

CYTOLOGIE & HISTOLOGIE

Patrick Calders

CELMEMBRAAN

1. STRUCTUUR

De membraan die de cel omgeeft, heeft een merkwaardige structuur en is een oplossing van georiënteerde lipiden en globulaire eiwitten (figuur 1).

1.1 LIPIDEN

De meerderheid van de lipiden zijn fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine en fosfatidylethanolamine. Zij vormen een dubbele laag en zijn opgebouwd uit:

- een **polair-hydrofiel** gedeelte (de fosfaatgroep), dat zich steeds richt naar het waterig milieu, en
- een **apolair-hydrofoob** gedeelte (de vetzuurketens), dat zich steeds richt naar het midden van de membraan.

1.2 EIWITTEN

De eiwitten komen niet uitsluitend voor aan het oppervlak, ze vormen ook geen continue lagen, maar zijn volgens een **mozaïek**patroon verdeeld én aan het oppervlak én in het inwendige van de membraan. Men maakt een onderscheid tussen **integrale** eiwitten, die de membraan overspannen, en **perifere** proteïnen, die enkel aan buiten- of binnenzijde voorkomen. Ook deze eiwitten hebben een polair en een apolair gedeelte.

De proteïnen in de membraan hebben verschillende functies:

1. structureel als bouwelement in het geheel;
2. transportproteïnen (*carriers*), die het transport van specifieke moleculen door de celmembraan mogelijk maken tegen een elektrochemische gradiënt;
3. ionenkanalen, die het passieve transport van ionen door de celmembraan mogelijk maken;
4. pompen, die op een actieve wijze ionen door de membraan transporteren;
5. receptoren, waarmee op een specifieke wijze neurotransmitters, hormonen en sommige geneesmiddelen zich verbinden en die hierdoor intracellulaire processen uitlokken, wat uiteindelijk leidt tot een bepaald fysiologisch effect op de cel;
6. enzymen, die omzettingen katalyseren ter hoogte van de celmembraan.

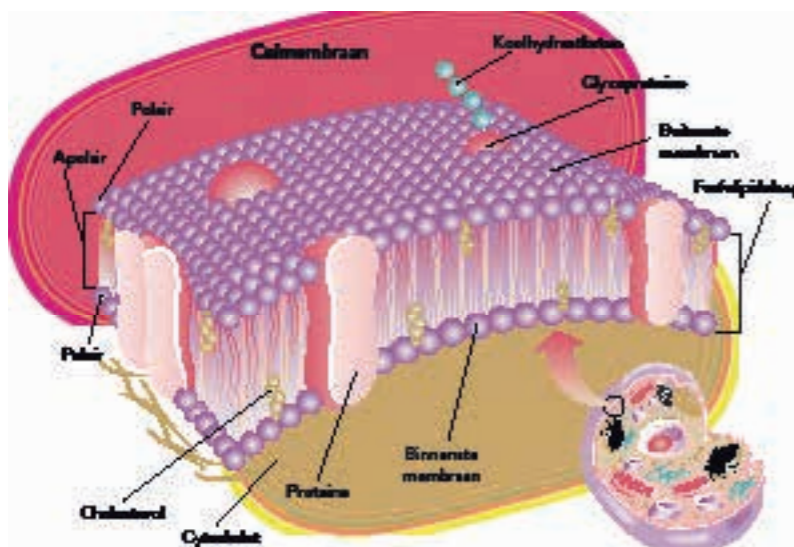
1.3 DE GLYCOCALYX

De plasmamembraan van de meeste cellen van een meercellig organisme zijn uitwendig bedekt met een **dunne filamenteuze laag** die alleen elektronenmicroscopisch zichtbaar is. Die laag wordt 'glycocalyx' of 'cell coat' genoemd. Ze bestaat hoofdzakelijk uit vertakte filamenten die vastzitten op de naar buiten puilende globulaire eiwitten van de plasmamembraan. Ze zijn hoofdzakelijk opgebouwd uit glycoproteïnen en in mindere mate uit glycolipiden (figuur 1).

De glycocalyx heeft talrijke en belangrijke functies.

De belangrijkste zijn:

1. bescherming van de plasmamembraan tegen fysische en chemische invloeden;
2. een rol vervullen in het transmembranaire transport (pinocytose en fagocytose);
3. een rol vervullen in de celadhesie (het verschijnsel dat een cel zich met behulp van specifieke moleculen (adhesiemoleculen) bindt aan een oppervlak, extracellulaire matrix of andere cel);
4. een rol vervullen in de contactinhibitie: ter hoogte van de glycocalyx wisselen aanpalende cellen de nodige informatie uit om onderlinge bewegingen af te remmen;
5. een rol vervullen in het herkenningsmechanisme van cellen: het is in de glycocalyx dat zich de oppervlakte-antigenen bevinden.



