

Inleiding tot de Levenswetenschappen

Bachelor 1
Biochemie & Biotechnologie
Academiejaar: 2019-2020

Prof. Dr. Peter Vandenabeele & Prof. Dr. Wim Declercq
Onderzoekseenheid voor Moleculaire Signalisatie en Celdood
Vakgroep Biomedische Moleculaire Biologie (UGent)
VIB Center for Inflammation Research
Faculteit Wetenschappen, Universiteit Gent

Voorwoord

Net zoals levende wezens evolueren ook teksten en leerstof. Deze cursus is een eerste poging om een tekst te produceren die de basis moet vormen van een evolutief proces van veranderingen en adaptaties de komende jaren. De start van deze tekst is grotendeels gebaseerd op “**Life, the science of biology**”, de 7^{de} uitgave, 2004 (verkrijgbaar als één band, hardcover, ISBN 0-7167-9856-5 ofwel enkel Volume 1 ISBN 0-7167-5808-3). Het boek kan aangekocht worden in de verschillende wetenschappelijk boekhandels in Gent. Ik koos dit boek als basis voor deze tekst omdat het op een inzichtelijke en bevattelijke wijze een veelheid van topics behandelt. Het boek is ook ondersteund door een zeer degelijke en vrij toegankelijke website waar de student de verworven kennis kan testen aan de hand van meerkeuzevragen, van te definiëren begrippen en het interactief invullen van schema's. Ook kunnen de figuren en animaties in kleur bekeken worden (www.thelifewire.com). Dit materiaal ondersteunt de lessen en kan helpen bij het verwerken en structuren van de grote hoeveelheid aan feiten en gegevens.

De cursus poogt cruciale begrippen en inzichten aan te brengen in de levenswetenschappen en plaatst deze in een evolutief kader. De cursus situeert zich op het raakvlak tussen celbiologie, biochemie, moleculaire biologie en genetica. De bedoeling is bij de aanvang van de studie in de “Biochemie en de Biotechnologie” een aantal cruciale vragen en begrippen te behandelen die als achtergrond en leidraad kunnen dienen voor de verdere opleiding. Wat is leven? Wat zijn de belangrijkste bouwstenen van het leven? Hoe zijn de moleculen van het leven ontstaan, hoe hebben zij zich georganiseerd tot complexe structuren? Hoe zijn cellen ontstaan en zijn zij geëvolueerd tot de pluricellulaire levensvormen? De bedoeling van deze cursus is inzichten en kennis te verwerven in de biochemie, celbiologie, genetica en moleculaire biologie met nadruk op de unificerende eigenschappen van het leven. Hierbij wordt de samenhang tussen biochemie, celbiologie, moleculaire biologie en genetica naar voren geschoven. Ook zullen wij zien hoe inzicht in de basale processen van het leven leidt tot biotechnologische toepassingen. Een andere minder bevlogen bedoeling van deze cursus is om de verschillen in biologische kennis te wijten aan een verscheiden vooropleiding van de studentenpopulatie geleidelijk gelijk te schakelen zodat het 2^{de} bachelor jaar in de Biochemie en Biotechnologie met een gelijkaardige bagage kan aangevat worden.

De tekst van deze cursus is niet beknopt en niet synthetisch geschreven, maar eerder uitgebreid en onderhoudend, wat naast de grootte van het lettertype en de veelheid van figuren, de omvang van de cursus verklaart. Maar laat u hierdoor niet afschrikken. De tekst neemt u mee en probeert met woord en figuren heel geleidelijk inzichten bij te brengen. De student wordt ook aangemoedigd om aan de hand van deze uitgebreide tekst, de bijgeleverde figuren, de presentaties in de lessen en eventuele additionele teksten, zelf tot een soort synthese te komen. Alle studiemateriaal is beschikbaar op “Minerva”, de interactieve studie website van de Universiteit Gent. Gelieve van dit materiaal gebruik te maken bij het verwerken van deze uitermate boeiende materie (al zeg ik het zelf).

De cursus is georganiseerd in hoofdstukken. De tekst werd om praktische redenen gescheiden gehouden van de figuren. Naast deze cursus krijgt u via Minerva ook nog bijlagen bestaande uit een “Woordenlijst”, die kort de begrippen situeert, een

“Interactieve Samenvatting” en “Bijgevoegde teksten”. Deze bijgevoegde teksten zijn geen leerstof. Zij plaatsen de leerstof in een ruimer kader en zijn populariserend van inhoud.

Ik wens een drietal mensen in het bijzonder te bedanken die het mogelijk maakten (en maken) de rush tegen de tijd te voeren bij het tot stand komen van tekst, figuren en presentaties: Veronique Vandevoorde voor de concrete hulp bij het vertalen en structureren van de figuren; Traudi Helmberger voor de zeer gevarieerde en aangename momenten in ons beider drukke bestaan; en Emiel die ermee akkoord gaat om nu en dan iets kortere antwoorden te krijgen op zijn stroom van vragen.

Zwijnaarde, 4 februari 2015

De oorspronkelijke versie werd verbeterd en aangevuld met een 13^{de} hoofdstuk, dat heel wat uitgebreider dan het oorspronkelijke Hoofdstuk 1 ingaat op de “Oorsprong van het Leven”. Ik heb ervoor gekozen dit hoofdstuk aan het einde van de cursus te programmeren omdat heel wat begrippen op dat moment (hopelijk) al zijn verduidelijkt. Ik raad dus ook aan dit hoofdstuk pas te studeren als de voorgaande 12 hoofdstukken zijn doorgenomen.

Daarnaast werd het oude Hoofdstuk 1 vervangen door twee nieuwe inleidende hoofdstukken enerzijds “Het wetenschappelijk kader van de biologie” (Hoofdstuk 1A) met daarin de geschiedenis van de wetenschappelijke methode en de wetenschapsfilosofie en anderzijds “Het evolutionaire kader van de biologie” (Hoofdstuk 1B) met daarin paragrafen over “De geschiedenis van de concepten van de evolutietheorie”, “De evolutietheorie” en “Wat is leven”. Een meer historische en filosofische achtergrond bij het wetenschappelijke bedrijf is nodig om de mogelijkheden en beperkingen van de wetenschap als verklaring van de complexe werkelijkheid ten volle te kunnen appreciëren.

Op het einde van de cursus komen Hoofdstuk 13 (“Het ontstaan van leven op aarde”) en Hoofdstuk 14 (“De evolutie en de diversiteit van leven op aarde”). Het “ontstaan van leven” en “de evolutie van leven” worden bewust in twee afzonderlijke hoofdstukken behandeld omdat de evolutietheorie een verklaring vormt voor de uniciteit en de diversiteit van het leven, maar niet voor het ontstaan van leven uit niet-levende materie. De theorieën over het ontstaan van leven uit niet-levende materie wordt bepaald door de fysico-chemische omgeving van de vroege aarde, en bestaan uit verschillende parallelle werkhypothesen.

Door middel van de vragen op het einde van elk hoofdstuk hoop ik dat jullie de grote hoeveelheid leerstof op een gerichte, inzichtelijke en kritische manier kunnen verwerven.

Veel succes en aangename uren gewenst bij deze aangepaste versie van de “Inleiding tot de Levenswetenschappen”.

Peter Vandenabeele en Wim Declercq

Hoofdstuk 1A Wetenschappelijk kader van de biologie..... 1

I. Situering van de cursus1

II. Van observatie tot experiment en publicatie4

II.1 Een voorbeeld uit de dagelijkse praktijk van het wetenschappelijk onderzoek in de biologie4

II.2 Wetenschappelijke kennis wordt opgebouwd via publicaties.....6

III. Maatschappelijke implicaties van de levenswetenschappen11

III.1 Onderzoek in de levenswetenschappen heeft maatschappelijke en ethische dimensies 11

