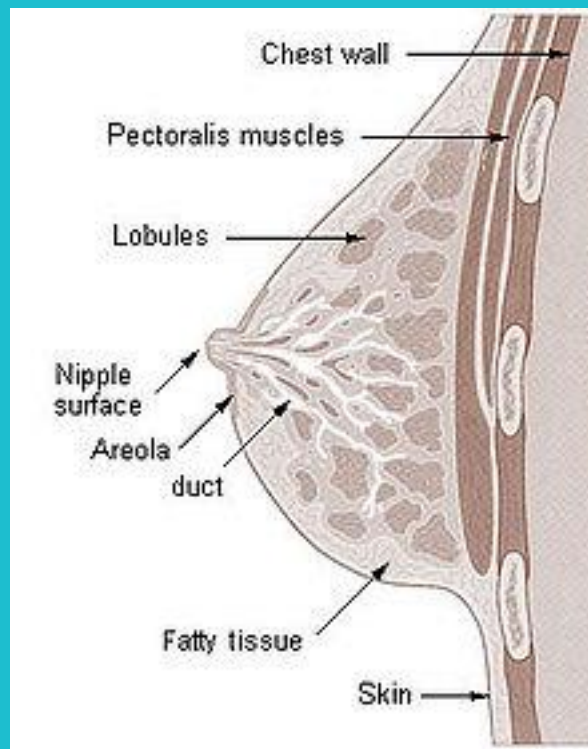


Koolhydraten in (moeder)melk



*Een betere gezondheid met
slimme koolhydraten*



Colophon



IRRESISTIBLE is a project on teacher training, combining formal and informal learning focused on Responsible Research and Innovation. It is a coordination and support action under FP7-SCIENCE-IN-SOCIETY-2013-1, ACTIVITY 5.2.2. Young people and science: Topic SiS.2013.2.2.1-1 Raising youth awareness to Responsible Research and Innovation through Inquiry Based Science Education. The project IRRESISTIBLE is funded by the EU as FP-7 project number 612367

www.irresistible-project.eu

Coordinator: j.h.apotheker@rug.nl



Koolhydraten in (moeder)melk

*Een betere gezondheid met slimme
koolhydraten*

Een lesmodule voor de lessen scheikunde en biologie voor bovenbouw havo/vwo,
ontwikkeld door Science LinX, docenten biologie en scheikunde, wetenschappers van de
Rijksuniversiteit Groningen www.rug.nl/sciencelinx

Ontwikkeld in het kader van het Europese project IRRESISTIBLE – *Engaging the Young with
Responsible Research and Innovation* – www.irresistible-project.eu

1.	Engage	8
	De geheimen van moedermelk	
2.	Explore	18
	De geheimen ontraadselen	
3.	Explain	26
	Kennis verzamelen	
3.1	Biologie	27
3.2	(Bio)chemie van melk	51
3.3	Proceschemie	74
4.	Elaborate	82
	Responsible Research and Innovation	
5.	Exchange	90
	Een tentoonstelling maken	
6.	Evaluate	98
	De eindtoets	

1

Engage

"Waarom drinken baby's niet gewoon melk uit de supermarkt?"

Engage – Geheimen van moedermelk

Mensen zijn (ook) zoogdieren

Mensen, apen, katten, honden, koeien, geiten; allen horen ze tot de klasse van de Mammalia: de zoogdieren. Zoogdieren hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat ze hun nakomelingen 'zogen'- dat wil zeggen, voeden met borstvoeding. Alle zoogdieren maken na de bevalling melk aan die een zodanige samenstelling heeft dat hún nakomelingen er goed op kunnen groeien. Geitenmelk is gemaakt voor geiten, koeienmelk voor kalfjes, en ook humane melk heeft een bijzondere samenstelling die speciaal is zodat een baby zich goed kan ontwikkelen.

Hoe lang dieren gezoogd worden hangt af van de soort: katten doen dit zo'n 8 tot 12 weken, een walrus wel twee tot drie jaar. En bij mensen is het weer heel anders. Oorspronkelijk gaven moeders hun kinderen tot wel vijf jaar borstvoeding, uiteindelijk voornamelijk als bijvoeding. Dit is nog steeds zo in ontwikkelingslanden. In een modern land als Nederland, waar veel vrouwen na de geboorte van hun kind vaak weer aan het werk gaan, wordt veel minder lang borstvoeding gegeven.



tabel 1.1

%of vrouwen in NL dat borstvoeding en/of flesvoeding geeft

	geboorte	1 mnd	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
Borstvoeding	80	57	53	47	45	42	39
Gemengd		12	11	11	13	11	12
Flesvoeding	20	31	36	42	42	47	49

Bron: <http://www.borstvoeding.com/aanverwant/maatschappij/borstvoedingscijfers.html>

De World Health Organisation (WHO) adviseert moeders volledige borstvoeding te geven tot een half jaar, en daarna om kinderen tot twee jaar borstvoeding te blijven geven, naast ander voedsel. Niet veel moeders in Nederland doen dat. Borstvoeding geven aan een peuter van twee wordt ook vaak als raar en controversieel gezien (de cover van het tijdschrift hiernaast leidde tot veel ophef). In Nederland komt dit dan ook nog maar weinig voor. Het wordt niet gemeten, maar schattingen variëren dat slechts 2-5% van de moeders hun peuter nog borstvoeding geeft.

Borstvoeding: superfood?

Als de WHO zo stellig borstvoeding adviseert tot zelfs twee jaar, dan zal het wel heel goed zijn. Maar waarom is dat zo? Is melk niet gewoon melk? En zou je een baby niet gewoon melk uit een pak kunnen geven? Nee dus. Moedermelk is op een heleboel aspecten anders dan koemelk uit een pak. Ten eerste past borstvoeding zich door de tijd heen aan aan de behoefte van het kindje. Moedermelk vlak na de geboorte, het colostrum, bevat veel afweerstoffen en heeft een laxerende werking. Na drie weken spreken we van rijpe melk, deze bevat minder afweerstoffen maar zit vol bouw- en brandstoffen. Tijdens één enkele voeding bestaat de melk uit voormelk en achtermelk, dat veel



Figuur 1.1 Cover Time Maagazine, mei 2012

meer vet bevat. Daarnaast zijn de verhoudingen van de verschillende bestanddelen van moedermelk ook anders dan die van koemelk.



Figuur 1.2 Dit is toch ook melk?

Melk bestaat voornamelijk uit water, met daarnaast eiwitten, vetten, koolhydraten, en vitamines en mineralen. In onderstaande tabel staan de verhoudingen van deze bestanddelen van melk van verschillende zoogdieren. Je zult zien dat er grote verschillen zijn tussen de verschillende zoogdieren, en dus ook tussen moedermelk en koemelk.



tabel 1.2

Samenstelling melk van verschillende zoogdieren in g/100ml

	mens	Koe	geit	schaap	paard	buffel	ezel	rendier
Eiwit	1.5 g	3.5 g	3.8 g	5.2 g	2.1 g	4.0 g	n.a.	n.a.
Vet	4.0 g	3.4 g	4.1 g	6.2 g	1.3 g	8.0 g	1.4 g	18.0g
Lactose	6.9 g	4.6 g	4.4 g	4.2 g	6.3 g	4.9 g	6.3 g	2.8 g
Reststoffen (vitamines/ mineralen)	0.3 g	0.8 g	1.9 g	0.9 g	0.4 g	n.a.	0.4 g	1.5 g

Bron: Wikipedia: [http://nl.wikipedia.org/wiki/Melk_\(drank\)](http://nl.wikipedia.org/wiki/Melk_(drank))

Merk op dat vooral het verschil in eiwitten en melksuikers groot is tussen moedermelk en koemelk. Maar niet alleen de hoeveelheid is verschillend, pas onlangs is duidelijk geworden dat ook de soort en de samenstelling van melksuikers in moedermelk is heel anders dan die in koemelk. Deze melksuikers blijken belangrijk te zijn voor de gezondheid van baby's en kinderen. Hierover leer je meer in paragraaf 3.2.4 en 3.2.5.

De bijzondere suikerachtige moleculen in moedermelk kennen een grote variatie en worden aangeduid met de verzamelnaam Human Milk OligoSacharides (HMOS). Opmerkelijk is dat deze moleculen door het menselijke verteringsstelsel nauwelijks afgebroken worden. Dit roept de vraag op waarom ze dan toch in moedermelk voorkomen? Tot voor kort was dit niet duidelijk.



Experiment

Met verschillende experimenten kun je het eiwit-, vet- en koolhydraatgehalte van verschillende soorten melk bepalen. Volg de instructies van je docent als je deze experimenten gaat uitvoeren.

Zie bijlage Experimenten

Moeders die geen of niet volledig borstvoeding (meer) kunnen of willen geven, voeden hun kinderen met babymelkpoeder of zuigelingenvoeding (de officiële termen), oftewel flesvoeding. Flesvoeding wordt gemaakt van koemelk, terwijl, zoals we net hebben gelezen, de samenstelling daarvan niet optimaal is voor mensenbaby's.

Voor de productie van flesvoeding wordt koemelk in een fabriek bewerkt en aangepast zodat het meer aansluit bij de behoeftes van baby's. Voor het eerst werd zo flesvoeding gemaakt rond 1884 door koemelk te verdunnen met water, en room en suiker toe te voegen. Nu is het inzicht in de samenstelling van moedermelk en het productieproces van flesvoeding veel beter. Zo worden er speciale melksuikers, die de complexe suikers in moedermelk 'nabootsen', toegevoegd aan koemelk. Deze worden apart gesynthetiseerd in een fabriek. Over het productieproces van flesvoeding leer je meer in paragraaf 3.3.

Baby's die moderne flesvoeding krijgen worden groot, zonder (grote) gezondheidsproblemen. Maar uit bevolkingsonderzoek is de laatste decennia duidelijk geworden dat baby's die borstvoeding krijgen, iets beter beschermd zijn tegen aandoeningen als diabetes, astma en andere allergieën. Ook werkt (langer) borstvoeding geven beschermend tegen het ontwikkelen van overgewicht later in het leven. Deze bewijzen komen voornamelijk uit epidemiologische studies (zie H2), waarin groepen mensen met of zonder een bepaalde aandoening worden vergeleken. Dit wordt verder besproken in paragraaf 3.1.2. De onderliggende biologische mechanismen, dus hoe borstvoeding de gezondheid van baby's kan bevorderen, zijn nog steeds niet helemaal duidelijk. Goed onderzoek op dit gebied is ook pas sinds kort mogelijk. Dit wordt verder behandeld in paragraaf 3.1.3.



Figuur 1.3 Verschillende merken flesvoeding (bron: bol.com)

Dus hoe borstvoeding beschermend kan werken, zelfs wanneer de zuigeling inmiddels volwassen is geworden, dat is nog niet helemaal duidelijk. Er komt wel steeds meer bewijs dat dit te maken heeft met tot voor kort onbekende micro-organismen en processen in de darmen. Hoe men dit onderzoekt en wat voor resultaten dat oplevert leer je in paragraaf 3.1.2.

Door deze kennis en de daaruit volgende technische innovaties wordt flesvoeding steeds beter, en is het steeds beter geschikt voor baby's. Maar hetzelfde is het nog steeds niet. Zou dat het ooit worden? Willen we dat wel? Mogen fabrikanten hun flesvoeding wel aanprijzen als 'lijkt op moedermelk'? Willen we borstvoeding per se vervangen door babymelkpoeder? Deze ethische aspecten komen aan de orde in h4, maar ter voorbereiding hiervan lees je nu eerst onderstaande tekst over RRI.

1.2 Responsible Research en Innovatie - RRI

Veel mensen hebben bij wetenschap en innovatie een beeld van activiteiten die gedaan worden door slimme mensen, ver weg bij universiteiten en bedrijven. Het lijkt soms dat wetenschappelijk onderzoek niet goed aansluit bij wat belangrijk is voor de maatschappij en dat 'gewone mensen' er geen invloed op hebben. De Europese Unie heeft de term "*Responsible Research and Innovation*" (RRI) in het leven geroepen om te bereiken dat burgers beter met wetenschappers en bedrijfsleven praten. Zo wordt de maatschappij meer betrokken bij wetenschappelijk onderzoek en innovatie.

Een flink deel van het wetenschappelijk onderzoek wordt door belastinggeld betaald. Mensen willen daar graag iets van terugzien. Waar gaat dat geld heen? Wat wordt er onderzocht en wat niet? De EU en andere overheden hebben een aantal wetenschappelijke onderwerpen aangewezen waar de maatschappij baat bij heeft als zij onderzocht worden. Deze onderwerpen worden samen met allerlei maatschappelijke organisaties bepaald. Zo kunnen de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek beter aansluiten bij de wensen van de maatschappij. Daarnaast wordt er ook naar innovaties gekeken. Je kunt veel verbeteringen van het huidige leven (innovaties) bedenken, maar zijn die wel allemaal nuttig? Hebben we daar als maatschappij wat aan? Moet je alles wat kan ook echt doen? Dit is waar *Responsible Research and Innovation* over gaat: bij alle wetenschappelijke ontdekkingen en innovaties moeten de mensen die ermee bezig zijn dit op een verantwoordelijke manier doen.

RRI heeft zes onderdelen:

Engagement - betrokkenheid:

Onderzoekers, industrie, beleidsmakers en burgers moeten met elkaar samenwerken in het proces van onderzoek en innovatie. Zo kunnen sociale, economische en ethische belangen van alle groepen worden meegenomen, zodat gezamenlijke oplossingen voor maatschappelijke problemen kunnen worden gevonden.



De Europese Unie, de Verenigde Naties en andere overheidsorganen hebben een aantal 'Grand Challenges' (grote uitdagingen) van de huidige maatschappij aangewezen, waar de wetenschap antwoord op moet gaan geven. Deze uitdagingen zijn wereldwijde problemen als schoon drinkwater, goede voedselproductie, armoede, honger en klimaatverandering, en aspecten die meer gericht zijn op de westerse maatschappij als gezond oud worden, internetveiligheid, en duurzaam transport. Ook goed onderwijs en vermindering van kindersterfte staan op deze lijstjes.

In Nederland heeft de overheid in 2014 de 'Wetenschapsvisie 2025' opgesteld, waarin de uitdagingen voor de Nederlandse maatschappij genoemd worden. Dit zijn: kwaliteit van leven, circulaire economie, veerkrachtige samenleving, bouwstenen van het leven, complexiteit: omgaan met onvoorspelbaarheid en big data. Voor de maatschappij is het belangrijk dat juist deze problemen opgelost worden met wetenschappelijk onderzoek en innovatie, door betrokken onderzoekers.

Gender equality - gelijkheid

Mannen en vrouwen moeten evenveel betrokken worden in onderzoek en innovatie; het volledige potentieel van de bevolking moet worden gebruikt.



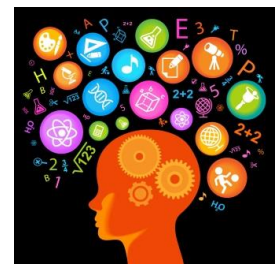
In Nederland was in 2011 al meer dan de helft van de afgestudeerden aan een universiteit vrouw, maar nog geen 15% van de hoogleraren is een vrouw ([Monitor Vrouwelijke Hoogleraren, 2012](#)). Wanneer er over een 'professor' of 'hoogleraar' wordt gesproken, denkt men voornamelijk aan mannen (zoek maar eens in Google Images naar 'wetenschapper' of 'scientist'). Dit bleek ook uit de eerder genoemde Wetenschapsvisie 2025, waarin op een pagina met foto's van Nederlandse topwetenschappers alleen maar mannen te zien waren ([NRC, 2 dec 2014](#)). Ook topfuncties in het bedrijfsleven worden voornamelijk nog bekleed door mannen ([NRC, 4 sept 2014](#)).

Maar ook in andere beroepen, zoals zorg, kinderopvang of techniek, moet gender geen bepalende rol zijn om iemand wel of niet aan te nemen. Zonder duwtje in de rug, denkt de EU, zal het (te) lang duren voor dit verandert, en daarom is dit belangrijk voor *Responsible Reseach and Innovation*.

Science education - onderwijs over wetenschap

Door beter onderwijs over wetenschap zullen meer mensen begrijpen hoe wetenschap werkt. Alleen dan kunnen ook gewone burgers meedoen aan en nadenken over onderzoek en innovatie.

Jonge kinderen moeten enthousiast gemaakt worden voor wetenschap en technologie, om van hen de wetenschappers van de toekomst te maken. Dit gebeurt al op allerlei mogelijke manieren, in



science centra als NEMO en Science LinX, door wetenschapsprogramma's op TV en door activiteiten op scholen. Hier zijn jullie nu zelf voorbeeld van. Met het project **IRRESISTIBLE**, waaronder deze lesmodule valt, komen in heel Europa in drie jaar tijd enkele duizenden scholieren in tien landen in aanraking met wetenschappelijk onderzoek.

Open access - beschikbaarheid van wetenschappelijke resultaten

Veel resultaten van onderzoek (gepubliceerd in wetenschappelijke artikelen) zijn alleen te verkrijgen via een abonnement op een wetenschappelijk tijdschrift. Universiteiten hebben deze vaak wel, maar, vindt de EU, ook burgers moeten gratis toegang hebben tot wetenschappelijke resultaten, zodat ze mee kunnen praten over de resultaten van onderzoek.



Hier gaat verandering in komen. In Nederland zal in 2024 al het door de overheid gefinancierde onderzoek gepubliceerd moeten worden in zogenaamde *open access* tijdschriften, die voor iedereen met een internetverbinding te lezen zijn, zodat ook burgers kunnen profiteren van de uitkomsten van dat onderzoek. In Europa en de VS hebben de meeste universiteiten wel abonnementen op tijdschriften, maar voor universiteiten in ontwikkelingslanden ligt dat anders. Wetenschappers in die gebieden hebben daardoor minder goed toegang tot de nieuwste ontdekkingen. Voor *Responsible Research and Innovation* waar iedereen aan mee kan doen is *open access* dus ontzettend belangrijk.

Ethics - ethiek

Mensen en dieren hebben fundamentele rechten, en onderzoek en innovatie moet deze rechten respecteren. Daarom moet wetenschappelijk onderzoek relevant en acceptabel zijn voor de maatschappij, en niet de fundamentele rechten van mensen en dieren schenden.



Wetenschap en nieuwe innovaties moeten helpen om maatschappelijke problemen op te lossen. Maar dit moet wel op een verantwoorde manier gebeuren. Je kunt niet zomaar overal een fabriek neerzetten om nuttige dingen te produceren, als deze fabriek vervuילend is en mensen die er in de buurt wonen ziek worden. Dit gebeurde bijvoorbeeld in India in 1984, waar een gaslek in de stad Bhopal voor duizenden doden zorgde, wereldwijd de grootste industriële ramp ooit. Maar ook dichterbij gebeuren dergelijke dingen, bijvoorbeeld in de Volgermeerpolder (bij Amsterdam) is jarenlang giftig vuil gestort, en dit is nu de meest vervuilde locatie van Nederland.

Ook dierproeven zijn niet zomaar altijd toegestaan, onderzoekers moeten daarvoor goed kunnen verantwoorden waarom er dieren nodig zijn voor hun onderzoek. Voor verantwoord onderzoek en innovatie moet dus nagedacht worden wat de gevolgen (kunnen) zijn van de uitkomsten en of het proces de rechten van burgers en dieren niet schaadt.

Governance – bestuur

Beleidsmakers en politici hebben de verantwoordelijkheid om te overzien dat er geen schadelijke of onethische dingen gebeuren bij onderzoek en innovatie, en als dat wel gebeurt om in te grijpen.



Dit zal worden bereikt doordat overheden, zoals de EU, de VN en de Nederlandse overheid in haar Wetenschapsvisie 2025, nadenken over de wetenschappelijk doelen van dat land of regio. De Nationale Wetenschapsagenda die 2015 in Nederland moet worden opgesteld is hier een voorbeeld van. Voor deze Wetenschapsagenda zullen Nederlandse wetenschappers samen met ondernemers, maatschappelijke organisaties, betrokken burgers en de overheid om tafel zitten om thema's te formuleren die belangrijk zijn voor onze samenleving. Deze thema's zullen lijken op de Grand Challenges van de EU, maar wat meer gericht op de Nederlandse maatschappij, en op waar Nederlandse wetenschappers goed in zijn (zie ook bij punt 1.).

Het is niet de bedoeling dat burgers gaan bepalen wat wetenschappers moeten doen, maar zij zullen er via organisaties wel meer invloed op moeten gaan krijgen dan het geval was.

Bronnen:

- Chemische Feitelikheden Melk, juni 2014
- Wikipedia flesvoeding: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Flesvoeding>
- Wikipedia borstvoeding: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Moedermelk>
- Website Borstvoeding.com: <http://www.borstvoeding.com/aanverwant/maatschappij/borstvoedingscijfers.html>
- Website WHO: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
- Harder T, Bergmann R, et.al. Duration of Breastfeeding and Risk of Overweight: A Meta- Analysis. *Am J Epid* 2005;162 (5):397-403
- Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM et.al. Breastfeeding and Childhood Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epid* 2013;179(10):1153-1167
- Pereira PF, de Cássia R, Araújo RMA Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(1):7-15



Opdrachten 1-De geheimen van (moeder)melk

(je mag het internet gebruiken om antwoorden op te zoeken)

1. Kun je in de eerste tabel aflezen wanneer vrouwen weer aan het werk moeten?
2. Zouden vrouwen in landen waar het zwangerschapsverlof langer is, ook langer borstvoeding geven?
3. Er staat dat borstvoeding zich aanpast aan de behoefte van het kind. Zijn er dan ook verschillende soorten flesvoeding voor verschillende leeftijden?
4. Wat zijn oligosachariden?
5. Bediscussieer de verschillende aspecten van RRI met je groepje of in de klas. Welke aspecten zijn belangrijk in het onderzoek naar borstvoeding en flesvoeding?

2

Explore

"Do you have the Guts?"

Explore – De geheimen ontraadselen

De laatste jaren is het dankzij nieuwe onderzoekstechnieken mogelijk geworden om enkele geheimen van moedermelk te ontraadselen. Als we kijken naar tabel 2.1 zien we dat een moeder haar kind heel wat meegeeft. Naast voedingsbestanddelen die bestaan uit bouw- en brandstoffen vinden we beschermende stoffen, maar ook de eerder genoemde melksuikers, de zo genaamde oligosachariden die voor menselijke verteringssappen nauwelijks afbreekbaar zijn. Deze module houdt zich vooral met deze stoffen bezig.


tabel 2.1

Samenstelling van moedermelk

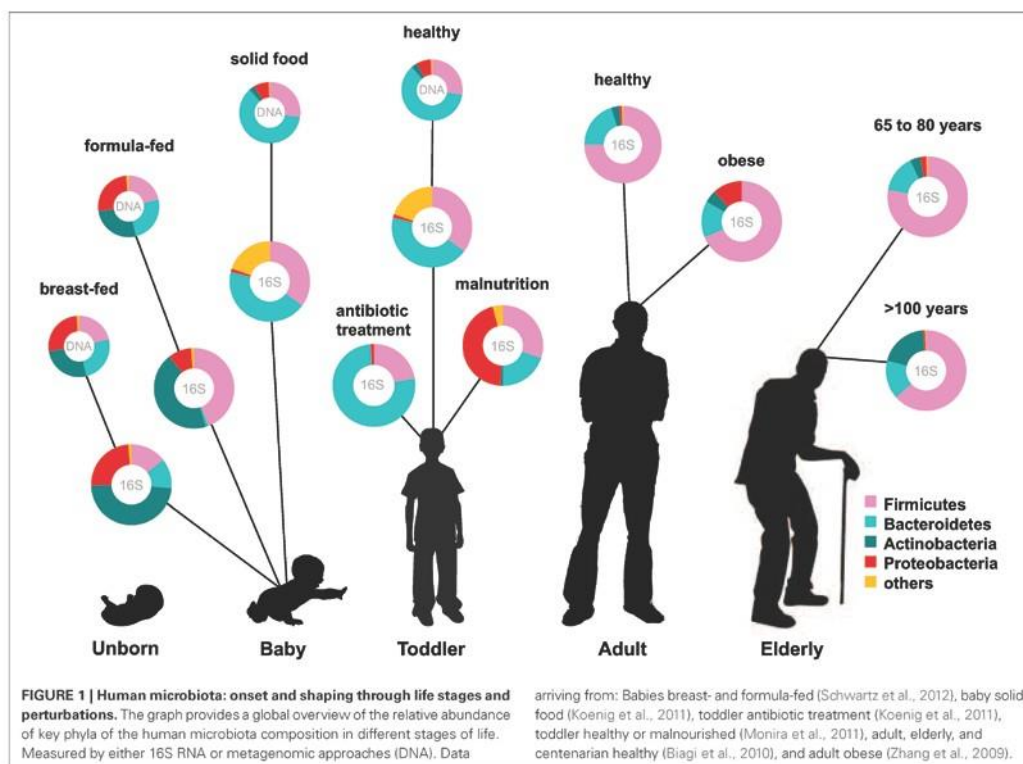
Component (per liter)	Moedermelk
Energie (kcal)	677
Koolhydraten (g)	70-85
Lactose (g)	67-70
Oligosaccharides (g)	5-15
Glucose (g)	0.1-0.2
Lipiden (g)	35-48
Triglyceriden (g)	34-47
Vetzuren (g)	30-42
Cholesterol (g)	0.1-0.2
Cholesteryl-esters (g)	0.01
Fospholipiden en Sphingolipiden(g)	0.25-0.30
Stikstof (g)	1.9
Niet eiwitgebonden eiwitgebonden (g)	0.45 1.45
Eiwitiiten (g)	8-11
β -Casein (g)	3-4
κ -Casein (g)	1-2
α -Lactalbumine (g)	2-3
IgA (g)	0.5-1.0
IgM (g)	0.01
IgG (g)	0.05
Lactoferrine (g)	1-3
Lysozyme (g)	0.1
Serum albumin (g)	0.3

 Bron: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Moedermelk>

Dat er de laatste jaren steeds meer bekend wordt over de Human Milk Oligo- Sachariden, of HMOS is te danken aan moderne DNA technieken. Hiermee werd onthuld dat in onze darmen gigantisch veel bacteriën leven, waarvan eerder nog niet bekend was dat ze bestonden. Er zijn soorten bij die goed zijn voor onze gezondheid, en die leven van deze oligosacchariden.

