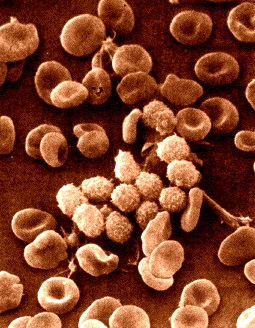
**1.- SAMENSTELLING BLOED / BLOEDCELLEN**

**2.- BLOEDSTOLLING SYSTEEM (NaDarwinforum )**

**1.-**

**De functie en samenstelling van het bloed** <http://staff.science.uva.nl/~dcslob/lesbrieven/bloedcellen/default.html>

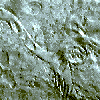


In een mens bevindt zich zo'n 5,5 liter bloed, dat in de bloedvaten wordt rondgepompt. Vanaf het hart bereikt het bloed via steeds fijnere vertakkingen van de bloedvaten alle weefsels van het lichaam. Bij gewervelde dieren, zoals de mens, heeft het bloed vele functies. Omdat het bloed bijna overal komt in het lichaam, zorgt het voor transport; van voedingsstoffen, afvalstoffen, zuurstof, kooldioxide, hormonen en natuurlijk ook water . Ook verdeelt het bloed de warmte over het lichaam, enerzijds om oververhitting van warmteproducerende organen (bijv. spieren) te voorkomen, maar ook om de lichaamstemperatuur op peil te houden. Een heel belangrijke functie van het bloed is de afweer: het bloed verdedigt het lichaam tegen schadelijke micro-organismen.

Het bloed bestaat uit bloedplasma en **bloedcellen**. Bloedplasma is een gelige vloeistof waarin bloedeiwitten en allerhande voedingsstoffen, afvalstoffen, hormonen en ook zuurstof en koolzuur zijn opgelost. Daarnaast zitten er witte en rode **bloedcellen**, en bloedplaatjes. De witte **bloedcellen** spelen een belangrijke rol bij de afweer. De bloedplaatjes helpen bij de stolling van het bloed. Het grootste deel van de **bloedcellen** zijn echter rode **bloedcellen**. (ook erythrocyten genoemd). Sterker nog: de rode **bloedcellen**nemen meer dan 50% van het bloedvolume in beslag. Per milliliter zijn het er ongeveer 5,4 miljard.**De afbeelding hierboven is een opname gemaakt met een scanning-electronenmicroscoop (SEM) van rode bloedcellen met in het centrum een groepje witte bloedcellen. Onder de witte bloedcellen is een grote macrofaag zichtbaar.**

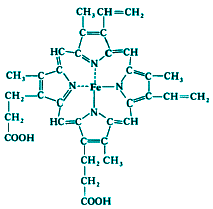
**eigenschappen van rode bloedcellen**

De bouw en de mechanische eigenschappen van rode **bloedcellen**.

[[](http://staff.science.uva.nl/~dcslob/lesbrieven/bloedcellen/circulation.html)](http://staff.science.uva.nl/~dcslob/lesbrieven/bloedcellen/circulation.html)Rode **bloedcellen** zijn schijfvormige, celkernloze cellen met een doorsnee van 7 a 8 micrometer en een dikte van 2 micrometer. Het midden van de cel is aan beide kanten hol.

Om hun typische vorm te behouden hebben rode **bloedcellen** een cytoskelet. Zonder zo'n skelet zouden de cellen knalrond zijn. Het cytoskelet is een stevig netwerk dat aan de binnenkant van de celmembraan ligt en zorgt voor vormvastheid. Maar om door de kleinste haarvaten te kunnen, die smaller zijn dan hun diameter, moeten rode **bloedcellen** toch kunnen vervormen of zelfs dubbelvouwen. Daarom is hun cytoskelet erg elastisch. Bij rode **bloedcellen** bestaat het cytoskelet voornamelijk uit de eiwitten spectrine en actine. Via verbindingseiwitten is het skelet gekoppeld aan eiwitten in de celmembraan. **Door te klikken op de bovenstaande afbeelding krijg je een filmpje te zien over hoe rode bloedcellen zich door een aantal haarvaten wringen. Let wel op dat het filmpje 1Mb groot is en dat je browser Quicktime-movies kan bekijken.**

|  |
| --- |
| **metingen van de elasticiteit van rode bloedcellen**  Met recent ontwikkelde methoden kan de elasticiteit van rode **bloedcellen** goed gemeten worden. E챕n methode maakt gebruik van laser-micromanipulatietechnieken. Hiermee wordt de cel vervormd, waarna de tijd wordt gemeten die de cel nodig heeft om weer terug te veren in z'n oude vorm. Het bleek dat 'jonge' rode **bloedcellen** die net gevormd zijn, een veel hogere elasticiteit hebben dan 'oude' cellen, die bijna uit de bloedbaan verwijderd gaan worden. Deze lage elasticiteit van oude cellen heeft uiteindelijk het gevolg dat ze haarvaten gaan verstoppen. De verwijdering van oude cellen in de lever en de milt is waarschijnlijk mede gebaseerd op hun lage elasticiteit..Hoe dit precies gaat is echter nog niet bekend.  Metingen aan mensen met een bepaalde vorm van diabetes lieten zien dat een gedeelte van hun rode **bloedcellen** een lagere elasticiteit hebben dan bij gezonde personen het geval is. Doordat deze cellen versneld uit de bloedbaan worden verwijderd, leiden deze mensen aan een lichte vorm van bloedarmoede (verlaagde zuurstofcapaciteit van het bloed, wordt ook anemie genoemd).  Bij de erfelijke ziekte sikkelcelanemie leidt een puntmutatie in het gen voor hemoglobine tot een veranderd eiwit dat een verhoogde neiging tot uitkristallisatie vertoont. Tijdens een crisis-stadium van de ziekte kan een substantieel deel van de rode **bloedcellen** bij deze pati챘nten 'sikkelen'; dan verandert de vorm van de rode **bloedcellen** door uitkristallisatie van het hemoglobine. Deze niet meer elastische cellen worden continu door de lever en milt verwijderd, maar ondertussen raken ook haarvaten ermee verstopt. Er treedt dus zware bloedarmoede op. |

Rode **bloedcellen** spelen een rol bij het zuurstoftransport en de CO2-uitscheiding

Zuurstof lost maar matig op in water. Ons metabolisme zou maar op een laag pitje staan als we moesten leven van het beetje zuurstof dat in het bloedplasma oplost. Rode **bloedcellen** van gewervelden zitten daarom tjokvol met hemoglobine (Hb), een eiwit waaraan zuurstof kan binden. Zuurstofgebonden hemoglobine geeft het bloed een helderrode kleur. Hemoglobine zonder zuurstof is veel donkerder rood. In 챕챕n rode bloedcel zitten 2,8쨌108 moleculen hemoglobine. Door de aanwezigheid van zoveel hemoglobine kan het bloed wel veertig keer zoveel zuurstof bevatten dan er in alleen plasma kan worden opgelost. Een liter bloed kan evenveel zuurstof binden als in een liter lucht zit. Zonder hemoglobine zouden wij en de andere grotere gewervelde dieren, die een heel actief leven leiden, niet bestaan.

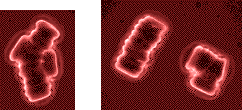
Hemoglobine bevat vier ijzerbevattende heemgroepen (zie de afbeelding hierboven). Aan elke heemgroep kan een zuurstofmolecuul binden, er passen dus vier O2-moleculen op een hemoglobine-molecuul. Als de eerste O2 gebonden is, treedt een verandering van de structuur van het hemoglobine-molecuul op zodat elke volgende O2 gemakkelijker bindt. Dit heeft sterke gevolgen voor de bindingskinetiek van zuurstof aan het bloed, die we hier niet zullen behandelen.

Er is een goede reden waarom hemoglobine verpakt is in cellen en niet los in het bloedplasma zit. Het bloedplasma zou door deze hoeveelheid eiwitten een drie keer zo hoge osmotische waarde krijgen. Het weefselvocht en de cellen zouden dan ook veel meer opgeloste deeltjes moeten bevatten dan voor het functioneren nodig zou zijn, alleen maar om isotoon te blijven met het bloed en daardoor fatale osmose-verschijnselen te voorkomen.

|  |
| --- |
| **andere manieren om zuurstof te transporteren bij dieren**  Alle gewervelde dieren hebben rode **bloedcellen** met hemoglobine, hoewel bijvoorbeeld vissenhemoglobine twee heemgroepen bevat in plaats van vier. Ongewervelden maken vaak ook gebruik van hemoglobine. Hiervan houden echter maar enkele soorten er rode **bloedcellen** op na. Het hemoglobine zit doorgaans gewoon los in het bloedplasma, maar in lagere concentratie dan bij gewervelden.  Veel weekdieren en geleedpotigen hebben een alternatief zuurstofbindend eiwit opgelost in het bloed, namelijk hemocyanine, dat als metaalion koper bevat in plaats van ijzer. In de zuurstofgebonden toestand is hemocyanine blauw van kleur.  Insecten zijn zo klein dat diffusie van zuurstof vanuit het trachee챘nstelsel de weefsels in snel genoeg is om het metabolisme in stand te houden. Ze hebben helemaal geen zuurstoftransporteiwit nodig. Dit stelt natuurlijk wel een limiet aan hoe groot insecten kunnen worden. |

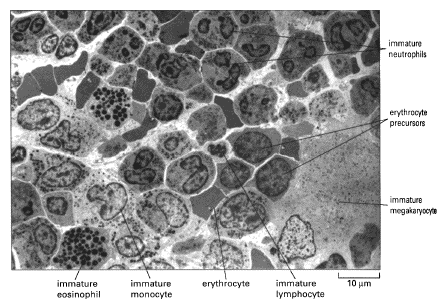
Behalve hemoglobine bevatten rode **bloedcellen** ook het enzym koolzuuranhydrase, dat de omzetting van kooldioxide in koolzuur en vice versa katalyseert. Dit is 챕챕n van de snelste enzymen die bestaan, 챕챕n molecuul koolzuuranhydrase kan per seconde 100.000 moleculen CO2 omzetten in HCO3-, waardoor de reactie 10 miljoen keer versneld wordt ten opzichte van spontane omzetting. Maar een klein gedeelte van het kooldioxide dat uit de weefsels komt lost op in het bloed, de rest wordt in de vorm van koolzuur van de weefsels naar de longen vervoerd, waar het weer wordt omgezet in CO2 en uitgescheiden.

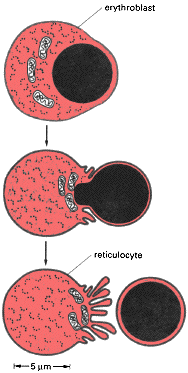
rode **bloedcellen** kunnen aggregaten vormen

Bij een rustige bloedstroming, zoals die in de aders plaatsvindt, kunnen **bloedcellen** gaan samenklonteren. Ze vormen dan stapeltjes van enkele tot tientallen cellen, die als geheel in de bloedbaan meegevoerd worden. Dit heeft niets met bloedstolling te maken; fibrine en bloedplaatjes spelen hierin geen rol, en als het bloed sneller gaat stromen, breken de aggregaten weer op. Een vermoedelijke functie is dat de aggregaten tijdens de bloedstroming automatisch naar het centrum van de bloedbaan gaan, waardoor de witte **bloedcellen** in verhoogde hoeveelheden bij de vaatwand aanwezig zijn, waar ze hun bijdrage aan de afweer leveren (bij infecties gaan ze door de wand heen naar de infectiehaard toe). Verdere functies van aggregatie zijn echter nog niet bekend. **De afbeelding toont aggregaten van rode bloedcellen gezien door een fasecontrast-lichtmicroscoop.**

|  |
| --- |
| **recent onderzoek naar aggregatie**  Naar het mechanisme van aggregatie is onderzoek gedaan. Het is gebleken dat na verwijdering van grote macromoleculen uit het bloedplasma (dat zijn voornamelijk de bloedeiwitten, zoals fibrinogeen en albumine) aggregatie niet optreedt. Aggregatie vindt echter wel plaats als de verwijderde bloedeiwitten worden vervangen door dextraan (een groot polymeer). Er zijn twee theorie챘n over het mechanisme. De eerste theorie stelt dat er een zwakke binding optreedt tussen de rode **bloedcellen** en de macromoleculen zodat de **bloedcellen** aan elkaar gaan zitten. De tweede theorie stelt dat als de afstand tussen twee rode **bloedcellen** op een goed moment zo klein wordt dat er geen macromoleculen meer tussen passen, de osmotische waarde in die nauwte dus lager is dan daarbuiten. Hierdoor treedt osmose op van water vanuit de nauwte naar de omgeving zodat de cellen tegen elkaar aan worden gezogen. Proeven waarbij twee cellen tegen elkaar aangelegd zijn met behulp van optische micromanipulatie, laten zien dat de binding sterker wordt als de cellen langer tegen elkaar aan zitten. Dit pleit voor de directe bindingstheorie (na langere tijd kunnen meer bindingen zijn ontstaan), maar het osmose-effect kan natuurlijk tegelijkertijd ook optreden. |

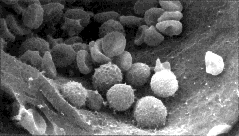
**De levensloop van rode bloedcellen**

De rode **bloedcellen** worden gemaakt in het rode beenmerg. Dit is aanwezig in de platte botten en in de uiteinden van de ronde botten in ons lichaam. Er worden maar liefst 2,4 miljoen rode **bloedcellen** per seconde geproduceerd in een mens. Ook de witte **bloedcellen** worden in het rode beenmerg gemaakt. Het is zelfs zo dat alle **bloedcellen** afkomstig zijn uit gemeenschappelijke stamcellen in het beenmerg. Tijdens de verdere delingen differenti챘ren ze zich in de verschillende typen cellen. Na de laatste deling en v처처rdat de rode **bloedcellen** in de bloedstroom worden losgelaten, produceren ze grote hoeveelheden hemoglobine en verliezen daarna hun kern (zie illustratie). Het afgesplitste deel met de kern wordt vervolgens opgeruimd door macrofagen. Na twee dagen in de bloedbaan hebben de cellen ook hun mitochondri챘n en ribosomen verloren. De afsplitsing van de kern vindt trouwens alleen plaats bij zoogdieren; alle andere gewervelden hebben rode **bloedcellen** m챕t een kern. **De afbeelding boven is een electronenmicroscopische opname van rood beenmerg. Merk op dat voorlopers van allerlei bloedceltypen dwars door elkaar heen liggen, hoewel er wel clusters zijn van steeds enkele cellen van hetzelfde type. Onderstaande afbellding laat de afsplitsing van de kern zien bij onvolgroeide rode bloedcellen**

Eenmaal in het bloed aangekomen hebben rode **bloedcellen** een gemiddelde levensduur van 120 dagen. In deze periode wordt continu zuurstof van de longen naar de weefsels getransporteerd, kooldioxide uit de weefsels omgezet in koolzuur, en in de longen het koolzuur weer omgezet in kooldioxide.

