsels en organen ontstaan als de kernen van alle cellen gelijk zijn? De oorzaak is gelegen in het cytoplasma van de eicel, dat niet homogeen van samenstelling is. Door de klievingen wordt deze ongelijke plasmaverdeling bestendigd.

Als gevolg van de klievingen komen vervolgens identieke kernen in niet-identieke delen van het eicytoplasma. De interacties van de kernen met het omringende cytoplasma zal resulteren in verschillen in genactivatie in de diverse cellen, waardoor de verschillen tussen de cellen weer groter worden.

Het belang van de klievingen is nu duidelijk. De grote eicel is opgedeeld in een paar duizend kleine cellen. Het cytoplasma deel, waaraan een kern is toebedeeld kan groter of kleiner zijn, dooierrijk of dooierarm, aan het eioppervlak of eronder. Binnen deze kleine, bepaalde actiegebiedjes, kan de ontwikkeling een groot aantal wegen inslaan, afhankelijk van het type genen dat actief wordt uit het totale in iedere kern aanwezige genenarsenaal. Uitgaande van de cytoplasma-verschillen tijdens de klievingen is het mogelijk een reeks van kern-cytoplasma interacties aan te nemen, waaruit een organisme met een groot aantal gedifferentieerde celsystemen kan ontstaan. Het

verschil in cytoplasma is echter niet de enige oorzaak die leidt tot het verschillend worden van de cellen in de diverse weefsels. Ook de beïnvloeding die van buurcellen uitgaat leidt tot verschillen in expressie van het genoom. Deze beïnvloeding geschiedt via contacten tussen de cellen onderling. Als gevolg van zo'n contact slaat een groep cellen een nieuwe ontwikkelingsweg in, die zonder dit contact niet mogelijk zou zijn geweest. Dit is experimenteel vastgesteld.

Als celcontacten zo'n belangrijke rol spelen tijdens de ontwikkeling, is het mogelijk dat de celmembranen verschillend zijn en dat de verschillen zijn terug te voeren op de membraan van de eicel.

Het belang van de membraan van de eicel voor de normale ontwikkeling valt af te leiden uit centrifugerings-experimenten. Wanneer men eicellen centrifugeert dan volgt een verplaatsing van de celbestanddelen; ze worden volgens zwaarte gerangschikt afhankelijk van de centrifugeringsas.

Doet men dit vlak voor de eerste klieving dan wordt de abnormale rangschikking van de celcomponenten door die eerste klieving definitief gemaakt. Het zal niemand verbazen dat er dan abnormale ontwikkeling plaatsvindt.

Indien echter enige tijd verloopt tussen het centrifugeren en de eerste klieving dan treedt wél normale ontwikkeling op. De conclusie moet wel luiden dat de componenten

van het cytoplasma weer hun normale plaats hebben ingenomen. Het ligt voor de hand hierbij een richtende invloed aan de eimembraan toe te schrijven, daar deze niet wordt verplaatst tijdens centrifugeren. Veelal worden ook speciale eigenschappen toegekend aan het buitenste laagje van het cytoplasma, het ectoplasma; dit laagje wordt samen met de eimembraan eicortex genoemd.

Kan uit het voorgaande geconcludeerd worden dat de eicortex niet uniform van samenstelling is over het hele oppervlak?

Hierover is door Raven^{2,3}) onderzoek verricht bij eicellen van de poelslak.

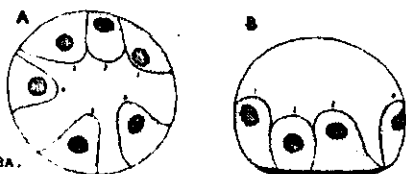


FIG. 3A.
RANGSCHIKKING BINNENSTE FOLLIKELCELLEN OM OÖCYT IN OVARIUM
A. vanuit de toekomstige animale pool
B. van oprij.

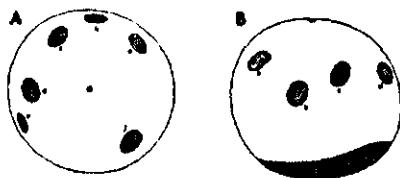


FIG. 3B.
SUBCORTICALE GEBIEDJES OP EICEL VAN DE POELSLAK
A. vanuit de animale pool
B. van oprij (Raven, 1963)

Hij nam bij bevruchte eicellen op verschillende plaatsen vlak onder de eicortex gebiedjes van iets donkerder kleur waar, duidend op een andere plasmasamenstelling dan in het overige deel van de eicel. Deze gebiedjes, steeds zes in getal, bleken in aantal en ligging overeen te komen met de rangschikking van de kernen van follikelcellen in het ovarium, implicerend dat de follikelcellen een blauwdruk op de eicortex hebben aangebracht waardoor de subcorticale gebiedjes zijn ontstaan. De gebiedjes bleken RNA te bevatten en zich vóór en tijdens de eerste klievingen te verplaatsen naar de vegetatieve pool. Ze kwamen dus slechts in een deel van de cellen terecht.