IV. De wetenschappelijke methode in de levenswetenschappen....19

IV.1 Het ontstaan van de wetenschappelijke methode 19

IV.2 De hypothese-predictie (H-P) methode35

IV.3 De moderne wetenschapsfilosofie39

IV.4 De huidige wetenschapsbeoefening in de praktijk48

Hoofdstuk 1B Evolutionair kader van de biologie ... 52

I. Wat is leven ?.....52

I.1 Hoe manifesteert leven zich op aarde?53

II. De evolutietheorie67

II.1 De historische context van de evolutietheorie.....67

II.2 Leven en werk van Charles Darwin 74

II.3 De evolutietheorie 79

II.4 De moderne synthese 81

II.5 Mechanismen en patronen van evolutie84

II.6 Impact van de evolutietheorie van Darwin op ons wereldbeeld en mensbeeld95

II.7 Het neolamarckisme en het neodarwinisme..... 100

II.8 Het creationisme, intelligent design en teleologie 102

II.9 Implicaties van de evolutietheorie op de moderne landbouw 106

II.10 Implicaties van de evolutietheorie in de moderne geneeskunde..... 110

Hoofdstuk 2 Leven en chemie: de kleine moleculen116

I. Water en de chemie van het ontstaan van leven117

II. Atomen: De bouwstenen van materie.....118

II.1 Een element is opgebouwd uit één soort atomen 119

II.2 Het aantal protonen identificeert een element..... 119

II.3 Isotopen verschillen in hun aantal neutronen 119

II.4 Het gedrag van elektronen bepaalt de chemische binding	120
III. Chemische bindingen: Verbindingen tussen atomen	121
III.1 Covalente bindingen bestaan uit gedeelde elektronenparen	121
III.2 Waterstofbruggen kunnen gevormd worden binnen of tussen atomen met polaire covalente bindingen.....	123
III.3 Ionaire bindingen worden door elektrische aantrekking gevormd	124
III.4 Polaire en apolaire bestanddelen reageren best met gelijken.....	125
IV. Chemische reacties: Atomen verwisselen van partner	125
V. Water: structuur en eigenschappen.....	127
V.1 Water heeft een unieke structuur en speciale eigenschappen	127
V.2 Water is het 'solvent' voor leven	128
VI. Zuren, basen en de pH schaal	129
VI.1 Zuren stellen H^+ vrij, basen accepteren H^+	130
VI.2 De reactie tussen zuren en basen is reversibel.....	130
VI.3 Water is een zwak zuur.....	131
VI.4 pH is een maat voor de H^+ concentratie	131
VI.5 Buffers minimaliseren pH veranderingen.....	132
VII. Eigenschappen van moleculen.....	133
VII.1 Functionele groepen geven specifieke eigenschappen aan moleculen.....	133
VII.2 Isomeren hebben dezelfde atomen, op een andere manier geschikt.....	134
Hoofdstuk 3 Leven en chemie: grote moleculen....	148
I. Theorieën over het ontstaan van het leven.....	148
I.1 Kan leven afkomstig zijn van buiten de Aarde?.....	149
I.2 Ontstond leven op Aarde?	150
II. Macromoleculen: gigantische polymeren.	151
III. Condensatie- en hydrolyse reacties.	152
IV. Eiwitten: Polymeren van aminozuren.....	153
IV.1 Eiwitten zijn opgebouwd uit aminozuren	153
IV.2 Peptidebindingen vormen een covalente binding tussen aminozuren	155
IV.3 De primaire structuur van een eiwit is zijn aminozuursequentie.....	156
IV.4 De secundaire structuur van een eiwit vereist waterstofbruggen	157
IV.5 De tertiaire structuur van een eiwit wordt gevormd door buigen en opvouwen	159
IV.6 De quaternaire structuur van een eiwit is opgebouwd uit subeenheden....	160
IV.7 De oppervlakken van eiwitten hebben een specifieke vorm	161
IV.8 De vorm van eiwitten is gevoelig aan omgevingsfactoren	162
IV.9 Chaperones helpen bij het correct opvouwen van eiwitten	162

V. Koolhydraten: suikers en suikerpolymeren.....	163
V.1 Monosacchariden zijn eenvoudige suikers	164
V.2 Glycosylbindingen verbinden monosacchariden met elkaar	164
V.3 Polysacchariden dienen als energievoorraad of als structureel materiaal... 165	
V.4 Chemisch gemodificeerde koolhydraten bevatten andere groepen	166
VI. Lipiden: Water-onoplosbare moleculen	167
VI.1 Vetten en oliën zijn energievoorraden	167
VI.2 Fosfolipiden vormen de kern van de biologische membranen	168
VI.3 Carotenoïden en steroïden	168
VI.4 Bepaalde lipiden zijn vitaminen	169
VI.5 Waslagen stoten water af	170
VII. Nucleïnezuren: Informatie macromoleculen die katalytisch kunnen zijn.....	170
VII.1 Nucleïnezuren hebben specifieke chemische eigenschappen	171
VII.2 Het unieke van nucleïnezuren schuilt in hun nucleotidesequentie.....	172
VII.3 DNA is een gids in evolutionaire relaties.....	173
VII.4 RNA was waarschijnlijk de eerste biologische catalysator.....	174
VII.5 Nucleotiden hebben andere belangrijke taken.....	175
VIII. Leven uit leven.....	175
Hoofdstuk 4 Cellen: de basis eenheden van leven ..	196
I. De cel: de basiseenheid van leven	196
I.1 Cellen zijn mogelijk ontstaan uit gestabiliseerde blazen	197
I.2 De celgrootte is beperkt door de oppervlakte vs volume verhouding	198
I.3 Microscopen zijn nodig om cellen te visualiseren.....	198
I.4 Cellen zijn omgeven door een plasmamembraan	199
I.5 Cellen vertonen twee algemene organisatiepatronen	200
II. De prokaryote cellen	200
II.1 Prokaryote cellen delen bepaalde gemeenschappelijke eigenschappen	200
II.2 Sommige prokaryote cellen hebben gespecialiseerde functies	201
III. De eukaryote cellen.....	202
III.1 Compartimentalisatie is de sleutel in het functioneren van eukaryote cellen	202
III.2 Organellen kunnen bestudeerd worden door microscopie of door ze af te zonderen en biochemisch te analyseren	203
IV. Organellen die de informatie verwerken	205
IV.1 De nucleus bevat het grootste deel van het DNA van de cel.....	206
IV.2 Ribosomen zijn de plaatsen van de eiwit synthese	206
V. Het endomembranair systeem.....	207
V.1 Het endoplasmatisch reticulum is een complexe fabriek.....	207

V.2 Het Golgi apparaat stockeert, modificeert en verpakt eiwitten.....	209
V.3 Lysosomen bevatten verteringsenzymen	210
V.4 Peroxisomen zijn plaatsen van gespecialiseerde chemische reacties.....	212
V.5 Vacuolen zijn gevuld met water en oplosbare substanties.....	212
VI. Organellen die de energie converteren	213
VI.1 Mitochondriën zijn energietransformeerders.....	213
VI.2 Plastiden staan in voor fotosynthese of stockering van materialen	214
VI.3 Endosymbiosis kan de oorsprong van mitochondriën en chloroplasten verklaren	215
VII. Het cytoskelet.....	217
VII.1 Microfilamenten zorgen voor ondersteuning en transport	217
VII.2 Intermediaire filamenten: stevige ondersteunende elementen	218
VII.3 Microtubules zijn lang en hol.....	218
VII.4 Microtubules zorgen voor de beweging van cilia en flagellen.....	219
VII.5 Motoreiwitten bewegen langsheen de microtubuli	220
VIII. Extracellulaire structuren.....	221
VIII.1 De celwand van de plantencel bestaat grotendeels uit cellulose.....	221
VIII.2 De dierlijke cellen hebben uitgebreide extracellulaire matrices	221
Hoofdstuk 5 Cellulaire membranen	235
I. De samenstelling en de structuur van membranen	235
I.1 Lipiden maken de bulk uit van een membraan.....	235
I.2 Membraaneiwitten vertonen een asymmetrische spreiding.....	237
I.3 Membraan carbohydraten zijn herkenningspunten.....	239
II. Celherkenning en adhesie.....	240
II.1 Celherkenning en adhesie hangen af van eiwitten op het celoppervlak.....	241
II.2 Gespecialiseerde cel verbindingen (juncties).....	241
III. Passieve processen van membraantransport	244
III.1 De fysische natuur van diffusie.....	245
III.2 Eenvoudige diffusie grijpt plaats door de membraan dubbellaag.....	246
III.3 Osmose is de diffusie van water door membranen.	247
III.4 Diffusie wordt eenvoudiger door kanaal- en transporteiwitten	249
III.5 Transport eiwitten faciliteren diffusie door substraten te binden	251
IV. Actief transport	251
IV.1 Actief transport is directioneel.....	252
IV.2 Primair en secundair transport hangen af van verschillende energiebronnen	253
V. Endocytose en exocytose	253
V.1 Macromoleculen en deeltjes komen de cel binnen door endocytose	254
V.2 Receptor-gemedieerde endocytose is zeer specifiek.....	255
V.3 Exocytose beweegt materialen uit de cel	256

VI. Membranen zijn meer dan éénvoudige barrières.....	256
VII. Membranen zijn dynamisch.....	258
Hoofdstuk 6 Energie, enzymen en metabolisme.....	268
I. Energie en energie conversies	269
I.1 Energieveranderingen zijn verbonden met veranderingen in de materie	270
I.2 De eerste wet van de thermodynamica: energie kan noch gecreëerd noch vernietigd worden.....	270
I.3 De tweede wet van de thermodynamica: niet alle energie kan gebruikt worden en de wanorde neemt spontaan toe.....	271
I.4 Het chemisch evenwicht en vrije energie zijn verbonden	274
I.5 Chemisch evenwicht en vrije energie zijn onderling verbonden.....	275
II. ATP: energie transfer in cellen	276
II.1 Hydrolyse van ATP stelt energie vrij.....	276
II.2 ATP koppelt exergonische en endergonische reacties	277
III. Enzymen zijn biologische catalysatoren.....	278
III.1 Opdat een reactie vooruit zou gaan, moet een energiebarrière overwonnen worden	279
III.2 Enzymen binden op specifieke wijze de reactanten.....	280
III.3 Enzymen verlagen de energie barrière, maar hebben geen effect op het chemisch evenwicht	281
III.4 Wat zijn de chemische gebeurtenissen ter hoogte van de actieve plaats? ..	281
IV. Moleculaire structuur bepaalt de enzymatische functie	282
IV.1 De actieve plaats is specifiek voor het substraat	283
IV.2 Een enzyme verandert van vorm wanneer het een substraat bindt.....	283
IV.3 Bepaalde enzymen hebben andere moleculen nodig om te kunnen werken	284
IV.4 De concentratie van het substraat heeft invloed op de reactiesnelheid	284
V. Metabolisme en de regulatie van enzymen	285
V.1 Metabolisme is georganiseerd in reactiewegen	285
V.2 De enzyme activiteit wordt gereguleerd door inhibitoren	287
V.3 Allosterische enzymen controleren hun activiteit door verandering van vorm	288
V.4 Allosterische effecten reguleren het metabolisme	289
V.5 Enzymen worden beïnvloed door de omgeving	290