Oude en beschadigde cellen worden uiteindelijk in de lever en milt opgeruimd door macrofagen. Dit zijn grote amoebe-achtige**bloedcellen** die gespecialiseerd zijn in de fagocytose (het opslokken) van ongewenste deeltjes en cellen die al dan niet zijn gebonden met antilichamen. Ook rode **bloedcellen** die per ongeluk door de vaatwanden in de weefsels terechtkomen ondergaan hetzelfde lot. De herkenning van de cellen die verwijderd moeten worden is een nog grotendeels onopgehelderd proces. Men denkt dat in veel gevallen antilichamen binden aan beschadigde cellen, waarna herkenning en fagocytose door macrofagen volgt. Geoxideerde rode **bloedcellen** kunnen echter ook in een antilichaam-onafhankelijke manier herkend worden door macrofagen. Hoe dan ook, er worden 2,4 miljoen **bloedcellen** per seconde geproduceerd in het beenmerg, dus eenzelfde aantal wordt weer per seconde verwijderd uit de bloedbaan door lever en milt. De voedingsstoffen die daarbij vrijkomen worden weer afgegeven aan het bloed. Met name het ijzer uit het hemoglobine wordt grotendeels weer hergebruikt voor de aanmaak van nieuw hemoglobine.

**tot slot**

We hebben gezien wat rode **bloedcellen** zijn, wat de eigenschappen zijn en waarom ze zo uitermate geschikt zijn voor hun functie in het zuurstoftransport. Maar de korte levensduur en de essentie van een grote flexibiliteit van de rode **bloedcellen** kunnen ook tot allerlei problemen leiden en maken omvangrijke regelmechanismen noodzakelijk. De gewervelde dieren hebben hiervoor 'gekozen' omdat ze een voor hun omvang zeer hoog metabolisme hebben. De rode bloedcel is echter in het dierenrijk maar 챕챕n van vele manieren waarop de zuurstof in een organisme getransporteerd kan worden.

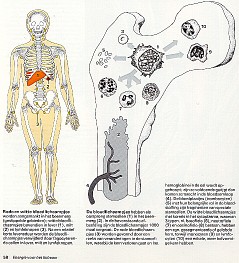
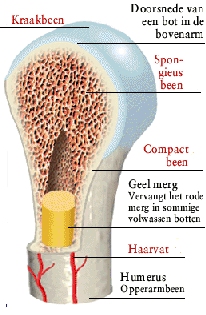
[**http://members.lycos.nl/anaemia/hoe\_ziet\_een\_rode\_bloedcel\_eruit.htm**](http://members.lycos.nl/anaemia/hoe_ziet_een_rode_bloedcel_eruit.htm)

De functie van rode bloedcellen

Jonge rode bloedlichaampjes hebben in het begin nog een kern maar die verliezen ze naarmate ze ouder worden. Daarna worden het "zakjes" waarin rode kleurstof zit (hemoglobine). Hemoglobine is een verbinding tussen ijzer (Fe) en globuline (groot bloedeiwit) hemoglobine gaat in de kleine vaatjes van de longen (longhaarvaatjes) een verbinding aan met zuurstof (oxyhemoglobine) en wordt dan een helder rode vloeistof die je terug vindt in slagaders. Deze rode bloedcellen in de slagaders zorgen voor het verdere vervoer van zuurstof naar alle delen van het lichaam. In de weefsels valt het oxyhemoglobine uit elkaar en het zuurstof kan gebruikt worden door de weefsels. De afvalstoffen die hierbij ontstaan, kooldioxide komt nu in de rode bloedcellen en wordt via de aders (donker bloed) weer naar de longen vervoerd.  
  
In rode bloedlichaampjes zit de bloedkleurstof (hemoglobine), hemoglobine neemt het zuurstof uit de longen op en zorgt dat het hele lichaam daarvan voorzien wordt. Rode bloedcellen zijn dus noodzakelijk voor het zuurstoftransport in het lichaam. Zonder rode bloedcellen kan een mens dus niet leven.

Rode bloedcellen, erytrocyten genaamd, zorgen voor 99% van de zuurstoftoevoer in het lichaam. Hoewel het bloedplasma ook door het hele lichaam circuleert, kan dit element maar ongeveer 챕챕n procent van het zuurstof vervoeren. De rode bloedcellen zijn de meest voorkomende lichaamscellen; het bloed bestaat dan ook voor 45% uit deze cellen. Hun belangrijkste functie is de zuurstoftoevoer naar lichaamsweefsels en de afvoer van koolstofdioxide. De rode bloedcellen bestaan voornamelijk uit water en hemoglobine, een ijzerhoudend eiwit. Hemoglobine geeft de rode bloedcellen hun rode kleur en is in elke cel in zulke hoge concentraties aanwezig dat het bijna kristalliseert. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij het transport van zuurstof en koolstofdioxide. Rode bloedcellen worden in het myelo챦de weefsel aangemaakt, beter bekend als het rode beenmerg. Dit is voornamelijk te vinden in het borstbeen, de ribben en de schedelbotten, hoewel er elders in het lichaam nog botten zijn waar dit weefsel in mindere mate aanwezig is. Een rode bloedcel is erg klein, ongeveer 0,008 centimeter in doorsnee en ziet eruit als een rond kussentje met aan weerszijde een holte. De snelheid waarmee de rode bloedcellen worden aangemaakt wordt gereguleerd door een boodschappershormoon, erytropo챘tine, dat in de nieren wordt gemaakt. Dit hormoon geeft het signaal dat de cel moet gaan groeien. Eerst splitst de cel zich in twee챘n. Die twee deeltjes splitsen zich weer totdat er zestien rode bloedcellen zijn. In elk van deze cellen wordt hemoglobine geproduceerd. De productie gaat door totdat het eiwitgehalte is opgelopen tot 95% van het droge gewicht van de cel. Als dit verzadigingspunt bereikt is wordt de kern uit de cel gestoten, waardoor de cel zijn aan weerszijden holle vorm krijgt en hij nog meer zuurstof aan zich kan binden. In dit stadium wordt de cel een corpusculum (bloedlichaampje) genoemd. De vorming van een corpusculum neemt zes dagen in beslag. De cel zelf leeft 120 dagen.  
  
Iedere seconde worden er ongeveer twee챘neenhalf miljoen rode bloedcellen vernietigd. Ze worden afgebroken tot afzonderlijke onderdelen die soms weer gebruikt kunnen worden om nieuwe rode cellen te maken. De normale aanmaak van rode bloedcellen hangt af van de mate waarin het lichaam voldoende ijzer en de twee belangrijke vitaminen B12 en foliumzuur bevat. Heel veel ziekten, onder de verzamelnaam anemie, zijn het gevolg van een tekort aan rode cellen. Hemolytische anemie wordt veroorzaakt door een versterkte afbraak van rode bloedcellen. Dit is vaak het gevolg van vergiftiging, een ziekte als malaria of erfelijke aanleg. Pernicieuze anemie, als er grote hoeveelheden abnormaal grote rode cellen worden aangemaakt, wordt veroorzaakt door een gebrekkige opname van vitamine B12. Tegenwoordig kan dit eenvoudig worden tegengegaan door regelmatige injecties met deze vitamine.

Waar wordt bloed aangemaakt

****

Bloed wordt bij volwassenen aangemaakt in het beenmerg van de platte beenderen zoals in schedel, wervels, ribben, borstbeen en heupbeenderen, wervelkolom en de koppen van dijbenen en bovenarmen.

 Witte en rode bloedcellen worden gemaakt in het sponsachtige gedeelte van het bot. In dit spongieuze been zit rood merg, dat de cellen aanmaakt. Het rode merg zelf bestaat uit vetcellen en bloedcellen in een vroeg ontwikkelingsstadium.

Bij jonge kinderen worden rode bloedlichaampjes in alle botten aangemaakt en voor de geboorte ook in lever en milt.

Bloedaanmaak in het beenmerg

  
  
Voorlopercellen in het beenmerg (hele jonge bloedcellen)

1 promegaloblast

2+3 basofiele megaloblasten

4,5,6 polychromatische megaloblasten

7+8 orthochromatische megaloblasten

9 megalocyt

10 pronormoblast

11+12 basofiele normoblasten

13,14,15 polychromatische normoblasten

16+17 orthochromatische normoblasten

18 normocyt

19 karyorhexisfirguren

20 lichaampjes van Howell-Jolly

**Bloedcellen**

<http://www.kruidenvrouwtje.nl/zozitdat/bloed.htm>

 De verschillende bloedcellen zijn hieronder schematisch gerangschikt :   
    
Rode bloedcellen (erytrocyten)

**Granulocyten**

In grote lijnen kunnen we zeggen dat de **rode bloedcellen**zorgenvoor het zuurstof en kooldioxide transport, 

**Witte bloedcellen (leukocyten)**

de **witte bloedcellen**zorgen voor de verdediging van het lichaam

Lymfocyten

***T cellen***

**- Killer T cellen   
- T geheugencellen   
- T helpercellen   
- T supressorcellen**                                     
 *B cellen*

**- B plasmacellen   
- B geheugencelen**   
Monocyten      

Bloedplaatjes (trombocyten)

de **bloedplaatjes**zorgen voor de bloedstolling

Bloedplaatjes zijn afsplitsingen van heel grote cellen (megakaryocyten). Een andere naam voor bloedplaatje is trombocyt. Het is de kleinste cel in het bloed (veel kleiner dan rode en witte bloedcellen) en heeft net als de rode bloedcel geen celkern. Een microliter bloed bevat 150.000 tot 400.000 bloedplaatjes. Hun levensduur, de periode waarin deze cellen in de bloedcirculatie aanwezig zijn, is bij gezonde mensen zeven tot tien dagen.

Bloedplaatjes vervullen een belangrijke rol bij de **bloedstolling (hemostase**). Ze hebben een complexe structuur en bevatten allerlei stoffen.

Wanneer een bloedvat is beschadigd, bijvoorbeeld in een wond(je), vormt zich een afsluitende 'plug' in de wand van het aangedane bloedvat.   
Dit proces start doordat bloedplaatjes zich binden aan collageen, een eiwit in de vaatwand dat bij een verwonding wordt blootgesteld aan bloed. Door deze hechting scheiden bloedplaatjes stoffen uit, waardoor weer andere bloedplaatjes worden geactiveerd die zich vervolgens ook gaan hechten (de 'plaatjesaggregatie'). Dit resulteert in de vorming van een bloedplaatjesprop. Deze wordt verstevigd door fibrinevezels. De in het plasma aanwezige stollingsfactoren zijn verantwoordelijk voor de vorming van deze fibrinevezels. Dit hele proces duurt slechts 5 tot 20 minuten.

Het bloed bevat 150-350 x 109/l trombocyten. Deze worden in het beenmerg, onder invloed van het hormoon **trombopo챘tine,** gemaakt.

Uit voorlopercellen ontstaan **megakaryocyte**n.

Deze steken cytoplasmauitlopers uit in de beenmergvaatruimtes (sinuso챦den). Door afsnoering vallen de uitlopers vervolgens uiteen in plaatjes, die met de bloedstroom worden meegenomen. Men noemt deze uitlopers dan ook wel pro-plaatjes (pro-trombocyten).

|  |
| --- |
|  |

**De megakaryocyt**is de grootste cel in het beenmerg. Deze cellen bevatten meer dan de normale hoeveelheid DNA (2 tot zelfs 32 x meer). Dit is het gevolg van chromosoomverdubbeling zonder dat de celdeling optreedt, een proces dat men endoreduplicatie noemt. Een dergelijke cel noemt men een polyplo챦de cel. Normaal zijn lichaamscellen diplo챦d, d.w.z. ze bevatten twee sets ( 2 x 23) chromosomen.

<http://nl.wikipedia.org/wiki/Bloedcel>

<http://users.pandora.be/thalo/bloed.htm>

**Plasma**  
  
Het plasma bestaat voor 93 % uit water. De overige 7% zijn opgeloste stoffen: eiwitten, vetten, vitaminen, suikers, zouten en hormonen.   
  
**PLASMAPROTEÏNEN OF PLASMA-EIWITTEN**  
De plasmaprote챦nen zijn complexe moleculen, die voornamelijk in de lever gevormd worden. Men onderscheidt verschillende soorten:

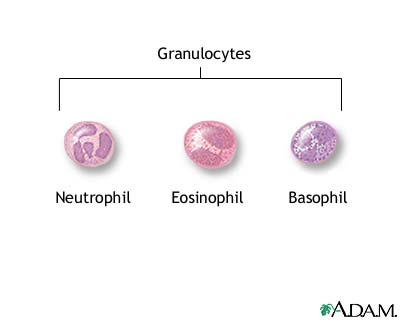
Albumine is het sterkst vertegenwoordigd. Het zorgt voor de vochthuishouding en voorziet de cellen van onder andere voedingsstoffen, geneesmiddelen,... door als drager op te treden.

Globulinen, met als voornaamste vertegenwoordiger de gammaglobulinen of immunoglobulinen. Ze spelen een grote rol in de afweer tegen ziekten.

Stollingsfactoren, zoals factor VIII, factor IX en fibrinogeen. Dit zijn eiwitachtige bestanddelen die in kleine hoeveelheden aanwezig zijn. Zij komen tussen in de bloedstollingsprocessen.

**ANDERE PLASMABESTANDDELEN**  
Behalve water en eiwitten bevat het plasma ook nog vele andere essenti챘le substanties. Voedingsstoffen zoals vetten en koolhydraten worden ter hoogte van de cellen als brandstof benut.  
De cellen worden door middel van de bloedsomloop voorzien van de nodige vitaminen en mineralen. Het plasma neemt afbraakproducten op, om ze dan langs de huid, het spijsverteringsstelsel, de nieren of de longen te elimineren.  
De regulerende agentia zoals hormonen en enzymen bevinden zich ook in het plasma. Daarnaast bevat het plasma electrolieten. Dit zijn opgeloste zouten die een voorname rol spelen in het water en zuurbase-even-wicht.  
Verschillende gassen worden door het plasma vervoerd, onder andere koolstofdioxide, een afbraakproduct van de cellulaire ademhaling.   
  