Het bovenstaande vormt een duidelijke aanwijzing dat de eicortex en mogelijk de eimembraan reeds in het ovarium plaatselijk speciale eigenschappen heeft gekregen. Het bewijs hiervoor is echter nog niet geleverd.

Het ligt voor de hand aan te nemen en de centrifugerings-experimenten tonen dit aan, dat de wijze waarop de plasmabestanddelen ruimtelijk in de eicel zijn gerangschikt van groot belang is voor de ontwikkeling tot individu. Het bovenstaande vormt een duidelijke aanwijzing dat de eicortex bij deze ruimtelijke rangschikking een belangrijke rol speelt.

Bij amfibiën is na de bevruchting op de eicel een gebied met afwijkende kleur waarneembaar: de grijze halve maan. Werd in dit gebied de eicortex verwijderd⁴), dan traden wel klievingen op maar geen verdere ontwikkeling.

Werd eicortex uit dit gebied getransplanteerd naar de tegenoverliggende zijde van een tweede eikel dan ontstond een dubbele embryo-aanleg. Ook hieruit blijkt dat de eicortex en mogelijk de eimembraan niet uniform van samenstelling is, doch een aantal "instructies" bevat, van belang voor het ontstaan van de embryo-aanleg. Bij amfibieën ontstaat het gebied met speciale cortex eigenschappen overigens pas na de bevruchting. Bovendien blijkt dat de membraan van de eicellen geleidelijk verschillen gaat vertonen tijdens de ontwikkeling.

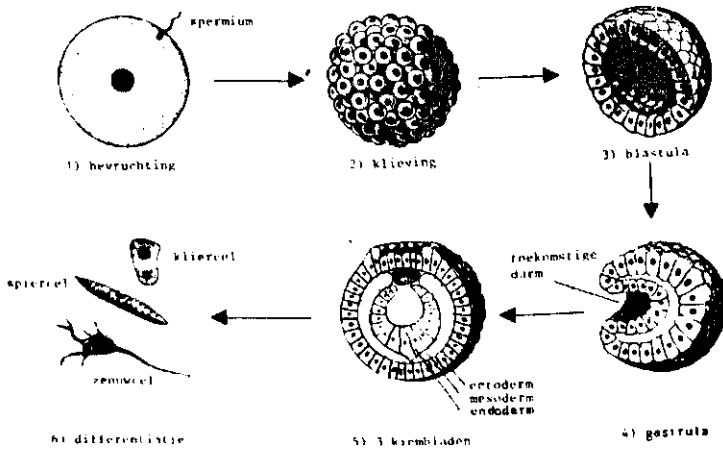


FIG. 4. ONTWIKKELING BIJ ENIGE GEWERVELD DIEREN (Amfibieën)
Inzet: Novikoff-Holtzman, 1976.

Na een groot aantal klievingen is uit een ei een blastula ontstaan, een blaas, waarvan de wand uit een groot aantal cellen bestaat.

Hierna treedt gastrulatie op, waarbij de vegetatieve eihelft instulpt, waarna de drie kiembladen ontstaan die als drie schillen om elkaar heen liggen: Deze schillen laten los van elkaar en slaan elk een eigen ontwikkelingsweg in. Uit de buitenste laag, het ectoderm, ontstaan de huid en het zenuwstelsel; de binnenste laag, het endoderm, ontwikkelt tot spijsverteringsstelsel en longen; terwijl de middenlaag, het mesoderm, de overige weefsels en organen levert.

De cellen van de kiembladen laten gemakkelijk los van elkaar als men de embryonen of delen ervan schudt in een alkalisch kweekmedium.

Brengt men de aldus geïsoleerde, of gedesaggregeerde, cellen vervolgens over in normale fysiologische zoutoplossing, dan hechten ze weer aan elkaar.

Brengt men nu een groep ectodermcellen samen met endodermcellen, dan vormen de cellen een bolvormige celklomp die aanvankelijk een mozaïk is van ectoderm en endodermcellen. Deze toestand duurt echter niet lang, de cellen blijven in beweging. Weldra sorteren de ectodermcellen en endodermcellen uit en vormen elk een afzonderlijke klomp cellen, die aanvankelijk nog samenhangen.

Spoedig wordt dit contact verbroken, zodat er 2 celbollen zijn, één bestaande uit ectoderm en één uit endoderm.