Zo zorgen deze humane oligosacchariden, die wel in moedermelk aanwezig zijn maar niet in flesvoeding, voor een optimale verhouding tussen de verschillende groepen van bacteriën in de darmen van de zuigeling (zie figuur 2.1). In hoofdstuk 3 leer je meer over deze bacte-

riën.



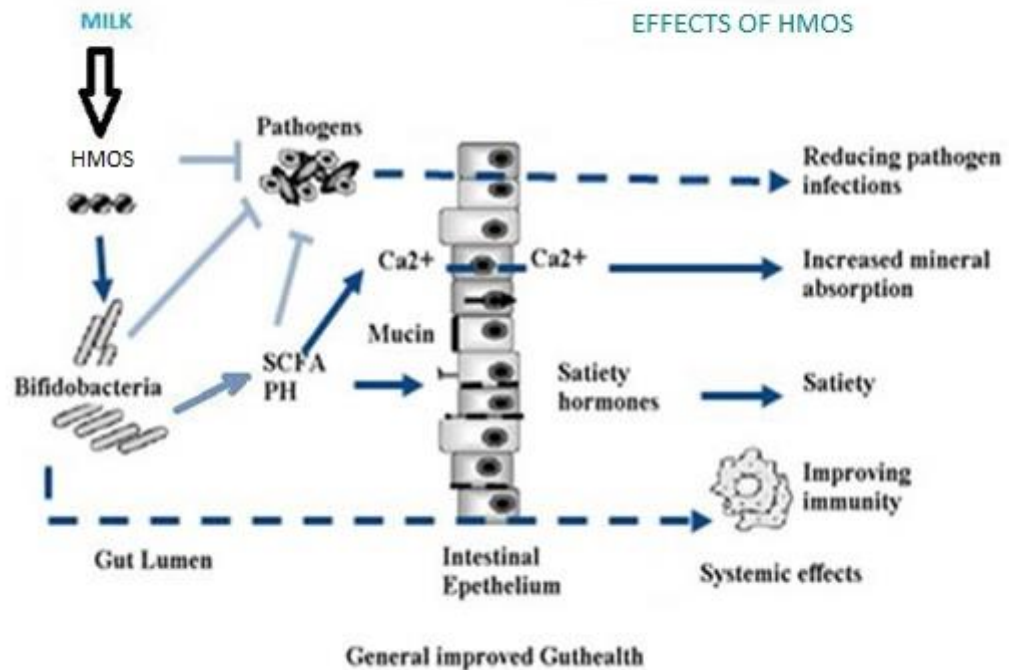
Figuur 2.1

Hierin is de samenstelling te zien van enkele belangrijke bacteriegroepen (Fyla) in de menselijke darmen. Let op de verschillen bij zuigelingen, de invloed van antibiotica en ondervoeding bij peuters, en de veranderingen bij het ouder worden (Bron: Ottman et al, 2012).

De meeste darmbacteriën worden in de dikke darm aangetroffen. Medici beschouwen deze leefgemeenschap wel als een apart orgaan, en noemen het niet meer *darmflora*, maar het *darmmicrobioom*. Er zijn de laatste jaren aanwijzingen dat de samenstelling van dit microbioom van invloed is op onze gezondheid en een rol speelt bij een goed werkend afweersysteem en het voorkomen van allergieën, overgewicht, suikerziekte, astma, het prikkelbare darmsyndroom en nog veel meer.

Veel van dit onderzoek waarin een relatie gelegd wordt tussen het aanwezig zijn van bepaalde bacteriesoorten en een goede gezondheid/respectievelijk de afwezigheid van ziektes of kwalen, komt uit bevolkingsonderzoek van grote groepen mensen. Men kan dan verbanden leggen tussen gezondheidsaspecten en de aanwezigheid van bacteriën, of gezondheidseffecten en borstvoeding in de vroege jeugd. Er is dan 'slechts' sprake van *correlaties*. Heel veel nieuw onderzoek met geavanceerde technieken is echter nog nodig om een oorzaak-gevolg relatie te kunnen leggen tussen bij voorbeeld het geven van borstvoeding en de aanwezigheid van bacterie A, en het ontbreken van ziekte B. Toch zijn de gevonden verbanden sterk genoeg voor de voedingsmiddelenindustrie om oligosachariden aan flesvoe-

ding voor baby's toe te voegen. Maar om de precieze mechanismen te achterhalen die ervoor zorgen dat oligosachariden uit voedsel een goede gezondheid veroorzaken is dus nog veel onderzoek nodig.



Figuur 2.2

Mogelijke effecten van HMOs. Bron: aangepast uit Saulnier et al, 2009.

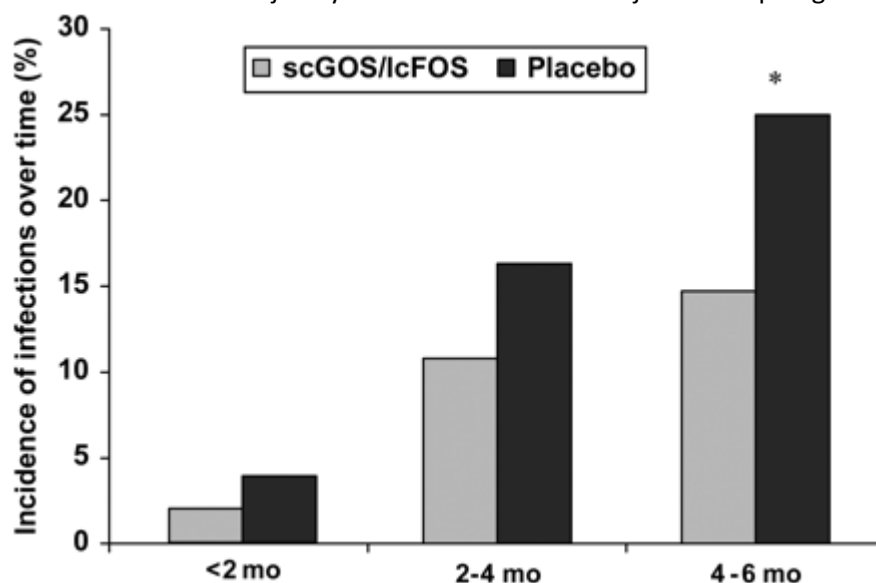
Figuur 2.2 maakt al wel duidelijk dat toevoeging van oligosachariden aan babymelkpoeder voor zuigelingen belangrijk is. Humane melk oligosachariden (HMOs) zoals die voorkomen in moedermelk blijken een rechtstreeks remmend effect te hebben op pathogene bacteriën in de darmen, en zorgen zo voor minder infecties via de darmen. Bovendien stimuleren oligosachariden ook nog eens de groei van goedaardige Bifidobacteriën in de darmen.

Uit nieuw onderzoek is bovendien naar voren gekomen dat er waarschijnlijk verbanden zijn tussen een levenslange gezondheid en het geven van borstvoeding of een zo optimaal mogelijk samengestelde flessenmelk. Er zijn sterke aanwijzingen dat de samenstelling van het microbiom van de zuigeling van begin af aan al een grote rol speelt.

In deze module kijken we welk onderzoek er gedaan wordt om oorzakelijke verbanden te vinden tussen Humane Melk OligoSachariden (HMOs) en gezondheid. Daarnaast kijken we hoe oligosachariden in de fabriek geproduceerd worden om ze toe te voegen aan babyvoeding: men is erin geslaagd om twee typen oligosachariden (GOS uit lactose en FOS uit inuline) te produceren en aan flessenmelk toe te voegen. We kijken ook hoe je kunt onderzoeken of deze toevoeging effect heeft op de gezondheid van baby's.

Uit figuur 2.3. blijkt dat toevoeging van de stoffen GOS en FOS aan flesvoeding inderdaad

tot minder infecties bij baby's leiden. Over GOS leer je meer in paragraaf 3.2.5.



Figuur 2.3

In deze grafiek wordt het verband weergegeven tussen de aanwezigheid van GOS/FOS (grijze staven) in melk voor baby's en het aantal keren dat baby's last hebben van infecties. Bij melk zonder GOS/FOS, traditionele flesvoeding, treden meer infectie op (zwarte staven). Bron: Arslanoglu et al. 2007

Bronnen:

- Ottman N, Smidt H, de Vos WM and Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 09 August 2012
- Arslanoglu S, Moro GE, and Boehm G. Early Supplementation of Prebiotic Oligosaccharides Protects Formula-Fed Infants against Infections during the First 6 Months of Life, *J. Nutr.* November 2007 vol. 137 no. 11 2420-2424
- Saulnier DM, Spinler JK, Gibson GR, Versalovic J, Mechanisms of probiosis and prebiosis: considerations for enhanced functional foods, *Curr Opin Biotechnol.* 2009 Apr;20(2):135-41



Opdrachten 2 – Explore: De geheimen ontraadselen

(je mag het internet gebruiken om antwoorden op te zoeken)

1. Noem in tabel 2.1 de brandstoffen, de bouwstoffen en de beschermende stoffen. Waartoe behoren volgens jou de oligosachariden?
2. In hoofdstuk 1 was sprake van een biologische klasse. In hoofdstuk 2 wordt gesproken over Fyla. Zoek op internet op in welke systematische groepen levende organismen worden ingedeeld.
3. Noem de verschillen die je bij darmbacteriën-fyla, van een baby vindt als deze baby's wel, of als deze baby's geen flesvoeding met oligosachariden gehad hebben (zie fig 2.1).
4. Welke veranderingen in het microbioom treden er op bij het ouder worden?
5. In Biologie voor Jou en in Nectar wordt de term darmflora 'nog' gebruikt! Waarom werd er vroeger gesproken van darmflora en niet van darmfauna? Vergelijk hiervoor de eigenschappen van bacteriële, van dierlijke en van plantaardige cellen.
6. Wat kunnen epidemiologische studies wel aantonen, en wat niet?
7. Noem ten minste drie positieve effecten van de aanwezigheid van Bifidobacteriën in de darmen (fig. 2.2).
8. Figuur 2.3 is het resultaat van epidemiologisch onderzoek. Leg uit dat fig. 2.2 een oorzakelijke verklaring suggereert voor het gunstige effect uit fig 2.3.
9. Wat is een leefgemeenschap? Waarom gebruikt men nu de term microbioom i.p.v. darmflora om de bacteriën in de darmen aan te geven?

3

Explain

3.1 Biologie

3.1.1 De spijsvertering

Wat gebeurt er met melk in de darm van de baby?

Alleen maar melk?

Alle zoogdieren, dus ook de mens, voeden zich in de eerste fase van hun leven alleen maar met melk. In hoofdstuk 2 heb je geleerd dat er in melk verschillende stoffen zitten. Een groot deel van deze stoffen moet verteerd worden voordat het lichaam van de baby er energie uit kan halen. Het eerste deel van het verteringsproces vindt plaats in ons verteringsstelsel met behulp van enzymen. Hieronder leer je daar meer over. We kijken eerst naar de spijsvertering in het algemeen om vervolgens te zien wat er gebeurt met (moeder)melk in de darmen van baby's.

Het verteringsstelsel

Ons verteringsstelsel is te beschouwen als een buis die van boven (de mondholte) tot onder (de anus) door ons lichaam loopt. Pas als stoffen uit het verteringsstelsel zijn opgenomen in het bloed, zit het echt in het interne milieu.

In de mond wordt het voedsel fijn gemalen en vermengd met speeksel, waarna het via de slokdarm wordt vervoerd naar de maag. De maag scheidt maagsap af, wat erg zuur is. Hoe lang het voedsel in de maag blijft hangt af van de samenstelling van het voedsel. Beetje bij beetje wordt een deel van de maaginhoud doorgegeven naar de twaalfvingerige darm. Daar wordt het voedsel gemengd met gal (gemaakt in de lever) en alveessap (vanuit de alveesklier).

De twaalfvingerige darm gaat over in de dunne darm, waar de meeste voedingsstoffen verteerd en vervolgens opgenomen worden. Deze dunne darm is erg lang, en heeft door de darmplouwen en microvilli een groot oppervlakte (150-200 m²). Na vertering zijn de voedingsstoffen zo klein dat ze kunnen worden opgenomen in het bloed. De onverteerde resten worden vervoerd naar de dikke darm, waar het wordt ingedikt, en waar ook een deel van de niet verteerde vezels alsnog door bacteriën worden gefermenteerd. De ingedikte massa die daarna nog overblijft verzamelt zich in de endeldarm waarna het uiteindelijk via de anus uitgescheiden kan worden.

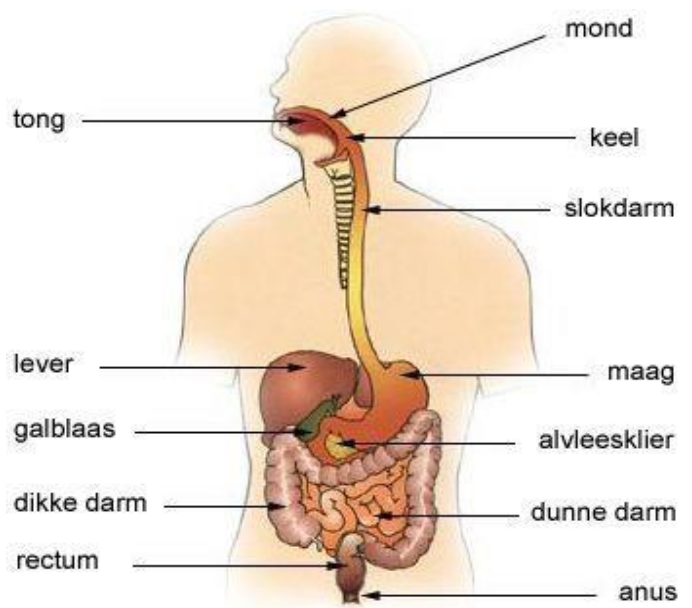


Fig 3.1. Het spijsverteringsstelsel van de mens

Bron: <https://obhw.wordpress.com/biologie/spijsvertering-en-meer-bio/spijsverteringsstelsel/>

Verteringsenzymen

In het verteringsstelsel worden op verschillende plaatsen verteringsenzymen geproduceerd die de afbraak van eiwitten, koolhydraten en vetten versnellen. In hoofdstuk 3.4 leer je meer over enzymen.

De enzymen die helpen bij de vertering van de bovengenoemde voedingsstoffen worden op verschillende plaatsen bij het voedsel gevoegd, zoals te zien is in Binas tabel 82^E. Op deze manier vindt de stapsgewijze vertering van de betreffende voedingsstoffen plaats, totdat de reactieproducten klein genoeg zijn om in het bloed te worden opgenomen (absorptie).

De darm van baby's

Bij baby's is het spijsverteringsstelsel qua bouw in grote lijnen hetzelfde als bij volwassenen, maar vooral de dunne en dikke darm ontwikkelen zich nog verder tijdens de eerste levensjaren. Aanvankelijk is de vertering van complexe moleculen nog niet goed ontwikkeld en is de microscopische bouw van de dunne en dikke darm ook anders dan later.

De buitenste laag van de darm, de epitheelcellen die in aanraking komen met de darminhoud heeft twee functies: opname van voedingsstoffen en tegenhouden van ziekteverwekkers. Bij baby's is de ruimte tussen de epitheelcellen nog vrij groot doordat het aantal 'tight junctions' nog laag is. Deze 'tight junctions' worden gevormd door eiwitten die vooral na de geboorte in aantal toenemen en op deze manier zorgen voor het 'sluiten van de darm' (de epitheelcellen). Omdat er eerst nog weinig 'tight junctions' aanwezig zijn is de opname van grote moleculen uit moedermelk gemakkelijker. Dit is gunstig voor de baby, omdat het eigen immuunsysteem nog onvoldoende werkt. Door de openingen tussen de epitheelcellen kunnen afweerstoffen van de moeder worden opgenomen en helpen bij de afweer. Deze toegankelijkheid brengt echter ook een nadeel met zich mee: ziekteverwekkers kunnen gemakkelijker naar binnen, hetzelfde geldt voor 'gewone voedingsstoffen' die vervolgens het specifieke immuunsysteem kunnen activeren. Als dit wordt ingezet tegen onschuldige stoffen ontwikkelt zich een (voedsel)allergie.

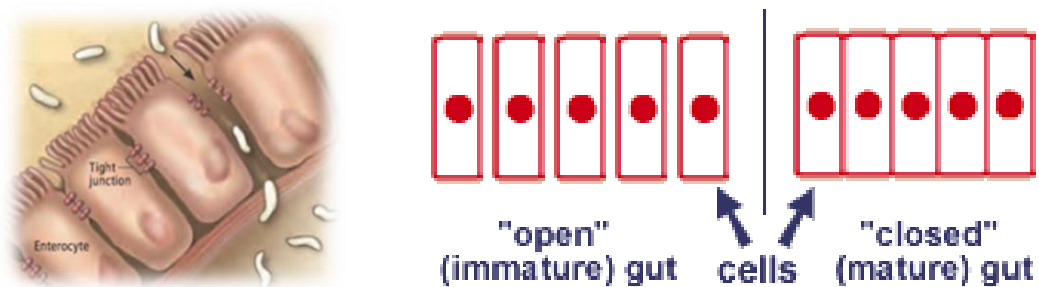


Fig 3.2. 'Tight junctions' in darmepitheelcellen (links) en het open versus gesloten darmeptiheel (rechts)

Na de geboorte wordt de doorlaatbaarheid snel minder, mede door hormonen en groeifactoren uit moedermelk. Bij baby's die geen borstvoeding krijgen gebeurt dit ook wel, maar duurt het proces langer. Dit verklaart mogelijk waarom allergieën en infecties minder voorkomen bij baby's die gevoed zijn met moedermelk in vergelijking tot baby's die zijn grootgebracht met flesvoeding. Dit effect is merkbaar tot in de volwassenheid want als een allergie eenmaal ontwikkeld is, is deze moeilijk te bestrijden.

Vertering van (moeder)melk bij baby's

De eerste maanden krijgen baby's alleen vloeibaar voedsel. Vloeibaar voedsel blijft doorgaans kort in de maag. Hoe komt het dat baby's, die alleen maar melk drinken, na een voeding toch een voldaan gevoel hebben? Om dat te begrijpen kun je het proefje 'kaas maken met zuur' doen.



Experiment

Met zuur kun je nabootsen wat er met melk in de maag van baby's gebeurt. Volg de aanwijzingen van je docent als je dit proefje gaat doen.

Zie bijlage Experimenten

In moedermelk en flesvoeding zitten o.a. melksuikers, eiwitten en vetten; stoffen die verteerd moeten worden voordat ze kunnen worden opgenomen. Vlak na de geboorte komt een deel van de benodigde enzymen mee met de moedermelk, daarom is vertering van deze stoffen niet helemaal te vergelijken met die van volwassenen.

In de maag van een baby wordt de stremming van eiwitten veroorzaakt door het enzym renine (chymosine), te meer ook omdat de maag van een baby de eerste 2 maanden minder zuur produceert. Door de stremming blijven de eiwitten (voor een groot deel caseïne) langer in de maag, waar ze verteerd kunnen worden door het enzym pepsine. De zuurgraad in de maag is nog niet optimaal, wat de activiteit van pepsine remt, dus ook hiervoor is een langer verblijf in de maag nuttig. In de dunne darm wordt de vertering vervolgd door (chymo)trypsine, waarna aminozuren en kleine peptiden opgenomen worden door het darmepitheel.

Ook maken baby's het enzym lipase aan in de maag, in tegenstelling tot volwassenen. Dit helpt hen het vet in de (moeder) melk te verteren. Dit is nodig omdat de lever nog weinig galzuren maakt en de alveesklier nog niet voldoende ontwikkeld is voor voldoende aanmaak van lipase.

In de dunne darm wordt ook het belangrijkste koolhydraat lactose (melksuiker) afgebroken door het enzym lactase. Bij veel mensen neemt na het derde jaar de productie van dit enzym af, en krijgen deze mensen darmproblemen bij het drinken van melk. Bij oorspronkelijk veehoudende volkeren zoals Europeanen en hun nazaten in Noord-Amerika en Australië is dit meestal niet het geval. Daardoor komt er in deze streken ook minder lactose-intolerantie voor (zie box 3.1).

Wat betreft de ingewikkeld gebouwde koolhydraten als de HMOS, zijn noch bij zuigelingen, noch bij volwassenen menselijke verteringsenzymen in het spijsverteringsstelsel aangetoond die deze oligosachariden af kunnen breken.

In de dunne darm wordt dus de vertering afgemaakt en de verteringsproducten opgenomen. Het melkeiwit caseïne is behalve een bron van aminozuren, ook belangrijk voor de opname van mineralen.

Tot voor kort dacht men dat de dikke darm alleen een functie had bij het indikken van de overblijvende reeds verteerde voedselbrij en bij het vergisten van voedselresten. De laatste

jaren is duidelijk geworden dat er een hele levensgemeenschap aan bacteriën in deze darm voorkomt, en dat er sprake is van een ingewikkelde symbiose tussen deze bacteriën en de gastheer/vrouw (zie H. 3.2).



Box 3.1: Lactose-intolerantie

Bij mensen die lactose (melksuiker) niet (volledig) kunnen verteren spreken we van lactose-intolerantie. Lactose is een disacharide opgebouwd uit glucose en galactose. Lactase is het enzym dat de binding tussen deze mono-suikers verbreekt, waarna ze kunnen worden opgenomen in het bloed. Bij lactose-intolerantie wordt er niet genoeg lactase aangemaakt, waardoor er veel lactose in de darm aanwezig blijft. Dit wordt vervolgens vergist door darmbacteriën; de gassen en prikkelende stoffen die daarbij vrijkomen zorgen voor buikpijn, kramp, een opgezet gevoel en misselijkheid. Bovendien onttrekt lactose veel water aan het lichaam en kan zo zorgen voor een waterige stoelgang. Het verminderen van de hoeveelheid melkproducten in het dieet kan voor verlichting van de klachten zorgen. Vaak is het niet nodig melkproducten helemaal weg te laten.

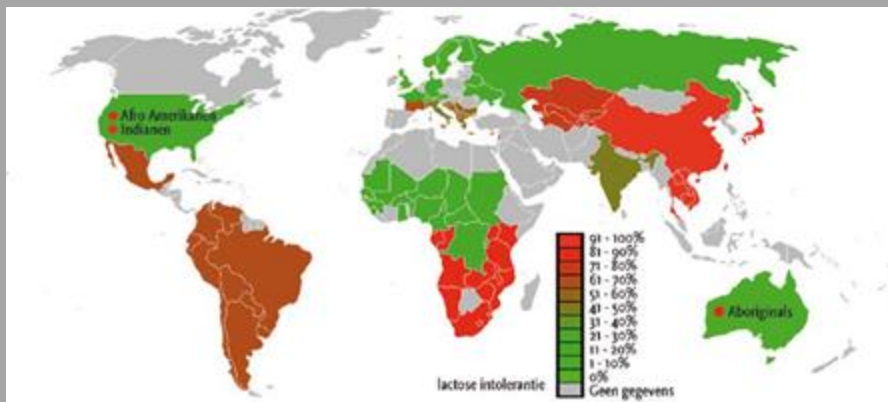


Fig 3.3 Percentage van de bevolking met lactose-intolerantie in verschillende delen van de wereld.