Figuur 1. | De plasmamembraan met glycocalyx

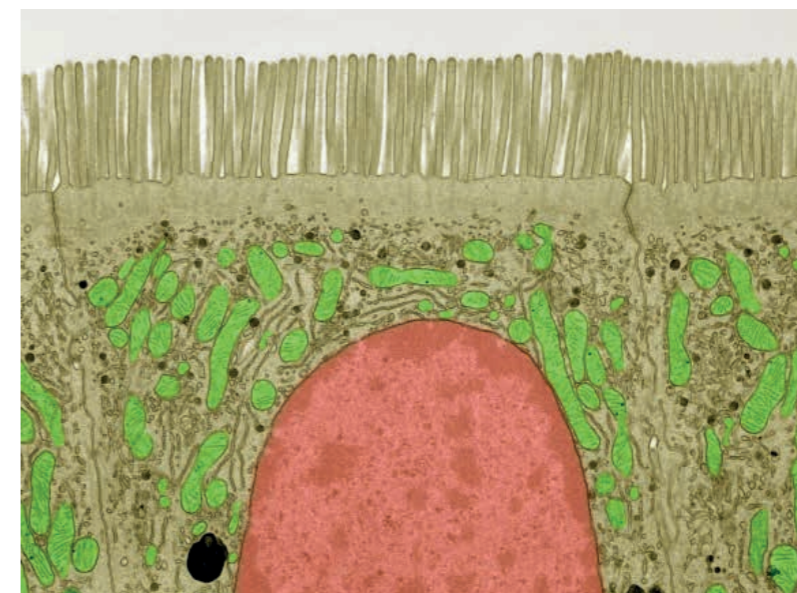
2. SPECIALE VORMEN VAN DE CELMEMBRAAN

De celmembraan kan verschillende speciale vormen hebben aan de extracellulaire en intracellulaire ruimte.

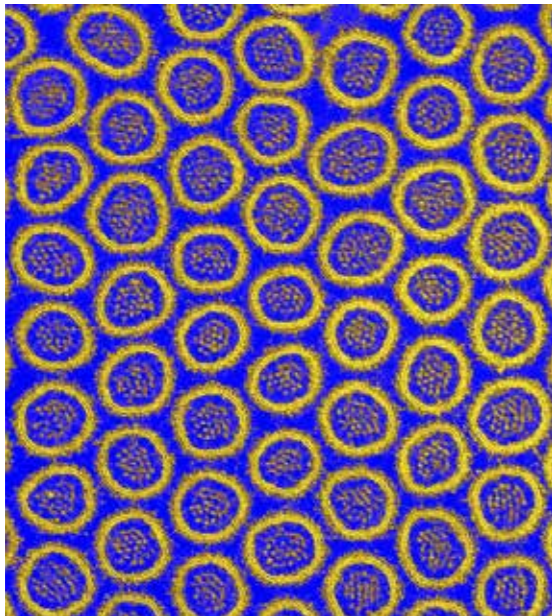
2.1 AAN DE EXTRACELLULAIRE RUIMTE: MICROVILLI EN CILIA

2.1.1 MICROVILLI

Dit zijn regelmatige vingervormige uitstulpingen aan het celoppervlak ($\pm 1 \mu\text{m}$ breed), met meestal longitudinale bundels van microfilamenten. In cellen met enorme resorptiefuncties (nietubuluscellen) komen ze zeer talrijk en regelmatig geschikt voor, zorgen voor een indrukwekkende **vergroting van het contactoppervlak** en vormen de uit de optische microscoop bekende staafjeszoom of gestreepte cuticula (*brush border*).



