

## OORSPRONKELIJKE BIJDAGEN

### LEVENDE VORMEN?\*)

DOOR

PROF. DR. M. T. JANSEN

Wie het onderneemt zich uit te spreken over de vormen van de levende wezens en het dan nog waagt een vraagteken te plaatsen, dat redelijkerwijs slechts op het „levende” kan slaan, loopt goede kans niet geloofd te worden door een gehoor van tandartsen. Weinigen immers zullen zoals U onder de indruk zijn van de volstreckte onnavolgbaarheid van het leven. U, meer nog dan Uw patiënten, zult beseffen hoezeer Uw restauraties, met de grootste toewijding en vaardigheid aangebracht, uit de edelste materialen samengesteld, slechts een povere nabootsing zijn van wat de levende natuur in moeiteloos élan tot stand brengt. U weet uit ervaring hoe reeds de met het blote oog waarneembare verscheidenheid in stand, vorm en kleur van de elementen elke imitatie lijkt te tarten en zoudt terecht wanhopig zijn als ook nog de nabootsing van microscopische details vereist werd. Zou dan hij, die van microscopisch onderzoek zijn werk maakt, niet a fortiori de kampioen van het leven moeten zijn? Moet niet juist bij hem het evidente verschil tussen levende en dode vormen elke twijfel aan de principiële tegenstelling tussen leven en dood uitbannen? Inderdaad heeft de onmetelijke rijkdom aan morfologische bijzonderheden die de levende natuur ons biedt ook veel microscopici lang zozeer geboeid, dat de gedachte aan de continuïteit van leven en dood, zo hij al uit andere overwegingen opkwam, absurd scheen. Hierin echter is verandering gekomen: de ontwikkeling van nieuwe methoden van morfologisch onderzoek heeft weliswaar de onbegrepen waarnemingen nog verveelvoudigd, maar ook de morfologie tot haar uiterste grens voortgezet. Het is nu juist daar waar de morfologie haar einde vindt dat aan haar beoefenaren de geleidelijke overgang tussen dood en leven niet meer als een ongerijmdheid voorkomt.

Vóór wij deze ontwikkeling volgen wil ik met U zien hoe de histologie al kort na haar ontstaan de opvattingen over leven en dood in het menselijke lichaam heeft beïnvloed. Niet alleen is dit een voorwaarde voor het bereiken van ons eigenlijke doel, maar ook zal blijken dat de lijn van het

---

\*) Voordracht, gehouden voor de Nederlandse Vereniging van Tandartsen (Najaarsvergadering) op 6 november 1959 te Utrecht.

microscopische onderzoek van de vorige eeuw een voortzetting vond in de recentste elektronenmicroscopie.

De grootste vondst van de 19de eeuwse microscopie is zonder enige twijfel die van het celbegrip. De formulering van de levende eenheid als een klompje protoplasma had verstrekkende gevolgen. Eindelijk kwam een schijn van orde in de voordien zo chaotische weefselleer. Het werd mogelijk levende territorien, die van de cellen, te onderscheiden van dode, intercellulaire, ingenomen door vloeistof en „tussencelstof”.

Een bespreking als de huidige zou honderd jaar geleden dan ook zonder twijfel op een verdediging van zulk een onderscheid zijn uitgelopen. Misschien zelfs zou de spreker in zijn enthousiasme de tegenstelling tussen de dood van de tussenstof en het leven van de cellen zó hebben aangedikt, dat het inzicht in de wederzijdse afhankelijkheid van de twee compartimenten er onder leed. De gevolgen hiervan zijn tot buiten de histologie voelbaar geweest. Het was ook zo verleidelijk. De cellen, gewoonlijk wel omschreven, hadden nog zoveel van de courante, aan gehele organismen ontleende levenskenmerken, dat het voor de hand lag ze te houden voor de eenheden van het leven, levensquanten, en ze te stellen tegenover de tussenstof, op zijn best product van de cellen maar niet begiftigd met leven.

