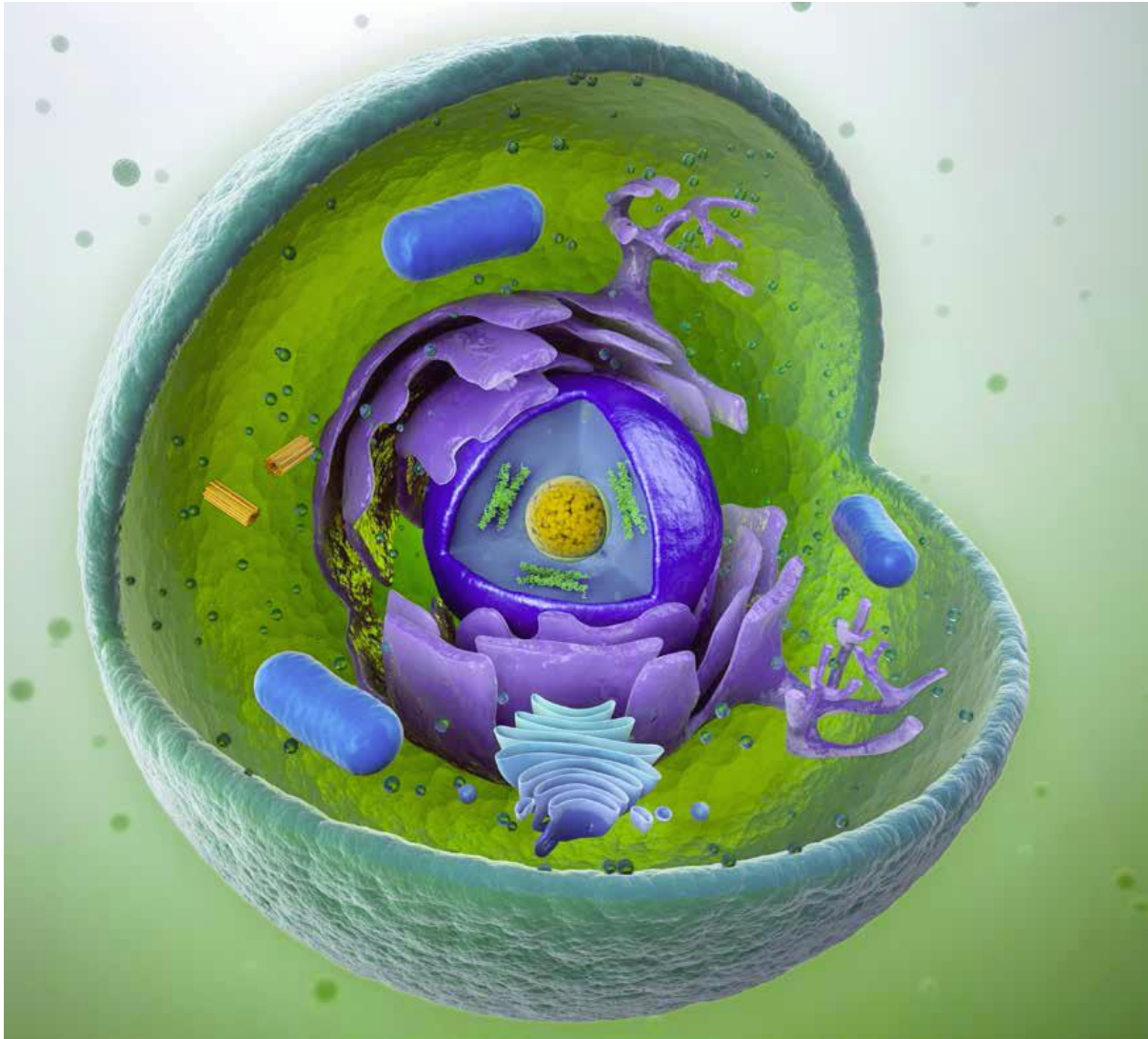


DE BIOCHEMIE VAN PEROXISOMEN

KARLIJN ELIAS



Afbeelding op de voorpagina komt van “Experiment NL 2014”, publicatie van de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek met een overzicht van de leukste ontdekkingen van dit jaar.

Uitleg afbeelding:

Het is een model van een opengesneden cel met duidelijk alle organellen. De peroxisomen zijn de kleine donkere stipjes.

Profielwerkstuk

Titel: De Biochemie van Peroxisomen

Auteur: K.A. Elias

Profiel: Natuur en Gezondheid

Vakken: Nederlands, Engels, Wiskunde B, Natuurkunde, Scheikunde, Biologie, NLT

School: Visser 't Hooft Lyceum

Klas: 5 HAVO (5HC)

Vestiging school: Kagerstraat 1, 2334 CP Leiden

Begeleider: mevrouw B. Molendijk

Datum: 27 januari 2015

INHOUDSOPGAVE

| | |
|--|--------|
| Voorwoord | blz. 7 |
| Inleiding | blz. 8 |
| <u>Hoofdstuk 1: Peroxisomen</u> | blz.12 |
| <u>1.1: Algemene informatie</u> | blz.12 |
| <u>1.2: Bouw peroxisoom</u> | blz.12 |
| <u>1.3: Peroxins</u> | blz.14 |
| <u>1.4: Biogenese peroxisoom</u> | blz.15 |
| <u>Hoofdstuk 2: Ziektebeelden</u> | blz.19 |
| <u>2.1: Inleiding</u> | blz.19 |
| <u>2.2: Peroxisomale ziektes</u> | blz.19 |
| <u>Hoofdstuk 3: Biochemie peroxisoom</u> | blz.24 |
| <u>3.1: Inleiding</u> | blz.24 |
| <u>3.2: DHA-AA opbouw</u> | blz.24 |
| <u>3.3: Fytaanzuur afbraak</u> | blz.31 |
| <u>3.4: Cholzuur omzetting</u> | blz.36 |
| <u>3.5: Waarom deze drie activiteiten?</u> | blz.40 |
| <u>Hoofdstuk 4: Aantoning werking peroxisoom</u> | blz.41 |
| (praktische opdracht) | |
| <u>4.1: Inleiding</u> | blz.41 |
| <u>4.2: Proef</u> | blz.41 |
| <u>4.3: Resultaten en conclusie</u> | blz.43 |
| <u>Hoofdstuk 5: Conclusie</u> | blz.46 |

| | |
|---|---------|
| <u>5.1:</u> Inleiding | blz.46 |
| <u>5.2:</u> Deelvragen | blz.46 |
| <u>5.3:</u> Hoofdonderzoeksvraag | blz.47 |
| Bronnenlijst..... | blz.49 |
| Begrippenlijst..... | blz.57 |
| Bijlagen..... | blz.61 |
| Laboratoriumverslag praktische opdracht | blz.61 |
| E-mail contact met drs. Kevin Berendse | blz.66 |
| Interview met drs. Kevin Berendse | blz.73 |
| Interview met dr. Merel Ebberink..... | blz.75 |
| Plan van aanpak..... | blz.76 |
| Logboek..... | blz.81 |
| Evaluatie..... | blz.101 |
| Opzet presentatie | blz.103 |

VOORWOORD

Mijn keuze voor het onderwerp biochemie van peroxisomen heb ik gemaakt om de volgende redenen:

- Ik vind de vakken biologie en scheikunde leuk.
- Ik vind biochemie heel interessant.
- Ik heb zelf een peroxisomale ziekte.
- Het leek mij interessant om te gaan onderzoeken hoe een peroxisoom werkt, zodat ik mijn ziekte en ook andere ziektes beter begrijp.

Ik wil mijn vader bedanken voor zijn begeleiding bij mijn profielwerkstuk. Ook wil ik hem bedanken voor de interpretatie bij wetenschappelijke teksten. Zonder zijn hulp was er geen goed begrijpelijk profielwerkstuk!

Ik wil mijn moeder bedanken voor het controleren van spellings- en grammaticafouten in mijn profielwerkstuk. Mijn moeder heeft mijn begrip getest door kritische vragen te stellen en door te helpen om mijn bevindingen goed te verwoorden. En ook was haar hulp bij het plannen en structureren een dankbare en belangrijke taak. Dankzij haar heb ik mijn profielwerkstuk op tijd afgerond.

Ik was te ambitieus bij het maken van dit werkstuk. Ik wilde veel te veel dingen vertellen en onderzoeken, waardoor ik niet alles meer kon overzien. Mijn ouders hebben mij samen gestimuleerd om mijn profielwerkstuk wat beperkter en gemakkelijker te houden.

Ik wil ook mijn begeleidende docent, mevrouw Molendijk, bedanken voor het beantwoorden van de vragen die ik had over de opzet van het profielwerkstuk. Ook bedank ik haar voor de

molecuulbouwdozen, die ik mocht lenen. Daarna bedank ik haar ook voor het proeflezen van mijn profielwerkstuk.

Ik wil doctorandus Kevin Berendse, onderzoeker Pediatrics Neurology / Genetic Metabolic Diseases in het AMC, bedanken voor het aandragen van informatiemateriaal. Ook wil ik hem bedanken voor het beantwoorden van mijn vragen over de informatie die ik zelf gevonden had. Bovendien was ik heel blij dat ik met hem mocht meelopen voor de praktische opdracht van mijn profielwerkstuk. En dat hij de proef zo voortreffelijk had voorbereid.

Ik bedank doctor Merel Ebberink, onderzoeker Pediatrics Neurology / Genetic Metabolic Diseases in het AMC, voor haar persoonlijke presentatie. Ook bedank ik haar voor haar proefschrift dat ik mocht hebben.

Professor doctor B.T. Poll-The, kinderneuroloog in het AMC, ken ik al sinds mijn achtste. Ik bedank haar voor haar artikel waarmee ik begon. Ik ben blij dat ze trots op me is. Ik hoop dat ze mijn arts zal blijven.

INLEIDING

Peroxisomen zijn organellen in de cel waarover heel weinig bekend is. Er wordt veel onderzoek gedaan naar peroxisomen. Het is van belang dat de kennis over peroxisomen groter wordt, omdat er rondom peroxisomen veel mis kan gaan. Als er iets mis gaat, is er sprake van een peroxisomale ziekte. Door onderzoek naar peroxisomale ziektes kunnen artsen elkaar helpen bij het herkennen ervan. Vervolgens kunnen zij de patiënten met peroxisomale ziektes beter behandelen.

Maar om dat te kunnen doen, moet men eerst weten hoe het binnen in een peroxisoom werkt. Met andere woorden: de biochemie van een peroxisoom moet men eerst kennen. Daarna kan men pas onderzoek doen naar behandeling van peroxisomale ziektes. Daarom heb ik als hoofdonderzoeksvraag:

Wat zijn de biochemische effecten van peroxisomen?

Niet iedereen weet wat peroxisomen zijn. Je leert het niet bij biologie op de middelbare school. Dat komt doordat er weinig bekend is over het peroxisoom. Hierdoor zijn peroxisomen onbekende organellen. Ik wist zelf ook niet veel van peroxisomen. Daarom heb ik deze deelvraag genomen:

Wat zijn peroxisomen?

Zoals ik al eerder zei: als er iets mis gaat in een peroxisoom, kan dat leiden tot een peroxisomale ziekte. Ik kende alleen mijn eigen ziekte, maar ik wist niks af van andere peroxisomale ziektes. Ik wilde een beter beeld krijgen van de peroxisomale ziektes die er zijn. Oftewel het ziektebeeld wat kan ontstaan bij het niet goed functioneren van een peroxisoom. Daarom luidt mijn volgende deelvraag:

Wat is het ziektebeeld?

Om te weten met welke peroxisomale ziekte de patiënt te maken heeft, moet men eerst onderzoeken wat en waar het mis gaat bij de patiënt. Maar ook moet men weten waarom het misgaat. Deze vragen kan ik beantwoorden door te kijken hoe een peroxisoom normaal van binnen werkt. Daarom is mijn volgende deelvraag:

Wat zijn de biochemische activiteiten van de peroxisomen?

Maar hoe kan ik weten wanneer een peroxisoom wel of niet werkt? Naar welke aspecten moet ik dan kijken? Om deze vragen te kunnen beantwoorden heb ik de volgende deelvraag bedacht:

Hoe toon je aan dat de peroxisomen nog werken?

Gebruikte bronnen

Het onderzoek van dit profielwerkstuk bestaat uit een theoretisch en een praktisch gedeelte. De meeste bronnen die ik gevonden heb voor het theoretische gedeelte waren behoorlijk wetenschappelijk. Informatie over dit onderwerp is moeilijk te vinden. Als ik artikelen gevonden had, was het moeilijk om de belangrijke dingen er uit te halen. Ik heb dat gedaan door van al deze bronnen een samenvatting in mijn eigen woorden te maken. Dat was geen gemakkelijke klus. Ik heb daarom uiteindelijk hulp gevraagd aan mijn ouders. Ik heb mijn profielwerkstuk gebaseerd op 24 bronnen. Voorbeelden daarvan zijn wikipedia, voorlichtingssites, wetenschappelijke artikelen, een proefschrift en zelfs een leerboek van twee eeuwen oud.

Opzet profielwerkstuk

In de volgende hoofdstukken ga ik de deelvragen één voor één uitleggen. In hoofdstuk 1 introduceer ik het peroxisoom. In hoofdstuk 2 omschrijf ik de bekende ziektebeelden. In hoofdstuk 3 vertel ik over drie biochemische activiteiten in het peroxisoom. In hoofdstuk 4 geef ik een korte samenvatting van de praktische opdracht. In de bijlagen staat het volledige laboratoriumverslag. In hoofdstuk 5 pas ik al mijn verzamelde kennis over de deelvragen toe om de hoofdvraag te beantwoorden.

PEROXISOMEN

1.1. ALGEMENE INFORMATIE

Peroxisomen zijn hele kleine organellen¹. Ze hebben een ronde of ovale vorm. De gemiddelde diameter is tussen 0,2 en 0,5 micrometer. Het peroxisoom wordt omgeven door een membraan. De ruimte binnen het membraan wordt de peroxisomale matrix genoemd. Het aantal peroxisomen verschilt per lichaamscel. In de levercellen bijvoorbeeld zijn er honderden peroxisomen, terwijl er in huidcellen maar tientallen peroxisomen zijn. De gemiddelde levensduur van peroxisomen ligt rond de twee dagen, maar verschilt per lichaamscel. In huidcellen is de levensduur ongeveer twee dagen. In de levercellen is dit korter. In het peroxisoom zit onder andere waterstofperoxide. Dat is een giftige stof. Door de aanwezigheid hiervan kan eerder slijtage in een peroxisoom ontstaan.

Het verschil tussen peroxisomen en andere organellen is dat het peroxisoom een extra dikke membraan heeft. De biochemische processen van het peroxisoom zijn afgescheiden van de rest van de cel door het dikke membraan van het peroxisoom.

1.2. BOUW PEROXISOOM

Een peroxisoom bevat minstens 63 proteïnen². Proteïnen zijn eiwitten. Ze kunnen in twee categorieën worden verdeeld: proteïnen die nodig zijn voor de opbouw van een peroxisoom en proteïnen die nodig zijn voor de functie ervan. Het peroxisoom bevat waterstofperoxide. Dat is een voorbeeld van een stof die het peroxisoom omzet met het enzym catalase.

¹ Prof. Dr. B.T. Poll-The en Prof. Dr. P.G. Barth, 'Van kleine dingen... over peroxisomen, onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis', De specialist aan het woord, UMC Magazine 1999, p. 1 [2]

² Benno Beukema, 'Stofwisselingsziekten - Een inleiding in de aangeboren stoornissen van de stofwisseling', Nederlandstalige website [3]

Catalase is een enzym dat betrokken is bij de functie van een peroxisoom. Catalase ga ik aantonen in het experiment van hoofdstuk 4. Over de afbraak van waterstofperoxide ga ik in dit werkstuk niet vertellen. Een ander voorbeeld van een afbraakproces in het peroxisoom is bèta-oxidatie. Over dit proces ga ik in hoofdstuk 3 verder.

Enzymen in het algemeen:

Enzymen zijn eiwitten. Ze bouwen stoffen chemisch op, of breken ze chemisch af³. In het spijsverteringskanaal breken de enzymen stoffen af tot kleinere stoffen, die kunnen worden opgenomen in onze lichaamscellen. Enzymen werken specifiek. Ze gaan een chemische reactie aan met een stof. Die stof wordt het substraat genoemd. De verbinding tussen enzym en substraat heet het enzym-substraatcomplex. Het substraat past in de holte van het enzym. Na deze verbinding, die maar kort duurt, is het substraatmolecuul in twee stukken verdeeld, en laat het los van het enzym. Het enzym komt onveranderd uit de reactie. Het kan opnieuw worden gebruikt voor dezelfde reactie.

Elk enzym heeft zijn eigen chemische reactie met één soort stof: het substraat. Het aantal omzettingen dat een enzym kan doen, dus de enzym snelheid, hangt af van de factoren temperatuur en zuurgraad. Bij de minimumtemperatuur werken de enzymen niet of heel langzaam. Hoe hoger de temperatuur, hoe sneller de enzymen gaan werken. Hoe sneller de enzymen gaan werken, hoe meer stoffen er kunnen worden afgebroken. Op een gegeven moment bereiken de enzymen een optimumtemperatuur. Hier zijn de meeste omzettingen per seconde. Wanneer de temperatuur hoger wordt, zijn er meer omzettingen per seconde. Dus de enzymen werken hier nog sneller. Maar bij het oplopen van de temperatuur gaat er ook al

³ Dr. Hugo W. Moser en Dr. Stephan Kemp, 'X-linked Adrenoleukodystrophy Database', Nederlandstalige website [1]

langzamerhand een aantal enzymen kapot. Bij de maximumtemperatuur zijn alle enzymen stuk. Enzymen hebben ook een optimum-zuurgraad.

Het peroxisoom bestaat zelf ook uit enzymen. Elk enzym heeft een eigen substraat, optimumtemperatuur en optimum-zuurgraad. Het peroxisoom bestaat dus uit proteïnen. Zowel membraan als matrix bevatten proteïnen. De proteïnen worden buiten het peroxisoom gemaakt. De taak van de membraanproteïnen is om tijdens de biogenese de matrixenzymen binnen te brengen. Biogenese is het biologisch proces waarbij organisch materiaal gevormd wordt, in dit geval het peroxisoom. Na de biogenese van het peroxisoom halen de membraanenzymen het substraat binnen. Een aantal voorbeelden van substraten van de peroxisomen zijn: zeer-lange-keten-vetzuren, phytaanzuur, plasmalogenen, pipecolinezuur, oxaalzuur, stoffen voor de opbouw van DHA-AA en de voorloper van cholzuur. Met de substraten, die het peroxisoom heeft, kan het peroxisoom drie dingen doen. Het peroxisoom kan stoffen opbouwen, afbreken en omzetten. In hoofdstuk 3 geef ik uitleg over drie van de net genoemde substraten, en wat een peroxisoom er mee doet.

1.3. PEROXINS

Een deel van de eiwitten, die het peroxisoom heeft, heten peroxins⁴. Ze worden gecodeerd door de PEX-genen in het DNA. Voor de benaming van peroxins gebruikt men PEX + getal. Er zijn veertien verschillende soorten peroxins in het menselijk lichaam bekend die een ziekte veroorzaken. Peroxins hebben individueel of in groepen een eigen taak. Groepen peroxins met dezelfde taak heten complexen. Eén van de taken

⁴ Merel S. Ebberink, 'Molecular and genetic characterization of peroxisome biogenesis disorders', proefschrift Universiteit van Amsterdam (2010), p. 122-123 [23]

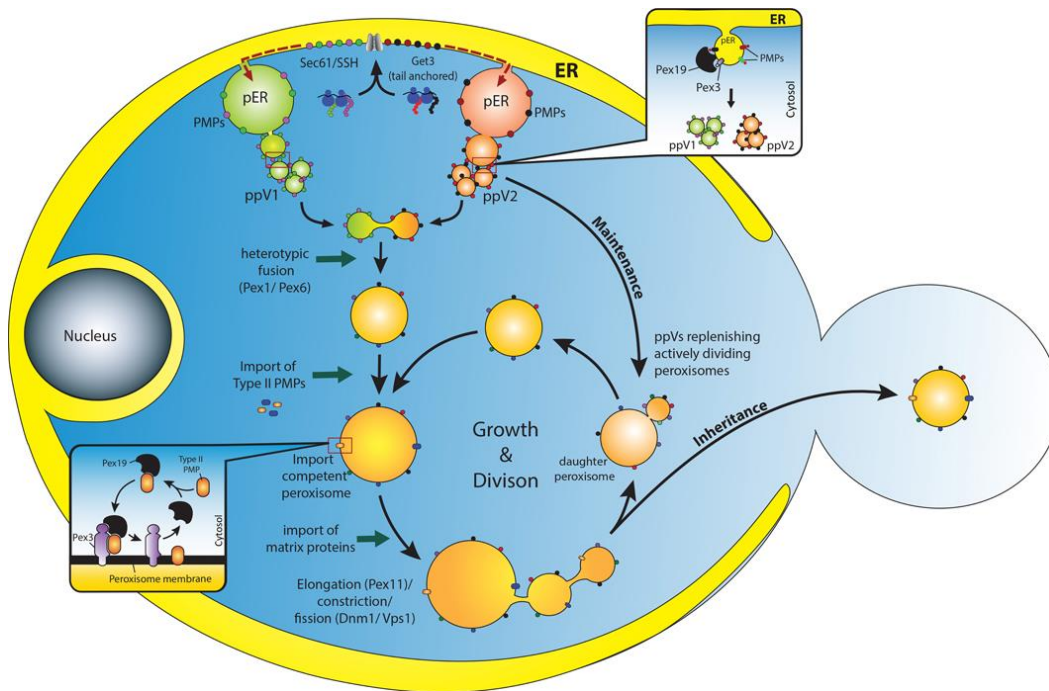
van zo'n complex is: zorgen voor de import van membraaneiwitten, die nodig zijn voor de opbouw van het peroxisoom. Een andere taak is dat ze zorgen voor het importeren van de matrixenzymen in het peroxisoom. Een derde taak van een complex van peroxins is de im- en export van het substraat.

1.4. BIOGENESE PEROXISOOM

Over de biogenese van het peroxisoom zijn er verschillende theorieën⁵. Er is veel discussie over hoe een peroxisoom precies ontstaat. Momenteel zijn er twee gangbare theorieën over het ontstaan van een peroxisoom.

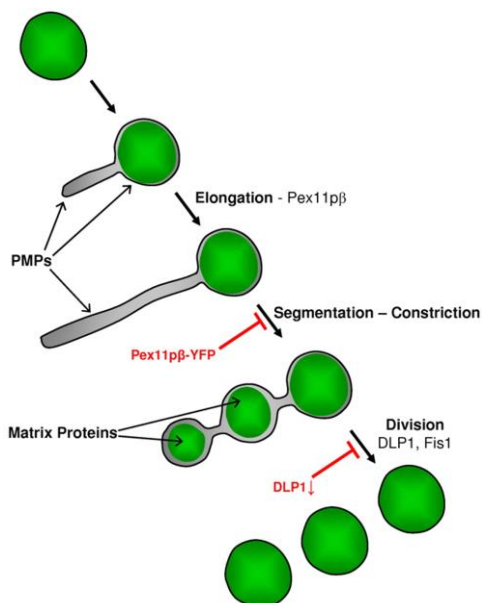
De eerste theorie: biogenese van het peroxisoom vanuit het organel Endoplasmatisch Reticulum (ook wel ER genoemd). Het begint met de vorming van het peroxisomale membraan. De membraanproteïnen worden geïmporteerd in het membraan. Dat gaat als volgt: de membraanproteïnen worden buiten het peroxisoom gemaakt. Sommige proteïnen worden ingebouwd in het peroxisoommembraan en andere gaan het peroxisoom binnen om vervolgens de matrixenzymen in te brengen. Deze theorie is te zien in figuur 1.

⁵ Drs. Kevin Berendse, onderzoeker Pediatrics Neurology / Genetic Metabolic Diseases, AMC Amsterdam, persoonlijke communicatie [4]



Figuur 1: Biogenese peroxisoom vanuit het Endoplasmatisch Reticulum.
Bron: van drs. Kevin Berendse [4]

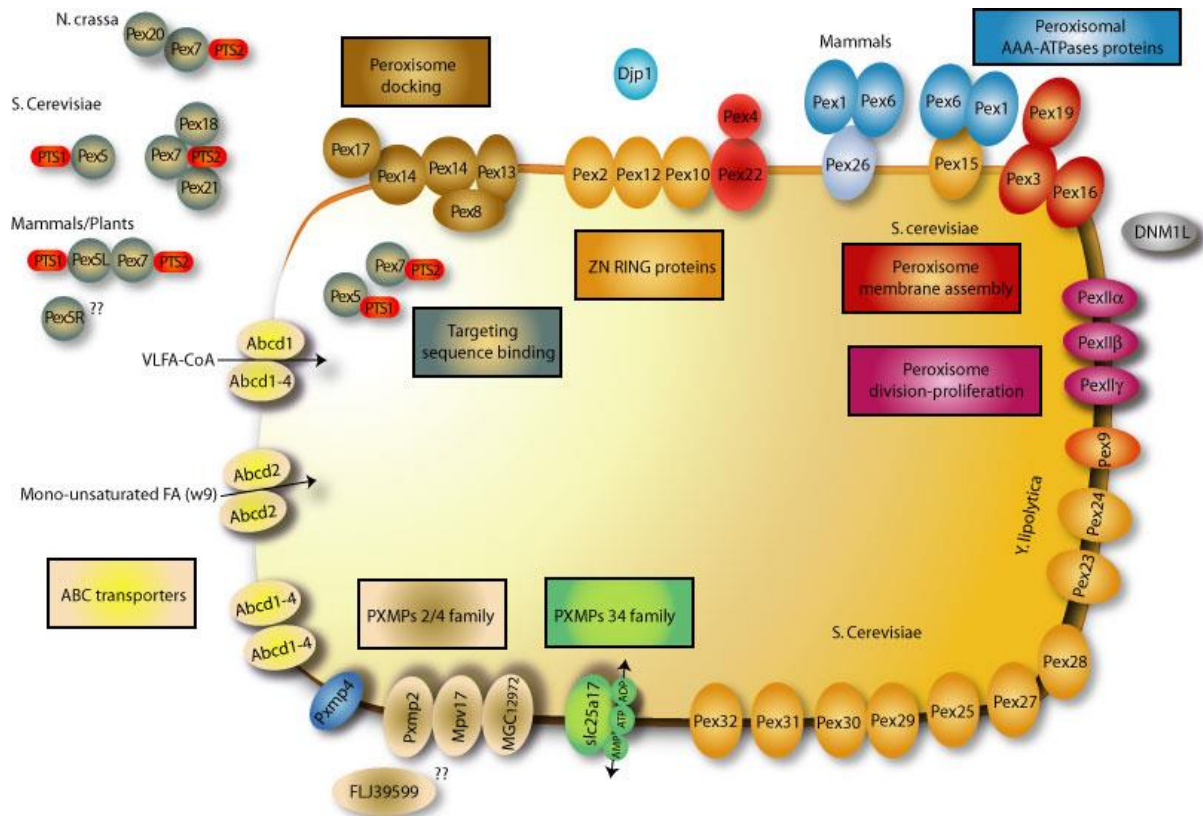
De tweede theorie: biogenese vanuit het peroxisoom zelf. Het peroxisoom bevat PEX 11 eiwit. PEX 11 zorgt (mede) voor de splitsing van het peroxisoom. Zo kunnen uit één peroxisoom door onder andere activiteit van PEX 11 twee peroxisomen ontstaan. Deze theorie is te zien in figuur 2.