Hoofdstuk 5

Cellulaire membranen

I. De samenstelling en de structuur van membranen

Een cruciale eigenschap van levende cellen is hun vermogen om te reguleren welke substanties de cel binnenkomen en welke de cel verlaten. Deze regulatie is een functie van de plasmamembraan die is samengesteld uit een **hydrofobe lipiden dubbellaag**, eiwitten en koolhydraten. De lipiden vormen de fysische integriteit van de membraan en creëren een effectieve barrière voor de snelle passage van hydrofiele materialen zoals water en ionen. Daarbovenop fungeert de fosfolipiden dubbellaag als een zee van vet waarin een verscheidenheid van eiwitten drijven (Figuur 5.1). Deze algemene opbouw is gekend als het **vloeibare mozaïek model**.

De **eiwitten** die ingebed zijn in de fosfolipiden dubbellaag hebben een aantal functies zoals de beweging van materialen doorheen de membraan (bv. transporteiwitten, kanaaleiwitten), het ontvangen (bv. receptoren) van chemische signalen van de externe omgeving van de cel, het verankeren van de cel met gelijkaardige cellen (bv. herkennings- en adhesiemoleculen) of met de extracellulaire matrix (bv. integrines), en bepaalde enzymatische reacties (bv. enzymen). Elke membraan beschikt dus over een reeks van eiwitten die in overeenstemming zijn met de gespecialiseerde functie van de cel of het organel dat omgeven wordt.

De **carbohydraten** of koolwaterstoffen die geassocieerd zijn met de membranen zijn vastgehecht op de lipiden (glycolipiden) of de eiwit moleculen (glycoproteïnes). De hydrofiele carbohydraten zijn gelocaliseerd aan de buitenzijde van de plasmamembraan weg van de cel. Net zoals eiwitten herkennen deze carbohydraten specifieke moleculen.

I.1 Lipiden maken de bulk uit van een membraan

De meeste lipiden in de biologische membranen zijn fosfolipiden. Herinner u van Hoofdstuk 2 dat sommige stoffen hydrofiel zijn (“waterminnend”) en andere hydrofoob zijn (“watervluchtend”) en van Hoofdstuk 3 dat fosfolipiden hydrofiele en hydrofobe gebieden bevatten:

- *Hydrofiele regio's*: de fosforbevattende “kop” van de fosfolipiden is elektrisch geladen en is dus geassocieerd met de polaire water moleculen.
- *Hydrofobe regio's*: de lange vetzuurstaarten van de fosfolipiden bestaan uit niet-polaire vetzuren en associëren met andere niet-polaire materialen zoals naburige fosfolipiden door hydrofobe en Van der Waals interacties. Zij lossen niet op in water en associëren niet met andere hydrofiele substanties.

Een fosfolipide is opgebouwd uit een glycerol molecule waarvan er twee koolstofatomen veresterd zijn met telkens een vetzuur. Het derde koolstofatoom van de glycerolrest is veresterd met een fosfaatgroep. De fosfaatgroep kan op haar beurt veresterd zijn met een andere hydrofiele groep zoals choline, alcoholen (zoals ethanolamine), suikers (zoals inositol) of een aminozuur (zoals fosfatidylserine) (zie Hoofdstuk 3). Fosfolipiden vormen door hun **amfipatisch** karakter in een waterige oplossing een dubbelgelaagde structuur waarbij het polaire wateroplosbare fosfaatdeel van de verschillende fosfolipiden in contact blijven met het waterig milieu aan de twee

Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen

oppervlakken van de dubbellaag. De apolaire vetoplosbare gedeelten bevinden zich intern van de dubbellaag en worden hierdoor afgeschermd van het waterige milieu. De hydrofobe vetzuren vormen een aaneengesloten laag via Van der Waals interacties. De dubbellaag is ongeveer 6 à 8 nm dik.

In het laboratorium is het gemakkelijk om artificiële dubbellagen te maken met dezelfde organisatie en samenstelling van de natuurlijke membranen. Kleine gaten in de dubbellaag blijken zich spontaan te sluiten. Deze capaciteit van lipiden om zich **spontaan te associëren** en een dubbellaag te vormen helpen biologische membranen bij het fusioneren gedurende de vorming van vesikels, endocytose, fagocytose, fusie met lysosomen, fusie met de plasmamembraan en gerelateerde processen. Dit zorgt ervoor dat de membranen in cellen heel dynamisch zijn en voortdurend bewegen en vervangen worden.

De fosfolipiden hebben een identieke lengte en een uniforme **cilindrische vorm** waardoor ze symmetrische, aaneensluitende dubbellagen kunnen vormen. **Detergenten** zijn ook amfipatische moleculen maar hebben slechts één vetzurrest die verbonden is met één hydrofiele groep (bij fosfolipiden is de verhouding 2 vetzurresten tegenover 1 polaire groep). Hierdoor is de vorm van detergenten eerder conisch (kegelvormig) met de uitgebreide hydrofiele groep als bredere basis en de vetzurrest gericht naar de top van de kegel. Hierdoor vormen detergenten in een waterige oplossing geen dubbellagen maar kleine sferen waarbij de hydrofobe resten intern afgeschermd worden van het waterig milieu door een hydrofiel, bolvormig oppervlak (**micellen**) (zie H5 presentatie).

Detergenten kunnen wel in interactie treden met membranen en ze worden in de celbiologie gebruikt om membranen te doorbreken en membraanproteïnen af te zonderen. Enkele typische detergenten die gebruikt worden in de moleculaire celbiologie zijn Triton X-100, NP-40.

Alle biologische membranen hebben een gelijkaardige structuur, maar de membranen van verschillende cellen of organellen kunnen in grote mate **verschillen in hun lipide samenstelling**. De fosfolipiden verschillen wat betreft (1) de lengte van de vetzuurketen, (2) de mate van onverzadiging (dubbele bindingen) van de vetzuren, en (3) de mate van fosfor-bevatten polaire groepen. Naast de fosfolipiden bevatten membranen (4) cholesterol, een ander type van vetzuur. In sommige membranen beslaat cholesterol 25% van de vetten terwijl andere membranen geen cholesterol bevatten. **Cholesterol** is een steroïd-type van vet (zie Hoofdstuk 3), dat in de membranen van dierlijke cellen wordt gevonden. Cholesterol is zeer hydrofoob en slechts zwak amfipatisch door de aanwezigheid van slechts één polaire hydroxylgroep. De hydroxylgroep kan in interactie gaan met de fosfaatgroep van fosfolipiden terwijl de hydrofobe groep interageert met de vetzuurfractie binnen de dubbellaag. Cholesterol vertoont tegengestelde effecten naargelang de temperatuur. Bij lage temperaturen werkt cholesterol als een “spacer” tussen de vetzuren waardoor deze minder gemakkelijk een compacte vorm aannemen waardoor de membranen vloeibaarder worden. Bij hogere temperaturen beperken cholesterol moleculen de vloeibaarheid van de membranen. Dit komt omdat cholesterol het sterkst de delen van de vetzuren bindt die dicht bij de hydrofiele fosfaatgroep liggen. Hierdoor wordt vooral in dit gebied de laterale beweging van de moleculen beperkt. Cholesterol is dus noodzakelijk voor de membraanfluiditeit. De meeste types van cholesterol zijn dus niet schadelijk voor de gezondheid.

Beweging in de fosfolipiden dubbellaag

De fosfolipiden dubbellaag stabiliseert de volledige membraanstructuur, maar houdt het ook flexibel, niet rigide. Terzelfdertijd zorgen de vetzuren van de fosfolipiden van het hydrofobe binnenste voor een soort vloeibare toestand vergelijkbaar met lichte machine-olie. Deze vloeibaarheid laat **laterale beweging** toe van moleculen in het vlak van de membraan. Een fosfolipide molecule van de plasmamembraan kan van het ene einde van de cel naar het andere einde bewegen in amper meer dan een seconde. Anderzijds gebeurt het zelden dat fosfolipide moleculen in verticale zin «flippen» of overslaan (**vertikale beweging of translocatie**). Voor een dergelijke uitwisseling moet het polaire gedeelte van elke molecule het hydrofobe binnenste doorkruisen. Aangezien dergelijke flip-flops zelden gebeuren heeft dit voor gevolg dat de binnenste en buitenste helften van de dubbellaag vaak verschillende types van fosfolipiden bevatten en dus **asymmetrisch** zijn opgebouwd.