**SERUM**  
Indien men bloed afneemt in een proefbuisje zonder antistollingsmiddel vormt er zich op de bodem een klonter waaruit geleidelijk een heldere, gele vloeistof vrijkomt. Een stolling is toe te schrijven aan de vorming van fibrine uit fibrinogeen. Het fibrine vormt een netwerk waarin alle cellen vastgehouden worden. De overblijvende heldergele vloeistof, zonder fibrine en stollingsfactoren, is serum. Serum is dus plasma zonder stollingseiwitten.

De **granulocyten** zijn gespecialiseerd in het onschadelijk maken (het fagocyteren) van bacteri챘n. De onschadelijk gemaakte bacteri챘n worden uit het lichaam verwijdert d.m.v. pus en etter.



De **lymfocyten** helpen de granulocyten en de monocyten bij hun werk en produceren daarnaast ook nog anti-lichamen om de immuniteit te waarborgen

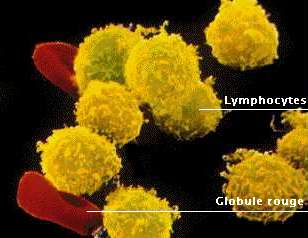
**Lymfocyten** vormen de hoeksteen van ons immunologisch afweersysteem.

Lymfocyten zijn ronde cellen met een grote of iets ingedeukte kern en soms korrels in de celvloeistof (cytoplasma). Hun levensduur varieert van twee dagen tot vele jaren.

We onderscheiden twee groepen, de T- en de B-lymfocyten.

De T-lymfocyt is een cel die tijdens de uitrijping vanuit de lymfo챦de stamcellen uit het beenmerg sterk be챦nvloed is door de thymus (zwezerik), een orgaan dat achter het bovenste deel van het borstbeen ligt.

In het bloed van jonge kinderen zijn veel T-cellen aanwezig en bij hen is de thymus groot. Het lichaam moet vooral in de jeugd zijn afweermechanisme tegen indringers ontwikkelen.

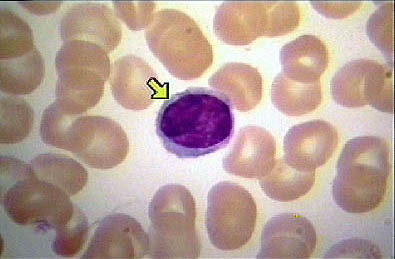


**B-lymfocyten** hebben hun oorsprong in het beenmerg, de amandelen en de wand van het spijsverteringskanaal.

<http://www.sanquin.nl/sanquin-nl/sqn_bloed.nsf/p-WebFSStart!OpenPage&h=0&body=0D9C3D9D11238E89C12568C1006A9B68>

[**http://bio.winona.msus.edu/bates/Immunology/chapter4a.htm**](http://bio.winona.msus.edu/bates/Immunology/chapter4a.htm)

<http://altmed.creighton.edu/pelvic2/blyphocytes.htm>



|  |  |
| --- | --- |
| B-lymphocytes play a vital role in the body’s specific immune system.  B-cells mature into plasma cells and are responsible for the production of antibodies, which primarily play a role in bacterial infections.  Decreased amounts of zinc are associated with inhibited B-lymphocyte development in the bone marrow.  Zinc is also required for the mitogenic and cytokine response to lipopolysaccharides, which is important in warding off the infection of Gram negative bacteria |  |

B-lymfocyten worden continu aangemaakt in het beenmerg. In al die B-cellen zitten stukjes DNA met de genetische informatie voor een klein aantal antistoffen. Tijdens de rijping van deze cellen treedt via een uniek mechanisme een herschikking van DNA op, waardoor elke B-cel ten slotte een stukje DNA bevat dat codeert voor 챕챕n antistof. Het zijn kleine, toevallige veranderingen in het DNA die maken dat elke B-cel een andere antistof produceert. Zo'n antistof komt dan aan de buitenkant van de cel te zitten. Op deze manier worden er dagelijks miljoenen B-cellen aangemaakt met buitenop een unieke antistof. Dit gehele proces speelt zich af zonder dat de cel 'weet' welke antistoffen nodig zullen zijn. Ze worden min of meer op goed geluk aangemaakt.

**De B-lymfocyten verspreiden zich vervolgens door het lichaam. In ons voorbeeld zullen enkele van deze B-cellen een antistof dragen die iets herkent (een antigeen) van de bacterie die met de spijker is binnengekomen. De B-cel die het antigeen herkent, wordt onmiddellijk tot deling gestimuleerd alsmede tot het maken van grote hoeveelheden van de betreffende antistof.**

**Een computermodel van een antistof**Hierop zijn de verschillende eiwit-ketens meer in detail weergegeven, de lichte ketens in geel en groen, met aan de uiteinden de antigeen-bindingsplaatsen die bij elk type antistof uniek zijn en het molecuul zo specifiek maken.   
*Institut Pasteur, Parijs*

**Klonale selectie, antistof-producerende B-cellen maken elk slechts één type antistof**Deze komt ook voor in het membraan van de cel, als antigeenreceptor. Elke B-cel is dus gericht op 챕챕n bepaald antigeen (1, 2, ... n). Antigenen binden alleen aan specifiek passende oppervlaktereceptoren. Als dat gebeurt (midden), dan wordt d챠t celtype tot vermenigvuldiging en rijping gestimuleerd. Zodoende ontstaan al snel vele B-cellen (plasmacellen) die dezelfde antistof maken, alsook B-geheugencellen voor dit antigeen.  
  
  
  
  
De B-cel die tot de aanmaak van antistoffen is uitverkoren, mag van geluk spreken, want voor de overgrote meerderheid van de B-cellen is dit niet weggelegd. De meeste sterven binnen enkele dagen, zonder ooit in actie te zijn geweest. Dit systeem wordt klonale selectie genoemd en is in 1955 al voorspeld door de Australische arts en viroloog Macfarlane Burnet en de Deense immunoloog Niels Jerne, die respectievelijk in 1960 en in 1984 de Nobelprijs kregen.

**'(Nobelprijswinnaars:**[**http://www.nobel.se**](http://www.nobel.se/))

**Plasmacellen**  gaan nadat ze geprikkeld zijn door een lichaamsvreemde stof, antilichamen maken. Deze omvorming vindt voornamelijk plaats in de lymfeklieren, de milt en de wand van het spijsverteringskanaal. De antilichamen worden y-globulinen of immuunglobulinen (Ig) genoemd. Bij elk binnendringend antigeen wordt een specifiek antilichaam geproduceerd;

IgA zit vooral in neusslijm, speeksel, traanvocht en darmsap.

IgD hierover is nog weinig bekend.

IgE speelt een rol bij overgevoeligheidsreacties (allergie챘n).

IgM antilichaam tegen bacteri챘n en virussen.

IgG antilichaam tegen bacteri챘n en virussen. Kan als enigste antilichaam de placenta passeren.

***B-geheugencellen hebben dezelfde functie als T-geheugencellen***

**Al is nu duidelijk dat het lichaam in staat is tegen elk lichaamsvreemd materiaal antistoffen te produceren, niet alle problemen zijn daarmee opgelost.**

**Sommige bacteri챘n en tal van virussen zien kans zich in een cel van de gastheer te verstoppen v처처r ze een specifiek geprogrammeerde antistof of B-lymfocyt hebben ontmoet. Antistoffen kunnen niet binnenkomen in een cel; als ze al gevormd waren, zijn ze daar niet effectief.  
Maar het specifieke immuunapparaat beschikt over een andere troef: de T-lymfocyten, ofwel T-cellen.**

**T-lymfocyten** hebben hun oorsprong in de [thymus](http://www.kruidenvrouwtje.nl/zozitdat/lymfesysteem.htm)

Evenals B-cellen zijn T-cellen witte bloedcellen die in groten getale in het beenmerg worden aangemaakt.

Ze maken geen antistoffen maar dragen op hun celmembraan een eiwit, de T-celreceptor.

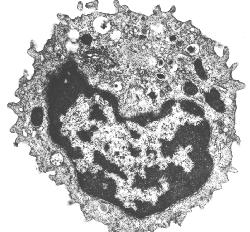
Dit eiwit is ook in staat vreemde stoffen te herkennen.

**T-celreceptoren**worden bovendien in een grote verscheidenheid aangemaakt, vergelijkbaar met de antistoffen, en weer zodanig dat elke T-lymfocyt zijn eigen unieke T-celreceptor heeft.

En ook hier geldt dat de meeste T-cellen kort na ontstaan teloorgaan.

Slechts nuttige T-cellen worden geselecteerd voor een langer leven.**De T-celreceptor**onderscheidt zich van een antistof doordat de herkenning van vreemd materiaal op een totaal andere manier plaatsvindt.

**De killer T-cellen**elimineren afwijkende cellen. Cellen die besmet zijn, virussen, schimmels, cellen waar het DNA van aangetast is en tumoren worden door de killer T-cellen onherroepelijk gedood.



<http://altmed.creighton.edu/pelvic2/killer_cells.htm>

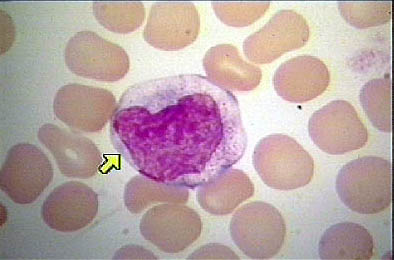
Natural killer cells play a vital role in the body’s nonspecific immune response.  These white blood cells have the ability to lyse virally infected cells and tumor cells.  They are part of the first line of defense against viral infections, because natural killer cells do not require previous exposure to the pathogen.  Zinc deficiency is associated with decreased killer cell activity, but too much zinc can be detrimental and inhibit cytotoxicity.

De **T-geheugencellen** worden bij elk contact met een antigeen (lichaamsvreemde stof) gemaakt, je zou kunnen zeggen zij vormen het archief waarin de laboratorium onderzoeken naar het antigeen worden opgeslagen. Bij een vervolgbesmetting volgt herkenning en kan onmiddellijk ingegrepen worden.

De **T-helpercellen** zorgen ervoor dat de B-lymfocyten geactiveerd worden en antilichamen gaan vormen.

De **T-supressorcellen** zorgen ervoor dat de B-lymfocyten stoppen met het produceren van antilichamen.

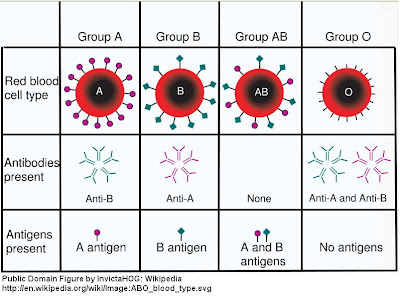
De **monocyten** zijn gespecialiseerd in het opruimen van resten van dode lichaamscellen.

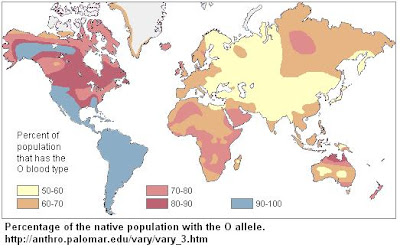
****

<http://altmed.creighton.edu/pelvic2/macrophages.htm>

**Monocytes** and **macrophages** play an important role within the body’s nonspecific immune response.  These white blood cells are responsible for warding off infection in the chronic phase, the second twenty-four hours.  Zinc deficiency is associated with impaired chemotaxis, therefore, the macrophages are not as likely to be in the right location to combat the infection.  Decreased amounts of zinc are also associated with reduced phagocytosis, the ingestion and digestion of foreign, solid particles.  Zinc deficiency also impairs the intracellular killing of parasites.

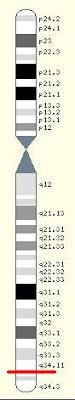
[ABO Blood Types](http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/abo-blood-types.html)  (<)

<http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/abo-blood-types.html>  
  
[](http://bp0.blogger.com/_DZH2cmCoois/Rdyly-4z72I/AAAAAAAABAg/Z8LaotoW8s4/s1600-h/ABO_antigens.jpg)

(For maps of the frequencies A and B alleles see [Distribution of Blood Types](http://anthro.palomar.edu/vary/vary_3.htm).)  
  
[](http://bp1.blogger.com/_DZH2cmCoois/RdynrO4z73I/AAAAAAAABAs/u2p9XVWuVpg/s1600-h/percentage_O_allele_world_map.jpg)

[Human ABO Gene](http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/human-abo-gene.html)

<http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/human-abo-gene.html>

The human ABO gene encodes *N*-acetylgalactosaminyltransferase. This is the enzyme that determines the ABO blood types (see [ABO Blood Types](http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/abo-blood-types.html)). This gene is found in all mammals, which makes it unfortunate that HUGO choose such a human-centered name [[ABO Gene](http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/data/get_data.php?hgnc_id=79)]. The gene will have a very different name in other species.  
  
[](http://bp3.blogger.com/_DZH2cmCoois/Rd4W2O4z78I/AAAAAAAABBo/QfudnvTYHUA/s1600-h/chromosome_9_ABO_gene.jpg)The GenBank website for this gene is GeneID=[28](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=28). The ABO gene islocated at 9q34.1-q34.2 on chromosome 9. This is in approximately the same region as the [HSPA5 gene](http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/gene-hspa5-encodes-bip-molecular.html)but don't let that fool you. The genes are very far apart. [[map](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=9&MAPS=genes-r-org/rat-chr/human%3A9,genes%5b135120384.00%3A135134411.33%5d-r&FORCEBP=OFF&QSTR=abo&QUERY=e%3A28%5Begene_id%5D+AND+gene%5Bobj_type%5D&ZOOM=0.1000)]  
  
There are many variants of this gene [[OMOM 110300](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=110300)]. The DNA used in the human genome project came from people with different blood types so all three major variants (A, B, O) are present. Many of the other known variants have also been sequenced. You can look at the sequences in the Evidence Viewer on the Entrez Gene website [[Evidence Viewer ABO Gene](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_035014.4&gene=ABO&lid=28&from=2907503&to=2927570). Here's a bit of the sequence from the O allele and the A allele.  
  