Bron: Chemische Feitelijkheden Melk



Box 3.2: Hielprik

Bij alle pasgeborenen wordt 3-5 dagen na de geboorte een beetje bloed afgenomen. Dit gebeurt in de hiel en wordt daarom het hielprikje genoemd. Het bloed wordt gebruikt om te testen op 17 erfelijke ziekten, die niet te genezen zijn, maar wel goed te behandelen als ze op tijd opgespoord worden. Veertien van deze ziekten zijn (zeldzame) stofwisselingsziekten waarbij een dieet gevolgd moet worden. Een van deze ziekten is Galactosemie (GAL), waarbij galactose (uit lactose) niet kan worden afgebroken en zich ophoopt, wat schade aan lever en ooglenzen tot gevolg kan hebben. Deze gevolgen zijn goed te voorkomen als de baby een dieet volgt. Bij dit dieet moet lactose (en dus melkproducten) worden voorkomen, daarom krijgen deze zuigelingen voeding op basis van soja (lactosevrij) en borstvoeding is in dit geval geen optie, omdat hierin ook lactose zit. Het dieet moet het hele leven gevolgd worden.



Bronnen:

- Anderson et al. (<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/25358.pdf>)
- <http://kellymom.com/nutrition/starting-solids/delay-solids/>
- [The Virgin Gut: A Note for Parents.](#)
- Afbeelding spijsverteringsstelsel <http://obhw.wordpress.com/biologie/spijsvertering-en-meer-bio/spijsverteringsstelsel/>
- http://www.thevisualmd.com/health_centers/child_health/infant_nutrition
- <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:75690&type=org&disposition=inline> (galactosemie)
- <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/lactose-intolerantie.aspx>



Assignments 3.1.1 – Digestion Explain

1. Geef aan welke organen betrokken zijn bij de vertering van respectievelijk vetten, eiwitten en koolhydraten (gebruik Binas 82E).
2. Leg aan de hand van bovenstaande tekst uit op welke plaats verteringsproducten opgenomen worden in het lichaam.
3. Kunstmatige babyvoeding is gebaseerd op koemelk. Vergelijk de samenstelling van koemelk en moedermelk: welke voedingsstoffen zullen vooral toegevoegd moeten worden aan de koemelk om te zorgen dat de samenstelling meer overeen komt met moedermelk?
4. Omschrijf op welke manier de vertering bij baby's afwijkt van die van volwassenen.
5. Leg met behulp van tabel 2.1 uit welke rol beschermende stoffen in moedermelk juist bij pasgeborenen spelen.
6. Wat betekent symbiose?

3.1.2 Microbiology.

Hoe krijgt een steriele baby 2 kilo bacteriën?

Een nieuwe kijk op bacteriën

Bekijk het filmpje “Allemaal Beestjes” van Jop de Vrieze:
<https://www.youtube.com/watch?v=n9HrBLwidAc>

Anthoni van Leeuwenhoek wordt beschouwd als de ontdekker van de micro-organismen. Hij zag ze als eerste door zijn geslepen lensjes, die beter vergrooten dan de samengestelde microscopen van die tijd. In 1676 nam hij als eerste bacteriën waar in een peperinfuus.

Nadat Anthoni van Leeuwenhoek bacteriën had waargenomen tastte men zo'n 200 jaar lang in het duister wat betreft de rol en functie van deze kleine “animacules”. Pas eind 19e eeuw waren het de bacteriologen Cohn, Pasteur en Koch die in staat waren bacteriën te kweken om zo de eigenschappen van deze micro-organismen te onderzoeken. Hierbij werd voornamelijk hun rol als ziekteverwekkers duidelijk.

Ook ontdekte men dat zuurstof voor sommige bacteriën dodelijk is. Dit zijn de zogenaamde anaerobe bacteriën. Het kweken van deze bacteriën is lastig en vereist speciale technieken. Hierdoor is het onderzoek naar deze bacteriën lange tijd zeer beperkt geweest. Bij het onderzoek aan de darmflora werden dan ook vooral aerobe en facultatief anaerobe bacteriën bestudeerd zoals *E.coli*, die wel in aanwezigheid van zuurstof kunnen groeien. Nog steeds trouwens, is het overgrote deel (>90%) van de bacteriën op aarde onbekend en niet onderzocht.



Figuur 3.4: Anthoni van Leeuwenhoek. Uit: G.A. Lindeboom; Geschiedenis van de medische wetenschap in Nederland (1972)

Dankzij de ontwikkeling van nieuwe DNA-technieken is het mogelijk om (dier)soorten aan stukjes DNA te herkennen. Maar dit betekent nog niet dat men dan ook weet hoe deze bacteriën leven. Vaak komen bacteriën in clusters van verschillende soorten bij elkaar voor. Daarbij zijn ze van elkaar afhankelijk, doordat ze bijvoorbeeld gezamenlijk bepaalde stoffen afbreken waar ze dan van leven. Ook kunnen ze elkaar bestrijden door het uitstoten van stoffen die voor andere soorten giftig zijn.

Bacteriesoorten worden in de natuur, in je mond en in je darmen, nooit alleen aangetroffen maar in leefgemeenschappen, in biomen. Door DNA-technieken is nu ook duidelijk geworden dat *E.coli*, die gezien wordt als indicatie van fecale besmetting, slechts in lage dichtheden in de darmen voorkomt. Maar gezien het feit dat deze soort ook in een zuurstofrijke omgeving kan leven was deze bacteriesoort in het verleden de enige indicator (voor bijvoorbeeld besmetting met ontlasting).

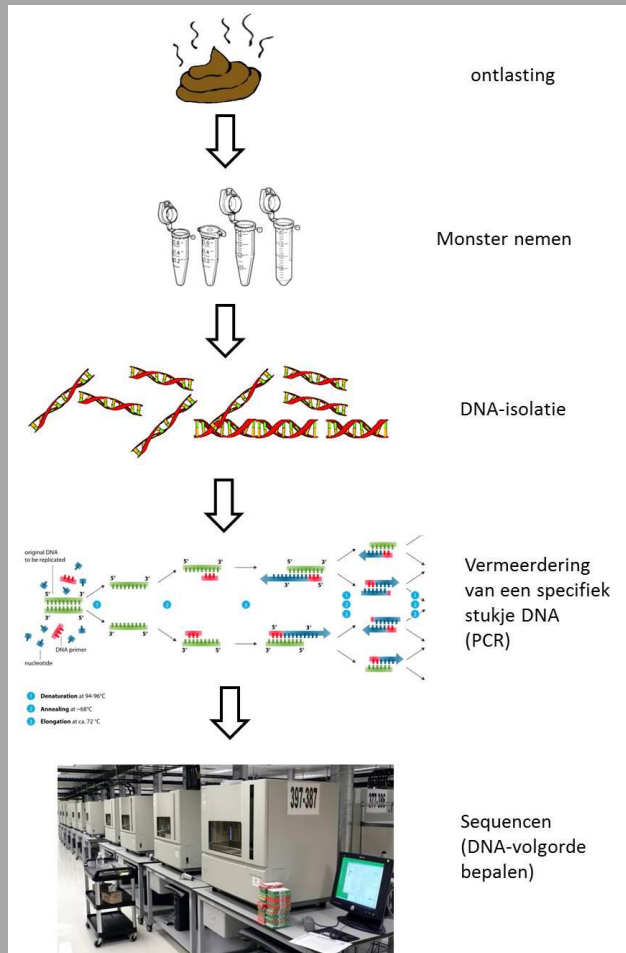
Nieuw onderzoek van darminhoud door DNA-analyse

Het gebruik van DNA-technieken heeft zich de laatste decennia explosief ontwikkeld. Dit is mede te danken aan het *Human Genome Project* waarvoor veel nieuwe analysetechnieken ontwikkeld werden. En nadat de basevolgorde van het menselijk DNA was vastgesteld, konden deze technieken worden toegepast om te onderzoeken wat er aan bacterieel DNA in de vrije natuur voorkomt. Deze techniek heet *meta-genomics*, zie box 3.3.

Door deze techniek is het mogelijk geworden om te onderzoeken welke (groepen, soorten) bacteriën in een bepaald milieu voorkomen en ook welke omzettingen deze bacteriën veroorzaken. In plaats van het kweken van bacteriën uit de darm en het met de microscoop identificeren van de verschillende soorten, kunnen onderzoekers nu met DNA-technieken veel sneller werken, en ook veel meer bepalingen doen. Hierdoor is bekend geworden dat menselijke individuen wandelende ecosystemen van bacteriën zijn! In plaats van met DNA kan ook RNA als molecuul gebruikt worden voor het vast stellen van soorten, of om te kijken welke eiwitten er door organismen worden gesynthetiseerd.

Box 3.3 Metagenomics

In this figure, you can see the technique of metagenomics applied to feces.



Metagenomics is: *“de toepassing van moderne DNA-technieken (genomics) bij de studie van gemeenschappen van micro-organismen in hun natuurlijke omgeving, zonder de noodzaak om individuele soorten te isoleren en te kweken.”*

- Door monsters uit de natuur met verschillende chemicaliën te behandelen is het mogelijk om DNA uit cellen halen, en als zuivere stof over te houden. Wel zijn dan de zeer lange DNA moleculen in brokstukken uiteen gevallen.
- De verkregen hoeveelheid is meestal te laag om deze te kunnen detecteren. Daarom wordt het DNA vermeerderd met de Polymerase Chain Reaction (PCR).
- Bij het sequencen wordt van de DNA-brokstukken de volgorde van de nucleotiden vastgesteld.
- Hierna wordt nog met een computer uitgezocht welke brokstukken oorspronkelijk aan elkaar hebben gezeten om zo complete DNA-moleculen te reconstrueren.

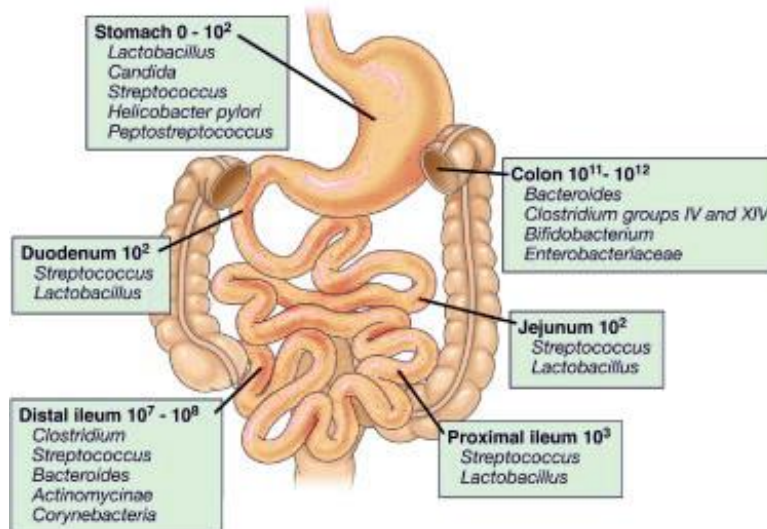
De gevonden nucleotidevolgorde wordt vergeleken met die van bekende DNA-moleculen die al in grote databestanden zijn opgeslagen. Bij een grote overeenkomst kan dan de soort worden vastgesteld. Bij een minder grote overeenkomst kan worden vastgesteld tot welk geslacht of tot welke familie het onbekende organisme behoort.

Het indelen van bacteriën

Bacteriën kunnen net als andere levende wezens geordend worden volgens een taxonomie die gebaseerd is op verwantschap. Hierbij wordt bijvoorbeeld gekeken naar overeenkomsten en verschillen van een stukje ribosomaal RNA (het zogenaamde 16S rRNA), dat van zichzelf een beperkte variatie vertoont tussen verschillende grote groepen bacteriën. In de classificatie van 2007 zijn de domeinen van *Bacteria* en *Archaea* onderverdeeld in 27 phyla. Deze phyla worden weer verder onderverdeeld in klassen en vervolgens in orden, families, geslachten en soorten. De grootste groepen (phyla) vertonen ook de grootste verschillen in DNA en RNA. Zo worden in figuur 2.2 verschillende phyla van bacteriën genoemd. Terwijl het in de figuren 3.6, 3.7 en 3.8 gaat om verschillende geslachten die soms veel minder van elkaar verschillen. Figuur 3.10. geeft een totaaloverzicht van wat de mens bij zich heeft.

Hoe komt een steriele baby aan 2 kg bacteriën als volwassene?

Tijdens de zwangerschap is de foetus in de baarmoeder zeer goed beschermd: er is geen direct contact met de buitenwereld. Hierdoor ontwikkelt de baby zich onder nagenoeg steriele omstandigheden. Het eerste contact met de buitenwereld vindt plaats tijdens de geboorte. Tijdens de passage door het geboortekanaal vindt de eerste besmetting met bacteriën plaats.



Uiteindelijk bezit een volwassene zo'n 1,5 - 2 kg bacteriën in de darmen. De meeste leven in de zuurstofloze omgeving van de dikke darm – het colon in fig. 3.6. Er komen wel zo'n 1000 verschillende soorten bacteriën in onze darmen voor. Ontlasting bestaat voor ongeveer de helft uit bacteriën.

Figuur 3.6.

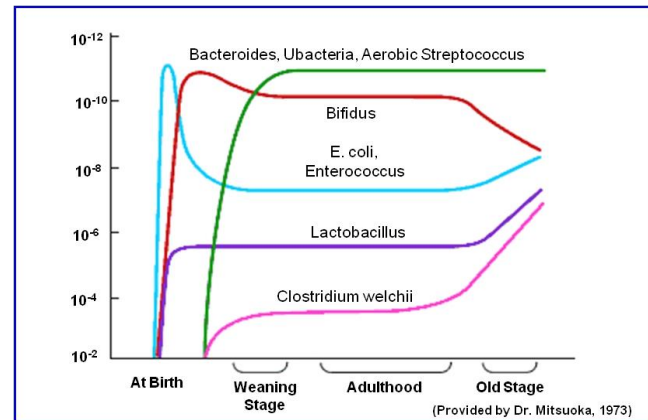
Bacterieaantallen en -geslachten in het volwassen menselijke maag-darm kanaal (per ml darminhoud)

In de eerste week na de geboorte vindt voornamelijk kolonisatie van de darmen plaats met *E.coli* en met *Enterococci*. Hierna vestigen zich in de dikke darm al gauw anaerobe soorten, voornamelijk uit de geslachten: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* en *Ruminococcus*.

Deze bacteriën zijn afkomstig uit de naaste omgeving van het kind, met name door lichamelijk contact met de moeder. Als er borstvoeding gegeven wordt neemt vervolgens de aantallen *Bifidobacteriën* en *Lactobacilli* sterk toe ten koste van de andere geslachten. Bij kinderen die

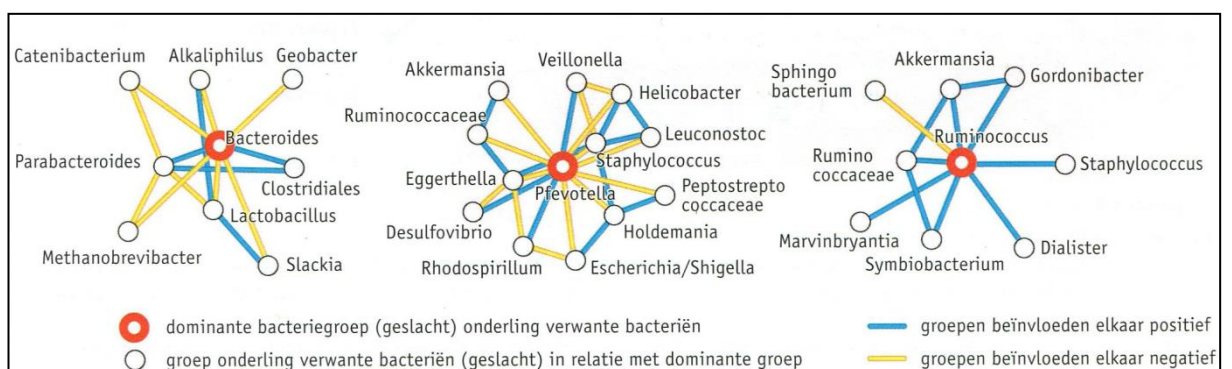
gewone flesvoeding krijgen gebeurt dit niet. Op jonge leeftijd is er dus een duidelijk verschil te zien in de samenstelling van het microbioom van borst- en flesgevoede baby's (zie figuur 3.7).

Als begonnen wordt met het geven van vast(er) voedsel ontwikkelt zich geleidelijk aan het volwassen microbioom. De aantallen *Bacteroides*, *Clostridium* en *Streptococci* nemen dan toe, maar er kunnen ook andere geslachten aangetroffen worden. Vanaf het derde levensjaar heeft zich een stabiele bacteriegemeenschap gevestigd. Het moment waarop met borstvoeding wordt gestopt heeft een grote invloed op de samenstelling van deze bacteriegemeenschap, die ook wel het enterotype wordt genoemd. Op een leeftijd van 3 jaar is er geen verschil meer waar te nemen tussen kinderen die wel of niet borstvoeding hebben gehad.



Figuur 3.7.
Veranderingen in de samenstelling van het microbioom tijdens ouder worden.
(Weaning = overgang naar vast voedsel)

In 2011 ontdekten wetenschappers dat de samenstelling van het microbioom van menselijke faeces onafhankelijk is van leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en nationaliteit. Wel kunnen mensen onderverdeeld worden in 3 groepen, de zogenaamde "enterotypen", genoemd naar de dominante bacteriegeslachten die werden aangetroffen in het darmbioom. Zo kennen we nu de enterotypen *Bacteroidetes*, *Prevotella* en *Ruminococcus*. Zie figuur 3.8



Figuur 3.8: Samenstelling van de drie darm enterotypen. Hier worden verschillende bacteriegeslachten (genus/genera) genoemd. Uit: *Biologie voor jou 4vwo – 5^e druk*.

Bifidobacteriën, de goede bacteriën.

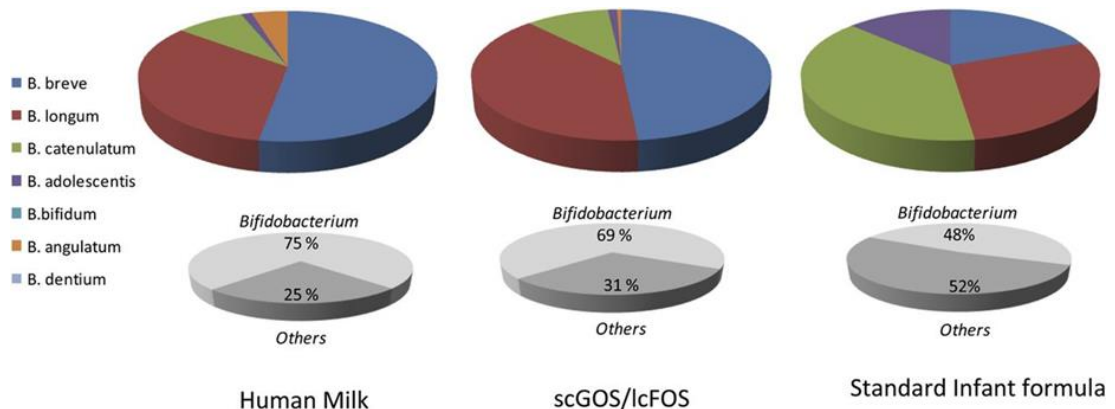
Uit bacteriologisch onderzoek is gebleken dat bij zuigelingen die borstvoeding krijgen de faeces hoge concentraties *Bifidobacteriën* bevatten. Dit in tegenstelling tot zuigelingen die flesvoeding kregen. Eén van de belangrijke verschillen tussen flesvoeding en borstvoeding is de aanwezigheid van hoge concentraties oplosbare oligosachariden, de HMO's.

De obligaat anaerobe *Bifidobacteriën* en de facultatief anaerobe *Lactobacillen* kunnen met deze HMOS als enige koolstofbron in hun voeding groeien. Obligaat anaeroob wil zeggen dat deze organismen uitsluitend in een zuurstofloze omgeving kunnen leven. Afbraak van energierijke voedingsstoffen gebeurt dus zonder zuurstof; dit heet vergisting of fermentatie. Door de fermentatie van moeilijk afbreekbare oligosachariden zijn deze bacteriën in staat om andere soorten weg te concurreren.

De oligosachariden worden door deze bacteriën afgebroken tot kleinere moleculen. Dit zijn gassen als CO₂, H₂ en CH₄ plus de zogeheten Short Chain Fatty Acids (SCFA). Deze laatste zijn stoffen als acetaat (azijnzuur), propionaat, butyraat (boterzuur), lactaat (melkzuur) en succinaat (zie figuur 2.2). De SCFA die vrijkomen in de dikke darm hebben een positief effect op de gezondheid van de gastheer. Bovendien kan de gastheer door opname van deze SCFA wel tot 10% meer energie uit zijn voedsel halen dan zonder deze bacteriële 'hulp'.

Onderzoek toonde aan dat aanwezigheid van oligosachariden in de voeding ervoor zorgt dat bij zuigelingen meer Bifidobacteriën in de dikke darm worden aangetroffen. Bovendien beïnvloeden oligosachariden welke specifieke soorten van dit geslacht het meest voor zullen komen (fig 3.9).

Tegenwoordig wordt er aan flesvoeding oligosachariden toegevoegd zoals Galacto-oligosachariden (GOS) en Fructo-oligosachariden (FOS). Dan zien we het dat het microbioom van zuigelingen die deze verrijkte flesvoeding krijgen meer gaat lijken op het microbioom van zuigelingen die borstvoeding krijgen.



Figuur 3.9: Vergelijking van het microbioom van zuigelingen bij verschillende soorten voeding. De onderste 3 schijven geven een verdeling aan tussen bacterie geslachten, de bovenste schijven de verdeling tussen verschillende Bifido-soorten. Bron: Uit: Am J Clin Nutr 2013; 98(suppl):561S –571S.

Human Milk OligoSachariden (HMOS) en GOS bevorderen de groei van *Bifidobacterien* en *Lactobacilli* en daarmee ook een gezond microbioom voor de gastheer. In plaats van bacteriën

steeds maar te bestrijden, zoeken medici nu naar manieren om bacteriën in te zetten voor onze gezondheid.



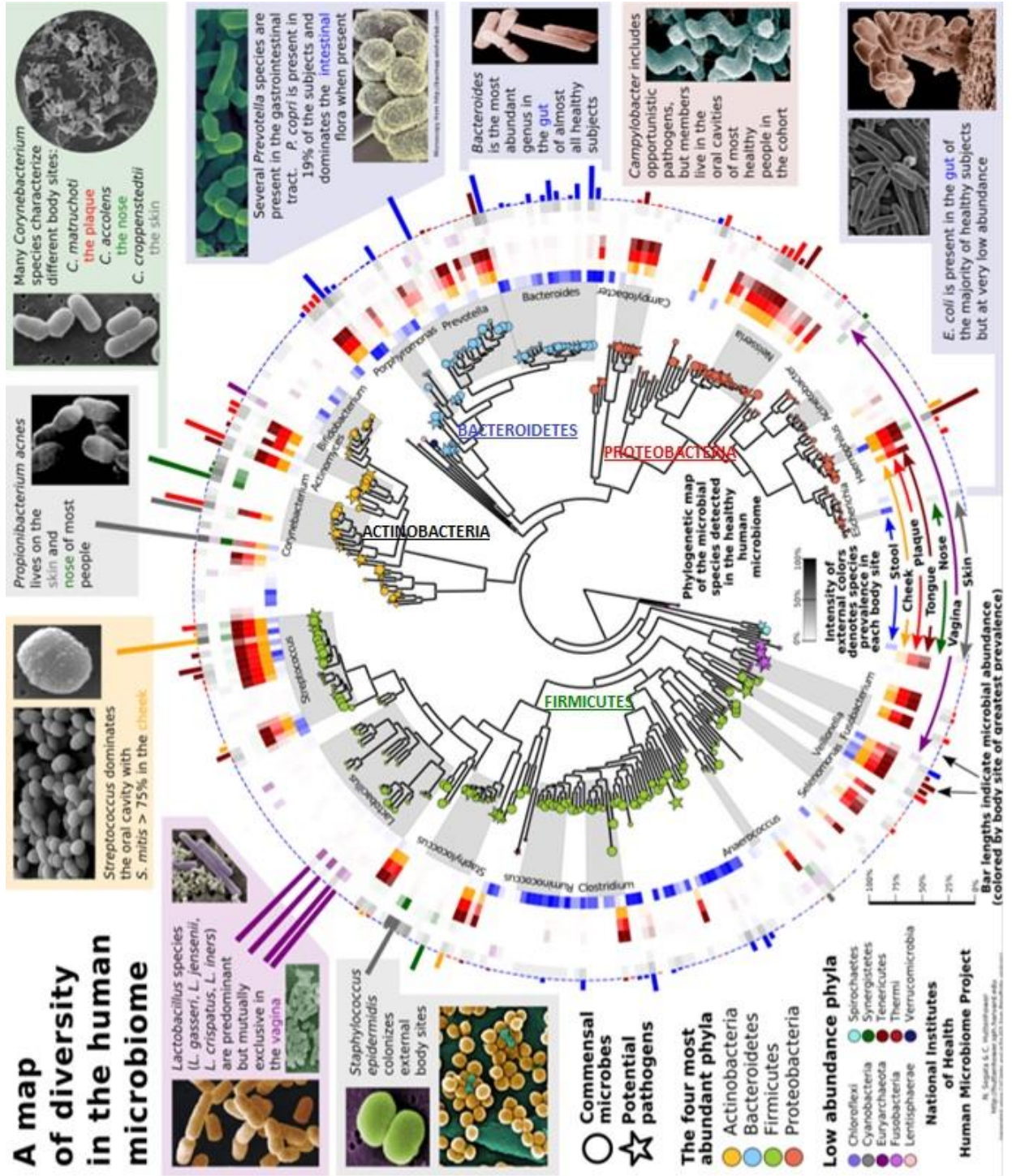
Box 3.4: Darminhoudtransplantaties

Door de explosieve ontwikkeling van het DNA-onderzoek is de interesse hoe het microbiom het functioneren van het menselijk lichaam beïnvloedt ook in een stroomversnelling gekomen.

