

Hoofdstuk 1

Cellen en hoe ze werken

Leerdoelen

Als je klaar bent met dit hoofdstuk begrijp je:

- de bouw en functie van cellen (cellen zijn het voornaamste aangrijpingspunt voor de meeste geneesmiddelen);
- de biochemie (geneesmiddelen grijpen voornamelijk aan op biochemische processen in cellen).

Inhoud

Inleiding

- 1.1 Organisatieniveaus: van cel tot orgaansysteem**
- 1.2 Een korte inleiding over cellen**
 - 1.2.1 Cellen en celcomponenten
- 1.3 Een korte inleiding in de biochemie**
 - 1.3.1 Eiwitten en eiwitsynthese
 - 1.3.2 Hoe cellen eiwitten maken
 - 1.3.3 Lipiden
 - 1.3.4 Koolhydraten en suikers
 - 1.3.5 Celademhaling en de productie van ATP

Inleiding

Als dit de eerste keer is dat je iets over farmacologie leest, zal je misschien schrikken. Het farmacologische effect vindt plaats op cellulair en biochemisch niveau en weinig mensen voelen zich op hun gemak tussen cellen en moleculen. Maar dit is wel het niveau waar je van uit moet gaan in de farmacologie; niet alleen om farmacologie te begrijpen, maar ook om de vakliteratuur te kunnen lezen. Deze vakliteratuur bestaat niet alleen uit studieboeken, maar ook uit naslagwerken als het *Farmacotherapeutisch kompas* (zie ook www.farmacotherapeutischkompas.nl), dat dagelijks gebruikt wordt op de ziekenhuisafdeling en in de huisartsenpraktijk. Artsen gebruiken deze standaardnaslagwerken om te zorgen dat hun patiënt het juiste geneesmiddel krijgt in de juiste dosering. Daarnaast kunnen zij hierin opzoeken of de werking van het geneesmiddel en die van andere geneesmiddelen elkaar niet onbedoeld beïnvloeden (dit beïnvloeden wordt 'interactie' genoemd). Als je de inhoudsopgave van het *Farmacotherapeutisch kompas* bekijkt, kom je erachter dat je iets van farmacologie moet begrijpen om dit boek te kunnen gebruiken. Voorbeelden van farmacologische groepen die in het kompas worden behandeld, zijn:

- Calciumkanaalblockers
- Selectieve bèta-2-agonisten
- ACE-remmers
- Alfa-adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen
- NSAID's
- H₂-receptorantagonisten
- Selectieve serotonineheropnameremmers
- Cyclo-oxygenase-2-remmers

Als je deze termen begrijpt, dan kun je waarschijnlijk snel verdergaan met een farmacologieboek voor gevorderden. Als je de termen echter wel herkent maar de biomedische terminologie niet begrijpt, dan zal je die moeten leren. Dit geldt vooral als je betrokken bent of zult zijn bij het toedienen van medicatie aan patiënten. Verpleegkundigen die geneesmiddelen toedienen aan patiënten moeten dat op een veilige manier doen. Dat betekent dat ze vertrouwd moeten zijn met die geneesmiddelen, moeten weten hoe ze werken, welke bijwerkingen ze kunnen hebben en wat hun mogelijke interacties met andere geneesmiddelen zijn. De bovengenoemde groepen geneesmiddelen zijn in werkelijkheid degene die het meest voorkomen, waaronder **bloeddrukverlagende middelen**, **pijnstillers**, **bronchusverwijdende middelen**, **geneesmiddelen tegen depressie** en **geneesmiddelen tegen gastro-oesofageale reflux** (brandend maagzuur).

Dit boek wil je vertrouwd maken met de 'taal' van de farmacologie, de namen van geneesmiddelen en de termen die je zult tegenkomen op de geneesmiddelenverpakking en in publicaties over het gebruik van geneesmiddelen. Je hebt deze taal niet alleen nodig om de farmacologie te bestuderen en te begrijpen, maar ook om geneesmiddelen en hun werking te kunnen bespreken met patiënten en collega's.