[http://bp1.blogger.com/_DZH2cmCoois/Rd4d5u4z79I/AAAAAAAABBw/NNyxLacsQa4/s400/ABO_gene_sequence.jpg](http://bp1.blogger.com/_DZH2cmCoois/Rd4d5u4z79I/AAAAAAAABBw/NNyxLacsQa4/s1600-h/ABO_gene_sequence.jpg)The nucleotide sequence of the O allele is shown at the top with the amino acid sequence. (It's hard to see at this scale. Go to the evidence viewer for a better view.) Note the presence of a single nucleotide deletion. This shifts the reading frame of the coding region so that it ends shortly after the deletion in a stop codon (\*). The O allele produces a truncated defective protein.  
  
The nucleotide sequence of the active gene (A allele) has a "G" (small red blob) at that position. The reading frame continues uninterrupted beyond the region shown and a functional enzyme is produced from this allele.  
  
[http://bp0.blogger.com/_DZH2cmCoois/Rd4jIe4z7-I/AAAAAAAABB4/PCPHLSYyqS0/s400/ABO_gene_orgaization.jpg](http://bp0.blogger.com/_DZH2cmCoois/Rd4jIe4z7-I/AAAAAAAABB4/PCPHLSYyqS0/s1600-h/ABO_gene_orgaization.jpg)The ABO gene has seven exons, some of them are quite short. There are six introns and one of them is large so the total length of the gene is over twice as long as the length of the coding region.

**Alle bloed kan met enzymen O worden**

3 april 2007 -

Met bepaalde enzymen uit bactereën kunnen rode bloedcellen van verschillende bloedgroepen worden omgezet naar de ‘universele’ donorbloedgroep O. Dat schrijft een internationale groep wetenschappers in het aprilnummer van het vakblad Nature Biotechnology.

Onder leiding van Henrik Clausen, van de Universiteit van Kopenhagen, hebben wetenschappers 2.500 verschillende bacteri챘n en schimmels onderzocht op zoek naar bruikbare enzymen.

Menselijk bloed heeft vier belangrijke bloedgroepen: A, B, AB en O. De **A en de B staan voor suikergroepen**die aan het oppervlak van de rode bloedcel gekoppeld zijn. O staat voor het ontbreken van deze suikergroepen.

Het menselijk lichaam maakt antilichamen tegen suikergroepen die niet in het eigen bloed voorkomen. Daarom moeten bij een bloedtransfusie eerst de bloedgroep van de donor en de ontvanger bepaald worden.

**Door het ontbreken van suikergroepen geldt bloedgroep O als universeel.**

Onderzoekers van het Amerikaanse bedrijfje Zymequest hebben samen met universiteiten een methode ontwikkeld om alle soorten bloed in het universele O te veranderen. Bacteri챘le enzymen bleken de oplossing. Die knipten de suikergroepen heel effici챘nt van de rode bloedcellen.

Zo’n aanpak was al in de jaren tachtig geprobeerd, maar in klinische proeven viel het resultaat tegen. De suikers van bloedgroep A bleken slecht af te knippen. Bovendien waren de enzymen (die destijds uit koffiebonen gewonnen werden) heel erg duur.

In [Nature Biotechnology](http://www.nature.com/news/2007/070326/full/070326-17.html) schrijven de onderzoekers dat hun twee enzymen  dit bovendien  ongeveer duizend keer beter doen dat het enzym dat jaren geleden werd ontdekt in koffiebonen.

Nu lijken deze problemen uit de weg geruimd. Het bewerkte bloed moet nog in de kliniek op veiligheid en werking getest worden. De vinding kan een oplossing bieden voor tekorten aan geschikt donorbloed.

  
Handig: altijd voldoende bloed met bloedgroep O

[ABO Blood Types](http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/abo-blood-types.html)

[Human ABO Gene](http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/human-abo-gene.html)

[Genetics of ABO Blood Types](http://sandwalk.blogspot.com/2007/02/genetics-of-abo-blood-types.html)

(A-zyme)

[*Elizabethkingia meningoseptum*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=308865&lvl=3&p=mapview&p=has_linkout&p=blast_url&p=genome_blast&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock)

(B-zyme)

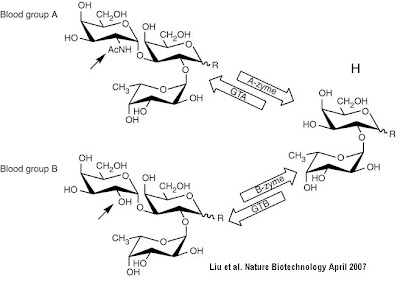
[*Bacteroides fragilis*](http://www.sanger.ac.uk/Projects/B_fragilis/).

Making Universal Donor Type O Blood  
<http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/making-universal-donor-type-o-blood.html>

**Liu, Q.P., Sulzenbacher, G., Yuan, H., Bennett, E.P., Pietz, G., Saunders, K., Spence, J., Nudelman, E., Levery, S.B., White, T., Neveu, J.M., Lane, W.S., Bourne, Y., Olsson, M.L., Henrissat, B. and Clausen, H. (2007)** Bacterial glycosidases for the production of universal red blood cells. Nature Biotechnology Published online: 1 April 2007; | doi:10.1038/nbt1298.

[](http://bp3.blogger.com/_DZH2cmCoois/RhJxQtl5mPI/AAAAAAAABtA/ojHdpzLmfUI/s1600-h/tmp.jpg)

The rationale is illustrated in this figure from the paper.  
  
All red blood cells have H antigen. In people with type A blood the H antigen is converted to A antigen through the action of the enzyme 慣1,3-*N*- galactosaminyl transferase (GTA). GTA adds *N*-acetyl- galactosamine (GalNAc) to the H antigen structure. If you have blood type B then a different version of the enzyme (GTB) adds galactose (Gal) to make B antigen [see ABO Blood Types]. If neither version of the enzyme is present then H antigen will not be modified and you will have blood type O.

[](http://bp2.blogger.com/_DZH2cmCoois/RhJ22dl5mQI/AAAAAAAABtI/KTptkgp8hM8/s1600-h/ABO_antigens_glycosidases.bmp)

2.-

**Creationisten bagger en het NA DARWIN FORUM**



[..\..\I\Behe onder de loep.docx](../../I/Behe%20%20onder%20de%20loep.docx)

[..\..\I\IC Onherleidbaar.docx](../../I/IC%20%20%20Onherleidbaar.docx)

[..\..\I\IC FOTO's.docx](../../I/IC%20%20FOTO's.docx)

**ic  IS   verouderdE  TROEP     !**

**Creationistische "dode paarden " na DOVER**  
bron : <http://forums.randi.org/showthread.php?t=161310>  
  
**"Ahhh, the same old Blood Clotting, Argument from Ignorance nonsense again.   
Because a Creationist don't know, therefore goddidit!!"**  
Thromb Haemost. 2003 Mar;89(3):420-8.  
Molecular evolution of the vertebrate blood coagulation network.  
Davidson CJ, Hirt RP, Lal K, Snell P, Elgar G, Tuddenham EG, McVey JH.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 June 24; 100(13): 7527–7532.   
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1...gdbfrom=pubmed>  
  
2003, The National Academy of Sciences  
Biochemistry  
The evolution of vertebrate blood coagulation as viewed from a comparison of puffer fish and sea squirt genomes  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/arti...0/?tool=pubmed>  
  
J Mol Evol. 2008 Feb;66(2):185-96. Epub 2008 Feb 19.  
Genomic evidence for a simpler clotting scheme in jawless vertebrates.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283387?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez>. Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum

|  |
| --- |
| **HET  BLOEDSTOLLINGSSYSTEEM**  **(Van het verdwenen  NaDarwin Forum)**  **tjeerdo schreef** |

***“ ...Ondertussen zijn we 150-jaar verder. Het principe trial and error staat recht overeind. En dan kunnen wij ergens een gochelaar plaatsen. Waar dan Tim!!....”***

***( 1 )***

**\*(08 Feb 2005   ... Hier vind je  een  antwoord op  behe onder de loep )....Lees  dit  verhaal in de context van onderstaande beweringen.**

**Rhodopsine:    Behe ziet het visuele pigment rhodopsine (bestaande uit retineen, een geoxydeerde vorm van vitamine A, gebonden aan het eiwit opsine) als een product van IO, belangrijker nog dan de oogstructuur.27 Hij vermeldt niet dat rhodopsine ook voorkomt in de Halo-bacterie, waar het onderdeel is van een door zonlicht gedreven protonenpomp. Rhodopsine moet dus minstens 600 miljoen jaar geleden zijn ontstaan, en als IO eerst voor een protonenpomp in een bacterie en daarna voor het visuele pigment in drie verschillende oogtypen hebben gediend. Rhodopsine is dus een zeer oud en veelzijdig IO! Behe laat zich overigens nergens in zijn boek uit over de vraag wanneer IO's zouden zijn neergelegd.**

**The 'living fossil,' Platynereis dumerilii.   
Researchers in the laboratories of Detlev Arendt and Jochen Wittbrodt have discovered that the light-sensitive cells of our eyes, the rods and cones, are of unexpected evolutionary origin ; they come from an ancient population of light-sensitive cells that were initially located in the brain.**

**Bloedstolling: Dit is ook één van Behe's kernvoorbeelden van een 'onherleidbaar complex systeem', wat voor hem inhoudt dat het ontbreken van één van de onderdelen het systeem onwerk-zaam maakt. Maar bij de dolfijn ontbreekt de Hagemannfactor (Factor XII) en toch stolt zijn bloed perfect, terwijl het ontbreken van deze factor bij de mens tot hemofilie leidt.28 Hoewel dit reeds in 1969 bekend was, vermeldt Behe dit feit niet.   
  
  
  
Bacterieflagel: Over dit kroonjuweel van de IO-aanhangers valt ook wat meer te zeggen. De flagel, die in totaal is opgebouwd uit 30 eiwitten, heeft een in het celmembraan gelocaliseerde basis bestaande uit 10 eiwitten. Dezelfde 10 eiwitten vormen het zgn. type III-secretiesysteem (TTSS), waarmee gram-negatieve bacterie챘n hun toxinen in het cytoplasma van de gastheercel brengen.29 We hebben hier, evenals bij het rhodopsine, een voorbeeld van 'evolutionaire convergentie', het terugkeren van een eerder ontwikkelde structuur in een latere, meer geavanceerde soort, zoals de vin van de ichthyosaurus terugkeert bij de dolfijn.   
  
  
  
Bacteriemotiliteit: Bacterieën van het type *Myxococcus xanthus* kunnen zich op twee manieren over de voedingsbodem verplaatsen, individueel door slijmuitscheiding, en collectief door vorming van pili (vingervormige uitstulpingen).30 Vernietiging van het gen voor pili-vorming deed de collectieve motiliteit verdwijnen. Echter na 32 generaties ontwikkelden alle acht stammen een collectieve motiliteit groter dan die van de originele stam zonder dat de pili terugkeerden. Deze cellen hadden een nieuw systeem ontwikkeld, bestaande uit een extracellulaire matrix van fibrillen die de cellen samenbinden. Daardoor kon de kolonie zich sneller verbreiden over het vaste groeimedium. Het lijkt me onwaarschijnlijk, dat God over de schouders van de microbiologen meekeek om, zodra de bacterieën door genetische manipulatie hun collectieve motiliteit verloren hadden, hun door middel van een IO-interventie een nieuw bewegingssysteem te verschaffen.**

**NB.   
1.-  Zijn onherleidbare complexe systemen langs ( evolutionaire )genetische weg onmogelijk te verwezenlijken ?       2.-  is het overschrijven van de stollings-cascade genoeg om indruk te maken.**

**(1)( antwoord van ) Tim Spaan 08 Feb 2005**

**-Op de vraag waar je in de EvoTheorie een open plek ( a gap ) zou kunnen vinden waar de schepper nog niet door de wetenschap is uitgesloten denk ik dat het ,  het bloedstollingssysteem kan zijn...   
  
-Ik heb het hele verhaal van MarX  Medema  doorgelezen en ook ik kan geen verklaring vinden... Terwijl ik dat graag zou hebben dat snap je wel...**

**-Als je echt denkt dat de verklaring die jij  geeft( voor het bloedstollingsysteem en cascade ), over de dolfijn en zo, de juiste is, leg het eens voor aan Marnix  Medema ...er werd  het een en ander erover gespeculeerd maar zonder resultaat.( anno 2005 ? )**

**Tjeerdo  08 Feb 2005**

**In zijn stuk beweerde  Marx   tijdens de uitleg over bloedstolling:  dat als één van deze eiwitten ontbreekt, zullen er zich bij het desbetreffende organisme ernstige gezondheidsproblemen voordoen.                 Dus hoe zit het met het voorbeeldje van de dolfijn ?**

**MarX 09 Feb 2005**

**De Hagemann-factor heeft niets met de onherleidbaarheid van het systeem te maken (hoewel Behe dit wel beweert, maar dit is te wijten aan zijn onjuiste definitie...).De Hagemann-factor is een onderdeel van de cascade die de signaal-inductie voor de bloedstolling verzorgt ......En als je goed leest wat er op mijn site staat, zeg ik daar ook dat deze cascade niet onherleidbaar complex is.**

**Een dergelijke cascade kan gemakkelijk ontstaan door genduplicatie en divergentie (zie het verhaal over Miller's beweringen op mijn site).**

**De onherleidbaarheid (of hoe je het ook wil noemen, in ieder geval het onopgeloste probleem) zit hem in de vraag**

**Hoe een ooit een voordeel-gevend bloedstollingssysteem bestaan kan hebben die niet( in ieder geval - ) de functies stolling, remming en afbraak gehad heeft**

**Tjeerdo 09 Feb 2005 Misschien biedt de onderstaande link enkele aanknopingspunten.**[**http://biocrs.biomed.brown.edu/Darwin/DI/clot/Clotting.html**](http://biocrs.biomed.brown.edu/Darwin/DI/clot/Clotting.html)**Een verhaal wat overeenkomsten heeft met het oog. Van een primitieve fotoreceptorcel naar een orgaan als het oog.De auteur (s) gaan in dit stuk uit van de zeekreeft. En gaan vervolgens een veronderstelling maken hoe een primitief systeem kan uitmonden in de cascade zoals wij het momenteel kennen.   
  