Hiermee was toch een belangrijke stap gezet op de weg die wij vandaag zullen gaan: de huid en de bekleding van met de buitenwereld communicerende ruimten als de tractus digestivus en respiratorius vormden niet langer een afscheiding tussen dood en leven, maar eerder tussen twee werelden: de buitenwereld en de binnenwereld, welke laatste op zijn beurt weer bestond uit een milieu, het milieu interne en zijn levende bewoners, de cellen. Het leven was daarmee een eigen domein niet ontzegd, maar de grens tussen leven en dood lag in het vervolg in de celmembraan: het leven zetelt in het protoplasma. Dit protoplasma bleef voor velen het met geheimzinnige krachten begaafde klompje levende materie en er behoorde moed en visie toe consequent vol te houden dat ook daarin geheel dezelfde krachten werken als overal elders in de natuur. Het onvermogen van de onderzoeker met lichtoptische middelen meer dan enkele weinig zeggende details in het protoplasma waar te nemen (welk onvermogen zich weerspiegelt in een rijkdom van namen voor de weinige zaken die gezien werden) bevorderde de neiging de cel te beschouwen als de ondoorgrondelijke eenheid van het leven bij uitstek.

Aan dat onvermogen is echter een eind gekomen. Immers, de elektronenmicroscopie laat toe honderdmaal kleinere details in cellen waar te nemen dan de beste apochromaten aan de histologen van de vorige gene-



ratie openbaarden en wie gemeend mocht hebben dat beneden het niveau van de cel het woord zo aan iemand dan slechts aan de biochemicus zou zijn en zeker niet aan de morfoloog, weet nu beter. De cel is gebleken heel wat gecompliceerder te zijn dan de term „een zakje met fermenten” doet uitkomen en zo goed als eens de anatoom de biochemicus op de ruimtelijke scheiding van maagzuur en pancreassap wees hoort de hedendaagse cytoloog zijn collegae te doordringen van de gecompliceerde bouw en onderverdeling van het protoplasma. Het zal blijken dat een onderzoek van die constructie net als in 1860 ook licht werpt op het probleem van leven en dood.

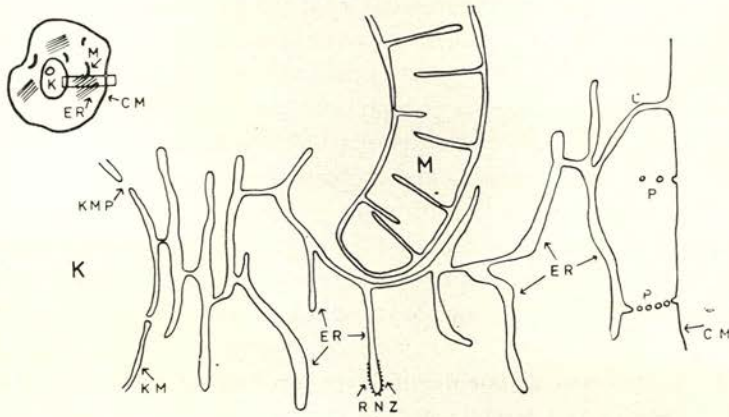


Fig. 1. Zeer schematische voorstelling van membraansystemen in de cel. Links boven het lichtmicroscopische beeld, het electronenmicroscopische aspect van het rechthoekig omlijste gebied in de overige figuur. K: kern, M: mitochondrion, ER: ergastoplasma, resp. endoplasmatisch reticulum, bij RNZ getekend met de erbij behorende ribonucleïnezuurpartikels, KM: kernmembraan, KMP: porie in kernmembraan, CM: celmembraan, P: pinocytosedruppels, C: communicatie tussen lumen van endoplasmatisch reticulum en de omgeving van de cel.

In de eerste plaats heeft men de mitochondriën beter leren kennen (fig. 1). Dit zijn ronde, ovale of worstvormige vormsels in het protoplasma, meer dan zestig jaar geleden al gezien en onder talloze namen beschreven, maar nu algemeen als mitochondriën aangeduid. Een voorbeeld van vereenvoudiging in de nomenclatuur als het inzicht in de materie dieper wordt. Mitochondriën blijken door een dubbele membraan omhuld te worden en in het inwendige bezet te zijn met kammen, cristae, niet anders dan plooiën in de binnenste van de omhullende membranen. Het behoeft geen betoog dat de membranen niet slechts aanhechtingsmoge-

lijkheden bieden voor enzymen of substraten, maar bovendien compartimenten scheiden. Deze betekenis van membranen kan moeilijk overschat worden en het spreekt dat ieder verlangend is hier de morfologie te verlaten en de inhoud van de compartimenten te analyseren.

