

# ENERGIE #1

## Het draait allemaal om energie

**Alleen energie zorgt dat we een geheel zijn. Zonder energie zouden we uit elkaar vallen en teruggaan naar de elementen waar we uit zijn opgebouwd.**

Leven ontstaat wanneer biologische structuren worden bezielde door energie. Energie wordt gedefinieerd als de fundamentele entiteit van de natuur. Zonder energie is er geen leven. Een cruciale factor, die het ademende organisme onderscheidt van het levenloze lichaam (het lijk) is de energiestroom. Energie is nodig om het leven in stand te houden en om aanpassing aan stress mogelijk te maken.

De mitochondria zorgen voor de meeste energie voor de cellen van het organisme. Zij produceren ATP; het energiemolecuul.

Het is de energiebron van alle cellen; van immuun-cellen tot nier-cellen en van hersencellen tot spiercellen. Het vermogen van het lichaam om gevoelig te zijn voor de buitenwereld en vervolgens een interne reactie te geven, wordt volledig aangestuurd door energie.

Veel processen in het lichaam worden belemmerd als er te weinig ATP beschikbaar is. De celdeling lijdt hier het eerste onder.



## **De stroom van energie is de bepalende factor tussen leven en dood.**

In deze ECC-letters wordt niet alleen stil gestaan bij waar de energie gemaakt wordt, maar vooral ook hoe dit wordt aangestuurd en op welke wijze ziektes ontstaan als het misgaat.

Het uitgangspunt is de driehoek:

- \*Mitochondria
- \*(Steroïd) Hormonen
- \*Microben (virussen, microbiota)

### **EVOLUTIE**

De aarde is naar schatting 4.6 miljard jaar oud. Zo'n 3.7 miljard jaar geleden ontstond het leven zonder zuurstof (anaerobisch). Gedurende de eerste 2 miljard jaar van de geschiedenis van de aarde was er nauwelijks zuurstof in de lucht. Maar ergens rond 2.5 miljard jaar geleden verschoof dit zuurstofarme evenwicht en begon zuurstof zich op te bouwen in de atmosfeer. Ongeveer 2.3 miljard jaar geleden was het zuurstofgehalte in de lucht al flink toegenomen. Het waren de cyanobacteriën, die de energie van zonlicht gebruikten om suikers uit water en koolstofdioxide te maken en om zuurstof te produceren. Dit proces heet fotosynthese.

Over een periode van honderden miljoenen jaren pompten cyanobacteriën een grote hoeveelheid zuurstof de atmosfeer in. Dit wordt het "Grote zuurstof event" genoemd. Met de toename van cyanobacteriën nam dus ook het zuurstofgehalte in de lucht toe. De bacteriën begonnen op zuurstof te leven en begonnen kooldioxide uit te scheiden. Zuurstof gaf namelijk 16 keer zoveel energie als dezelfde hoeveelheid kooldioxide (die dus eerder in de evolutie de energiebron waren). Cyanobacteriën dragen vandaag de dag nog steeds bij aan de hoeveelheid zuurstof in de atmosfeer. Samen met het fytoplankton in de zee nemen ze voor meer dan de helft de productie van zuurstof door organismen voor hun rekening.

### **Endosymbiose**

Lang voordat de eerste dieren door het met water bedekte oppervlak van de aarde zwommen vond zo'n 1.6 miljard jaar geleden één van de belangrijkste ontmoetingen in de geschiedenis van het leven plaats. Een primitieve bacterie werd opgeslokt door een archaeon (een oer-bacterie zonder celkern). De twee fuseerden om een wederzijds voordelige relatie te vormen (symbiose). De laatste bood een veilig comfortabel huis en zorgde voor voedsel en de eerste werd een enorme krachtpatser, die de processen aanwakkerde, die nodig waren om het leven in stand te houden. Deze krachtpatsers werden mitochondria genoemd. Over honderden miljoenen jaren evolueerde ze in eucaryotische cellen (cellen met celkern) en de zuurstof bacteriën (mitochondria) werden onderdeel van die cel.

Menselijke cellen en mitochondria zijn nu voor honderd procent op elkaar aangewezen. De één kan niet overleven zonder de andere.

De bacteriën, waaruit de mitochondria afkomstig zijn, zijn geëvolueerd uit een voorouder die mogelijk verwant is aan de waterbacterie *Iodidimonas*, terwijl andere onderzoekers de huidige *Rickettsiales*, afkomstig uit de groep van Alpha-proteobacteriën, aanwijzen als de bacterie waar mitochondria mogelijk van afstammen. De gastheer of vrouw is mogelijk afkomstig van een *Asgard superphylum* archaea. Deze symbiotische relatie leverden eindeloze metabolische en structurele voordelen op en heeft zich sindsdien in alle dieren waaronder de mens gevestigd.