Hoe beïnvloedt het microbiom de afweer van het lichaam tegen ziekteverwekkers? Hoe beïnvloedt het microbiom ziekten als diabetes, reumatoïde arthritis, spierdystrofie, multiple sclerose en sommige vormen van kanker? En hoe beïnvloedt het microbiom obesitas?

Het gebruik om darmziekten te behandelen met faeces is al duizenden jaren oud. De Chinezen kenden toen al hun gele soep, een mengsel van faeces en water, dat door de patiënt gedronken werd. De eerste wetenschappelijke publicatie verscheen in 1958. Chirurgen uit Colorado behandelden patiënten met ernstige colitis ulcerosa (darmontsteking) met klisma's die faeces van gezonde personen bevatten. Hierdoor werd een snelle genezing bereikt. Deze behandeling wordt ook faecale bacterietherapie (FBT) genoemd. Sinds 2013/2014 is FBT in de VS geaccepteerd als behandeling.

Zie ook dit filmpje: <https://www.youtube.com/watch?v=Dim7YXYIRm0>



You never walk alone

Bronnen:

- Samuli Rautava, Raakel Luoto, Seppo Salminen et.al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease" *Gastroenterology and Hepatology* 2012; 9: 565-576
- Bettelheim, K. A.; Breadon, Alwena; Faiers, Mary C. et.al.(.). "The origin of O serotypes of *Escherichia coli* in babies after normal delivery". *Journal of Hygiene* 2009; 72 (1): 67–70
- Schwiertz, Andreas; Gruhl, Bärbel; Löbnitz, Manuela; et.al. Development of the Intestinal Bacterial Composition in Hospitalized Preterm Infants in Comparison with Breast-Fed, Full-Term Infants *Pediatric Research* 2003; 54 (3): 393–9
- MacKie, RI; Sghir, A; Gaskins, HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract". *The American journal of clinical nutrition* 1999; 69 (5): 1035S-1045S
- Fanaro, S; Chierici, R; Guerrini, et.al. Intestinal microflora in early infancy: Composition and development *Acta paediatrica* 2003; 91 (441): 48–55
- Guarner, F; Malagelada, J.R. Gut flora in health and disease *The Lancet* 2003; 361 (9356): 512–9
- Gibson, Glenn R. Fibre and effects on probiotics, *Clinical Nutrition Supplements* 2004; 1 (2): 25–31
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Metagenomics>
- Anna Kassinen, Lotta Krogius-Kurikka, Harri Mäkivuokko, et.al The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects. *Gastroenterology* 2007; 133 (1): 24–33
- Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, et.al. *Environ Microbiol.* 2008 Mar; 10(3): 789-98.
- Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, et.al.(2009) Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Oct; 17(10): 1906-15
- <http://www.wright.edu/~oleg.paliy/research.html>
- Geheimen in Moedermelk. Interview met L.Dijkhuizen
- A. Bergström et al may 2014 - Establishment of Intestine Microbiota during early Life... *Applied and Environmental Microbiology* p 2889-1900.
- Manimozhiyan Arumugam, Jeroen Raes, Eric Pelletier, et.al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 May 12; 473(7346): 174-80
- Gibson G.R. et al. *Proceedings of the Nutrition Society* p 899-912, 1996. Fermentation of non digestible oligosaccharides by human colonic bacteria
- G.M. Garrity et al. *Michigan State University Board of Trustees, March 6 2007*. Taxonomic outline out the Bacteria and Archaea.
- <http://huttenhower.sph.harvard.edu/metaphlan>
- Carl Zimmer. *NYT 18 june 2012*. Tending the Body's Microbial Garden
- <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/MicrobeWiki>
- T. Jost et al. *Nutrition Reviews* vol 73;7, pp 426-437, 2015. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health.



Opdrachten 3.1.2 – Microbiologie

1. Wat wordt er bedoeld met een nieuwe kijk op bacteriën?
2. Tijdens de normale geboorte wordt het kind besmet met de bacteriën uit het geboortekanaal van de moeder. Hoe is dat met een keizersnede?
3. Noem enkele bacteriesoorten/geslachten uit dit hoofdstuk die: aerob, facultatief anaerob of obligaat anaerob zijn.
4. Komt de citroenzuurcyclus voor bij het geslacht *Bifidobacterium* of bij *Lactobacillus*, of bij allebei? Waarom?
5. Bacteriën dissimileren suikers op verschillende manieren. Zoek voor *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* uit hoe deze “vertering” op twee manieren kan verlopen.
6. Hoe groot is in fig. 3.9. de procentuele toename in het voorkomen van het geslacht *Bifidobacterium* in het microbiom van zuigelingen als kunstmatige oligosacchariden worden toegevoegd aan flesvoeding?
7. Bepaal met behulp van fig. 3.10. tot welk fyllum het geslacht *Bifidobacterium* behoort.
8. Zoek met behulp van fig. 3.10. uit welke bacterie fyyla en welke geslachten er in de dikke darm voorkomen.
9. Zoek op deze site: <http://www.food-info.net/nl/ff/probiotics.htm> wat pro- en prebiotica zijn en Leg dit uit aan de klas.
10. Verklaar waarom iets oudere onderzoeken alleen verschillende bacterie phyla weergeven (figuur 2.1) en recentere onderzoeken geslachten en soorten (figuur 3.7. en 3.9).
11. Waarom treedt er eerst kolonisatie van de dikke darm op met *Streptococci* en *E.coli*'s en pas in tweede instantie met anearobe soorten?
12. Welke technieken waren noodzakelijk voordat men de betekenis van bacteriën kon begrijpen?
13. Zoek en noem de 4 postulaten van Koch. Waarom zijn deze belangrijk?
14. Leg uit wat PCR is.
15. Geef de kenmerken van een bacterie cel en noem de verschillen met eukaryote cellen
16. Wat is gram positief?

3.1.3 Invloed van darmbacteriën op gezondheid

Gezonde yoghurt in 1904

Hij was al Nobelprijswinnaar toen hij op het idee kwam om yoghurt te gaan onderzoeken: Ilja Metchnikoff. Het viel hem op dat Bulgaarse bergboeren vaak meer dan 100 jaar oud werden, en hij vermoedde dat dat kwam door de leren zak waarmee ze de melk van hun koeien vervoerden. De boeren moesten na het melken een lange weg afleggen, zodat als ze thuiskwamen de melk vaak veranderd was in karnemelk of yoghurt. Metchnikoff was ervan overtuigd dat het eten van deze bacteriële producten verantwoordelijk was voor de hoge leeftijd die deze boeren konden behalen. In zijn boek 'The Prolongation of Life' wees hij op het belang van yoghurtbacteriën. Maar helaas kwam zijn inzicht op een verkeerd moment: begin 20e eeuw waren bacteriën net ontdekt als ziekteverwekkers, en 40 jaar later bleek het nuttige effect van antibiotica. Dus mensen wisten het toen zeker: hoe minder bacteriën hoe beter. (naar: G. Enders 2014)

Veel mensenlevens zijn gered door bacteriën te bestrijden met antibiotica die infecties onderdrukken. Maar de laatste jaren weten we dat er ook bacteriesoorten zijn waarvan de aanwezigheid juist bijdraagt aan een goede gezondheid. Zo komen bij de fermentatie van oligosacchariden door darmbacteriën energierijke stoffen; SCFA's, voor de gastheer als 'extraatjes' beschikbaar (zie H. 3.2). Hierdoor wordt bovendien de pH-waarde van de darm verlaagd wat nadelig is voor schadelijke bacteriesoorten. Ook wordt de opname van mineralen verbeterd, en wordt de groei van darmepitheelcellen gestimuleerd (zie fig. 2.2). Hiernaast produceert het darmbioom vitamine K, foliumzuur en biotine. Ook vindt men correlaties tussen de samenstelling van het microbiom en meerdere ziektes, zie box 3.5.

Het microbiom speelt ook een grote rol bij het afregelen van het immuunsysteem zodat een balans gevonden wordt tussen te heftige reacties tegen onschadelijke stoffen en onvoldoende afweer tegen ziekteverwekkers. Belangrijk hierbij is de samenstelling van het microbiom van de zuigeling in de eerste levensmaanden en -jaren.

Wisselwerking tussen darmbacteriën en immuunsysteem

Er komen de laatste jaren steeds meer aanwijzingen dat de samenstelling van het microbiom een belangrijke invloed heeft op ons afweersysteem. Vaak gaat het dan om epidemiologische studies. Maar ook zijn er experimentele onderzoeken gedaan die de mechanismen proberen te ontraadselen die ervoor zorgen dat bepaalde bacteriën met ons immuunsysteem 'samenwerken', terwijl andere bacteriën door ons afweersysteem worden bestreden.

Dat het microbiom een grotere invloed heeft op onze fysieke en geestelijke gezondheid dan eerst werd aangenomen, is nu wel duidelijk. Echter, soms worden wel zeer verstrekkende claims gelegd: het microbiom zou via een al dan niet goed werkend afweersysteem invloed hebben op onze geestelijke 'conditie'. Zo worden er verbanden met bijvoorbeeld autisme gelegd. Toch gaat het te ver om te stellen dat autisme zou verdwijnen na een poeptransplantatie.

De ongeboren baby heeft in de baarmoeder nog geen contact met bacteriën. Het immuunsysteem, de algemene afweer, leert echter al wel om de eigen lichaamscellen te herkennen. Zo moet immers voorkomen worden dat het afweersysteem het eigen lichaam aanvalt. Gebeurt dit toch, bijvoorbeeld omdat het systeem ontregeld raakt, dan spreken we van een auto-immuunziekte zoals MS.

Zoals we lazen in paragraaf 3.1.2 komt een baby tijdens de geboorte voor het eerst in aanraking met bacteriën; die van de moeder. Evenals de moeder, moet het kind een leven lang met deze bacteriën samenleven. Het zich ontwikkelende specifieke afweersysteem van het kind stelt zich hierop in. Hiernaast zitten er in moedermelk antistoffen tegen sommige schadelijke bacteriesoorten.



Box 3.5 Ziektes en het microbioom

Voorbeelden van enkele ziektes en het verband met darmbacteriën.

Het Prikkelbaredarm-syndroom.

Bij een onderzoek naar het prikkelbaredarm-syndroom werden duidelijke verschillen gevonden in de samenstelling van het microbioom bij personen met deze ziekte, en gezonde personen. De verschillen bestonden uit een verminderde aanwezigheid van *Bifidobacteriën* en *Bacteroides* en een toename van de bacteriegeslachten *Clostridium*, *Coprococcus* en *Coprobacillus*.

Darmkanker

Ook werden verschillen gevonden tussen het microbioom bij patiënten met darmkanker en de voorstadia daarvan en gezonde personen. Deze verschillen betroffen vooral het veel talrijker voorkomen van *Fusobacterium* sp. en een afname van de phyla *Firmicutes* en *Bacteoidetes*. Ook kwamen *Clostridium leptum* en *C. coccooides* vaker voor.

Chronische darmontsteking

Ook wel IBD (inflammatory bowel disease) genoemd, waaronder de ziekte van Crohn en Colitis ulcerosa. Hierbij zijn duidelijk ontstekingen van het darmweefsel aanwezig. Samenhangend hiermee vindt men een verminderde diversiteit van het microbioom, en toegenomen aantallen *E.coli* en *Clostridium*.

Darmontsteking door *Clostridium difficile*

Clostridium difficile komt bij veel mensen in geringe hoeveelheden voor zonder klachten te veroorzaken, maar debactrie kan bijvoorbeeld na een antibioticumkuur ernstige darmontstekingen veroorzaken. Genezing was moeilijk, totdat men in 2013 overging tot vervanging van het microbioom (poeptransplantatie dus). (Zie ook het filmpje uit box 3.4)

Obesitas

Over het algemeen hebben kinderen die borstvoeding kregen minder kans op obesitas dan kinderen die als baby met de fles zijn grootgebracht.

Bij experimenten met steriele muizen blijkt dat overzetten van het microbioom van een obese muis (met veel *Clostridium coccooides*, *Bifidobacterium longum*, en *Bifidobacterium adolescentis*) ervoor zorgt dat de ontvanger ook zwaarlijvig wordt. Ook blijkt dat steriele muizen magerder worden als ze het microbioom van zeer magere muizen (met veel *Bacteroides fragilis* en *Lactobacillus* groepen) in hun darmen krijgen. Het is echter zeer de vraag of dezelfde effecten ook bij mensen optreden.

In de veeteelt is het effect van gewichtstoename van opgroeiende dieren bekend als lage dosis antibiotica aan het voer worden meegegeven. Mogelijk hangt dit samen met een toename van de phyla *Firmicutes* en *Lachnospiraceae* ten opzichte van andere phyla. (Niet alle bacteriesoorten zijn even gevoelig voor breed spectrum antibiotica.)

Rond ons spijsverteringsstelsel bevindt zich een uitgebreid speciaal lymfestelsel het zogeheten GALT (gut-associated lymphoid tissue). Dit bestaat uit lymfevaten en lymfeknopen (zie figuur 3.11) waarin vele vormen van witte bloedcellen onze darmbacteriën ‘waarnemen’ en beïnvloeden. Veel witte bloedcellen liggen als aanvalstroepen opgeslagen in de lymfeknopen. Deze aanvalscellen gaan tot actie over als ze een signaal krijgen van T-helpercellen. Weer andere witte bloedcellen komen als verkenners tot zelfs tussen de darmwandcellen. Er is gedurende de eerste levensjaren sprake van een wederzijdse beïnvloeding: het darmmicrobioom beïnvloedt de ontwikkeling van het GALT, en het zich ontwikkelende immuunsysteem beïnvloedt de samenstelling van het microbiom.

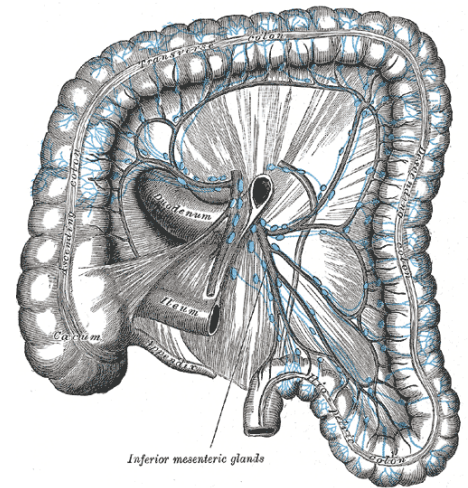
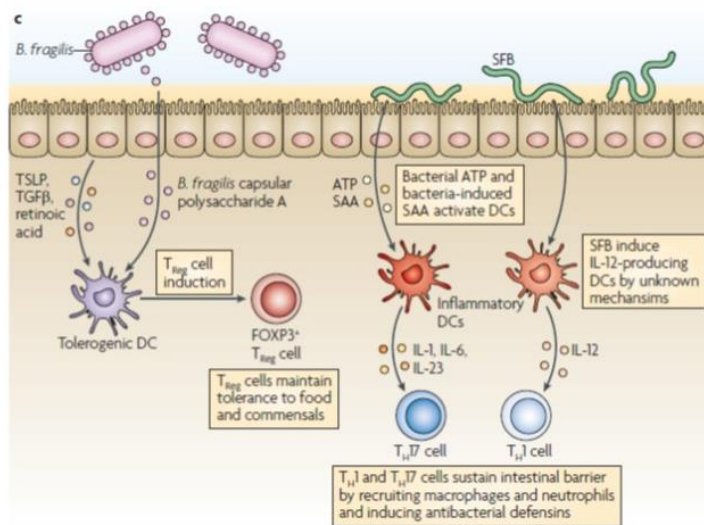


Fig 3.11 Large intestine with lymphatic tissue, part of the GALT. From Wikipedia

Bij een juiste balans is er sprake van een symbiotische (sym = samen, bios = leven, Grieks) relatie. Epitheelcellen van de darmwand scheiden geringe hoeveelheden antibacteriële stoffen uit waardoor bacteriën nauwelijks met de wand in aanraking komen. Bacteriegroei en menselijke afweer zijn met elkaar in evenwicht. In de eerste levensjaren moet het specifieke afweersysteem leren herkennen dat in de darmen veel onschuldige vreemde antigenen zitten, waartegen een afweerreactie niet gewenst is. Zo worden gunstige bacteriën in de slijmlaag van de darmwand aan hun uitscheidings-producten herkend. Een ontstekingsreactie van het immuunsysteem wordt onderdrukt door stimulatie van zogenaamde regulerende T-cellen in het GALT (zie figuur 3.12). Er is dan sprake van homeostase.

Wordt echter de samenstelling van het microbiom verstoord door een sterke groei van schadelijke bacteriën dan spreken we van dysbiose (dys = slecht, moeilijk, Grieks) en geven de epitheelcellen stimulerende signalen door aan dendritische cellen die via T-helpercellen het immuunsysteem ter plekke aanzetten tot een ontstekingsreactie. Dit laatste betekent extra toevoer van bloed met antilichamen (IgA) en killer T-cellen, met een aanval op de schadelijke bacteriën als gevolg.

Het immuunsysteem bepaalt zo of een bacterie als darmbewoner wordt getolereerd, of als vijand wordt bestreden. Er is op dit terrein nog veel te ontdekken.



- Bacteriën in darmlumen, goed-aardig (paars) en kwaadaardig (groen).

- Epitheel cellen van darmwand.

- Dendritische cellen (vorm van witte bloedcellen).

Treg cellen onderdrukken reactie.

Thelper cellen geven ontstekingsreactie

Figuur 3.12. Reacties op goede en slechte bacteriën door immuunsysteem bij de dikke darm. Uit: Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau



Box 3.6: Mechanismen van de interacties tussen bacteriën en immuunsysteem

Een belangrijke bacterie, *Bacillus fragilis* scheidt een koolhydraat (polysaccharide A) uit, dat via een aantal tussenstappen regulerende witte bloedcellen (Treg) stimuleert waardoor een ontstekingsreactie geremd wordt. Als men deze goede bacterie aan muizen toedient die lijden aan de ziekte van Crohn (een ziekte die veroorzaakt wordt door de bacterie *Helicobacter hepaticus*) neemt de ontsteking af. Hieruit blijkt wel hoe belangrijk een juiste samenstelling van het microbioom is.

Ook het optreden van een tegenovergestelde reactie is belangrijk (Zie fig. 3.12); een ontstekingsreactie opwekkende bacterie als SFB (die nog geen officiële naam heeft) zorgt bij muizen voor de aanmaak van bepaalde Thelper-cellen. Worden deze cellen niet aangemaakt dan blijkt dat latere infecties met bepaalde andere ziekteverwekkende bacteriën niet bestreden kunnen worden.

Relatie microbioom, afweersysteem en algemene gezondheid.

Bovenstaande experimentele voorbeelden geven aan dat een goede afregeling van het immuunsysteem in de vroege jeugd belangrijk is voor later. Mensen die in hun vroege jeugd geen gevarieerd microbioom hadden blijken op latere leeftijd vatbaarder voor allergieën omdat het immuunsysteem te heftig reageert. Anderzijds kan een te zwak afgesteld immuunsysteem in de jeugd, later de vatbaarheid voor infectieziekten verhogen. Hoe echter de directe link tussen bepaalde bacteriën in het microbioom en een optimaal afweersysteem is, is nog niet duidelijk. In de eerste plaats is het nog niet mogelijk nauwkeurig aan te geven waar een optimaal afweersysteem precies uit bestaat. Te veel is nog onbekend. Ook is er nog te weinig bekend wat precies de invloed is van belangrijke bacteriesoorten uit het microbioom om definitieve uitspraken te doen. Maar wel is duidelijk dat het onderzoek naar het microbioom zich in de 21e eeuw stormachtig ontwikkelt.

Bronnen:

- G. Enders 2014, De mooie voedselmachine. Luitingh-Sijthoff.
- Guinane C.G., Cotter P.D. 2013. Role of the gut microbiota in health and gastrointestinal disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(4) 295-308.
- O'Hara A.M., Shanahan F. 2006. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports* (7) 688-693.
- Owen C.G. 2005. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life. *Am.J.Clin. Nutr.* 82:1298-1307
- Cho I. et al. 2012. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, (488) 621-626.
- Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. 2010. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nature reviews-Immunology* (vol 10) 735-744.
- Mueller K et al 2013, The Gut Microbiota. *Science* vol 336 p1245.
- Jop de Vrieze 2013, *Allemaal Beestjes*, Maven Publishing
- Mulle J.G. et al 2013, The gut microbiome: a new frontier in autism research. *Curr Psychiatry Rep* 15(2) 337.



Opdrachten 3.1.3 –

De invloed van darmbacteriën op gezondheid

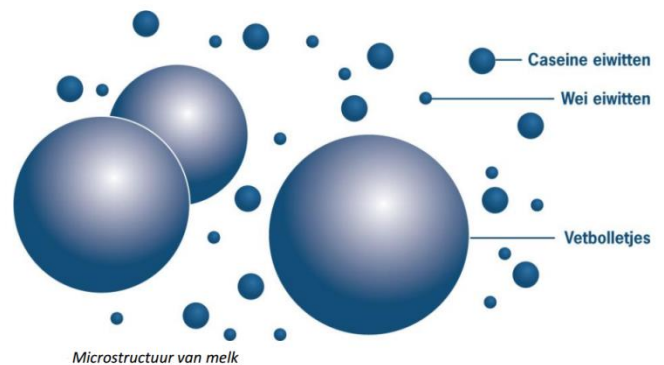
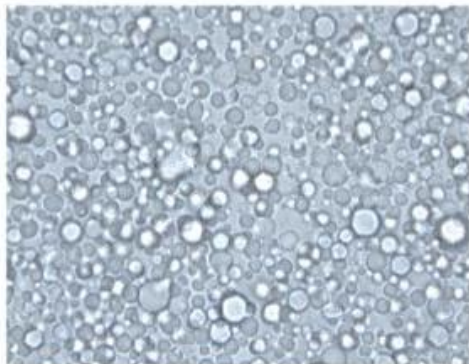
1. Waarom is een besmetting met *Clostridium difficile* moeilijk te bestrijden?
2. Waarom en waar worden in Nederland “darmbioom” transplantaties gedaan?
3. Noem een nadelig effect van het gebruik van antibiotica in vee voeder.
4. Welke twee afweermechanismen in de darmen vallen onder de niet specifieke afweer?
5. Hoe luidt het oordeel van het Voedingscentrum over probiotica?
6. Bedenk twee redenen waarom het dagelijks gebruik van prebiotica meer effect heeft dan het gebruik van probiotica (zie hiervoor o.a. Wikipedia).
7. Welke rol hebben de dendritische cellen in figuur 3.12?
8. Waar vindt activatie van B- en Tcellen plaats? En door welke cellen worden deze geactiveerd?

3.2 (Bio)chemie van melk

3.2.1 Samenstelling van melk

Melk bestaat voornamelijk uit water. Daarnaast bevat het voedingsstoffen zoals vetten, eiwitten, koolhydraten en mineralen. In dit hoofdstuk gaan we in op de chemie van deze voedingsstoffen.