Nog duidelijker spreekt de opvatting van compartimenten in het cytoplasma in het geval van het endoplasmatische reticulum. Toen in de beginperiode van de electronenmicroscopische histologie het maken van heel dunne coupes nog grote moeilijkheden gaf, onderzocht men bij voorkeur cellen, uit een weefselcultuur bijvoorbeeld, die een deel van hun cytoplasma in een uiterst dun laagje hadden geëtaleerd. In zulke preparaten onderscheidde PORTER en PALADE een netvormig samenhangend stelsel van blaasjes en ruimten, dat zij het endoplasmatische reticulum noemden. Met de toenemende bekwaamheid van de electronenmicroscopici werden betere coupes door cellen van allerlei herkomst geleverd en ook daarin vond men het endoplasmatische reticulum. Het bleek dat wat PORTER en PALADE hadden gezien inderdaad blaasjes zijn met een lumen en dat de membranen aan de buitenzijde dikwijls bezet zijn met korreltjes donkerder (voor electronen „donkerder”) materiaal. Deze met korrels bezette blaasjes komen soms in zo grote uitbreiding en in zo grote getale voor dat het protoplasma van de cel vol ligt met evenwijdig lopende membranen die om en om aan de van elkaar af gekeerde zijden bezet zijn met de korreltjes. Daaraan kan men zien welke kanten, n.l. de gladde, gekeerd zijn naar de ruimte die overeenkomt met het lumen van de eenvoudige blaasjes van PORTER en PALADE. Een zo sterke ontwikkeling van het endoplasmatische reticulum ziet men steeds in eiwitproducerende cellen en er bestaat geen twijfel aan of de synthese van eiwit vindt er plaats. De korrels aan de buitenzijde zouden het eiwitsynthetiserende ribonucleïnezuur bevatten en het product zou in de lumina terecht komen. Dit laatste is van belang voor ons onderwerp, want daarmee zou althans in cellen die eiwit als secreet afgeven de eerste stap tot de afzondering gezet zijn; het lumen van het endoplasmatische reticulum heeft tot op zekere hoogte al een extracellulair karakter.

Men heeft het endoplasmatische reticulum in de eerste tijd vooral goed bestudeerd in cellen die eiwit produceren en waarin het protoplasma-deel dat het bevat door zijn kleurbaarheid met basische kleurstoffen ook al voordien met het lichtmicroscop was onderscheiden als het ergastoplasma. Het bleek echter allengs dat het endoplasmatische reticulum in elke celsoort (de rijpe erythrocyt uitgezonderd) voorkomt en een niet minder universeel kenmerk van het protoplasma is dan de kern of het mitochondrion. Niet steeds treden de voor het ergastoplasma zo karakte-



ristieke ribonucleïnezuurkorreltjes zo duidelijk aan de dag, maar altijd vindt men een grillig vertakt, door een uiterst dun wandje omgeven lumen binnen in het protoplasma.

Nu wij langs de weg van de eiwitsecretie gevoerd zijn tot het toekennen van een extraterritoriaal karakter aan de inhoud van het endoplasmatische reticulum wordt het tijd, dat wij de samenhang van dit net met de celmembraan beschouwen. De eerste waarnemingen, gedaan aan vliedunne delen van cellen, lieten zien dat de meest perifere exoplasmatische gedeelten hiervan geen reticulum bevatten, vandaar: *endoplasmatisch*, maar het onderzoek van coupes leerde al spoedig dat die toestand een uitzondering is. Vaak lopen de membranen met hun gekorrelde kant vlak langs de gladde celmembraan en er zijn verscheidene waarnemingen van de continuïteit van celmembraan en reticulummembraan: de buitenwereld van de cel in regelrechte communicatie met het lumen van het reticulum! Toch ziet men dit zelden en men zou geneigd zijn weinig waarde te hechten aan deze vondsten als niet een hoogst merkwaardig verschijnsel ze in een nieuw licht plaatste.

Omstreeks 1930 bestudeerde LEWIS levende cellen met de lichtmicroscop en merkte daarbij op dat zijn objecten de omgevende vloeistof letterlijk dronken met discrete slokjes: pinocytose (vgl. phagocytose). Er ontstonden instulpingen in de celmembraan, die zich afsnoerden van het oppervlak en als met vloeistof gevulde bellen naar de dieper gelegen delen van de cel werden getransporteerd. Daar verdwijnen ze en wat er van wordt was niet duidelijk. Dat pinocytose een zeer algemeen verschijnsel is heeft het onderzoek met de electronenmicroscop waarschijnlijk gemaakt. Niet meer dan dat, want in de hoge prijs die wij moeten betalen voor het enorme oplossende vermogen van dit instrument is doorberekend de omstandigheid dat wij er slechts momentopnamen van gedode, gefixeerde cellen mee kunnen maken. Die zijn overigens suggestief genoeg, zodat er geen twijfel over bestaat dat de celmembraan een, zo niet *de* bron van de membranen van het reticulum is. Wij ontkomen ook zo niet aan de opvatting van het lumen van het endoplasmatische reticulum als een stuk ingesloten buitenwereld en van de omhulling als een gemodificeerde celmembraan. Voor de morfoloog heeft het leven zich al binnen de cel teruggetrokken op de in menig geval smalle stroken cytoplasmatische matrix tussen de lamellen van het reticulum, en in de kern.