Figuur 2. | Elektronenmicroscopische (EM)-opname van een darmepitheelcel met bovenaan de microvilli



Figuur 3. | EM-opname van een coupe van het apicale gebied van een cel van de darmbekleding waarin dwarsgetroffen microvilli te zien zijn

2.1.2 CILIA EN FLAGELLA

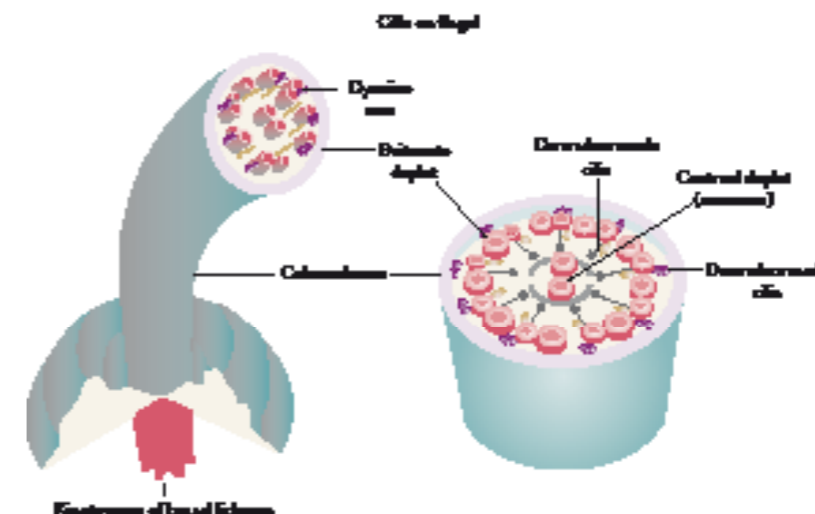
Cilia of trilharen (figuur 4) zijn zeer gespecialiseerde en complexe structuren met **gecoördineerde beweeglijkheid**. Ze komen bijvoorbeeld voor in de luchtwegen, waar ze mucus en stofdeeltjes in de richting van de keelholte (buitenwereld) borstelen, of in de eileider, waar ze een rol spelen in het transport van de eicel naar de uterus (baarmoeder).

Ze zijn ingeplant op een zogenaamd basaal lichaampje aan de apicale pool van de cel. Op de dwarse doorsnede van een trilhaar vindt men negen groepen van perifere fibrillen en twee centrale fibrillen. De centrale fibrillen worden ook wel 'axonema' genoemd.

Elke perifere fibril bestaat uit twee aaneengekitte microtubuli (een duplet). Eén van de microtubuli heeft dertien eenheden in zijn contour (subfibril A), terwijl de tweede (subfibril B) er slechts tien of elf heeft en een deel van de wand ervan gemeenschappelijk is met subfibril A.

In ieder duplet heeft de subfibril A 'zijarmen', die reiken tot aan het duplet ernaast. De centrale microtubuli zijn omgeven door een speciaal gestructureerde mantel, van waaruit 'spaken' in verbinding komen met de subfibril A van ieder duplet. De zijarmen van de subfibrillen A bestaan uit een proteïne met ATP-ase-activiteit, het zogenaamde 'dyneïne'. De hydrolyse van ATP, die de energie levert voor de typische beweging van de cilia (de zogenaamde trilhaarzweepslag) gebeurt dus ter hoogte van de zijarmen (dyneïne). Het mechanisme van de ciliaire beweeglijkheid zou volgens de 'sliding filament'-hypothese verlopen (zie ook het hoofdstuk over spierweefsel).

De 'spaken' zijn verteerbaar door trypsine en blijken nodig voor de structurele samenhang van het axonema. Aan de basis van het cilium vindt men het 'basaal lichaampje' of *kinetosoom*. Het bestaat uit een cilinder met negen tripletten van microtubuli als perifere wand. Distaal is de cilinder gesloten. Proximaal is hij open en vertoont vezelige verlengzels (wortels) in het cytoplasma. Op deze hoogte toont een dwarsdoorsnede een typische radstructuur met een centrale as en negen spaken naar de perifere tripletten. De structuur van een kinetosoom is bijgevolg identiek aan die van een centriool (zie celdeling). Een centriool kan trouwens naar de apicale pool van een cel migreren en er de vorming van een cilium in gang zetten.