Figuur 2: Biogenese met behulp van onder andere PEX 11.
Bron: van drs. Kevin Berendse [4]

De net ontstane peroxisomen zijn in principe lege organellen. Om te functioneren moeten ze gevuld worden met membraan- en matrixproteïnen. Hieronder ga ik vertellen hoe membraan- en matrixproteïnen, en het substraat van het peroxisoom, worden geïm- en geëxporteerd. Zoals ik in de vorige paragraaf al beschreef, zorgen peroxins voor import van membraan- en matrixproteïnen. In Figuur 3 is een overzicht gegeven van bijna alle proteïnen die in het membraan te vinden zijn.

Voor het importeren van celmembraanproteïnen is het complex PEX 3, PEX 16 en PEX 19 nodig. In het membraan, dat bestaat uit cytosol, zitten PEX 5 en PEX 7. PEX 5 herkent eiwitten, zoals catalase, met een PTS1 signaal. Een PTS1 signaal is een soort postcode om langs de controle van het peroxisoom te komen. De controleur heet ook wel de Receptor. Receptoren zorgen ervoor dat niet alle eiwitten het peroxisoom in kunnen gaan. Er zijn twee receptoren: Receptor 1 en Receptor 2. Er zijn twee Receptoren, omdat er twee PEX-eiwitten zijn die zorgen voor het transport van eiwitten. Ze worden ook wel PTS1 Receptor en PTS2 Receptor genoemd. Hier noem ik ze PTS1 signaal en PTS2 signaal. Wanneer een substraat aan een Receptor is gebonden, wordt het herkend door een PEX-eiwit. PEX 5 bindt zich met het eiwit met een PTS1 signaal, zodat het eiwit het peroxisoom binnen kan gaan. PEX 7 herkent eiwitten met een PTS2 signaal en bindt zich hiermee. Met het PTS2 signaal kan het eiwit via PEX 7 het peroxisoom in gaan. Met andere woorden: PEX 5 en PTS1 signaal zijn allebei stoffen die zorgen voor het transport van eiwitten in het peroxisoom, maar ze horen wel bij elkaar. Door de samenwerking tussen deze twee kunnen andere eiwitten het peroxisoom ingaan. Ook het duo PEX 7 en PTS2 signaal zorgen er dus voor dat andere eiwitten het peroxisoom in kunnen gaan.



Figuur 3: PEX-en en andere eiwitten van een peroxisoom
 Bron: PeroxisomeDB 2.0 [25], Peroxisomal pathways for Homo Sapiens

PEX 5 en PEX 7 binden zich hierna aan PEX 13 en PEX 14. Deze twee peroxins zitten in het membraan. PEX 2, PEX 10 en PEX 12 vormen samen een complex. Dit complex zorgt ervoor dat een eiwit over het membraan heen wordt gebracht. Tenslotte zorgt het complex PEX 1, PEX 6 en PEX 26 ervoor dat PEX 5 of PEX 7 weer terug wordt gebracht naar het cytosol. Zo begint de cyclus van het inbrengen van eiwit in het peroxisoom telkens weer opnieuw.

ZIEKTEBEELDEN

2.1. INLEIDING

Peroxisomen zijn belangrijke organellen⁶. Als er iets mis gaat in een peroxisoom, is er sprake van een peroxisomale ziekte. Er zijn verschillende peroxisomale ziektes, alle met ernstige verschijnselen. In het volgende hoofdstuk vertel ik wat er biochemisch in een peroxisoom mis gaat. In dit hoofdstuk vertel ik over ziektebeelden bij peroxisomale aandoeningen.

2.2. PEROXISOMALE ZIEKTES

Peroxisomale ziektes zijn erfelijk⁷. De vorming van de peroxisomen en de peroxisomale enzymen is gecodeerd in het DNA, in de vorm van genen. Er zijn veertien genen bekend die coderen voor de eiwitten die betrokken zijn bij de opbouw van het peroxisomale membraan, en die in geval van mutatie tot ziekte lijden. Dat zijn de PEX-genen (zie hoofdstuk 1). In die genen kunnen mutaties optreden. Mutaties zijn veranderingen in de DNA-code. Die mutaties in de PEX-genen zorgen ervoor dat de peroxisomen niet goed werken.

Er zijn twee soorten peroxisomale defecten. De eerste is dat een bepaald matrixenzym in het peroxisoom niet werkt. Dit heet peroxisomale enzymdeficiëntie. Deficiëntie betekent tekort. Het kan ook zijn dat de matrixenzymen het wel doen, maar dat de membraaneiwitten het niet doen. Dit wordt peroxisomaal biogenese defect (PBD) genoemd.

⁶Prof. Dr. B.T. Poll-The en Prof. Dr. P.G. Barth, 'van kleine dingen... over peroxisomen, onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis', De specialist aan het woord, UMC Magazine, 1999, blz 1 [2]

⁷Prof. Dr. B.T. Poll-The en Prof. Dr. P.G. Barth, 'van kleine dingen... over peroxisomen, onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis', De specialist aan het woord, UMC Magazine, 1999, blz 4 [2]

Een aantal voorbeelden van peroxisomale ziektes:

1. X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD)⁸. Dit is de meest voorkomende peroxisomale ziekte. Het is aan een X-chromosoom verbonden. In het begin ontwikkelen deze patiënten normaal. Later krijgen ze last van symptomen als problemen met horen en zien, verlammingen, epileptische aanvallen en dementie. Het is een voorbeeld van een peroxisomale enzymdeficiëntie.
2. Neonatale adrenoleukodystrofie⁹. Kinderen met deze ziekte hebben geen opvallend uiterlijk. Zij hebben kort na hun geboorte epileptische aanvallen. In het eerste levensjaar ontwikkelen ze zich normaal. Maar daarna gaan ze achteruit. Deze ziekte is een voorbeeld van een peroxisomaal biogenese defect.
3. Het infantiele Refsum syndroom⁴. Dit is een lichtere variant van het syndroom van Zellweger. Kinderen met deze ziekte zien er bijzonder uit. Zij hebben een hoog voorhoofd, en een grote fontanel. De fontanel is een deel van de schedel van jonge kinderen dat nog niet tot been is verhard. Ze hebben geen of kleine oorlellen en een vergrote lever. Zij blijven achter in geestelijke ontwikkeling. Ze hebben aangeboren netvliesafwijkingen. Daardoor zien deze kinderen slecht. Zij hebben ook een aandoening aan hun gehoorschenuwen. Daardoor horen ze slecht. De ontwikkeling van deze kinderen is veel beter dan de kinderen met het syndroom van Zellweger. Ze kunnen de puberteit bereiken, en ook wel volwassen worden. Deze

⁸ Dr. Hugo W. Moser en Dr. Stephan Kemp, 'X-linked Adrenoleukodystrophy Database', Nederlandstalige website [1]

⁹ Prof. Dr. B.T. Poll-The en Prof. Dr. P.G. Barth, 'van kleine dingen... over peroxisomen, onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis', De specialist aan het woord, UMC Magazine, 1999, blz 4 [2]

ziekte is een voorbeeld van een peroxisomaal biogenese defect.

4. Het syndroom van Zellweger¹⁰. Dit is de ernstigste peroxisomale ziekte. Deze kinderen zijn vanaf de geboorte heel zwak. Ze hebben leveraandoeningen waardoor ze vaak geel zien. Ze kunnen niet zien door aangeboren netvliesafwijkingen, net als patiënten met het syndroom van Refsum. Ook kunnen ze niet goed horen door beschadigingen aan de gehoorszenuwen. Ze hebben vaak epileptische aanvallen. Zij zien er in uiterlijk zo bijzonder uit dat een medicus ze direct zou herkennen, bijvoorbeeld aan het grote voorhoofd. Ze worden meestal niet ouder dan een jaar. Deze ziekte is een voorbeeld van een peroxisomaal biogenese defect.

Ik zit zelf in het Zellweger spectrum. Het verschil tussen Zellweger spectrum en het syndroom van Zellweger is dat het spectrum een verzameling van peroxisomale aandoeningen is. Syndroom is een ziekte waar men geen oorzaak voor weet (inmiddels is de oorzaak bekend, dus 'syndroom' is een historische benaming). Een syndroom is ook een aantal klinische symptomen dat bij een groep vergelijkbare patiënten voorkomt. Bij mij is de oorzaak dat het PEX 1-eiwit het niet doet.

Naast het zeer ernstige ziektebeeld bij het syndroom van Zellweger, bestaan er ook mildere varianten in het Zellweger spectrum, zoals ik. Bij mij is het genetisch defect aangetoond, ik heb een PEX1 mutatie. Dit is de meest voorkomende mutatie¹¹.

¹⁰ Prof. Dr. B.T. Poll-The en Prof. Dr. P.G. Barth, 'van kleine dingen... over peroxisomen, onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis', De specialist aan het woord, UMC Magazine, 1999, blz 4 [2]

¹¹ Merel S. Ebberink, Molecular and genetic characterization of peroxisome biogenesis disorders, proefschrift Universiteit van Amsterdam (2010), [23], hoofdstuk 2

Ik ben slechthorend en slechtziend, en ik heb dieet-aanpassingen¹².

Ik mag geen vetten van herkauwers, vissen en noten eten, want er zit fytaanzuur in. Fytaanzuur kan ik niet afbreken, hierdoor ontstaat ophoping van fytaanzuur. Ophoping van fytaanzuur kan leiden tot hart- en vaatziekten.

Ik moet de stof DHA-AA binnen krijgen via poeders¹³, omdat het peroxisoom geen DHA kan maken. DHA is belangrijk voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel en het netvlies. Echter, als ik alleen maar DHA binnen krijg, dan daalt automatisch de concentratie van AA. Dit is gebleken uit onderzoek. Om dat te compenseren zit er ook AA in de poeders.

Ik maak wel het tussenproduct van galzuren, maar kan het niet omzetten in het eindproduct¹². Mijn lichaam blijft ondertussen zelf het tussenproduct maken. Het tussenproduct is een giftig galzuur. Ik krijg nu galzuurcapsules om te voorkomen dat ik foute galzuren maak.

Fytaanzuur, DHA en galzuur zal ik in het volgende hoofdstuk als voorbeelden gebruiken voor de biochemische processen in een peroxisoom

¹² Drs. Kevin Berendse, onderzoeker Pediatrics Neurology / Genetic Metabolic Diseases, AMC Amsterdam, persoonlijke communicatie [4]

¹³ Drs. Kevin Berendse, onderzoeker Pediatrics Neurology / Genetic Metabolic Diseases, AMC Amsterdam, persoonlijke communicatie [4]

BIOCHEMIE PEROXISOOM

3.1. INLEIDING

In het peroxisoom vinden veel verschillende biochemische activiteiten plaats¹⁴. Alle biochemische activiteiten beschrijven is te veel en te ingewikkeld. Daarom concentreer ik mij hier op een paar voorbeelden. Het peroxisoom zorgt voor:

- een gedeeltelijke opbouw van DHA-AA.
- de afbraak van fytaanzuur.
- de omzetting van de voorloper van cholzuur

In dit hoofdstuk ga ik op de drie net genoemde voorbeelden dieper in.

3.2. DHA-AA OPBOUW

3.2.1. OMEGA 3-VETZUREN

DHA is een omega 3-vetzuur¹⁵. Omega 3-vetzuren zijn essentiële vetzuren, omdat het menselijk lichaam de omega 3-vetzuren niet zelf kan aanmaken. De afkorting DHA staat voor Docosa Hexaenoic Acid. In het Nederlands is het docosahexaeenzuur. DHA is een enkelvoudig onverzadigd vetzuur. Het is een lange-keten-vetzuur. Het komt onder andere voor in zeevoedsel, zoals vis, schaal- en schelpdieren¹⁶. Het menselijk lichaam kan DHA aanmaken uit het omega 3-vetzuur alfa-linoleenzuur (ALA)¹⁷. De omzetting van ALA is lastig; ongeveer 8% van ALA kan worden omgezet in EPA

¹⁴ Benno Beukema, 'Stofwisselingsziekten - Een inleiding in de aangeboren stoornissen van de stofwisseling', Nederlandstalige website [3]

¹⁵ Wikipedia, Docosahexaeenzuur [8]

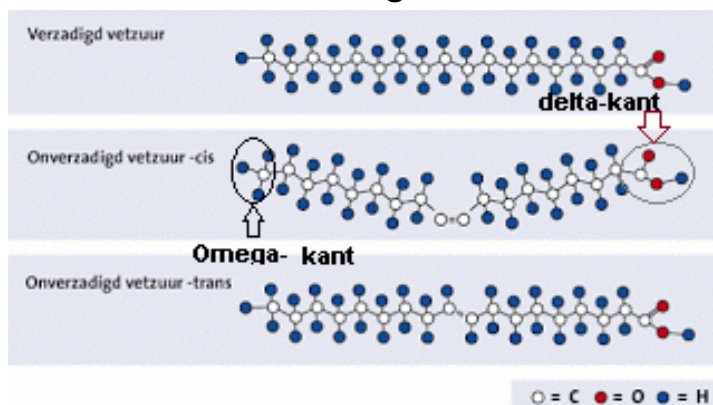
¹⁶ Voedingscentrum Encyclopedie-Omega 3 [14]

¹⁷ Wikipedia, Omega 3 fatty acids – list of omega 3 fatty acid [5]

(tussenproduct), en slechts 4% kan worden omgezet van EPA naar DHA¹⁸. DHA is een belangrijke stof voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Ook is het een belangrijke stof voor de ontwikkeling van het netvlies.

De elementen koolstof (C), waterstof (H) en zuurstof (O) komen voor in DHA en in andere omega-vetzuren. Vetzuren zijn ketens van koolwaterstoffen met een zuur gedeelte eraan.

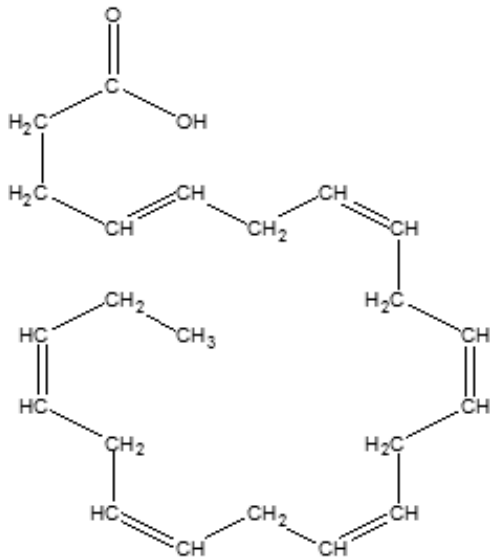
Koolwaterstof is een binding tussen koolstof en waterstof: C-H. Er zijn twee soorten bindingen tussen koolwaterstoffen: enkelvoudige bindingen en dubbele bindingen. Een enkelvoudige binding ziet er zo uit: C-C. Een dubbele binding ziet er zo uit: C=C. Stoffen met alleen enkelvoudige bindingen zijn verzadigde stoffen. Stoffen met één of meer dubbele bindingen zijn onverzadigde stoffen. De omega-vetzuren zijn onverzadigde stoffen met de eerste dubbele binding *n* aantal stappen vanaf de omega kant (zie figuur 4). Er zitten dus één of meer dubbele bindingen in die vetzuren.



Figuur 4: Algemene structuurformules voor verzadigde en onverzadigde vetzuren
Bron: Pure Voeding Blogspot [26], De chemische structuur van vet.

DHA bestaat uit 22 koolstofatomen, 32 waterstofatomen en twee zuurstofatomen. DHA kan ook worden opgeschreven als $C_{22}H_{32}O_2$. Dit wordt in de scheikunde een molecuulformule genoemd.

¹⁸ J.T. Brenna, 'Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man', *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 Mar;5(2):127-32 [24]



Figuur 5: Structuurformule DHA

Bron: Wetenschappelijk informatie over visolie [16]

Het 'zure' gedeelte van het DHA bevat één koolstofatoom, twee zuurstofatomen en één waterstofatoom. Dit heet een carbonylgroep: COOH. Deze kant van het vetzuur wordt de delta kant genoemd. De andere kant van het vetzuur (eindigt met CH₃) wordt de omega kant genoemd (zie figuur 5). DHA wordt ook op deze manier genoteerd: C22:6n-3. C22 staat voor het aantal koolstofatomen, 6 staat voor zes dubbele bindingen, en n-3 geeft aan dat het een omega 3-vetzuur is.

3.2.2. OMEGA 6-VETZUREN

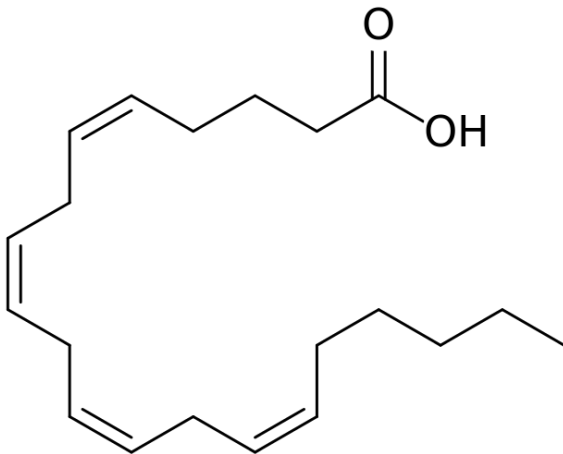
AA is een omega 6-vetzuur¹⁹. Omega 6-vetzuren zijn, net als omega-3 vetzuren, essentiële vetzuren. De afkorting AA staat voor Arachidonic Acid²⁰. In het Nederlands is het arachidonzuur. AA is een meervoudig onverzadigd vetzuur. Het komt voor in dierlijke vetten en plantaardige producten. Het wordt in het menselijk lichaam gevormd uit linolzuur en gamma-linoleenzuur²¹.

¹⁹ Wikipedia, Arachidonzuur [9]

²⁰ Wikipedia, Omega 6 fatty acids – list of omega 6 fatty acid [6]

²¹ Voedingcentrum Encyclopedie- Omega-6 [13]

AA bestaat uit 20 koolstofatomen, 32 waterstofatomen en 2 zuurstofatomen. De molecuulformule van AA is $C_{20}H_{32}O_2$. Het bestaat, net als DHA, uit een keten van koolstofatomen met daaraan verbonden waterstofatomen.



Figuur 6: Structuurformule AA

Bron: Wikipedia, Omega 6 fatty acids [6]

AA heeft, net als DHA, een 'zuur' gedeelte dat bestaat uit één koolstofatoom, twee zuurstofatomen en één waterstofatoom: COOH. De andere notatie voor AA is $C_{20:4n-6}$. Het heeft vier dubbele bindingen. n-6 geeft aan dat het een omega 6-vetzuur is.

3.2.3. SYNTHESE

Het peroxisoom zorgt voor de gedeeltelijke opbouw van DHA-AA²². Een ander woord voor opbouw is synthese. Het merendeel van de synthese van vetzuren wordt gedaan in het cytoplasma. In het cytoplasma worden vetzuren gemaakt met een keten tot 16 koolstofatomen²³. Daarna nemen andere enzymsystemen, zoals die in het peroxisoom en het ER, het over.

²² Prof. Dr. B.T. Poll-The en Prof. Dr. P.G. Barth, 'van kleine dingen... over peroxisomen, onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis', De specialist aan het woord, UMC Magazine, 1999, blz 3 [2]

²³ Lubert Stryer, 'Biochemistry', Freeman New York 1988, H20: fatty acid metabolism) [17]

Synthese DHA:

De stof alfa-linoleenzuur krijgt in het ER een dubbele binding erbij²⁴. Dat heet $\Delta 6$ -desaturatie. $\Delta 6$ -desaturatie wil zeggen dat er op de zesde plaats vanaf de delta kant een enkelvoudige binding verandert in een dubbele binding²⁵. Hierna moet er $\Delta 5$ -desaturatie plaatsvinden. Echter, er kunnen geen twee dubbele koolstofbindingen naast elkaar voorkomen. Daarom wordt het vetzuur eerst twee koolstofatomen langer gemaakt aan de delta-kant. Deze verlenging wordt elongatie genoemd. Na deze elongatie wordt er $\Delta 5$ -desaturatie toegepast. Dat is bijna hetzelfde als $\Delta 6$ -desaturatie, maar dan op de vijfde plaats vanaf de delta-kant. Vervolgens vindt er nog twee keer elongatie plaats, waarna er opnieuw een dubbele binding wordt toegevoegd door $\Delta 6$ -desaturatie. Om uiteindelijk de stof DHA te maken, moeten er in het peroxisoom nog twee koolstofatomen worden afgeknipt. Dat gebeurt door bèta-oxidatie aan de delta-kant. Hierbij worden twee enkele binding losgeknipt. Deze laatste stap kan alleen in het peroxisoom plaatsvinden.

Synthese AA:

De stof linoleenzuur krijgt in het ER middels $\Delta 6$ -desaturatie een dubbele binding erbij. Vervolgens vindt ook hier aan de delta-kant elongatie met twee koolstofatomen plaats. Na deze verlenging wordt er $\Delta 5$ -desaturatie toegepast.