Zoals wij later zullen zien is één van de eerste stappen in het proces van apoptose of geprogrammeerde celdood het verlies van deze asymmetrie tussen de twee lagen van dubbellaag waardoor bepaalde fosfolipiden (**fosfatidylserine**) die zich normaal in het binnenste gedeelte van de dubbellaag bevinden, door de werking van een aantal enzymen (flippase, floppase, scramblase) aan de buitenzijde van de plasmamembraan belanden. Dit fosfatidylserine aan de buitenkant is een signaal voor de buitenwereld dat in de betrokken cel een mechanisme in gang werd gestoken tot apoptose. Dergelijke “zombie” cellen, gedoemd om te sterven, worden herkend door fagocyterende cellen (beschikken over een fosfatidylserine receptor) en op deze wijze opgeruimd.

Naast de hoeveelheid cholesterol (zie hierboven) kan ook de graad van verzadiging van vetzuren de **membraanfluiditeit** verhogen of verlagen. Korte vetzuren (minder Van der Waals bindingen) zorgen voor meer fluiditeit, net zoals onverzadigde vetzuren (kinken in de vetzuurketens). Adequate fluiditeit van de membraan is essentieel voor vele membraanfuncties. Aangezien bij dalende temperatuur de laterale beweeglijkheid van moleculen en de fluiditeit afneemt, zouden membraanfuncties afnemen in organismen die hun lichaamstemperatuur niet kunnen behouden zoals bij planten, koudbloedige dieren of de extremiteiten van warmbloedige dieren. Om dit probleem op te lossen veranderen bepaalde organismen onder koude condities de lipiden samenstelling door verzadigde vetzuren te vervangen door onverzadigde vetzuren en door vetzuren te gebruiken met korte vetzuurstaarten. Zulke veranderingen zijn universeel en spelen een cruciale rol in de overleving van planten, dieren en bacteriën gedurende de winter.

I.2 Membraaneiwwitten vertonen een asymmetrische spreiding

Alle biologische membranen bevatten eiwwitten. Typische plasmamembranen bevatten voor iedere 25 fosfolipide moleculen één eiwit. Deze 25/1 verhouding kan variëren naargelang de functie van de plasmamembranen. De binnenste membraan van mitochondriën (inner mitochondrial membrane of IMM) bevat 1 eiwit ten opzichte van 15 fosfolipiden. In deze binnenste membraan bevinden zich de eiwwitten die instaan voor de oxidatieve fosforylatie (aerobe respiratie) waarbij ATP wordt geproduceerd (zie Hoofdstuk 7). De membraan die bepaalde zenuwcellen omgeeft (myeline schede) en fungeert als een elektrische isolator bevat 1 eiwit per 70 fosfolipide moleculen.

Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen

Vele membraaneiwwitten zijn ingebed of steken doorheen de lipiden dubbellaag. Net zoals de fosfolipiden bevatten deze eiwwitten zowel hydrofobe als hydrofobe regio's, en hebben dus een amfipatisch karakter.

- *Hydrofiele gebieden* worden gevormd door reeksen van aminozuren met hydrofiele zijgroepen (zie Tabel 3.2). Deze geven dit gedeelte van het eiwit een polair karakter. De gebieden of domeinen die uitsteken in de waterachtige extracellulaire omgeving of cytoplasma interageren via waterstofbruggen met het polaire water.
- *Hydrofobe gebieden* worden gevormd door reeksen van aminozuren met hydrofobe zijgroepen (zie Tabel 3.2). Deze bepalen het niet-polaire karakter van dit gedeelte van het eiwit. Deze domeinen interageren met de apolaire vetzuren in het binnenste deel van de dubbellaag, weg van het water (hydrofoob) en vormen vooral Van der Waals interacties.

Een speciale preparatiemethode voor electronenmicroscopie, de vries-breek methode (*freeze-fracturing* techniek), laat toe de eiwwitten te visualiseren die in de lipiden dubbellaag van de membranen gelegen zijn (Figuur 5.3). De uitsteeksels en gaten op de binnenste enkele fosfolipidelaag worden niet teruggevonden bij eenzelfde behandeling van een dubbellaag die enkel bestaat uit fosfolipiden.

Volgens het **vloeibaar mozaïek model** drijven eiwwitten en lipiden in een membraan onafhankelijk van elkaar en interageren enkel op non-covalente wijze. De polaire zijketens van de eiwwitten interageren met de polaire uiteinden van de fosfolipiden, terwijl de niet-polaire zijketens en de vetzuurstaarten op hydrofobe wijze interageren (Figuur 5.1). Er zijn twee algemene types van membraaneiwwitten:

- **Integrale membraaneiwwitten** hebben hydrofobe gebieden en dringen binnen in de fosfolipide dubbellaag. Deze hydrofobe gebieden bestaan vaak uit lange α -helices die de hydrofobe kern van de dubbellaag overspannen (zie H5 presentatie). De meer hydrofiele gedeeltes van de integrale eiwwitten steken uit in de waterige omgevingen aan één van beide zijden van de membraan (Figuur 5.4).

Sommige eiwwitten zijn asymmetrisch gerangschikt over de binnen- en buitenoppervlakken van de membraan. Integrale membraaneiwwitten die aan beide zijden van de membraan uitsteken, **transmembranaire eiwwitten**, vertonen verschillende gezichten aan beide membraanoppervlakken. Dergelijke eiwwitten hebben bepaalde specifieke domeinen uitstekend aan de buitenzijde van de membraan (extracellulair), bepaalde hydrofobe domeinen binnen in de membraan (transmembranair), en andere domeinen uitstekend aan de binnenzijde van de membraan (intracellulair). Perifere membraaneiwwitten zijn gelocaliseerd aan één zijde van de membraan.

Deze asymmetrische schikking van eiwwitten geeft beide oppervlakken van de membraan verschillende eigenschappen met grote functionele implicaties.

- **Perifere membraaneiwwitten** mankeren uitgebreide hydrofobe gebieden en zijn niet ingebed in de dubbellaag. Zij bevatten polaire ongeladen en geladen regio's die met gelijkaardige gebieden van de integrale membraan eiwwitten of van de fosfolipiden interageren (Figuur (5.1).

Sommige membraaneiwwitten zijn covalent gebonden met vetzuren of ander vetzuurgroepen (b.v. palmitoyl of farnesylgroep). Deze lipoproteïnes zijn een speciaal type van perifere membraaneiwwitten. De hydrofobe lipide component zorgt voor de verankering van deze eiwwitten in de lipiden dubbellaag.

Beweging van eiwitten in de fosfolipiden dubbellaag

Net zoals de fosfolipiden bewegen vele membraaneiwitten relatief vrij in de fosfolipide dubbellaag. Experimenten die gebruik maken van de techniek van *cellfusie* illustreren deze mobiliteit op dramatische wijze. Wanneer twee cellen gefusioneerd worden waardoor één enkel continu membraan beide cellen omgeeft, verspreiden sommige eiwitten van de ene cel zich uniform over de membraan van de andere gefuseerde cel (zie H5 presentatie).

Alhoewel vele eiwitten vrij bewegen in de membraan, zijn er andere die verankerd lijken in een specifieke regio van de membraan. Deze membraanregio's fungeren als een afspanning of een kraal waar dieren worden samengedreven. Dieren in een kraal kunnen zich binnen het omheinde gebied vrij bewegen, maar zij kunnen er niet buiten. De eiwitten in de membraan van een spiercel die moleculaire signalen ontvangt van zenuwcellen, worden enkel teruggevonden in het gebied waar de zenuwcel en spiercel elkaar ontmoeten. Geen van deze eiwitten wordt gevonden op andere plaatsen van de spiercel. Er zijn twee manieren waarop de beweging van eiwitten in een membraan wordt beperkt:

- Het **cytoskelet** bevat componenten juist onder het binnenoppervlak van de membraan die verbonden zijn met integrale membraaneiwitten (zie microfilamenten).
- **Lipide rafts** zijn een groep van lipiden die zich in een semi-solide toestand bevinden. Zij zijn onoplosbaar in detergenten. Deze lipide rafts “vangen” bepaalde eiwitten. Zij bestaan uit lipiden met een samenstelling die afwijkt van de omgevende fosfolipiden en hebben bv. heel lange vetzuurketens. De receptoren die in de lipiden rafts gevangen zitten, zijn belangrijk bij de cellulaire antwoorden op omgevingsignalen.