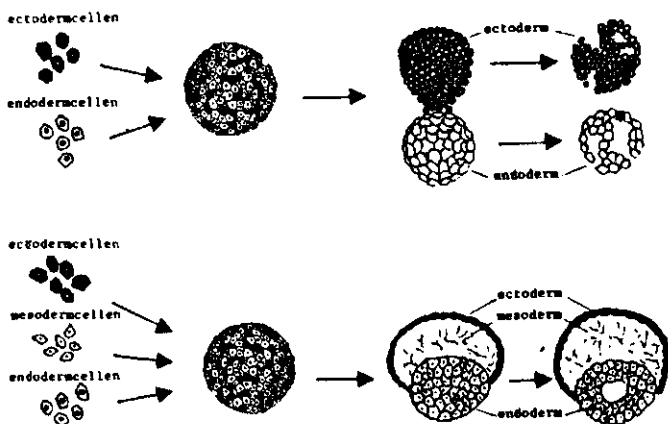


FIG. 5. DESAGGREGATIE EN REAGGREGATIE VAN CELLEN
(naar Townes en Holtfreter)

Doet men een dergelijk experiment met naast ectoderm- en endodermcellen ook een groep mesodermcellen, dan treedt eveneens een sorteerproces op waarbij de drie celtypen elk hun soortgenoten opzoeken. Het geheel blijft nu echter één celklomp waarin de groep endodermcellen zich aan één kant bevindt of in het centrum en de ectodermcellen als een blaas aan de andere zijde. De blaas is gevuld met mesoderm en dit weefsel voorkomt dat endoderm en ectoderm volledig worden gescheiden. Het vormt hier klaarblijkelijk een bindend element. Opmerkelijk is dat het resultaat in sterke mate lijkt op de situatie die bij normale ontwikkeling ontstaat. Uit de "wanorde" van een chaotische

celklomp is "orde" ontstaan. De vraag hoé dit gebeurt, welke krachten hier een rol spelen, houdt onderzoekers in toenemende mate bezig.

Men kan uit deze experimenten o.m. afleiden dat de cellen van de drie kiembladen verschillende oppervlakte-structuren bezitten, zodanig dat ecto- en endodermcellen een aantrekkingskracht bezitten voor de eigen soort, maar de andere soort afstoten, terwijl mesodermcellen zich intermediair gedragen.

Het is echter moeilijk hiermee de typische rangschikking van de celtypen (ectoderm buiten, endoderm binnen) te verklaren.

Wat is de aard van de oppervlakte-structuren waarmee cellen elkaar aantrekken of afstoten?

Hierover is door de enorme ontwikkeling van de immunologie, de wetenschap die de afweerprocessen in het lichaam bestudeert, veel bekend geworden. Afweercellen blijken oppervlaktereceptoren te bezitten, waarmee ze kunnen reageren op lichaamsvreemde stoffen of lichaamsvreemde organen om deze vervolgens te inactiveren of af te stoten.

Elke lichaamscel blijkt een groot aantal specifieke oppervlaktestructuren te bezitten. Een deel ervan is karakteristiek voor het individu, de lichaamscellen worden daarom door de eigen afweercellen wel herkend maar niet afgestoten. Een ander deel is karakteristiek voor een weefsel

of orgaan. Wat we hierboven bij ectoderm en endoderm hebben gezien treedt ook op bij bv. lever- en niercellen. In een mengsel van deze cellen zal uitsortering optreden. Beide celtypen zoeken cellen van het eigen orgaan op maar stoten die van het andere orgaan af.

Het ligt voor de hand dat er behoefte ontstond aan meer informatie over de rol van celcontacten tijdens de ontwikkeling.

Een methode van onderzoek is het werken met antilichamen, vervaardigd tegen de oppervlakte-structuren, of receptoren, van een bepaald celtype bv. lymfocyten (witte bloedcellen) van de mens. Dit gebeurt door het betreffende celtype in te spuiten bij een konijn. Tegen deze, voor het konijn lichaamsvreemde cellen, worden antilichamen opgebouwd die met het bloed door het lichaam circuleren.

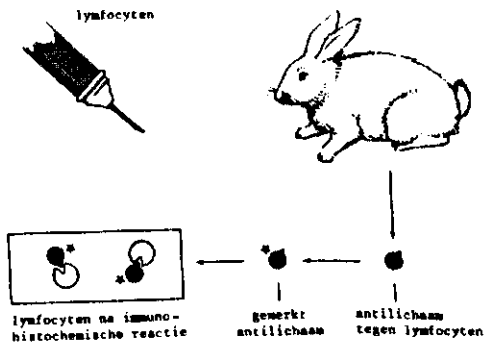


FIG. 6. SCHEMA IMMUNO-HISTOCHEMISCHE METHODE

Men kan deze antilichamen uit het bloed zuiveren, ze voorzien van een herkenbare label (bv. een kleurstof) en ze laten binden aan de receptoren op de lymfocyten van de mens. Men kan met deze methode o.m. aantonen of er afwijkingen in aantallen en typen lymfocyten voorkomen.