Op de volgende bladzijde is de synthese van DHA-AA schematisch weergegeven:

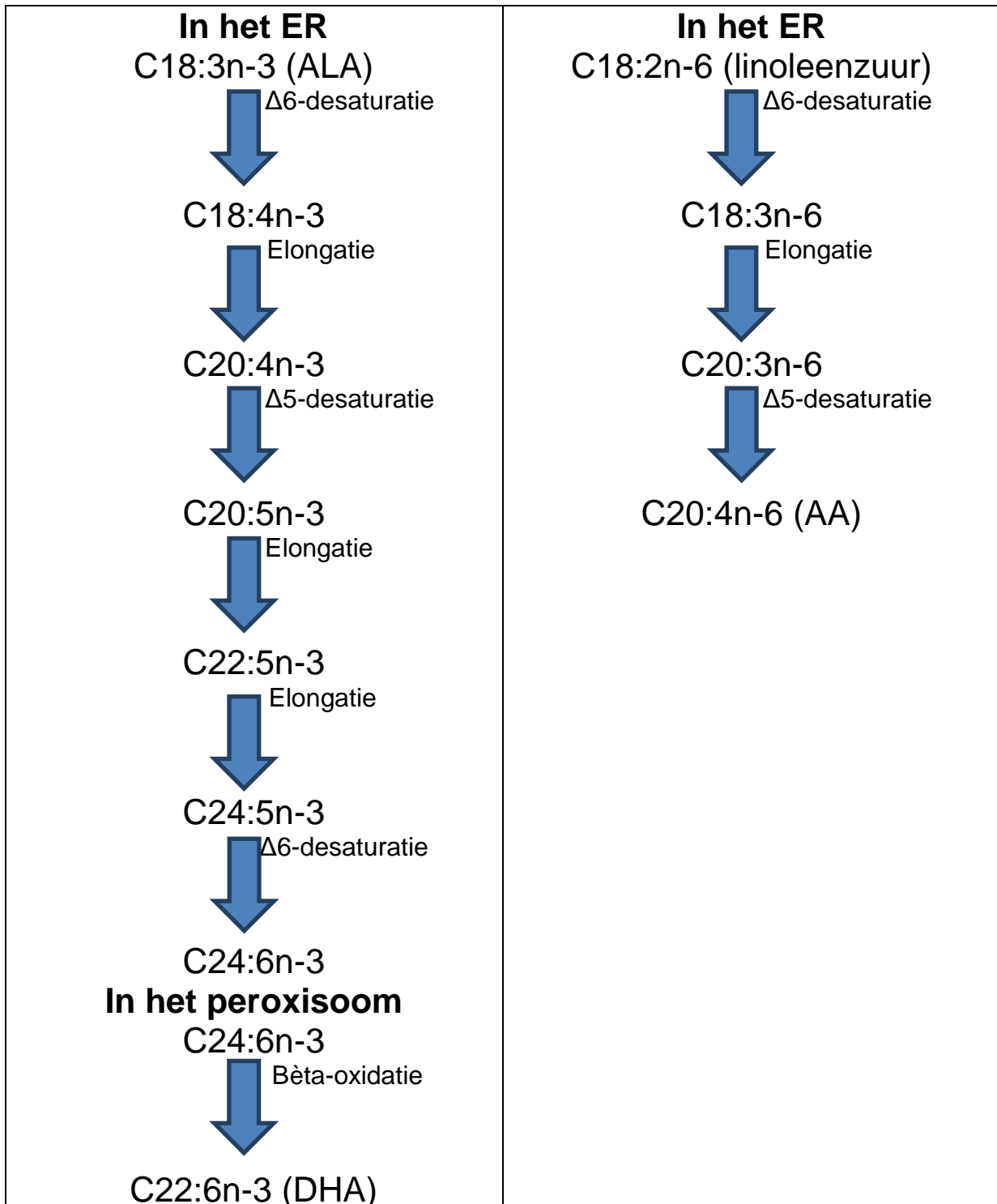
²⁴ Sacha Ferdinandusse, Simone Denis, Petra A. W. Mooijer, Zhongyi Zhang, Janardan K. Reddy, Arthur A. Spector, and Ronald J. A. Wanders, 'Identification of the peroxisomal β -oxidation enzymes involved in the biosynthesis of docosahexaenoic acid', *Journal of Lipid Research*, Volume 42 (2001) 1987- 1995 [20]

²⁵ Wikipedia, Desaturase [12]

Synthese DHA-AA

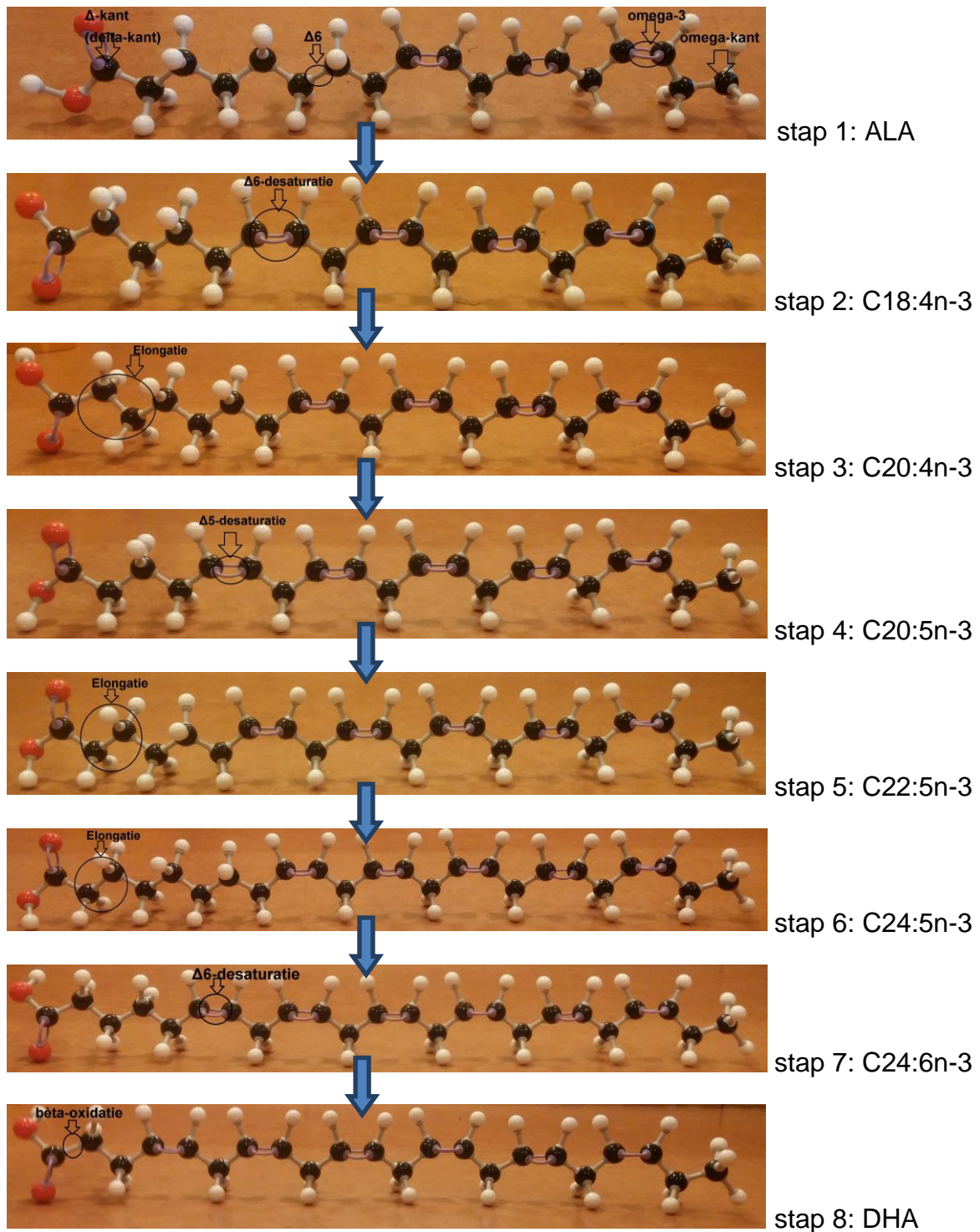
Synthese DHA

Synthese AA



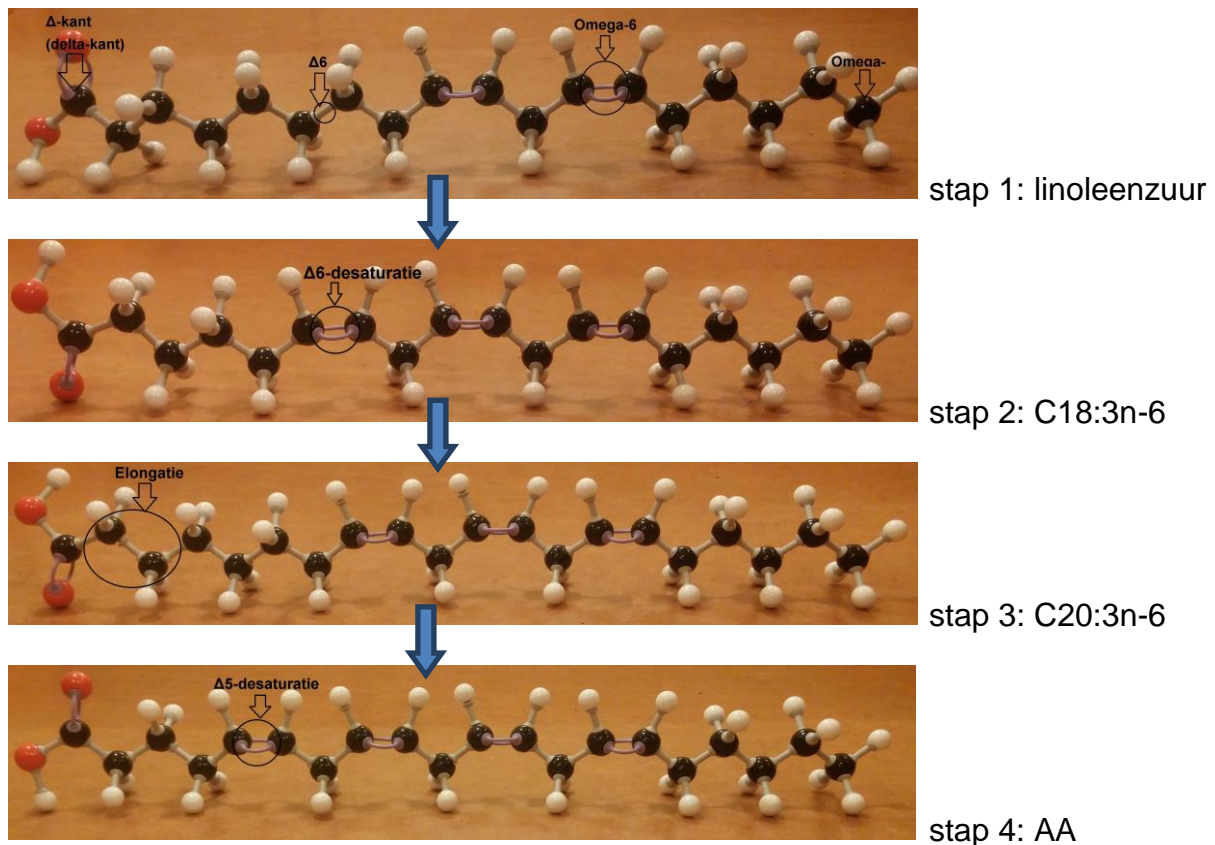
Tabel 1: Synthese DHA-AA (Tabel overgenomen van referentie [15])

Synthese DHA:



Figuur 7: Synthese DHA in molecuulmodel weergave
Bron: Karlijn Elias

Synthese AA:



Figuur 8: Synthese AA in molecuulmodel weergave
Bron: Karlijn Elias

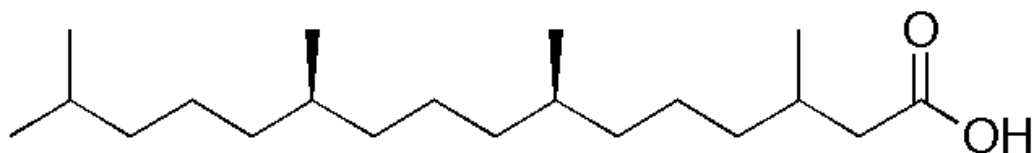
Het peroxisoom heeft dus bij de synthese van DHA-AA een belangrijke functie bij het maken van de stof DHA.

3.3. FYTAANZUUR AFBRAAK

3.3.1. BESCHRIJVING

Fytaanzuur is een vertakt vetzuur²⁶. Het komt vooral voor in visproducten, noten en producten van herkauwers. Het bestaat uit 20 koolstofatomen, 40 waterstofatomen en 2 zuurstofatomen. De molecuulformule van fytaanzuur is $C_{20}H_{40}O_2$. Fytaanzuur heeft een keten van 16 koolstofatomen met 4 methylgroepen als vertakkingen. Methyl heeft als molecuulformule CH_3 .

²⁶ Wikipedia, Fytaanzuur [10]



Figuur 9: Structuurformule fytaanzuur

Bron: Wikipedia, Phytanic acid [7]

Door de vele methyl-vertakkingen is het moeilijk om fytaanzuur af te breken in het mitochondrium. Daarom wordt fytaanzuur in het peroxisoom afgebroken door middel van alfa- en bèta-oxidatie.

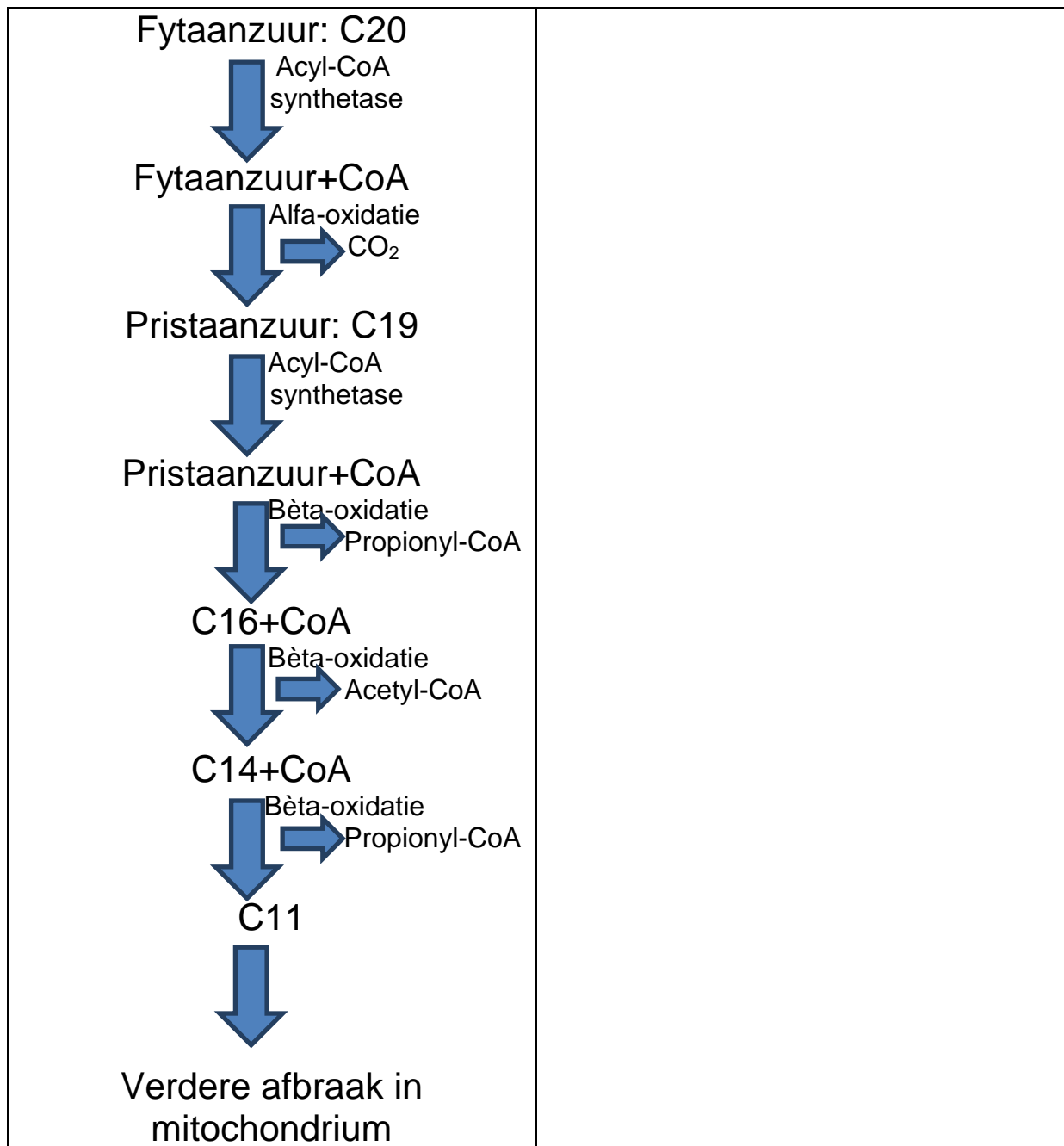
3.3.2. AFBRAAK FYTAANZUUR

Bij de afbraak van fytaanzuur wordt het zuur met behulp van een enzym, acyl-CoA synthetase (Coënzym A, kortweg acyl-CoA) geactiveerd²⁷. In figuur 10 is het met een groen atoom aangegeven, maar in het echt is het groot molecuul. Daarna wordt er alfa-oxidatie toegepast. Alfa-oxidatie is het proces waarbij vetzuren door een oxidatieve decarboxylatie met 1 koolstofatoom verkort worden. Hierbij komt koolstofdioxide (CO₂) en pristaanzuur (met onder andere 19 koolstofatomen) vrij. Pristaanzuur heeft één koolstofatoom minder dan fytaanzuur en voor de rest heeft pristaanzuur dezelfde formule als fytaanzuur. Pristaanzuur wordt ook geactiveerd door acyl-CoA. Daarna wordt er vier keer bèta-oxidatie uitgevoerd. Bij de bèta-oxidatie worden er soms 3 koolstofatomen weggehaald. Hierbij ontstaat propionyl-CoA. Soms worden er bij de bèta-oxidatie 2 koolstofatomen weggehaald. Hierbij ontstaat acetyl-CoA. Door het ontstaan van acetyl-CoA komt er acyl-CoA vrij. Dit kan worden omgezet in energie in de citroenzuurcyclus.²⁸

²⁷ Ronald J.A. Wanders, Jasper Komen, and Sacha Ferdinandusse, 'Phytanic acid metabolism in health and disease', *Biochimica et Biophysica Acta*. 1811 (2011) 498–507 [21]

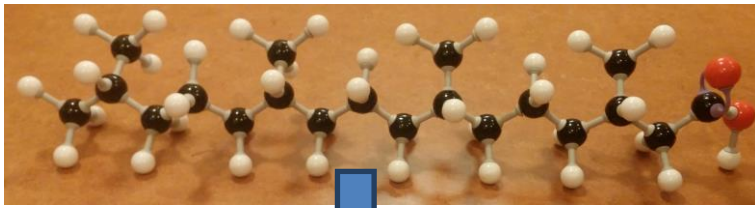
²⁸ Lubert Stryer, 'Biochemistry', Freeman New York 1988, H20: fatty acid metabolism [17]

Schematische weergave afbraak fytaanzuur:

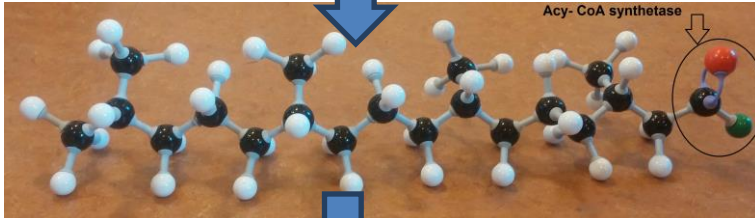


Tabel 2: Afbraak fytaanzuur

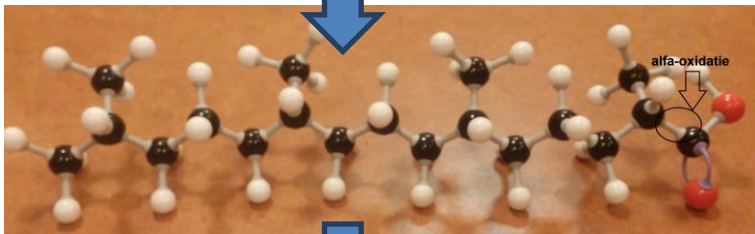
Afbraak fytaanzuur:



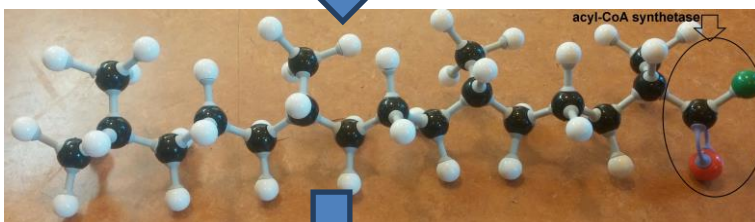
stap 1: fytaanzuur



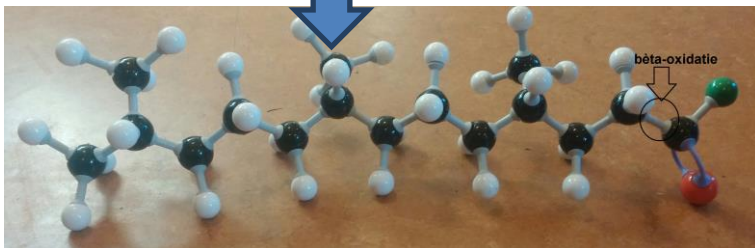
stap 2: fytaanzuur



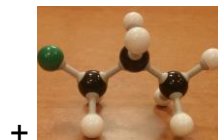
stap 3: pristaanzuur



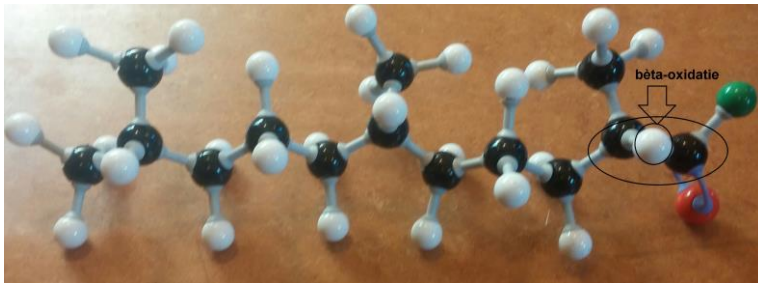
stap 4: pristaanzuur



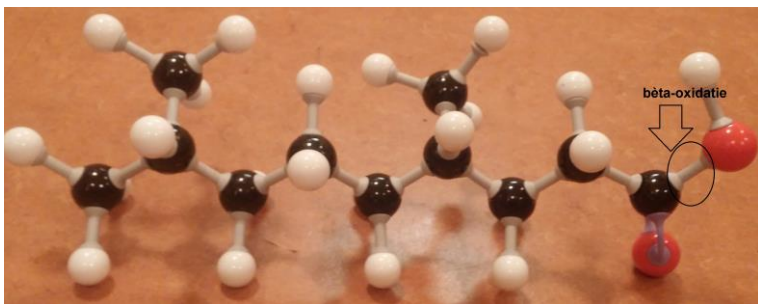
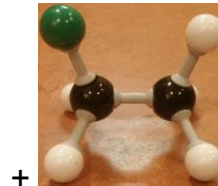
stap 5: C16 + CoA



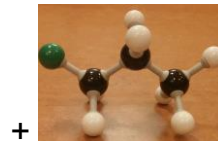
Zie de volgende stappen op de volgende bladzijde



stap 6: C14 + CoA



stap 7: C11



Verdere afbraak in de mitochondrium

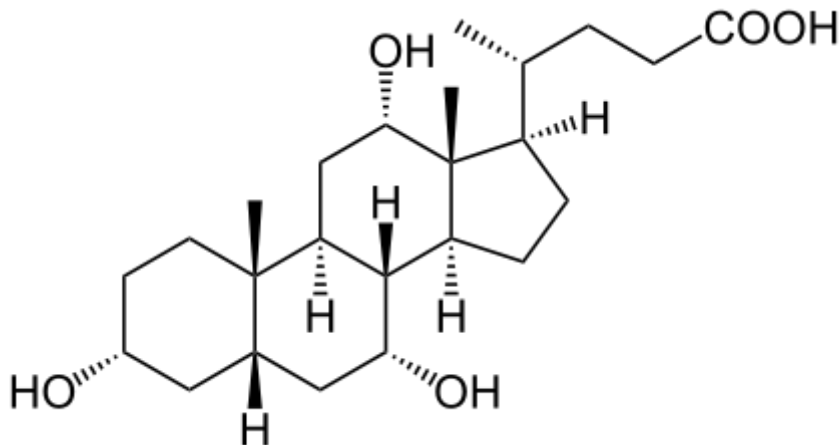
figuur 10: Afbraak fytaanzuur in molecuulmodel weergave

Bron: Karlijn Elias

3.4. CHOLZUUR OMZETTING

3.4.1. BESCHRIJVING

Cholzuur is een primair galzuur²⁹. Galzuren zijn stoffen die een belangrijke rol hebben bij het emulgeren van in water onoplosbare voedingsstoffen, bijvoorbeeld vet. De molecuulformule van cholzuur is $C_{24}H_{40}O_5$ ³⁰.



Figuur 11: Structuurformule cholzuur

Bron: Wikipedia, Cholic acid [27]

3.4.2. OMZETTING CHOLZUUR

Het peroxisoom zet de stof THCA (met onder andere 27 koolstofatomen) om in cholzuur³¹. De Engelse naam van THCA is TriHydroxy-Cholestanic Acid.

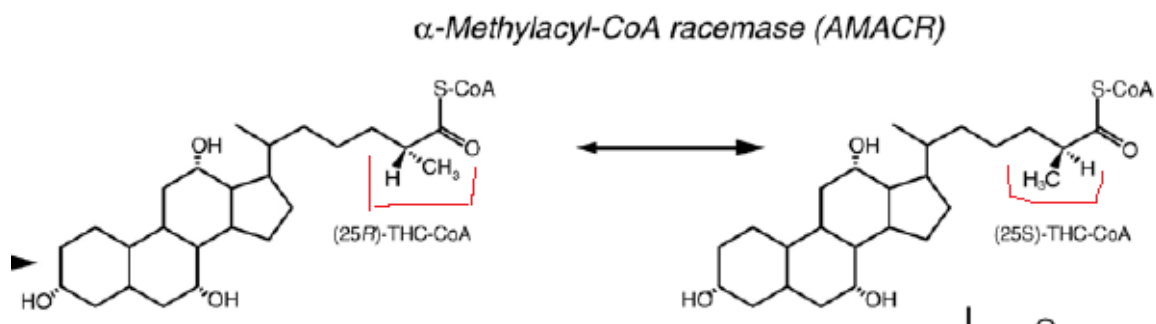
In de lever wordt cholesterol in 5 stappen omgezet in THCA. THCA wordt daarna het peroxisoom in getransporteerd om omgezet te kunnen worden in cholzuur. THCA wordt daar geactiveerd door CoA. THCA heeft, ook na deze activatie, de verkeerde isomerische vorm. Isomeren zijn stoffen met dezelfde moleculen, maar één van de bindingen is gespiegeld. Dit wordt ook stereo-isomeer genoemd. Het enzym racemase zorgt voor

²⁹ Instituut voor Permanente Studie voor apothekers, Farmamozaïek – Cholzuur, Nederlandstalige website [18]

³⁰ A.P.N. Franchinont, 'Koolstof en Hare Verbindingen: Leiddraad bij de studie der soo gename organische chemie', Leiden, 1878 1e druk [19]

³¹ Sacha Ferdinandusse and Sander M. Houten, 'Peroxisomes and bile acid biosynthesis', Biochimica et Biophysica Acta, 1763 (2006) 1427–1440 [22]

de omzetting van de 25^e koolstofbinding in THCA van de R-vorm naar de S-vorm. De R- en de S-vorm zijn stereo-isomeren van THCA. In figuur 12 is de omzetting te zien. Let op: met rood aangegeven gebied daar veranderen de H-atoom en de methylgroep van plek. Der zwarte driehoek betekent dat het molecuul op de groep boven het vlak uit steekt. De gestippelde driehoek betekent dat het molecuul op de groep naar achteren uit steekt. Deze zelfde notatie is ook te zien bij de molecuul fytaanzuur in figuur 9.