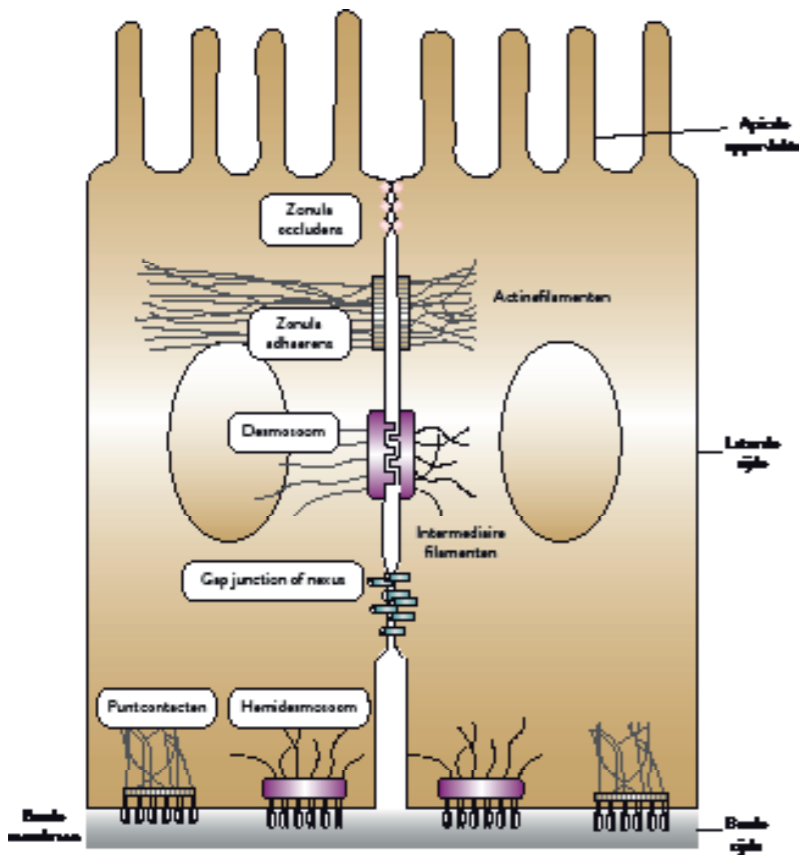


Figuur 4. | Dwarsdoorsnede van een cilium met basaal lichaam (basal body) en axonema (centrale microtubulus)

2.2 AAN DE INTERCELLULAIRE RUIMTE: CELJUNCTIES, JUNCTIO-NELE COMPLEXEN

Epitheelcellen vertonen de hoogst ontwikkelde junctionele complexen, waardoor de cellen in een samenhangend weefselverband aan elkaar vastzitten.

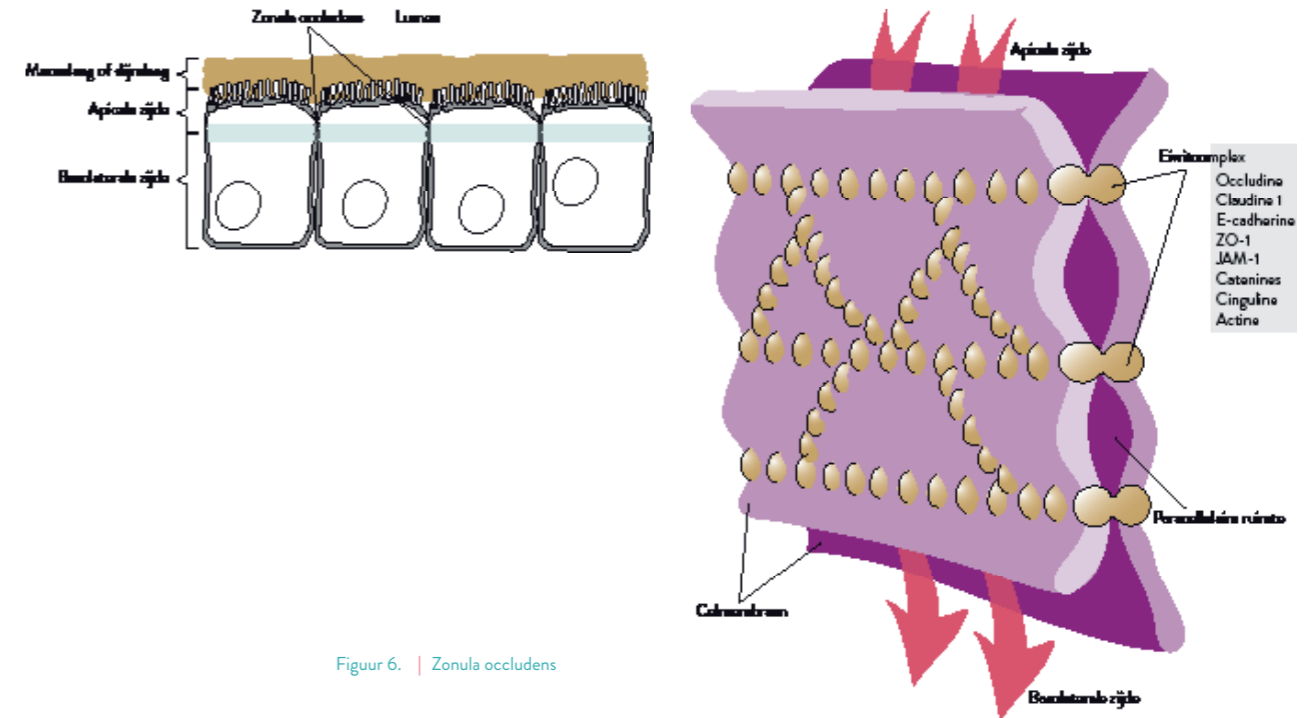
Bij typische epitheelhechtingen onderscheidt men de volgende types van celjunctions: zonula occludens (*tight junction*), zonula adhaerens (*intermediate junction*), macula adhaerens (*desmosome*) en nexus (*gap junction*) (figuur 5).