1.1

ORGANISATIENIVEAUS: VAN CEL TOT ORGAANSYSTEEM

Geneesmiddelen zijn chemische stoffen die worden toegediend aan of in het menselijk lichaam om ziekten te behandelen of te voorkomen. Geneesmiddelen kunnen symptomen als pijn en zwelling verlichten, indigestie en angst tegengaan of gebruikt worden voor de behandeling van allerlei ziekten. Er zijn honderden verschillende soorten geneesmiddelen voor de behandeling van honderden stoornissen en elk soort geneesmiddel heeft een unieke werking. Sommige geneesmiddelen werken relatief eenvoudig, terwijl andere een behoorlijk gecompliceerde werking hebben. Als we willen begrijpen hoe geneesmiddelen werken, moeten we naar het niveau gaan waarop de meeste geneesmiddelen aangrijpen: de cel.

Wat is een cel nu precies?



Goede vraag. Op dit moment hoef je alleen te weten dat cellen heel kleine structuren zijn die de bouwstenen vormen van weefsels en organen. Verderop in dit hoofdstuk gaan we cellen wat beter bekijken.

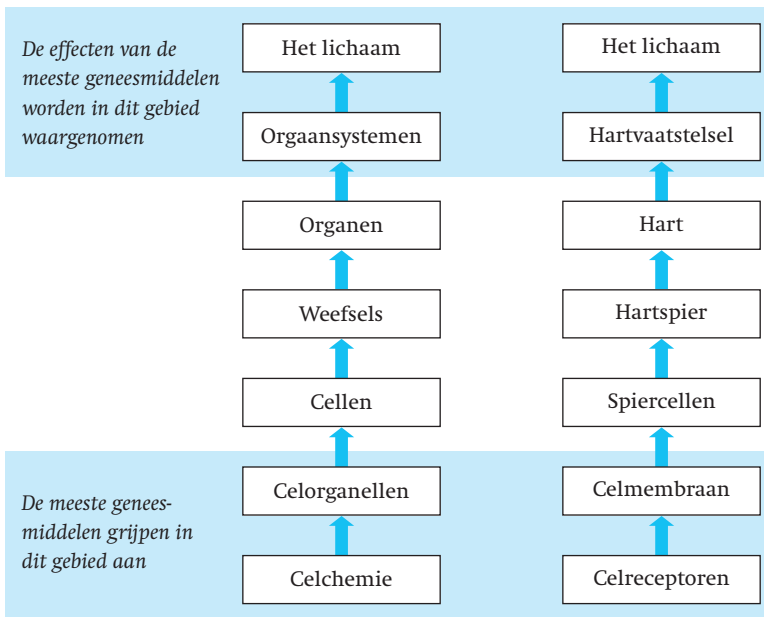
De meeste geneesmiddelen werken dus op celniveau, maar ze hebben uiteindelijk wel degelijk een effect op organen en systemen die de arts of de patiënt kan waarnemen. Dit betekent dat je de werking van geneesmiddelen pas echt begrijpt als je kunt uitleggen hoe de invloed van een geneesmiddel op een cel uiteindelijk doorwerkt op organen en systemen. Om dit te verduidelijken bekijken we een aantal veelgebruikte geneesmiddelen en geneesmiddelengroepen die je waarschijnlijk wel (van naam) kent (zie tabel 1.1). Al deze geneesmiddelen werken in op specifieke cellen, maar hebben een effect dat verder reikt dan het niveau van de cel.

Tabel 1.1 Enkele veelgebruikte geneesmiddelen, hun cellulaire aangrijpingspunt en hun effect.

Geneesmiddel	Aangrijpingspunt	Mechanisme	Therapeutisch effect
β-blokkers	Hartcellen	→	Voorkomen een toename van de hartfrequentie
Lokale anesthetica	Zenuwcellen	→	Voorkomen pijn bij kleine ingrepen
Analgetica	Immuuncellen	→	Verminderen ontstekingspijn
Antidepressiva	Zenuwcellen	→	Verlichten depressie
Statinen	Levercellen	→	Verlagen het cholesterolgehalte van bloed