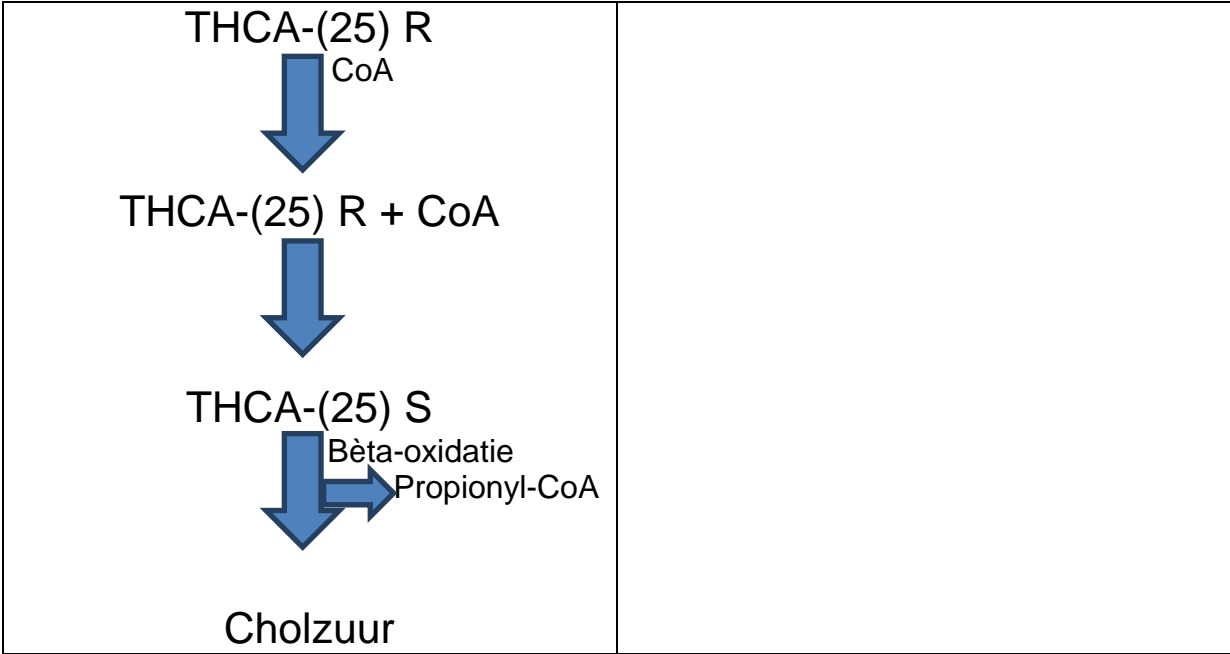


Figuur 12: Omzetting van R-vorm van THCA (structuurformule links) tot S-vorm THCA (structuurformule rechts)

Bron: Sacha Ferdinandusse and Sander M. Houten, 'Peroxisomes and bile acid biosynthesis', *Biochimica et Biophysica Acta*, 1763 (2006) 1427–1440 [22]

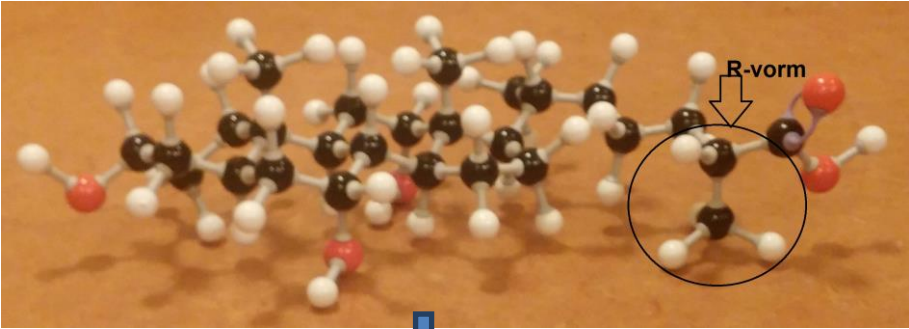
Daarna wordt er bèta-oxidatie toegepast. Van C27 naar C24. Dus van THCA naar cholzuur. Hierbij komt propionyl-CoA vrij.

Omzetting cholzuur

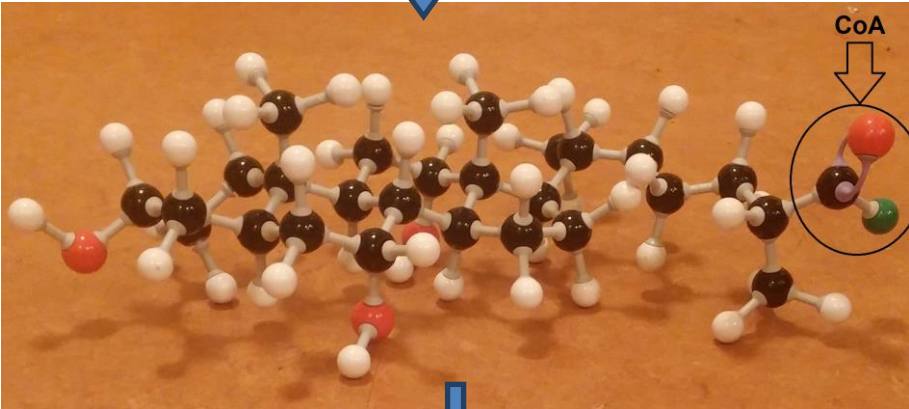


Tabel 3: Omzetting cholzuur

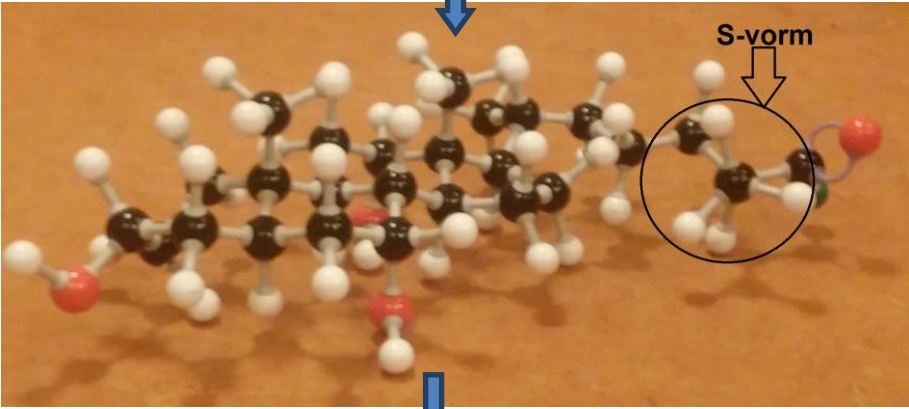
Omzetting cholzuur:



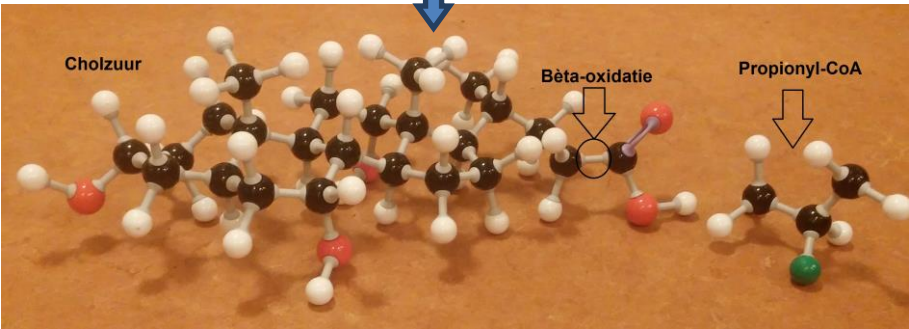
stap 1: THCA-R



stap 2: THCA-R+



stap 3: THCA-S+



stap 4: Cholzuur+
propionyl

Figuur 13: Omzetting cholzuur in molecuulmodel weergave
Bron: Karlijn Elias

3.5. WAAROM DEZE DRIE ACTIVITEITEN?

Binnen een peroxisoom vinden veel biochemische activiteiten plaats³². Ik heb ervoor gekozen om er maar drie uit te werken. Dit zijn mijn redenen:

Ten eerste denk ik dat het te veel en te ingewikkeld wordt om alle activiteiten uit te leggen in een profielwerkstuk. Dan was mijn werkstuk nog dikker geworden. Een andere voorbeeld van synthese had kunnen zijn: de vorming van plasmalogenen. Een ander voorbeeld van afbraak is de afbraak van pipecolinezuur. Een ander voorbeeld van bijproducten is de productie van oxaalzuur.

Ten tweede zijn fytaanzuur, cholzuur en DHA de aanpassingen in mijn eigen dieet.

Ten slotte: bij defecten in het peroxisoom kan er in drie processen iets mis gaan:

1. Synthese
2. Afbraak
3. Omzetting

Als één van deze drie mis gaat, is er een peroxisomale ziekte. Deze waren beschreven in hoofdstuk 2. Ik heb van alle drie de processen een voorbeeld gegeven.

Dus om antwoord te geven op de vraag 'Waarom deze drie activiteiten?':

Het peroxisoom heeft veel te veel en te ingewikkelde activiteiten. Ook zijn de drie stoffen die ik in dit hoofdstuk heb uitgewerkt mijn dieetaanpassingen. Daarnaast kan in het peroxisoom iets misgaan bij synthese van stoffen, afbraak van stoffen en omzettingen van voorlopers van bepaalde stoffen.

³² Merel S. Ebberink, 'Molecular and genetic characterization of peroxisome biogenesis disorders', proefschrift Universiteit van Amsterdam (2010) [23]

AANTONING WERKING

PEROXISOOM

(PRAKTISCHE OPDRACHT)

4.1. INLEIDING

Op 17 oktober 2014 ben ik naar een laboratorium in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam geweest, om samen met onderzoeker drs. Kevin Berendse een proef te doen. Mijn onderzoeksvraag was: 'Hoe toon je aan dat de peroxisomen nog werken?'. Deze vraag heb ik beantwoord door middel van een proef. In de bijlage staat het volledige biochemische onderzoeksverslag. In dit hoofdstuk bespreek ik de onderzoeksresultaten en de conclusie.

4.2. PROEF

Ik heb samen met onderzoeker Berendse gekeken hoe de werking van een peroxisoom aangetoond kan worden.

Ter voorbereiding had Kevin Berendse huidcellen opgekweekt van een gezond persoon en van een persoon met een PEX 1 mutatie.

In hoofdstuk 1 heb ik verteld dat de enzymen en eiwitten in twee groepen verdeeld kunnen worden. Groep 1: enzymen en eiwitten die zorgen voor de opbouw van een peroxisoom. Groep 2: enzymen en eiwitten die zorgen voor de functie van een peroxisoom.

Aantoning functie peroxisoom:

Om de functie van het peroxisoom aan te tonen, is aan de opgekweekte cellen het enzym catalase toegevoegd. Zoals ik beschreef in hoofdstuk 1 heeft catalase een functie in het peroxisoom bij het omzetten van waterstofperoxide. In de gezonde huidcellen wordt catalase het peroxisoom in getransporteerd. Door kleuring van het preparaat is onder een immunofluorescentie microscoop te zien dat de peroxisomen het catalase hebben opgenomen. In de huidcellen met een PEX 1 mutatie kan catalase het membraan van het peroxisoom niet passeren. Catalase kan het peroxisoom niet in, en bij kleuring worden de peroxisomen niet zichtbaar, maar kleurt het cytosol wel aan.

Opbouw peroxisoom

Om de aanwezigheid van peroxisomen aan te tonen, kan je een eiwit inbrengen dat nodig is voor de opbouw van het peroxisomaal membraan. Dit eiwit heet PMP70³³. Het wordt gebonden aan het eiwitcomplex PEX 3, PEX 16 en PEX 19. In gezonde huidcellen wordt het eiwit ingebouwd in het peroxisomaal membraan. Na kleuring zijn de peroxisomen volop zichtbaar onder de immunofluorescentie microscoop. Bij cellen met een PEX 1 mutatie wordt het eiwit PMP70 ook ingebouwd. Er is immers geen mutatie in het complex PEX 3, PEX 16 en PEX 19. Na kleuring zijn ook hier de peroxisomen zichtbaar onder de microscoop. De peroxisomen zijn wel aanwezig, maar het zijn er aanzienlijk minder dan bij een gezond persoon.

³³ Drs. Kevin Berendse, onderzoeker Pediatrics Neurology / Genetic Metabolic Diseases, AMC Amsterdam, persoonlijke communicatie [4]

4.3. RESULTATEN EN CONCLUSIE

Zoals blijkt uit de vorige paragraaf: met PMP70 toon je aan dat er peroxisomen zijn.

Met catalase toon je aan dat het peroxisoom werkt. Voor het transport van catalase is het transporteiwit PEX 5 nodig. PEX 5 verlaat het peroxisoom door binding met een eiwit complex in het membraan (PEX 1, PEX 6 en PEX 26). PEX 5 vervoert catalase het peroxisoom in door binding met een ander eiwit complex in het membraan (PEX 2, PEX 10 en PEX 12). Door een defect in één van de PEX-eiwitten in het membraan kan PEX 5 zijn werk niet doen.

Als PEX 5 zijn werk niet kan doen, dan kan catalase het peroxisoom niet in vervoerd worden. Met catalase toon je dus aan dat het peroxisoom nog werkt. De transportfunctie van het membraan doet het nog.

Bij een gezond persoon waren zowel bij catalase als bij PMP70 de peroxisomen zichtbaar. Bij een persoon met een PEX 1 mutatie waren de peroxisomen niet zichtbaar met het enzym catalase. De transportfunctie doet dus niet. De peroxisomen waren wel zichtbaar bij het eiwit PMP70. De peroxisomen worden dus nog wel opgebouwd.

De immunofluorescentie microscoop was gekoppeld aan een computer zodat ik de cellen ook kon zien. We konden ook foto's maken en opslaan. Hieronder is de tabel van de resultaten te zien. De foto's van de huidcellen zijn op de volgende bladzijde te zien.

| | <i>Catalase</i> | <i>PMP70</i> |
|------------------------------|--|--|
| <i>Gezonde huidcel</i> | <i>Peroxisomen zichtbaar (Foto 2)</i> | <i>Peroxisomen zichtbaar (Foto 4)</i> |
| <i>PEX 1 mutatie huidcel</i> | <i>Peroxisomen niet zichtbaar (Foto 1)</i> | <i>Peroxisomen zichtbaar, maar minder in aantal (Foto 3)</i> |

Tabel 4: Resultaten proef

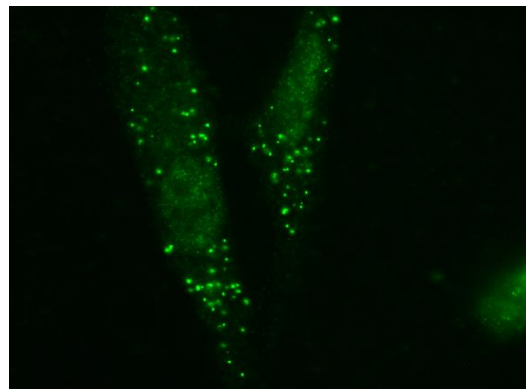
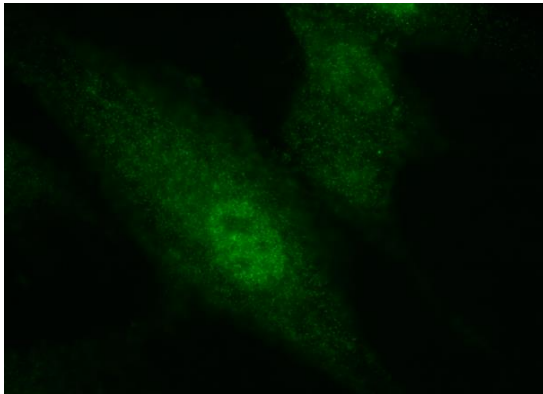


Foto 1: PEX 1 mutatie peroxisoom met catalase *Foto 3: PEX 1 mutatie peroxisoom met PMP70*

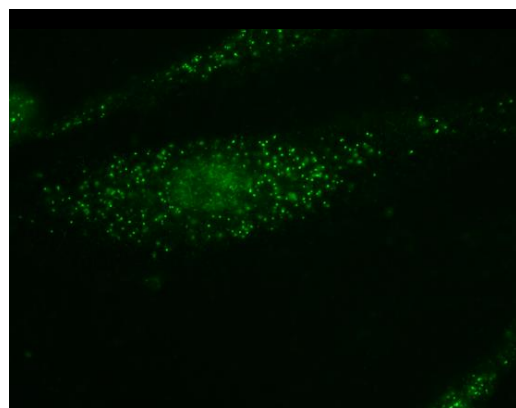
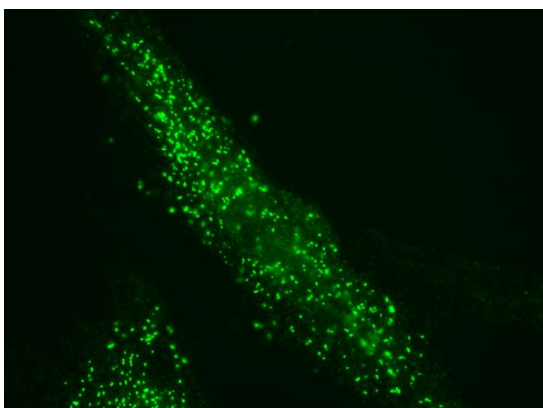


Foto 2: Gezond peroxisoom met catalase

Foto 4: Gezond peroxisoom met PMP70

Uitleg foto's en tabel:

Op foto 1 zijn twee groene, vage ovalen zichtbaar; dat zijn de omtrekken van twee huidcellen. In de onderste cel is er een felle cirkel zichtbaar; dat is de celkern. Op foto 2 zijn er in de ovalen veel felle groene spikkels zichtbaar; dat zijn de peroxisomen. Catalase is in deze peroxisomen actief. Op foto 3 zijn er kleine groene spikkels, dat zijn de peroxisomen met

ingebouwd PMP70. Op foto 4 zijn er duidelijk veel meer peroxisomen aanwezig met ingebouwd PMP70.

Hieruit kan de conclusie getrokken worden dat de persoon met een PEX 1 mutatie wel peroxisomen heeft, maar ze werken niet. Ook zijn er minder peroxisomen dan bij een gezond persoon.

Antwoord op de onderzoeksvraag 'Hoe toon je aan dat de peroxisomen nog werken?':

Door een enzym in te brengen dat een functie heeft in het peroxisoom, kun je aantonen dat ze werken. Met eiwit dat een functie heeft in de opbouw van het peroxisoom, kun je de aanwezigheid van peroxisomen aantonen.

CONCLUSIE

• INLEIDING

In dit werkstuk heb ik vooral gezocht naar antwoord op de vraag:

Wat zijn de biochemische effecten van peroxisomen?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, heb ik vier deelvragen gemaakt:

1. Wat zijn peroxisomen?
2. Wat is het ziektebeeld?
3. Wat zijn de biochemische activiteiten van de peroxisomen?
4. Hoe toon je aan dat de peroxisomen nog werken?

5.2. DEELVRAGEN

5.2.1. DEELVRAAG 1: WAT ZIJN PEROXISOMEN?

Peroxisomen zijn organellen die een belangrijk functie hebben bij opbouw, afbraak en omzetting van lange-keten-vetzuren.

5.2.2. DEELVRAAG 2: WAT IS HET ZIEKTEBEELD?

Er zijn verschillende peroxisomale defecten. Ziektebeelden zijn per defect verschillend. Maar voor allemaal geldt dat ze leiden tot ernstige invaliditeit en/of vroegtijdig overlijden.

Gemeenschappelijke problemen hebben te maken met zintuigen en zenuwstelsel.

5.2.3. DEELVRAAG 3: WAT ZIJN DE BIOCHEMISCHE ACTIVITEITEN VAN DE PEROXISOMEN?

1. Peroxisomen breken lange-keten-vetzuren af door alfa- en bèta-oxidatie. Fytaan zuur, bijvoorbeeld, wordt door middel van een keten van activering, alfa-oxidatie en herhaalde bèta-

oxidaties omgezet in acyl-CoA en een kortere vetzuurketen. Deze stoffen worden respectievelijk in de citroenzuurcyclus en de mitochondriën verder omgezet.

2. Peroxisomen bouwen lange-keten-vetzuren op door middel van bèta-oxidatie. Een voorbeeld hiervan is DHA. De vorming hiervan begint in het ER. In het peroxisoom wordt de voorloper verkort door bèta-oxidatie zodat er DHA ontstaat.

3. Peroxisomen zetten lange-keten-vetzuren om door middel van bèta-oxidatie. Cholesterol wordt in de lever via een aantal stappen omgezet in THCA. THCA is een giftige voorloper van cholzuur. Het peroxisoom zet THCA door middel van bèta-oxidatie om in het voor het lichaam bruikbare cholzuur.

5.2.4. DEELVRAAG 4: HOE TOON JE AAN DAT DE PEROXISOMEN NOG WERKEN?

Er zijn eiwitten nodig voor de opbouw van het peroxisoom en er zijn eiwitten nodig voor het functioneren van een peroxisoom.

Je kunt een enzym inbrengen dat een functie heeft in het peroxisoom om aan te tonen dat ze werken. Met eiwit dat nodig is voor de opbouw van het peroxisoom, kun je aantonen dat de peroxisomen aanwezig zijn.

Door in beide gevallen een kleurstof toe te voegen, en met de fluorescentie microscoop naar het verschil in beelden te kijken, kun je de peroxisomen en de werking ervan zichtbaar maken.

5.3. HOOFDONDERZOEKSVRAAG: WAT ZIJN DE BIOCHEMISCHE EFFECTEN VAN PEROXISOMEN?

Door opbouw van lange-keten-vetzuren in het peroxisoom, maken peroxisomen stoffen die nodig zijn voor ons lichaam, zoals DHA. Door afbraak van lange-keten-vetzuren, zoals fytaanzuur, wordt ophoping hiervan voorkomen en worden de

vetzuren omgezet in energie die we nodig hebben. Door omzetting van lange-keten-vetzuren in het peroxisoom, voorkomen peroxisomen dat giftige voorlopers, van stoffen die ons lichaam nodig heeft, schade doen. Een voorbeeld daarvan is cholzuur.

Dus peroxisomen zorgen voor aanmaak van essentiële vetzuren, voorkomen stapeling van lange-ketenvetzuren en voorkomen vergiftiging door tussenproducten.

BRONNENLIJST

- [1] *Dr. Hugo W. Moser en Dr. Stephan Kemp, 'X-linked Adrenoleukodystrophy Database', gepubliceerd sinds juli 1999, laatst bezocht oktober 2014, <http://www.x-ald.nl/nederlands/>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 29/35*

X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD) is de meest voorkomende erfelijke aandoening van de witte stof in het centraal zenuwstelsel. De ziekte komt voor bij 1 op de 17.000 pasgeborenen. X-ALD is een progressieve stofwisselingsziekte waarbij het myeline, het ruggenmerg, de perifere zenuwen, de bijnierschors en testis aangedaan raken. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het ABCD1 gen.

- [2] *Prof. Dr. B.T. Poll-The en Prof. Dr. P.G. Barth, 'van kleine dingen... over peroxisomen', onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis', De specialist aan het woord, UMC Magazine, 1999*

Organellen zijn eigenlijk een soort fabriekjes in de cel, zoals peroxisomen, waar onder meer ingewikkelde vetmoleculen worden gemaakt en afgebroken. Die vetten dienen dan niet voor consumptie maar voor de vorming van bestanddelen waar het lichaam om allerlei redenen behoefte aan heeft, zoals het materiaal dat om de cellen heen zit, of dat in de cellen gedeelten van elkaar afschermt, membranen geheten.

- [3] *Benno Beukema, 'Stofwisselingsziekten - Een inleiding in de aangeboren stoornissen van de stofwisseling', Publicatie sinds februari 1998, laatst bezocht oktober 2014, <http://home.kpn.nl/b1beukema/index.html>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 25/35*

De aangeboren stofwisselingsziekten is de groep van aangeboren, recessief-erfelijke, meestal familiale ziekten, die zich in de regel op zeer jeugdige leeftijd openbaren, doch soms op rijpere leeftijd manifest worden; merendeels berusten zij op verminderde werking of afwezigheid van een bepaald enzym, waardoor een bepaalde fase van de stofwisseling wordt geremd of geblokkeerd, maar soms - c.q. tevens - berusten zij op een resorptiestoornis (resorptie: het proces waarbij vaste stoffen in het lichaam worden opgelost en in de lichaamsvloeistof opgenomen), of op een metabool moleculair structuurdefect in bepaalde eiwitten.

[4] Drs. Kevin Berendse, onderzoeker Pediatrics Neurology / Genetic Metabolic Diseases, AMC Amsterdam, persoonlijke communicatie in periode augustus-december 2014

[5] Wikipedia, Omega 3 fatty acids – list of omega 3 fatty acids, publicatie oktober 2001, laatste update oktober 2014, laatst bezocht oktober 2014

http://en.wikipedia.org/wiki/Omega-3_fatty_acid#List_of_omega-3_fatty_acids,

betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35

Omega-3 fatty acids (also called ω -3 fatty acids or n-3 fatty acids are polyunsaturated fatty acids (PUFAs) with a double bond (C=C) at the third carbon atom from the end of the carbon chain. The fatty acids have two ends, the carboxylic acid (-COOH) end, which is considered the beginning of the chain, thus "alpha", and the methyl (CH₃) end, which is considered the "tail" of the chain, thus "omega." The nomenclature of the fatty acid is taken from the location of the first double bond, counted from the methyl end, that is, the omega (ω -) or the n- end.

[6] Wikipedia, Omega 6 fatty acids – list of omega 6 fatty acids, publicatie mei 2004, laatste update oktober 2014, laatst bezocht oktober 2014,

http://en.wikipedia.org/wiki/Omega-6_fatty_acid#List_of_omega.E2.88.926_fatty_acids,

betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35

Omega-6 fatty acids (also referred to as ω -6 fatty acids or n-6 fatty acids) are a family of polyunsaturated fatty acids that have in common a final carbon-carbon double bond in the n-6 position, that is, the sixth bond, counting from the methyl end. Some medical research suggests that eating a lot of certain omega-6 fatty acids may lead to some diseases.

[7] Wikipedia, Phytanic acid, publicatie mei 2006, laatste update juni 2013, laatst bezocht oktober 2014,

http://en.wikipedia.org/wiki/Phytanic_acid,

betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35

Phytanic acid (or 3,7,11,15-tetramethyl hexadecanoic acid) is a branched chain fatty acid that humans can obtain through the consumption of dairy products, ruminant animal fats, and certain fish. Western diets are estimated to provide 50-100 mg of phytanic acid per day. In a

study conducted in Oxford, individuals who consumed meat had, on average, a 6.7-fold higher geometric mean plasma phytanic acid concentration than did vegans.