Figuur 5. | De belangrijkste structuren die een rol spelen bij de samenhang van epitheelcellen (bv. cellen uit darmepitheel)

2.2.1 ZONULA OCCLUDENS (*tight junction*)

De zonula occludens ligt als een gordel rond de cel en zorgt voor een afsluiting van de intercellulaire spleet tegen een lumen (bv. darmlumen, galkanaal). Op een dwarsdoorsnede ziet men dat de intercellulaire spleet op sommige plaatsen gedicht is door puntvormige contacten tussen de buitenbladen van de celmembranen van beide naast elkaar liggende cellen. Dat betekent dat ter hoogte van de zonula occludens de integrale proteïnen van de celmembranen (globulaire eiwitten) van een speciale soort zijn en tot aaneensluitende richels of kammen aaneengekit zijn. Recente studies hebben een indrukwekkende plasticiteit (aanbouw en afbraak) van deze occluderende richels aan het licht gebracht, wat te danken is aan de intramembraanuze verplaatsbaarheid van globulaire proteïnen in de vloeibare lipidenlaag van de celmembranen. Tegenwoordig is eveneens bekend dat de *tight junctions* uit een sterk ontwikkeld en diepreikend netwerk van richels bestaan, uit 'tight' of 'dichte' epithelen (bv. urineblaas), terwijl het richelnetwerk veel schaarser en minder aaneensluitend gevormd is in zogenaamde 'leaky' of 'lekkende' epithelen (bv. bijniertubuluscellen). Onder bepaalde omstandigheden lijkt het dat de occluderende junctions van bepaalde epithelen zich kunnen omvormen van het 'dichte' naar het 'lekkende' type.



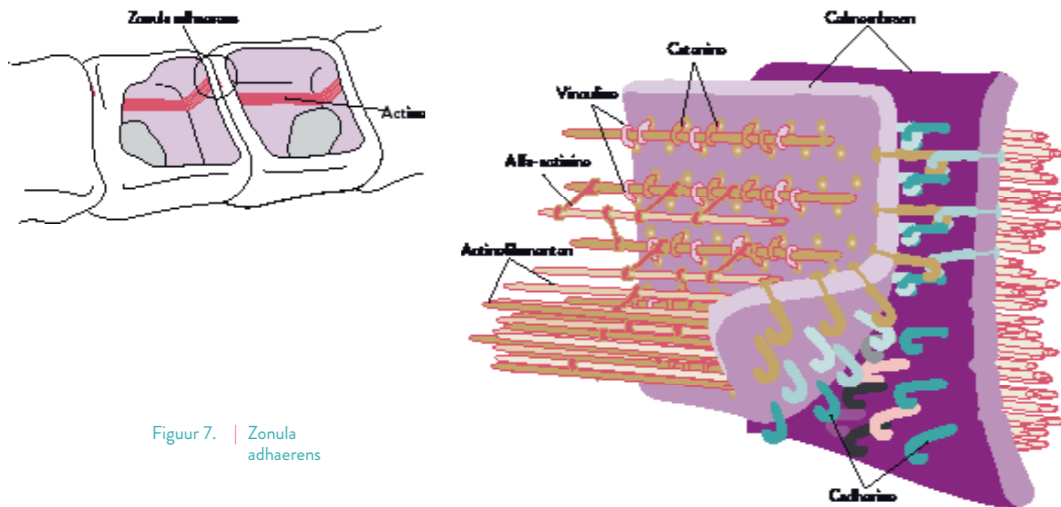
Figuur 6. | Zonula occludens

2.2.2 ZONULA ADHAERENS (intermediate junction)

De zonula adhaerens ligt opnieuw als een gordel rond de cel. Op een dwarsdoorsnede verschijnt zij als een gespecialiseerde membraanzone waarbij de celmembranen van de twee naast elkaar liggende cellen strikt parallel verlopen met een intercellulaire spleet van 150-250 Å (Ångstrom, een eenheid van lengte, die gelijk is aan 10⁻¹⁰ meter) breed; gevuld met een fijn filamenteus materiaal dat iets dener is dan in niet-junctionele intercellulaire ruimten.