De pijl in de tabel staat voor het mechanisme waarmee een geneesmiddel inwerkt op bepaalde cellen, waarna er een therapeutisch effect ontstaat. We zijn nu aanbeland op het terrein van de farmacologie. Om dit te begrijpen, moet je weten dat het lichaam in verschillende niveaus is georganiseerd. Een boek is ingedeeld in hoofdstukken en paragrafen waardoor we beter begrijpen hoe het is opgebouwd. Voor het lichaam geldt hetzelfde. Figuur 1.1 laat een vereenvoudigde hiërarchie van structuren zien, beginnend bij de celchemie en eindigend bij het gehele lichaam. In dit vereenvoudigde schema is het cardiovasculaire systeem als voorbeeld genomen, maar denk eraan dat deze vereenvoudiging niet betekent dat bijvoorbeeld het hart maar uit één soort cellen bestaat. We hebben maar één hart, maar dit bestaat uit een aantal verschillende soorten weefsels en deze weefsels bestaan op hun beurt uit gespecialiseerde soorten cellen.

De meeste geneesmiddelen gaan in beginsel een interactie aan met de eerste twee categorieën: **celorganellen** en hun bestanddelen (de chemische stoffen waarvan de organellen gemaakt zijn). Over het algemeen hebben ze echter uiteindelijk een werking in het lichaam als geheel of op complete organen.



Figuur 1.1 Organisatieniveaus in het menselijk lichaam. Als voorbeeld is de organisatie van het hartvaatstelsel gekozen.

Nitroglycerine is bijvoorbeeld een geneesmiddel tegen angina pectoris dat aangrijpt op de cellen van uiteenlopende bloedvaten (waaronder die van het hart zelf), maar de uitwerking waarvan de patiënt zich bewust wordt, is een vermindering van pijn op de borst. Een ander voorbeeld is het bloeddrukverlagende geneesmiddel nifedipine, dat

een effect heeft op het celmembraan van de spiercellen in de wand van de (slag)aders. Het effect ervan op het cardiovasculaire systeem is een daling van de bloeddruk.

In deel 2 van dit boek bekijken we de interacties van de belangrijkste geneesmiddelen-groepen met cellen, en hoe die stapsgewijs leiden tot een therapeutisch effect op orgaanstelsels. Je zult dan zien dat farmacologie eigenlijk niet zo moeilijk is als het eerst misschien leek. Maar laten we niet op de zaken vooruitlopen; we moeten eerst vertrouwd raken met cellen en enige basisbiochemie die in cellen plaatsvindt.

1.2

EEN KORTE INLEIDING OVER CELLEN

De meeste geneesmiddelen binden zich aan eiwitten en de meeste van deze eiwitten zitten in en op cellen. De eiwitten die het aangrijpingspunt zijn voor geneesmiddelen worden behandeld in hoofdstuk 2. Hier gaat het over cellen en de eiwitten die ze maken.

