

Cytologie & histologie

CYTOLOGIE & HISTOLOGIE

Patrick Calders

BEKNOPTE INHOUD

DEEL 1 CYTOLOGIE

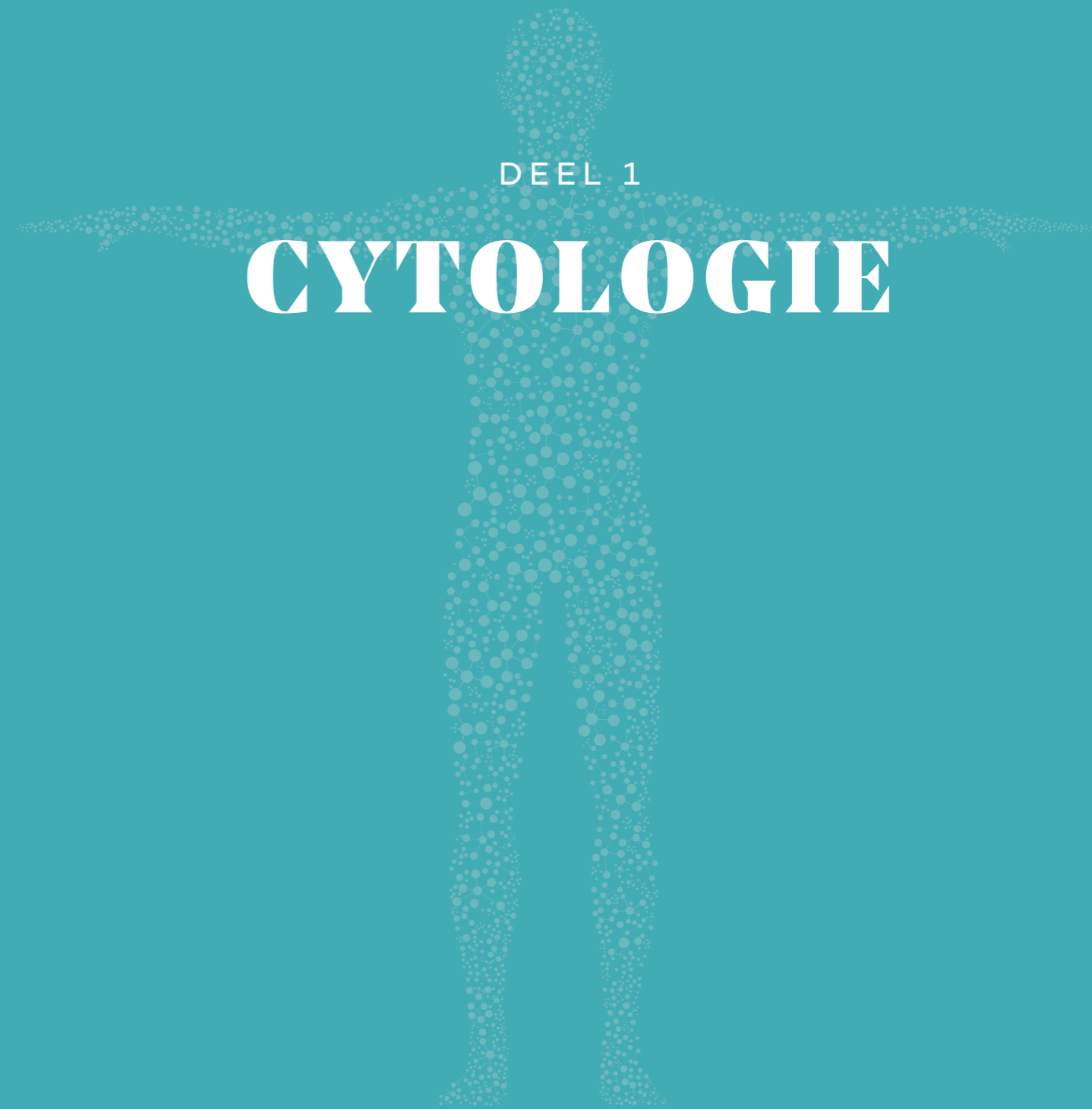
INLEIDING		14
HOOFDSTUK I	CELMEMBRAAN	16
HOOFDSTUK II	DE CYTOPLASMATISCHE ORGANELLEN	52
HOOFDSTUK III	DE CELKERN	78
HOOFDSTUK IV	DE CEL GESTUURD VANUIT DE KERN: DE EIWITSYNTHESE	86
HOOFDSTUK V	ENERGETISCHE OMZETTINGEN IN DE CEL	104
HOOFDSTUK VI	CELGROEI EN CELDELING	120
HOOFDSTUK VII	EMBRYOLOGIE	138
HOOFDSTUK VIII	GENETICA	158