- [8] *Wikipedia, Docosahexaeenzuur, publicatie mei 2008, laatste update mei 2013, laatst bezocht oktober 2014, <http://nl.wikipedia.org/wiki/Docosahexaeenzuur>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35*

Docosahexaeenzuur (DHA) of 22:6(ω -3) is een polyonverzadigd vetzuur dat behoort tot de klasse van de omega 3-vetzuren. Chemisch gezien is DHA een carbonzuur met een keten van 22 koolstofatomen en zes cis-dubbele bindingen. De eerste dubbele binding staat op de derde koolstof, te beginnen met het einde van de keten (omega), vandaar omega 3.

- [9] *Wikipedia, Arachidonzuur, publicatie maart 2005, laatste update augustus 2013, laatst bezocht oktober 2014, <http://nl.wikipedia.org/wiki/Arachidonzuur>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35*

Arachidonzuur is een vetzuur dat in principe door het menselijk lichaam kan worden gevormd uit linolzuur of gamma-linoleenzuur, maar toch tot de essentiële vetzuren wordt gerekend. Het komt vooral voor in dierlijke vetten en is in plantaardige producten te vinden in pindaolie.

- [10] *Wikipedia, Fytaanzuur, publicatie oktber 2006, laatste update augustus 2013, laatst bezocht oktober 2014, <http://nl.wikipedia.org/wiki/Fytaanzuur>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35*

Fytaanzuur of 3,7,11,15-tetramethylhexadecaanzuur is een vertakt terpeenvetzuur dat voorkomt in onze dagelijkse voeding, vooral in zuivelproducten, visproducten en vlees van herkauwers.

- [11] *Wikipedia, Galzuur, publicatie januari 2009, laatste update augustus 2013, laatst bezocht 2014, <http://nl.wikipedia.org/wiki/Galzuur>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35*

Galzuren zijn onderdeel van de gal, dat de secretie van de lever bevat. Galzuren ontstaan door hydroxylatie en oxidatie van cholesterol. De galzuren worden in de ingewanden omgezet in galzouten door contact met een kation, zoals natrium. De belangrijkste galzouten zijn echter glycocholaat en taurocholaat, die een verbinding zijn van galzuur met respectievelijk glycine (een aminozuur) en taurine.

- [12] *Wikipedia, Desaturase, publicatie mei 2006, laatste update maart 2014, laatst bezocht oktober 2014, <http://nl.wikipedia.org/wiki/Desaturase>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35*

Desaturase is een aanduiding voor een groep enzymen die een elektron van een molecuul op een ander molecuul kunnen overbrengen. Omdat ze een molecuul oxideren en daarbij een ander reduceren, horen ze tot de familie van oxidoreductasen.

- [13] *Voedingscentrum Encyclopedie- Omega-6, laatst bezocht oktober 2014, www.voedingscentrum.nl, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 13/35*

Omega-6-vetzuren zijn meervoudig onverzadigde vetzuren. Het bekendste omega-6-vetzuur is linolzuur, dat vooral veel voorkomt in plantaardige oliën. Deze meervoudig onverzadigde vetzuren hebben een gunstig effect op het cholesterolgehalte en daarmee op het risico op hart- en vaatziekten.

- [14] *Voedingscentrum Encyclopedie-Omega 3, laatst bezocht oktober 2014, www.voedingscentrum.nl, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 13/35*

Omega-3-vetzuren (visvetzuren) zijn meervoudig onverzadigde vetzuren. De bekendste zijn alfa-linoleenzuur (ALA), eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA). Er zijn sterke aanwijzingen dat de inneming van voorgevormd EPA/DHA, zoals aanwezig in vette vis, extra bescherming geeft tegen hart- en vaatziekten.

- [15] *Carolien Makkink en Walter Gerrits, 'Omega-3-vetzuren sturen via voer', De Molenaar, jaargang 112, nummer 8, blz. 22-23, juni 2009*

De mens kan de goed omega-3-vetzuren EPA en DHA zelf aanmaken uit alfa-linoleenzuur, maar in de praktijk gebeurt dit onvoldoende; dit heeft waarschijnlijk te maken met voedingspatroon. Een hoog gehalte aan linolzuur gecombineerd met een laag gehalte aan alfa-linoleenzuur vermindert de synthese van EPA en DHA.

- [16] *Wetenschappelijk informatie over visolie, http://visolie-info.nl/vw_dha.php, , laatst bezocht oktober 2014, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 12/35*

Visolie is een voedingssupplement. Het gebruik van visolie kan bijdragen aan een goede gezondheid, maar is niet bedoeld als medicijn. De werkzame bestanddelen in visolie zijn de essentiële vetzuren EPA en DHA. Deze vetzuren maken deel uit van de bekende Omega-3 vetzurengroep. Omega-3 vetzuren zijn meervoudig onverzadigde vetzuren.

**[17] Lubert Stryer, Biochemistry, Freeman New York 1988
(H2O: fatty acid metabolism)**

Since its first edition in 1975, this extraordinary textbook has helped shape the way biochemistry is taught, offering exceptionally clear writing, innovative graphics, coverage of the latest research techniques and advances, and a signature emphasis on physiological and medical relevance. Those defining features are at the heart of this edition.

**[18] Instituut voor Permanente Studie voor apothekers,
Farmamozaïek - Cholzuur, publicatie sinds 1998, laatst
bezoekt oktober 2014,
<http://www.farmamozaiek.be/farmamozaiek/?q=taxonomy/term/2703>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl:
19/35**

Galzuren hebben een belangrijke emulgerende functie voor water onoplosbare voedingsstoffen. Ze worden gevormd uit cholesterol in de lever. Cholzuur en chenodesoxycholzuur zijn primaire galzuren. Na conjugatie met taurine, glycine, zwavelzuur en glucuronzuur komen ze in de darm terecht. Desoxycholzuur en lithocholzuur zijn secundaire galzuren: de gastro-intestinale bacteriën liggen aan de basis van deze structuren. Ze vertegenwoordigen toch 20 tot 30% van de galzuren omdat ze via enterohepatische circulatie geabsorbeerd worden.

**[19] A.P.N. Franchinont, Koolstof en Hare Verbindingen:
Leidraad bij de studie der soo gename organische
chemie, Leiden 1878 1^e druk**

Franchimont vond het leren van de eigenschappen en bereidingswijzen van chemische verbinding op zichzelf vrij nuteloos. Een degerlijke kennis draagt weinig bij tot de vorming van de student. Veel nuttiger is het volgens hem om het verband op te sporen tussen de samenstelling van de stoffen en hun eigenschappen.

- [20] *Sacha Ferdinandusse, Simone Denis, Petra A.W. Mooijer, Zhongyi Zhang, Janardan K. Reddy, Arthur A. Spector, and Ronald J. A. Wanders, Identification of the peroxisomal β -oxidation enzymes involved in the biosynthesis of docosahexaenoic acid, Journal of Lipid Research, Volume 42 (2001) 1987- 1995*

DHA (C22:6n-3) is an important PUFA implicated in a number of (patho)physiological processes. For a long time, the exact mechanism of DHA formation has remained unclear, but now it is known that it involves the production of tetracosahexaenoic acid (C24:6n-3) from dietary linolenic acid (C18:3n-3) via a series of elongation and desaturation reactions, followed by β -oxidation of C24:6n-3 to C22:6n-3. Although DHA is deficient in patients lacking peroxisomes, the intracellular site of retroconversion of C24:6n-3 has remained controversial. By making use of fibroblasts from patients with defined mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation defects, we show in this article that peroxisomes, and not mitochondria, are involved in DHA formation by catalyzing the β -oxidation of C24:6n-3 to C22:6n-3. Additional studies of fibroblasts from patients with X-linked adrenoleukodystrophy, straight-chain acyl-CoA oxidase (SCOX) deficiency, d-bifunctional protein (DBP) deficiency, and rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1, and of fibroblasts from I-bifunctional protein and sterol carrier protein X (SCPx) knockout mice, show that the main enzymes involved in β -oxidation of C24:6n-3 to C22:6n-3 are SCOX, DBP, and both 3-ketoacyl-CoA thiolase and SCPx.

- [21] *Ronald J.A. Wanders, Jasper Komen, and Sacha Ferdinandusse, Phytanic acid metabolism in health and disease, Biochimica et Biophysica Acta 1811 (2011) 498–507*

Phytanic acid (3,7,11,15-tetramethylhexadecanoic acid) is a branched-chain fatty acid which cannot be betaoxidized due to the presence of the first methyl group at the 3-position. Instead, phytanic acid undergoes alpha-oxidation to produce pristanic acid (2,6,10,14-tetramethylpentadecanoic acid) plus CO₂. Pristanic acid is a 2-methyl branched-chain fatty acid which can undergo beta-oxidation via sequential cycles of betaoxidation in peroxisomes and mitochondria. The mechanism of alpha-oxidation has been resolved in recent years as reviewed in this paper, although some of the individual enzymatic steps remain to be identified. Furthermore, much has been learned in recent years about the permeability properties of the peroxisomal membrane with important consequences for the alpha-oxidation process. Finally, we present new data on the omega-oxidation of phytanic acid making use of a recently generated mouse model for Refsum disease in which the gene encoding phytanoyl-CoA 2-hydroxylase has been disrupted.

- [22] *Sacha Ferdinandusse, and Sander M. Houten, Peroxisomes and bile acid biosynthesis, Biochimica et Biophysica Acta 1763 (2006) 1427–1440*

Peroxisomes play an important role in the biosynthesis of bile acids because a peroxisomal β -oxidation step is required for the formation of the mature C24-bile acids from C27-bile acid intermediates. In addition, de novo synthesized bile acids are conjugated within the

peroxisome. In this review, we describe the current state of knowledge about all aspects of peroxisomal function in bile acid biosynthesis in health and disease. The peroxisomal enzymes involved in the synthesis of bile acids have been identified, and the metabolic and pathologic consequences of a deficiency of one of these enzymes are discussed, including the potential role of nuclear receptors therein.

[23] Merel S. Ebberink, 'Molecular and genetic characterization of peroxisome biogenesis disorders', proefschrift Universiteit van Amsterdam (2010)

Het menselijk lichaam is opgebouwd uit verschillende organen en elk orgaan is weer opgebouwd uit cellen. Iedere cel bevat verschillende organellen (compartimenten), elk met een eigen functie. Een cel bevat onder andere de volgende organellen 1) een kern, waar het erfelijke materiaal (DNA) is opgeslagen, 2) mitochondriën, die onder andere functioneren als een energiecentrale; Deze produceren energie om alle processen in het lichaam draaiende te houden, 3) lysosomen, die zorgen voor de afvalverwerking en 4) de 'mooiste' organellen: peroxisomen, waarin een aantal stoffen worden aangemaakt en andere stoffen juist worden afgebroken. Elke cel bevat een paar honderd van deze peroxisomen. Dit organel staat centraal in mijn proefschrift.

[24] JT Brenna, 'Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man'. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002 Mar;5(2):127-32.

Alpha-linolenic acid (18:3n-3) is the major n-3 (omega 3) fatty acid in the human diet. It is derived mainly from terrestrial plant consumption and it has long been thought that its major biochemical role is as the principal precursor for long chain polyunsaturated fatty acids, of which eicosapentaenoic (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3) are the most prevalent. For infants, n-3 long chain polyunsaturated fatty acids are required for rapid growth of neural tissue in the perinatal period and a nutritional supply is particularly important for development of premature infants. For adults, n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation is implicated in improving a wide range of clinical pathologies involving cardiac, kidney, and neural tissues. Studies generally agree that whole body conversion of 18:3n-3 to 22:6n-3 is below 5% in humans, and depends on the concentration of n-6 fatty acids and long chain polyunsaturated fatty acids in the diet. Complete oxidation of dietary 18:3n-3 to CO₂ accounts for about 25% of 18:3n-3 in the first 24 h, reaching 60% by 7 days. Much of the remaining 18:3n-3 serves as a source of acetate for synthesis of saturates and monounsaturates, with very little stored as 18:3n-3. In term and preterm infants, studies show wide variability in the plasma kinetics of ¹³C n-3 long chain polyunsaturated fatty acids after ¹³C-18:3n-3 dosing, suggesting wide variability among human infants in the development of biosynthetic capability to convert 18:3n-3 to 22:6n3. Tracer studies show that humans of all ages can perform the conversion of 18:3n-3 to 22:6n3. Further studies are required to establish quantitatively the partitioning of dietary 18:3n-3 among metabolic pathways and the influence of other dietary components and of physiological states on these processes.

- [25] A. Schluter, A. Real-Chicharro, T. Gabaldon, F. Sanchez-Jimenez and A. Pujol (2010), 'PeroxisomeDB 2.0: an integrative view of the global peroxisomal metabolome'. *Nucleic Acids Res*, 38, D800-5.

Peroxisomes are single-membrane subcellular organelles, present in most eukaryotic cells and organisms.

The Peroxisome fulfills essential metabolic functions in lipid metabolism, both catabolic (oxidation of pipecolic, phytanic and very-long chain fatty acids) and anabolic (synthesis of plasmalogens and bile acids). Moreover, the peroxisome plays a key role in free radical detoxification, differentiation, development and morphogenesis from human to yeast. Fatal disorders are related to defective peroxisomal function or biogenesis.

The aim of PEROXISOME database (PeroxisomeDB) is to gather, organise and integrate curated information on peroxisomal genes, their encoded proteins, their molecular function and metabolic pathway they belong to, and their related disorders. PeroxisomeDB contains the complete peroxisomal proteome of Homo sapiens (encoded by 85 genes) and Saccharomyces cerevisiae (encoded by 61 genes). Now, we have included 34 new organism genomes with the acquisition of 2426 new peroxisomal homolog proteins. PeroxisomeDB 2.0 integrates the peroxisomal metabolome of whole microbody family by the new incorporation of the glycosome proteomes of trypanosomatids and the glyoxysome proteome of Arabidopsis thaliana.

- [26] Pure voeding - Vetten, gepubliceerd oktober 2010, laatst bezocht december 2014, <http://pure-voeding.blogspot.nl/>, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 10/35

Het lichaam heeft elke dag vetten nodig. Vetten zijn een belangrijke bron van de vitaminen A, D en E en essentiële vetzuren. Er zijn verschillende soorten vetten ... niet allemaal zijn ze even goed

- [27] Wikipedia, Cholic, publicatie oktober 2005, laatste update november 2014, laatst bezocht december 2014, http://en.wikipedia.org/wiki/Cholic_acid, betrouwbaarheidsscore volgens webdetective.nl: 21/35

Cholic acid, also known as 3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid is a primary bile acid that is insoluble in water (soluble in alcohol and acetic acid), it is a white crystalline substance. Salts of cholic acid are called cholates. Cholic acid, along with chenodeoxycholic acid, is one of two major bile acids produced by the liver where it is synthesized from cholesterol. Of the two major bile acids, cholate derivatives represent approximately eighty percent of all bile acids. These derivatives are made from cholyl-CoA, which exchanges its CoA with either glycine, or taurine, yielding glycocholic and taurocholic acid respectively.

BEGRIPPENLIJST

- *AA*: afkorting van het omega-6-vetzuur met de oorspronkelijke naam (in het Engels): Arachidonic Acid. In het Nederlands: Arachidonzuur.
- *ALA*: afkorting van het omega-3-vetzuur met de oorspronkelijke naam (in het Engels): Alpha Linolenic Acid. In het Nederlands: Alfa-linoleenzuur.
- *Alfa-oxidatie*: afbraakproces in het peroxisoom waarbij er één koolstofatoom wordt weggehaald en daarna bèta-oxidatie kan plaatsvinden.
- *Bèta-oxidatie*: afbraakproces dat in een peroxisoom plaatsvindt waarbij er twee koolstofatomen van het vetzuur worden afgehaald.
- *Biochemisch*: chemische processen in een levend organisme.
- *Biogenese*: het maken van organellen, cellen en organismen.
- *Carbonylgroep*: het zure gedeelte van een vetzuur dat bestaat uit twee zuurstofatomen, één koolstofatoom en één waterstofatoom.
- *Catalase*: een enzym in het peroxisoom dat onder andere waterstofperoxide afbreekt.
- *Cholzuur*: een primair galzuur.
- *Citroenzuurcyclus*: een serie van biochemische reacties waarbij energie wordt opgewekt.
- *Cytosol*: vloeistof in het grondplasma van een cel.
- *CoA*: Coënzym A dat vetzuren activeert.
- *Cytoplasma*: het grondplasma in een cel dat bestaat uit onder andere cytosol.

- *DHA*: afkorting van het omega-3-vetzuur met de oorspronkelijke naam (in het Engels): DocosaHexaenoic Acid. In het Nederlands: Docosahexaeenzuur.
- *Dubbele binding*: een chemische binding tussen twee elementen met behulp van elk element met twee elektronenparen.
- *Element*: een chemische stof. Ander woord is atoom.
- *Elongatie*: het verlengen van een vetzuur met twee koolstofatomen.
- *Emulgeren*: water en vet met elkaar laten mengen.
- *Enkelvoudig onverzadigd vetzuur*: vetzuur met één dubbele binding.
- *Enkelvoudige binding*: een chemische binding tussen twee elementen met behulp van elk element met een elektronenpaar.
- *Enzym*: een eiwit dat in het lichaam zorgt voor opbouw of afbraak van een bepaalde stof.
- *Enzymsysteem*: een groep enzymen met een bepaalde taak in het lichaam.
- *EPA*: afkorting van het omega-3-vetzuur met de oorspronkelijke naam (in het Engels): EicosaPentaenoic Acid. In het Nederlands: Eicosapentaeenzuur.
- *ER*: een organel in een cel. Volledige naam: Endoplasmatisch Reticulum.
- *Fytaanzuur*: een vertakt lange-keten-vetzuur.
- *Koolwaterstof*: een chemische stof met een binding tussen een koolstofatoom en een waterstofatoom.
- *Matrix*: inhoud van een cel of organel.
- *Maximumtemperatuur*: de maximale temperatuur waar een enzym een stof kan opbouwen of afbreken. Het aantal omzettingen dat het enzym hier doet is laag.

- *Membraan*: een grens tussen een cel of organel en zijn omgeving.
- *Methylgroep*: een groep aan een vetzuur die bestaat uit één koolstofatoom en drie waterstofatomen.
- *Minimumtemperatuur*: de minimale temperatuur waar een enzym een stof kan opbouwen of afbreken. Het aantal omzettingen dat het enzym hier doet is laag.
- *Molecuulformule*: een chemische formule die het aantal elementen van een chemische stof weergeeft.
- *Mutatie*: een verandering van een gen in het DNA.
- *Optimumtemperatuur*: de temperatuur waar een enzym de meeste omzettingen doet.
- *Optimum-zuurgraad*: het zuurgraadniveau waarbij een enzym de meeste omzettingen doet.
- *Organellen*: deeltjes in een cel die een bepaalde functie hebben in die cel.
- *Oxidatieve decarboxylatie*: organische reactie waarbij een molecuul koolstofdioxide wordt afgesplitst.
- *PBD*: afkorting voor Peroxisomaal Biogenese Defect. In het Engels: Peroxisomal Biogenesis Disorder.
- *Peroxins*: eiwitten van een peroxisoom die worden afgeschreven uit de PEX-genen in het DNA.
- *PEX*: korte benaming van een peroxin.
- *PMP70*: een eiwit dat in het membraan van een peroxisoom zit.
- *Stereo-isomeer*: isomeren met een spiegeling in één van de bindingen.
- *Substraat*: een stof die wordt opgebouwd of afgebroken door een bepaald enzym.
- *Synthese*: synoniem voor het woord 'maken'.
- *THCA*: de voorloper van cholzuur. Volledige naam: TriHydroxy-Cholestanic Acid.

- *X-ALD*: afkorting voor de peroxisomale ziekte: X-gebonden AdrenoLeukoDystrofie.
- *Δ5-desaturase*: enzym dat zorgt voor Δ5-desaturatie. Hierbij verandert een dubbele binding op de vijfde plaats vanaf de delta kant in een enkelvoudige binding.
- *Δ6-desaturase*: enzym dat zorgt voor Δ6-desaturatie. Hierbij verandert een dubbele binding op de zesde plaats vanaf de delta kant in een enkelvoudige binding.

AANTONING WERKING PEROXISOOM

Naam: *Karlijn Elias*

Onderzoek: *Aantoning werking peroxisomen*

Datum: *17 oktober 2014*

Plaats: *laboratorium van het ziekenhuis Academisch Medisch Centrum in Amsterdam*

Onderzoeksvraag:

Hoe toon je aan dat de peroxisomen nog werken?

Hypothese:

Ik denk dat gezonde peroxisomen onder de microscoop oplichten door toevoeging van een bepaalde kleur en stof met een peroxisomale functie.

Materiaal:

- *Huidcellen: fibroblasten van een gezond persoon en van een persoon met een PEX 1 mutatie.*
- *Microscoop: immunofluorescentie microscoop (zie volgende bladzijde)*
- *Computer om foto's te maken van de cellen*
- *Antilichamen: Catalase, PMP70*
- *Preparaat: 4 stuks*
- *Dekglasjes: 4 stuks*



Immunofluorescentie microscoop

Methode:

Ik heb bij deze proef alleen de laatste stap gedaan. De eerste vier stappen heeft de onderzoeker van tevoren gedaan, omdat het veel tijd kost. En het op de dag van de proef niet gedaan kon worden in het laboratorium.

Stap 1:

Fibroblasten vast lijmen aan dekglasje.

Stap 2:

De cellen kapot maken door middel van Triton. Zo komen er allemaal gaatjes in de cellen.

Stap 3:

Incuberen (= inbrengen) met een antilichaam: catalase of PMP70.

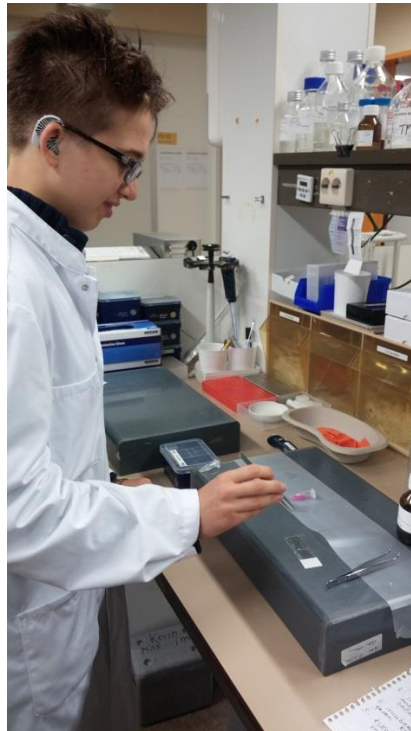
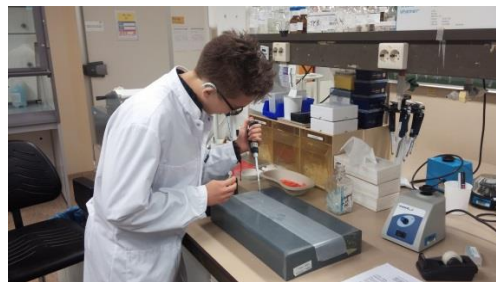
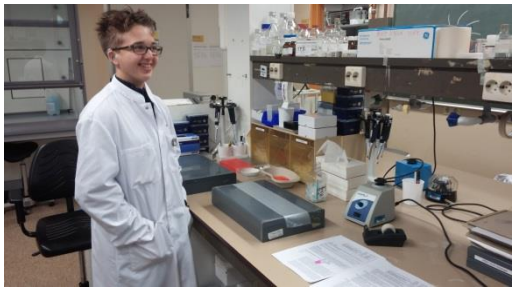
Stap 4:

Incuberen met een groene kleurstof.

Stap 5:

Onder een microscoop kijken.

Ik heb wel de eerste vier stappen van het onderzoek nagedaan met water. Zo kon ik ervaren wat de onderzoeker heeft gedaan. Hieronder zijn een paar foto's in volgorde van de methode:

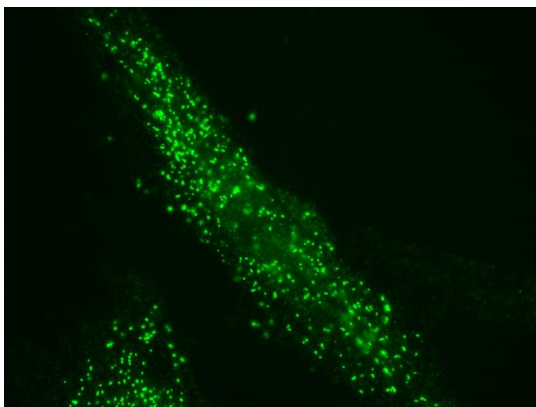


(Methode volgorde: linksboven → rechtsboven → linksonder → rechtsonder)

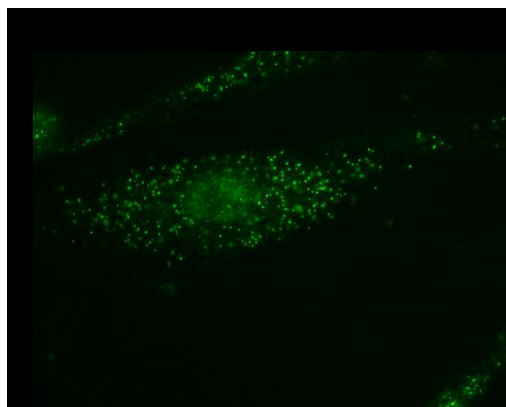
Resultaten en verwerking:

| | <i>Catalase</i> | <i>PMP70</i> |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| <i>Gezonde huidcel</i> | <i>Peroxisomen zichtbaar</i> | <i>Peroxisomen zichtbaar</i> |
| <i>PEX1 mutatie huidcel</i> | <i>Peroxisomen niet zichtbaar</i> | <i>Peroxisomen zichtbaar, maar minder in aantal</i> |

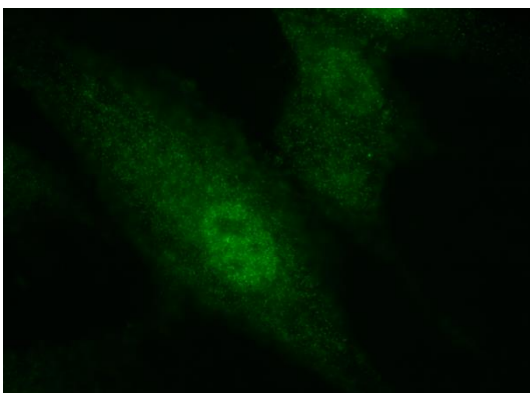
Hieronder zijn er een paar foto's die we hebben gemaakt zichtbaar. De fel groene spikkeltjes zijn de peroxisomen.