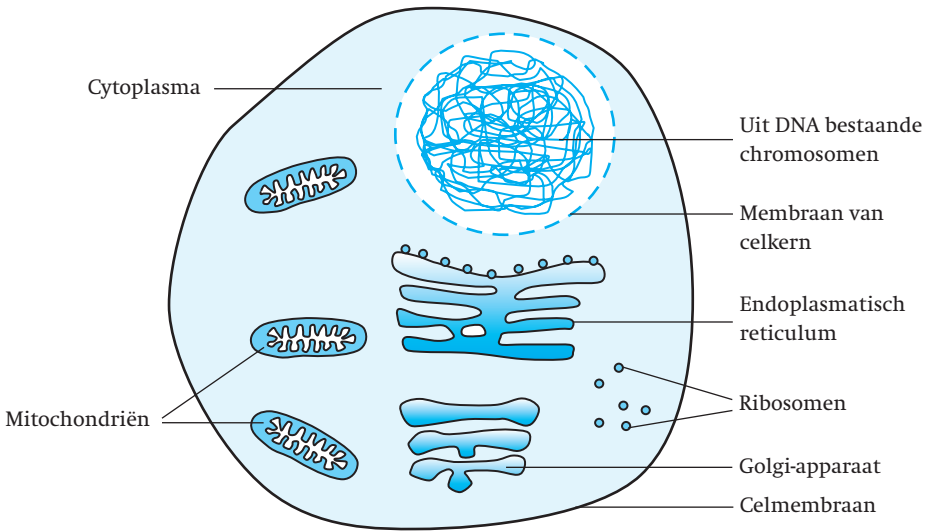
1.2.1 Cellen en celonderdelen

Cellen zijn de bouwstenen waaruit de meeste weefsels zijn opgebouwd. Ons lichaam bevat biljoenen cellen. De meeste cellen zijn gespecialiseerd in een bepaalde taak. Spiercellen kunnen bijvoorbeeld samentrekken, zenuwcellen geleiden zenuwimpulsen en kliercellen scheiden hormonen af. Geneesmiddelen gaan een wisselwerking aan met deze gespecialiseerde cellen. Wat er vervolgens gebeurt, wordt uitgebreid besproken in het tweede deel van dit boek, waarin we de belangrijkste geneesmiddelen-groepen onder de loep zullen nemen. Ondanks het feit dat deze cellen er vanbuiten heel verschillend uitzien en hun eigen gespecialiseerde functie hebben, lijken ze vanbinnen vrij veel op elkaar. Sommige cellen, zoals spiercellen, hebben speciale eiwitten waardoor ze kunnen samentrekken, maar voor de rest lijkt het inwendige van cellen erg op elkaar. Je moet iets weten over hoe cellen zijn opgebouwd en wat er gebeurt in cellen om te begrijpen hoe geneesmiddelen cellen beïnvloeden. Figuur 1.2 laat een typische menselijke cel zien.

De celonderdelen

Het is belangrijk je te realiseren dat cellen niet alleen gezien worden als bouwstenen van weefsels. Het zijn in werkelijkheid ongelooflijk complexe en dynamische structuren waarin het bruist van de biochemische activiteit. In elke cel vinden elke seconde duizenden en duizenden biochemische reacties plaats. Op die manier kan de cel overleven en zijn taak vervullen als onderdeel van een groep cellen waaruit onze weefsels en organen bestaan.

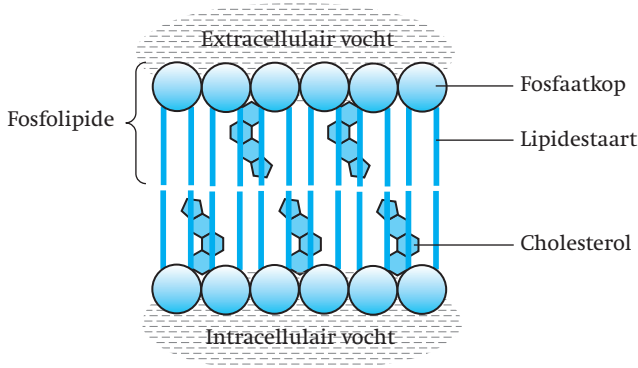
Organellen. Als je door een elektronenmicroscopie naar een cel kijkt, zie je dat hij veel kleine onderdelen bevat. Die heten organellen (letterlijk 'kleine organen') en komen in alle cellen voor. Elke organel heeft een specifieke functie.



Figuur 1.2 Een typische menselijke cel met de voornaamste organellen.

Verscheidene organellen werken als team samen aan de synthese van eiwitten (proteïnesynthese). Dat zijn de celkern, het **endoplasmatisch reticulum**, het **Golgi-apparaat** en de **ribosomen**. Cellen maken tienduizenden verschillende eiwitten en deze eiwitten zijn, zoals je al eerder hebt gelezen, het belangrijkste aangrijpingspunt voor geneesmiddelen. **Mitochondriën** zijn kleine, boonvormige organellen die vrijwel alle energie voor de cel produceren. Ze gebruiken de energie uit brandstof als glucose en vet om **adenosinetriphosfaat** (ATP) te produceren. ATP is een klein pakketje energie dat de meeste biochemische processen van de cel mogelijk maakt. Sommige geneesmiddelen richten zich op celonderdelen en mechanismen die ATP gebruiken. De manier waarop onze cellen ATP produceren is behoorlijk ingewikkeld. Je moet hier iets van weten omdat sommige ziekten, zoals angina pectoris, de energieproductie beïnvloeden en omdat sommige geneesmiddelen, zoals nitroglycerine, er onder andere voor zorgen dat het lichaam ATP kan blijven maken. Dit proces van cellulaire energieproductie wordt **celademhaling** genoemd. Verderop in dit hoofdstuk zullen we er dieper op ingaan.