Aan de cytoplasmatische zijde van het junctionele membraansegment vindt men een dikke laag van ineengevlochten microfilamenten van ongeveer 70 Å (contractiel actine), die in verband staan met het microfilamenteus vlechtwerk aan het apicaal gelokaliseerd terminaal web (zie figuur 7). **Zonulae adhaerentes spelen een rol in de intercellulaire transmissie van actieve, intern voortgebrachte spanningen tussen de cellen van een weefsel. Zij maken dus reproduceerbare contracties en relaxaties van een samenhangend weefsel over.**

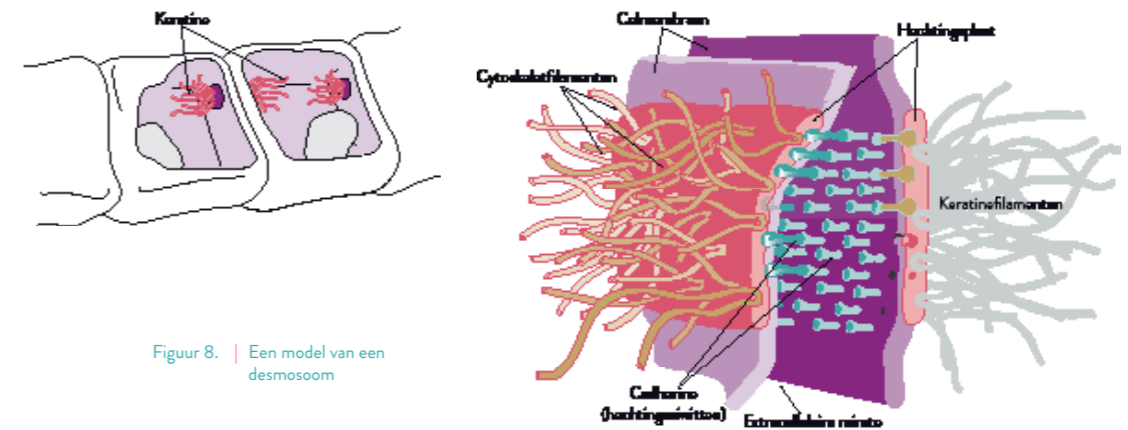
De spiercellen van het myocard (hartspierweefsel) zijn aaneengehecht met *fasciae adhaerentes* (geen gordels, maar vlakken van het beschreven hechttype).



Figuur 7. | Zonula adhaerens

2.2.3 MACULA ADHAERENS (desmosoom)

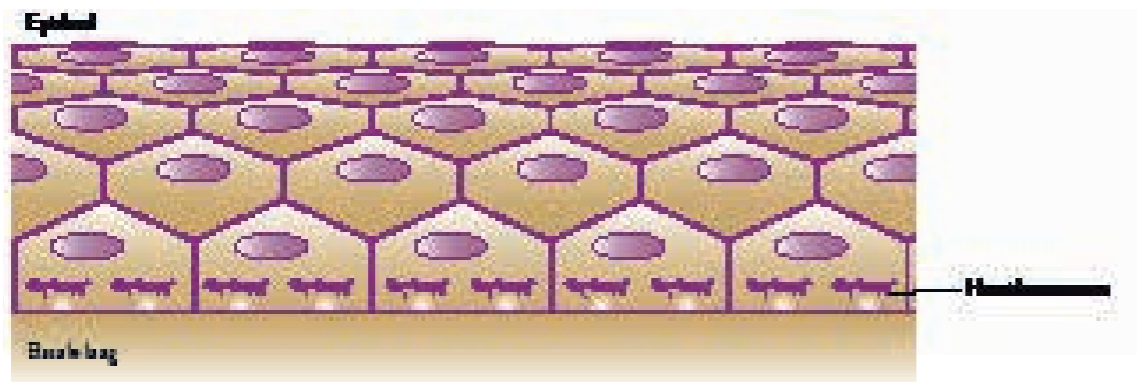
De macula adhaerens is een schijfvormige membraanzone van 0,2 tot 0,5 micrometer diameter. De structuur is overigens vrij analoog aan die van de zonula adhaerens: de twee celmembranen blijven gescheiden, lopen strikt parallel, met behoud van een intercellulaire spleet van 220 tot 300 Å (iets breder dan in de zonula), die gevuld is met een filamenteus materiaal van glycoproteïnen (intercellair cement). Dat cement vormt soms een centrale, dense schijf in het midden van de spleet, met eventueel dwarsbruggen naar de celmembranen. Vlak tegen het cytoplasmatische blad van de junctionele membraanzone vindt men een sterk elektronendense plaat waar cytoplasmatische microfilamenten met een haarspeldbocht doorheen lopen. Die microfilamenten (diameter ± 100 Å) beantwoorden aan niet-contractiele tonofilamenten (steunfunctie).