DEEL 2 HISTOLOGIE

HOOFDSTUK I	EPITHEEL	198
HOOFDSTUK II	BINDWEEFSEL	218
HOOFDSTUK III	KRAAKBEEN	244
HOOFDSTUK IV	BEEN	252
HOOFDSTUK V	VETWEEFSEL	272
HOOFDSTUK VI	SPIERWEEFSEL	280
HOOFDSTUK VII	HET ZENUWWEEFSEL	298

DEEL 1

CYTOLOGIE



INHOUD DEEL 1 - CYTOLOGIE

INLEIDING	14
1. CELAFMETINGEN	14
2. CELVORM	15
3. CELBOUW	15
HOOFDSTUK I CELMEMBRAAN	16
1. STRUCTUUR	16
1.1 Lipiden	16
1.2 Eiwitten	16
1.3 De glycocalyx	17
2. SPECIALE VORMEN VAN DE CELMEMBRAAN	19
2.1 Aan de extracellulaire ruimte: microvilli en cilia	19
2.1.1 Microvilli	19
2.1.2 Cilia en flagella	20
2.2 Aan de intercellulaire ruimte: celjuncties, junctionele complexen	22
2.2.1 Zonula occludens (tight junction)	23
2.2.2 Zonula adhaerens (intermediate junction)	24
2.2.3 Macula adhaerens (desmosoom)	25
2.2.4 Hemidesmosomen	26
2.2.5 Nexus (gap junction)	27
3. TRANSPORT DOOR DE CELMEMBRAAN	28
3.1 Diffusie	28
3.2 De rol van transporteiwitten	28
3.3 Endocytose en exocytose	30
3.3.1 Endocytose	30
3.3.2 Exocytose	31
3.4 Osmose	32
3.4.1 Hypertoon	32
3.4.2 Isotoon	33
3.4.3 Hypotoon	33

4. MEMBRAANPOTENTIALAAL	34
4.1 Rustmembraanpotentialiaal	34
4.2 De actiepotentialiaal	35
4.2.1 Fasen	35
4.2.2 Kenmerken van de actiepotentialiaal	38
4.2.3 Ontstaan van de actiepotentialiaal	40
4.2.4 Effect van een actiepotentialiaal op de celfunctie	41
4.3 Potentiaalberekeningen	41
4.3.1 Berekenen van de verschillende evenwichtspotentialen in een levende cel	41
4.3.2 Berekenen van de rustmembraanpotentialiaal in een levende cel	44
5. INTERCELLULAIRE COMMUNICATIE	45
5.1 Structuur van receptoren	50
5.2 Hormoon-receptorbinding en interacties met DNA	50
HOOFDSTUK II DE CYTOPLASMATISCHE ORGANELLEN	52
1. HET ENDOPLASMATISCH RETICULUM	52
1.1 Ruw endoplasmatisch reticulum (RER)	52
1.2 Glad endoplasmatisch reticulum (GER)	53
1.3 Ribosomen en polysomen	55
1.4 Annulate lamellae	57
1.5 Sarcoplasmatisch reticulum	58
2. HET GOLGI-APPARAAT	60
2.1 Structuur	60
2.2 Functie van het Golgi-apparaat	62
3. MITOCHONDRIËN	63
3.1 Structuur	63
3.2 Functie	63
4. CYTOSOMEN	68
4.1 Lysosomen	68
4.1.1 Primaire lysosomen	68
4.1.2 Secundaire lysosomen	68
4.2 Peroxysomen	70
5. MICROTUBULI	70
5.1 Bouw	70
5.2 Voorkomen	70
5.3 Rol	71