Melk is een emulsie van olie in water. In de derde klas heb je geleerd dat olie en water slecht mengen. Wanneer je een emulgator toevoegt ontstaat er een stabiele emulsie. In melk zijn de vetbolletjes zo klein dat ze fijn verdeeld in de melk voorkomen. Een deel van de aanwezige eiwitten in melk zorgen voor een emulgerende werking. In figuur 3.13. zie je een micro-opname van melk en een schematische weergave van de verschillende deeltjes in de melk. De deeltjes zijn op microschaal gemengd. Deze deeltjes worden colloïden genoemd. Ze zijn groter dan een molecuul maar niet zichtbaar met het blote oog. De grootte van de deeltjes varieert, zo zijn de vetbolletjes gemiddeld 5 micrometer en de caseïne-micellen gemiddeld 0,1 micrometer in diameter.

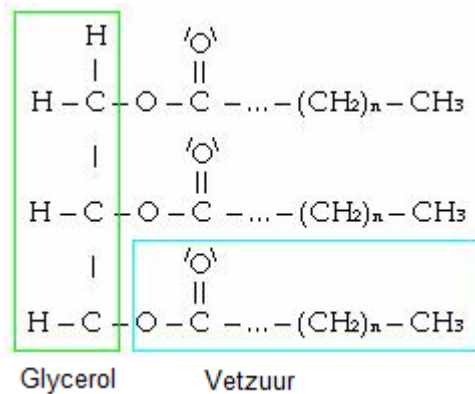


Figuur 3.13.a Microscopische foto van melk
(Bron: <http://www.hielscher.com/nl/ultrasonication-and-its-manifold-applications-in-food-processing.htm>)

Figuur 3.13.b Microstructuur in melk (Bron: http://www.wageningenur.nl/upload_mm/b/4/7/d8dea611-0f83-4cfd-be42-04301a0688cb_v218_Moleculaire_Gastronomie_ev_II_21092010_11.pdf)

3.2.2 Vetten en vetzuren

In melk zit gemiddeld 4 tot 5 % vet (zie tabel 1.1, hoofdstuk 1). Vetten zijn triglyceriden. Dit is een glycerolmolecuul met daaraan drie vetzuren gekoppeld, via een esterverbinding. De meeste koolstofketens van deze vetzuren hebben een lengte van 12, 14, 16 of 18 koolstofatomen. In figuur 3.14 staat de algemene structuurformule van een vet weergegeven.



Figuur 3.14
Algemene structuurformule van een vet

Zoals hierboven beschreven, houden eiwitten en fosfolipiden de melkvetbolletjes verdeeld in de melk. Toch is rauwe melk geen stabiele emulsie. Doordat vet in de vetbolletjes een lagere dichtheid heeft dan de vetvrije melk, kunnen ze gaan opromen. De ontstane laag op de melk wordt de room genoemd. Ook de room is een olie-in-wateremulsie. Het oppervlakte-laagje heeft nog een tweede functie, namelijk bescherming tegen het enzym lipase (zie figuur 3.15). Dit enzym komt van nature voor in de melk en kan vet splitsen. Er ontstaan dan vrije vetzuren. Dit proces noemt men in de chemie een hydrolysereactie. De melk krijgt hierdoor een afwijkende en veelal zure smaak.

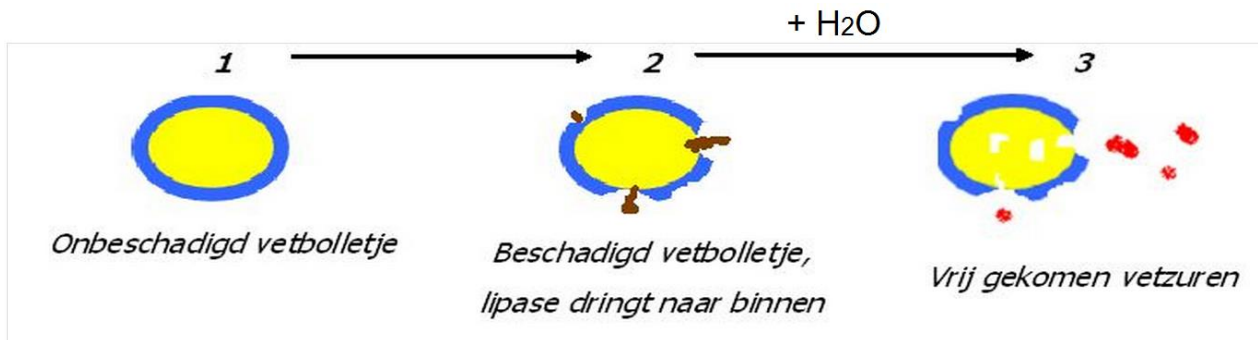
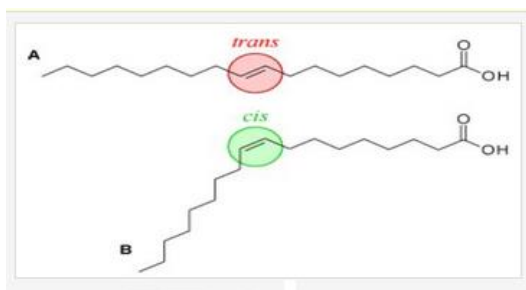


Figure 3.15 – Digestion of fats by lipase

In één bolletje melkvet zitten miljarden triglyceriden. Naast de lange ketens (zie tabel 3.2.1) komen er in melk ook kortere vetzuren voor van een lengte van 4 tot 10 koolstofatomen. Ongeveer tweederde van de vetzuurketens in melk is verzadigd, eenderde onverzadigd.

Vanwege de aanwezigheid van een dubbele binding in een onverzadigd vetzuur kan het vetzuur een trans of een cis configuratie aangaan, zie figuur . In melk (en in het algemeen in de natuur) komt voornamelijk de cis-vorm voor, zie tabel 3.2.1 De cis-oriëntatie van de ketens veroorzaakt knikken in de keten. Hierdoor zijn de ketens minder stapelbaar, hoe slechter stapelbaar, hoe zwakker de vanderwaalsbindingen tussen de vetmoleculen en hoe hoger het smeltpunt. Vetzuren die niet door het lichaam kunnen worden aangemaakt noemt men essentiële vetzuren. Uit de tabel kun je afleiden dat een koe met name de onverzadigde vetzuren via het voedsel moet opnemen.



Figuur 3.16.
Trans- en cis-bindingen in vet


tabel 3.4.1

Soorten vetzuren in koemelk

Vetsuur	C: n : m cis x n = lengte keten m = aantal dubbele bindingen x = plaats van de dubbele binding	Massa- percentage in totaal vetgehalte	Bron van vetzuur: aangemaakt door koe of via voer
Boterzuur	C:4	3.9	Koe
Caporonzuur	C:6	2.5	Koe
Caprylzuur	C:8	1.5	Koe
Caprinezuur	C:10	2.9	Koe
Laurinezuur	C:12	3.6	Koe
Myristinezuur	C:14	11.1	Koe, soms voer
Palmitinezuur	C:16	27.9	Koe en voer
Stearinezuur	C:18	12.2	
Myristoleic acid	C:14:1 cis 9	0.8	
Palmitoleinezuur	C:16:1 cis 9	1.5	Voer
Oliezuur	C:18:2 cis 9	17.2	Onbekend
Linolzuur	C:18:2 cis 9 cis 12	1.1	Voer
Linoleenzuur	C:18:3 cis 9 cis 12 cis 15	1.0	Voer

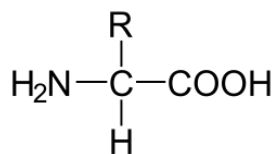
 Bron: <http://www.agrifirm.com/agrifirm-feed/melkvee/thema/kaasmaken/vet-eiwit-optimelk-rendement>

Maak nu opdracht 1 t/m 4 (zie einde hoofdstuk)

3.2.3 Eiwitten

Melk bevat ongeveer 3,5% eiwit (zie tabel 1.2). Het eiwitgehalte in melk heeft een hoge biologische waarde omdat het vrijwel alle benodigde aminozuren bevat. Melkeiwit bestaat uit caseïnemicellen, serumeiwitten (ook wel wei-eiwitten genoemd) en overige eiwitachtige stoffen. De belangrijkste eiwitten zijn caseïne, β -lactoglobuline en α -lactalbumine.

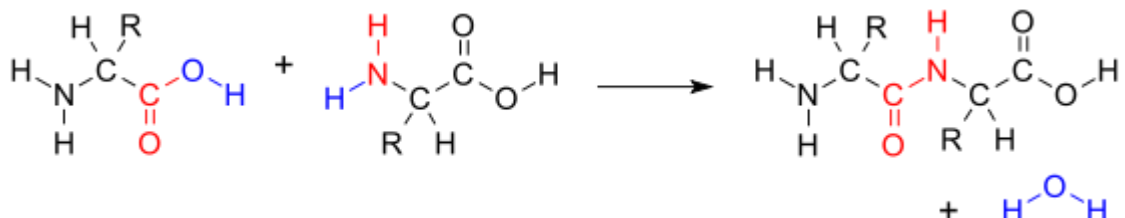
Eiwitten zijn macromoleculen die zijn opgebouwd uit aminozuren. In de natuur komen 20 verschillende soorten aminozuren voor. Alle aminozuren, m.u.v. glycine, hebben een asymmetrisch koolstofatoom. Hierdoor zijn er van elk aminozuur twee stereo-isomeren te maken. In de natuur komt echter één vorm voor. Deze wordt de L-vorm genoemd.



Figuur 3.17. Algemene structuur van een aminozuur

Bron: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Categorie:Alfa-aminozuur>

Een eiwit ontstaat door de koppeling van aminozuren. Dit is een condensatiereactie tussen de zuurgroep van het ene aminozuur en de aminogroep van het andere aminozuur. De binding die hierbij ontstaat noemt men een peptidebinding. Hierbij is afgesproken dat aan het linker uiteinde de aminogroep staat en aan het rechter uiteinde de carbonzuurgroep.



Figuur 3.18. Condensatiereactie van twee aminozuren

Bron <http://nl.wikipedia.org/wiki/Condensatiereactie>

Eiwitten zijn vaak complexe moleculen die bestaan uit meerdere aminozuurketens. De primaire structuur wordt bepaald door het DNA van de cel. Het geeft de volgorde van de aminozuren aan. Deze primaire structuur wordt vaak weergegeven met behulp van de lettercodes van elk aminozuur; bijvoorbeeld Gly-Tyr-Cys, als 3-lettersymbool voor glycine-tyrosine-cysteïne (of GYC als 1-lettersymbool). Je kunt deze lettercodes in tabel 67H van Binas terugvinden.

De aminozuren vormen geen rechte ketens. In 1951 publiceerden Pauling en Corey een aantal artikelen over de structuur van eiwitten. Zij concludeerden dat de aminozuurketens zich op verschillende wijzen kunnen ordenen. Er bleken twee belangrijke structuren te kunnen worden gevormd: de alpha-helix en de beta-plaat. Zij ontvingen hiervoor de Nobelprijs voor chemie in 1954. Vervolgonderzoek bevestigde hun ideeën.

Dergelijke structuren kunnen ontstaan door het feit dat de aminozuren uitsluitend L-aminozuren zijn. Hierdoor is er sprake van één oriëntatiemogelijkheid van het aminozuur. Tussen de peptidebindingen in een keten vormen zich waterstofbruggen. Het zuurstofatoom van de carbonylgroep vormt met het waterstofatoom van de amidegroep in de peptidebinding een paar posities verderop een waterstofbrug. Dit blijkt een regelmatig patroon te zijn. Als gevolg hiervan ontstaat er helixstructuur. Deze waterstofbruggen vormen de ruggengraat van de helixstructuur.

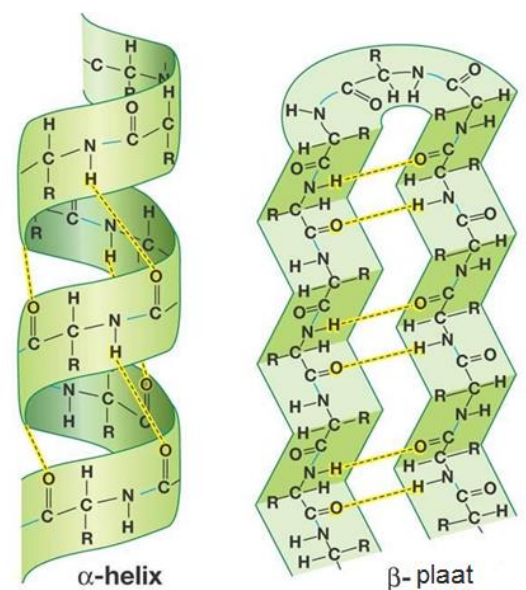
Omdat eiwitten zijn opgebouwd uit honderden aminozuren kan het voorkomen dat delen van de keten parallel aan elkaar komen te liggen. Ook hier vormen zich tussen de peptidebindingen van de verschillende strengen waterstofbruggen en als zodanig ontstaat er een beta-plaatstructuur. Een beta-plaat bestaat vaak uit meerdere strengen die zowel parallel als antiparallel aan elkaar georiënteerd zijn.

De alfa-helix en bèta-plaatstructuur komen beide afwisselend in een keten voor. Gemiddeld bestaat een eiwit voor 60% uit dergelijke structuren. De overige 40% wordt gevormd door delen die geen driedimensionale structuur hebben of bochten die in de keten aanwezig zijn.



Maak nu opdracht 5 en 6

Op hun beurt kunnen de secundaire structuren verder gevouwen worden naar een tertiaire structuur. Hierbij spelen de zijgroepen van de aminozuren een grote rol. Afhankelijk van de



Figuur 3.19.

Alfa-helix en beta-plaat structuur van een eiwit

zijgroep kunnen er waterstofbruggen, elektrostatiche interacties (ionogene interacties), dipoolkrachten, zwavelbruggen, vanderwaalskrachten of hydrofobe interacties optreden. Deze tertiaire structuur wordt door het eiwit bepaald en bepaalt hiermee de functie van het eiwit. De meeste eiwitten zijn opgebouwd uit meerdere aminozuurketens met elk hun eigen tertiaire structuur. Daarnaast kunnen eiwitten nog complexen vormen met andere eiwitten. Dergelijke structuren vormen samen het specifieke eiwit, en worden de quaternaire structuur genoemd.

Eiwitten zijn gevoelig voor het milieu waarin ze zich bevinden. Hun driedimensionale structuur is vooral afhankelijk van de temperatuur en de pH. Wanneer het eiwit zijn tertiaire structuur verliest, verdwijnen daarmee meestal ook zijn eigenschappen. Zo kan een verandering in de tertiaire structuur een eiwit zijn functie verliezen, zelfs door een kleine verandering in de structuur. Dit proces noemt men denaturatie. Het meest bekende voorbeeld waarbij denaturatie van eiwit optreedt is het koken van een ei. Het eiwit wordt hard en ondoorzichtig, doordat het eiwit denatureert en coaguleert. Dit is een onomkeerbaar proces. Niet alle processen van denaturatie zijn onomkeerbaar. Zo zal het eiwit hemoglobine bij pH-verandering ontvouwen, maar als de pH weer naar de normale situatie is gebracht dit weer terugvouwen. Men noemt dit renaturatie.

Als gevolg van denaturatie kunnen eiwitten ook gaan coaguleren. Hierbij gaan eiwitten samenklonteren of een gel vormen. In de gewone situatie zijn eiwitten opgelost in colloïdale oplossing.

Melk bestaat voor 3,4% uit eiwitten. De belangrijkste eiwitten zijn caseïne (2,8%) en serumeiwitten (wei-eiwitten) (0,6%). Er zijn vier verschillende soorten caseïnes: α_1 -, α_2 -, β en κ -caseïne. In tabel 3.2.2 staat de samenstelling van de verschillende eiwitten in koemelk weergegeven. Deze samenstelling en het gehalte aan caseïne zijn afhankelijk van de soort melk. Zo bevat humane melk relatief weinig caseïne en melk van een schaap juist heel veel.



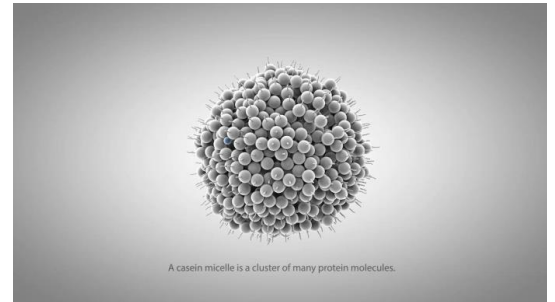
tabel 3.4.2

Caseïnes in koemelk

	α_{s1} -caseïne	α_{s2} -caseïne	β -caseïne	κ -caseïne
Totaal aminozuren	199	207	209	169
Moleculaire massa	23.614	24.350	23.982	19.023
% van magere melkeiwit	34-40	11-15	25-35	8-15
g/l magere melk	12-15	3-4	9-11	2-4

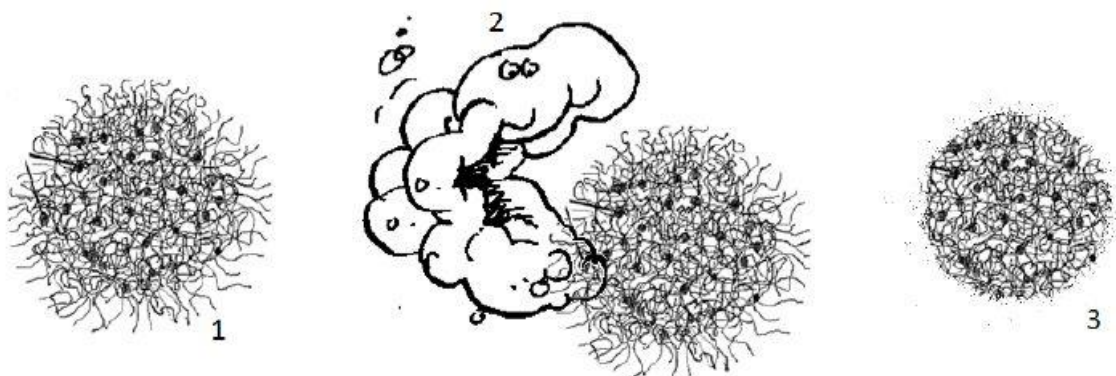
Bron: http://www.tigweb.nl/TIG19_1_03_Van_Wijk_-_Melk.pdf

De meeste caseïnemoleculen bestaan uit relatief veel hydrofobe aminozuren. Het hoge prolinegehalte in de caseïnes voorkomt dat deze eiwitten een secundair en tertiaire structuur hebben. Wel vormen deze moleculen zogenaamde caseïnemicellen (zie figuur 3.20), met aan de buitenzijde vaak κ -caseïne moleculen, welke veelal hydrofiele groepen bevat. Binnen in deze micellen zitten calciumionen ingesloten. Deze micellen hebben een deeltjes grootte variërend van 0,02 tot 0,4 μm en komen in colloïdale toestand voor. De hydrofiele κ -caseïne moleculen geven de bolletjes een wat harige structuur. Tegelijkertijd zorgen deze 'haren' ervoor dat de caseïnemicellen elkaar afstoten en zodat er geen clustering optreedt.



Figuur 3.20 Caseïnemicellen

De witte kleur van (magere) melk is het gevolg van de aanwezigheid van deze caseïnemicellen. Dit heeft te maken met de wijze waarop de kleine caseïnedeeltes het licht verstrooien. Wanneer melk zuur wordt of wordt aangezuurd klonteren deze micellen samen en vlokken uit. Dit komt omdat de netto lading van de micellen nul wordt, waardoor ze elkaar niet meer afstoten. Als de melk snel wordt aangezuurd ontstaat er een wrongel en de vloeistof waarin deze deeltjes aanwezig zijn (de wei) heeft een geelgroene kleur. Als de melk langzaam wordt verzuurd, ontstaat een gel. Op deze wijze wordt yoghurt gemaakt, wat in de volgende animatie duidelijk wordt: <http://vimeo.com/41245310>. Ook bij de kaasbereiding maakt men gebruik van het uitvlokken van caseïnemicellen. In dit geval gebruikt men hiervoor het enzym chymosine. Dit enzym knipt als het ware de haren van de micel af waardoor de overgebleven micellen gaan klonteren (zie figuur 3.21). In hoofdstuk 3.3 zal nog verder worden ingegaan op de kaasbereiding.

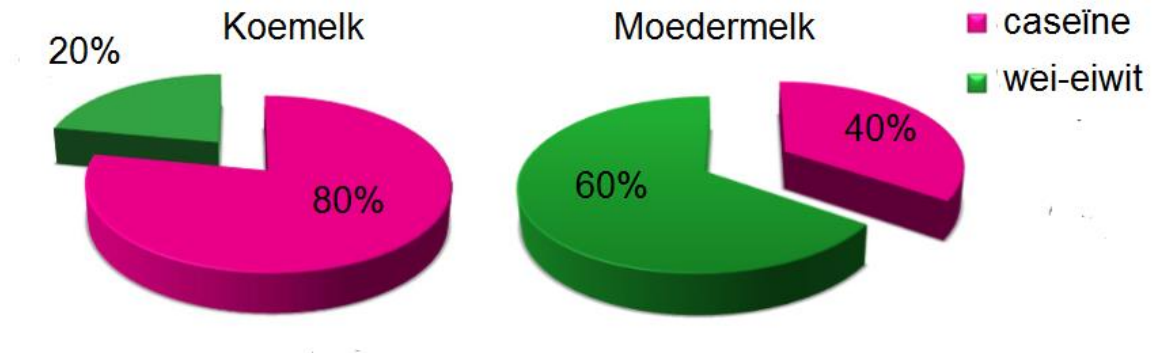


Figuur 3.21.

Werking van het enzym chymosine

De serumeiwitten komen in opgeloste toestand voor. Hun deeltjesgrootte is 0,003-0,006 μm . Deze eiwitten bevinden zich in de waterige oplossing, welke vaak als bijproduct ontstaat bij de bereiding van kaas. Deze waterige oplossing wordt wei genoemd, vandaar de naam weiwitten. Wei is de belangrijkste grondstof voor flesvoeding voor baby's. Dat is niet zo vreemd

als je kijkt naar de samenstelling van moedermelk (zie figuur 3.22). De voornaamste eiwitten aanwezig in wei zijn β -lactoglobuline, α -lactoglobuline, bloedserumalbumine en immuunglobulinen. Deze moleculen zijn globulaire eiwitten een door een hoge hydrofobiciteit bevatten ze veel alfa-helix en beta-plaatsstructuren.



Figuur 3.22.

Verhouding caseïne- en wei-eiwitten in koemelk en moedermelk

β -Lactoglobuline is het meestvoorkomende serumeiwit in koemelk. In melk komt het als een dimeer voor (de quaternaire structuur), waarbij vanderwaalskrachten een grote rol spelen. Het eiwit is compact opgevouwen. α -lactalbumine heeft een belangrijke biologische functie als co-enzym bij de synthese van lactose. Het wordt gezien als het belangrijkste eiwit in moedermelk vanwege de nutritionele eigenschappen voor zuigelingen.

Deze eiwitten zijn in tegenstelling tot de caseïnemicellen nauwelijks gevoelig voor pH-verandering, maar wel voor verhitting. Bij verhitting van melk denatureren deze eiwitten en kunnen ze kleine aggregaten vormen. Ook kunnen ze neerslaan neer op de caseïnemicellen. Dit kan leiden tot schiften van de melk.

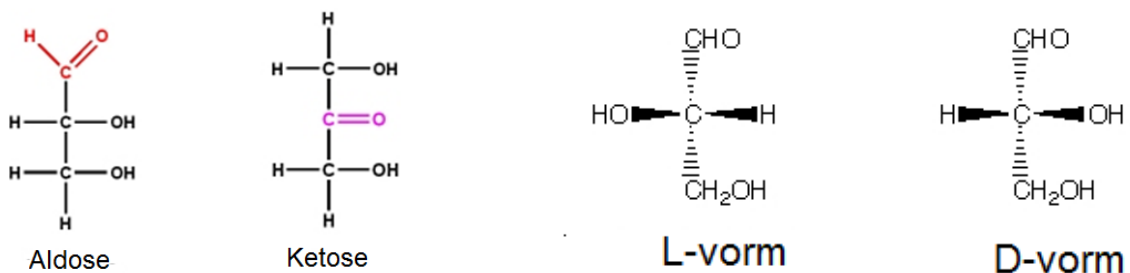


Maak nu opdracht 7 en 8

3.2.4 Koolhydraten

Koemelk bevat voor 4,5% koolhydraten. Koolhydraten worden ook wel suikers of sachariden genoemd. Koolhydraten hebben verschillende functies in het lichaam. De belangrijkste functie is levering van energie. Daarnaast spelen ze een rol bij de communicatie in een cel en bij cellulaire herkenningsprocessen.