I.3 Membraan carbohydraten zijn herkenningspunten

Naast lipiden en eiwitten bevatten talrijke membranen een significante hoeveelheid aan carbohydraten of koolwaterstoffen. De hydrofiele carbohydraten zijn gelocaliseerd aan de buitenzijde van de membraan en fungeren als herkenningspunten voor andere cellen en moleculen (Figuur 5.1). Membraan-geassocieerde carbohydraten kunnen covalent gebonden zijn op lipiden of op eiwitten:

- **Glycolipiden** bestaan uit een carbohydraat dat covalent gebonden is aan een lipide. De hydrofiele carbohydraat eenheden steken uit naar de buitenzijde van de membraan waar zij fungeren als herkenningspunten voor de intercellulaire interacties. Verandering van de carbohydraat samenstelling van sommige glycolipiden is vaak geassocieerd met de transformatie van een normale cel naar een kankercel. Deze wijziging in de glycolipiden samenstelling kan ons immuunsysteem stimuleren. Cytotoxische T lymfocyten (CTL) herkennen door hun specifieke T-cel receptoren op hun celoppervlak deze gewijzigde suikerbomen op de lipiden en kunnen de kankercellen uitschakelen door inductie van apoptose (zie Cursus Immunologie, Bachelor 3).
- **Glycoproteïnes** bestaan uit een carbohydraat dat covalent gebonden is op een eiwit. De gebonden carbohydraten zijn oligosaccharide ketens van maximaal 15 monosaccharide eenheden. Glycoproteïnes laten toe dat een cel wordt herkend door andere gelijkaardige cellen en door bepaalde eiwitten (“lectines” of suikerbindende eiwitten).

Het alfabet van monosacchariden op de membranen wordt gebruikt om een diversiteit van signalen te genereren (“**suikercode**”). Herinner u van Hoofdstuk 3 dat suikermoleculen kunnen gevormd worden uit monomere koolstofverbindingen, die

variëren in grootte van drie tot zes koolstoffen (Figuur 3.14). Opeenvolgende monosacchariden vormen lineaire of vertakte ketens van oligosacchariden met een verschillende drie-dimensionale structuur (Figuur 3.16). Een oligosaccharide van een bepaalde vorm kan een spiegelbeeld patroon herkennen op de tegenoverliggende cel (« soort zoekt soort – in spiegelbeeld », of homotypische interactie). Deze herkenning speelt mee bij de intercellulaire adhesie tussen gelijkaardige celtypes en is cruciaal bij het bij elkaar houden van gelijkaardige cellen (zie hieronder).

II. Celherkenning en adhesie

Sommige organismen zoals bacteriën zijn *unicellulair*, ze bestaan dus uit één cel. Andere, zoals planten en dieren zijn *multicellulair* – samengesteld uit vele cellen. Deze cellen zijn vaak georganiseerd in blokken van cellen met gelijkaardige functies, de *weefsels*. Ons lichaam bestaat uit ongeveer 5×10^{13} cellen, gerangschikt in verschillend types van weefsels zoals spieren, zenuwen, huid, enz. Twee processen liggen aan de basis van deze organisatie:

- *Celherkenning* zorgt voor de specifieke binding tussen de twee celtypes.
- *Celadhesie* zorgt voor de cementering van deze interactie.

In beide processen is de plasmamembraan betrokken. De processen kunnen het best bestudeerd worden wanneer de weefsels worden gescheiden tot individuele cellen en vervolgens worden toegestaan om opnieuw te adhereren. Eenvoudige organismen zijn een goed model voor de complexere cellulaire samenstelling van weefsels van hogere organismen.

Een levende spons is een multicellulair organisme met een zeer eenvoudig lichaamsplan (zie cursus Biodiversiteit van Dieren). De cellen van de spons hangen aan elkaar vast, maar zij kunnen op mechanische wijze gedesaggreerd worden door het dier verschillende keren door een metalen zeef te duwen. Wat eens het dier was is nu een suspensie van honderden miljoenen individuele cellen. Merkwaardig, wanneer de celsuspensie voor verschillende uren zachtjes wordt geschud, botsen de cellen op willekeurige wijze tegen elkaar en zullen uiteindelijk gaan aggregeren door celherkenning en celadhesie in eenzelfde vorm en distributie als een spons. Dit betekent dat celherkenning en adhesie de basis vormen voor de vorm en organisatie van multicellulaire organismen (Figuur 5.5).

Er bestaan verschillende species van sponzen. Wanneer nu gedesaggreerde cellen van verschillende species worden gemengd in één vat, worden geschud, vormen deze opnieuw aggregaten, maar enkel tussen de cellen afkomstig van hetzelfde species. De celsuspensies van twee verschillende sponzen herkennen en adhereren enkel celtypes van de eigen soort (« soort zoekt soort »). Dit noemt men **uitsortering** van verschillende celtypes.

Dergelijke weefselspecifieke celadhesie is essentieel in de vorming en het voortbestaan van weefsels in een multicellulair organismen. Zij spelen ook een rol in de organisatie van weefsel tijdens de embryogenese. Analoge desaggregatie en mengexperimenten werden uitgevoerd op de huid en op vroege embryo's (zie H5 presentatie). Telkens werd gevonden dat de oorspronkelijke structuur in min of meer dezelfde mate werd hersteld: de meerlagige structuur van de huid en de organisatie in kiembladen (ectoderm, mesoderm, endoderm) in vroege embryo's.

Deze krachten werken ook in ons lichaam. Wat houdt de spiercellen bij spiercellen, of wat houdt de huidcellen bij andere huidcellen? Dit lijkt zo duidelijk en karakteristiek

voor complexe organismen dat het fenomeen dikwijls als triviaal over het hoofd werd gezien. Wij zullen gedurende de cursus talrijke voorbeelden zien van deze specifieke celadhesie. Wij beschrijven enkel de algemene principes van celherkenning en adhesie. Zoals wij zullen zien hangt deze herkenning en adhesie vooral af van membraan glycoproteïnes.

II.1 Celherkenning en adhesie hangen af van eiwitten op het celoppervlak

De molecule verantwoordelijk voor celherkenning en adhesie in sponsen is een reusachtig membraan glycoproteïne (80% suikers) dat gedeeltelijk is ingebed in de plasmamembraan. Het deel dat betrokken is in de herkenning is geëxposeerd naar de omgeving en naar andere sponscellen. Zoals wij reeds zagen in Hoofdstuk 3 heeft een macromolecule zoals een eiwit niet alleen een bepaalde **vorm**, maar bevat het ook **specifieke chemische groepen** aan het oppervlak waardoor ze kan interageren met andere structuren zoals bv. andere eiwitten. Deze eigenschappen liggen aan de basis van de specifieke binding van andere moleculen (Figuur 5.5).

In vele gevallen treedt een **homotypische** binding op tussen moleculen op cellen van een weefsel, waarbij identieke moleculen van twee nabijgelegen cellen met elkaar interageren. Er kan ook **heterotypische** binding optreden waarbij binding optreedt tussen verschillende eiwitten op twee nabijgelegen cellen. Wanneer een zoogdier spermacel een eicel ontmoet zorgen de verschillende eiwitten op de twee plasmamembranen voor een complementair bindingsoppervlak. Op eenzelfde wijze herkennen de bijna identieke mannelijke en vrouwelijke gameten van bepaalde algen elkaar via homo- en heterotypische interacties van glycoproteïnes op de flagellen (die ook instaan voor de voortbeweging van de gameten). In de meerderheid van de plantencellen is de plasmamembraan bedekt met een dikke celwand. Maar ook deze rigide structuren bevatten adhesie-eiwitten die toelaten dat cellen adhereren.

De karakterisering van de celherkennings- en celadhesie-eiwitten van verschillende multicellulaire organismen toonde aan dat sommige van deze eiwitten niet enkel werken via eenvoudige homotypische of heterotypische moleculaire interacties, maar ook door de vorming van **complexe, gespecialiseerde structuren** die instaan voor intercellulaire verbindingen en intercellulaire communicatie. Deze gespecialiseerde structuren bestaan uit vele eiwitten.

II.2 Gespecialiseerde cel verbindingen (juncties)

In een complex multicellulair organisme laten de celherkennings-eiwitten toe dat specifieke types van cellen met elkaar reageren. Vaak zorgen beide cellen voor additionele membraanstructuren om hun onderling verband te “cementer”. Deze gespecialiseerde structuren, **de cellulaire verbindingen (juncties)** zijn duidelijk in electronenmicroscopische opnames van *epitheliale weefsels*, de cellagen die de lichaamsholtes aflijnen en lichaamsoppervlakken afboorden (bv. huid, long, spijsverteringsstelsel). Wij zullen kort drie types van gespecialiseerde cellulaire verbindingen bekijken die toelaten dat cellen direct fysisch contact met elkaar hebben:

- “tight juncties” of hechte verbindingen
- desmosomen en adherens verbindingen
- gap verbindingen en plasmodesmata (planten!)

TIGHT JUNCTIES OF HECHTE VERBINDINGEN VERZEGELEN DE WEEFSELS EN VOORKOMEN LEKKAGE.

De **tight junctions** of **hechte verbindingen** zijn gespecialiseerde structuren ter hoogte van de plasmamembraan die naastliggende epitheliale cellen verbinden. De “tight junctions” zijn gebieden in de ruimte tussen twee cellen die zeer sterk verbonden zijn door speciale eiwitcomplexen met o.a. de integrale membraaneiwitten *occludine* en *claudine*, die op hun beurt via andere cytosolische eiwitten stevig verbonden zijn met het cytoskelet (Figuur 5.6a). De “tight junctions” verbinden cellen van de weefsels die rond lichaamsholten (*lumen*) liggen, bijvoorbeeld in darmepitheel. Tight junctions hebben dus twee belangrijke functies:

- Zij verhinderen ter hoogte van epitheliale oppervlakken zoals het darmepitheel dat substanties bewegen in de intercellulaire ruimtes. Deze beperking zorgt ervoor dat gelijk welke stof die het lichaam binnendringt langs het apicale oppervlak van de epitheliale cellen dient te passeren.
- Tight junctions beperken ook de laterale migratie van membraaneiwitten en fosfolipiden naar andere delen van de plasmamembraan.