6.	FILAMENTEN EN FIBRILLEN	72
6.1	Bouw	72
6.2	Voorkomen	72
6.3	Rol	72
7.	CENTROSOOM EN CENTRIOLEN	73
7.1	Bouw	73
7.2	Voorkomen	73
7.3	Rol	74
8.	PIGMENTKORRELS	75
8.1	Lipofuscines	75
8.2	Melanines	75
8.3	Hemoglobino gene pigmenten	76
9.	GLYCOGEEN	76
10.	VETTEN	76
HOOFDSTUK III DE CELKERN		78
1.	DE KERNENVELOPPE	78
2.	HET KERNCHROMATINE	79
3.	DE NUCLEOLUS	80
4.	EXTRACHROMOSOMAAL DNA	81
4.1	Organellen in het cytoplasma	81
4.2	Plasmiden en recombinant-DNA	81
HOOFDSTUK IV DE CEL GESTUURD VANUIT DE KERN: DE EIWITSYNTHESE		86
1.	DE STRUCTUUR VAN EEN GEN	86
2.	DE HYPOTHESE VAN ÉÉN GEN/ÉÉN POLYPEPTIDE	89

3.	DE SYNTHESE VAN EIWITTEN	90
3.1	Transcriptie van DNA en RNA	90
3.2	Eiwitsynthese op de ribosomen	96
3.3	De genetische code	97
3.4	De translatie met tRNA	98
3.5	Het afbakenen van de code	100
3.6	Het model in zijn geheel	101
3.7	MiRNA en SiRNA	103
HOOFDSTUK V ENERGETISCHE OMZETTINGEN IN DE CEL		104
1.	INLEIDING	104
2.	ANAEROBE DISSIMILATIE	105
2.1	Systeem I: het creatinefosfaatsysteem	105
2.2	Systeem II: het lactisch-anaerobe systeem	105
3.	AEROBE DISSIMILATIE	112
3.1	Een afbraak in fasen	112
3.1.1	Fase II: decarboxylering	112
3.1.2	Fase III: citroenzuurcyclus	113
3.1.3	Fase IV: overdracht van elektronen aan zuurstof	113
3.2	De energievoorziening in het algemeen	117
4.	DE ENERGIEVOORZIENING VAN VETTEN EN EIWITTEN	118
5.	DE MITOCHONDRIËN ALS ENERGIECENTRALE	119
HOOFDSTUK VI CELGROEI EN CELDELING		120
1.	INLEIDING	120
2.	DE CELCYCLUS	120
2.1	De G1-periode of eerste groeiperiode	121
2.2	De S-periode of syntheseperiode	121
2.3	De G2-periode of tweede groeiperiode	124
2.4	M-fase of de eigenlijke celdelingsfase	125
2.4.1	Mitose of vermenigvuldigingsdeling	125
2.4.2	Meiose of reductiedeling	128
2.4.3	Verschillen tussen mitose en meiose I	134

HOOFDSTUK VII EMBRYOLOGIE 138

1. BEVRUCHTING	138
1.1 Fase I: penetratie van de corona radiata	138
1.2 Fase II: penetratie van de zona pellucida	139
1.3 Fase III: fusie van de celmembranen van de oöcyt en het spermatozoön	139
2. EMBRYONALE ONTWIKKELING	141
2.1 De eerste klievingen	141
2.2 De latere embryonale stadia	146
2.2.1 Postembryonale ontwikkeling	147
2.2.2 Veroudering en dood	148
2.3 Apoptose en necrose	149
3. NA DE GEBOORTE	152
3.1 Differentiatie	153
3.1.1 De klievingen	154
3.1.2 Weefselinteracties	155
3.1.3 Organisatoren en inductiestoffen	155
3.1.4 Hormonen	156
3.2 Dedifferentiatie	157

HOOFDSTUK VIII GENETICA 158

1. INLEIDING	158
2. MONOHYBRIDE OVERERVING	158
2.1 De experimenten van Mendel	158
2.2 Conclusies	160
2.3 Hedendaagse inzichten	160
3. DIHYBRIDE EN TRIHYBRIDE OVERERVING	164
3.1 De verdeling over de nakomelingen	164
3.2 Dihybride kruising	165
3.3 Trihybride kruising	166
4. INTERACTIES TUSSEN GENEN	166
5. POLYMORFISME	168
5.1 Hemoglobine	168
5.2 Bloedgroepen	169