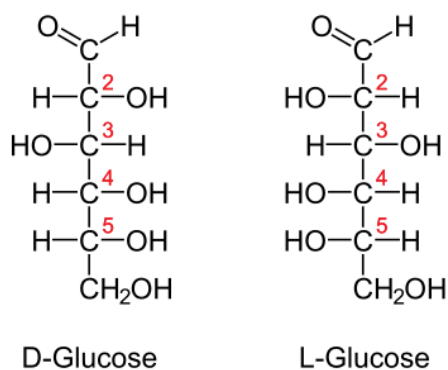
De algemene formule voor een sacharide is $(\text{CH}_2\text{O})_n$. De basisstructuur bestaat uit een aldehyde en aan de overige koolstofatomen een hydroxidegroep. Het totaal aantal koolstofatomen in een monosacharide varieert van 3 tot 6. Het koolstof met de aldehyde groep wordt nummer 1. We spreken dan van een aldose. Indien de zuurstofgroep niet aan het eerste koolstofatoom zit, maar aan een secundair koolstofatoom, dan spreken we van een ketongroep. De sacharide wordt dan ketose genoemd. Bij de aldose-vorm is er sprake van een asymmetrisch koolstofatoom. Hierdoor kan deze vorm twee stereo-isomeren aannemen, weergegeven in figuur 3.23. De verschillende isomeren worden aangeduid met een voorvoegsel D- of L-.



Bron: <https://chelseaharripersad.wordpress.com/2013/03/30/>

bron: <https://chelseaharripersad.wordpress.com/2013/03/30/>

Figuur 3.23: Aldose, ketose, L- en D-vormen van koolhydraten



Bron: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Glucose>

Figuur 3.24. L- en D-vormen van glucose

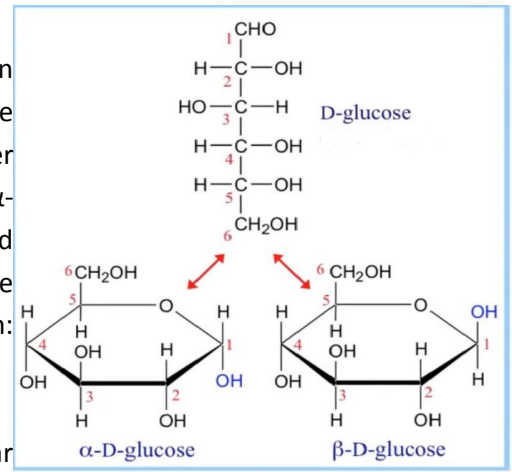
De meest voorkomende sacharidevorm is de hexose. Deze bestaat uit een keten van 6 koolstofatomen. In deze keten is er sprake van vier asymmetrische koolstofatomen. Theoretisch kunnen er dus 24 (16) stereo-isomeren zijn. Glucose is de meest bekende vorm hiervan. De L- en D-vorm zie je weergegeven in figuur 3.24. Let op het verschil in de oriëntatie van de van OH groepen. Dit speelt een hoofdrol in het metabolisme van alle levende organismen. D-glucose is de energiebron voor de meeste cellen in organismen.

Varianten van glucose

In een waterrijk milieu verandert de lineaire structuur in een cyclische structuur. Door een verschil in de positie van de OH groep op het eerste C-atoom ontstaan er twee varianten per isomeer: de α - en β -variant. Bij de α -variant is de OH naar beneden in het vlak georiënteerd en in de β -variant naar boven. In de volgende animatie wordt het ontstaan van de twee varianten weergegeven: <http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/carbohydrates/glucose.swf>.

De alfa en bètavariant kunnen gemakkelijk in elkaar

overgaan. Enzymen in het lichaam kunnen onderscheid maken tussen beide varianten. Ze hebben dan ook verschillende biologische functies..

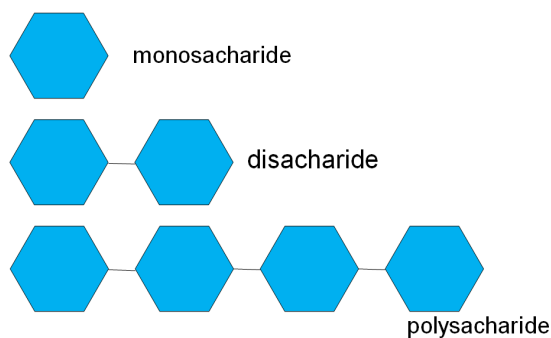


Figuur 3.25. Cyclische vormen van glucose



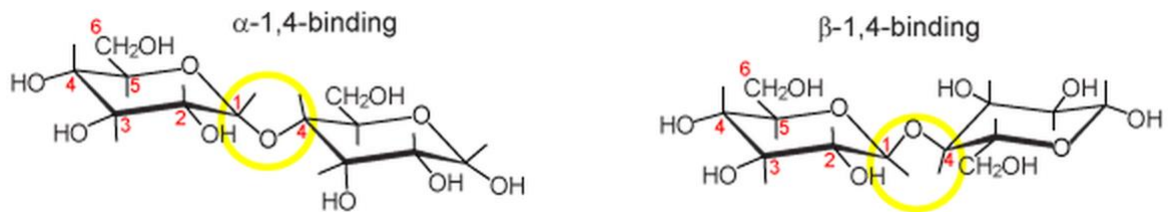
Maak nu opdracht 9

De cyclische eenheden kunnen door een condensatiereactie aan elkaar worden gekoppeld. Hierbij ontstaat water als bijproduct naast de keten die wordt gevormd. De koppelingsbinding wordt een glycosidebinding (-O-) genoemd. Deze glycosidebinding wordt gevormd tussen het C1- atoom van het ene monosacharide en het C4-atoom van de andere monosacharide. De ketens kunnen in lengte variëren. Op basis van hun lengte worden de ketens onderverdeeld in drie groepen: mono-, di- en polysacharide. Deze indeling staat hieronder schematisch weergegeven. Wanneer twee monosachariden aan elkaar worden gekoppeld dan spreekt men van een disacharide. Bij zeer lange ketens spreekt men van polysachariden. Voorbeelden hiervan zijn zetmeel en cellulose. Oligosachariden vormen de tussengroep. Hierbij varieert de lengte van de ketens van twee tot negen monosachariden. Het is juist deze laatste groep die een belangrijke rol speelt in de biochemie van menselijke moedermelk.

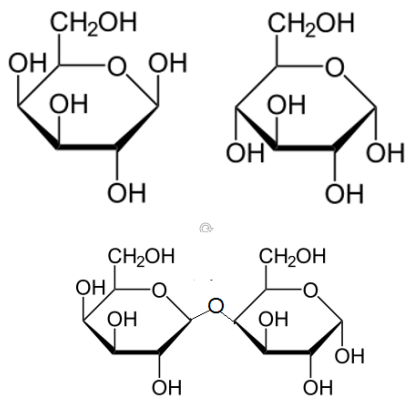


Figuur 3.26.: Schematische weergave van mono, di en polysachariden

Vanwege het voorkomen van verschillende stereo-isomeren zijn er meerdere koppelingen mogelijk. In de figuur 3.27 zie je de koppelingen tussen twee alfavormen van D-glucose en tussen twee bètavormen van D-glucose.



Figuur 3.27.
Glycosidebinding in twee glucosemoleculen



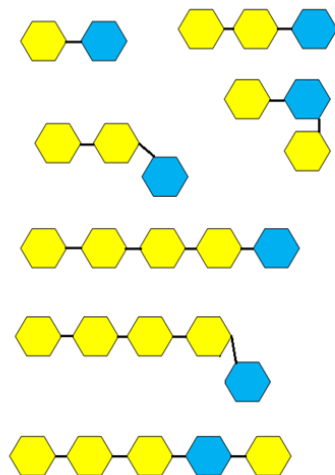
Figuur 3.28. D-galactose (linksboven) en D-glucose (rechtsboven); lactose onder

3.2.5 Human Milk Oligosachariden (HMOS) en galacto- oligosachariden (GOS)

Het melksuikergehalte in moedermelk is veel hoger dan in koemelk. Daarnaast blijkt ook de samenstelling van de melksuikers te verschillen tussen beide melktypen. Het zijn juist deze suikermoleculen die voor de opmerkelijke eigenschappen van moedermelk zorgen. In deze paragraaf worden deze Human Milk Oligosachariden, kortweg HMOS, besproken.

De koolhydraten in melk bestaan voornamelijk uit het disacharide lactose. Lactose ontstaat door een β -1,4 binding tussen D-galactose en met D-glucose. D-galactose is een isomeer van glucose, waarbij de oriëntatie van de OH groep en het waterstofatoom op C4 omgekeerd is van D-glucose.

Door toevoeging van één tot acht extra galactose-eenheden aan lactose ontstaan galacto-oligosachariden of GOS. Er kan een grote diversiteit aan verbindingen ontstaan, omdat de ketens niet alleen in lengte maar ook in type glycosidebinding verschillen. In figuur 3.29 staan een aantal voorbeelden van GOS structuren weergegeven. De structuur is vereenvoudigd, door alleen de zesring van glucose (blauw) en galactose (geel) weer te geven. Je kunt wel zien dat er veel mogelijkheden zijn.

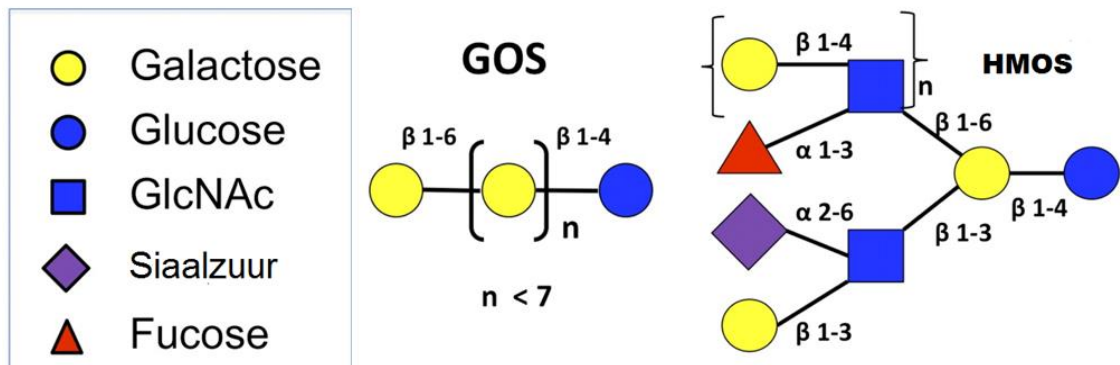


Figuur 3.29.

Verskillende soorten galacto-oligo-sachariden

GOS lijken hiermee op de HMOS zoals eerder besproken. HMOS hebben echter een nog grotere diversiteit. De samenstelling is per vrouw verschillend, maar ook gedurende de periode van borstvoeding verandert de samenstelling. HMOS zijn opgebouwd uit vijf monosachariden: glucose (Glc), galactose (Gal), N-acetylglucosamine (GlcNAc), fucose (Fuc) en siaalzuur (Sia). De basis van de HMOS wordt gevormd door een glucose en galactose monosacharide welke via een β -1,4 binding aan elkaar zijn gekoppeld (zoals lactose). De overige groepen GlcNAc, Fuc en Sia zijn in verschillende combinaties hieraan gekoppeld. Hierbij kunnen ketens van 8 monosachariden worden gevormd, al dan niet vertakt.

In figuur 3.30 staat schematisch weergegeven welke mogelijke structuren er kunnen worden gevormd van HMOS en GOS.



Figuur 3.30. Mogelijke structuren van GOS en HMOS

HMOS staan bekend om hun positieve werking in het lichaam van de pasgeboren baby. Zo stimuleren deze koolhydraten de groei van goede bacteriën in onze darm zoals de *Lactobacilli* en de *Bifidobacteria*. Ze bevorderen het immuunsysteem en verbeteren de algemene gezondheid zoals de vermindering van het cholesterolgehalte en verbetering van de leverfunctie van de pasgeboren baby.

De detectie van HMOS uit moedermelk

Zoals je hierboven hebt gelezen zijn er veel mogelijke combinaties van suikermoleculen in de HMOS. Op dit moment zijn er al meer dan 150 verschillende HMOS geïdentificeerd, maar er worden ook nog steeds nieuwe gevonden. De detectie van HMOS uit moedermelk gebeurt in laboratoria over de hele wereld, maar ook bij het Carbohydrate Competence Center op de RUG.

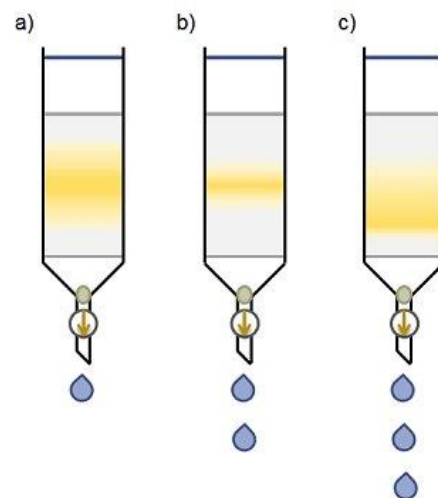
De detectie van HMOS is een vrij gecompliceerd en tijdrovend proces. Eerst worden kleine hoeveelheden moedermelk (1 milliliter) verzameld. Deze melk moet voorbewerkt worden voordat de oligosachariden gedetecteerd kunnen worden: alle eiwitten en vetten moeten uit de melk gehaald worden. Dit gebeurt met behulp van centrifugeren, waarna op de melk een vetlaag drijft die makkelijk verwijderd kan worden. Daarna wordt de melk over een speciale koolstofkolom (een soort norit) gegoten, waardoor de zouten en de monosachariden wegspoelen. De eiwitten blijven heel sterk aan de kolom plakken, waarna een vloeistof met alleen oligosachariden overblijft.

Dit mengsel wordt bestudeerd met een combinatie van twee analysetechnieken: Nuclear Magnetic Resonance (NMR) en Liquid Chromatography/ Mass Spectrometry (LC-MS).

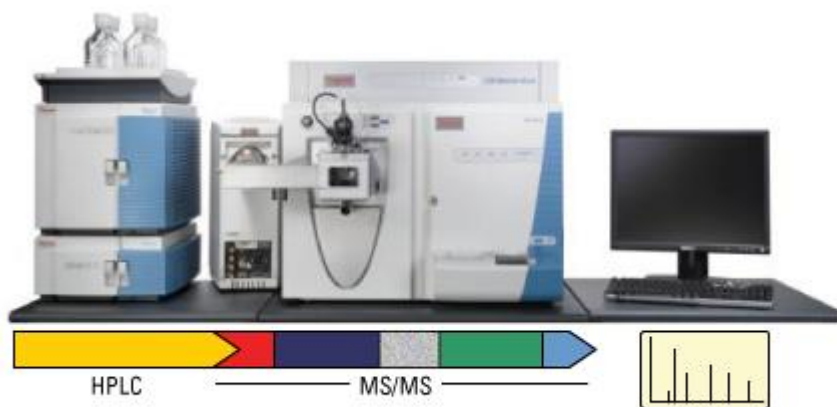
NMR (of Kernspinresonantie in het Nederlands) is gebaseerd op het feit dat de kernen van atomen enigszins magnetisch zijn, en door deze in een magnetisch veld te plaatsen absorberen zij magnetische straling. Deze zenden ze vervolgens ook weer uit, en die kan gemeten worden. Verschillende atomen hebben verschillende magnetische eigenschappen, waardoor met deze

techniek kan worden gemeten wat de relatieve hoeveelheid atomen in een mengsel is. Hierdoor krijgt de onderzoeker een soort helicopterview van de structuurinformatie van de stoffen in het mengsel, melk in ons geval. NMR is ook de basis van de veel gebruikte medische onderzoekstechniek MRI.

Bij LC-MS wordt het mengsel onder hoge druk door een kolommetje geperst, waarna de fragmenten op grootte worden gescheiden (chromatografie). Vervolgens bepaalt de massaspectrometer wat de massa van alle fragmenten is. Door nu informatie van bekende moleculen (zoals lactose) te vergelijken met de verkregen informatie kan een onderzoeker een schatting maken van de moleculen in het mengsel.



Figuur 3.31. De basis van een kolom. Door het type vloeistof wat gebruikt wordt en het materiaal in de kolom kun je bepalen welke stoffen blijven hangen en welke stoffen in je vloeistof terecht komen. Bron: http://www.chemistryviews.org/details/education/2345141/Tips_and_Tricks_for_the_Lab_Column_Troubleshooting_and_Alternatives.html



Afbeelding 3.32: Een opstelling voor (HP)LC-MS. Bron:

<https://www.lifetechnologies.com/nl/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/overview-mass-spectrometry.html>

Op dit moment is nog niet precies bekend hoe deze verschillende HMOS worden gevormd door het lichaam. Tijdens de biosynthese van HMOS worden de verschillende eenheden stapsgewijs toegevoegd aan de disaccharide Glucose-Galactose. Er zijn op dit moment een aantal genen geïdentificeerd die coderen voor de enzymen die deze koppelingen veroorzaken zoals Fucosyltransferases FUT2 en FUT3, die de Fucose-moleculen koppelen. Op dit moment zijn er plannen om te onderzoeken of de functie van deze genen invloed hebben op hoeveelheden oligosacchariden in moedermelk en de gezondheid van de baby.

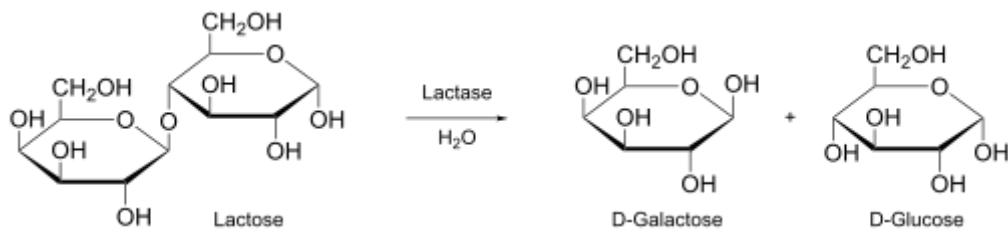
Productie van oligosachariden voor flesvoeding

Door de positieve effecten van HMOS op gezondheid van pasgeboren baby's, neemt de belangstelling voor deze verbindingen toe en zijn onderzoekers gaan proberen deze complexe moleculen ook in het laboratorium te produceren. Op dit moment is dit met deze HMOS nog niet (op grote schaal) gelukt. De productie van Galacto-Oligosachariden met lactose uit koemelk vindt wel op industriële schaal plaats. FrieslandCampina heeft zo'n productielijn, en is nu één van de grootste producenten van GOS wereldwijd. GOS wordt sinds 2003 aan de meeste standaard flesvoeding toegevoegd. Onderzoek naar GOS is nog steeds gaande. Zo hebben onderzoekers van de RUG de diverse suikerstructuren in GOS ontrafeld en de werking van het enzym nader bestudeerd. Ook nutritionele effecten hebben nog steeds de aandacht in studies. Dat GOS ook het immuunsysteem van baby's versterkt heb je kunnen lezen in hoofdstuk 2.

Maak nu opdracht 10 en 11.

In ons lichaam wordt lactose met behulp van enzymen omgezet in galactose en glucose. Dit is een hydrolyse reactie (zie figuur 3.4.18). Het enzym dat bij deze reactie is betrokken noemt men lactase. Lactase behoort tot de β -galactosidase-familie van enzymen.

In de voedingsmiddelentechnologie heeft men ontdekt dat het enzym β -galactosidase onder specifieke condities lactose uit koemelk kan omzetten naar galactose-oligosachariden. In hoofdstuk 3.5 over proceschemie lees je hier meer over.



Figuur 3.33

Splitsing van lactose m.b.v. het enzym lactase

3.2.6 Enzymen

De meeste chemische reacties in de biochemie gebeuren onder invloed van enzymen. Enzymen zijn biokatalysatoren. Ze versnellen de reactie, zonder daarbij zelf verbruikt te worden. Daarnaast werken enzymen specifiek. Ze kunnen slechts één (of hoogstens enkele aan elkaar verwante stoffen) omzetten. Enzymen eindigen altijd op een -ase. Aan de naam van een enzym kun je vaak zien welke stof wordt omgezet. Bijvoorbeeld het enzym lactase zet lactose om (in D-galactose en D-glucose).

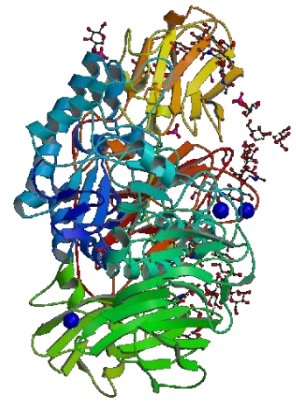
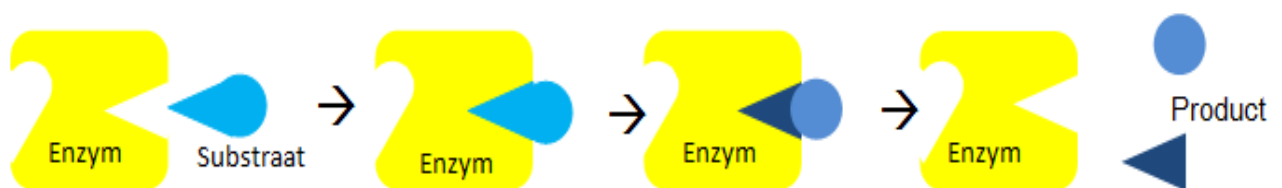


Figure 3.34
Het enzyme lactase

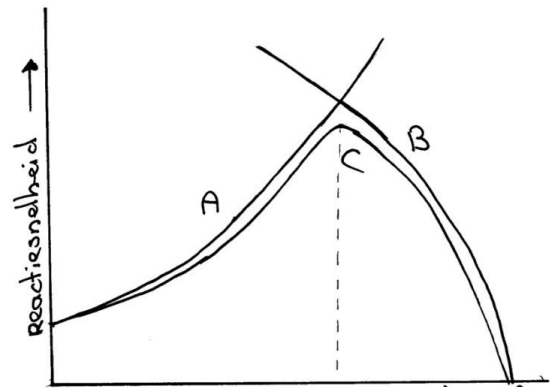
De werking van een enzym gaat volgens het sleutel-slot principe. De stof die door een enzym wordt omgezet noemen we een substraat (de sleutel). Het enzym die de omzetting activeert is het slot. Enzymen zijn grote eiwitten. In het actieve centrum van een enzym past het substraat als een sleutel in een slot. Er ontstaat dan een enzym-substraat-complex. In onderstaande figuur is dit schematisch weergegeven.



Figuur 3.35 - Enzym-substraat complex

De werking van een enzym en de snelheid van de reactie is afhankelijk van een aantal factoren. Een chemische reactie zal sneller verlopen bij een hogere temperatuur, zo ook de reacties in de biochemie. In onderstaande figuur wordt dit weergegeven met curve A. Echter bij hogere temperatuur verliezen eiwitten, dus ook enzymen, hun ruimtelijke structuur (denaturatie) en daarmee hun werking. Dit wordt weergegeven met curve B. Deze gevoeligheid voor temperatuur verschilt enorm per enzym. Er zijn enzymen die nog werken bij een temperatuur van 95°C. Dat zijn enzymen die voorkomen in bacteriën die in heetwaterbronnen leven. Andere enzymen verliezen hun werking al bij 40°C. Lactase uit gist werkt optimaal bij een temperatuur van 48°C. Elk enzym heeft zo zijn eigen optimumkromme (curve C).

Naast de temperatuur speelt ook de pH een rol bij de werking van een enzym. Een te sterke afwijking van de pH-waarde ten opzicht van de normale omstandigheden van een enzym leidt tot denaturatie. Deze pH-gevoeligheid en het bijbehorende optimum verschilt per enzym (zie figuur 3.36).



Figuur 3.36 Optimumkromme van enzymen

Het substraat kan zich maar op één specifieke plek hechten aan het eiwit/enzym. Deze specifieke plaats wordt het actief centrum van het enzym genoemd. Bij het hechten spelen verschillende interacties een rol, afhankelijk van de restgroepen van de aminozuren in het eiwit op deze plaats.



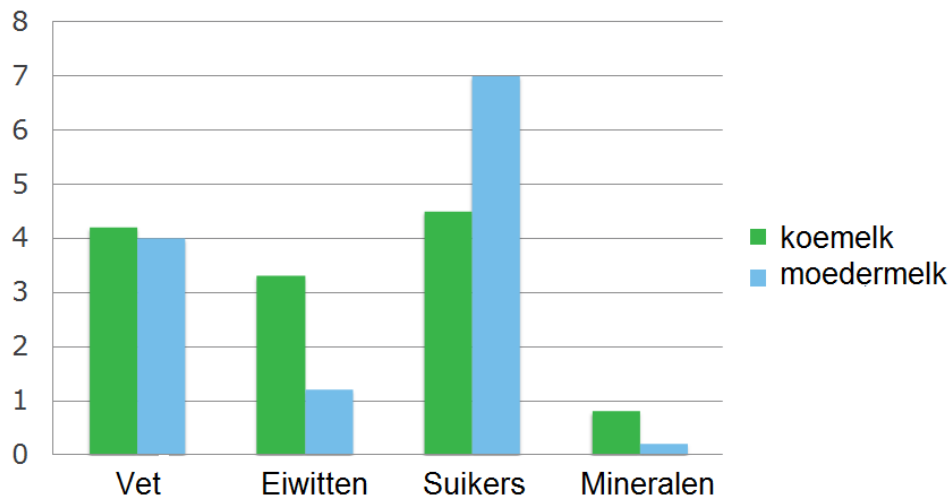
Maak nu opdracht 12 en 13.