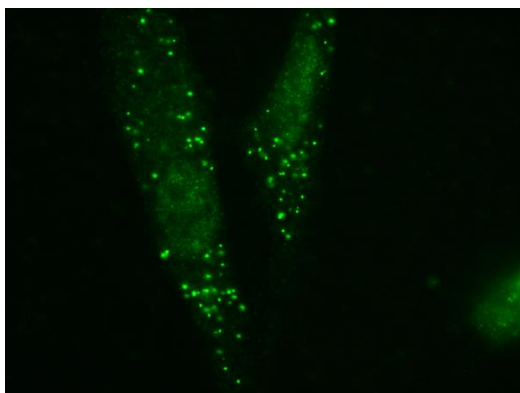
Gezond peroxisoom met catalase



Gezond peroxisoom met PMP70



PEX1 mutatie peroxisoom met catalase



PEX1 mutatie peroxisoom met PMP70

Conclusie:

Het enzym catalase heeft een PTS1 signaal. Het kan niet in het peroxisoom met een PEX 1 mutatie. Dat komt doordat PEX 5 een verbinding aangaat met PEX 1. PEX 1 is nodig om PEX 5 naar buiten te brengen. Het eiwit PMP70 laat zien dat er wel peroxisomen zijn, maar minder in aantal. Ze werken alleen niet. Mijn hypothese is juist.

E-mailcontact met drs. Kevin Berendse, AMC

Mail van 12 juni 2014:

Vraag Karlijn:

“Hallo Kevin,

ik stuur je vandaag al een mailtje zodat je mijn e-mailadres hebt. Je had het nog vandaag over die ene pdf-bestand over per-oxisomen die ik kan gebruiken voor mijn profielwerkstuk. Zal je die naar mij willen mailen? Ik stuur jou nog een mail als ik een afspraak kan maken om een dagje met je mee te lopen in het lab.

Alvast bedankt!

*Met vriendelijke groet,
Karlijn Elias.”*

Antwoord drs. Berendse (op 12 juni 2014):

“Hoi Karlijn,

In de bijlage zit de Nederlandse uitleg over peroxisomen. Als je nog andere vragen hebt, kun je me altijd mailen.

Ik hoor van je wanneer je langs zou willen komen.

Mvg Kevin ”

Mail van 7 augustus 2014:

Vraag Karlijn:

“Hallo Kevin,

Ik ben al een hele tijd bezig met mijn profielwerkstuk. Ik ben nu bezig om al mijn informatie op een goede volgorde te zetten zodat het een goed kloppend verhaal is. Tijdens het maken van zijn verhaal ben ik een paar vragen tegen gekomen:

- 1. Wat is de betekenis/functie van de peroxins?*
- 2. Klopt het dat PEX5 = PTS1 = Receptor 1? Dat heb ik tenminste begrepen van de literatuuronderzoek/informatie.*

3. Geldt dat ook voor: PEX7 = PTS2 = Receptor 2? Dat heb ik tenminste begrepen van de literatuuronderzoek/informatie.

4. Is de synthese van een peroxisoom ook de activiteit van het peroxisoom zelf?

Misschien stel ik een beetje te veel vragen tegelijk. Ik zou het heel fijn vinden als je vraag 1 en 4 als eerste beantwoord. De andere vind ik nu minder belangrijk.

Ik hoop dat je het kan beantwoorden.

Met vriendelijke groet,
Karlijn “

Antwoord drs Berendse (op 10 augustus 2014) :

“Hoi Karlijn,

Heel leuk dat je je profielwerkstuk over peroxisomen doet. Ik ben erg benieuwd wat je tot nu toe allemaal al te weten bent gekomen. Lukt het allemaal met het zoeken naar informatie? Als je het fijn vindt kan ik je werkstuk altijd even doorlezen voordat je het moet inleveren.

De antwoorden op je vragen:

1. Peroxins zijn eiwitten die worden gemaakt (afgeschreven) uit zogenaamde PEX genen (uit het DNA). Deze peroxins (in het totaal 14 in mensen) hebben allemaal verschillende functies. Sommige zijn nodig voor de opbouw van een peroxisoom (ze zorgen voor het importeren van membraan eiwitten), andere zijn weer nodig voor het importeren van enzymen in het peroxisoom. Bijv:

PEX 3, 16 en 19 zijn nodig voor het importeren van celmembraaneiwitten. PEX 5 en 7 zwemmen in het cytosol rond en herkennen de enzymen (eiwitten) die naar het peroxisoom moeten. Als ze een eiwit herkennen zullen ze hieraan koppelen en ze naar het peroxisoom brengen. Vervolgens bindt PEX 5 of PEX7 met PEX 13 en 14 (deze 2 zitten in het membraan). PEX 2, 10 en 12 (een complex) zorgt er weer voor dat het eiwit over het membraan wordt gebracht. Daarna wordt dmv PEX1,6 en 26 PEX5 of 7 weer terug naar het cytosol gebracht.

Daarnaast heb je PEX11, PEX11 zorgt voor het vermeerderen van peroxisomen (dwz uit 1 peroxisoom wordt door o.a. PEX11, 2 peroxisomen gemaakt).

Hier een mooi plaatje met de verschillende peroxins (met hierin de nummers) en hun functies: (gehaald uit Waterham and Ebberink, Biochimica et biophysica acta, 2012; 1430-1441).

2. PEX5 is een eiwit dat in het cytosol rondzwemt en andere eiwitten herkend met een zgn PTS1 signaal. Het lichaam zorgt ervoor dat de eiwitten die naar het peroxisoom moeten een soort postcode krijgen (PTS1 of PTS2). Dit staartje met hieraan PTS1 wordt herkend door PEX5 en zorgt dat het eiwit het peroxisoom ingaat. PEX5 en PTS1 zijn dus 2 verschillende dingen maar ze horen wel bij elkaar. Zonder een PTS1 signaal zal PEX5 het eiwit niet herkennen en dus niet binden.

3. Voor PEX7 geldt hetzelfde, PEX7 en PTS2 zijn niet hetzelfde maar horen wel bij elkaar net als PEX5 en PTS1. Het is gewoon een ander soort postcode maar zorgt ook dat het eiwit het peroxisoom ingaat.

4. Op dit moment is er nog veel discussie over hoe een peroxisoom precies ontstaat. Op dit moment denken we dat het op 2 manieren kan gebeuren, namelijk dat een peroxisoom zichzelf vermeerdert (o.a. met PEX11, zie plaatje hieronder). Helemaal rechts zie je een nieuw gevormd peroxisoom.

De andere manier waarop een peroxisoom kan worden gevormd is vanuit het Endoplasmatisch Reticulum (ER), de zgn de novo biogenese. Via deze weg wordt er een nieuw peroxisoom opgebouwd (net zoals je een huis vanuit het niets opbouwt). Eerst zal het membraan worden gevormd en daarna worden er allemaal enzymen geïmporteerd. Dus eigenlijk om direct jouw vraag te beantwoorden, ja een peroxisoom zorgt zelf ook voor het synthetiseren van peroxisomen. Dit is alleen niet de enige weg hoe peroxisomen kunnen worden gemaakt.

Ik hoop dat het zo iets duidelijker is en dat ik je vragen goed heb kunnen beantwoorden. Als er iets niet duidelijk is of als je meer vragen hebt kun je me altijd mailen. Als je nog mooie plaatjes zoekt, dan kan ik je daar ook altijd mee helpen.

Succes!

Vriendelijke groet,

Kevin“

Mail van 6 oktober 2014:

Vraag Karlijn:

“Hallo Kevin,

Volgende week moeten de leerlingen van 5 HAVO en 6 VWO onder andere werken aan zijn/haar profielwerkstuk. Ik moet dat ook doen. Er zijn ook oefenexamen Engels en practica voor scheikunde gepland. Die twee vakken staan volgende week vrijdag gepland. Engels en scheikunde volg ik niet dit jaar. Dus ik ben dan vrij. Kan ik volgende vrijdag 17 oktober met je meelopen in het laboratorium voor mijn profielwerkstuk?

Ik hoop dat je tijd hebt.

Groetjes,

Karlijn “

Antwoord drs. Berendse (op 7 oktober 2014):

“Hoi Karlijn,

Leuk dat je op het lab wil komen kijken. Volgende week vrijdag is prima! Hans is er dan alleen niet maar er zijn hier genoeg mensen die je iets kunnen vertellen over peroxisomen.

Ik zal dan van te voren wat experimenten voorbereiden zodat we vrijdag mooi foto's kunnen maken en deze in je profielwerkstuk kunnen stoppen.

Hoelaat kun je komen? Begin van de middag?

Groetjes Kevin”

Mail van 8 oktober 2014:

Vraag Karlijn:

“Hallo Kevin,

Wat fijn dat ik volgende week vrijdag kan komen!

Ik wil inderdaad mooie foto's maken van de experimenten. Kan ik ook mijn eigen peroxisomen zichtbaar maken? En daarvan ook een foto maken? Kan je mij mailen welke experimenten je voorbereidt? Dan kan ik mij ook een beetje voor volgende week voorbereiden.

Ik zal ook een moment willen om jou te interviewen. Ook zal ik het fijn vinden om wat informatie aan de mensen in het laboratorium vragen over peroxisomen.

Ik zal volgende week vrijdag van 10:00-16:00 uur kunnen. Komt het jou dan uit?

*Groetjes,
Karlijn.”*

Antwoord drs. Berendse (op 9 oktober 2014) :

“Hoi Karlijn,

Het is helaas niet mogelijk om je eigen peroxisomen te zien. Jouw huidcellen zitten in de vriezer en het duurt weken voordat we deze proeven dan zouden kunnen doen. We hebben wel huidcellen van andere die ongeveer gelijk zijn aan die van jou.

We gaan immunofluorescentie doen met een marker voor peroxisomen (catalase). Onder de microscoop kleuren de peroxisomen dan groen. Natuurlijk kun je iedereen hier en mij interviewen, geen probleem.

Misschien is van 10 tot 16 een beetje te lang. Misschien kun je na de lunch komen dan gaan we aan de slag. Rond 13.00 uur?

Mvg Kevin”

Mail van 9 oktober 2014:

Vraag Karlijn:

“Hallo Kevin,

Ik zou het liefst 's ochtends willen. Is 10 uur een goed tijdstip? Als dat niet uitkomt, dan houden we het om 13:00 uur,

Groetjes,

Karlijn, ”

Antwoord drs. Berendse (op 9 oktober):

“Hoi Karlijn,

In de ochtend is ook prima. Als je naar de hoofdingang komt dan kom ik je daar ophalen.

Mvg Kevin”

Mail van 14 december 2014:

Vraag Karlijn:

“Hallo Kevin,

*Ik heb een paar vragen over het DHA-AA:
Waarom moeten Barend en ik meer AA innemen dan
DHA? Waaom moeten wij DHA-AA innemen?*

*Ik hoop dat je deze vragen zo snel mogelijk kan
beantwoorden.*

*Met vriendelijke groet,
Karlijn Elias”*

Antwoord drs. Berendse (op 14 december 2014):

“Hoi Karlijn,

Hoe gaat het met je profielwerkstuk? Vond je leraar de eerste versie al goed?

Goed dat je je afvraagt waarom jullie DHA krijgen.

Het antwoord op je vragen is als volgt (ik begin bij vraag 2):

- In principe gaat het alleen om de DHA. Kinderen en volwassenen met een Zellweger spectrum aandoening hebben verlaagde waarden van DHA in de rode bloedcellen en het bloed (=plasma). We denken dat er ook een tekort is in de hersenen en zenuwcellen. Dit komt omdat voor vorming van DHA, goed werkende peroxisomen nodig zijn. DHA komt ook uit de voeding maar dat is niet voldoende voor het lichaam.

DHA wordt gezien als een belangrijke bouwstof voor zenuwcellen (hersenen) en dan vooral de oogzenuwen. Door DHA te geven werd gedacht dat dit mogelijk voor een goede opbouw van de zenuwen zorgt en daarnaast ook de achteruitgang in zicht (visus) zou kunnen worden geremd.

- Je eerste vraag over waarom meer AA dan DHA:

Zoals ik hierboven al noem, gaat het in principe om DHA. Alleen uit eerdere studies is gebleken dat wanneer je alleen DHA geeft, de waarden van AA dalen. Dit zorgt op zijn beurt weer voor een slechtere groei. Om de concentraties AA gelijk te houden, zit er naast DHA ook AA in de pil. Waarom er meer AA dan DHA zit weet ik eerlijk gezegd niet. Ik denk dat dit gewoon de formule is van de fabrikant (het wordt namelijk ook veel aan baby's gegeven die geen moedermelk kunnen drinken en mogelijk hebben die meer AA voor de groei nodig). Ik denk dat ze deze pillen voor het gemak geven, zodat ze geen nieuwe pillen hoeven te maken.

Ik hoop dat ik je heb kunnen helpen.

Succes!

Vriendelijke groet, Kevin ”

Interview vragen aan Kevin Berendse

1. Hoe heet je?

Kevin Berendse.

2. Wat voor school heb je gedaan?

VWO 2007, profiel: NG met economie, wiskunde B1

3. Wat heb je gestudeerd?

Geneeskunde

4. Waarom heb je deze studie gedaan?

Ik wilde dokter worden. Ik wil mensen helpen. Ik vond biologie leuk, omdat het interessant is hoe het menselijk lichaam in elkaar zit en werkt.

5. Wat is je titel nu?

Doctorandus, drs en MSc, master of science in medicine

6. Hoe ben je te weten gekomen over peroxisomen?

Tijdens de opleiding moet je een klein onderzoek doen. Ik was altijd geïnteresseerd geweest in kinderneurologie. Toen ben ik via dokter Poll-The in aanraking gekomen met peroxisomen en peroxisomale defecten.

7. Hoort het onderzoek naar peroxisomen bij je studie en waarom?

Ik heb eerst een klein onderzoek gedaan naar peroxisomen. Later heb ik mijn wetenschappelijke stage in het laboratorium gedaan voor acht maanden. Nu ben ik al 3 jaar bezig met promotie-onderzoek naar peroxisomen.

8. Waarom heb je peroxisomen gekozen?

Het kleine onderzoek vond ik heel leuk en interessant. Daarom ben ik ook doorgegaan met peroxisomen. Het is ook een onbekend organel, wat bekendheid moet krijgen.

9. Heb je biochemie gehad in je studie?

Niet in mijn studie. Ik heb biochemie gehad tijdens mijn wetenschappelijke stage.

10. Wat weet je biochemisch over peroxisomen?

Het heeft ongeveer 50 biochemische functies. Het peroxisoom heeft een belangrijke rol bij lever, hersenen en opbouw zenuwstelsel.

Interview vragen aan Merel Ebberink

1. Hoe heet je?

Merel Ebberink

2. Wat voor school heb je gedaan?

VWO, profiel: NG, filosofie

3. Wat heb je gestudeerd?

Medische biologie

4. Waarom heb je deze studie gedaan?

Het leek me interessant.

5. Wat is je titel nu?

Doctor.

6. Hoe ben je te weten gekomen over peroxisomen?

Tijdens mijn sollicitatie ben ik te weten gekomen over peroxisomen.

7. Waarom heb je peroxisomen gekozen?

Ik heb naar de projecten gekeken en ik vond peroxisomen het meest interessant, want de combinatie patiënten en laboratorium sprak me aan.

8. Heb je biochemie gehad in je studie?

Ja.

9. Wat weet je biochemisch over peroxisomen?

Het heeft ongeveer 50 biochemische functies. Het peroxisoom heeft een belangrijke rol bij lever, hersenen en opbouw zenuwstelsel.

Plan van aanpak PWS 2014-2015

Naam: *Karlijn Elias*

Hoofdonderzoeksvraag:

Wat zijn de biochemische effecten van de peroxisomen?

Deelvragen:

- 1. Wat zijn peroxisomen?*
- 2. Wat is het ziektebeeld?*
- 3. Wat zijn de biochemische activiteiten van de peroxisomen?*
- 4. Hoe toon je aan dat de peroxisomen nog werken?*

Verwachtingen:

- Mijn kennis van peroxisomen zal gaan uitbreiden.*
- Ik kom meer te weten over de activiteiten van de peroxisomen, biochemisch gezien.*
- Ik kom meer te weten over wat er mis kan gaan in de peroxisomen, biochemisch gezien.*
- Ik leer meer over het ziektebeeld per PEX- mutatie.*
- Ik kom meer te weten over hoe men in het laboratorium werkt met de peroxisomen.*
- Ik kom meer te weten over hoe zo'n onderzoek naar de werking van peroxisomen eruit ziet.*
- Ik ga leren wat er mis gaat bij mijn ziekte. En waarom ik bepaalde medicijnen moet nemen.*

Werkwijze/Onderzoeksopzet:

- Literatuuronderzoek*
- Interview met onderzoeker*
- Een dag meelopen in het laboratorium*
- Mail contact met onderzoeker.*

Informatiebronnen/Hulpmiddelen/Literatuur:

- *De site X-ALD (ik moet nog de auteurs opzoeken)*
- *De artikel 'Uitleg over peroxisomen' van dr. Poll-Thé en een ander dokter(zijn naam moet ik nog opzoeken in het artikel)*
- *De site van Benno Beukema (meer opzoeken over meneer Beukema)*
- *Onderzoeker drs. Kevin Berendse.*
- *(Andere gebruikte bronnen moet ik nog opzoeken)*
- *Wikipedia Engelse site voor structuurformules afbeeldingen van DHA en AA en fytaanzuur*
- *Wikipedia Nederlandse site voor informatie over DHA en AA, fytaanzuur en structuurformule cholzuur, desaturase*
- *Site van Voedingscentrum voor informatie over DHA en AA*
- <http://edepot.wur.nl/71408>
- http://visolie-info.nl/vw_dha.php
- [Stryer biochemistry, freeman New York 1988 \(H2O: faty acid metabolism\)](#)
- <http://www.farmamozaiek.be/farmamozaiek/?q=taxonomy/term/2703> voor cholzuur/galzuur informatie
- *Leidraad Des de Studie Van de Koolstof en Hare Verbindingen*

Expert buiten school:

Onderzoeker drs. Kevin Berendse

Presentatievorm:

Powerpoint en mondeling daarbij

Tijdspad (Wat, Tijdsduur, Wanneer):

- *Mei 2014:*
 - *Hoofdvraag en deelvragen bedacht.*
 - *Bouwplan gemaakt*
Duur: circa 45 minuten
- *Juni 2014:*
 - *Aanpassing hoofdvraag*
 - *Aanpassing deelvragen*
 - *Mijn eerste Plan van Aanpak gemaakt*
Duur: circa 15 minuten
- *Juli 2014:*
 - *Het artikel 'Uitleg over peroxisomen' van dr. Poll-Thé samengevat.*
Duur: 3,5 uur
 - *Informatie koppelen aan deelvragen*
 - *Bouwplan gewijzigd.*
Duur: circa 40 minuten
 - *Site van X-ALD samengevat.*
Duur: circa 6 uur
 - *Informatie koppelen aan deelvragen*
 - *Deelvragen aangepast*
Duur: circa 30 minuten
 - *Informatie van de site van Benno Beukema gevonden.*
Duur: circa 30 minuten
- *Augustus 2014:*
 - *site van meneer Benno Beukema samengevat.*
 - *Informatie koppelen aan deelvragen*
Duur: circa 6 uur
 - *Volgorde deelvragen gemaakt*
Duur: circa 1,5 uur

- *Vragen aan onderzoeker gemaild.*
Duur: circa 20 minuten
- *Informatie bestudeerd.*
Duur: circa 2 uur
- *September 2014:*
 - *Informatie opzoeken*
 - *Lijst gemaakt van dingen die ik moet doen en vragen bedacht*
Duur: circa 2,5 uur
 - *Opzet profielwerkstuk gemaakt.*
Duur: circa 1,5 uur
 - *Aantekeningen gemaakt van het inhoudelijke commentaar van mijn vader op profielwerkstuk.*
Duur: circa 1,5 uur
- *Oktober 2014. Ik heb deze maand ongeveer 40 uur gewerkt aan profielwerkstuk, onder andere:*
 - *Voortgangsgesprek met begeleider.*
Duur: circa 25 minuten.
 - *Onderzoeker gemaild en afspraak 'meeloop dag' gemaakt.*
Duur: circa 25 minuten
 - *Mijn hoofdvraag aangepast.*
 - *Mappen gemaakt per hoofdstuk/onderdeel van profielwerkstuk.*
 - *Informatie in mappen geordend.*
 - *Inhoudelijk commentaar van mijn vader verwerkt.*
 - *Paragrafen/ Hoofdstukjes per hoofdstuk gemaakt.*
 - *Nieuw Plan van Aanpak gemaakt.*
 - *Hoofdstukken gemaakt*
 - *Conclusie gemaakt*
 - *Meegelopen met onderzoeker voor praktische opdracht.*

- *Laboratoriumsverslag gemaakt.*
- *November 2014. Ik heb deze maand ongeveer 12 uur gewerkt aan mijn profielwerkstuk, onder andere:*
 - *Voetnoten gezet.*
 - *Informatie kloppend gemaakt*
 - *Conclusie beter gemaakt.*
 - *Afbeeldingen alvast een plaats gegeven.*
 - *Begeleider gemaild en contact met haar gehad.*
 - *Titelpagina gemaakt*
 - *Inhoudsopgave gemaakt*
 - *Voorwoord gemaakt*
 - *Inleiding gemaakt.*
- *December 2014. Ik heb deze maand ongeveer 34 uur gewerkt aan mijn profielwerkstuk, onder andere:*
 - *Gecorrigeerd op spelfouten, grammaticafouten en logicafouten.*
 - *Voortgangsgesprek met begeleider.*
 - *Molecuulmodellen bouwen en plaatjes daarvan gemaakt.*
 - *Afbeeldigen en bijbehorende bronverwijzing toegevoegd.*
 - *Presentatieopzet begonnen.*
 - *Kleine correcties gedaan.*
- *Januari 2015. Ik heb deze maand ongeveer 11 uur gewerkt aan mijn profielwerkstuk, onder andere:*
 - *Kleine correcties gedaan.*
 - *Presentatieopzet gemaakt.*
 - *Evaluatie gemaakt.*

Totaal heb ik heb dus ongeveer 125 uur gewerkt aan mijn profielwerkstuk.