Dit impliceert dat de eiwitten en fosfolipiden in het *apicale* (tip) gebied van de cel dat in contact staat met het *lumen* van de darm verschillend kunnen zijn van deze in de *basolaterale* gebieden aan de onderkant en zijkanten van de cel. Door te forceren dat materialen het lichaam enkel via de plasmamembraan van de epitheliale cel het lichaam kunnen binnenkomen (en niet via de intercellulaire ruimte) en door het feit dat deze cellen aan hun apicale einde verschillende gespecialiseerde eiwitten bevatten (bv. transporteiwitten, ionenkanalen of receptoren), dragen tight junctions bij tot specifiek en gericht transport en opname van materialen in bijvoorbeeld de darmepitheelcel.

DESMOSOMEN EN ADHERENS VERBINDINGEN HOUDEN DE CELLEN SAMEN.

Naast elkaar gelegen epitheelcellen, zoals in de buitenste lagen van de huid, worden stevig met elkaar verbonden waardoor het weefsel een grote mechanische weerstand verkrijgt. De verbinding van de cellen gebeurt via verankerende verbindingen waarin o.a. celadhesie-eiwitten zoals *cadherines* en *intercellulaire celadhesiemoleculen* (*ICAMs*) voorkomen. De enige functie van deze verbindingen is het stevig aan elkaar verankeren van de cellen zoals laspunten of lasnaden in metaalconstructies. Er kunnen twee types van dergelijke verankerende verbindingen onderscheiden worden: de “desmosomen” en de “adherente verbindingen”.

Een **desmosoom** is een structuur geassocieerd met de plasmamembraan die naast elkaar gelegen cellen als laspunten aan elkaar verbindt. Meerdere desmosomen zorgen ervoor dat de cellen stevig aan elkaar verankerd zitten. Elk desmosoom bestaat uit een gebied van compact materiaal aan de cytosolische zijde van de celmembranen (**cytoplasmatische plaque** genoemd) (Figuur 5.6b). Deze cytoplasmatische plaque is verbonden met speciale celadhesie-eiwitten (cadherines, intercellulaire adhesiemoleculen of ICAMs) in de plasmamembraan die de intercellulaire ruimte overbruggen en homotypische interacties aangaan met eenzelfde structuur op de naburige cel.

Binnen de cellen worden de desmosomen verankerd via intermediaire filamenten van het cytoskelet. Deze intermediaire filamenten bestaan uit **keratine**. De intercellulaire verbinding tussen de plaques van naburige cellen en de verankering via keratine met het intracellulaire cytoskelet zorgen voor de mechanische stabiliteit en interconnectiviteit van de epitheliale weefsels die nodig is om de integriteit van het

Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen

organisme te behouden. Door de verbinding en verankering wordt de mechanische druk op één punt van het weefsel verdeeld over de verschillende cellen van dit weefsel.

Adherens verbindingen komen vooral voor in epitheelcellen en cementeren naast elkaar gelegen cellen aan elkaar vast via een bandvormige structuur die de cel volledig omcirkelt zoals een lasnaad. Een belangrijke transmembranaire component van deze structuren is hier ook **cadherine**. Cadherines gaan extracellulair homotypische interacties aan, intracellulair zijn zij via catenine verankerd met het cytoskelet (actine microfilamenten – zie H5 presentatie). Er zijn verschillende types van cadherines (bijvoorbeeld E-cadherine, epitheliale cellen; N-cadherine, neuronale cellen, P-cadherine, placentale cellen). Verminderde expressie van E cadherine zorgt voor de transitie van een epitheliale cel naar een mesenchymale cel (Epitheliale Mesenchymale Transitie of EMT). Een mesenchymaal celtype is minder verankerd, kan zich aan de context onttrekken en migreren. Dit is belangrijk voor celmigratie tijdens de embryogenese, weefselherstel, enz. Dergelijke processen spelen o.a. een rol bij de uitzaaing van tumoren (zie cursus Celbiologie in Bachelor 2 Biochemie en Biotechnologie). Omgekeerd zorgt de verhoogde expressie van E-cadherine voor de verankering van de migrerende mesenchymale cel als een epitheliale cel (omgekeerde EMT transitie).

Ter hoogte van de adherens verbindingen komen ook nog **integrines** voor. Dit zijn transmembranaire eiwitten die een verbinding vormen tussen de extracellulaire matrix (ECM) en het cytoskelet. Integrines herkennen met hun extracellulair gedeelte een RGD tripeptide motief op fibronectine, dat deel uitmaakt van de ECM, en binden met hun intracellulair gedeelte het cytoskelet (actine microfilamenten).

ECM – fibronectine (RGD motief) – **integrine** – cytoskelet (F-actine)

Deze interactie van integrine met de ECM ter hoogte van de adherens verbindingen van twee naast elkaar gelegen cellen zorgt voor een verdere verankering van beide cellen met de ECM waardoor de stevigheid van het weefsel verhoogt.

GAP VERBINDINGEN ZIJN INTER-CELLULAIRE COMMUNICATIE-KANALEN.

Terwijl de tight juncties, desmosomen en adherens verbindingen een mechanische functie vervullen, vergemakkelijken de **gap verbindingen** de communicatie tussen cellen. Een gap verbinding overbrugt, net zoals bij desmosomen, de intercellulaire ruimte (“gap”) tussen cellen waardoor de membranen met elkaar verbonden worden. Het zijn communicatiestructuren die kanalen bevatten waardoor het cytoplasma van naast elkaar gelegen cellen met elkaar wordt verbonden. Ze bestaan uit een hexagonaal, buisvormig complex van het transmembranaire eiwit **connexine** dat 1 tot 1.5 nm brede kanalen kan vormen tussen de cellen. Enkel kleinere moleculen met moleculaire gewichten die lager zijn dan 1.200 Da zoals cAMP, ionen en aminozuren, kunnen vrij langs deze kanalen passeren wanneer deze geopend zijn. Moleculen met moleculaire gewichten hoger dan 2.000 Da worden tegengehouden terwijl de migratie van moleculen met moleculaire gewichten tussen 1.200 en 2.000 variabel is en gelimiteerd is naargelang hun vorm en fysico-chemische eigenschappen. Cellen zijn in staat om de kanalen te openen of te sluiten door conformationele veranderingen te induceren in de connexines. Dit wordt gecontroleerd door de intracellulaire concentraties van bepaalde ionen zoals Ca^{2+} . Hierdoor kan een snelle chemische en elektrische communicatie

Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen

tussen de cellen ontstaan (zie cursus Celbiologie, Bachelor 2 Biochemie en Biotechnologie).

Cellen van de pancreas (de alvleesklier) worden verbonden via gap verbindingen waardoor in dit orgaan de stimulus van één groep van cellen om het hormoon insuline te secreteren leidt tot een snelle verspreiding van het signaal naar andere, verder afgelegen groepen van cellen. Dit leidt tot een gecoördineerde productie van insuline door alle cellen van het orgaan. Het insuline speelt een cruciale rol in het glucosemetabolisme van het organisme (insuline stimuleert de opname van glucose in de levercellen).

In een ander voorbeeld zijn gap verbindingen verantwoordelijk voor de onderlinge coördinatie van de hartspiercellen. Het ionentransport tussen de verschillende spiercellen wordt versneld door de gap verbindingen met als gevolg dat na een elektrische prikkeling de spiercontractie van de verschillende hartspiercellen gesynchroniseerd verlopen.

PLASMODESMATA ZIJN DE GAP JUNCTIES IN PLANTENCELLEN.

Door de aanwezigheid van celwanden en een turgordruk zijn structuren zoals desmosomen en adherens verbindingen voor de stevigheid van plantenweefsels niet echt nodig. Er blijft wel een nood aan intercellulaire communicatie en coördinatie. Daartoe beschikken de plantencellen over **plasmodesmata** (enkelvoud plasmodesma) die functioneel equivalent zijn met de gap verbindingen van dierlijke cellen. Zij zijn heel wat groter (6 nm) en worden afgelijnd door de plasmamembraan waardoor een continuïteit ontstaat tussen de cytoplasma's van naast elkaar gelegen cellen en uiteindelijk van de totale weefsels (*symplast*). Ook de endoplasmatische reticulula van verschillende cellen zijn verbonden door desmotubules doorheen de plasmodesmata (zie cursus Celbiologie en Hoofdstuk 4).