Daar een zeer groot aantal cellen nodig is voor het opwekken van antilichamen (10^8), moet men doorgaans een celtype in kweek brengen om dit aantal te verkrijgen. Hoewel het al lange tijd mogelijk is om allerlei typen dierlijke cellen te kweken, is het tot op heden nog niet gelukt om embryonale cellen in kweek te brengen. Eicellen zijn doorgaans te groot om ze met succes in te spuiten, bovendien zijn ze te heterogeen.

Bij zoogdieren, o.a. muizen, blijkt nu in het ovarium een gezwel (terato-carcinoom) voor te kunnen komen waarvan de cellen in kweek zijn te brengen. In die kweek komt een celtype voor dat ongedifferentieerd is en voortdurend deelt. Andere cellen van dit gezwel delen juist niet, maar differentiëren tot diverse weefseltypen.

De kweek van het sneldelende celtype levert ruim voldoende cellen voor het maken van antilichamen. De hiertegen opgewekte antilichamen reageerden uiteraard met de delende carcinoomcellen; ze bleken echter ook te reageren met klievende eicellen van muizen.

Men kon in deze experimenten aantonen dat tijdens de klievingen speciale oppervlakte-structuren aanwezig zijn op

de embryonale cellen, die na verloop van tijd verdwijnen en die van belang zijn voor een normale ontwikkeling⁵). Er zijn aanwijzingen dat deze oppervlakte-structuren niet bij alle cellen verdwijnen, maar dat ze behouden blijven op een bepaald celtype, de generatieve cellen. Dit zijn de cellen waaruit later de geslachtscellen ontstaan. Deze cellijn lijkt dus tijdens de ontwikkeling embryonale membraaneigenschappen te behouden. Het ligt in de lijn der verwachting dat dit met een immuno-histochemische methode kan worden aangetoond.

Het bestaan van weefsel- en orgaanspecifieke oppervlakte-structuren, waardoor in een mengsel van lever- en niercellen beide celtypen elkaar afstoten, werd reeds besproken. Voegt men nu aan lever- en niercellen van de muis, lever- en niercellen van de kip toe dan zoeken de levercellen van kip en muis elkaar op en eveneens de niercellen van beide dieren, terwijl lever- en niercellen elkaar onderling afstoten. De receptoren zijn dus met recht orgaanspecifiek en tenminste enigermate onafhankelijk van de diersoort. Beide organen, lever en nier, hebben niet alleen een geheel verschillende functie, zich uitend in een verschil in bouw en celstructuur, maar de verschillen blijken zich voort te zetten tot op de celmembraan.

Als blijkbaar soortgelijke cellen elkaar opzoeken en niet-soortgenoten elkaar afstoten, bestaan de organen van een dier dan elk uit gelijksoortige cellen met een bepaalde

functie, en vormt het bindweefsel de scheidingswand? Het laatste is zeker waar, de organen zijn echter veel complexer gebouwd. Ze hebben een bepaalde ruimtelijke structuur en bestaan uit verschillende celsoorten.

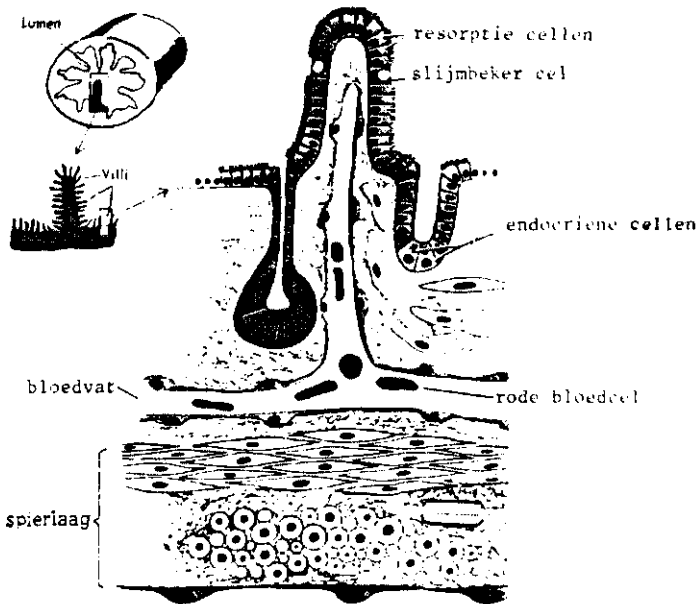


FIG. 7. DOORSNEDE DOOR DARMPLOOI
(Novikoff/Holtzman, 1976)