6. COMPLICERENDE FACTOREN	170
7. ERFELIJKHEID EN MILIEU	172
8. GENETISCHE VARIANTIE EN MILIEUMATIGE VARIANTIE	173
9. VERANDERINGEN IN DE GENEN	174
10. VERANDERINGEN IN DE CHROMOSOMEN	178
10.1 Structurele veranderingen	178
10.2 Veranderingen in aantal	179
11. 'GESLACHTSGEBONDEN' ERFELIJKHEID	180
12. GESLACHTSBEPALING	181
13. HETEROSOMALE EIGENSCHAPPEN	184
14. KOPPELING VAN GENEN	184
14.1 Op chromosomaal niveau	184
14.2 Chromosoomkaarten	186

INLEIDING

1. CELAFMETINGEN

Cellen hebben meestal **microscopische afmetingen**. Bij zoogdieren schommelen de cellulaire afmetingen doorgaans tussen zeven en veertig micrometer. Sommige kunnen echter zeer groot zijn, zoals de eicellen van eierleggende dieren. Hun uitzonderlijke grootte is dan meestal te wijten aan een opstapeling van reservestoffen. Zo is een kippenei niets anders dan één grote eicel. Andere zijn in bepaalde opzichten klein, maar uiterst lang, bijvoorbeeld zenuwcellen die lengten bereiken van meer dan één meter.

De grootte van een cel hangt af van twee factoren:

1. het functioneren van een cel hangt af van de verhouding **oppervlakte/volume**. Een cel heeft uit zijn omgeving zuurstof en voedingsstoffen nodig en die moeten via het celoppervlak. Als een cel in grootte toeneemt, stijgt het volume sterker dan het oppervlak: als de straal van de cel toeneemt, neemt het oppervlak tot de tweede macht toe, maar het volume tot de derde macht;
2. de mate waarin de kern als **controlecentrum** de rest van de cel kan dirigeren. Zodra een cel in grootte toeneemt, komen steeds meer onderdelen verder van het controlecentrum af te liggen, waardoor een juiste coördinatie steeds moeilijker wordt. Hierbij moet ook de activiteit van de cel in rekening gebracht worden. Hoe minder actief de cel (m.a.w. hoe lager het **metabolisme** van de cel), hoe groter de afmetingen.

Het celvolume is echter wel onafhankelijk van de afmetingen van het individu. Zo hebben bijvoorbeeld de levercellen van een muis en van een rund ongeveer dezelfde afmetingen. Dat brengt met zich mee dat het verschil in orgaangrootte tussen de muis en het rund *niet* te wijten is aan het *celvolume*, maar *wel* aan het *aantal* cellen.

2. CELVORM

De vorm van een cel kan **wisselend of constant** zijn. Bij sommige *vrije cellen*, zoals de witte bloedcellen, is de vorm zeer veranderlijk en afhankelijk van talrijke externe factoren. Zo moeten de bloedcellen door de ‘kleine openingen’ van de bloedbaan gaan om een infectiehaard te bereiken. Dat brengt met zich mee dat de cel een sterk wisselende vorm moet hebben om deze beweeglijkheid te kunnen verwezenlijken. Bij andere vrije cellen, zoals de zaadcellen, is de celvorm constant. Zij hebben echter een flagel (staart) om de beweeglijkheid te realiseren.

De vorm van *vaste cellen* van een meercellig organisme is daarentegen weinig veranderlijk. Die wordt hoofdzakelijk bepaald door de functionele differentiatie en door de invloed van de omgevende cellen. Zo hebben bijvoorbeeld epitheelcellen, bindweefselcellen en spiercellen een totaal andere vorm.

3. CELBOUW

In de cel kunnen we drie grote gebieden onderscheiden: (1) de celmembraan, (2) het cytoplasma met zijn verschillende celorganellen en (3) de kern. In het hiernavolgende deel wordt dieper op deze drie gebieden ingegaan.

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.