Wat mitochondria zijn voor dieren, zijn chloroplasten voor planten. Ze zijn beiden in de miljarden jaren evolutie klein en stabiel gebleven.

**Deze twee onderdelen van de cel (organellen) zijn fundamenteel voor het leven op aarde en op elkaar aangewezen.**

Chloroplasten in planten produceren zuurstof die weer essentieel is voor de werking van mitochondria, die op zijn beurt stikstofdioxide levert voor de planten.

**Mensen en dieren ademen in wat planten uitademen en ademen weer uit waar planten van groeien.**

Het menselijk lichaam is een superorganisme dat is samengesteld uit eigen cellen, mitochondria en micro-organismen allen met hun eigen DNA. Ze spelen alle drie een cruciale rol bij het reguleren van het metabolisme en de levensduur van de gastheer of vrouw. In het co-evolutionaire proces hebben menselijke cellen en (darm)microben zich constant aan elkaar aangepast wat tot een hechte symbiotische relatie leidde. De mitochondria kunnen gezien worden als de interne symbionten (onderdeel van een symbiotische relatie), terwijl de (darm) microbiota gezien kan worden als de externe symbionten. Hormonen in het lichaam kunnen beschouwd worden als de belangrijkste regelaars van de genen van de mens, de mitochondria en het microbiom.

**In het klein (mitochondria en chloroplasten) is het leven een symfonie van samenwerking (in netwerken). In het groot (dieren en planten) is het leven echter meer een gevecht.**

## MITOCHONDRIA

Energie moet geproduceerd worden in de juiste hoeveelheden, op de juiste plaats en op de juiste tijd. Dit proces is cyclisch en circulair en verloopt onvoorstelbaar snel.

Dit alles gebeurt door en in de mitochondria. Deze mitochondria zijn van vitaal belang voor de meeste eucaryotische organismen en zijn aanwezig in het cytoplasma van bijna elke cel.

Cellen hebben een constante aanvoer van energie nodig om hun 'biologische organisatie' te kunnen opbouwen en onderhouden. Hiermee kunnen ze in leven blijven en functioneren.

Dit geldt voor alle dieren (eukaryoten). Het ATP dat in de mitochondria geproduceerd wordt zorgt voor deze energie. Het komt tot stand middels de citroenzuurcyclus, oxidatieve fosforylering, de elektronentransportketen en door vetzuroxidatie. De meeste cellulaire processen van immuun cellen tot orgaancellen en van hersencellen tot spiercellen zijn hiervan afhankelijk.

Zonder mitochondriën zouden we afhankelijk zijn van het relatieve inefficiënte energieproces van glycolyse. Dit is een proces wat maar twee ATP-cellen per glucosemolecuul oplevert. Via OXPHOS (oxidatieve fosforylering) in de mitochondria worden 36 ATP-cellen per glucosemolecuul geproduceerd.

**OXPHOS is een metabolische route in de mitochondria waarbij enzymen voedingsstoffen oxideren om de opgeslagen energie van deze stoffen vrij te maken in de vorm van ATP (adenosinetrifosfaat).**

### **Fissie, fusie en mitofagie**

Mitochondria zijn zeer dynamische organellen. Ze hebben het vermogen om in de loop van een paar seconden van grootte, vorm en positie te veranderen. In tegenstelling tot wat vaak afgebeeld en gedacht wordt zijn mitochondria geen afzonderlijke organellen. Mitochondria zijn met elkaar verbonden, ze vormen een groot intracellulair netwerk en mengen hun inhoud. Tegelijkertijd delen mitochondria zich constant om fissie (splitsing) en samensmelten (fusie) te vergemakkelijken. Dit doen ze als reactie op de behoeften van de cel en op signalen uit de omgeving. Over het algemeen houden deze fissies en fusies de mitochondria in een dynamisch evenwicht en zorgen ze voor kwaliteit en kwantiteitscontroles, die cruciaal zijn voor een behoud van een gezond functioneel mitochondria-netwerk.

De dynamiek van splitsing en samensmelten is dus medebepalend voor de energetische functies en metabole gezondheid van cellen en organismen. De efficiëntie ervan kan de ATP-productie aanzienlijk verhogen.

Met het vorderen van de leeftijd worden mitochondria minder effectief en het vermogen om de plasticiteit van de dynamiek van fissie en fusie te behouden neemt af.

Mitofagie is de selectieve afbraak van mitochondria door autofagie (letterlijk: zichzelf 'opeten'). Het komt vaak voor bij defecte mitochondria na schade of stress. Mitofagie is essentieel om de cel gezond te houden. Het bevordert de

omzetting van mitochondria en voorkomt ophoping van disfunctionele mitochondria, wat kan leiden tot cellulaire degeneratie.