- **Cytoplasma** is een verzamelnaam voor de inhoud van de cel. Het bestaat uit de organellen en het **cytosol**, een half doorzichtige oplossing van enzymen, voedingsstoffen en elektrolyten. Die oplossing is nodig voor talloze processen die voortdurend in elke cel plaatsvinden.
- **Celmembraan**. Deze belangrijke structuur is een dunne membraan die de inhoud van onze cellen omsluit en deze scheidt van het extracellulaire vocht (het vocht buiten de cel). Het celmembraan regelt wat de cel in- en uitgaat. Het bestaat hoofdzakelijk uit een **dubbele laag fosfolipiden** met verspreid daartussen **cholesterol**. Het membraan is ongelooflijk dun, ongeveer 7 nanometer (1 nanometer is 1 miljoenste millimeter). Figuur 1.3 laat zien hoe de onderdelen van de 2 lagen fosfolipiden geordend zijn.

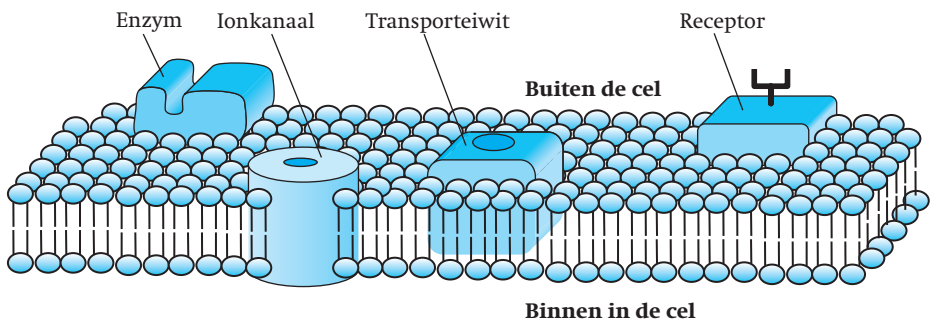


Figuur 1.3 De celmembraan bestaat uit twee lagen fosfolipiden. Cholesterolmoleculen tussen de twee lagen dragen bij aan de stabiliteit van de membraan.

De fosfaatkoppen zijn **hydrofiel** (trekken water aan) en zij hebben het dus naar hun zin in het extracellulaire vocht buiten de cel en het **intracellulaire** vocht binnen in de cel. De lipidestaarten zijn **hydrofoob** (waterafstotend) en vormen een stabiele laag in de watervrije omgeving tussen de buitenste en binnenste laag fosfaatkoppen. De cholesterolmoleculen maken de laag stabiel. Eiwitten met uiteenlopende functies zitten verankerd in het celmembraan. Tot deze eiwitten behoren **receptoren, ionkanalen, enzymen** en **transporteiwitten**. Zoals je al weet, zijn eiwitten het belangrijkste doelwit voor therapeutische geneesmiddelen. Op deze vier eiwitten richten we dan ook onze aandacht.

Intracellulair betekent 'binnen in de cel' en **extracellulair** betekent 'buiten de cel'.

In figuur 1.4 is een dwarsdoorsnede van een celmembraan te zien.



Figuur 1.4 Een gedeelte van een celmembraan met daarin uiteenlopende membraan-eiwitten.



Belangrijk

Veel geneesmiddelen binden aan receptoren, ionkanalen, enzymen of transporteiwitten die in het celmembraan zitten. Niet alle enzymen zitten vast aan membranen; ze komen ook los binnen en buiten cellen voor. Ook deze enzymen kunnen het doelwit zijn van geneesmiddelen.



WAT HEB JE GELEERD?

Korte samenvatting van onze korte introductie over cellen:

- Cellen vormen weefsels, die op hun beurt organen vormen waaruit orgaansystemen zijn opgebouwd.
- Cellen zijn complexe structuren bestaande uit organellen, die onder andere betrokken zijn bij de productie van energie (celademhaling) en eiwitten (proteïnesynthese).
- Organellen die bij de proteïnesynthese betrokken zijn omvatten de celkern, het endoplasmatisch reticulum, het Golgi-apparaat en de ribosomen. Mitochondriën produceren vrijwel alle energie van de cel, in de vorm van ATP.
- Het celmembraan: regelt wat de cel in- en uitgaat.