Wanneer we het daar een ogenblik met rust laten en terugzien naar het verloren paradijs van de cel als een klompje min of meer homogeen protoplasma, blijkt hoe ontmoedigend ingewikkeld het beeld van de levende stof geworden is. Ontmoedigend voor de fysioloog, die er membranen bij ge-

cregen heeft die hij met zijn fijnste electroden niet kan hopen af te tappen, ontmoedigend voor de cytochemicus, want hij verkeert ongeveer in de positie van de biochemicus die het pancreassecreet uit gehele zoogdieren moet isoleren.

Maar mag de gecompliceerde aard van het protoplasma het onderzoek voor grote problemen plaatsen, hij vormt bovendien een rem op onze gedachtenvlucht over het wezen van het stoffelijk leven. Alleen al de wetenschap dat tot op afmetingen, vergelijkbaar met die van eiwitmoleculen, het protoplasma door talloze wanden in compartimenten wordt verdeeld moet ieder beroep op andere dan natuurlijke momenten voor de verklaring van de levensverschijnselen op zijn minst prematuur doen schijnen. Zolang niet alle chemische en fysische gegevens gecombineerd zijn met die van de simpelste schotjesmorfologie is elke speculatie over het leven als iets essentieel anders dan de dood een voortijdige en smadelijke vlucht van de gedachten.

Inmiddels hebben wij nog niet de smalle strook protoplasma en de kern verkend die we een intiemer karakter hebben toegedacht dan de inhoud van de endoplasmatische lumina.

Over de samenhang van deze territorien heeft de electronenmicroscopie ook merkwaardige feiten aan het licht gebracht.

De omhulling van de kern is dubbel als die van een dewarvat en de ruimte tussen de lagen hangt samen met die van de endoplasmatische zakken. In principe heeft de buitenwereld dus toegang tot een driedimensionale ringvaart rond de kern! Maar deze perinucleaire cisterne is verre van continu. Op talloze plaatsen bestaan poriën, waar het binnenblad van de kernmembraan omslaat in het buitenblad. Men meent wel dat deze poriën nog door een membraantje worden afgesloten, maar er gaan steeds meer stemmen op voor een continue samenhang van kerninhoud en het door het ergastoplasma en de mitochondriën overgelaten cytoplasma. Hier nu is een areaal waarin zelfs de electronenmicroscopicus geen schotjes en wandjes kan onderscheiden en waarin alle bestanddelen willoos en stuurloos aan elkaar overgeleverd lijken te zijn. Hier, zo lijkt het, naderen het protoplasma en de kerninhoud de status van het reactiemengsel van de biochemicus. Hier, ten slotte, lijken de electronenmicroscopische vondsten van vezeltjes en korreltjes voor de verklaring van de gecompliceerdheid der levensverschijnselen irrelevant.

Er is weinig hoop dat de electronenmicroscopie ons in dit opzicht veel verder zal brengen. Een essentiële grens is ten naaste bij bereikt en niet minder dan eertijds de microscopie met licht zal de electronenmicroscopie van biologische objecten zich in de breedte moeten ontwikkelen. Voor



onze morfologische jacht op het leven kunnen wij hem niet verder gebruiken.

Heeft het wel zin verder te zoeken? Is niet inderdaad wat we nu aan levend areaal hebben overgelaten zo klein geworden dat de chemicus het verder wel af kan? Is het niet waar, althans van deze levende stof, dat het een reactiemengsel is als in een reageerbuis?