**De mitochondriale gezondheid en dynamiek zijn voornamelijk afhankelijk van de aanmaak, fissie, fusie en mitofagie.**

**Deze mechanismen coördineren en controleren de mitochondriale vormen, de kwaliteit/kwantiteit van de mitochondria, de overerving (van mtDNA) en het vervangen en vernieuwen van mitochondria.**

**Enkele feiten over mitochondria op een rijtje:**

- \*Er zijn meer dan 10 miljoen-miljard mitochondria in het menselijk lichaam.
- \*Elk mitochondrion bevat 5-10 kopieën van zijn genen (mtDNA). Elke lichaamscel heeft echter maar één kern met DNA.
- \*Elke cel bevat gemiddeld zo'n 400 mitochondriën, uitgezonderd spier, hart en hersencellen deze kunnen een paar duizend mitochondriën bevatten. Dit betekent dat er vele duizenden kopieën van mtDNA zich in één cel kunnen bevinden.
- \*Het menselijk brein produceert elke seconde zo'n 4.7 miljard ATP-moleculen.
- \*Het mtDNA wordt enkel van moeder overgeërfd, aangezien het zich niet in de celkern bevindt maar in het cytoplasma van de cel.
- \*Aangezien mitochondria van origine bacteriën zijn hebben ze hun eigen genen. In de evolutie verloren mitochondria door natuurlijke selectie een zeer groot deel van hun genen, namelijk ongeveer 3000. Daarvan is een groot gedeelte in ons eigen DNA terechtgekomen. Bij de mens zijn er naar schatting nu in de mitochondria nog 37 genen over (mtDNA).
- \*Mitochondria "praten" constant met het DNA van onze celkern; signalen en materialen worden constant uitgewisseld.
- \*Een mitochondria kan niet zelfstandig overleven, want het is afhankelijk van eiwitten die worden geproduceerd in de celkern.
- \*Mannen en vrouwen hebben kwalitatief verschillende mitochondria. Voor een gedeelte wordt dit veroorzaakt door de seksehormonen, die de mitochondriale functie en aanmaak reguleren.

**Organellen (o.a. mitochondria) verhouden zich tot de cel als de organen tot het lichaam.**

Mitochondria zijn metabole signaalcentra, die de fysiologie van een organisme beïnvloeden door de communicatie tussen cellen en weefsels te reguleren. Ze reguleren niet alleen energie en warmteproductie maar ook veroudering en de epigenetische signalering tussen en binnen de cellen (dat wil zeggen dat de mitochondria een rol spelen bij het aan en uitzetten van genen)

De relevantie van mitochondria reikt dus veel verder dan alleen energieproductie. Enkele belangrijke kenmerken zijn:

- \*Het mede reguleren van het metabolisme
- \*Evenzo van de stressreactie
- \*Ze zorgen voor de natuurlijke celdood (apoptose) en ze elimineren oude en beschadigde cellen.
- \*De aanmaak en productie van steroïdhormonen start in de mitochondria
- \*Ze maken ROS (reactieve zuurstofsoorten) en ruimen deze op.
- \*Ze spelen een rol bij calcium en ijzeropname en homeostase
- \*Ze zijn ook belangrijk bij de thermoregulatie van het lichaam
- \*En reguleren mede de immuun-functie.
- \*Ze spelen een belangrijke rol bij de genexpressie.
- \*En evenzo bij ontstekingen.

### **Mitochondriale schade – ROS – Oxidatieve stress**

In gevallen waarin er defecten in de energiestroom zijn, wordt het leven verstoord en verkort door ziekte. Mensen met b.v. mitochondriale aandoeningen als gevolg van geërfde mtDNA-mutaties, die de ademhalingsketen aantasten, lijden aan slopende en vaak dodelijke ziekten. Organismen, waaronder de mens, met een sterke mitochondriale disfunctie zijn niet in staat het leven in stand te houden en zich aan te passen.

Mitochondria kunnen ROS produceren op meerdere plaatsen in de elektronentransportketen.

Beschadigde mitochondria worden minder efficiënt in het overbrengen van elektronen door de ademhalingsketen (cellulaire ademhaling), waardoor meer elektronen worden omgezet in ROS.