1.3

EEN KORTE INLEIDING IN DE BIOCHEMIE

Biochemie is een combinatie van biologie en chemie en draait om de chemie van biologische processen. De meeste mensen denken bij biochemie aan wetenschappers in witte jassen die bezig zijn met experimenten in laboratoria vol vreemde geuren en borrelende reageerbuisjes. Dat klopt aardig, als je er maar bij bedenkt dat de materialen in de reageerbuisjes van biologische oorsprong zijn (enzymen, lipiden enzovoort). Biochemie kan behoorlijk moeilijk zijn als je erin verdiept, maar dat geldt voor veel onderwerpen. Je kunt gelukkig de belangrijkste onderdelen voor de farmacologie begrijpen zonder al te veel kennis van chemie, om nog maar te zwijgen van chemische vergelijkingen.

Is biochemie echt nodig?



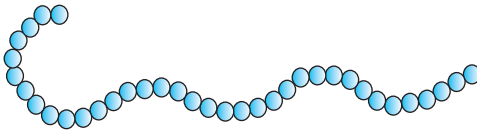
Ja, jammer genoeg wel. Geneesmiddelen richten zich op veel biochemische processen in en om cellen. De meeste geneesmiddelen richten zich bijvoorbeeld op eiwitten. Je moet dus weten wat eiwitten zijn. Sommige antibacteriële geneesmiddelen grijpen aan op de eiwitsynthese. Je moet dus ook dit proces begrijpen. Statinen zijn geneesmiddelen die het cholesterol in het bloed verlagen. Daarom moet je dus het een en ander over lipiden weten.

1.3.1 Eiwitten en eiwitsynthese

Geneesmiddelen richten zich op eiwitten, maar voordat we gaan kijken hoe cellen eiwit maken, stellen we onszelf de volgende vraag: wat zijn eiwitten?

Eiwitten zijn een belangrijke en waarschijnlijk de meest gevarieerde groep van biologische moleculen. Er zijn tienduizenden verschillende eiwitten in het menselijk lichaam en deze vervullen heel veel verschillende functies, onder andere op de volgende gebieden:

- Structuur: eiwitten vormen pezen en ligamenten.
- Beweging: eiwitten in spieren zorgen voor spiercontractie.
- Communicatie: veel hormonen zijn eiwitten.
- Afweer: **antilichamen** die bacteriën aanvallen en vernietigen zijn eiwitten.
- **Zuurstoftransport: hemoglobine** in rode bloedcellen is een eiwit.



Figuur 1.5 Een eiwit bestaat uit een keten aminozuren. De volgorde van de aminozuren en de lengte van de keten bepalen grotendeels de natuurlijke eigenschappen van een eiwit.

Je ziet dat het lichaam niet kan functioneren zonder eiwitten. Eiwitten zijn ketens van **aminozuren**, kleine, stikstof bevattende moleculen (zie figuur 1.5). Er komen twintig verschillende soorten aminozuren voor in menselijk eiwit. We halen deze aminozuren uit eiwitten in ons voedsel. Vlees, vis, eieren, noten en bonen zijn rijk aan eiwit en daardoor rijk aan aminozuren. Ons spijsverteringsstelsel breekt het eiwit in dit voedsel af, zodat we de aminozuren op kunnen nemen in ons lichaam. Onze cellen stellen er menselijke eiwitten uit samen.

De lengte van de keten en de volgorde van de aminozuren bepalen voor een groot gedeelte de natuurlijke eigenschappen van het eiwit. Een ander kenmerk van elk eiwit is de manier waarop de keten van aminozuren zich plooit tot zijn uiteindelijke ruimtelijke structuur. Sommige zijn lang en dun, zoals het structureiwit **collageen** dat in pezen zit. Dit worden **filamenteuze eiwitten** genoemd. Andere zijn ronder, boller van vorm, zoals het **hemoglobine**. Deze worden **globulaire eiwitten** genoemd.