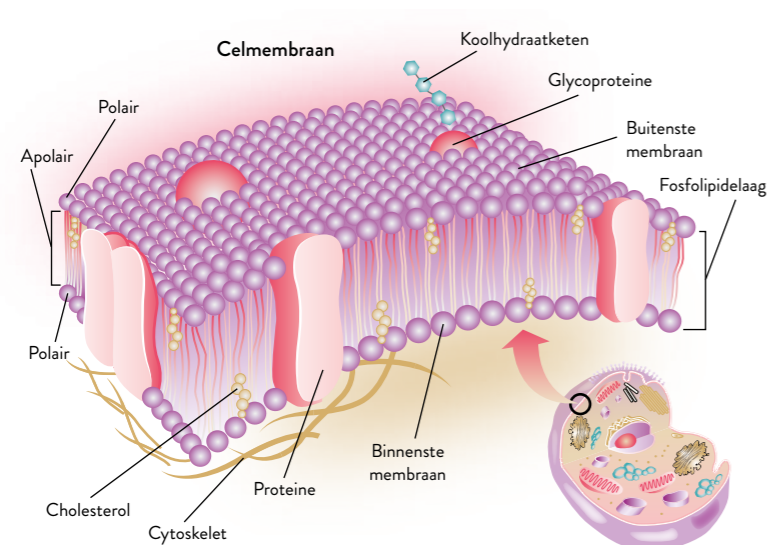
1.3 DE GLYCOCALYX

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

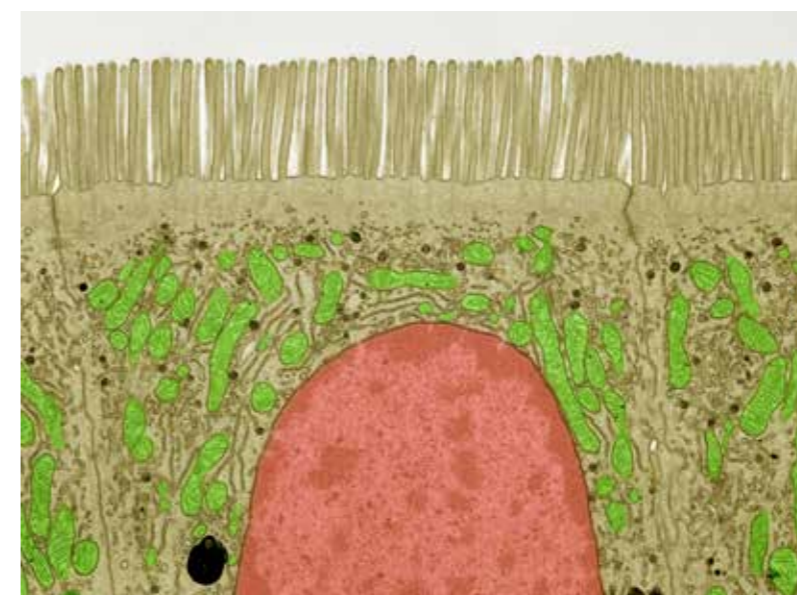
2. SPECIALE VORMEN VAN DE CELMEMBRAAN

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

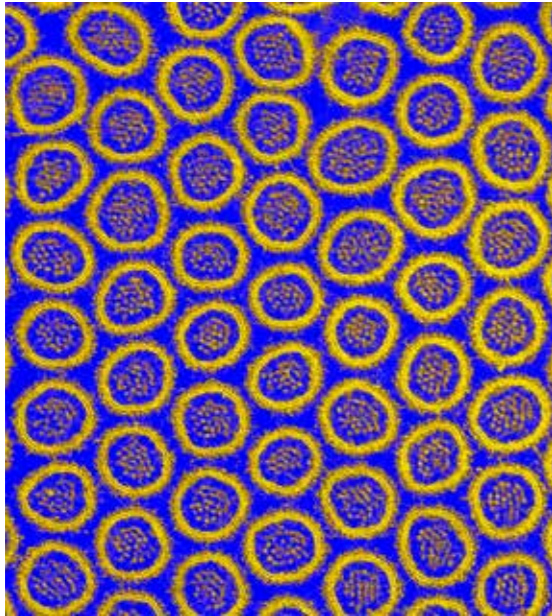
2.1 AAN DE EXTRACELLULAIRE RUIMTE: MICROVILLI EN CILIA

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 (nietubuliscellen) 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