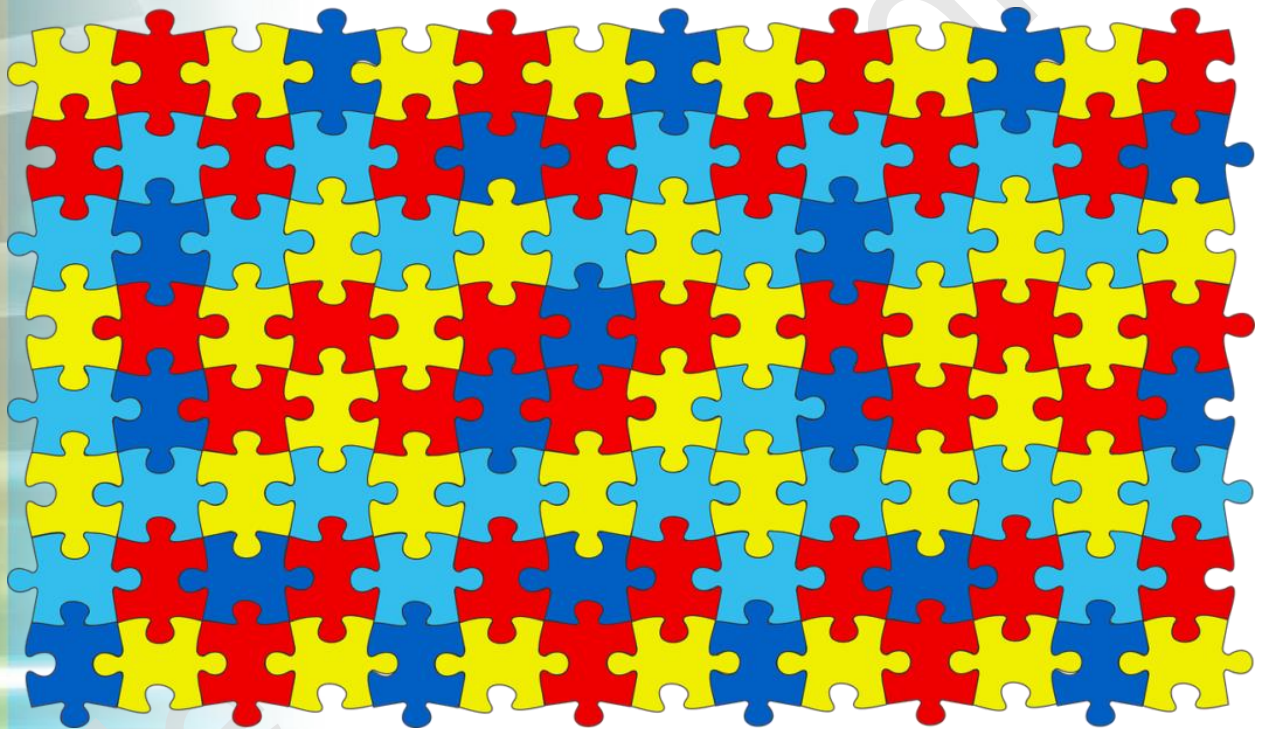
ROS behoren tot de groep van vrije radicalen. Vrije radicalen zijn een groep van reactieve soorten, die naast ROS o.a. ook RNS (Reactieve stikstofsoorten) bevatten. Een vrije radicaal is een moleculaire soort die een ongepaard elektron heeft en dus instabiel en zeer reactief is. Ze worden geproduceerd in normale biologische processen. Ze kunnen echter ook het resultaat zijn van externe blootstellingen aan straling, lucht en milieuvervuiling, verontreinigende stoffen, chemicaliën en tabaksrook.

In eucaryotische cellen wordt meer dan 90% van de ROS in de mitochondria geproduceerd.

Onder normale omstandigheden zijn de productie en eliminatie van ROS in evenwicht. Verstoringen van de ROS-homeostase kunnen veroorzaakt worden door veel interne en externe factoren. Een verstoring van het evenwicht tussen productie en eliminatie van ROS ten gunste van de productie van ROS kan leiden tot oxidatieve stress.

ROS heeft een tweeledige werking:

- Bij lage of matige concentraties hebben ze gunstige effecten en zijn ze betrokken bij verschillende functies in het lichaam.
- Bij hogere concentraties, wordt er potentiële schade aangericht aan de mitochondria en ontstaat oxidatieve stress.



De theorie van vrije radicalen is mogelijk een model om veroudering te verklaren. Er zijn onderzoeken die dit ondersteunen, maar er zijn ook genoeg onderzoeken die dat niet doen.

Het is mogelijk dat, afhankelijk van de hoeveelheid en de context, mitochondriale ROS gunstige of juist nadelige effecten kan hebben. Overmatige ROS-productie kan resulteren in cellulaire schade en veroudering, maar lage ROS-productie kan een hormetisch \*) effect opleveren dat de levensduur verlengt.

Daarnaast mag niet ongenoemd blijven dat het immuunsysteem afhankelijk is van ROS om microben te bestrijden.