Indien we als voorbeeld de darm kiezen dan vinden we als binnenbekleding het endoderm uit de vroege ontwikkeling terug. Dit bestaat nog steeds uit een laag aaneengesloten cellen, nu echter resorptie-epitheel geheten, daar het een duidelijke functie heeft gekregen; het endoderm

is gedifferentieerd. De functie bestaat uit het opnemen van verteerd voedsel uit de darm en dit doorsluizen naar het bloed.

Op grond van het voorgaande zou men kunnen verwachten dat alle darmepitheelcellen gelijk zijn aan elkaar. Dit is inderdaad het geval tijdens de vroege embryonale ontwikkeling als de darm nog niet functioneert, maar niet bij de functionerende darm. Hier blijken, verspreid tussen de resorptiecellen, slijmcellen voor te komen en bovendien komen verspreid zg. endocriene cellen voor. Dit zijn cellen, die hormonen opbouwen en afgeven aan het bloed en die waarschijnlijk de spijsvertering reguleren, zódanig dat een aan de samenstelling van de maaltijd aangepaste hoeveelheid enzymen beschikbaar komt, waarmee het voedsel kan worden verteerd.

Men kan vragen: hoe komen cellen met deze verschillende functies bij elkaar in het darmepitheel terecht?

Als men aanneemt dat de cellen dezelfde herkomst hebben uit het endoderm, (en dus dezelfde oppervlakte-structuren) dan is moeilijk te begrijpen hoe opeens hier en daar een cel een volledig andere functie kan krijgen. Voor endocriene cellen geldt bovendien dat ze doorgaans op een of andere manier met het zenuwstelsel in verbinding staan. Hoe zou dat hier geregeld zijn?

Hierover is door Pearse een interessante theorie opgesteld. Het is bekend dat vroeg in de ontwikkeling, tijdens het ontstaan van de neurale buis of hersenaanleg, een bepaalde

groep cellen, die afkomstig is uit hetzelfde gebied, wordt gereserveerd voor allerlei functies in het organisme. Dit zijn de cellen van de neurale lijst. Ze verplaatsen zich over soms aanzienlijke afstanden tot ze op een bepaalde plaats gaan functioneren, o.m. als pigmentcellen.

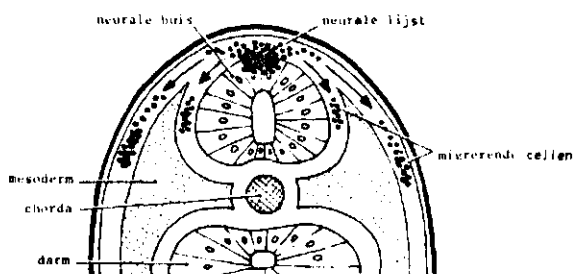


FIG. 9. MIGRATIE CELLEN NEURALE LIJST (Hadorn 1974)

Volgens Pearse⁶⁾ zouden de verspreid voorkomende endocriene cellen eveneens afkomstig zijn uit de neurale lijst en op deze wijze, via hun herkomst, toch verbonden zijn met het zenuwstelsel. Deze herkomst is aangetoond voor diverse endocriene celtypen zoals bv. het bijniemerg of de calcitonine cellen. Tot op heden is men er echter nog niet in geslaagd deze elegante theorie te bewijzen voor de endocriene cellen uit de darm. Dit lukte ook niet, indien men uitging van een ruimer gebied van herkomst, zoals de zintuigplacoden. Men kan zich afvragen hoe neurale lijstcellen ertoe komen,

op een bepaald moment in de ontwikkeling hun omgeving te verlaten, zich over soms aanzienlijke afstanden te verplaatsen en zich te vestigen in diverse organen.

De neurale lijstcellen vormen overigens niet de enige reizende celgroep. Ook van de oergeslachtscellen, de voorlopers van de geslachtscellen, is bekend dat ze buiten de geslachtsorganen ontstaan en dat ze ná de aanleg er heen migreren, hetzij via het bloed (vogels) hetzij via het bindweefsel.

Evenals bij de neurale lijst rijst bij deze celgroep de vraag: wat is de oorzaak dat ze op een bepaald moment hun omgeving verlaten, een reis ondernemen en op een heel bepaalde bestemming uitkomen. Hoe is het mogelijk dat ze een eigen ontwikkeling volgen, ongestoord door de omgevende cellen?