Exon-shuffling zijn gesneden koek denk ik.**

[**http://nl.wikipedia.org/wiki/Stollingsfactor**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Stollingsfactor)

[**http://nl.wikipedia.org/wiki/Onherleidbare\_complexiteit**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Onherleidbare_complexiteit)

**.....**[**Evolutiewetenschappers**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Evolutietheorie)**hebben inmiddels hypothesen opgesteld en bijhorende verklaringen uitgewerkt voor het ontstaan en de ontwikkeling van structuren of organismen die door de**[**Intelligent design**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Intelligent_design)**-beweging als onherleidbaar complex worden beschouwd.**

**Volgens evolutiewetenschappers kunnen complexe organismen in een primitievere vorm wel degelijk een voordeel bieden. Het**[**oog**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Oog_(anatomie))**is hier een goed voorbeeld van: ook een oog in het beginstadium van z'n ontwikkeling — een lichtgevoelige cel die slechts licht van donker kan onderscheiden — biedt een organisme een dusdanig evolutionair voordeel dat**[**natuurlijke selectie**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Natuurlijke_selectie)**deze eigenschappen zal begunstigen. De redenering van**[**creationisten**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Creationisme)**of intelligent designers dat *een “half oog” geen selectief voordeel kan bieden*, is volgens evolutiewetenschappers naast de kwestie. Visuele perceptie, hoe rudimentair ook (lichtgevoelige cellen), kan voor een levend wezen het verschil maken tussen leven en dood. Een evolutionair voordeel van een bepaalde genetische wijziging in een organisme, geeft dus grotere kans op overleving, waardoor die organismen weer in staat zijn om hun adaptieve eigenschappen door te geven aan volgende generaties (cumulatieve selectie).**

**Sinds het ontstaan van het leven, zo’n vier miljard jaar geleden, is visuele perceptie minstens veertig keer ontstaan**[**[1]**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Onherleidbare_complexiteit#cite_note-0)**. De diversiteit is dan ook enorm: van lichtgevoelige plekken bij**[**wormen**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Wormen_(dieren))**,**[**facetogen**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Samengesteld_oog)**bij**[**insecten**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Insecten)**, lichtgeleiders bij**[**schaaldieren**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Schaaldieren)**, tot uiterst verfijnde kijkers bij**[**katachtigen**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Katachtigen)**. Met andere woorden: ‘Het oog’ bestaat strikt genomen niet, wel diversiteit in visuele waarneming.**

**Een andere route waarlangs zo'n systeem kan ontstaan is wanneer de onderdelen van deze systemen oorspronkelijk een andere functie hadden. De onderdelen evolueren aanvankelijk los van elkaar, maar wanneer ze samenkomen biedt dit een dusdanig voordeel dat de samenstelling van de onderdelen gaat domineren in het proces. Dit heet ook wel een**[**emergente eigenschap**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Emergentie)**.**

**Het idee dat een "niet reduceerbaar complex" systeem niet via een evolutionair proces zou kunnen ontstaan houdt bovendien geen rekening met de mogelijkheid dat dergelijke systemen via een heel andere route dan via het samenstellen van de delen kunnen ontstaan. Het komt bijvoorbeeld voor dat een niet (verder) reduceerbaar complex systeem ontstaat door de ineenstorting van een veel complexer systeem. De**[**Eukaryotische cel**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Eukaryoten)**geldt als voorbeeld. Daarin fungeren**[**mitochondrien**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Mitochondrien)**als energiefabriekjes. Die mitochondrien stammen echter af van een**[**intracellulaire parasiet**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Endosymbiontenhypothese)**, die na de succesvolle symbiose een groot deel van zijn DNA kon missen (dan wel overdragen aan de gastheer). Tegelijk kon de gastheer, de nu Eukaryotische cel, dat deel van het DNA missen waarvoor de mitochondrion zorgt. Ironisch genoeg ontstaat de niet reduceerbare complexiteit in dit geval dus juist *doordat* het evolutionaire proces zich van de onnodig geworden elementen ontdoet.**

[**http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible\_complexity**](http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible_complexity)

**Behe and others have suggested a number of biological features that they believe may be irreducibly complex. Bood clotting cascade**

**The blood clotting or**[**coagulation**](http://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation)**cascade in vertebrates is a complex biological pathway which is given as an example of apparent irreducible complexity.**[**[49]**](http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible_complexity#cite_note-48)

**The irreducible complexity argument assumes that the necessary parts of a system have always been necessary, and therefore could not have been added sequentially. However, in evolution, something which is at first merely advantageous can later become necessary.**[**[50]**](http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible_complexity#cite_note-49)[**Natural selection**](http://en.wikipedia.org/wiki/Natural_selection)**can lead to complex biochemical systems being built up from simpler systems, or to existing functional systems being recombined as a new system with a different function.**[**[48]**](http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible_complexity#cite_note-kitz74-47)**For example, one of the clotting factors that Behe listed as a part of the clotting cascade was later found to be absent in whales, demonstrating that it is not essential for a clotting system.**[**[51]**](http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible_complexity#cite_note-50)**Many purportedly irreducible structures can be found in other organisms as much simpler systems that utilize fewer parts. These systems, in turn, may have had even simpler precursors that are now extinct. Behe has responded to critics of his clotting cascade arguments by suggesting that**[**homology**](http://en.wikipedia.org/wiki/Homology_(biology))**is evidence for evolution, but not for natural selection.**[**[52]**](http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible_complexity#cite_note-51)

**The "improbability argument" also misrepresents natural selection. It is correct to say that a set of simultaneous mutations that form a complex protein structure is so unlikely as to be unfeasible, but that is not what Darwin advocated. His explanation is based on small accumulated changes that take place without a final goal. Each step must be advantageous in its own right, although biologists may not yet understand the reason behind all of them—for example, jawless fish accomplish blood clotting with just six proteins instead of the full 10.**[**[53]**](http://en.wikipedia.org/wiki/Irreducible_complexity#cite_note-52)

**MarX 09 Feb 2005    
Het probleem zit  NIET in de cascade, die is goed verklaarbaar.**

**Het probleem zit hem in de combinatie tussen/met  de andere deelsystemen.   
  
Het oog is ook niet onherleidbaar complex, omdat het maar een enkele hoofdfunctie heeft (licht waarnemen), en geen tegenstrijdige deelfuncties.   
Ik heb Miller's tekst ook uitgebreid behandeld op mijn site, en heb uitgelegd waarom zijn verhaal niets zegt over bovenstaand probleem.**

**Tsjok45  09 Feb 2005**

**1.- Niemand weet tot nu toe(2005) hoe het bloedstollingsproces evolutionair (en in details ) tot stand kwam....   
  
Niemand weet hoe het DNA/RNA apparaat en zijn inwendige organisatie en vooral "sturing" tot stand kwam ....Althans zo meen ik het begrepen te hebben ....   
en soms word er ook nog bij vermeld   
Niemand weet waar het superieure menselijke bewustzijn vandaan komt ... etc .. etc ...   
  
OK ; er is een "gap" en persoonlijke '( en kollektieve ?) onwetendheid : maar   is dat meteen ook de troon van de Intelligente Ontwerper ?   
(OPGELET   !!! Ik zeg hier NIET dat Medema dat  maar  meteen  ook  doet .... )   
  
  
2.- Echter Het ontbreken van de hageman factor in walvisachtigen   
( zie ook  Sjoerd  Bontink  )is niet de enige aanwijzing dat het ( hoogwaardige menselijke )bloedstolling -systeem eventueel toch van iets " eenvoudiger" kan afstammen ....   
  
Er zijn een paar summiere " onderdelen" en "voorlopers " van het hoogwaardige bloedstollingsysteem van vertebraten gevonden bij( misschien ) fruitvliegjes en ( zeker ) sommige molusca .....   
  
zie hierover een ( on line ) paper uit 2002**[**http://www.pnas.org/cgi/content/full/022637099v1**](http://www.pnas.org/cgi/content/full/022637099v1)

**" ....The vitamin K-dependent posttranslational modification of glutamate to -carboxyglutamate (Gla) is a striking   
biochemical feature of the vertebrate blood-clotting cascade "**

|  |
| --- |
|  |
| **abstract :   The posttranslational -carboxylation of glutamate residues in secreted proteins to -carboxyglutamate is carried out by the  vitamin K-dependent enzyme -glutamyl carboxylase.  -Carboxylation has long been thought to be a biochemical specialization of vertebrates, essential for blood clotting.  Recently, a -carboxylase was shown to be expressed in Drosophila, although its function remains undefined in this organism.  We have characterized both cDNA and genomic clones for the -glutamyl carboxylase from the marine mollusc, Conus, the only  nonvertebrate organism for which -carboxyglutamate-containing proteins have been biochemically and physiologically  characterized. The predicted amino acid sequence has a high degree of sequence similarity to the Drosophila and vertebrate  enzymes. Although -carboxylases are highly conserved, the Conus and mammalian enzymes have divergent substrate specificity.  There are striking parallels in the gene organization of Conus and human -carboxylases.  Of the 10 Conus introns identified, 8 are in precisely the same position as the corresponding introns in the human enzyme.  This remarkable conservation of intron/exon boundaries reveals that an intron-rich -carboxylase was present early in the  evolution of the animal phyla;  although specialized adaptations in mammals and molluscs that require this extracellular modification have been identified,  the ancestral function(s) and wider biological roles of -carboxylation still need to be defined.   The data raise the possibility that most introns in the genes of both mammals and molluscs antedate the divergence of  these phyla.** |

**Misschien is het ook niet "toevallig " dat zulke " antecedenten " worden teruggevonden ? .... Samen met de ERVS en de HERVS in de genomen trouwens ....   
  
p.s.   
Ik erken trouwens best dat er  altijd  problemen (kunne) ZIJN met de huidige  versies  van  ET ( of van gelijk welke andere  wetenschappelijke theorie ...) Alleen over de methodologie bestaat min of meer overeenstemming  ....maar dat zijn wetenschapsfilosofische  vraastukken**

**Tjeerdo 09 Feb 2005 ....De achterliggende gedachte is: "Waar wil de auteur naar toe".**

**In jouw geval werp je enerzijds een dam tegen ID en anderzijds creeer je openingen ....Dus welke kant kijk ik op?**

**"God of the gaps, " op momenten dat er sprake is van een wetenschappelijke lacune.?  Die filosoferend wordt ingevuld.  Echter ik zoek hierin ontologische en geen teleologische antwoorden.**

**En  wetenschap heeft niet altijd een pasklaar antwoord.   
*Echter om af te stormen op een opperwezen, die ons geschapen heeft naar zijn beeld en gelijkenis, en de vrouw uit de rib van de man daar heb ik geen boodschap aan***

**Marx 10 Feb 2005  ....Logisch. ID heeft ook niets meer met natuurwetenschappen te maken...**

**Tjeerdo 10 Feb 2005 ....We zijn het op heel veel punten eens. Ook ditmaal.   Komen we dan toch terecht in wetenschapsfilosofie en verplaatsen we de discussie naar analogieen tussen A,B,C,D,E > F. Onder het motto wat kunnen we missen.**

**Welke katalytische eigenschappen moet B hebben om enzymatische vooruitgang te boeken om D en E te laten voor wat ze zijn en uiteindelijk bij F te komen**

**Of wachten wij met zijn allen op fylogenetische resultaten en kijken we naar glutamyl-carboxylase (bijvoorbeeld).**

**Marx  11 feb 2005  ....Ik zie het ontstaan van de cascade (hoewel dit inderdaad nog te discussieren over laat) niet als het grote probleempunt van het bloedstollingssysteem. Het probleem zit hem volgens mij in het samenkomen van 3 deelsystemen waarvan de functie zonder de samenwerking met de andere deelsystemen nadelig zou zijn:   
  
Vorming: fibrinogeen dat wordt geactiveerd door trombine tot fibrine   
Beperking: Proteïne C en trombomoduline of antitrombine en heparine   
Verwijdering: t-PA, plasmine en plasminogeen, alpha-2-antiplasmine   
  
Jij hebt het nu over een dieper niveau, namelijk het zien van een systeem met de eiwitten A,B,C, D en E die F als product hebben.  Ik denk dat het niet zinnig is om te kijken welke van de eiwitten A,B,C,D en E nu essentieel zijn voor de productie van F, omdat er (eiwit)onderdelen kunnen zijn weggevallen of extra specificiteit kan zijn toegevoegd sinds de toevoeging van bijvoorbeeld E.**

***Je kan niet in het verleden kijken, om te zien hoe (een voorloper of homoloog van) F vroeger geproduceerd werd***

**Tjeerd  11 Feb 2005**

De formulering zou ook kunnen zijn; bijvoorbeeld..   
  
**Speel samen blijf samen... Precursors achter elk woord die lijden tot een eindprodukt. Zymogenen en serine-proteases**. De woorden op zich zijn via een cascade evolutionair te herleiden. Echter aan de betekenis van de zin wordt nog gewerkt. **Is het dan biologische onwetenheid of ID.**  
Welke stelling zou een nobelprijs opleveren; zoals zo velen in het verleden die in eerste instantie " in the gaps" werden geplaatst.Denk maar aan ribozymen. **Wat denk jij als onderzoeker. En waar stopt ID als men steeds verschuift binnen definities zonder bewijslast??**  
  
  
Nb. ...**Is convergentie een methode om de zin te begrijpen?**

**TENSLOTTE**

**Marx** 05 Mrt 2005  .....**Ik wil niet beweren dat het bovenstaande probleem een onoplosbaar probleem is, en dat we onze toevlucht zouden moeten nemen in Intelligent Design o.i.d.**

**Het is momenteel een gat in onze kennis, dat hopelijk gevuld kan worden door nieuwe onderzoeksresultaten.**   
  
Vooral door het werk van **Russell Doolittle** is er al veel bekend over de evolutie van het **bloedstollingsmechanisme,** **genoeg in feite om de door Behe geformuleerde onherleidbaarheid de cascade uit te sluiten**

 Het blijft echter een vraag en onderzoekspunt voor de toekomst **hoe de interactie tussen de verschillende deelsystemen ontstaan is.**

**Met de kennis die we nu hebben lijkt dit nu haast onmogelijk, zoals ik hierboven heb aangegeven, maar des te groter is nu de uitdaging voor de wetenschap.**

**Tjeerdo  09 Mrt 2005**..... Je klinkt als een evolutionist.:  Die alle kennis optelt en geen twijfel heeft over evolutionaire werkingsmechanismen   De lacune die momenteel nog bestaat, wordt optimistisch gesteld ingelopen    Behe is tenslotte ook al op zijn retour.   
  
  
De tandem **genduplicaties in de teleosten  , waarbij VII in zicht komt, specifieke complement factoren in de Lamprei en de hirudine activiteit in de Amphioxus. Sequencing en de studie van hox-genen.**  
Misschien kun je als aanvulling op Doolittle iets lezen **van C.J.Anderson- J.h. MCVey en Bork**.