*\*) Hormetisch: Het fenomeen dat een stof in hoge dosis toxisch is en in een lage dosis positief werkt.*

Lang werd er gedacht dat antioxidanten ROS onder controle konden houden. Antioxidant supplementie heeft echter tot dusver niet laten zien dat het ROS tegengaat en we langer kunnen leven. Integendeel sommige onderzoeken laten zien dat antioxidant supplementie negatief correleert met een langer leven. We zien dit ook terug in de natuur, vogels hebben lage niveaus van antioxidanten en leven relatief lang, terwijl ratten hoge niveaus van antioxidanten hebben maar echter kort leven. Ook is het duidelijk geworden dat ROS de mitochondria minder lijken te beschadigen dan eerder werd gedacht

Het lijkt erop dat de natuur ROS gebruikt als een signaal voor gevaar zodat de cel zich kan aanpassen. Zonder ROS zou het hele systeem falen en de mitochondria zouden zich niet kunnen aanpassen aan de veranderde vraag of omgeving.

**De ROS geproduceerd door de mitochondria kunnen het beste gezien worden als een boodschapper met een cruciale rol in talrijke cellulaire signaalroutes binnen en buiten de mitochondria.**

Oxidatieve stress is een fenomeen dat wordt veroorzaakt door een onbalans tussen de productie en ophoping van ROS in cellen en weefsels en het vermogen van de biologische systemen om deze reactieve producten te ontgiften. De intensiteit van oxidatieve stress is bepalend voor de werking en en het effect.

Er zijn 3 categorieën:

- \*MOS, milde oxidatieve stress
- \*GOS, gematigde oxidatieve stress
- \*SOS, sterke oxidatieve stress

**Tot de ROS behoren o.a. superoxideradicalen, hydroxyradicalen, waterstofperoxide en singlet zuurstof.**

### **“Lekkende mitochondria”**

De ROS zijn niet het probleem maar de “lekkende mitochondria”  
Wanneer mitochondria hun genetisch materiaal niet correct repliceren, proberen ze het te elimineren. Als dit echter te vaak gebeurt en niet alles afgevoerd kan worden dan ontstaan de zogenaamde “lekkende mitochondria”. Deze “lekkende mitochondria” kunnen leiden tot chronische ontstekingen en ziektes. “Lekkende mitochondria” kunnen ook de oorzaak zijn van auto-immuun aandoeningen. Als eiwitten van het mtDNA buiten de mitochondria komen kan het immuunsysteem dit beschouwen als een indringer en



aanvallen. De ROS zijn zelf niet het probleem, maar de mate waarin ze uit de mitochondria lekken. Het terugdringen van deze ROS-lekkage kan ervoor zorgen dat chronische of degeneratieve ziektes teruggedrongen worden.

**Een aangetaste mitochondriale functie, wordt in verband gebracht met talrijke ziekten, waaronder:**

- Psychiatrische ziekten zoals bipolair, schizofrenie en autisme**
- Metabole ziekten zoals diabetes en obesitas**
- Hart-en vaatziekten en kanker**
- Neurodegeneratieve ziekten zoals: Parkinson, Alzheimer en ALS**

### **Apoptose en mitochondria**

Na de energieproductie is de meest kritische functie van de mitochondria het reguleren van de celdood (apoptose). Apoptose is belangrijk voor de integriteit en organisatie van multi-cellulaire organismen. Als cellen beschadigd of uitgewoond zijn en niet meer gerepareerd kunnen worden moeten ze 'zelfmoord' plegen. Als het regulerende mechanisme van apoptose faalt kan als één van de gevolgen kanker ontstaan. Er zijn honderden zo niet duizenden manieren om een cel te vertellen dat die apoptose moet plegen van DNA-mutaties tot UV-straling, van toxines tot virussen en van trauma tot ontsteking.

**De primaire oorzaak van apoptose is een uitputting van de cellulaire ATP.**



### **Het immuunsysteem en de mitochondria**

Mitochondria hebben een bacteriële oorsprong. Dit betekent dat als het mtDNA en andere peptiden 'weglekken' dat ze buiten de mitochondria door het (aangeboren) immuunsysteem worden aangevallen. Het wordt daar dan voor lichaamsvreemd aangezien.

Ook kunnen medicijnen die tegen bacteriën worden gebruikt, zoals antibiotica, schade veroorzaken aan mitochondria.

**Veel medicijnen ontregelen de mitochondriale functie, hiertoe behoren o.a. antibiotica, antivirale-middelen, ontstekingsremmers, antidiabetica, anesthetica en chemische kankertherapieën.**

## **ENERGIEOPSLAG en ENERGIEAFGIFTE**

Energie is in twee hoofdvormen aanwezig in mensen en andere levende organismen:

- \*Als warmte
- \*Als biochemische energie (ATP)

Vetweefsel is het belangrijkste orgaan dat de complete energiehomeostase in een levend organisme reguleert. Kort gezegd: vetweefsel slaat bij overmatige energie de overvloedige voedingsstoffen op in de vorm van triglyceriden, terwijl het bij energieschaarste de opgeslagen triglyceriden als energie aan andere weefsels levert.