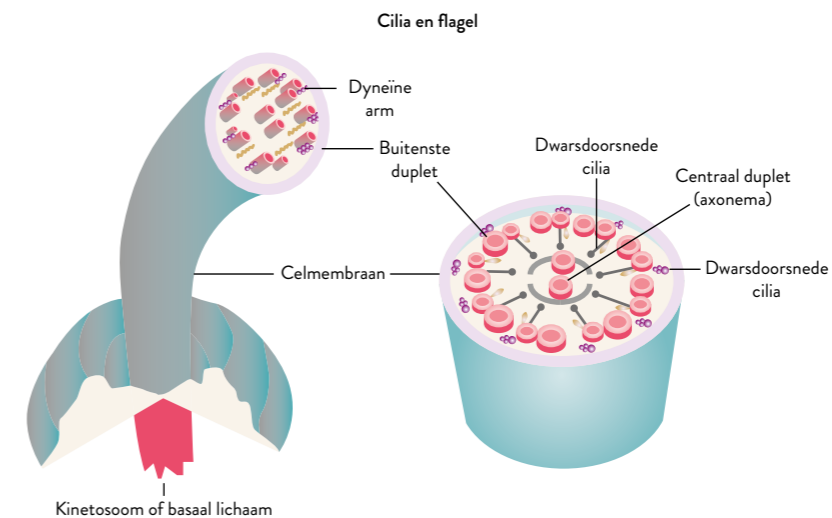
Cilia of trilharen (figuur 4) zijn zeer gespecialiseerde en complexe structuren met **gecoördineerde beweeglijkheid**. Ze komen bijvoorbeeld voor in de luchtwegen, waar ze mucus en stofdeeltjes in de richting van de keelholte (buitenwereld) borstelen, of in de eileider, waar ze een rol spelen in het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

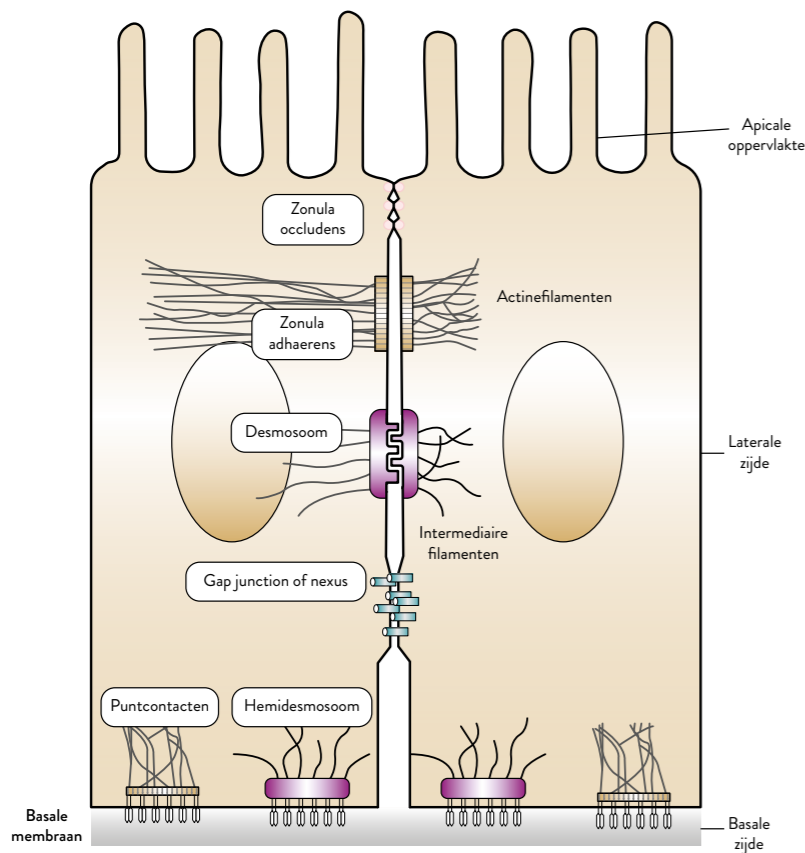


Figuur 4. | Dwarsdoorsnede van een cilium met basaal lichaam (basal body) en axonema (centrale microtubulus)

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.