Van koemelk naar flesvoeding

Aan het eind van de 19de eeuw gaf tweederde van de moeders borstvoeding. Toch was er destijds een zuigelingensterftepercentage van 17%. Dit percentage kwam vooral door de sociale omstandigheden, in de lagere klassen kwamen ondervoeding, infecties, uitdroging en voedingsstoornissen vaak voor. Als reactie hierop werden er in 1901 consultatiebureaus opgericht. Deze consultatiebureaus verstrekten gratis melk voor de baby's. Dit was koemelk van koeien die volgens een bepaalde procedure werden gevoed. In de zomer moesten de koeien grazen op speciale weiden en in de winter kregen ze alleen hooi, lijnkoeken en zemelen. Echter bleef de zuigelingensterfte stijgen. Daardoor werd in 1935 weer de zoogpremie ingevoerd, een stimulans om borstvoeding te geven.

Medio twintigste eeuw ging men de kunstmatige melk voor baby's aanpassen tot een betere variant. Ze mengden hierbij $\frac{2}{3}$ deel koemelk met $\frac{1}{3}$ deel water, vervolgens werd er nog extra suiker en meel toegevoegd. Hierdoor leek de samenstelling meer op moedermelk.

In de jaren 50 bracht de firma Nutricia de eerste echte zuigelingenvoeding in Nederland op de markt. Nutricia noemde het product "gehumaniseerde kunstvoeding", door er een naam aan te geven, nam men aan dat het een verbeterde versie was van de verdunde koemelk. In de jaren 60 en 70 kwam het feminisme op. Vrouwen werden zelfstandiger en wilden zelf beslissen wanneer ze borstvoeding of flesvoeding gaven. De toename van flesvoeding kwam ook doordat vrouwen onzeker werden van het tijdschema, om de drie uur voeden, wat de deskundigen adviseerden bij borstvoeding. Ook bevielen steeds meer vrouwen in het ziekenhuis. In de jaren 60 en 70 werden de kinderen gelijk gescheiden van de moeder, hierdoor kregen de baby's voornamelijk flesvoeding. Rond de jaren 70 kreeg nog maar 1 op de tien kinderen borstvoeding.



Figuur 3.37: In bovenstaande figuur is de samenstelling van koemelk en moedermelk te zien. Je kan zien dat moedermelk minder eiwitten en mineralen bevat en meer suikers.

Rond de eeuwwisseling wordt er steeds meer bekend over de samenstelling van moedermelk en de positieve invloed hiervan op de gezondheid van de baby. Hierdoor werd er steeds weer meer geadviseerd om zo lang mogelijk borstvoeding te geven. De laatste tien jaar is er veel onderzoek gedaan naar een mogelijkheid om een kunstmatige babyvoeding te ontwikkelen welke vergelijkbaar is met moedermelk. Eén van deze ontwikkelingen is het omzetten van lactose uit koemelk naar galacto-oligosachariden en deze toevoegen aan het melkpoeder.



Maak nu opdracht 14

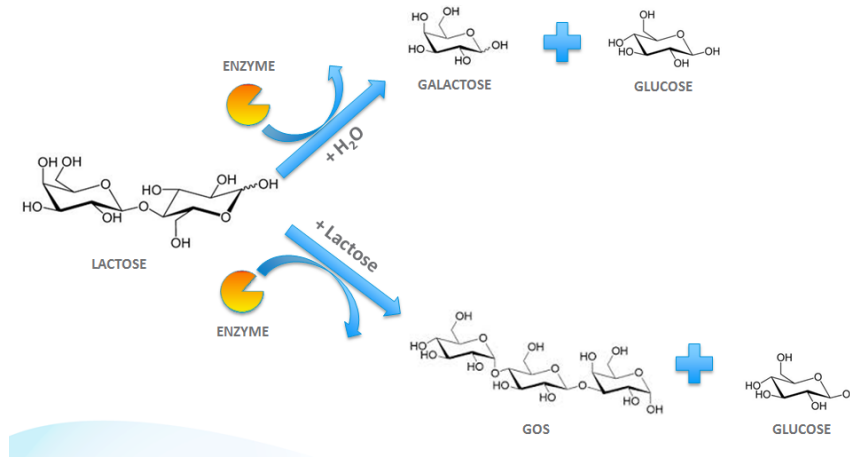
Van Lactose naar GOS

Galacto-oligosachariden worden gemaakt vanuit lactose uit koemelk met behulp van het enzym β -galactosidase. In een biologische cel zal onder aanwezigheid van water een hydrolyse reactie optreden. Wanneer je in een reactorvat een extreem hoge concentratie van lactose neemt zal er synthese van GOS plaatsvinden.

Dit laatste proces gebeurt in drie stappen:

1. Als eerst zal een lactosemolecuul zich hechten aan het actieve centrum van het enzym.
2. Het enzym katalyseert de hydrolyse van lactose. Het glucosemolecuul laat los en er ontstaat een covalente binding dus het enzym en het restdeel galactose. Er vormt zich een enzym-galactose complex
3. In de vervolg stap reageert het galactose-enzymcomplex met een hydroxyl groep van een acceptormolecuul. Dit kan een watermolecuul zijn. In dat geval is er sprake van hy-

drolyse. Het kan een lactose molecuul zijn, er ontstaat dan een trisacharide, een GOS. In het geval van een trisacharide ontstaat er een tetrasacharide. Dit kan tot 10 eenheden.



Figuur 3.38 Synthese van GOS

Het lijkt vreemd dat een enzym wat "in het leven" suikers knipt in de fabriek galactose eenheden aan elkaar plakt met nog ergens een glucose eenheid in de keten. Dit is helemaal niet vreemd als je de reacties bekijkt als evenwichtsreacties en inzicht krijgt in de evenwichtsvoorwaarden (reactiesnelheidsconstanten).

De enzymwerking kan ook geremd worden door bepaalde stoffen. De blokkade van enzymen kun je begrijpen als je ze voorstelt met ruimtelijke structuren. Er zijn twee typen van remmers: irreversibele en reversibele remmers.

Irreversibele remmers maken enzymen kapot door een binding aan te gaan met de bepaalde aminozuren in een eiwit waardoor de structuur onherstelbaar (irreversibel) beschadigd wordt. Reversibele remmers gaan een tijdelijke binding aan met een enzym, de remming is dan reversibel.



Figuur 3.39 Enzymremmer blokkeert de reactieplaats

Als de remmer stereochemisch sterk op het substraat lijkt kan deze op de actieve plaats binden, de actieve plaats is dan 'bezet' (figuur 3.39).

Als zowel remmer als substraat aanwezig zijn, vindt er een competitie plaats tussen die twee stoffen. Als er heel veel substraat aanwezig is, zullen de meeste enzymen het substraat binden,

de reactie verloopt dan iets langzamer. Deze vorm van remming wordt competitieve remming genoemd: er is competitie tussen remmer en substraat om aan het enzym te binden.

Er zijn ook reversibele remmers die op een andere plek binden dan aan de actieve plaats. Hierdoor verandert de ruimtelijke structuur van het enzym waardoor er geen substraatmoleculen omgezet kunnen worden.

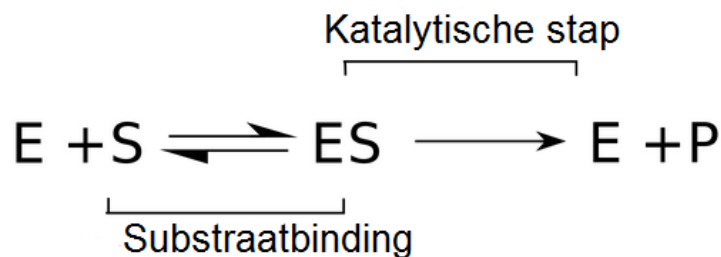


Experiment

Immobilisatie van een enzym. Volg de aanwijzingen van je docent als je dit proefje gaat doen. Zie bijlage Experimenten



Box 3.6: Katalyse



Figuur 3.40 Katalyse

Bewerking van <http://bcrc.bio.umass.edu/intro/content/enzyme-kinetics-lab-protocol>

De evenwichtsvoorwaarde van de substraatbinding kan gedefinieerd worden door de verhouding van de reactiesnelheidsconstanten. De reactiesnelheidsconstante wordt gedefinieerd door $s_1 = k_1 \times [\text{E}] \times [\text{S}]$, waarin s_1 de reactiesnelheid is van de heengaande reactie en k_1 de bijbehorende reactiesnelheidsconstante. Ga voor je zelf na dat dan bij evenwicht geldt: $s_1 = k_1 k_2$.

De katalytische stap is geen evenwichtsreactie. De reactiesnelheid van deze stap is afhankelijk van de snelheid waarmee het enzym-substraat complex wordt gevormd.

Bronnen:

- Anna van Raalte (1999). Je bent geen rund als je met melk stunt! Practicum Rijksuniversiteit Groningen.
- <http://wikimelkwinning.groenkennisnet.nl>
- http://www.tigweb.nl/TIG19_1_03_Van_Wijk_-_Melk.pdf
- http://www.wageningenur.nl/upload_mm/b/4/7/d8dea611-0f83-4cfd-be42-04301a0688cb_v218_Moleculaire_Gastronomie_ev_II_21092010_11.pdf
- http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lectures/genetic_control.htm
- <http://www.stolper.nl/2003/01/19/zuigelingenvoeding-een-geschiedenis-van-100-jaar/>
- <http://www.borstvoeding.com/beeld/melk-macht-maatschappij-keller-mei2006.pdf>
- <http://nzic.org.nz/ChemProcesses/dairy/3G.pdf>
- www.food-info.net/nl/national/verslag-wei.htm
- <http://www.kennislink.nl/publicaties/waarom-kookt-melk-over>
- Bode, L; (2012) Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, vol 22, no. 9 pp 1147-1162
- Anja Warmerdam: Synthesis of galacto-oligosaccharides with β -galactosidases, Proefschrift, 18 juni 2013
- <http://purelifestyle.nl/een-revolutionaire-ontdekking-en-doorbraak/>
- <http://advances.nutrition.org/content/2/3/284/F1.expansion.html>
- <http://www.10voorbiologie.nl/index.php?cat=9&id=1361&par=1373&sub=1374>
- http://biology.clc.uc.edu/fankhauser/Labs/Cell_Biology/Lactase_pH_Optimum/pH_Optimum.htm



Opdrachten 3.2 – (Bio)chemie van melk

1. Maak een 3D model (ball-and-stick) van een verzadigd en onverzadigd vetzuur.
2. Wat is de systematische naam van glycerol. Teken de structuurformule.
3. Teken de structuurformule van een triglyceride welke is opgebouwd uit twee caprinezuren en een palmitoleine zuur.
4. Geef de hydrolyse reactie van het vet uit opgave 3.
5. Teken het stukje eiwit dat wordt weergegeven met de primaire structuur Val-Al-Thr.
6. Bouw een 3D model van een keten met minimaal 20 aminozuren, vereenvoudig hierbij de zijtekens. Construeer waterstofbruggen tussen het zuurstofatoom van de carbonylgroep en het stikstofatoom van de amidegroep zodanig dat je een alfa-helixstructuur krijgt. Denk goed na over het materiaal dat je hiervoor gaat gebruiken.
7. Welke aminozuren zullen het meest voorkomen in de κ /caseïne. Verklaar je antwoord met informatie uit de tekst.
8. Verklaar waarom vanderwaalskrachten bij eiwitten zo een sterke binding opleveren.
9. Maak een 3D model van de alfa en beta variant van glucose
10. Maak een 3D model van de alfa en beta variant van glucose.
11. Bouw het D-galactose, maak duidelijk dat het een epimeer is van D-glucose.
12. In tabel 67 H van Binas kun je de verschillende aminozuren terugvinden. Welke soort interacties zijn er mogelijk tussen het substraat en het actieve centrum van het enzym. Geef van elk type interactie minimaal één aminozuur die hierbij een rol speelt.
13. Welke interacties zullen met name een rol spelen tussen lactose en het actieve centrum van lactase. Licht je antwoord toe.
14. Leg uit waarom een pasgeboren baby nog niet de hoeveelheid aan eiwitten en mineralen kan verteren die in koemelk zit.

3.3 Proceschemie

Melk – waarom bewerken?

Melk bevat veel hoogwaardige voedingsstoffen, zoals eiwitten, vetten, koolhydraten en mineralen. Het grote nadeel van verse melk is dat het gevoelig is voor bederf. Om de voedingswaarde van de stoffen te behouden, maakt men uit verse melk langer houdbare voedingsmiddelen.

Deze paragraaf gaat over hoe verse melk in de melkfabriek wordt verwerkt. De nadruk ligt daarbij op de bereiding van flesvoeding: een melkproduct dat geschikt is om baby's mee te voeden. De samenstelling van flesvoeding is in de loop der jaren duidelijk verbeterd. Er wordt steeds meer bekend over de invloed van de componenten in moedermelk op de gezondheid van opgroeiende baby's. In de fabriek probeert men om zoveel mogelijk van de gezondheidsbevorderende stoffen toe te voegen aan de flesvoeding. Toch geldt nog steeds: de samenstelling van borstvoeding is het beste voor baby's.

Verse melk

Een koe die van een kalf is bevallen, produceert in Nederland gedurende 300 dagen in totaal ongeveer 8000 liter verse melk. Eens in de drie dagen haalt een tankwagen van de melkfabriek de melk op bij de boerderij.

Voordat de chauffeur de verse melk in de tank van de vrachtwagen pompt, neemt hij een monster om de kwaliteit van de melk vast te stellen. Afhankelijk van de samenstelling en de kwaliteit krijgt de boer namelijk meer of minder betaald per liter melk. De melkprijs hangt onder andere af van de massapercentages eiwit, vet en melksuikers. Ook wordt er gecontroleerd of de boer de melk hygiënisch heeft verwerkt.



Figure 3.41 – Dutch cows

Tijdens de rit naar de melkfabriek controleert de chauffeur met een apparaat of de melk vrij is van antibiotica. Melkkoeien krijgen soms ontstekingen aan de uiers, die met antibiotica moeten worden bestreden. De antibioticahoudende melk van deze koeien mag door de boer niet aan de fabriek worden geleverd en de Nederlandse zuivelfabrieken controleren er streng op.

Als een boer toch melk levert met antibiotica, draait hij op voor de kosten van het vernietigen van de verkeerde melk, als de eventueel vervuilde melk, die al in de tankwagen aanwezig was. Daarnaast krijgt de boer gedurende één maand een lagere prijs voor zijn melk, ook al zou die melk de allerbeste kwaliteit hebben. Overbodig te vermelden dat boeren dus erg voorzichtig zijn tijdens het melken.

Als de melk in vrij is van antibiotica, wordt deze bij de melkfabriek van de tankwagen overgepompt naar een opslagtank.

De voedingsmiddelen (zuivelproducten) die uit melk worden bereid kunnen in 3 groepen worden verdeeld:

- Dagverse en houdbare melk (volle, halfvolle en magere melk, maar ook slagroom)
- Gefermenteerde producten (kaas, yoghurt, karnemelk, boter)
- Poeders: zowel grondstoffen voor de voedingsindustrie (bijv. melkpoeder voor ijs of chocolade) als eindproducten (bijv. babymelkpoeder)

De grondstoffen voor flesvoeding

In de samenstelling verschilt verse koemelk sterk van moedermelk. Om uit koemelk flesvoeding te maken die door baby's goed kan worden verteerd, moet de samenstelling van de koemelk dus worden aangepast. In de zuivelfabriek worden verschillende bestanddelen van verse koemelk van elkaar gescheiden. Deze bestanddelen worden later weer in de juiste verhouding met elkaar gemengd, om flesvoeding te krijgen die voorzien is in de behoeftes van een baby. Zoals je weet bevat koemelk vooral water. De overige bestanddelen zijn vet, eiwit, koolhydraten en mineralen. Er zijn twee soorten melkeiwitten: caseïne-eiwitten en wei-eiwitten. In hoofdstuk 3.2.3 werd een uitgebreide beschrijving gegeven van deze eiwitten.

De grootste verschillen in de samenstelling van koemelk en moedermelk zitten niet alleen in de hoeveelheid vet en eiwit, maar ook in de soort eiwitten, zie tabel 3.4.2. De samenstelling van de melk moet dus worden aangepast om de uiteindelijke flesvoeding geschikt te maken voor baby's.

Hieronder wordt het proces beschreven van het scheiden van de melkeiwitten en de daarop volgende productie van flesvoeding.

Magere melk

In de melkfabriek wordt de melk met behulp van centrifuges ontroomd, waarbij het vet wordt verwijderd uit de verse melk. Van een deel van de room wordt boter gemaakt, een ander deel wordt later weer aan sommige producten toegevoegd. Door het afromen is er nu magere (vetarme) melk gemaakt, dat één van de ingrediënten is van flesvoeding.

Wei

Voor het maken van kaas wordt verse melk gebruikt die gedeeltelijk is afgeroomd. Aan deze melk wordt stremsel en zuursel toegevoegd. De enzymen uit het stremsel knippen de 'haren' van de caseïnemicellen (zie hoofdstuk 3.4), waardoor de caseïne-eiwitten uit de melk aggregeren en een gel vormen. Deze gel wordt gesneden, waardoor wrongeldeeltjes ontstaan. Deze deeltjes, die naast de caseïne-eiwitten ook het vet uit de melk bevatten, worden afgescheiden van de wei en in vormen geperst tot kaas.

Wei bevat nog ruim 10% eiwit, de zogeheten wei-eiwitten. Deze wateroplosbare wei-eiwitten zijn belangrijkste bestanddelen voor de productie van flesvoeding. Daarnaast bevat de wei nog veel lactose en ook opgeloste zouten, die mineralen worden genoemd. Om kaaswei geschikt te maken voor gebruik in kindervoeding, moet een groot deel van deze zouten verwijderd worden. Dit kan met behulp van zogeheten ionenwisselaars.

De ontzoutte wei heeft een heel laag droge-stofgehalte en wordt voor gebruik in kindervoeding geconcentreerd m.b.v. omgekeerde osmose. Dit is een techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van een membraan (filter) dat onder hoge druk alleen het water doorlaat. Naast het leveren van wei-eiwitten, levert de ontzoute wei ook een grote hoeveelheid lactose aan de babymelkpoeder, die nodig is om het product meer op moedermelk te laten lijken.

Productie van flesvoeding

Voor de productie van flesvoeding worden de volgende processtappen doorlopen:

- Gedemineraliseerde wei en magere melk worden in de juiste verhouding gemengd om een goede verhouding te krijgen tussen caseïne- en wei-eiwitten.
- Met mengsel wordt kortdurend verhit om bacteriën te doden.
- Onder lage druk wordt dit mengsel geconcentreerd door water te verdampen. Het voordeel van lage druk is dat het water bij lagere temperaturen kookt en verdampt. Hierdoor wordt voorkomen dat de eiwitten denatureren en de melk gaat schiften..

Aan het eiwitconcentraat worden zowel plantaardige vetten als een deel van de eerder verwijderde room toegevoegd. Een groot deel van plantaardige vetten zijn onverzadigd, waardoor ze met zuurstof kunnen oxideren. De vetten worden daarom onder een stikstofatmosfeer bewaard voor ze aan het eiwitconcentraat worden toegevoegd.



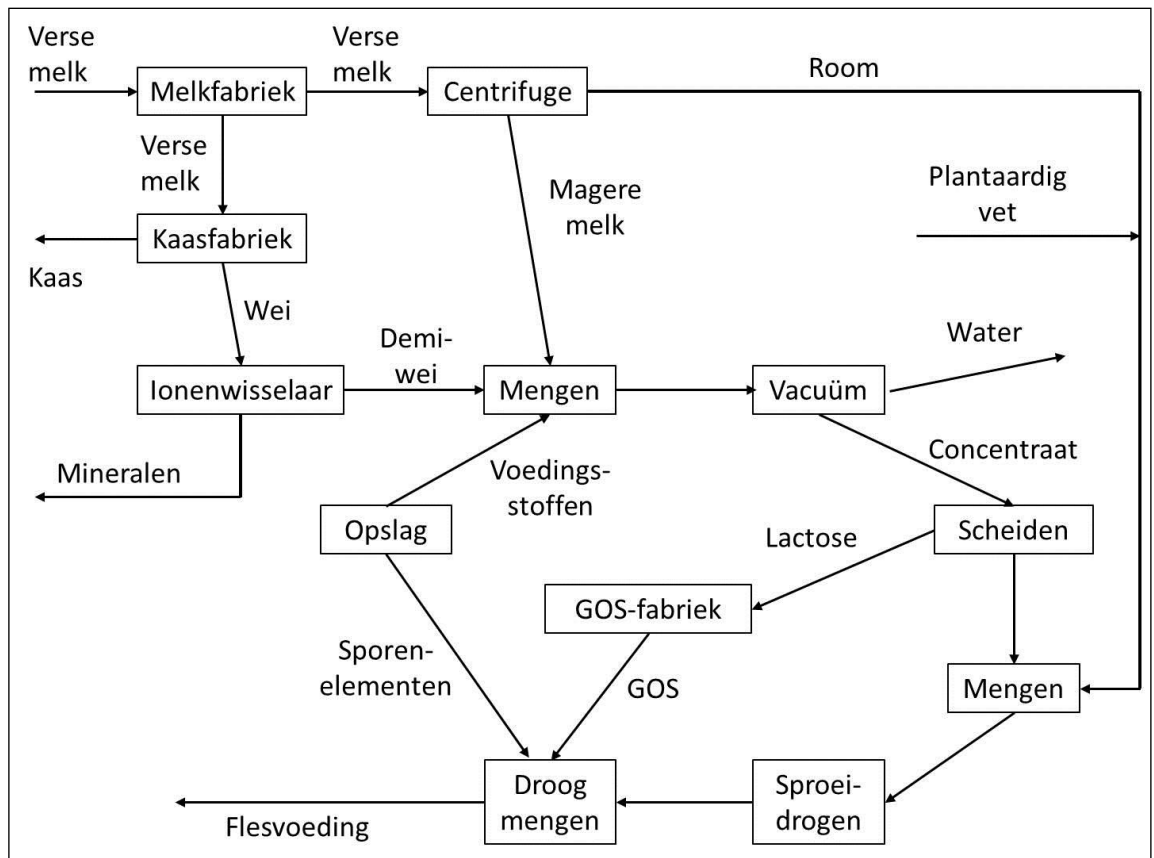
BOX 3.7 Demineraliseren

De wei wordt gedemineraliseerd met behulp van twee ionenwisselaars, die eerst de positieve ionen en vervolgens de negatieve ionen verwijderen. Een ionenwisselaar is opgebouwd uit kleine, poreuze korreltjes. De polymeren waaruit deze korrels zijn opgebouwd bevatten geladen groepen. De eerste ionenwisselaar bevat negatief geladen groepen met H^+ -ionen als tegenion. Als de wei in contact komt met deze korrels worden de positieve ionen uit de wei gewisseld met de H^+ -ionen. De H^+ -ionen gaan in oplossing en daardoor daalt de pH van de wei naar circa 1,5-2.

De tweede ionenwisselaar bevat positief geladen groepen met hydroxide-ionen als tegenionen. Deze wisselaar complexeert negatieve ionen zoals fosfaat en chlooride, waarbij de hydroxide-ionen in oplossing gaan. De pH van de wei stijgt hierdoor weer naar ongeveer 7.

Na enige tijd raken de ionenwisselaars verzadigd met positieve, respectievelijk negatieve ionen. De positieve ionenwisselaar kan worden geregenereerd (in de oorspronkelijke staat worden teruggebracht) door er geconcentreerd zoutzuur doorheen te leiden. Het binden van de positieve ionen uit de wei is namelijk een evenwichtsproces; door de hoge $[H^+]$ gaan de positieve ionen weer in oplossing, terwijl de H^+ -ionen complexeren aan de negatief geladen groepen van de korrels. Op vergelijkbare manier kan de tweede ionenwisselaar worden geregenereerd met natronloog. Tot slot worden de ionenwisselaars enkele malen gespoeld met water, waarna er weer wei kan worden gedemineraliseerd.