Figuur 8. | Een model van een desmosoom

2.2.4 HEMIDESMOSOMEN

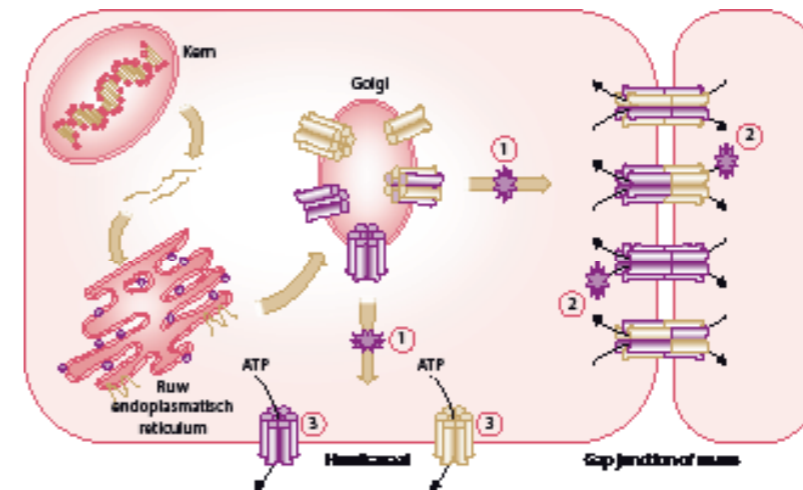
Hemidesmosomen zijn letterlijk halve desmosomen en komen voor aan de basale zijde waar epitheelcellen op onderliggend bindweefsel rusten. De functie van de hemidesmosomen is: dienen als knopvormige connectoren tussen het cytoskelet (*het cytoskelet bestaat uit verschillende soorten eiwitten in cellen, die samen zorgen voor stevigheid, vorm en beweeglijkheid*) van aangrenzende cellen en de lamina basalis (basale membraan). Ze verspreiden op die manier de mechanische kracht die op één cel uitgeoefend wordt over het hele weefsel op een passieve wijze.



Figuur 9. | Hemidesmosoom (epidermis)

2.2.5 NEXUS (gap junction)

Deze junctie wordt 'gap junction' genoemd omdat op een dwarsdoorsnede een smalle intercellulaire spleet van 20 Å behouden blijft. In die smalle gap zijn echter naderhand substructuren ontdekt.



Figuur 10. | Nexus of gap junction (met ook hemichannels)

Momenteel stelt men het zo voor dat ter hoogte van de nexus speciale 'partikels' in de membraan ingebouwd zijn die de volledige dikte van de dubbele lipidenlaag beslaan en er zelfs ietwat uitsteken, en ter hoogte van de intercellulaire spleet in contact komen met een corresponderend 'partikel' in de celmembraan van de aangrenzende cel. In het centrum van het partikel loopt een hydrofiel kanaaltje ($\pm 15 \text{ \AA}$) loodrecht op het vlak van de membraan, dat op die manier een directe communicatiebuis vormt tussen het cytoplasma van beide aangrenzende cellen en toch perfect van het extracellulaire milieu afgesloten is.

De functie van de nexus is een functionele koppeling van cellen voor intercellulaire communicatie. Door het kanaaltje van de 'gap junction' kunnen zeer snel micromoleculen (o.a. ionen) uitgewisseld worden. Dat verklaart de lage elektrische weerstand.