Er zijn 3 types vetweefsels bij de mens:

- \*Wit vetweefsel: Slaat voornamelijk overtollige energie op als vet (triglyceriden)
- \*Bruin vetweefsel: is verantwoordelijk voor warmte (energieverbruik) door thermogenese via de mitochondria. Deze worden o.a. geactiveerd door koude, en zorgen ze ervoor dat wit vet verbrand wordt om het lichaam te verwarmen.
- \*Beige vetweefsel: het ontstaat wanneer wit vetweefsel verandert in een soort bruin vet. De metabole werking lijkt op die van bruin vetweefsel.

Wit vetweefsel en bruin vetweefsel hebben vreemd genoeg twee tegenovergestelde functies. Wit vetweefsel slaat overtollige energie op als vet (triglyceriden), terwijl bruin vetweefsel gespecialiseerd is in de afvoer van energie. Dit wordt zoals eerder omschreven gedaan met het verbranden van witte vetcellen om het lichaam op temperatuur te houden en het energieverbruik te handhaven.

Het beige vetweefsel kan beide functies uitvoeren. De basale functie is gelijk aan wit vetweefsel. Als ze echter signalen krijgen om warmte te produceren, bijvoorbeeld naar aanleiding van koude, dan is de werking gelijk aan die van bruine vetcellen.

Blootstelling aan kou bevordert de aanmaak van mitochondria. Kortdurende kou triggers verhogen het aantal en activiteit van mitochondria en beschermt tegen oxidatieve schade. Blootstelling aan kou bevordert het “bruining” van vetweefsel; de overgang van wit vet naar bruin vet of beige vet.

Bruine vetcellen danken hun naam aan een proces in de talrijke mitochondria van deze vetcellen, dat een bruine kleur oplevert. Een mitochondriaal enzym is voor haar functioneren namelijk afhankelijk van een ijzer bevattende chemische verbinding (een zogenaamde heem factor).

Witte vetcellen bevatten wel mitochondria maar beduidend minder dan bruine vetcellen. Het heeft daardoor een lagere vetzuuroxidatie.

Witte vetcellen met een lage dichtheid aan mitochondria zijn vaak pro-inflammatoir. Bruin vetweefsel en beige vetweefsel met een hogere dichtheid aan mitochondria zijn metabolisch efficiënt en ze werken daardoor meer ontstekingsremmend en anti-carcinogeen.

De hoeveelheid bruin vetweefsel in het menselijk lichaam ligt rond de zeven procent. Oudere mensen en mensen met obesitas en diabetes hebben minder bruin vetweefsel. Mensen hebben in de zomer minder bruine vetcellen dan in de winter. Baby's hebben veel bruine vetcellen vergeleken met volwassenen. Hoewel de hoeveelheid bruin vetweefsel verhoogd kan worden door kou, neemt de hoeveelheid weer snel af als het warmer wordt.

## **ENERGIETOEKENNING**

Men kan stellen dat in de baarmoeder bij het embryo of de foetus al sprake is van het verdelen van energie (energietoekening). Er zijn verschillende manieren waarmee deze verdeling van energie tot stand komt.

De longcellen krijgen hier, voor wat betreft de vorming, de hoeveelheid en de rijping, het eerste mee te maken.

De hoeveelheid en de werking van longcellen bepalen hoeveel zuurstof opgenomen kan worden. Vroeggeboorte speelt hierbij vaak een negatieve rol, aangezien de aanmaak, rijping en de hoeveelheid van longcellen vaak verstoord is. Cortisol speelt hierbij ook een belangrijke rol aangezien het in de laatste maanden voor de geboorte betrokken is bij de rijping van longcellen. Het vervoer van zuurstof door de rode bloedcellen is het resultaat hiervan. De aanmaak van meer dan voldoende rode bloedcellen is hierbij uiteraard ook belangrijk. De bloedsuikerhuishouding (insuline/glucose) is een andere belangrijke regelaar van de verdeling van energie en kan alleen zijn werk doen bij een optimale balans (tussen insuline/glucose en de energie behoefte).

Te weinig maar ook te veel van insuline/glucose kunnen beiden leiden tot het minder beschikbaar stellen van energie.

De start van deze energieverdeling vindt in de baarmoeder plaats. Insuline en cortisol zijn de belangrijkste hormonen. De vorming van de receptoren voor deze hormonen vindt ook hier plaats.