Spelen de celmembranen hierbij een rol? Veranderen de oppervlakte-structuren en worden de cellen als gevolg daarvan uitgestoten door hun omgeving of ligt de volgorde andersom?

Zonder in details te treden met betrekking tot de gegevens die hierover reeds bekend zijn kan worden gesteld dat inzicht in deze problemen van bijzonder belang is voor het begrip van de ontwikkeling tot eigenheid.

Hoe moeten we nu de eigenheid uit de titel van dit verhaal verstaan? Dit is het als zelfstandige eenheid functionerende individu. In het voorgaande heb ik enkele hoofdlijnen geschetst waarlangs de eigenheid of zelfstandigheid van een individu ontstaat. Hierbij kwam naar voren dat eigenlijk elk orgaan een eigenheid bezit, daar immers cellen van verschillende organen elkaar afstoten, maar een aantrekkingskracht bezitten voor cellen van de eigen soort.

Is nu de hele ontwikkeling van ei tot individu geprogrammeerd, m.a.w. is deze werkelijk als "blauwdruk" aanwezig in de eicel, en is slechts "vertaling" nodig via interacties tussen cytoplasma en kern binnen de cel en omgekeerd? Dit lijkt inderdaad tot op zekere hoogte het geval te zijn.

Het feit echter dat celcontacten en celinteracties van groot belang zijn voor de normale ontwikkeling toont aan dat er in belangrijke mate "nieuwvorming" optreedt, dat véél niet als blauwdruk is vastgelegd.

Als noodzakelijke celcontacten niet tijdig tot stand komen, is abnormale ontwikkeling het gevolg. Dit is met vele voorbeelden aan te tonen. Ik laat hier een voorbeeld uit recent onderzoek volgen (Stevens & Illmensee⁷), dat werd verricht in samenwerking met Beatrice Mintz e.a. Zoals reeds vermeld kan bij zoogdieren, o.m. bij muizen, een teratocarcinoom gezwel ontstaan in de geslachtsorganen. De delende cellen hieruit zijn elk apart in kweek

te brengen. Na 24 uur treedt deling op, waarbij uit elke cel twee identieke dochtercellen ontstaan. Van deze dochtercellen werd één cel geïnjecteerd in een vier dagen oud embryo dat vervolgens werd geplaatst in de baarmoeder van muis A. De tweede dochtercel werd in een klein glazen buisje onder de huid van muis B geïmplanteerd. De resultaten van dit experiment dat meermalen werd herhaald, waren verbluffend.

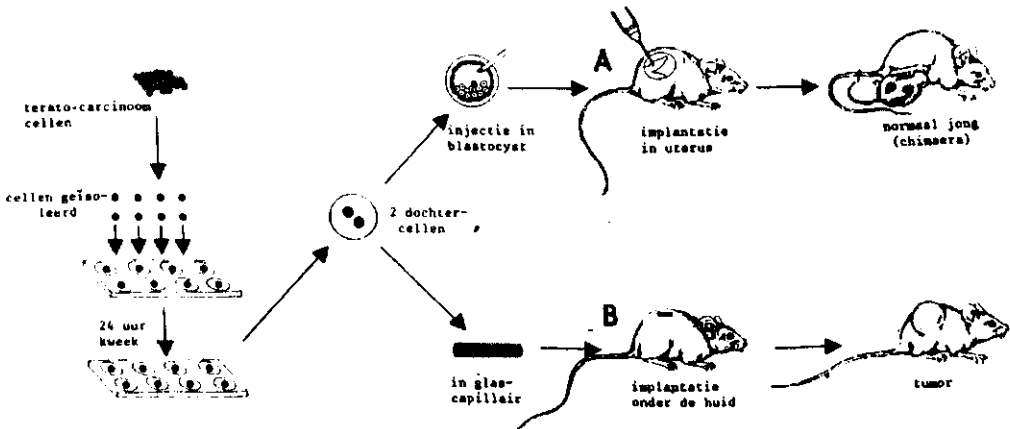


FIG. 9. INVLOED MILIEU OP DE DIFFERENTIATIE VAN TERATO CARCINOOM CELLEN (naar Illmensee en Stevens '79)

Muis A baarde een normaal jong. De cel uit het kwaadaardige gezwel bleek zich als een normale embryonale cel vele malen te hebben gedeeld tot een groot aantal cellen, die deel uitmaakten van meerdere organen. Bij muis B ontstond een gezwel op de plaats waar de dochtercel was ingeplant. Met zekerheid kon worden aangetoond dat dit gezwel uit de dochtercel afkomstig was.