Zij publiceren regelmatig in **het** **Journal of Hemostasis and Thrombosis**.

Of zoeken onder de noemer MRC Clinical Science Center

**MarX**  22Mrt 2005  .....Ik heb even een bio-informatisch onderzoekje gedaan aan **plasminogeen** en **prothrombine:**   
  
**Plasminogeen** is verwant met prothrombine (EC 3.4.21.5, accesion code P00734). Bij een alignment tussen **het** plasminogeen en **het** prothrombine was er een identity van 28% en een E-waarde van 2∙1059. Ze delen de active site van histidine, bij plasminogeen gelegen op 622 aa, bij prothrombine op 406 aa. Ook delen ze een active site van aspartaat, bij plasminogeen gelegen op 665 aa, bij prothrombine op 462 aa. Ook de derde active site (serine) wordt gedeeld tussen de twee eiwitten, bij plasminogeen gelegen op 760 aa, en bij prothrombine op 568 aa.   
Ook de klievingssite waar plasminogeen geactiveerd wordt komt overeen tussen de twee eiwitten. Deze klieving op deze site, die bij prothrombine op 363-364 aa ligt, wordt bij prothrombine uitgevoerd door factor XA.

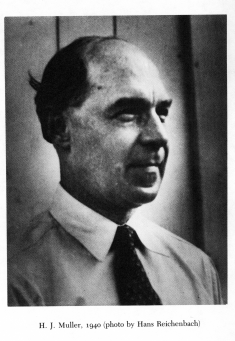
Het is redelijk logisch dat prothrombine en plasminogeen op elkaar lijken**. Beiden zijn essentiele componenten van het bloedstollingssysteem.**

**Thrombine**, de actieve vorm van **prothrombin**e, activeert **fibrinogeen,** dat daardoor in zijn actieve vorm fibrine een stolling zal opwekken.

Na verloop van tijd wordt dit stolsel vervolgens weer weggehaald door **plasmine,**dat **fibrine**bindt en losmaakt. De verwantschap laat duidelijk zien dat **plasminogeen** en **prothrombine uit een zelfde voorouder zijn ontstaan en dezelfde eiwit-eigenschappen gebruiken om met fibrine te binden.**

***Op deze manier was wellicht een snelle evolutie mogelijk, waardoor het probleem misschien ontweken kon worden dat er wel stolling was maar geen afbraakmechanisme om het stolsel weer af te breken***

**Herman Muller.(1)**



In 1918, wees Herman Muller  erop dat een van de  te verwachten  resultaten  van langdurige  evolutie  processen de ontwikkeling  zou zijn van \_\_\_wat hij  noemde  \_\_\_\_" **met elkaar verbonden complexen**"    
 

**Muller's  definitie**van "**met elkaar verbonden ingewikkeldheid**" is precies hetzelfde als de definitie van **Behe**over   
"**onherleidbaarheid ( IC) " -- een systeem van wederzijds onafhankelijke onderdelen en waarbij al  die onderdelen   
moeten aanwezig zijn  opdat het systeem  werke**

Volgens Muller is deze  eis echter  een te VERWACHTEN  gevolg  van evolutie .   
Behe gebruikt  dezelfde definitie, maar  eiste dat  het als resultaat van evolutie een ONMOGELIJKHEID  was.

De reden voor dat  verschil is  dat Muller **evolutie gebruikt als verklaring**;

en Behe   slechts een  **bizarre stroman van  eigen makelij**hanteert  .

Behe beschrijft evolutie als een voortgaand proces  door **de geleidelijke Ã©Ã©n voor Ã©Ã©n  toevoeging van  onderdelen ....**

Muller, echter, beschrijft evolutie-processen als een  **geleidelijke wijzigingen en transformaties  van de onderdelen .**

Muller's de beschrijving is nauwkeuriger.

Nieuwe proteÃ¯nen zijn niet bijzonder vaak uitbreidingen van bio- systemen  ; de overgrote meerderheid van evolutie bestaat uit   kleine wijzigingen aan  bestaande   proteÃ¯nen, veranderingen  in hun aminozuuropeenvolging  en vandaar dus ook  veranderingen in hun chemie-sche werkingen ....   
**Behe veronachtzaamde dit volledig en laat daardoor de overgrote meerderheid van evolutieve veranderingen  weg.**

Hier is een relevant uittreksel, van pagina's 463-464 van het artikel:(2)

***... De meeste hedendaagse dieren zijn het resultaat van een lang proces van evolutie, waarin minstens duizenden veranderingen moeten hebben plaatsgevonden   
Elke nieuwe mutant was voor  zijn overleving afhankelijk  van "reactiesystemen "  die  bestaan uit reeds  vooraf ontwikkelde en aanwezige (verworven)   
samenwerkende factoren  van (bestaande) gevormde complexe opstellingen (3)***   
***Een ingewikkelde machine  werd geleidelijk aan opgebouwd \_\_\_\_ een machine waarvan de efficiÃ«nte werking van de de  met elkaar verbonden interacties  van  
zeer talrijke elementaire onderdelen of factoren afhankelijk was, en veel van die onderdelen   ,wanneer  ze nieuw zijn, zijn factoren die slechts   
definitief noodzakelijk worden wanneer  andere noodzakelijke  factoren ( die overeenkomstige functies vervulden ) later onafhankelijk zijn veranderd.  
Zelfs een lichte verandering in om het even welke dezer  onderdelen  zal zeer waarschijnlijk  de gehele  machinerie fataal storen; ...***

**De evolutie van het bloed klonteringsysteem kan worden gebruikt als voorbeeld om aan te tonen hoe dit in zijn werk gaat**.   
Het is relevant, omdat  Behe dit als voorbeeld van IC geeft.

De  evolutionaire ontwikkkeling van **bloed klonterings- cascades bij  gewervelden**werd door **Ken Miller**besproken**(4)**.  
Er is in dat  artikel van Miller   een eenvoudig voorbeeld beschreven  van het proces  van Muller uit  1918 .

Een "klonter-maker"eiwit  is eerst en vooral in het bezit van een  soort "kleverige" sectie in het midden  , en dit wordt normaal veroorzaakt  door   
kleinere kettingen van aminozuren.  
Een andere proteÃ¯ne (een "protease") kan " het  klonter- proces activeren door de aminoketens van de klonter -maker  door te knippen waardoor ze kleverig   
worden in de centrale sectie van het eiwit ".   
De klonter-maker proteÃ¯nen  binden vervolgens samen in een  stevige  groeiende prop-massa ; de klonter .   
Het volledige proces is  in mensen\_\_\_ en in   om het even welk gewerveld dier\_\_\_ veel ingewikkelder,het omvat  vele proteine- kettingen    
waarvan elk afzonderlijk verschillende stadia van  opeenvolgende activeringen  doorloopt ....wat uiteindelijk resulateert in de vorming van een prop ... 

De eis van onherleidbaarheid  is fundamenteel de eis dat de verwijdering  en ontbreken van om het even welke proteÃ¯ne uit  de gehele causale   
keten/montageband   :het gehele proces zal ruineren   
***Hier is een illustratief  voorbeeld ( scenario )  van hoe dergelijke "onherleidbaarheid " van  wederzijdse samenwerkingen  , door evolutie kan zijn onstaan   
 =    
(A) Begin met een systeem dat eenvoudig uit twee proteïnen bestaat; de klonter-maker en de protease.   
De protease wordt "geactiveerd" door contact met weefselproteïne  - zoals gebeurt  wanneer er een lek  in een bloedvat is.   
De geactiveerde protease kon toen de klonter-maker activeren, en de klonter werd gevormd.***

***(B) Vervolgens hebben we  een genverdubbeling voor de protease. Dit is een redelijk  courant  proces in  de evolutie;   
een volledige sectie van het genoom wordt verdubbeld; zodat nu er twee genen zijn,  die allebei hetzelfde proteaseproteïne produceren.   
Het maakt  geen verschil voor de  werking van het  bloedklonteren ; immers alle proteÃ¯nen in kwestie zijn dezelfde  zelfde .  
er is een redundant gen(5) onstaan***

***(C) Daarna hebben we een kleine wijziging ( puntmutatie ) in  Ã©Ã©n van de gedupliceerde genen.   
Er zijn nu twee lichtjes verschillende vormen van de protease.   
we ,noemen ze  protease-a en protease-B.   
Ã‰Ã©n van beide kan verder  het  bloed  klonteren sturen .   
We hebben dus nu een niet meer onherleidbaar systeem van drie proteïenen***

***;een van de genen is overtollig geworden .***

***(D) Veronderstel nu dat er veranderingen( mutaties/puntmutaties )  aan protease- zijn die het een capaciteit geven om protease-B te activeren.   
Bijvoorbeeld  worden beide proteÃ¯nen  bij  contact met weefselproteÃ¯nen geactiveerd;   
Maar protease-B krijgt extra activering van geactiveerde protease-a.   
Dit soort extra activering kan  selectief  voordeel betekenen door  het versnellen van de reactie van het gehele systeem.  
KLeinere  lekken zullen  makkelijker  het signaal geven om het klonteren op gang te brengen  ( de gevoeligheid  is verhoogd om dit te doen )***

***(E) Tenslotte zal nu  bloedklontering  vorming  \_\_\_\_ omdat  protease-B door protease-a wordt geactiveerd,\_\_\_   niet meer uitsluitend  afhangen  van   
weefselproteÃ¯nen alleen,  en  verdere wijzigingen kunnen deze  rechtstreekse activeringsweg  zelfs verminderen.   
Dit maakt het gehele systeem opnieuw "onherleidbaar" , omdat  nu alle drie  de proteÃ¯nen nu voor het klonteren zijn  vereist.***

***Het fundamentele punt is hier dat een IC  van drie in elkaar ingrijpende proteÃ¯nen het gevolg kan zijn van  een  evolutionaire veranderingen aan een   
eenvoudiger systeem .***

**Het argument van Behe is een stroman van de evolutie**Behe negeert de rol van wijzigingen aan proteÏnen, en baseert eenvoudigweg zijn argument op het problematische van  het krijgen van een systeem door onderdelen één voor één toe te voegen.

Het artikel van**K Miller**gaat gedetailleerd in op  hoe een aanvankelijk  tweedelig eiwitsysteem zich  kan omvormen, en geeft voorbeelden van**bekende   
organismen**met functionele bloed-klonterend systemen  die inderdaad**middenstadia**in dit soort ontwikkeling vertegenwoordigen.  
   
**Muller**kende niet de details de**bloed klontering  cascades**, maar hij had reeds in 1918 correct de processen voorzien waardoor een systeem dat uit   
vele **wederzijds onderling afhankelijke delen**wordt samengesteld  kan worden  verwacht zich  door evolutie te ontwikkelen  .

ref:

<http://www.talkorigins.org/origins/postmonth/sep06.html>

NOTEN

(1) Muller was één van de grote genetici van de twintigste eeuw. Nobelptijs winnaar in 1946 in verband met zijn werk over mutaties   
<http://nobelprize.org/nobel_prizes/lists/1946.html>

(2)Het gerefereeerde ref document van Muller is   
"Genetic Variablity, Twin Hybrids and Constant Hybrids, in a Case of Balanced Lethal Factors", by Hermann J Muller, in Genetics, Vol 3, No 5, Sept 1918,   
pp 422-499.

U kunt een scan  online lezen   
<http://www.genetics.org/content/vol3/issue5/index.shtml>  
<http://www.genetics.org/cgi/reprint/3/5/422>

(3)en alternatieve synergieeen ?

(4)

<http://www.millerandlevine.com/km/evol/DI/clot/Clotting.html>

   
**(5)**\*een redundant gen is dus gelijk in haar  expressie  van het gen-produkt  als haar oorspronkelijke  "tweelingsbroer " : in feite kan het dienen als   
back -up ...   
\* Natuurlijk zal de hoeveelheid  vrijgekomen  genproduct  verdubbelen ( zolang een van die  beide genen  niet is "uitgeschakeld " ... )

[Behe vs Sea Squirts](http://www.pandasthumb.org/archives/2007/02/behe_vs_sea_squ.html)

<http://www.pandasthumb.org/archives/2007/02/behe_vs_sea_squ.html#more>

**ID babbel ;**

[**misbruik van occam's scheermes**](http://groups.msn.com/anti-creato/trukendoos.msnw?action=get_message&mview=0&ID_Message=705&LastModified=4675586291707934270)  (<)

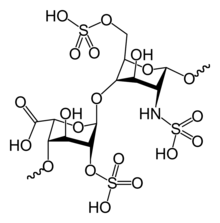
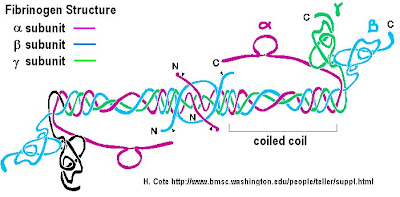
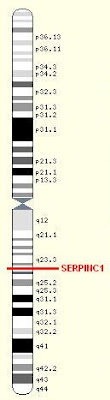
<http://www.overwhelmingevidence.com/oe/blog/haeris/argument_by_technobabble>

HaEris writes

"One of the great things about Intelligent Design is that it simplifies things. Unlike the theory of evolution it passes the test of **Occam's razor**the universally true scentific axiom that given a choice between a complex theory and a simple one, **the simple one has the greatest probability of being right**. It's another way of saying that tall-tales and just-so stories are usually false.

**ID is so simple that even people who are un-trained in biological sciences can make great and astounding progress. What could be a greater indicator of it's truth than that?"**

**Blood Clotting**

[](http://bp1.blogger.com/_DZH2cmCoois/RhQPrtmZS6I/AAAAAAAABuQ/meuXxny-8a4/s1600-h/blood_clotting_activated_resting_platelets.bmp)  
Theme  
  
[Blood Clotting](http://sandwalk.blogspot.com/2007/09/theme-blood-clotting.html)  
**March 26, 2007**  
[Monday's Molecule #19](http://sandwalk.blogspot.com/2007/03/mondays-molecule-19.html). Warfarin—an anticoagulant and a rat poison.  
  
**March 27, 2007**  
[Vitamin K](http://sandwalk.blogspot.com/2007/03/vitamin-k.html). Vitamin K plays an important role in blood clotting.  
  