Na toevoegen van de juiste hoeveelheid vet worden er nu mineralen, vitaminen en enkele andere essentiële voedingsstoffen toegevoegd. Daarbij kun je denken aan choline, taurine en inositol, stoffen die ook in moedermelk aanwezig zijn. Het mengsel wordt vervolgens gepasteuriseerd om eventueel aanwezige bacteriën te doden. Deze stap moet kort duren om eiwitdenaturatie te voorkomen.



Figuur 3.41 Productieproces flesvoeding

Direct na het pasteuriseren wordt het toch al opgewarmde mengsel gedroogd tot poeder met een vochtpercentage <2%. Dit gebeurt door middel van sproeidrogen. Vanaf dit punt in de productie van de flesvoeding wordt er nog meer aandacht besteed aan microbiologische hygiëne. De microbiologische kwaliteit van vloeibare producten kan verbeterd worden door verhitting, maar als het melkpoeder nu besmet raakt, is er geen geschikte manier om bacteriën, virussen en schimmels te doden.

Het droge poeder is nog niet helemaal klaar om als flesvoeding verpakt te worden. Er worden nog een aantal poeders bijgemengd, onder andere GOS, een zekere hoeveelheid lactose en enkele andere specifieke voedingsstoffen. Ook worden spoorelementen zoals Fe^{2+} , Cu^+ , Mn^{2+} en Co^{2+} droog bijgemengd. Dit wordt in deze fase gedaan, omdat de ijzer en koper in vloeibare toestand de oxidatie van onverzadigde vetzuren versnellen. Bij oxidatie reageren de dubbele bindingen in de onverzadigde vetten met zuurstof tot aldehyden en carbonzuren, stoffen die niet per se gezond zijn, en bovendien vaak een onprettige geur en smaak afgeven.

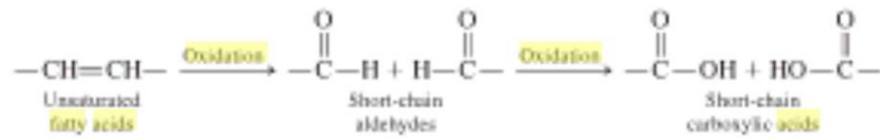


Figure 3.43 Oxidation

Het poeder wordt opgeslagen in grote verstevigde plastic zakken, of direct overgebracht en verpakt in blikken of sachets – de flesvoeding kan nu worden verkocht.



Opdrachten 3.3 –

Proceschemie

1. Leg uit waarom melk in Nederland vrij moet zijn van antibiotica.
2. Wat is het normale vetpercentage van koemelk, en leg uit waarom de verse melk wordt afgeroomd.
3. Zoek uit hoe verse koemelk in de melkfabriek wordt afgeroomd.
4. Zoek uit wat voor baby's en peuters het nadeel is van een hoog gehalte aan natrium-, kalium- en calciumionen in flesvoeding.

4

Elaborate

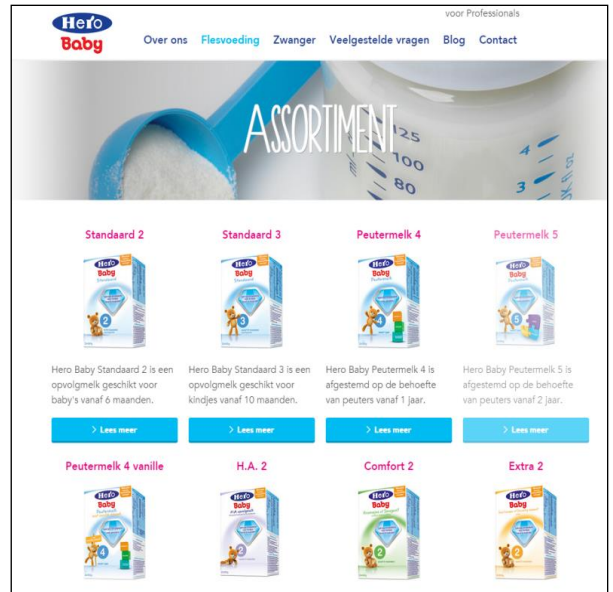
RRI bij onderzoek naar borstvoeding en flesvoeding

In het eerste hoofdstuk heb je gelezen over *Responsible Research and Innovation (RRI)*. Ook bij het onderzoek naar de effecten van borstvoeding en de productie van betere flesvoeding komt veel Responsible Research and Innovation kijken. Daar gaat dit hoofdstuk over.

Reclame voor flesvoeding

In de EU zijn er strenge regels verbonden aan reclame en marketing voor flesvoeding. Ten eerste moeten fabrikanten van babyvoeding altijd op al hun reclame-uitingen schrijven dat borstvoeding de beste keus is voor kinderen.

Kijk eens op websites van de belangrijkste twee flesvoedingsmerken voor Nederland, **Nutrilon** en **Hero Baby**. Wat is een andere belangrijke regel? Wat valt je op?



Figuur 4.1 Website Hero Baby

Flesvoeding in ontwikkelingslanden :

In Nederland hebben moeders die flesvoeding aan hun baby geven geld om voldoende voeding te kopen, toegang tot schoon water en de mogelijkheid om flessen en spenen goed schoon te maken. In ontwikkelingslanden is dit vaak niet het geval. Vrouwen die daar flesvoeding geven, geven uit geldgebrek soms te weinig voeding, of vervuilde voeding omdat het water of de flessen niet schoon zijn. Hierdoor sterven jaarlijks veel baby's, wat voorkomen zou kunnen worden als die moeders borstvoeding zouden geven.

In de vorige eeuw zagen producenten van flesvoeding de derde wereld vooral als een nieuwe markt, die bediend kon en moest worden, en maakten zij soms agressief reclame voor hun melkpoeders. Hun producten werden aangeprezen met foto's van blakend gezonde blanke baby's. Flesvoeding werd voor vrouwen in ontwikkelingslanden langzaam synoniem voor Westers en dus beter dan borstvoeding. In 1977 werd fabrikant Nestlé op de vingers getikt omdat zij vrouwen in ontwikkelingslanden met té agressieve marketingtechnieken overhaalden om flesvoeding te gaan gebruiken, terwijl ze wisten van de schadelijke effecten voor de baby's bij verkeerd gebruik.

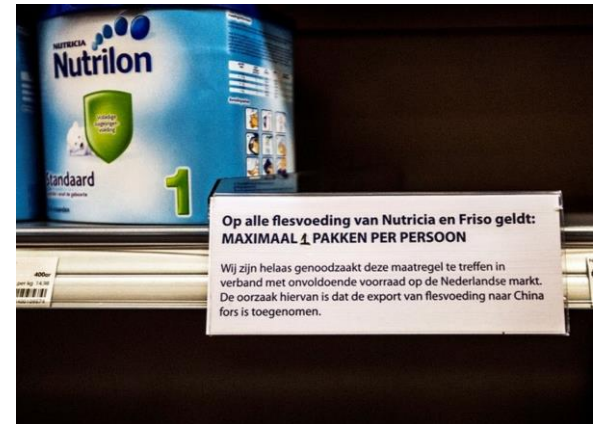
Bekijk het filmpje (1), lees artikelen 2 en 3 en raadpleeg de bronnen 4 en 5:

1. Baby's in ontwikkelingslanden raken ondervoed of sterven door verkeerd gebruik baby melkpoeder ([filmpje](#))
2. The Baby food Tragedy, New Internationalist, 1973:
<http://oliver.friends.tas.edu.au/ni/issue006/tragedy.htm>
3. Milking It – The Guardian 2007, over Bangladesh:
www.theguardian.com/business/2007/may/15/medicineandhealth.lifeandhealth
4. Nestle boycott: http://en.wikipedia.org/wiki/Nestl%C3%A9_boycott
5. International Code of Marketing of Breast-milk Substitutes (1981), recent vertaald:
<http://www.zorgvoorborsvoeding.nl/data/uploads/nl-vertaling-who-code.pdf>

Maar ondanks de Nestlé boycot en de WHO-code die hierop volgde, gebeurt agressieve marketing in ontwikkelingslanden nog steeds.

Schandalen met flesvoeding:

Ook zijn er recent schandalen geweest, zoals in 2008 in China, waar babymelkpoeder vervuild was met de giftige stof **melamine** om het eiwitgehalte van de melk hoger te doen lijken. Driehonderdduizend kinderen werden er ziek, en zes baby's stierven. Sindsdien vertrouwen Chinezen hun eigen babymelkpoeder niet meer, en worden massaal potten melkpoeder uit Nederland geïmporteerd, met een schaarste in de Nederlandse supermarkten tot gevolg.



Figuur 4.2 – Schaarste in de schappen

Bekijk hierover het filmpje (1), raadpleeg bron 2 en lees artikelen 3 en 4.

1. Babymelkpoeder in China vergiftigd met melamine ([filmpje](#))
2. Melamineschandaal in China: http://en.wikipedia.org/wiki/2008_Chinese_milk_scandal
3. Hoe melkpoeder in Hong Kong lucratiever werd dan de handel in drugs <http://www.volkskrant.nl/dossier-china/hoe-melkpoeder-in-hong-kong-lucratiever-werd-dan-de-handel-in-drugs~a3438294/>
4. Artikel Trouw, 27-11-2014, <https://www.dropbox.com/s/vn46f95bmq6w9s5/Artikel%20Trouw%202711.jpg?dl=0>

Vrouwen, emancipatie en borstvoeding

Na de eerste 'flesvoeding' van verdunde koemelk rond 1880 kwam na de Tweede Wereldoorlog echte flesvoeding in de winkel. In de jaren '60 werd flesvoeding door vrouwen gezien als dé methode zich te kunnen 'bevrijden' uit het keurslijf van huisvrouw en moeder. Door de fles was ze niet meer aan huis gebonden, de baby niet meer per sé aan de moeder. Vrouwen waren maar wat blij met hun nieuwe vrijheid en gingen massaal aan de flesvoeding: in 1975 gaf nog maar 10% van de moeders borstvoeding. Wat ook niet hielp is dat baby's na de geboorte in het ziekenhuis direct van de moeder werden gescheiden en in een andere kamer werden geplaatst waardoor de borstvoeding soms niet goed op gang kwam.



Door vernieuwde inzichten over de superieure kwaliteit van moedermelk werd in de volgende decennia het geven van borstvoeding weer meer gestimuleerd en geadviseerd door consultatiebureaus, verloskundigen en kraamverzorgers. Ook mochten vrouwen hun kinderen bij zich houden na de geboorte.

Steeds meer vrouwen gingen weer borstvoeding geven, nu geeft 80% van de vrouwen borstvoeding bij de geboorte. De afgelopen vijf jaar is het aantal vrouwen dat hun baby van 6 maanden nog met de borst voedt verdubbeld. Borstvoeding is weer 'in'.

Maar nu steeds meer vrouwen snel na de bevalling weer aan het werk gaan, de kwaliteit van flesvoeding flink verbeterd is, en de gezondheidsverschillen tussen borstgevoede en flesgevoede baby's klein blijken te zijn, maken veel moeders bewust de keuze om te stoppen met borstvoeding. De overheid heeft regels opgesteld om het werkende vrouwen mogelijk te maken om wél borstvoeding te blijven geven. Zo mag een vrouw de eerste 9 maanden na de geboorte 1/4 van haar werktijd besteden om moedermelk af te kolven, en moet de werkgever een ruimte hiervoor beschikbaar stellen (zie link). In de



Figuur 4.4 – Elektrische borstkolf

praktijk is dat dit niet voor alle vrouwen haalbaar is: het is lastig tijd vrij te maken om te kolven als je bijvoorbeeld voor de klas staat, een operatie moet doen, of veel in vergadering zit. Ook in het openbaar een borstvoeding geven aan een baby wordt nog lang niet altijd overal gewaardeerd, terwijl er over een fles geven niet moeilijk gedaan wordt.

Daarnaast zijn er veel vrouwen die (opstart)problemen ondervinden met het geven van borstvoeding: ontstekingen, pijnlijke tepels, te weinig of juist te veel melk. Dergelijke klachten gaan vaak weer over, maar aangezien er een redelijk goed alternatief is (flesvoeding) zijn dit vaak ook redenen om (snel) te stoppen met borstvoeding. Vrouwen met dergelijke problemen kunnen ondersteund worden door lactatiekundigen en de kraamhulp om die problemen te overwinnen, maar niet alle vrouwen weten of willen dat, worstelen zelf tevergeefs door met falende borstvoeding en geven het op.

Borstvoedende en flesvoedende moeders gaan nogal eens met elkaar in discussie, vaak op niet al te vriendelijke toon. Zo wordt de ene kant de 'borstvoedingsmaffia' genoemd omdat ze heel stellig borstvoeding adviseren en flesvoeding afdoen als gif en slecht voor je kind. Aan de andere kant zouden met betere hulp sommige moeders langer doorzetten met borstvoeding geven, ondanks opstartproblemen en het kolven. Maar het geven van fles- of borstvoeding is ook een individuele keuze, die alleen de moeder kan maken, en die op dát moment de beste keuze is. Oordeel dus niet te snel!

Lees hierover artikelen 1-5 en bekijk bronnen 6 en 7:

1. De volgende stap van de Borstvoedingsmaffia:

https://www.dropbox.com/s/mrcggqg8cwa9ufg/Borstvoedingsmaffia_NRC_20150221.pdf?dl=0

2. Waar is de werkelijkheid in het debat over borstvoeding en flesvoeding?

<http://evateuling.blogspot.nl/2015/02/waar-is-de-werkelijkheid-in-het-debat.html>

3. Graag een nuchtere kijk op borst- en flesvoeding:
<http://www.trouw.nl/tr/nl/4516/Gezondheid/article/detail/3906902/2015/03/16/Graag-een-nuchtere-kijk-op-borst--en-flesvoeding.dhtml>
4. Borstvoedingsmafia... wanneer gaan we eindelijk volwassen doen? <http://kroost.org/de-allerkleinsten/borstvoedingsmaffia-wanneer-gaan-we-eindelijk-volwassen/>
5. Borstvoeding in het verdomhoekje: <http://kroost.org/ander-onderwerp/borstvoeding-het-verdomhoekje/>
6. Peiling Melkvoeding van Zuigelingen door TNO, uit 2015:
<https://www.tno.nl/media/5249/infoblad-peiling-melkvoeding-van-zuigelingen-2015.pdf>
7. Informatie van de overheid over kolven onder werktijd:
<http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/gezond-en-veilig-werken/vraag-en-antwoord/mag-ik-borstvoeding-geven-onder-werktijd.html>

Deze vragen komen in de klas verder aan bod aan de hand van een (lagerhuis)debat of een RRI-spel en het ontwerp van een wetenschappelijke tentoonstelling.

Jullie gaan in teams debatteren rondom de volgende stellingen:

- Er mag geen babymelkpoeder meer verkocht worden aan Chinezen
 - Team 1: Chinese moeder
 - Team 2: Nederlandse moeder
- Nestlé heeft het recht om hun flesvoeding overal ter wereld op de markt te brengen.
 - Team 1: Nestlé
 - Team 2: OxfamNovib
- Vrouwen die geen borstvoeding geven of snel ermee stoppen zijn lui
 - Team 1: De worstelende moeder die overgestapt is op de fles en daar blij mee is
 - Team 2: De fanatieke borstvoedingsmoeder die vindt dat ze langer door had moeten gaan

Volg de aanwijzingen van je docent op



Opdrachten 4 - RRIElaborate

1. Welke aspecten van RRI sluiten aan bij de ethische vragen rondom borstvoeding en de productie van babyvoeding?
2. Wat zouden fabrikanten anders kunnen doen?
3. Hoe kan de overheid hierbij ingrijpen?

5

Exchange

Een tentoonstelling maken

In dit hoofdstuk ga je aan de slag met het maken van een tentoonstelling (of object) over de geleerde stof. In deze handleiding geven we je tips om een mooie tentoonstelling te maken.

Het proces van het maken van een tentoonstelling heeft drie fases, die allemaal net zo belangrijk zijn: pre-productie (ontwerp), productie (het maken) en post-productie (evaluatie). Ook moet je nadenken over hoe je een tentoonstelling interactief maakt, d.w.z. dat bezoekers iets dóen met de tentoonstelling en er niet alleen maar naar kijken. Als laatste moet je tentoonstellingsteksten schrijven, die duidelijk, leesbaar en vooral niet te lang zijn. Verder laten we zien hoe je met een IKEA-kast een mooie tentoonstelling kunt maken.

Interactiviteit

Bij het woord interactiviteit denk je al snel aan een beeldscherm waar je iets mee kunt doen. Maar ook een opstelling zonder computer kan interactief zijn, terwijl sommige beeldschermopstellingen dat niet zijn. Het zit in de manier waarop de informatie wordt gepresenteerd. Een opstelling is interactief als 'het de presentatievorm verandert als functie van de respons van de bezoeker'.

Interactiviteit hoeft niet altijd samen te gaan met techniek en ICT. Er zijn drie soorten interactiviteit te onderscheiden: hands-on interactiviteit (iets doen), mentale interactiviteit (ergens over nadenken) en culturele interactiviteit (je betrokken voelen). Door het stellen van vragen en het promoten van een gesprek kan de aandacht van de bezoekers getrokken worden. Ook dat is interactiviteit.

De drie fases in het productieproces:

Er zijn drie fases in het productieproces van een tentoonstelling te onderscheiden, die allemaal net zoveel aandacht vragen: pre-productie, productie en post-productie

Pre-productie:

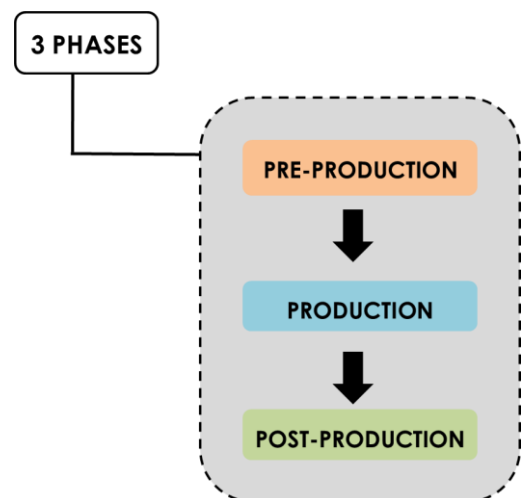
Zorg ervoor dat je niet onmiddellijk aan het bouwen slaat, hoe enthousiast je ook bent. De voorbereiding is minstens net zo belangrijk als het echte werk.

In de pre-productie-fase doe je onderzoek: het verhelderen van de onderzoeksvragen, samenvatten van de informatie en hieruit halen wat je wilt laten zien.

Daarnaast bedenk je het ontwerp: wat ga je gebruiken om het verhaal te vertellen, hoe gaat de tentoonstelling eruit zien? Het ontwerp behandel je met de hele klas (of groep die de tentoonstelling gaat maken), zodat alle losse opstellingen bij elkaar passen.

Productie:

In de productiefase gaat er echt gewerkt worden. Als het goed is liggen de plannen klaar, is duidelijk wat er moet komen, hoe het eruit gaat zien en welke materialen er nodig zijn. Zorg ervoor dat je een duidelijk bouwplan maakt, waarin per activiteit aangegeven wordt wie iets doet en wanneer. Het is erg belangrijk dit goed te plannen, de meeste processen in het bouwen van tentoonstelling zijn afhankelijk van dingen die eerder moeten gebeuren. Als één proces te laat is, loopt de rest ook vertraging op.



Post-productie:

De tentoonstelling is voorbij, en het is aantrekkelijk om na het afbreken gelijk terug te gaan naar de alledaagse bezigheden. Maar het evalueren van een tentoonstelling is ook erg belangrijk. Want wat vonden de bezoekers (of je klasgenoten) eigenlijk van de tentoonstelling? Hebben ze het begrepen? Deden ze met de opstellingen wat je bedoeld had? Heb jij genoeg geleerd? Voor een goede evaluatie moeten ervaringen verzameld worden. Dit kun je doen door bezoekers te observeren (wat doen ze bij de verschillende opstellingen, hoe lang blijven ze ergens staan), door interviews met de bezoekers na afloop (wat vond u ervan, wat heeft u geleerd) of door de bezoekers een vragenlijst te laten invullen. Een goede evaluatie kost tijd, dus bereid je hier op voor. Denk van te voren na over de manier van evalueren en de vragen die je wilt stellen.

Tentoonstellingsteksten schrijven

A Bij een goede tentoonstelling horen teksten. Het schrijven van die teksten is een vak apart. De belangrijkste punten om je aan te houden zijn dat de tekst kort moet zijn, duidelijk en een goede lay-out moet hebben. Teksten in een tentoonstelling kunnen een bepaalde hiërarchie hebben, waarbij de verschillende onderdelen verschillende lengtes mogen hebben. De tekst over de hele tentoonstelling mag bijvoorbeeld ~1000 tekens lang zijn, maar voor één opstelling moet dit bij ~350 tekens blijven.

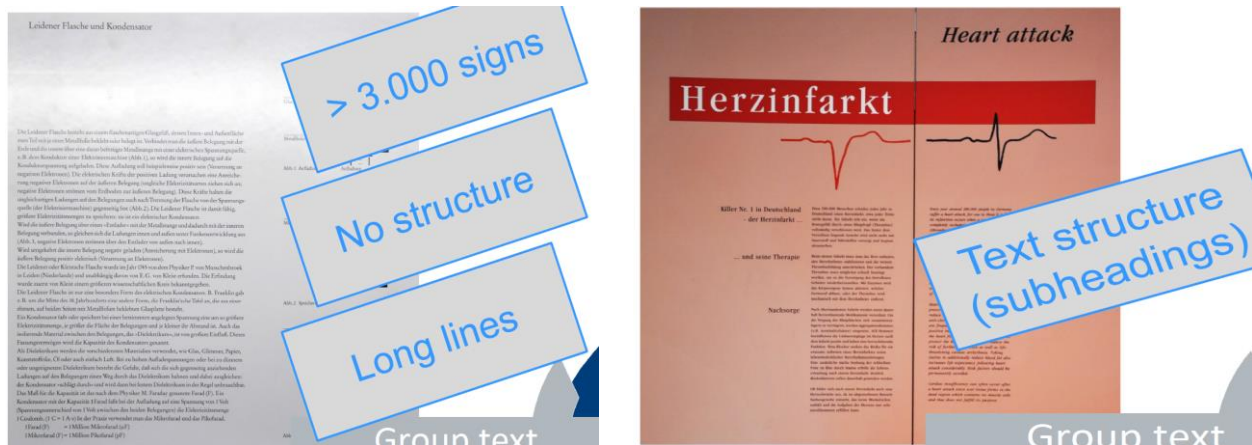


tabel 5.1

Tentoonstellingsteksten schrijven

Tekstuele aspecten	Leesbaarheid
Gebruik algemene woorden, dus zo weinig mogelijk leenwoorden en jargon.	Gebruik niet te veel lettertypes niet door elkaar heen.
Gebruik simpele, korte en concrete zinnen.	Let op lettergrootte, en contrast. Vermijd het markeren van woorden, of het alleen gebruiken van hoofdletters.
Vermijd het gebruik van vulwoorden, bijvoeglijke naamwoorden, en opsommingen als die niet noodzakelijk zijn.	Zorg dat de structuur van de tekst (regelafbraak, indeling in paragrafen) zichtbaar is.
Gebruik goede voorbeelden	Let erop dat je tekst goed ophangt (niet te hoog of te laag, voldoende belichting, in de buurt van het kunstwerk of voorwerp).
Gebruik een actieve schrijfstijl.	

Ter verduidelijking hierbij een slecht en een goed voorbeeld van een tentoonstellingstekst:



Figuur 5.2 – een slechte en een goede tentoonstellingstekst

EXPONEER: een tentoonstelling met een IKEA-kast

Je kunt met de beroemde IKEA-vakjeskast (voorheen Expedit – nu Kallax) prima tentoonstellingen maken! De kast van 4 x 4 vakjes heeft 16 mogelijkheden voor tekstpanelen, objecten, experiences, beeldschermen en andere tentoonstellingsmogelijkheden. Dit idee is EXPONEER genoemd.



Figuur 5.3 – een voorbeeld van een EXPONEER-tentoonstelling

Je kunt voor dit project met je klas een hele kast vullen over deze module, waarbij elk groepje een vakje voor zijn rekening neemt.

Overleg met de hele klas voor de invulling van de tentoonstelling, zodat alle verschillende onderwerpen van de module aan bod komen en maak een duidelijk plan. Maak daarna in groepjes van ongeveer 3 leerlingen een tentoonstellingsobject dat één zo’n vakje kan vullen.



Exchange

Maak een tentoonstelling, een 3D-object of iets ander over wat je geleerd hebt in deze lesmodule, waarbij je ook aandacht besteedt aan de RRI-aspecten.

Volg de instructies van je docent op.

6

Evaluate

Evaluatie en/of toets

Je docent geeft je een toets over de geleerde stof, en zal je presentatie en/of de tentoonstelling beoordelen. Volg hiervoor de aanwijzingen van je docent op.