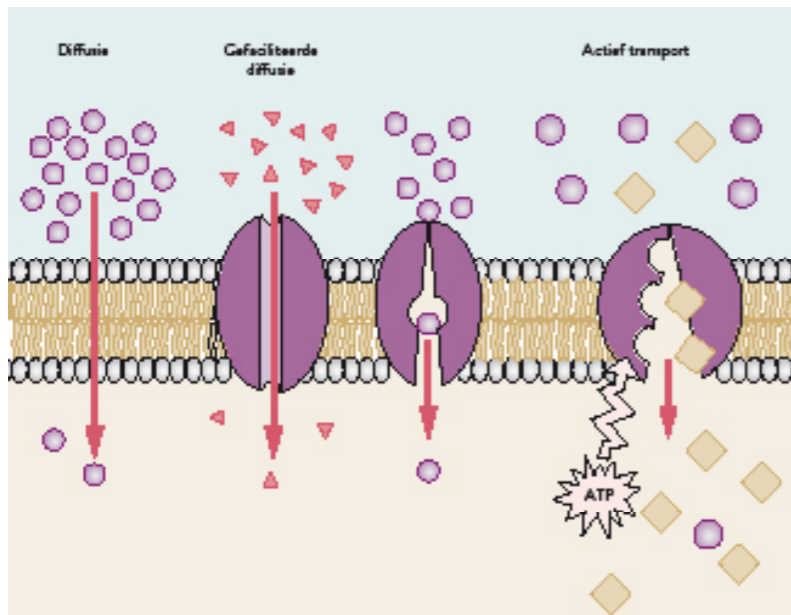
3. TRANSPORT DOOR DE CELMEMBRAAN

Moleculen kunnen op verschillende wijzen door de celmembraan dringen.

3.1 DIFFUSIE

Sommige moleculen kunnen door de celmembraan via **passieve diffusie**. Dat kan enkel op basis van de concentratie en/of de elektrische gradiënt. De permeabiliteit van de celmembraan voor een molecule via passieve diffusie is afhankelijk van de grootte, de lading en de vetoplosbaarheid van de molecule.

Bijvoorbeeld: O₂ en N₂ zijn kleine, ongeladen en apolaire moleculen en daarom goed doorlaatbaar; glucosemoleculen zijn groter en bijgevolg beperkter doorlaatbaar via een trage diffusie.



Figuur 11. | Voorstelling van diffusie, gefaciliteerd transport en actief transport

3.2 DE ROL VAN TRANSPORTEIWIJEN

Niet- of weinig permeabele stoffen kunnen toch door de celmembraan geraken via gespecialiseerde mechanismen/eiwitmoleculen. Verschillende soorten cellen hebben verschillende aantallen en soorten eiwitmoleculen.

Van minstens enkele van deze proteïnen denkt men dat ze werken als transporteiwitten, ook wel 'permeasen' genoemd. Aangezien de permeabiliteit per type cel kan verschillen, moet elk type zijn eigen membraanpermeasen bezitten. Men neemt aan dat elke permease zijn activiteitscentrum naar buiten gericht heeft en daarmee moleculen voor verder transport bindt. Na het vormen van een permeasesubstraatcomplex ondergaat het transporteiwit na binding een vormverandering, waardoor het substraat verschuift van het centrum aan de 'ingang' van de membraan naar een tweede activiteitscentrum bij de 'uitgang'.

Er bestaan twee types van transport.

- **TYPE I (GEFACILITEERD TRANSPORT)**

Hierdoor versnelt het transporteiwit alleen maar de verplaatsing van een deeltje door de penetratie van de membraan te vergemakkelijken, maar de richting van de verplaatsing hangt af van de bestaande concentratiegradiënt. Er is hiervoor geen extra energie van buitenaf nodig, waardoor dit een passieve vorm van transport is.

- **TYPE II (ACTIEF TRANSPORT)**

Er is sprake van actief transport als tegen een concentratiegradiënt in gewerkt wordt, met andere woorden van een plaats met een lage concentratie naar een plaats met een hoge concentratie. Dit is echter alleen mogelijk als de cel energie vrijmaakt (energie-eisend). Deze transporteiwitten worden daarom ook ATP-asen genoemd, omdat ze de energie halen uit de afbraak van ATP.

Zo onderhouden vele cellen een actief transport om in de cel een lagere Na⁺-concentratie te handhaven dan erbuiten. Doordat de membraan enigszins permeabel is voor natrium, krijgt de cel door passieve diffusie natrium binnen, dat weer even snel actief door de cel teruggepompt wordt.

Er bestaan verschillende soorten transporteiwitten:

- **UNIPTS:** transport van één substantie;
- **SYMPTS:** transport van meerdere substanties in dezelfde richting (bv. Na⁺/glucose- cotransport in de darmmucosa of niertubulus);
- **ANTIPTS:** uitwisseling van substanties tussen het intracellulaire en het extracellulaire milieu (bv. Na⁺/K⁺-ATP-ase).