**March 28, 2007**  
[Nobel Laureates: Dam and Doisy](http://sandwalk.blogspot.com/2007/03/nobel-laureates.html). Dam: "for his discovery of vitamin K" Doisy: "for his discovery of the chemical nature of vitamin K"  
  
[](http://bp2.blogger.com/_DZH2cmCoois/RhBHW9l5mEI/AAAAAAAABro/4wokgUwJnzs/s1600-h/Name_This_Molecule_#20.png)**April 2, 2007**  
[Monday's Molecule #20](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/mondays-molecule-20.html). Heparin—an anticoagulant.  
  
**April 2, 2007**  
[Blood Clotting: The Basics](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-basics.html). Fibrinogen and how it forms clots.  
  
**April 4, 2007**  
[Nobel Laureate: Arne Tiselius](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/nobel-laureate-arne-tiselius.html). ""for his research on electrophoresis and adsorption analysis, especially for his discoveries concerning the complex nature of the serum proteins"  
  
[](http://bp0.blogger.com/_DZH2cmCoois/RhEcbNl5mGI/AAAAAAAABr4/gB9HhcKPL3w/s1600-h/fibrinogen_structure.bmp)  
**April 4, 2007**  
[Blood Clotting: Platelets](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-platelets.html). What are platelets and how do they form blood clots?  
  
[](http://bp3.blogger.com/_DZH2cmCoois/Rvq18yusLeI/AAAAAAAADKw/SHe4mU3Rd04/s1600-h/Queen_Victoria2.jpg)**April 4, 2007**  
[Blood Clotting: Extrinsic Activity and Platelet Activation](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-extrinsic-activity-and.html). Description of the activity of thrombin and the activation of blood platelets.  
  
**April 5, 2007**  
[Blood Clotting: Intrinsic Activity](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-intrinsic-activity.html). The role of factors VIII and IX. Deficiencies in Factor VIII cause hemophilia A an X-linked form of hemophilia that was common in European royal families descending from Queen Victoria.  
  
**April 8, 2007**  
[Genes for Hemophilia A & B and von Willebrand disease](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/genes-for-hemophilia-b-and-von.html). Locations of the F8, F9 and vWF genes on human chromosomes X and 12.  
  
**April 12, 2007**  
[Inhibiting Blood Clots: Anticoagulants](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/inhibiting-blood-clots-anticoagulants.html). How does heparin inhibit blood clotting?  
  
[](http://bp2.blogger.com/_DZH2cmCoois/RiKcCnt4nTI/AAAAAAAABzE/Zfkeow515RU/s1600-h/chromosome_1_SERPINC1.jpg)**April 15, 2007**  
[Human Anticoagulant Genes](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/human-anticoagulant-genes.html). Mapping the genes for anticoagulant factors.  
  
**April 16, 2007**  
[Dicumarol and Warfarin Inhibit Blood Clotting](http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/dicumarol-and-warfarin-inhibit-blood.html). The role of vitamin K in blood clotting.  
  
**September 26, 2007**  
[A Synthetic Anticoagulant Related to Heparin](http://sandwalk.blogspot.com/2007/09/synthetic-anticoagulant-related-to.html). Synthesis of a new anticoagulant to replace heparin.

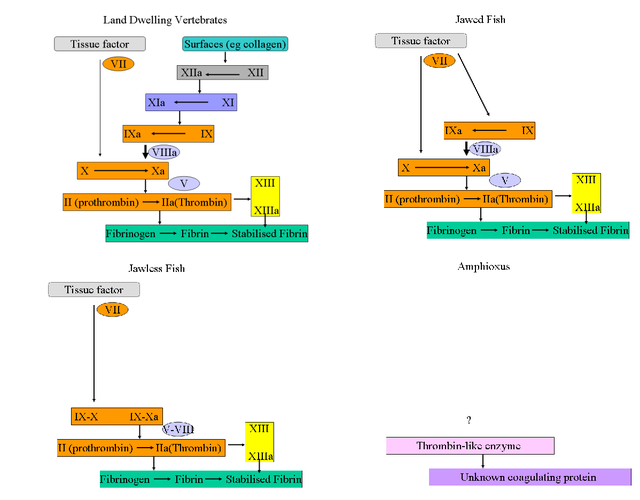
On the Evolution of the Blood Clotting Pathway

<http://sandwalk.blogspot.com/2008/05/on-evolution-of-blood-clotting-pathway.html>

Behe vs Lampreys: A modest proposal.

By [Ian Musgrave](http://astroblogger.blogspot.com/) on May 10, 2008

<http://pandasthumb.org/archives/2008/05/behe-vs-lamprey.html>

[](http://pandasthumb.org/images/Clotting_system.png)**The reducible clotting system:**

Bony fish and jawless fish have a reduced complement of clotting factors compared to mammals. Jawless fish lack factors IX and V. Tissue factor and factor VII directly activate thrombin, but the explosive coagulation cascade is initiated by factors IX and V acting together.

The older name for Factor V was proaccelerin, the activated from of factor V was known as accelerin, indicating its role in the explosive acceleration of clotting.

2009

<http://pandasthumb.org/archives/2009/01/god-of-the-gapsin-your-own-knowledge-luskin-behe-blood-clotting.html#more>

Ken Miller    2009

<http://blogs.discovermagazine.com/loom/2009/01/02/smoke-and-mirrors-whales-and-lampreys-a-guest-post-by-ken-miller/>

<http://blogs.discovermagazine.com/loom/2009/01/03/ken-millers-guest-post-part-two/>  
<http://blogs.discovermagazine.com/loom/2009/01/04/ken-millers-final-guest-post-looking-forward/>

<http://www.youtube.com/watch?v=4K_WrqNiQoU&feature=player_embedded>

zie ook

[http://www.millerandlevine .com/km/evol/DI/clot/Clotting.html](http://www.millerandlevine.com/km/evol/DI/clot/Clotting.html)

**Bloedstolling systeem**

***(Het bloedstollings-systeem  komt altijd ter sprake als een van de   twee belangrijkste oorspronkelijke  voorbeelden  van het  IC-begrip******die door de  ID-er  Michael BEHE werden aangehaald en besproken ...(***[***http://home.wxs.nl/~gkorthof/korthof8.htm***](http://home.wxs.nl/~gkorthof/korthof8.htm)***)***

***Daarbij werd vooropgesteld ( niet  uit een  studie en /of beter  begrip van de biochemische  werking en de  opstelling van het systeem  "geconcludeerd" ,  zoals verkeerdelijk steeds word  herhaald door allerelei creationisten en ID-ers )  dat  het een bewijs is voor de schepping omdat dit mechanisme niet kan zijn geevolueerd  in de neo-darwinistische  zin..)***

***zie ook --->***

<http://www.talkorigins.org/faqs/behe.html>

<http://www.talkorigins.org/origins/postmonth/feb97.html>

<http://biocrs.biomed.brown.edu/Darwin/DI/clot/Clotting.html>

**The evolution of the blood-clotting cascade**

<http://www.evowiki.org/index.php/Blood_clotting_system>

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=12808152>

**Blood Clotting: The Basics**  
<http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-basics.html>

**Blood Clotting: Platelets**  
<http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-platelets.html>

**Blood Clotting: Extrinsic Activity and Platelet Activation**<http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-extrinsic-activity-and.html>

**blood-clotting-intrinsic-activity.**

<http://sandwalk.blogspot.com/2007/04/blood-clotting-intrinsic-activity.html>

**Het bloedstollingsysteem**

is al vroeg in de evolutie ontstaan.

Het heeft als belangrijkste taak een bloeding tot staan te brengen, als een bloedvat beschadigd raakt.

Bloed moet daartoe stollen als het buiten de vaatwand komt.

Binnen de vaten moet het echter vloeibaar blijven.

Onder normale omstandigheden is er een **evenwichtssituatie.**

Als bloed niet wil stollen treden er bloedingen op.

Als het een te sterke stolneiging heeft kunnen er ook in de bloedbaan stolsels optreden.

Zo’n intravasaal stolsel noemt men een **trombus**en het **ziekteproces trombose.**

Meer in detail zijn de belangrijkste ingrediënten in het bloed voor de bloedstolling de **trombocyten**(door hun platte vorm ook bloedplaatjes genoemd) en de **stollingsfactoreiwitten.**Deze zijn het die reageren op een kapotte vaatwand.

Deze chemische reacties gebeuren door **een samenspel van diverse stoffen**waarvan sommige het **stollingsproces bevorderen**en andere**het verhinderen (anticoagulantia).**'

Bloedstolling' wijst op de overgang van het bloed van zijn vloeibare naar een half-vaste of vaste fase, en maakt deel uit van de**bloedstelping**of de **hemostase**, een algemene term waarmee men het stoppen van een bloeding aanduidt.

Van zodra een bloedvat of een weefsel beschadigd raakt, worden er bijna gelijktijdig **drie elementaire herstellingsmechanismen**op gang gebracht:

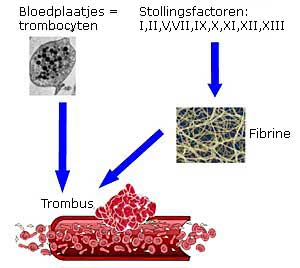
**de vasoconstrictie,**

**de trombocytenprop en de**

**bloedklonter.**

Wat is de betekenis van het stollingssysteem?

Ons stollingssysteem is opgebouwd uit verschillende componenten. In ons bloed bevinden zich eiwitten, die in de lever gevormd worden en voor de stolling zorgdragen. Deze eiwitten worden stollingsfactoren genoemd. Bij verwonding zijn deze factoren in staat om de zogenaamde fibrine te vormen. Fibrine vormt samen met onze bloedplaatjes een bloedprop, een zogenaamde trombus (Fig. 1).



**Vasoconstrictie of vaatvernauwing**  
Het eerste mechanisme, de vasoconstrictie, is een vernauwing van het bloedvat ter hoogte van het lek.   
Door een samentrekking van de spiervezels verkleint de diameter van het bloedvat, hetgeen aanleiding geeft tot een vertraging van de lokale bloedstroom.   
Bij een kleine verwonding zijn de vasoconstrictie en de vertraging van de bloedstroom meestal toereikend om de bloeding te stelpen.

**Trombocytenprop**Het tweede mechanisme, de bloedplaatjes-fase, treedt bijna gelijktijdig in werking.   
De vertraging van de bloedstroom veroorzaakt immers een afzetting van bloedplaatjes op het letsel in het bloedvat.   
Ze hechten zich eraan vast en vormen een prop. Samen met de vasoconstrictie volstaat deze prop om de bloeding van onschuldige wondjes te stoppen.

**De bloedklonter**   
Vaak moet ook het derde mechanisme in werking treden om een duurzame bloedstelping te bewerkstelligen.   
De plasmafase in het stollingsproces bestaat uit een reeks uiterst complexe reacties die aanleiding geven tot de vorming van een bloedklonter.   
De stollingsfactoren zijn grotendeels plasmaproteïnen die in de lever worden gevormd en die in rusttoestand in het bloed circuleren.   
De activering ervan kan gebeuren op exogene of endogene wijze.

Bij de exogene wijze zal het beschadigd weefsel samen met de bloedplaatjes stoffen vrijmaken die een kettingreactie veroorzaken, waarbij factor VII de beslissende rol speelt.   
In het andere geval (endogene wijze) zullen de reacties op gang gebracht worden doordat bloedplaatjes, die zich aan een vaatwandbeschadiging hechten, plaatjesfactor III vrijmaken.   
De reactie verloopt dan met tussenkomst van factor XII, XI, IX en VIII.

In beide gevallen bestaat het eindpunt van de reacties in een activering van protrombine tot trombine, dat op zijn beurt de omzetting van fibrinogeen tot fibrine bewerkstelligt.

De bloedklonter zelf heeft een netvormige structuur.   
Het is een halfvaste massa, samengesteld uit fibrinevezels.   
De fibrine houdt in haar netwerk de bloedlichaampjes vast (erytrocyten, leukocyten en bloedplaatjes) en vormt aldus een 'prop' waarmee het lek in de vaatwand wordt gedicht.   
Na de stolling trekt deze bloedklonter zich geleidelijk samen om tenslotte uiteen te vallen, naarmate het genezingsproces zich voltrekt.

Door moleculair onderzoek is er in de laatste jaren veel nieuwe fundamentele kennis vergaard over de fysiologie van het stollingssysteem.

Voor 1990 werd een **complex stollingsschema** gehanteerd, waarbij er altijd streng onderscheidt gemaakt tussen de intrinsieke activatieroute (‘intrinsic pathway’)   
en de extrinsieke activatieroute (‘extrinsic pathway’).

De intrinsieke weg zou worden bewandeld bij contact met negatief geladen oppervlakken (glas, en aardmaterialen zoals kaoliene, celiet) en dextransulfaat.   
De initiërende factor is dan factor XII (de contactfactor), die door activatie bij contact tot XIIa factor XI activeert tot XIa, en zo de rest van de stolling.   
De route wordt verstrekt door activatie van eiwitten uit bloed, die ook een vasoregulatoire functie hebben, zoals prekallikreïne (PK) en hoog moleculairgewicht kininogeen (HMWK = HK).   
De extrinsieke weg start bij factor VII activatie door tromboplastine (weefselfactor).   
Dit schema is nu echter achterhaald en kan worden vergeten.

**Contactactivatie** is een artificieel proces, dat normaliter in vivo niet plaats vindt!   
Patiërnten met aangeboren tekort van de contactactivatiefactoren hebben geen bloedingsneiging.   
Derhalve is dit deel van de stollingscascade niet essentieel voor de bloedstolling.    
Deze factoren zouden overigens wel van belang zijn bij de ontsteking en het verdedigen van het lichaam tegen bloedvergiftiging (bacteriële sepsis).

Overigens is **factor XI**wel van belang voor de stolling. Patiënten met een aangeboren tekort van deze factor bloeden gemakkelijk, met name uit de slijmvliezen.

**Het stollingsschema van het nieuwe millennium is een sterk vereenvoudigd schema!**  
Weefselfactor (tromboplastine) start het stollingsproces na binding van factor VIIa, waarvan al spoortjes aanwezig zijn. Het VII activeert dan zichzelf (versterking!).  
Het activeert tevens factor X tot Xa, waarbij factor V een co-factor is, en ook factor IX tot IXa, waarbij factor VIII een co-factor is.

Overigens moeten hiervoor al deze factoren gebonden zij aan geladen fosfolipiden, waarvoor geactiveerde bloedplaatjes een belangrijke bron zijn. Het XaV(a)-fosfolipidencomplex   
activeert factor II (protrombine) tot trombine.