III. Passieve processen van membraantransport

Tot nog toe hebben wij de membraanstructuur onderzocht en hoe deze gebruikt wordt om één van zijn belangrijkste functies uit te oefenen nl. (1) de intercellulaire binding en (2) de verankering van de cel met de extracellulaire matrix. Een ander belangrijk aspect betreft (3) het selectief transport van bepaalde substanties met uitsluiting van andere doorheen de membraan in of uit de cel of in of uit het organel. Afhankelijk van de grootte en de chemische eigenschappen van een verbinding kan deze al of niet vrij diffunderen doorheen een membraan. De samenstelling van de membraan speelt een rol in de semipermeabiliteit van de membraan. Een membraan is permeabel voor een verbinding wanneer ze deze verbinding doorlaat, ze is impermeabel voor een verbinding wanneer ze deze verbinding tegenhoudt. Biologische membranen zijn **selectief permeabel** of **semi-permeabel**, wat betekent dat ze selectief zijn in de keuze van verbindingen die ze doorlaten. In het algemeen is er een grotere permeabiliteit voor kleine verbindingen.

Er twee fundamenteel verschillende processen waarmee substanties biologische membranen doorkruisen om cellen of organellen binnen te komen of te verlaten:

- **Passieve transport** processen hebben geen extra input van energie van buitenuit nodig. De energie voor deze processen ligt in de eigenschappen van de moleculen zelf en de verschillende concentratie aan weerszijden van de membraan. Passieve transport processen houden verschillende types in van diffusie: (1) eenvoudige diffusie door de

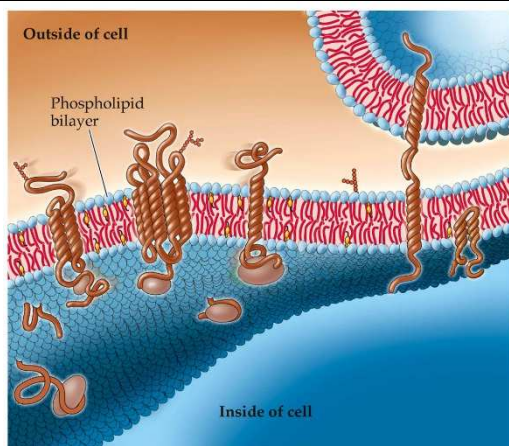
Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Ch. 5 Opener, Stephen Hawking
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

Steven Hawking

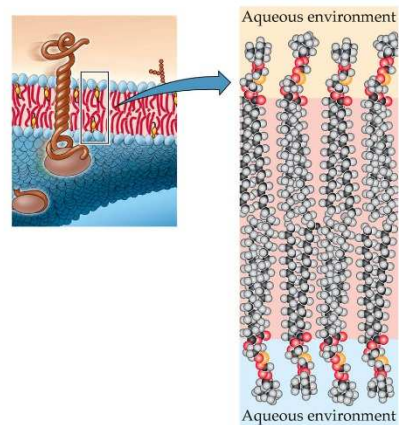
De gevolgen van de motorneuron ziekte hebben de bekende fysicus aan een rolstoel gekluisterd. De afwezigheid van het vermogen van zenuwcellen om het openen van kanalen doorheen spiercelmembranen te stimuleren, is een belangrijke cellulaire manifestatie van deze ziekte is. Dit zou normalerwijze resulteren in normale spierfuncties



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 5.1 The Fluid Mosaic Model
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

Fig. 5.1. Het vloeibare mozaïek model.

De algemene moleculaire structuur van biologische membranen is een continue fosfolipiden dubbellaag waarin eiwitten ingebed liggen.



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 5.2 A Phospholipid Bilayer Separates Two Aqueous Regions
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

Fig. 5.2. Een fosfolipiede dubbellaag scheidt twee waterige middens.

De acht fosfolipiede moleculen die hier uitvergroot zijn, stellen een kleine doorsnede voor van een membraan dubbellaag.

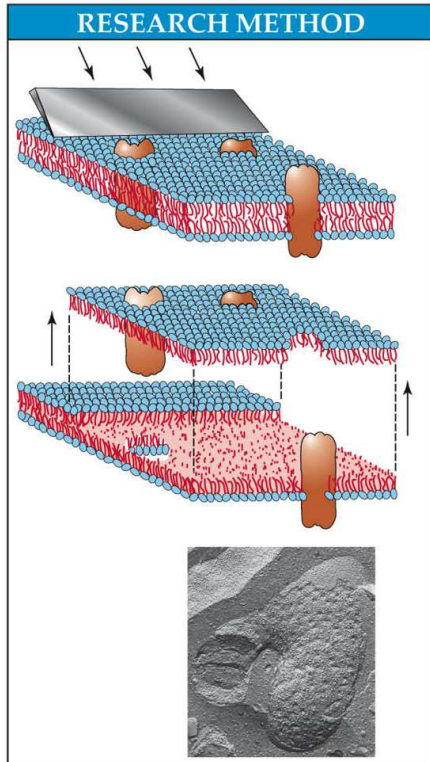


Fig. 5.3. Membraan eiwitten gevisualiseerd via de vries-breek methode.

Dit membraan van een spinazie chloroplast werd eerst bevroren en dan gescheiden zodat de membraandubbellaag in twee gesplitst werd.

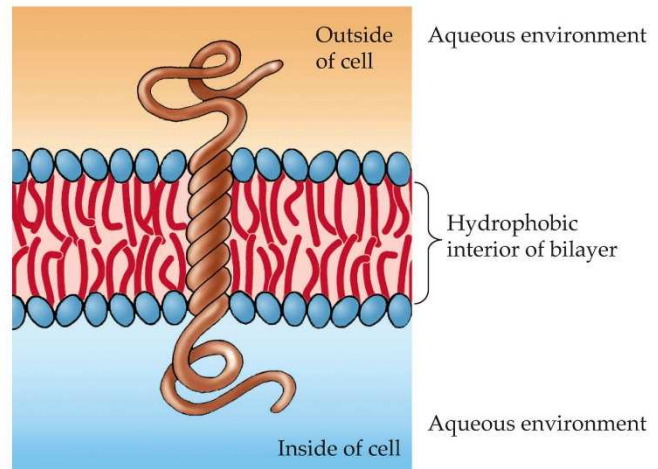


Fig. 5.4. Interacties tussen integrale membraaneiwwitten.

Een integraal membraanewit wordt in het membraan vastgehouden door de verdeling van de hydrofiële en hydrofobe R groepen van de samenstellende aminozuren

Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen

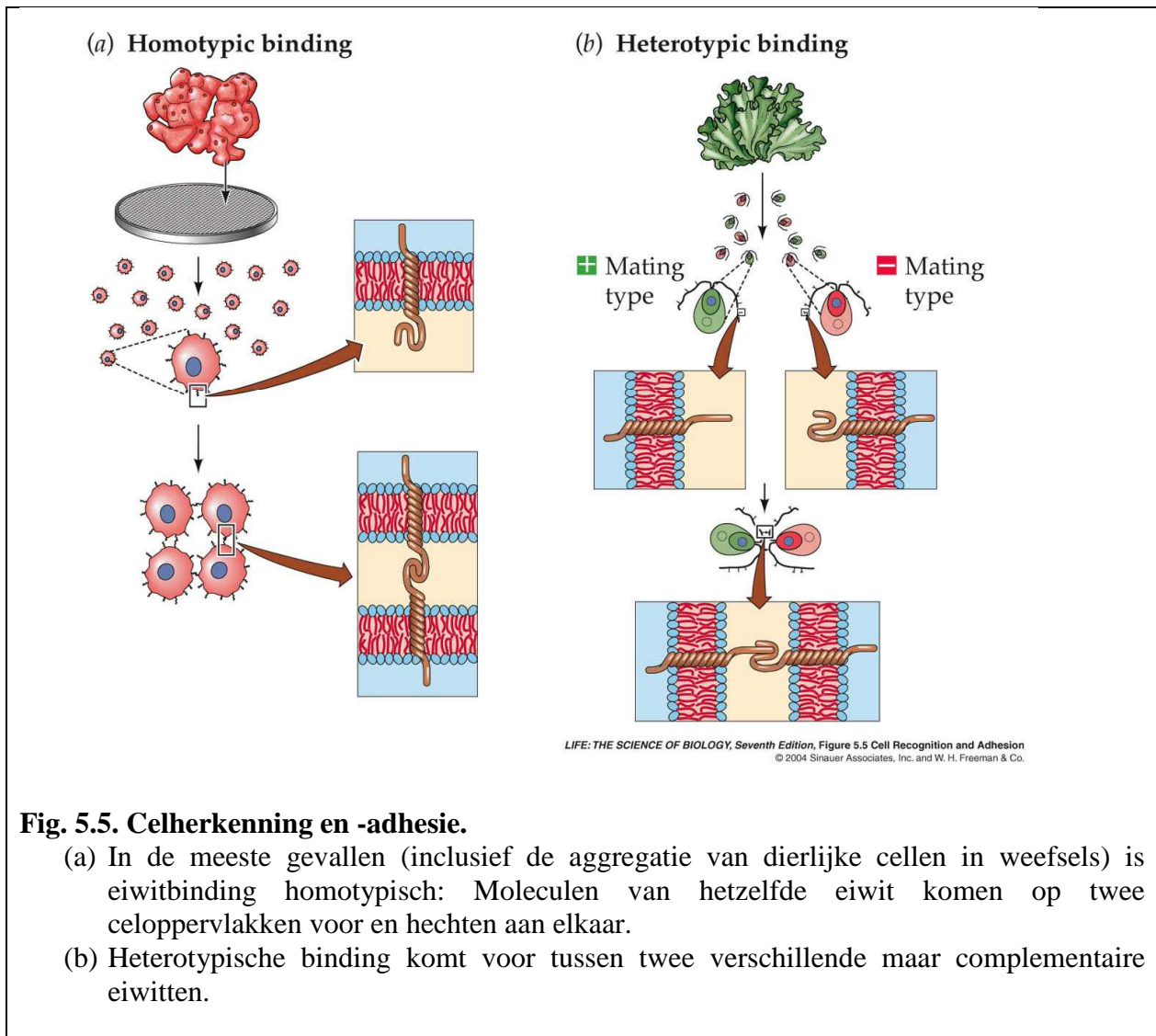


Fig. 5.5. Celherkenning en -adhesie.