Vroeggeboorte, groeivertraging, laag en hoog geboortegewicht kan duiden op ontregeling van deze hormonen en een verminderde energietoekenning van glucose.

Er kan ook op een andere manier naar het verdelen van energie gekeken worden.

Ons genoom heeft maar een beperkte opslagruimte. Moeder natuur en Vader tijd kunnen niet bij elke nieuwe ontwikkeling nieuw DNA en nieuwe genen maken. Als slimme ingenieurs hebben ze besloten ze om in de evolutie meerdere informatie op één gen op te slaan. Dit heet pleiotropie; het fenomeen waarbij één gen meerdere eigenschappen controleert.

Antagonistische pleiotropie (AP) betekent dat één gen meer dan één eigenschap controleert, waarbij tenminste één eigenschap gunstig is, meestal in het begin van het leven en tenminste één eigenschap nadelig later in het leven. Dit als gevolg van een afname (energie) van de kracht van natuurlijke selectie.

In de meeste gevallen zijn de hormonen oestradiol, progesteron, testosteron en DHEA hiervoor verantwoordelijk, aangezien zij in het latere leven sterk afnemen, omdat de voortplantingstijd voorbij is.

Kort door de bocht: AP verwijst naar genen, die in het vroege leven een voordeel opleveren, maar later in het leven nadelige gevolgen kunnen hebben. AP begunstigt voortplanting en niet per definitie energie.

## **HORMONEN en MITOCHONDRIA**

Het goed functioneren van de mitochondria en de hormonen en hun samenwerking zijn de 'sleutel' tot gezondheid.

De ontregeling van de wisselwerking (crosstalk) tussen mitochondria en hormonen liggen aan de basis van (chronische) ziektes en aandoeningen.

De belangrijkste hormonen zijn:

- \*Insuline
- \*Oestradiol
- \*Cortisol
- \*Testosteron
- \*Progesteron
- \*DHEA
- \*T4/T3 (Schildklierhormonen)
- \*Melatonine
- \*Cholecalciferol

Mitochondria spelen een essentiële rol bij de aanmaak van steroïdhormonen, in het bijzonder de sekse en stresshormonen. Deze hormonen zijn op hun beurt in staat om de mitochondriën aan te sturen.

De invoer van cholesterol van de buitenste naar de binnenste mitochondriale membraan is een snelheidsbeperkende stap tijdens de aanmaak van steroïdhormonen.

Maar éénmaal geïmporteerd wordt cholesterol omgezet naar pregnenolon. Pregnenolon kan vervolgens uit de mitochondria worden geëxporteerd en in de cel worden omgezet naar oestrogenen, progesteron, androgenen, cortisol, aldosteron, DHEA e.d. Voor de productie van hormonen is het belangrijk dat de OXPHOS-functie (mitochondriale oxidatieve fosforylering) intact is.

Mitochondriale disfunctie en verlies van OXPHOS-capaciteit laten hormonen en neurotransmitters slechter werken en kunnen op deze manier ziektes veroorzaken.

Afname van de seksehormonen en ophoping van mitochondriale schade kunnen beide bijdragen aan een progressieve degeneratie van weefselfuncties met het vorderen van de leeftijd.

### **Oestradiol en testosteron**

Terwijl mitochondria zorgen voor de productie van de seksehormonen, reguleren deze op hun beurt weer de mitochondriale functie. De seksehormonen zijn namelijk (mede) verantwoordelijk voor de genexpressie van de mitochondriën.

De afname van oestradiol bij de vrouw en testosteron bij de man verergert de mitochondriale disfunctie en bevordert mitochondriale schade.

De cyclus van mitochondriale schade en afname van oestradiol en testosteron kan bijdragen aan de progressieve degeneratie van weefselfunctie met het klimmen van de leeftijd.



Oestradiol is een essentiële regulator van het metabolisch systeem van de hersenen van vrouwen maar en in mindere mate van het brein van mannen. Dit is omdat het enzym aromatase testosteron in het vetrijke brein kan worden omgezet naar oestradiol.

Het draagt bij aan processen binnen het gehele bio-energetische systeem waaronder:

- \*ATP-productie
- \*Mitochondriale 'ademhaling'
- \*Glucose metabolisme
- \*Glucose-transport

Vooraf oestradiol en in mindere mate progesteron beschermen en verbeteren de energieproductie in de organen in het bijzonder de hersenen en de spieren, door een beter werking van OXPHOS, verminderde oxidatieve schade en verminderde lipidenoxidatie.

### **Een aangetaste mitochondriale functie wordt in verband gebracht met talrijke ziekten.**

Na het verlies van oestradiol in de peri/postmenopauze of na verwijdering van de eierstokken is er een afname van 15-25% van de metabolische functie in de hersenen. Dit wordt in verband gebracht met een toename aan ROS en een afname van de antioxidanten afweer (GSH-waarden). Dit leidt tot een verhoogde oxidatie in de hersenen en andere organen, d.w.z. een verhoogde oxidatieve stress. Hieruit blijkt dat oestradiol en progesteron de werkelijke antioxidanten zijn.