Logboek

| Datum | Begintijd (uur) | Eindtijd (uur) | Actie(s)/ gebeurtenis(sen) | Waar | Totaal tijd |
|------------|-----------------|----------------|--|--------|-------------|
| 20-05-2014 | 14:00 | 14:30 | Uitleg profielwerkstuk door mentor. | School | 30 min |
| 20-05-2014 | 18:15 | 19:00 | Met ouders over het onderwerp, celbiologie (wat ik gekozen heb), gepraat. Uiteindelijk heb ik als onderwerp Celbiologie Peroxisomen. Ik heb al vier deelvragen en een onderzoeksvraag bedacht. Ik heb mijn bouwplan gemaakt. | Thuis | 45 min |
| 21-05-2014 | 12:15 | 13:00 | Dag van dat we groepen moeten maken. Ik heb nog geen groepsgenoten. Ik mag, als ik geen groepsgenoten, vind mijn profielwerkstuk alleen maken van mevrouw Groenewegen. | School | 45 min |
| 22-05-2014 | 14:45 | 14:50 | Mijn bouwplan aan mijn scheikunde docent, mevrouw Molendijk, laten zien. Zij vindt het pittig als ik de profielwerkstuk alleen ga doen. | School | 5 min |
| 26-05-2014 | 11:50 | 11:55 | Mijn bouwplan aan mijn biologie docent, meneer Beck laten zien. Hij vindt het wel pittig als ik de profielwerkstuk alleen ga doen. Maar het kan wel. Hij vraagt zich af het praktische | School | 5 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|---------------|--------|
| | | | gedeelte wel zal lukken op school. | | |
| 27-05-2014 | 14:45 | 15:30 | Vandaag is het definitief besloten dat ik het profielwerkstuk alleen ga doen. Met vakdocent biologie, meneer Beck, gepraat over mijn bouwplan. We hebben nog een deelvraag bedacht. En we hebben besloten wat ik het beste als praktische invulling kan doen. | School | 45 min |
| 27-05-2014 | 23:00 | 23:35 | Mijn vader heeft een standaard artikel over peroxisomen gevonden. Met aan het eind van die artikel andere artikelnummers die ik kan opzoeken als ik mij in die onderwerp/situatie wil verdiepen. | Thuis | 35 min |
| 01-06-2014 | 17:10 | 17:13 | Een nieuw idee voor hoofonderzoeksvraag opgeschreven genoteerd; en deelvraag 4 heb ik vervangen door een ander deelvraag (dat heb ik ook genoteerd); en een deelvraag bij bedacht die een betere deelvraag 1 is dan die ik nu heb (ook genoteerd). Morgen overleggen in de tweede pauze met mijn vakdocent biologie. | Bij Oma thuis | 3 min |
| 02-06- | 11:50 | 11:55 | Mijn nieuwe | School | 5 min |

| | | | | | |
|------------|--|-------------------------------------|---|--------|--------|
| 2014 | | | hoofdonderzoeksvragen en deel vragen aan meneer Beck, mijn vakdocent biologie, laten zien. Hij vond mijn ideeën voor een nieuwe hoofdonderzoeksvraag en de nieuwe deelvragen goed | | |
| 03-06-2014 | 8:25 (begintijd niet bijgehouden) | 8:35 (eindtijd niet bijgehouden) | Mijn deelvraag 1 heb ik verwijderd en vervangen door nieuwe deelvraag 1 die een betere deelvraag 1 is. Mijn deelvraag 2 heb ik veranderd in deelvraag 3. Mijn deelvraag 3 heb ik veranderd in deelvraag 2. | School | 10 min |
| 06-06-2014 | 15:28 | 15:47 | Mijn voorlopige hoofdonderzoeksvraag en de vijf voorlopige deelvragen en aanpak praktische invulling uitgetypt. Documenten gemaakt voor elk deelvraag en de hoofdonderzoeksvraag zodat ik mijn antwoord op deze vragen kan noteren. En een document klaar gemaakt om een samenvatting van de artikel/informatie die ik ga lezen over de per-oxisomen. | Thuis | 19 min |
| 11-06-2014 | 14:45 (begintijd niet goed bijgehouden) | 15:28 | Met vakdocent biologie, meneer Beck, gepraat. Ik heb samen de voorlopige plan van aanpak besproken. Ik heb de fomulier van de plan van aanpak ingevuld. | School | 43 min |

| | | | | | |
|------------|---|---|--|------------------------------|-----------------|
| 12-06-2014 | 9:45 (begintijd niet goed bijgehouden) | 10:00 (eindtijd niet goed bijgehouden) | Tijdens mijn controle afspraak van mijn arts, heb ik aan haar en de onderzoeker verteld dat ik mijn profielwerkstuk over peroxisomen ga houden. Ik heb gevraagd aan de onderzoeker of ik een dag met hem kon meelopen. En het mocht. Ik heb zijn e-mailadres gekregen zodat we dat kunnen afspreken Ik heb ook aan hun gevraagd of ze informatie over per-oxisomen in het Nederlands hadden. Een naam van een site gaven ze mee. Ze hadden ook nog een artikel in het Nederlands. Ik moet dan de onderzoeker mailen zodat hij mijn e-mailadres heeft en dat ik die andere Nederlandse artikel kan krijgen van hem via de mail. | Zieken huis AMC Amsterdam | 15 min |
| 10-07-2014 | 15:43 | 17:30 | Informatie van het artikel gelezen die ik via de onderzoeker heb gekregen via de mail. Een deel ervan heb ik samengevat. En ik heb een kijkje genomen op de link die ik heb gekregen van de onderzoeker en mijn arts. | Thuis | 1 uur en 46 min |
| 14-07-2014 | 14:04 | 14:37 | Ik heb het artikel verder samengevat. | Thuis | 33 min |
| 14-07- | 15:27 | 16:35 | Ik heb het artikel helemaal samengevat. Behalve een | Thuis | 1 uur en 7 |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|-------|-----------------|
| 2014 | | | klein stuk die ik niet belangrijk vind. Ik ga de volgende keer kijken naar mijn hoofdvraag en deelvragen en naar die samenvatting. Aan de hand van deze vergelijking maak ik een paar aanpassingen in de hoofdvraag en of deelvragen. | | min |
| 15-07-2014 | 16:30 | 17:09 | Ik heb naar mijn samenvatting van het artikel gekeken en naar mijn deelvragen. Ik heb stukjes van mijn samenvatting die antwoord gaven op een hoofdvraag gekopieerd naar het document met het antwoord op de die hoofdvraag. Elke hoofdvraag heeft een eigen document waar ik de antwoorden naar kopieer. De stukjes samenvatting staan nog als losse antwoordonderdelen in de documenten van antwoorden op de deelvragen. Ik heb een nieuwe hoofdvraag bijgedacht. Ik heb mijn bouwplan een beetje gewijzigd. | Thuis | 39 min |
| 17-07-2014 | 13:34 | 15:11 | Samenvatting gemaakt van het eerste deel van de site die ik heb gekregen van mijn arts en onderzoeker. | Thuis | 1 uur en 37 min |
| 18-07- | 14:59 | 16:35 | Samenvatting gemaakt van het tweede deel van de site | Thuis | 1 uur en 36 |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|---|-------|-----------------|
| 2014 | | | die ik heb gekregen van mijn arts en onderzoeker. | | min |
| 19-07-2014 | 16:50 | 18:29 | Samenvatting gemaakt van het derde deel van de site die ik heb gekregen van mijn arts en onderzoeker. | Thuis | 1 uur en 39 min |
| 28-07-2014 | 16:10 | 17:40 | Een nieuw deelvraag bij bedacht (Deelvraag 7). Al een klein beetje antwoord op gegeven. En het vierde deel van de site samengevat die ik van mijn arts en onderzoeker heb gekregen. | Thuis | 1 uur en 30 min |
| 30-07-2014 | 21:01 | 21:30 | Deelvraag 5, 6 en 7 verwijderd. Ik heb naar mijn samenvattingen van het artikel gekeken en naar mijn deelvragen. Ik heb stukjes van mijn samenvatting die antwoord gaven op een deelvraag gekopieerd naar het document met het antwoord op de deelvraag. De stukjes samenvattingen staan nog als losse antwoordonderdelen in de documenten van antwoorden op de deelvragen. | Thuis | 29 min |
| 31-07-2014 | 17:08 | 17:41 | Informatie opgezocht over biochemie van peroxisomen. Ik heb een pdf gelezen, maar die was niet nuttig. Ik vond een site over peroxisomen die heel overzichtelijke is. Ik | Thuis | 33 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|-------|-----------------|
| | | | heb een deel ervan gelezen. Ik ga de komende dagen bezig houden met de site. | | |
| 01-08-2014 | 14:39 | 16:31 | Ik heb het eerste deel en het tweede deel van de site samengevat. | Thuis | 1 uur en 52 min |
| 02-08-2014 | 13:04 | 14:06 | Het derde deel, vierde deel en het eerste deel van het vijfde deel van de site samengevat. | Thuis | 1 uur en 6 min |
| 04-08-2014 | 15:14 | 17:29 | Het tweede deel van het vijfde deel, zesde deel, zevende deel, achtste deel, negende deel en een groot deel van het tiende deel van de site samengevat. | Thuis | 2 uur en 15 min |
| 05-08-2014 | 16:13 | 17:16 | De site heb ik helemaal samengevat. Ik heb stukjes van mijn samenvatting die antwoord gaven op een deelvraag gekopieerd naar het document met het antwoord op de die deelvraag. Elke deelvraag heeft een eigen document waar ik de antwoorden naar kopieer. De stukjes samenvatting staan nog als losse antwoordonderdelen in de documenten van antwoorden op de deelvragen. | Thuis | 1 uur en 3 min |
| 06-08-2014 | 13:16 | 14:46 | Gekeken naar mijn samenvattingen en mijn antwoorden op de | Thuis | 1 uur en 30 |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|------------------------------|---------|
| | | | deelvragen om te kijken of ik alle belangrijke informatie uit de samenvattingen in mijn antwoorden van de deelvragen heb. Ik heb vragen genoteerd die ik aan mijn onderzoeker kan stellen. Ik heb een volgorde van mijn verhaal van deelvraag vier gemaakt, maar ik heb het nog niet af. Ik heb dat ook gedaan bij deelvraag 1, maar die heb ik nog niet af. | | min |
| 07-08-2014 | 13:10 | 13:33 | Ik heb mijn vragen naar mijn onderzoeker gemaild. | Thuis | 23 min\ |
| 10-08-2014 | 20:16 | 20:21 | Mijn onderzoeker heeft de antwoorden op mijn vraag naar mij gemaild. Ik ben begonnen met het lezen van die mail. Maar ik ben nog niet helemaal klaar. | Op vakantie in Noord-lerland | 5 min |
| 10-08-2014 | 21:24 | 21:40 | Ik heb de mail van mijn onderzoeker helemaal doorgelezen. Ik heb de afbeeldingen die hij in zijn mail had opgeslagen op mijn usb-stick in de map afbeeldingen en die map zit weer in mijn map ProfielWerkstuk. | Op vakantie in Noord-lerland | 16 min |
| 11-08-2014 | 13:43 | 13:54 | Ik heb nog goed gekeken naar de informatie en de afbeeldingen daarbij die mijn onderzoeker had gemaild en naar mijn eigen | Op vakantie in Noord-lerland | 11 min |

| samenvattingen/verhaal. | | | | | |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------|---|------------------------------|-----------------|
| 14-08-2014 | 20:45 | 22:08 | Ik heb goed naar mijn samenvattingen, antwoorden op de deelvragen, literatuur, mail van mijn onderzoeker en naar mijn volgorde van het verhaal gekeken. Ik heb mijn volgorde van het verhaal bij de deelvragen aangepast. Ik heb een paar vragen gemaakt die ik zelf moet opzoeken of die ik aan mijn onderzoeker kan vragen. | Op vakantie in Noord-lerland | 1 uur en 23 min |
| 04-09-2014 | 12:21 | 13:46 | Nog een samenvatting gevonden die ik misschien ga gebruiken om informatie op te zoeken over de peroxisomen. Ik heb nog een pdf bestand opgeslagen die ik misschien nodig zal hebben. Ik heb nog een informatiebron gevonden. Ik heb nog ook verder gewerkt aan de volgorde van deelvraag 2. | School | 1 uur en 25 min |
| 07-09-2014 | 18:53 | 19:47 | Informatie opgezocht voor mijn vragen. En een lijst gemaakt met de dingen die ik moet doen. | Bij mijn oma's thuis | 54 min |
| 14-09-2014 | 11:05 (begintijd niet bijgehouden) | 12:30 (Omgeveer) | Opzet profielwerkstuk met vader gemaakt | Thuis | 1 uur en 25 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|----------------------|-----------------|
| 19-09-2014 | 14:36 | 16:15 | Mijn vader heeft inhoudelijke commentaar gegeven over mijn informatiebronnen van profielwerkstuk wat ik tot nu toe heb. Ik heb daarover aantekeningen gemaakt. | Thuis | 1 uur en 39 min |
| 2-10-2014 | 12:35 | 13:00 | Gesprek gehad met profielwerkstuk begeleider | School | 25 min |
| 4-10-2014 | 13:35 | 16:30 | Ik ben bij een bijeenkomst geweest over mensen met mijn ziekte (in het spectrum daarvan). Met een pauze ertussen van 14:45-15:12 | Nijkerk | 2 uur en 55 min |
| 6-10-2014 | 15:30 | 15:34 | Mijn onderzoeker gemaïld over afspraak 'meelopen in het laboratorium'. | Thuis | 4 min |
| 8-10-2014 | 11:20 | 11:29 | Mijn onderzoeker een antwoord terug gemaïld over zijn mail over afspraak 'meelopen in laboratorium'. | Bij mijn oma's thuis | 9 min |
| 9-10-2014 | 14:10 | 14:18 | Mijn onderzoeker een antwoord terug gemaïld over zijn mail over afspraak 'meelopen in laboratorium'. | Thuis | 8 min |
| 9-10-2014 | 19:02 | 19:06 | Onderzoeker een antwoord terug gemaïld over zijn mail over afspraak 'melopen in laboratorium'. Het is nu vast afgesproken wanneer ik ga meelopen in het laboratorium | Thuis | 4 min |
| 13-10-2014 | 9:26 | 9:58 | Logboek de laatste paar dagen bijgewerkt. En mappen gemaakt voor mijn | School | 32 min |

| profielwerkstuk. | | | | | |
|------------------|-------|-------|---|--------|-----------------|
| 13-10-2014 | 10:20 | 11:07 | Informatie in de juiste mappen gezet. Informatie verbeterd aan de hand van de inhoudelijke commentaar van mijn vader. Paragrafen/Hoofdstukjes gemaakt per hoofdstuk. Ik ben begonnen met een nieuwe Plan van Aanpak te maken. | School | 47 min |
| 14-10-2014 | 9:38 | 11:40 | Ik heb het nieuwe Plan van Aanpak gemaakt. Ik ben begonnen met volgorde maken van het verhaal bij het eerste deelvraag (hoofdstuk 1). Ik heb dat nog niet af. | Thuis | 2 uur en 2 min |
| 15-10-2014 | 10:50 | 12:49 | Ik heb het voorlopige verhaal van hoofdstuk 1 afgemaakt. Ik ben nu begonnen met het voorlopige verhaal van hoofdstuk 2. Ik heb ondertussen dat verhaal maken informatie opgezocht en gelezen die ik nodig had. | Thuis | 1 uur en 59 min |
| 15-10-2014 | 13:25 | 15:12 | Verder gewerkt aan voorlopige verhaal van hoofdstuk 2 in combinatie met informatie lezen en opzoeken die ik nodig had voor dit hoofdstuk. | Thuis | 1 uur en 47 min |
| 16-10-2014 | 14:07 | 16:20 | Hoofdonderzoeksvraag aangepast. Ik heb deelvragen en hoofdstuk volgorde veranderd. Ik heb | Thuis | 2 uur en 13 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|---|-----------------|
| | | | interview vragen gemaakt voor mijn onderzoeker. Ik heb ook de structuur natuurwetenschappelijk onderzoeksverslag gemaakt voor 'meelopen in laboratorium'. Informatie opgezocht die ik nodig had (nog niet gevonden). Dingen genoteerd die niet duidelijk zijn. | | |
| 16-10-2014 | 16:34 | 17:00 | Verder gewerkt aan informatie opzoeken en in de juiste hoofdstukken te zetten. | Thuis | 26 min |
| 17-10-2014 | 10:00 | 15:00 | 'Meeloopdag laboratorium' gehad. Ik mijn praktische invulling/opdracht gedaan. Twee onderzoekers geïnterviewd. Mijn voorlopige hoofdstukken door onderzoeker laten controleren op fouten. Ik heb mijn openstaande vragen aan hem gesteld. Ik heb informatie meegekregen. Ik heb mijn voorlopige hoofdstukken aangepast en aangevuld. | Laboratorium in ziekenhuis AMC, Amsterdam | 5 uur |
| 20-10-2014 | 11:52 | 13:17 | Een lijst gemaakt met de dingen die ik moet doen voor mijn profielwerkstuk. Mijn voorlopige hoofdstuk 1 afgemaakt. Natuurwetenschappelijk onderzoeksverslag bijna | Thuis | 1 uur en 25 min |

| helemaal uitgewerkt. | | | | | |
|----------------------|-------|-------|--|-------|-----------------|
| 20-10-2014 | 13:52 | 15:37 | Natuurwetenschappelijk onderzoeksverslag afgemaakt. Ik heb mijn voorlopige hoofdstuk 5 gemaakt. De dingen die moet doen voor mijn profielwerkstuk op volgorde gesorteerd. | Thuis | 1 uur en 45 min |
| 21-10-2014 | 11:37 | 13:33 | Informatie bestudeerd die ik nodig heb voor hoofdstuk 3 | Thuis | 1 uur en 56 min |
| 21-10-2014 | 14:14 | 17:18 | Verder gewerkt aan het voorlopige hoofdstuk 3. | Thuis | 3 uur en 4 min |
| 24-10-2014 | 12:00 | 13:52 | Bijles Biochemie van vader gehad over biochemie vetzuurmetabolisme. Correcties in mijn voorlopige hoofdstuk 3 gedaan en nieuw informatie toegevoegd in mijn voorlopige hoofdstuk 3. | Thuis | 1 uur en 52 min |
| 24-10-2014 | 14:23 | 15:21 | Informatie opgezocht die ik nodig had. Mijn voorlopige hoofdstuk 3 bijgewerkt. Structuur van profielwerkstuk veranderd. | Thuis | 58 min |
| 25-10-2014 | 15:58 | 18:29 | Mijn voorlopige hoofdstuk 3 af. En conclusie gemaakt op mijn hoofdonderzoeksvraag. En deelvraag 4 (hoofdstuk 4) laten vervallen zodat ik binnen de tijd blijf. Ik ben begonnen met bronnenlijst. | Thuis | 2 uur en 31 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|---|-----------------|-----------------|
| | | | Woorden gemarkeerd voor de begrippenlijst. Een voorlopige markering voor voorlopige hoofdstuk 2 gemaakt. | | |
| 26-10-2014 | 10:21 | 12:00 | Ik heb mijn voorlopige hoofdstuk 2 gemaakt. | Thuis | 1 uur en 39 min |
| 26-10-2014 | 20:00 | 21:58 | Mijn moeder heeft de hoofdstukken doorgelezen op logica, spelling en grammatica. Ik heb aan de hand van haar aantekeningen verbeteringen gemaakt in mijn profielwerkstuk. | Thuis | 1 uur en 58 min |
| 27-10-2014 | 13:32 | 16:46 | Ik heb mijn hoofdstuk 2 gecorrigeerd op grammatica, spelling en logica. Conclusie helderder opgeschreven. | Thuis | 3 uur en 14 min |
| 29-10-2014 | 12:45 | 13:12 | Betrouwbaarheid van een bron gecontroleerd met detective.nl. | Thuis | 27 min |
| 29-10-2014 | 13:41 | 16:09 | De bronnen opgezocht en genoteerd in bronnenlijst. | Thuis | 2 uur en 28 min |
| 31-10-2014 | 11:23 | 11:38 | Hoofdstukken gecorrigeerd | Trein | 15 min |
| 31-10-2014 | 12:00 | 12:34 | Vader heeft inhoudelijke commentaar gegeven op mijn voorlopige profielwerkstuk. | ACTA, Amsterdam | 34 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|--------|-----------------|
| 06-11-2014 | 12:27 | 13:10 | Voetnoten in mijn voorlopige hoofdstuk 1 gezet. | Thuis | 43 min |
| 10-11-2014 | 16:55 | 17:38 | Bronnenlijst bijgewerkt. | Thuis | 43 min |
| 12-11-2014 | 9:26 | 11:19 | Voetnoten geplaatst in mijn voorlopige profielwerkstuk. | Thuis | 1 uur en 53 min |
| 18-11-2014 | 13:45 | 13:56 | Begeleider gesproken over de bouwdozen van moleculen om molecuulmodellen te bouwen die ik in mijn profielwerkstuk wil gebruiken. | School | 11 min |
| 28-11-2014 | 14:14 | 17:17 | Afbeeldingen een plaats gegeven. Ik heb informatie in mijn hoofdstukken aangepast. Ik heb mijn begeleider gemaild over de verwijzingen van afbeeldingen in het profielwerkstuk Ik heb de voorlopige titelpagina gemaakt. Ik heb mijn voorlopige inhoudsopgave gemaakt. | Thuis | 3 uur en 3 min |
| 29-11-2014 | 13:27 | 16:26 | Ik heb inhoudsopgave netter gemaakt. Ik heb inleiding en voorwoord gemaakt. Het grootste gedeelte van het profielwerkstuk bij elkaar gestopt in een document. | Thuis | 2 uur en 59 min |
| 30-11-2014 | 19:56 | 22:31 | Inhoudsopgave van paginanummers voorzien en | Thuis | 2 uur en 35 |

| | | | begrippenlijst gemaakt | | min |
|------------|---------------------------------------|-------|--|-------------|-----------------|
| 06-12-2014 | 10:19 | 12:39 | De correcties die mijn moeder heeft gegeven, heb ik van het begin van mijn profielwerkstuk verwerkt. En ik heb een mooie afbeelding gevonden. | Thuis | 2 uur en 20 min |
| 07-12-2014 | 10:26 | 11:02 | Eerste deel van hoofdstuk 3 gecorrigeerd. | Thuis | 36 min |
| 07-12-2014 | 19:43 | 22:03 | Ik heb mijn profielwerkstuk helemaal gecorrigeerd. En ik heb in het labproefsverslag een wijziging ingebracht. | Thuis | 2 uur en 20 min |
| 09-12-2014 | 15:15 | 15:30 | Begeleider gemaïld voor de afspraak voor het voortgangsgesprek. Ik heb in die mail ook een vraag gesteld over de bron verwijzing van afbeeldingen in het profielwerkstuk en een vraag over wanneer ik de molecuulbouwdozen kan meenemen. | Thuis | 15 min |
| 10-12-2014 | 14:01 | 14:03 | Begeleider heeft teruggemaïld. Wij hebben morgen het voortgangsgesprek. Ik heb haar nog een mail teruggestuurd zodat ze weet dat ik haar mail heb gezien. | In de trein | 2 min |
| 11-12-2014 | 12:26 (begintijd niet bijgehouden) | 12:43 | Ik heb voortgangsgesprek gehad met mijn begeleider. Zij heeft mijn vraag over bron verwijzing van afbeeldingen | School | 17 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|-------|-----------------|
| | den) | | in het profielwerkstuk beantwoord. Ik heb met haar afgesproken dat ik zes molecuulbouwdozen mag lenen. Ik heb ze op gehaald na mijn laatste lesuur. Dat was om kwart voor twee. Ik heb haar ook beloofd om alles wat ik tot nu toe heb van mijn profielwerkstuk zo snel mogelijk naar haar te mailen. Dat is nog niet voor de kladversie, maar om te zien wat ik tot nu toe heb van mijn profielwerkstuk en kijken of ik het goed doe. | | |
| 11-12-2014 | 14:45 | 15:18 | Logboek bijwerkt. Een mail gemaakt voor mijn begeleider met alles wat ik tot nu toe heb van mijn profielwerkstuk. Ik ga hem zo versturen met het logboek erbij. | Thuis | 33 min |
| 13-12-2014 | 9:32 | 11:35 | Plan van Aanpak beter gemaakt en aangepast. | Thuis | 2 uur en 3 min |
| 13-12-2014 | 15:47 | 18:13 | Molecuulmodellen gebouwd voor de opbouw van DHA en AA. | Thuis | 2 uur en 26 min |
| 13-12-2014 | 18:34 | 21:53 | Verder gewerkt aan molecuulmodellen bouwen. | Thuis | 3 uur en 19 min |
| 14-12-2014 | 8:31 | 10:34 | Onderzoeker gemaïld met een vraag. Dat duurde 2 minuten. Foto's molecuulmodellen bewerkt | Thuis | 2 uur en 3 min |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|-------|-----------------|
| | | | van synthese DHA. | | |
| 14-12-2014 | 11:03 | 12:06 | Molecuulmodellen gebouwd en gefotografeerd. | Thuis | 33 min |
| 14-12-2014 | 19:18 | 23:05 | Molecuulmodellen gebouwd en gefotografeerd. Ik ben er nu helemaal klaar mee. Profielwerkstuk bij elkaar gezet. | Thuis | 3 uur en 47 min |
| 15-12-2014 | 10:49 | 11:55 | Correcties aangebracht in profielwerkstuk | Thuis | 1 uur en 6 min |
| 15-16-2014 | 19:33 | 22:19 | Profielwerkstuk gecorrigeerd. ☺ | Thuis | 2 uur en 46 min |
| 17-12-2014 | 16:31 | 17:49 | Ik heb gisteren de kladversie aan één van de scheikunde docenten gegeven. Ik heb hem gevraagd of hij het aan mevrouw Molendijk wil geven als hij haar ziet of het in haar postvak te leggen als ze er niet is. Ik ben begonnen met de plaatjes in mijn profielwerkstuk te zetten. | Thuis | 1 uur en 18 min |
| 17-12-2014 | 18:40 | 19:16 | Plaatjes ingevoegd | Thuis | 36 min |
| 17-12-2014 | 20:37 | 22:43 | Foto's van molecuulmodellen aangepast. Voetnoten netjes gemaakt. | Thuis | 2 uur en 6 min |
| 19-12-2014 | 13:55 | 17:16 | Plaatjes gemaakt van molecuulmodellen van | Thuis | 3 uur en 21 |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|--------|-----------------|
| | | | afbraak fytaanzuur. Alle plaatjes heb ik in mijn profielwerkstuk gezet. Ik heb bij de plaatjes gelijk de bronverwijzing gedaan. | | min |
| 20-12-2014 | 20:04 | 21:03 | Alle kleine correcties gedaan. | Thuis | 59 min |
| 28-12-2014 | 20:35 | 20:45 | Opzet inhoud presentatie van mijn profielwerkstuk bedacht | Thuis | 10 min |
| 30-12-2014 | 17:32 | 18:32 | Ik heb kleine correcties gedaan. Ik ben begonnen met presentatieopzet te maken. | Thuis | 1 uur |
| 02-01-2015 | 13:25 | 14:18 | Ik heb mijn logboek bijgewerkt. Ik ben verder gegaan met het maken van de presentatieopzet. Ik ben begonnen met filmpje te maken voor mijn presentatie | Thuis | 53 min |
| 04-01-2015 | 20:30 | 22:18 | Verder gewerkt aan het filmpje voor mijn presentatie met de bijhorende verhaal | Thuis | 1 uur en 48 min |
| 11-01-2015 | 21:16 | 22:20 | Presentatieopzet af. Ik heb dat toegevoegd aan mijn profielwerkstuk document. Nu moet ik nog de powerpoint maken van die presentatie. | Thuis | 1 uur en 4 min |
| 15-01-2015 | 10:30 | 11:07 | Begonnen met structuur powerpoint presentatie | School | 37 min |
| 17-01-2015 | 11:10 | 12:31 | Ik heb een organisatie gemaild met de vraag of ik wat materiaal kon hebben | Thuis | 1 uur en 21 |

| | | | | | |
|------------|-------|-------|--|--------|-----------------|
| | | | voor mijn presentatie voor mijn publiek. Ik heb mijn begeleider gemaïld met de vraag wat ze van mijn kladversie van mijn profielwerkstuk vond. Ik heb verder gewerkt aan de powerpoint voor mijn presentatie van mijn profielwerkstuk. | | min |
| 17-01-2015 | 14:00 | 16:02 | Mijn vader heeft commentaar gegeven op mijn powerpoint. Ik heb dat verwerkt en in de powerpoint gedaan. | Thuis | 2 uur en 2 min |
| 18-01-2015 | 20:16 | 22:27 | Presentatie is af. Ik heb mijn begeleider gemaïld voor een evaluatie. | Thuis | 2 uur en 11 min |
| 22-01-2015 | 12:20 | 12:33 | Gesprek gehad met begeleider, Ik liet haar mijn profielwerkstuk met plaatjes en presentatieopzet zien. Ik vroeg aan haar hoe ik mijn evaluatie kan maken. | School | 13 min |
| 24-01-2015 | 10:31 | 11:36 | Een paar kleine correcties gedaan in mijn presentatieopzet. Ik heb gewerkt aan mijn evaluatie. Die is bijna klaar. | Thuis | 1 uur en 5 min |
| 24-01-2015 | 12:06 | 12:50 | Ik heb mijn evaluatie afgemaakt. Ik heb geteld hoeveel uren ik heb gewerkt aan mijn profielwerkstuk en een rode streep bij waar ik 80 uur heb gewerkt. KLAAR! | Thuis | 44 min |

EVALUATIE

ONDERZOEKSVRAAG

In dit werkstuk heb ik vooral gezocht naar antwoord op de vraag:

Wat zijn de biochemische effecten van peroxisomen?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, heb ik vier deelvragen gemaakt. Tijdens mijn literatuuronderzoek kwam ik veel andere deelvragen tegen die ik wilde onderzoeken. Op een gegeven moment zei mijn moeder tegen mij dat ik te veel wilde behandelen. Dus heb ik een paar deelvragen verwijderd. Aangezien ik totaal 125 uur aan mijn werkstuk heb gewerkt, was dit een goede beslissing.