Uit het voorgaande blijkt duidelijk het belang van de omgeving van de cellen voor de richting waarin deze zich ontwikkelen. Het vestigt tevens de aandacht op het ontstaan van afwijkend celgedrag, leidend tot gezwelvorming als gevolg van een afwijkend "milieu interieur". Voor het verkrijgen van dit belangrijke inzicht was fundamenteel ontwikkelings-biologisch onderzoek nodig gedurende vele jaren. Het grote belang van dergelijk onderzoek moge hiermee duidelijk zijn.

Voor de Landbouwhogeschool is embryologisch en ontwikkelingsbiologisch onderzoek van belang daar een organisme tijdens zijn embryonale ontwikkeling het meest gevoelig is voor schadelijke milieu-invloeden uit de omgeving. Relatief geringe vervuiling kan afwijkingen veroorzaken. Schadelijke milieu omstandigheden dienen daarom bij voorkeur op zich ontwikkelende dieren of planten te worden onderzocht. Voor het opmerken en beoordelen van hun effect is kennis van de normale ontwikkeling noodzakelijk.

Juist wegens de kwetsbaarheid van de embryonale ontwikkeling is embryologisch en ontwikkelingsbiologisch onderzoek met name van belang voor de teeltrichtingen. Het fundamentele onderzoek verschaft inzicht in de basisprocessen van de normale ontwikkeling en kan leiden tot betere selectie van teeltomstandigheden. Tevens verschaft het inzicht in het ontstaan van afwijkingen zoals uit het hierboven beschreven experiment blijkt.

Binnen de sectie histologie/ontwikkelingsbiologie van onze vakgroep staat de darm centraal in het onderzoek en speciaal problemen in verband met vertering en resorptie van voedsel, afwezigheid of tekort aan voedsel, afweerreactie op bestanddelen van het voedsel. Tevens zijn vragen die betrekking hebben op migratie en differentiatie van neurale lijstcellen en oergeslachtscellen onderwerp van onderzoek. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij vissen, daar deze groep dieren nog relatief weinig is onderzocht. Beoogd wordt met de resultaten van dit onderzoek, in interactie met de sectie functionele morfologie en de sectie celbiologie van onze vakgroep, bouwstenen te leveren voor het toegepaste onderzoek bij deze economisch steeds belangrijker diergroep.

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Aan het einde van deze voordracht wil ik Hare Majesteit de Koningin danken voor het bekrachtigen van mijn benoeming. Het College van Bestuur dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Dit is gebleken uit de wijze waarop zij zorg hebben gedragen voor het vervullen van de materiële en personele wensen die voortvloeiden uit de onderwijsopdracht. Hoewel hiermee niet gezegd is dat er niet een reeks onvervulde wensen ligt, geldt dat de nieuwe huisvesting in Zodiac vrijwel ideale omstandigheden biedt waarbinnen aan nóg enige personeelsleden een zinvolle en boeiende taak geboden kan worden in onderwijs en onderzoek.

Ik spreek de hoop uit dat de samenwerking die reeds in enige gevallen bestaat tussen onze vakgroep en de overige Zodiac-vakgroepen, op zinvolle wijze zal worden gecontinueerd en uitgebouwd, ook met de sectie visteelt. Ik ben verheugd dat buiten Zodiac goede contacten bestaan met diverse vakgroepen, speciaal met de vakgroepen dierfysiologie en plantkunde.

Dierbare moeder,

De vreugde over Uw aanwezigheid wordt getemperd door het feit dat vader er niet meer bij kan zijn. Ik ben U beiden steeds dankbaar geweest dat U mij in staat heeft gesteld aan de universiteit te studeren, waardoor een universitaire loopbaan mogelijk werd.

Hooggeleerde Osse, beste Jan,

Wij zijn beiden vrijwel tegelijk aan de Landbouwhogeschool benoemd als eerste leden van de huidige vakgroep experimentele diermorfologie en celbiologie. De samenwerking bij de opbouw van de vakgroep, waarbij vele problemen moesten worden overwonnen, kon steeds in goede harmonie plaatsvinden. Ik heb je bewonderd en doe dat nog steeds om je groot enthousiasme, je generositeit en het vertrouwen waarmee je je omgeving tegemoet treedt.

Beste leden van de vakgroep experimentele diermorfologie en celbiologie,

Ik prijs me gelukkig te behoren tot een vakgroep waarvan de leden gemotiveerde en harde werkers zijn, voor wie niet snel iets "te veel" is. Een dergelijke instelling is ook noodzakelijk gezien het omvangrijke takenpakket op het gebied van onderwijs en onderzoek van onze vakgroep. Ik hoop dat de prettige en goede werksfeer die er nu is behouden zal blijven en dat het streven om in regelmatig overleg tot verdere integratie van onderwijs en onderzoek te komen, tot succes zal leiden.