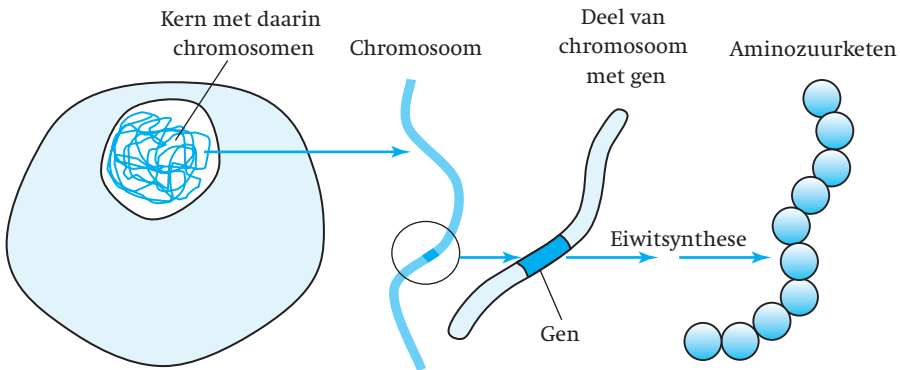


EEN ANDERE MANIER OM HET JE VOOR TE STELLEN

Je kunt aminozuren zien als letters van het alfabet. Daarmee kunnen oneindig veel woorden worden gemaakt. De lengte van een woord en de volgorde van de letters bepalen wat het woord ‘betekent’. De lengte van de aminozuurketen en de volgorde van de aminozuren in die keten bepalen wat voor soort eiwit het is en welke functie het heeft.

De cellen in ons lichaam kunnen allemaal meer dan 20.000 verschillende eiwitten maken. Binnen in elke cel is een code nodig om ervoor te zorgen dat de aminozuren in de juiste volgorde aaneengeschaakeld worden en de keten de juiste lengte krijgt. Deze code voor onze eiwitten zit in DNA (desoxyribonucleïnezuur), een ongelooflijk dun langgerekt molecuul dat in de kern van elke cel aanwezig is. Alle menselijke cellen bevatten in principe 46 DNA-strengen (behalve sperma- en eicellen, die er 23 hebben)

en elke DNA-streng heet een 'chromosoom'. Elke cel hoeft niet elk soort eiwit te maken, maar toch bevat elke cel de codes voor elk van onze ongeveer 20.000 eiwitten. Het is niet precies bekend hoe de cel weet welke eiwitten hij moet maken en wanneer.



Figuur 1.6 Eiwitten worden gemaakt op basis van informatie die is opgeslagen in chromosomen. De gecodeerde informatie in elk gen wordt in een proces dat eiwitsynthese wordt genoemd 'vertaald' in de juiste volgorde van aminozuren.

Het stukje DNA met de code voor één aminozuurketen of eiwit heet een gen (zie figuur 1.6). Er zijn meer genen (meer dan 30.000) dan eiwitten (ongeveer 20.000), omdat sommige eiwitten uit meer dan één aminozuurketen bestaan en dus meer dan één gen nodig hebben voor de complete code. Hemoglobine is hier een voorbeeld van.

Sommige eiwitten worden in de cel zelf gebruikt en andere worden in andere delen van het lichaam gebruikt. Veel eiwitten zitten verankerd in het celmembraan, zoals receptoren, ionkanalen, enzymen en transporteiwitten. Hoofdstuk 2 gaat dieper in op deze eiwitten, die de belangrijkste aangrijpingspunten van geneesmiddelen zijn. Eiwitten zijn er in allerlei vormen en maten en hebben uiteenlopende functies. Enzymen behoren tot de meest talrijke soort eiwitten; het zijn complexe structuren die betrokken zijn bij de meeste biochemische reacties in het lichaam. Enzymen zijn daarom ook een belangrijk doelwit voor geneesmiddelen.



Wist je...

dat elke cel ongeveer twee meter DNA bevat? Het menselijk lichaam telt meer dan één biljoen cellen. De totale lengte aan DNA moet dus minstens twee miljard kilometer zijn; dat is meer dan tien keer de afstand van de aarde tot de zon!

1.3.2 Hoe cellen eiwitten maken

Een cel die een eiwit maakt, doet dat volgens een ingewikkeld proces. Het juiste gen moet worden gevonden en de code in dat gen moeten worden omgezet in een eiwit met de juiste volgorde van aminozuren; een keten van de juiste lengte met de juiste