LEERDOELEN

Tijdens het werken aan dit werkstuk heb onder andere de volgende vaardigheden geleerd:

Kennis peroxisomen

Ik heb veel geleerd van peroxisomen. Ik weet wat ze zijn. Ik heb geleerd hoe een paar van hun activiteiten biochemisch werken. Alleen heb ik geen onderzoek kunnen doen naar het ziektebeeld per PEX-mutatie.

Biochemie

Door mijn onderzoek heb ik veel biochemische termen geleerd. Bijvoorbeeld alfa- en bèta-oxidatie. Ik heb ook veel geleerd over hoe biochemie eruit kan zien. Eerst wilde ik alle activiteiten van peroxisomen biochemisch uitwerken. Mijn vader heeft mij daarin geremd. Hij heeft mij aangeraden me op één biochemisch proces per categorie te richten. Ik heb drie

processen besproken die mis kunnen gaan in peroxisomen. Mijn dieetaanpassingen in mijn ziekte komen elk uit één van de drie categorieën.

Begrip van mijn ziekte

Nu ik weet wat er biochemisch mis gaat in mijn lichaam, begrijp ik beter waardoor ik bepaald voedsel niet mag eten, zoals fytaanzuur en vetten. Ik weet ook waardoor ik geen DHA kan maken en waarom ik naast DHA ook AA moet innemen. Doordat ik geen DHA kan aanmaken, heb ik problemen met de opbouw van mijn zenuwstelsel.

Medisch lab

Bij mijn praktische invulling in het laboratorium van het Academisch Medisch Centrum heb ik gezien en geleerd hoe een laboratorium in een ziekenhuis eruit ziet. Ik heb ook ervaren hoe de proef werd voorbereid.

Wetenschappelijke bronnen

Ik heb bij mijn literatuuronderzoek veel samenvattingen gemaakt. Die heb ik gesorteerd per deelvraag. Daarna ben ik het gaan uitwerken tot een goed kloppend verhaal. Ik heb lang niet alle onderdelen van mijn samenvattingen gebruikt, maar alleen de stukken geselecteerd die belangrijk waren voor mijn onderzoek. Door die samenvattingen kreeg ik wel veel achtergrond informatie waardoor ik wetenschappelijke artikelen kon begrijpen.

Ik heb veel bronnen van wetenschappelijk niveau gebruikt. Ik heb geleerd om te kijken wat belangrijk is voor mijn onderzoek en niet te veel te gaan uitbreiden. Ik heb geleerd hoe ik biochemische plaatjes moet analyseren.

PRESENTATIEOPZET

Dia 1:



Hallo allemaal,

Ik ben Karlijn Elias. Mijn profielwerkstuk gaat over peroxisomen.

Dia 2:

Inhoud presentatie

1. Waarom dit onderwerp?
2. Belang van dit onderzoek
3. Hoofdonderzoeksvraag
4. Uitleg peroxisomen
5. Een afbraakproces in peroxisoom
6. Praktische invulling
7. Conclusie
8. Leerpunten
9. Extra
10. Vragen?

Ik ga in deze presentatie vertellen:

1. Waarom ik dit onderwerp heb gekozen?
2. Wat de belang is bij dit onderzoek.
3. Ik ga vertellen wat mijn hoofdonderzoeksvraag is.
4. Ik ga uitleggen wat peroxisomen.
5. Een afbraakproces in peroxisoom uitleggen op biochemisch niveau.
6. Ik laat jullie wat zien wat ik bij de praktische invulling heb gedaan.
7. Ik geef mijn conclusie
8. Ik vertel wat ik van deze onderzoek heb geleerd.
9. Daarna heb ik nog een leuk extra'tje voor jullie
10. Als laatste wil ik jullie vragen beantwoorden.

Dia 3:

Keuze onderwerp

- Biologie en scheikunde leuk
- Biochemie
- Peroxisomale ziekte
- Interessant
- Begrip

Ik heb deze onderwerp gekozen, omdat...:

- Ik de vakken biologie en scheikunde leuk vind.
- Ik de combinatie biochemie heel interessant vind.
- Ik zelf een peroxisomale ziekte heb.
- Het mij interessant leek om te gaan onderzoeken hoe een peroxisoom werkt, zodat ik mijn ziekte en ook andere ziektes beter begrijp.

Dia 4:

Belang onderzoek

- Onbekend organel
 - meer bekendheid krijgen
- Veel processen kunnen mis gaan
 - Peroxisomale ziekte
- Door onderzoek:
 - Herkennen oorzaak
 - Begrijpen oorzaak
 - Peroxisomale ziektes beter behandelen

De belangen van deze onderzoek zijn:

- dat het peroxisoom meer bekendheid moet krijgen, omdat het peroxisoom een onbekend organel is. Er moet nog veel onderzoek naar worden gedaan.
- Uit de onderzoeken blijkt dat er veel processen in het peroxisoom mis kunnen gaan. Als er iets mis gaat, is er sprake van een peroxisomale ziekte. Door onderzoek naar peroxisomale ziektes kunnen artsen elkaar helpen bij het herkennen en begrijpen van de oorzaken ervan. Vervolgens kunnen zij de patiënten met peroxisomale ziektes beter behandelen.

Dia 5:

Hoofdonderzoeksvraag:

Wat zijn de biochemische effecten van peroxisomen?

Om onderzoek te doen naar peroxisomale ziekten, moet men eerst weten hoe een peroxisoom van binnen werkt. Met andere woorden: men moet eerst de biochemie van het peroxisoom kennen. Daarom heb ik als hoofdonderzoeksvraag:

Wat zijn de biochemische effecten van peroxisomen?

Dia 6:

Deelvragen

1. Wat zijn peroxisomen?
2. Wat is het ziektebeeld?
3. Wat zijn biochemische activiteiten van peroxisomen?
4. Hoe toon je aan dat peroxisomen nog werken?

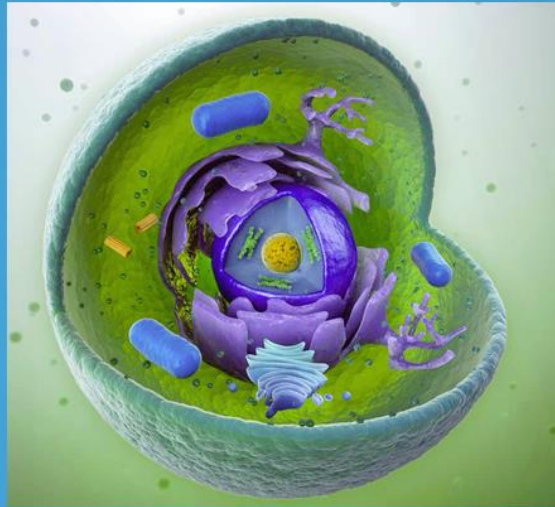
Ik heb deze onderzoek gedaan met behulp van deze vragen.

(Verwijzen *naar dia*)

Dia 7:

Peroxisoom

onderdeel van een cel:



Opengewerkt model van een cel

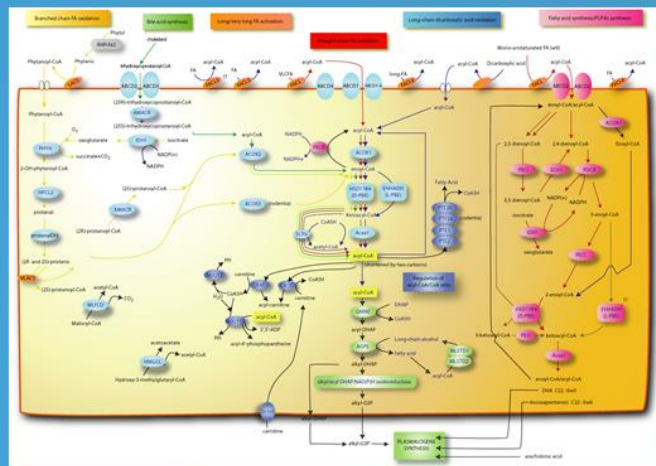
Voordat ik ga vertellen over de biochemie van het peroxisoom, ga ik jullie eerst uitleggen WAT een peroxisoom is. Een peroxisoom is een organel. Organel is een deeltjes in een cel die een bepaalde functie heeft in die cel. Een organel wordt afgeschermd van de rest van de cel met het membraan.

Dia 8:

Peroxisoom

Organel met stofwisselingsfunctie:

- Opbouwen van ...
- Omzetten van ...
- Afbreken van ...



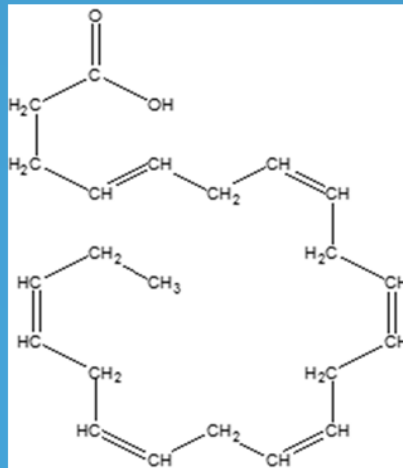
Stofwisseling paden in een peroxisoom

De peroxisomen hebben een belangrijke functie bij het omzetten, opbouwen en afbreken van lange-keten-vetzuren.

Dia 9:

Lange-keten-vetzuren

vetmoleculen met meer dan 18 koolstofatomen



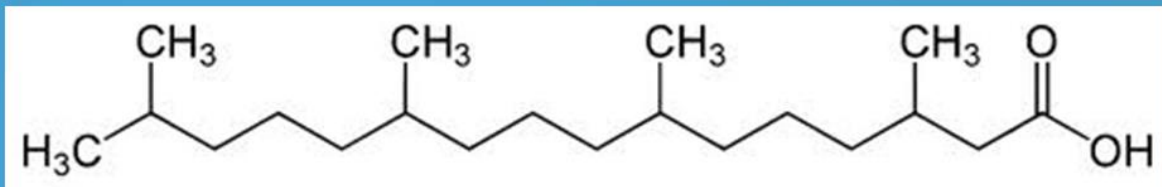
Docosahexaenzuur (DHA)

Lange-keten-vetzuren zijn vetmoleculen die langer zijn dan 18 koolstofatomen met een zuur gedeelte aan het koolstofketen. Op deze dia zien jullie een voorbeeld van een lange-keten-vetzuur. Het heet DHA.

Dia 10:

Fytaanzuur

- 16 koolstofatomen met 4 methylvertakkingen
- Zit in vis, noten en producten herkauwers



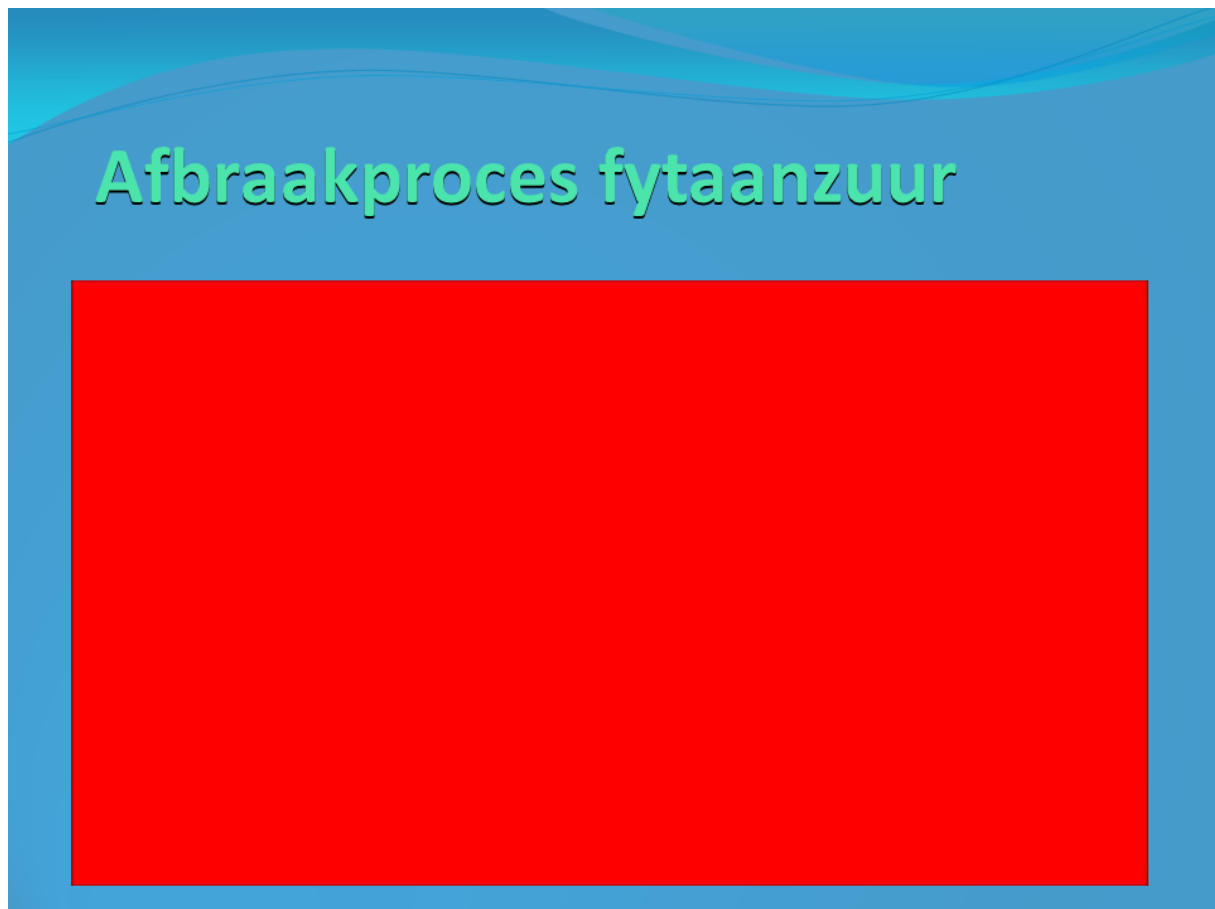
Structuurformule van Fytaanzuur

Één voorbeeld van de vele lange-keten-vetzuren die het peroxisoom afbreekt is fytaanzuur. Fytaanzuur is een vetzuur met een koolstofketen van 16 koolstofatomen met daaraan vier methylvertakkingen. Een methylgroep heeft één koolstofatoom en drie waterstofatomen.

(Tijdens uitleg fytaanzuurmodel wijzen naar het plaatje)

Fytaanzuur komt voor in vis, noten en producten van herkauwers.

Dia 11:



Ik heb voor mijn profielwerkstuk van elke taak van een peroxisoom een voorbeeld van een bewerking van een stof genomen en dat uitgewerkt. Ik heb dat met een schematisch tabel gedaan. Ook heb ik het proces nagebootst met molecuulmodellen uit de molecuulbouwdozen die ik heb geleend van school.

Aan de hand van een zelfgemaakte filmpje met de molecuulmodellen ga ik uitleggen hoe het afbraak proces van fytaanzuur in het peroxisoom gaat.

(Filmpje)

Plaatje 1: hier zien jullie het molecuulmodel van fytaanzuur. De koolstofketen bestaat hier uit 16 koolstofatomen, zoals ik al heb verteld. En hier zien jullie vier methylvertakkingen. Dit gedeelte

van het vetzuur wordt de delta-kant genoemd.
(wijzen naar het plaatje tijdens de uitleg)

Plaatje 2: fytaanzuur wordt geactiveerd door het Coënzym acyl-CoA synthetase. Dat is een groot en ingewikkeld molecuul, daarom heb ik dat aangegeven met het groene atoom.
(wijzen naar het plaatje tijdens de uitleg)

Plaatje 3+4+5: daarna vindt er alfa-oxidatie plaats. Dat houdt in dat er één koolstofatoom wordt weggehaald. Bij deze reactie komt er koolstofdioxide vrij. Ook ontstaat door deze oxidatie het vetzuur dat pristaanzuur wordt genoemd.

Plaatje 6: pristaanzuur wordt net als fytaanzuur geactiveerd door acyl-CoA synthetase zodat er daarna een biochemisch proces kan plaatsvinden.

Plaatje 7+8+9: Dat biochemisch proces heet bèta-oxidatie. Bij deze oxidatie worden er twee of drie koolstofatomen weggehaald bij de delta-kant.

Pristaanzuur heeft in totaal negentien koolstofatomen terwijl de ontstaande vetzuur die jullie hier zien in totaal 16 koolstofatomen heeft. Bij deze bèta-oxidatie zijn er dus drie koolstofatomen weggehaald. Hier zien jullie ook dat het vetzuur het activerend enzym nog heeft. Die koolstofatomen komen samen met coënzym CoA vrij in de vorm van energie. Deze stof wordt propionyl-CoA genoemd.
(wijzen naar het plaatje tijdens de uitleg)

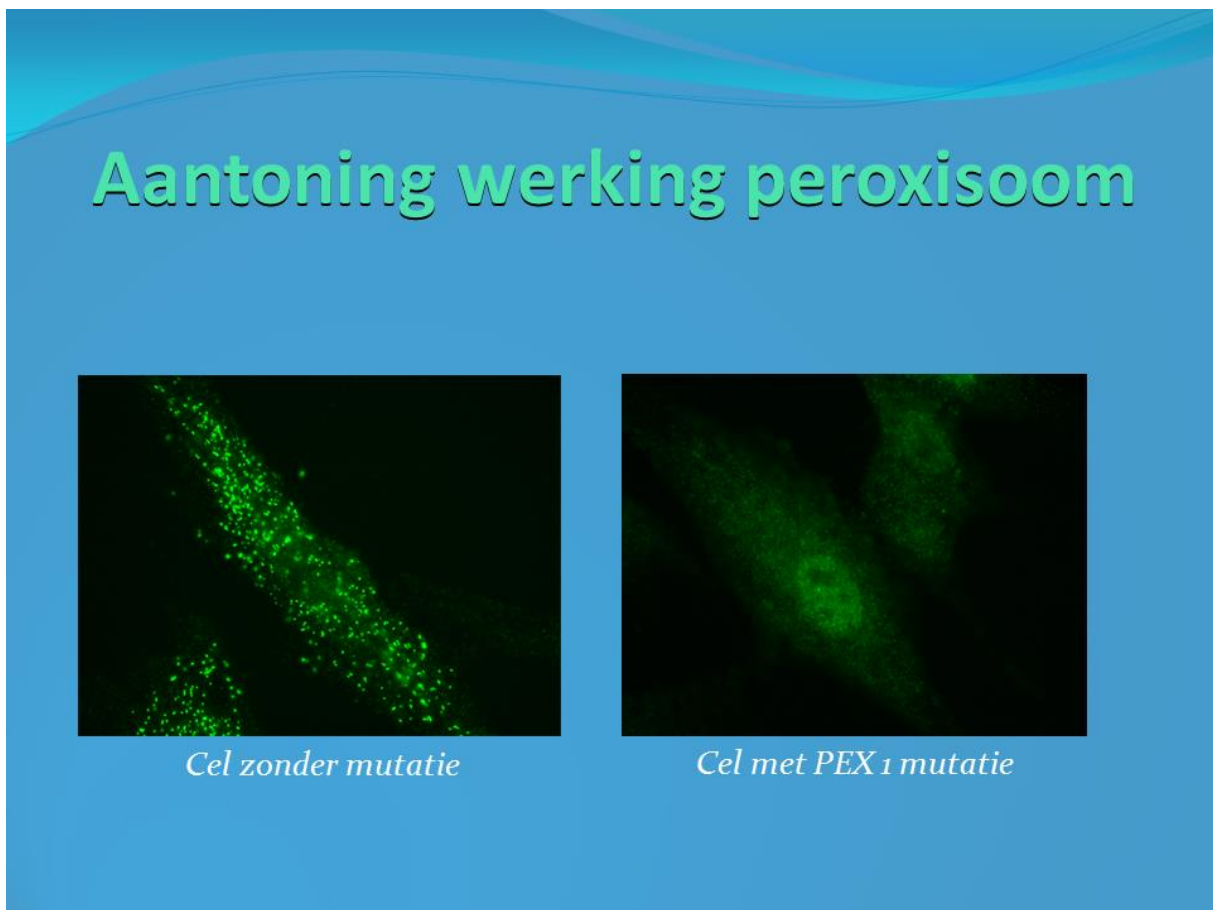
Plaatje 10+11+12: Vervolgens vindt er nog een bèta-oxidatie plaats waarbij er een vetzuur met in totaal 14 koolstofatomen ontstaat. Er zijn hier twee koolstofatomen weggehaald. Die koolstofatomen komen ook samen met coënzym CoA vrij in de vorm van energie. Deze stof wordt acetyl-CoA genoemd.
(wijzen naar het plaatje tijdens de uitleg)

Plaatje 13+14+15: Er vindt hier nog een keer bèta-oxidatie plaats waarbij het vetzuur met in totaal 11 koolstofatomen ontstaat. Nu zijn er drie koolstofatomen weggehaald. Hier komt er propionyl-CoA. Deze vetzuur heeft geen activerende enzym meer.

(wijzen naar het plaatje tijdens de uitleg)

Plaatje 16+17: Nu is fytaanzuur zodanig afgebroken dat het eindproduct met 11 koolstofatomen verder kan worden afgebroken in de mitochondrion. Dit was het hele afbraakproces van fytaanzuur in het peroxisoom.

Dia 12:



Wat ik net heb uitgelegd, is een voorbeeld van biochemisch proces in een peroxisoom. Ik heb dat verteld op molecuulniveau. We kunnen het niet zien, maar de werking van

een peroxisoom kan wel aan getoond worden door toevoeging van een kleurstof.

(wijzen naar plaatjes)

Dia 13:



Ik ben op 17 oktober 2014 in Academisch Medisch Centrum in Amsterdam geweest. Ik heb daar samen met onderzoeker drs. Berendse de werking van peroxisomen zichtbaar gemaakt. Op deze foto's doe ik de voorbereidingen na.

(wijzen naar plaatjes)

Dia 14:

Deelvragen

- ✓ Wat zijn peroxisomen?
- Wat is het ziektebeeld?
- ✓ Wat zijn biochemische activiteiten van peroxisomen?
- ✓ Hoe toon je aan dat peroxisomen nog werken?

Ik heb in deze presentatie drie deelvragen behandeld. Dit waren al mijn deelvragen.

(wijzen naar deelvragen en ze benoemen)

Dia 15:

Conclusie

Wat zijn de biochemische effecten van peroxisomen?

- Aanmaak essentiële vetzuren
- Voorkomen stappeling lange-keten-vetzuren
- Voorkomen vergiftiging tussenproducten

Met behulp van de deelvragen heb ik mijn hoofdonderzoeksvraag beantwoord:

Peroxisomen zorgen voor aanmaak van essentiële vetzuren, voorkomen stapeling van lange-ketenvetzuren en voorkomen vergiftiging door tussenproducten.

(wijzen naar hoofdonderzoeksvraag)

Dia 16:

Leerpunten

- Kennis peroxisomen
- Biochemie
- Begrip van mijn ziekte
- Medisch lab
- Wetenschappelijke bronnen

Ik heb het volgende geleerd van mijn onderzoek:

- Ik weet wat peroxisomen zijn.
- Ik heb geleerd over biochemie. (stereo-isomeer)
- Ik begrijp nu meer wat er mis gaat bij mij.
- Ik heb geleerd wat er in een medisch lab gebeurt.
- Ik heb geleerd hoe ik moet omgaan met wetenschappelijke bronnen.

Dia 17:

The image shows a blue background with a white box in the center. The white box contains the Metakids logo, which consists of the word 'metakids' in a blue, cursive font with a small orange butterfly above the 'a'. Below the logo is the text '- onderzoek naar stofwisselingsziekten -' in a smaller, orange font. Above the white box, the text 'STEUN METAKIDS' is written in white, uppercase letters. Above that, the text 'Stichting Metakids' is written in a light blue, sans-serif font. A bullet point is present to the left of the text 'Financieert onderzoek AMC'.

- Financieert onderzoek AMC

STEUN METAKIDS

metakids
- onderzoek naar stofwisselingsziekten -

Ik wilde stofwisselingziektes bekender maken bij een groter publiek. Dat is ook de doelstelling van Metakids, de stichting die onder andere het onderzoek in het AMC financieert. Ik ben zelfs een patiënt bij het AMC. Ik heb daar mee gedaan aan het onderzoek van medicijnen voor mijn ziekte. Dit onderzoek is voor een groot deel gefinancierd door Metakids.

Dus: STEUN METAKIDS!

(folders uitdelen)

Dia 18:

VRAGEN???



Zijn er nog vragen?