De werking van oestradiol en in mindere mate van progesteron in relatie tot de mitochondria is nergens beter te zien dan in de peri- en postmenopauze. Het toont aan dat zowel oestradiol als progesteron de mitochondriale functie controleren.

### **Mitochondriale disfunctie en hormoonverlies spelen een centrale rol bij (hersenen) veroudering.**

Bij mannen is bekend dat oestradiol een actief metabolisch product van testosteron is. De bloedconcentraties van oestradiol ligt bij mannen tussen 14-55 pg/ml. In veel gevallen is oestradiol bij mannen ouder dan 50 jaar hoger dan bij postmenopauzale vrouwen (minder dan 35 pg/ml). Vooral in de vetrijke hersenen waar zich in het vet veel aromatase-enzymen bevinden.

In het centrale zenuwstelsel (o.a. hersenen) van man en vrouw bevinden zich specifieke oestradiol-receptoren in de mitochondria, in het bijzonder in de cellen van de hippocampus en frontale kwab. Dit bevestigt dat zowel mitochondria als oestradiol de geheugenprocessen als de andere cognitieve functies via energieprocessen beheersen.

### **Een belangrijke functie van oestradiol, progesteron, testosteron en DHEA is dat ze “lekkende mitochondria” tegengaan.**

Daarnaast heeft oestradiol een belangrijke neuro-beschermende rol tijdens het verouderingsproces, met name door de gunstige invloed op het mitochondriale metabolisme. Vrouwen leven langer dan mannen. Dit verschil kan gedeeltelijk worden toegeschreven aan het antioxiderende effect van oestradiol en de up-regulatie van aan levensduur gerelateerde genen.

Hoewel het vervangen van oestradiol vanaf de menopauze of na verwijdering van de eierstokken over het algemeen zeer gunstige effecten laat zien op de mitochondriale functie, kan de timing van de behandeling belangrijk zijn. Er zijn namelijk aanwijzingen dat als er te laat mee wordt begonnen, b.v. meer dan 10 jaar na het stoppen van de menstruatie, de bescherming gedeeltelijk of helemaal wegvalt.

### **Vervanging van de seksehormonen kan de gezondheid verbeteren, maar niet de levensduur verlengen.**

#### **T3/T4 (Schildklierhormonen)**

T3/T4 zijn belangrijke regulatoren van de stofwisselingsnelheid. Ze hebben een sterk effect op de mitochondria-energetica, (o.a. de ATP-productie) en OXPHOS. Mitochondria zijn de belangrijkste plaatsen voor de accumulatie van T3 in de cellen. Mensen met hypothyreoïdie verbruiken zuurstof langzamer, omdat mitochondria langzamer ‘ademen’. Bij hyperthyreoïdie is het precies andersom, de mitochondria verbruiken dan meer en sneller zuurstof. Hierbij treedt makkelijk weefselbeschadiging op. Met andere woorden hyperthyreoïdie kan makkelijk leiden tot een toename van mitochondriale schade. Goed werkende schildklierhormonen kunnen echter mitochondriale mechanismen activeren, die beschermen tegen weefseldisfunctie.

#### **Melatonine**

Melatonine is een oud molecuul dat in hoge concentraties voorkomt in verschillende weefsels van het lichaam.

Het kan worden onderverdeeld in 2 groepen:

1. Melatonine die wordt aangemaakt in de pijnappelklier. Deze heeft een circadiaans ritme, hoog in de nacht (donker) en laag overdag (licht)
2. En melatonine die wordt aangemaakt, opgenomen en geconcentreerd in de mitochondria. Deze melatonine heeft geen circadiaans ritme en speelt een belangrijke rol als ROS-vanger in de mitochondria, in het bijzonder in de cellen van neuronen. Melatonine is neuro-beschermend.

Dit komt tot stand door het mitochondriale DNA (mtDNA) te beschermen als antioxidant.

Mitochondria in hersenen en lever bevatten grote hoeveelheden melatonine. De hoeveelheid melatonine in weefsels is gemiddeld 100 keer groter dan de melatonine afkomstig van de pijnappelklier. Onderzoek laat zien dat als de pijnappelklier wordt verwijderd de weefselniveaus van melatonine niet omlaaggaan. Veroudering leidt zowel bij pijnappelklier-melatonine als bij mitochondriaal-melatonine tot een afname van melatonine.

**Volgende EEC-letter 55: Energie #2 Stress, voeding en microben**

de Evocircadian