Bij het noemen van de vakgroep denk ik speciaal aan de leden van de sectie histologie/ontwikkelingsbiologie; de steeds hechtere samenwerking die bezig is te ontstaan en het niveau van de reeds verrichtte prestaties rechtvaardigen de verwachting op een goede toekomst. Deze goede toekomst hopen we te bereiken in samenwerking met de leden van de sectie functionele diermorfologie en de sectie celbiologie.

Hooggeleerde Bouw, beste Job,

Tijdens de moeizame groei in de afgelopen periode naar de vakgroep die er nu is zijn we op kundige wijze bijgestaan door jou. Ik ben je bijzonder erkentelijk voor de vele uren in die eerste jaren aan onze vakgroep besteed.

Mijn dank gaat ook uit naar de hoofden van de afdeling Financiële Zaken en Personeelszaken, die met begrip voor onze problemen in die periode, meewerkten aan een "werk-bare" oplossing.

Hooggeleerde Raven,

Ik heb het steeds als een groot voorrecht beschouwd dat ik tijdens mijn studie en mijn promotie onderzoek onder Uw gezaghebbende en prettige leiding mocht werken.

Aan U dank ik de stimulans er steeds naar te streven kwalitatief goed onderzoek te verrichten en goed onderwijs te geven.

In mijn dank wil ik ook de leden van de sectie experimentele embryologie en ontwikkelingsfysiologie van de vakgroep algemene dierkunde in Utrecht betrekken voor de vele hulp die zij mij, gedurende de eerste jaren in Wageningen, boden.

Waarde studenten,

Jullie vormen de laatste groep tot wie ik mij richt, maar jullie zijn zeker niet de minst belangrijke. Immers, de voornaamste taak van de Landbouwhogeschool, de naam

zegt het al, is het geven van onderwijs. Aan jullie dankt zij haar bestaan en hetzelfde geldt voor mijn aanwezigheid hier. Ik heb in mijn onderwijs steeds getracht jullie door de vele feitelijkheden heen te wijzen op de verbanden die al die feiten tot een samenhangend geheel weven. Ik hoop dat jullie onze vakgroep ook voor het verrichten van doctoraal onderzoek zullen weten te vinden.

Dank voor Uw aandacht.

Literatuur

geciteerd

1. HOPPE, P.C. AND K.ILLMENSEE, 1977 - Microsurgically produced homozygous-diploid uniparental mice, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74: 5657-5661.
2. RAVEN, C.P., 1963 - The nature and origin of the cortical morphogenetic field in *Limnaea*, Develop. Biol. 7: 130-143.
3. - , 1967 - The distribution of special cytoplasmic differentiations of the egg during early cleavage in *Limnaea stagnalis*, Develop.Biol.16: 407-437.
4. CURTIS, A.S.G., 1963 - The cell cortex, Endeavour, 22: 134.
5. JACOB, F., 1975 - Mouse teratocarcinoma as a tool for the study of the mouse embryo, in: Balls, M. and A.E.Wild, eds., The early development of mammals, Cambridge University Press, Cambridge.
6. PEARSE, A.G.E. and T.Takor Takor, 1976 - Neuro-endocrine embryology and the APUD concept, Clin. Endocrinol. 5 (suppl.): 229s-244s.
7. ILLMENSEE, K. AND L.C. STEVENS, 1979 - Teratomas and chimaeras, Sci.Am. 240: 86-99.

Nadere informatie

- BALINSKY, B.I., 1975 - An introduction to embryology;
Saunders, Philadelphia.
- BRACHET, J., 1974 - Introduction to molecular embryology,
Springer-Verlag, New York.
- DEUCHAR, E.M., 1975 - Cellular interactions in animal
development; Chapman and Hall, London.
- FABER, J. AND W.L.M. GEILENKIRCHEN eds., 1975 - Ontwikke-
lingsbiologie; Pudoc, Wageningen.
- GREAVES, M.F., 1975 - Cellular Recognition; Chapman and
Hall, London.
- HADORN, E., 1974 - Experimental Studies of Amphibian
Development; Springer-Verlag, Berlin, New York.
- NOVIKOFF, HOLTZMAN, 1976 - Cells and Organelles; Holt,
Rinehart and Winston, New York.
- POSTE, G. and G.L.NICOLSON, eds., 1976 - The cell surface
in animal embryogenesis and development;
North-Holland, Amsterdam.
- RAVEN, Chr. P., 1966 - An outline of developmental physio-
logy; Pergamon Press, Oxford.