Dit zet fibrinogeen om in fibrine.

Trombine activeert echter ook factor XI tot XIa, dat weer IXa kan maken.   
Trombine activeert ook factor VIII tot VIIIa en factor V tot Va, wat de werking van de desbetreffende complexen sterk doet toenemen.   
Tevens zorgen trombine, en ook IXa en Xa, door activatie van factor VII voor extra VIIa. Dit alles geeft door de vele positieve feed-back-loops een dramatische versnelling   
van de stolling, die dan ook explosief verloopt!

**Er zit echter ook een krachtige rem op het systeem.**Er is in het bloed een factor (TFPI = tissue factor pathway inhibitor), die met factor Xa bindt.   
Dit complex bindt aan het weefselfactor-factor-VIIa-complex en remt de activiteit ervan krachtig.

Overigens zijn er nog andere remmende systemen in het bloed. Gezamenlijk hebben ze als belangrijk doel de stolling in toom te houden.

<http://www.dienstvoorhetbloed.be/leerhoek/bl4a.htm>

<http://www.ismaap.org/index.php?id=491>

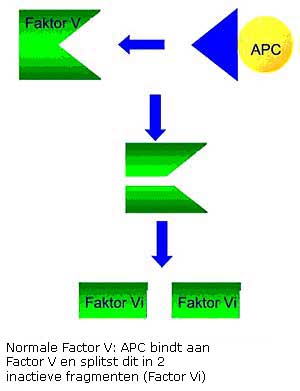
Om te voorkomen, dat er permanent te veel kleine trombi worden gevormd, beschikt het stollingssysteem over een regelsysteem. Voor bepaalde stollingsfactoren bestaan er daarom tegenspelers, de zogenaamde antagonisten, die de betreffende stollingsfactoren kunnen splitsen. Als stollingsfactoren door deze antagonisten zijn gesplitst, kan er geen vorming van fibrine meer plaatsvinden. Het systeem van stollingsfactoren en hun remmers bevindt zich in een gevoelig evenwicht. Bij een overmaat aan stollingsfactoren of een tekort aan remmers wordt het evenwicht verschoven in de richting van een verhoogde vorming van trombi met de hierbij behorende risico´s voor de patiënten.  
Daarnaast is het mogelijk, dat stollingsfactoren in hun samenstelling dusdanig zijn veranderd, dat ze door hun tegenspelers niet meer of veel langzamer te splitsen zijn. Dit is het geval bij de Factor V-Mutatie Leiden.

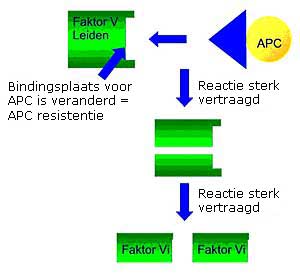
Waarom heeft deze trombofilie de bijnaam “Leiden“?

Deze aandoening werd voor het eerst in 1994 beschreven door medewerkers van de Universiteit van de Nederlandse stad Leiden.

Wat is er veranderd?

De oorzaak van deze aandoening is een mutatie in een van de belangrijkste stollingsfactoren van het bloed (Factor V), waarbij een van de aminozuren (bouwstenen van een eiwit) is vervangen door een ander aminozuur. Door deze mutatie is de plaats, waar Factor V normaal wordt gesplitst, veranderd. Als gevolg hiervan is de snelheid, waarmee Factor V door geactiveerd Proteïne C (APC), een lichaamseigen remmer van de stolling, kan worden gesplitst, sterk vertraagd. Hierdoor is het evenwicht van het stollingssysteem verschoven in de richting van een duidelijke toename van de stolling, ook wel “hypercoagulabiliteit“ genoemd.  
Factor V-Mutatie Leiden wordt door deze mutatie als resistent tegen de splitsing door APC beschouwd. Hierom spreken we ook wel van “APC-resistentie“. Deze APC-resistentie wordt dan ook bijna uitsluitend veroorzaakt door deze genetisch vastgelegde, kwalitatieve verandering van Factor V. Daarom moet bij een te lage waarde van de APC-resistentietest altijd een mutatieanalyse van het Factor V-gen met moleculair-biologische technieken worden uitgevoerd (Fig. 2 en 3).

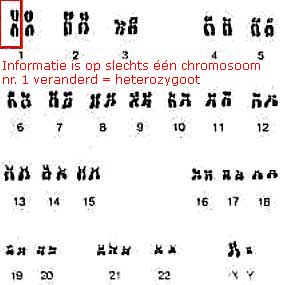


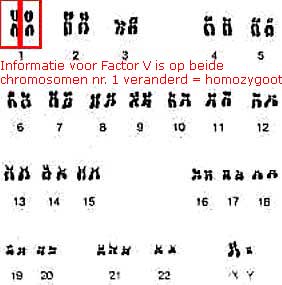


Hoe zit het met de erfelijkheid?

Een mens heeft 46 chromosomen (dragers van de erfelijke informatie) in iedere celkern. Er zijn 22 paren chromosomen (44 chromosomen) aanwezig, waarbij de ene helft van ieder paar afkomstig is van de moeder en de ander helft van de vader. Daarnaast zijn er nog 2 geslachtschromosomen, die het geslacht bepalen (mannen: 1 X-chromosoom + 1 Y-chromosoom; vrouwen: 2 X-chromosomen) ( Fig. 4)







De aandoening wordt veroorzaakt door een mutatie van chromosoom nr. 1 (deel van de erfelijke aanleg). Omdat alle chromosomen bij de mens dubbel aanwezig zijn, is het mogelijk, dat er slechts één chromosoom nr. 1 gemuteerd is (heterozygote drager, figuur 5) of dat beide chromosomen nr. 1 gemuteerd zijn (homozygote drager, figuur 6). Het betreft hier een erfelijk genetisch defect, dat bij mannen en vrouwen in gelijke mate voorkomt (autosomale overerving, d.w.z. onafhankelijk van het geslacht, dominant). Voor bloedverwanten in de eerste graad (kinderen, ouders, broers en zusters) bestaat daarom het risico van 50% om eveneens drager van de aandoening te zijn. Een familieonderzoek is daarom vaak zinvol, in het bijzonder onderzoek van vrouwelijke familieleden voorafgaand aan een gepland gebruik van hormonen of een geplande zwangerschap resp. onderzoek van eventueel aan trombose lijdende familieleden voor het instellen van een doeltreffende therapie.  
Omdat trombose in de regel voor het eerst na de puberteit optreedt, verdient het aanbeveling om kinderen pas te onderzoeken, als een probleemloze bloedafname mogelijk is, bijvoorbeeld als zij in groep 2 of 3 van de basisschool zitten, of als er voor eventuele operaties toch bloed moet worden afgenomen.

Wat betekent dit voor mij?

Heterozygote dragers hebben een vijf- tot tien maal verhoogd risico op tromboembolie, homozygote dragers een 80 maal verhoogd risico. Onder omstandigheden, waarbij extra risico´s bestaan, zoals in het bijzonder bij het innenem van oestrogenen in tabletvorm (“de pil“ of bepaalde preparaten tegen overgangsproblemen) of tijdens de zwangerschap, neemt de kans op trombose nog verder toe. Zo hebben heterozygote draagsters, die de pil gebruiken een 35 maal verhoogd risico. Andere situaties, die het risico vergroten, zijn operaties, langdurige bedlegerigheid (immobilisatie), verband om benen (b.v. gips, zinklijm, spalken, etc.), langere vluchten en reizen zonder mogelijkheid om te bewegen, kwaadaardige aandoeningen of aandoeningen, die gepaard gaan met verlies van vocht (diarree, etc.).

Daarnaast is er een verhoogde frequentie van zwangerschapscomplicaties beschreven, zodat bij een zwangerschap altijd een bijzondere controle en eventueel een behandeling met heparine-injecties vereist zijn.  
Er zijn ook bepaalde medicijnen, die het risico van trombose kunnen verhogen, zoals b.v. cortisol in tabletvorm, bepaalde antihormonen (b.v. Tamoxifen®), etc.

Waaruit bestaat de behandeling?

Het gendefect zelf kan niet worden behandeld. Dragers, die geen symptomen van de aandoening vertonen en geen trombose in hun voorgeschiedenis hebben, hoeven geen medicijnen in te nemen. Zij moeten echter wel op de bovengenoemde situaties met een verhoogd risico worden gewezen en in deze situaties worden voorzien van voldoende injectiespuiten met heparine. Omdat trombose buiten de bovengenoemde situaties met een verhoogd risico zelden voorkomen, kan een trombose op deze wijze met een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid worden voorkomen.  
Na een trombose is een behandeling met een medicijn, dat de stolling remt (Sintrom®, Coumadin®, Marcumar®) aan te bevelen. De duur van de behandeling dient, afhankelijk van de ernst van de aandoening, 6 - 12 maanden te bedragen. Is er echter sprake van recidiverende (d.w.z. herhaaldelijk optredende) tromboembolische voorvallen of van een zeer ernstige aandoening voorafgaand aan de trombose (longembolie, trombose van een bloedvat in de hersenen of in de darmen), dan is vaak een langdurige behandeling met Marcumar noodzakelijk. Het gaat hierbij echter altijd om beslissingen over individuele gevallen, waarbij vele aspecten een rol spelen. Zo komen bijvoorbeeld gecombineerde tromboseneigingen wel vaker voor, d.w.z. dat veel patiënten gelijktijdig meerdere afwijkingen van het stollingssysteem hebben, die ook van invloed kunnen zijn op de behandeling.

Het gebruik van “de pil“ en andere oestrogeenpreparaten in tabletvorm dient te worden gestaakt. Uitzondering: Als op grond van de aandoening toch al een Marcumartherapie wordt voorgeschreven, kan men het hormoonpreparaat blijven innemen.  
Een behandeling met b.v. Aspirine is in de acute fase na een trombose of als profylaxe in risicogevallen meestal niet voldoende.

Bij vliegreizen van langer dan 4 uren dient men zich eveneens af te vragen of toediening van heparine noodzakelijk is. Raadpleeg uw huisarts hierover. Patiënten, die al anticoagulantia innemen, hoeven geen extra heparine toegediend te krijgen.

Wat te doen bij kinderwens?

Tegenwoordig is het feit, dat men lijdt aan een Factor V-Mutatie Leiden geen bezwaar meer voor een zwangerschap.  
Vrouwen, die al eens trombose hebben gehad, worden direct na het vaststellen van de zwangerschap eenmaal per dag behandeld met een laagmoleculairgewicht heparine.  
De vrouwen leren om zichzelf de heparine (subcutaan) in de buikplooi te injecteren, hetgeen niet moeilijk is. De toediening van heparine moet ook in het kraambed tot 6 weken na de bevalling worden voortgezet, omdat in het kraambed vaak nog trombose optreedt. De heparine is niet schadelijk voor het kind, omdat het de placenta niet kan passeren.  
Er bestaat tijdens de bevalling geen verhoogd risico op bloedingen.  
Borstvoeding is zonder problemen mogelijk, omdat heparine niet in de moedermelk terechtkomt.   
Vrouwen met de Factor V-mutatie, die geen trombose in hun voorgeschiedenis hebben, hoeven alleen tijdens de zwangerschap op stollingsparameters te worden gecontroleerd en krijgen heparine in het kraambed profylactisch toegediend.

Komt deze aandoening weinig voor?

Nee! In Europa is ca. 6 - 8 % van de bevolking drager van deze mutatie. Dit verklaart, waarom vaataandoeningen bij Kaukasische volkeren relatief veel voorkomen. Bij andere volkeren (Azië, Afrika) komt deze mutatie niet voor. Als een genetische verandering bij meer dan 2 % van de bevolking voorkomt, spreekt men ook wel van “polymorfisme“.  
Daarom zou het eigenlijk juister zijn om te spreken van “Factor V-polymorfisme“.

Kent deze mutatie uitsluitend nadelen?

Uit meerdere studies blijkt dit niet het geval te zijn. Er kon worden aangetoond, dat dragers van deze mutatie bij verwondingen, operaties en geboorten minder bloedverlies lijden. Dit kan tijdens de evolutie mogelijk een voordeel zijn geweest, waardoor deze afwijking relatief veel voorkomt. Er is dus ook een positieve kant aan deze mutatie!

Wat kan ik er zelf aan doen?

Er bestaat helaas geen aanbeveling over voeding, die de stolling positief kan beïnvloeden. Bij overgewicht dient het gewicht te worden verminderd door het eten van volwaardige, vitaminerijke voeding. Regelmatige beweging en sportieve activiteiten worden ter preventie van trombose ten zeerste aanbevolen (3 x per week 30 minuten duursport), ook als er al eens een trombose is opgetreden. Alleen bij een recente trombose dient natuurlijk een pauze van circa 3 maanden te worden aangehouden.  
Is er reeds vaker een trombose opgetreden, dan dient men zich zorgvuldig aan de voorgeschreven medicatie te houden om een recidief (d.w.z. het opnieuw optreden van een trombose) te vermijden. Ook het dragen van steunkousen (compressietherapie) is absoluut aan te bevelen, omdat hiermee het risico van vaak voorkomende onaangename complicaties achteraf, het zogenaamde posttrombotische syndroom (zwellingen, huidveranderingen, “open benen“) kan verminderen. De kousen zouden voor een optimaal effect tot 2 jaren na een trombose nog regelmatig moeten worden gedragen. Ook is het zinvol om´s avonds de benen iets omhoog te leggen. De inwerking van warmte op de benen, in het bijzonder door langdurige blootstelling aan zonnestralen, dient te worden vermeden. Het bezoeken van een sauna wordt daarentegen door het afwisselen van kou en warmte door sommige patiënten als aangenaam ervaren. Hierbij geldt dus: gewoon proberen!

**Author: Dr. med. Hannelore Rott, Duisburg (Germany)**

Thromb Haemost. 2003 Mar;89(3):420-8.  
Molecular evolution of the vertebrate blood coagulation network.  
Davidson CJ, Hirt RP, Lal K, Snell P, Elgar G, Tuddenham EG, McVey JH.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 June 24; 100(13): 7527–7532.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12624623?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2>  
  
  
2003, The National Academy of Sciences  
Biochemistry  
The evolution of vertebrate blood coagulation as viewed from a comparison of puffer fish and sea squirt genomes  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC164620/?tool=pubmed>  
  
  
J Mol Evol. 2008 Feb;66(2):185-96. Epub 2008 Feb 19.  
Genomic evidence for a simpler clotting scheme in jawless vertebrates.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283387?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>