- (a) In de meeste gevallen (inclusief de aggregatie van dierlijke cellen in weefsels) is eiwitbinding homotypisch: Moleculen van hetzelfde eiwit komen op twee celoppervlakken voor en hechten aan elkaar.
- (b) Heterotypische binding komt voor tussen twee verschillende maar complementaire eiwitten.

Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen

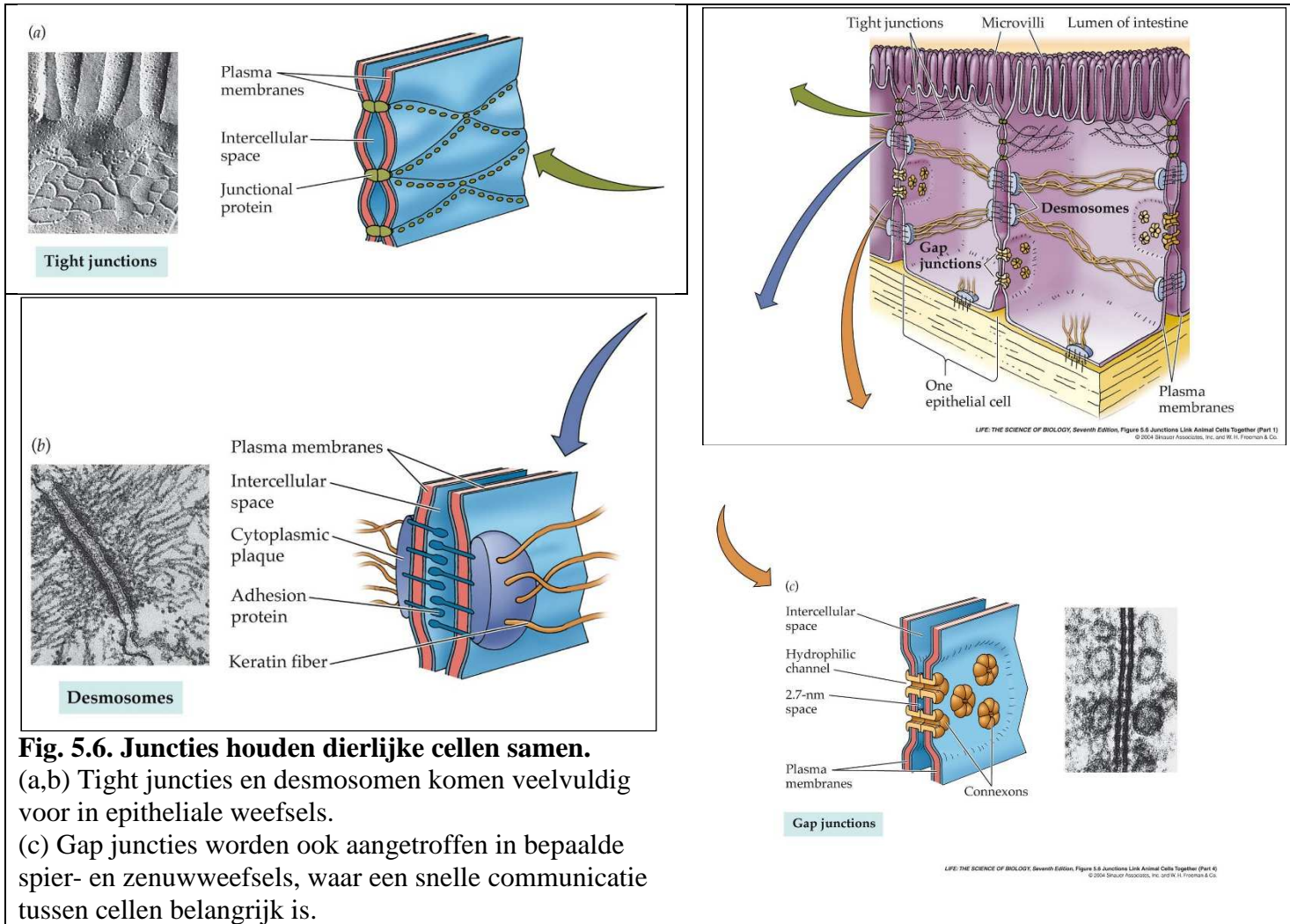


Fig. 5.6. Junties houden dierlijke cellen samen.

(a,b) Tight junties en desmosomen komen veelvuldig voor in epitheliale weefsels.

(c) Gap junties worden ook aangetroffen in bepaalde spier- en zenuwweefsels, waar een snelle communicatie tussen cellen belangrijk is.

Hoofdstuk 5: Cellulaire membranen

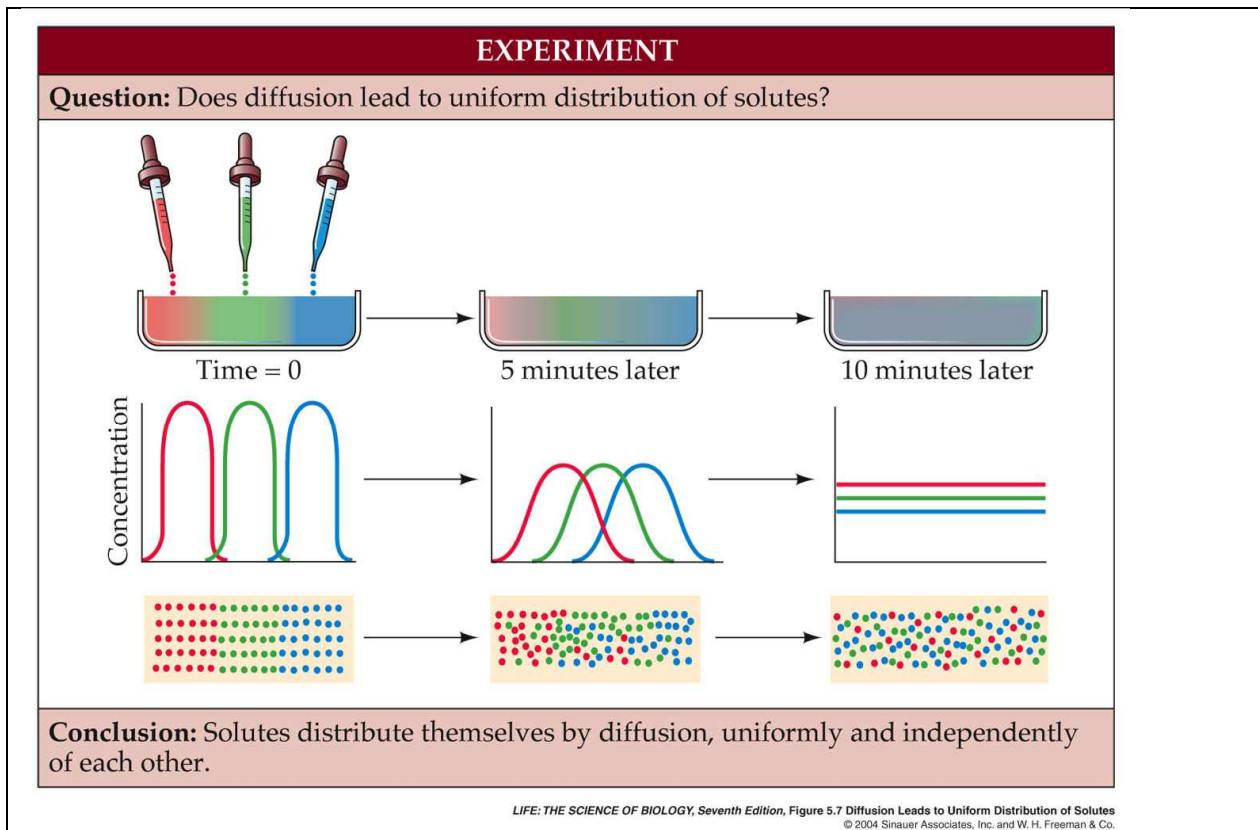


Fig. 5.7. Diffusie leidt tot uniforme verdeling van opgeloste stoffen.

Diffusie is de netto beweging van een opgeloste stof van gebieden met een hogere concentratie naar gebieden met een lagere concentratie. De snelheid van diffusie varieert volgens de betrokken bestanddelen, maar het proces gaat door tot de oplossing evenwicht bereikt heeft.