Het is verstandig in dit verband de leemte tussen de electronenmicroscopie en de chemie niet te onderschatten. Zeker, voor een goede microscoop wordt een oplossend vermogen van 1  $\mu$  aangegeven, maar de beste opnamen van een eiwitmolecuul met een molecuulgewicht van vele tienduizenden en een berekende doorsnede van ettelijke  $\mu$ 's is niet meer dan een vaag vlekje. Aan de andere kant is de zekerheid, waarmee de chemicus een redelijke hoeveelheid van een zuiver eiwit afzondert en analyseert, in weerwil van de imponerende techniek, gering. Waar de electronenmicroscopie niets laat zien dan vlekjes en korreltjes kan dus nog heel wat verborgen blijven dat de chemicus niet kan overzien.

Maar er is een andere, meer dwingende reden waarom de morfoloog juist bij het onderzoek van de kern en de partikels van het ergastoplasma nog niet mag menen het onderste uit de kan te hebben gehad. Er zijn talloze aanwijzingen dat bijvoorbeeld de erfelijke code, die het doen en laten van de cel bestuurt, een lijnvormige drager heeft. De lengte hiervan moet vele malen die van de kleinst onderscheidbare partikels overtreffen, maar in de dwarsrichting zijn de afmetingen zo klein, dat hij met de huidige techniek in coupes althans niet goed zichtbaar te maken is. Toch is er reden te menen dat een essentiële eigenschap van deze code, het vermogen tot verdubbeling en tot scheiding van de dochterexemplaren, een morfologisch probleem is.

Gelukkig geeft het nucleïnezuur dat van het codemateriaal het hoofdbestanddeel moet zijn, ons de kans een andere analysemethode toe te passen. Het kan namelijk in min of meer kristallijne toestand gebracht worden en in die staat leent het zich voortreffelijk voor onderzoek met de methode van de röntgendiffractie-analyse. Deze wijze van onderzoek heeft in ruime mate het inzicht verdiept op het punt van de bouw van collagene en andere vezelstructuren en ons ook niet in de steek gelaten waar het de structuur van het nucleïnezuur betreft.

De resultaten van dit onderzoek stemmen het beste overeen met wat de chemicus over nucleïnezuur leert als het nucleïnezuurmolecuul wordt voorgesteld als een lange slanke dubbele schroefveer. Fig. 2 is een morfologische vrijheid, door mij begaan met de uitgewerkte modellen uit de literatuur. Hij is eenvoudig en spreekt de morfoloog aan, maar wat in dat

opzicht werd gewonnen is van de chemische waarde afgegaan. Het essentiële immers van de code, de langs het molecuul steeds wisselende opeenvolging van de vier of vijf verschillende schakels in de nucleïnezuurketen, gaat in de picturale voorstelling van het molecuul verloren. Maar de morfologie treedt nog éénmaal in zijn recht als het erom gaat een voorstelling te geven van de wijze waarop zich de dubbele schroef gedraagt bij het wonderlijke proces van de reduplicatie, die de deling van het erfelijke materiaal mogelijk maakt. Zulk een uitbeelding is als die van een regel uit een boek door een enkele lijn: de zin van het gedrukte gaat verloren, maar voor een goed begrip van het zetproces is hij onmisbaar.

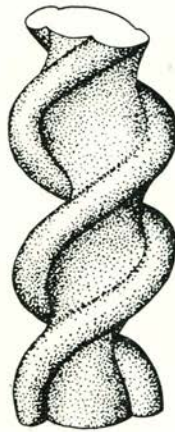


Fig. 2. De „vorm” van een deel van het desoxyribonucleïnezuurmolecuul.

Het is echter wel duidelijk dat onze speurtocht naar het leven, die wij hebben voortgezet tot binnen de celkern en de partikels van het ergastoplasma, leidde tot de uiterste grens van de morfologie. De contouren van het nucleïnezuurmodel kunnen slechts door de tekenaar worden gladgestreken; de voorstelling van een molecuulketen door een lijn is een hulpmiddel dat slechts weinig meer rechtvaardiging vindt in de werkelijkheid dan het gehele arsenaal van symbolen waarvan de chemicus zich bedient.

Maar de morfoloog die, eenmaal aangekomen in het vlakke land van chemie en fysica, zich teleurgesteld omwendt kan het gegeven zijn een ogenblik te ontwaren hoe – zachtglooiend – zich de berg van het leven uit de dode vlakte verheft. Zodra hij beter wil toezien maakt het beeld plaats voor de brokkelige realiteit van onsamenhangende feiten en gegevens. Onuitwisbaar echter blijft de visie op de continuïteit van dood en leven.



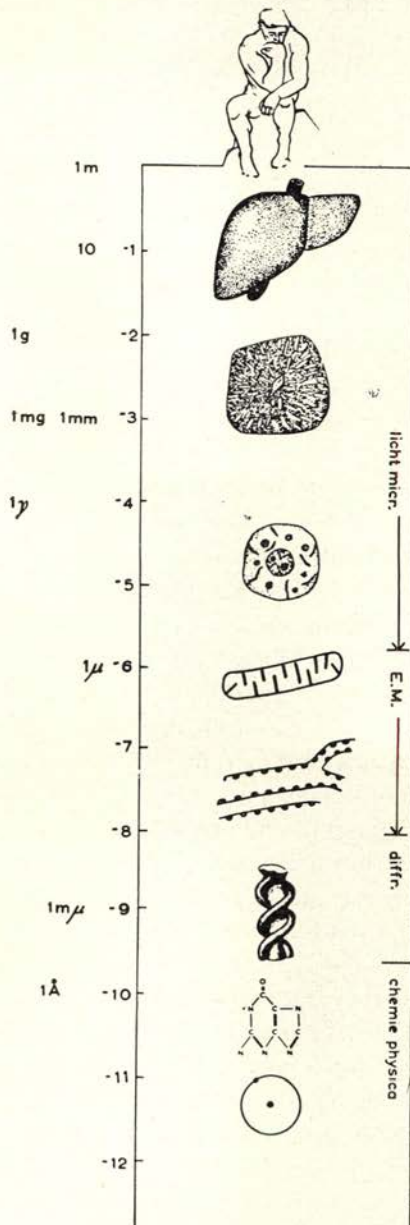


Fig. 3. De hiërarchie der vormen.

Hoe zinloos was het pogen de grens van het leven terug te dringen van huid tot celmembraan, van celmembraan tot de grens van het endoplasmatisch reticulum, hoe futiel de hoop binnen het aldus beperkte gebied het leven te vinden! De jacht op het leven bracht ons met iedere schrede immers dichter tot de dood!

Deze gedachte ligt ten grondslag aan de figuur 3, die als de hiërarchie der vormen betiteld zou kunnen worden. Erin is tot uitdrukking gebracht dat tussen het niveau waarop de vorm naast de chemie een rol gaat spelen en dat van de mens de cel niet anders is dan een etappe in de reeks. De cel is niet de eenheid van het leven, hij vertegenwoordigt niet meer en niet minder dan een mitochondrion of een orgaan, op dezelfde voet als een nucleïnezuurmolecuul en als de mens, een wijze van leven, letterlijk een *modus vivendi* van de levenloze natuur.

Wat is dan deze wijze van leven, die wij toekennen aan zozeer verschillende zaken als celkernen en organen, maar ontzeggen aan de bloedvloeistof en het glazuur? Wij noemen hier leven een gedrag van de materie dat rijker geschakeerd is naarmate het patroon van de drager gecompliceerder is. De term leven is hier niet anders dan een afkorting, die geldt voor ver uiteenlopende niveaus van ingewikkeldheid van de processen die hij aanduidt. Op dezelfde wijze zegt men zowel van een fietsbel als van een kernreactor dat hij „werkt”. Is in deze gevallen het „werken” van het object ongeveer aangeduid met „doen wat wij ervan verwachten”, voor het leven bestaat zulk een criterium niet. Min of meer arbitrair worden veelal levensuitingen van hoger georganiseerde wezens (beweging, ademhaling, voortplanting) beschouwd als maatstaven van leven op veel lagere niveaus in onze hiërarchie. Geen wonder dat de ene onderzoeker nog geneigd is te spreken van leven waar de andere slechts dode stof ontwaart. Het is duidelijk dat een scherp criterium niet gevonden zal worden, daar immers iedere fysische, chemische en morfologische complicatie nieuwe mogelijkheden toevoegt aan de potentie van de dode bouwstenen. Voor de praktijk mag men er vrede mee hebben dat er van levende cellen wordt gesproken, maar het is goed te beseffen dat de „dode” tussenstof niet meer dood is dan de cel doordat hij buiten het magische areaal van het protoplasma valt of door enige andere mystieke oorzaak, maar doordat hij de organisatie van de celbestanddelen mist.

Voor de natuurwetenschap is het leven een object van indrukwekkende grootheid, maar het is niet ontoegankelijk voor analyse, niet een wonder. Het wonder ligt in de gehele natuur en in de menselijke geest die haar beschouwt.