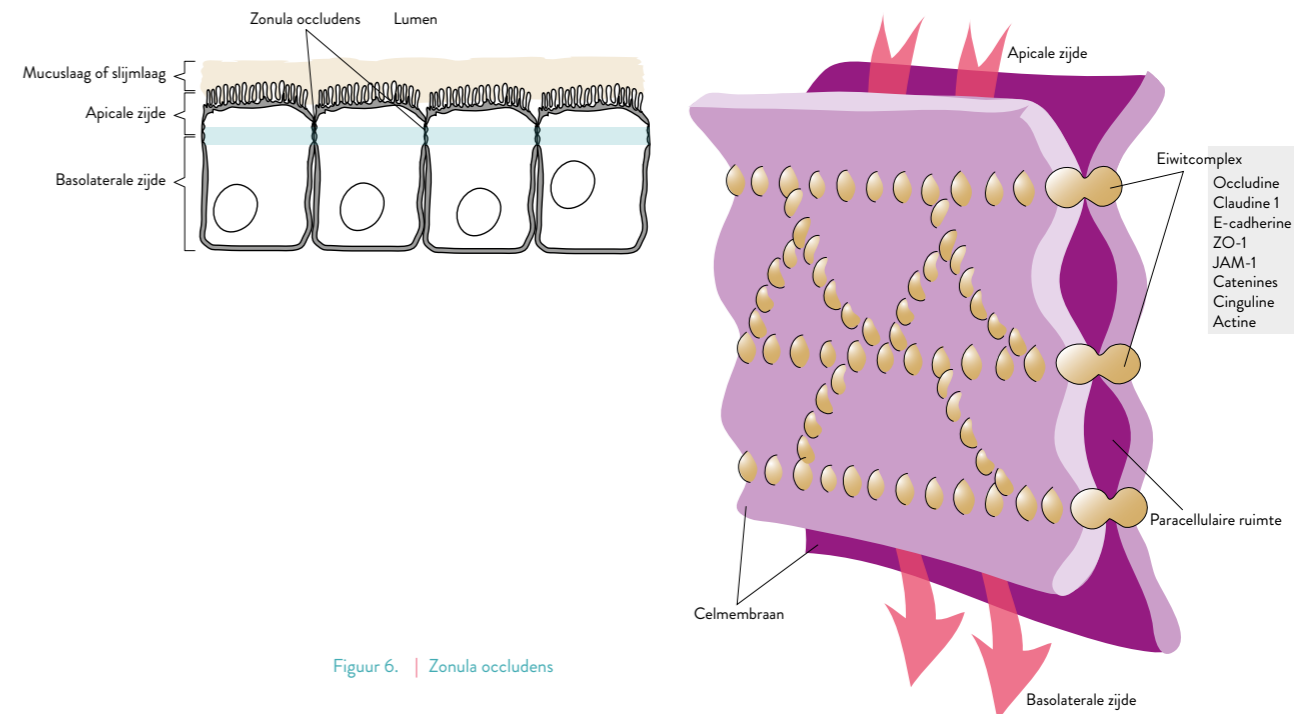
Bij typische epitheelhechtingen onderscheidt men de volgende types van celjunctions: zonula occludens (*tight junction*), zonula adhaerens (*intermediate junction*), macula adhaerens (*desmosome*) en nexus (*gap junction*) (figuur 5).



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. bijnier tubuluscellen). Onder bepaalde omstandigheden lijkt het dat de occluderende junctions van bepaalde epithelen zich kunnen omvormen van het 'dichte' naar het 'lekkende' type.



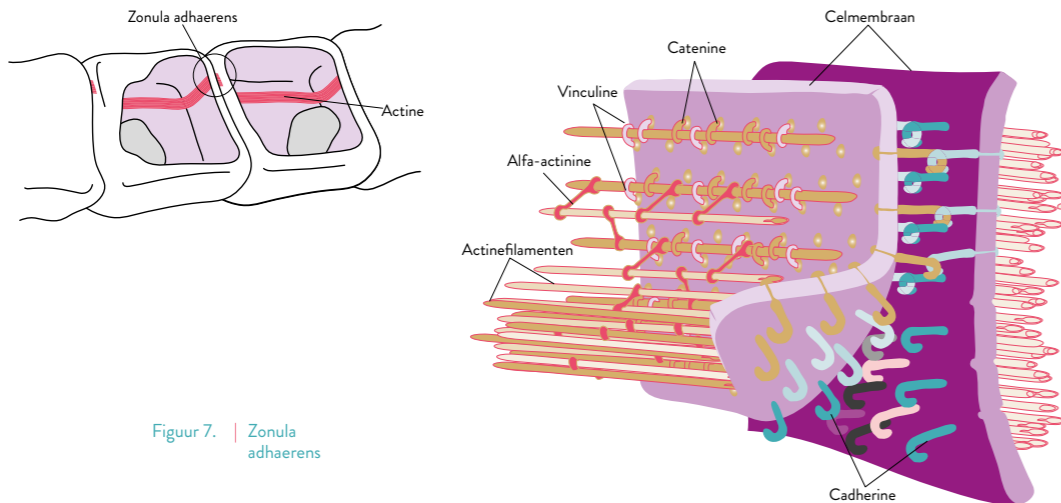
Figuur 6. | Zonula occludens

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.**

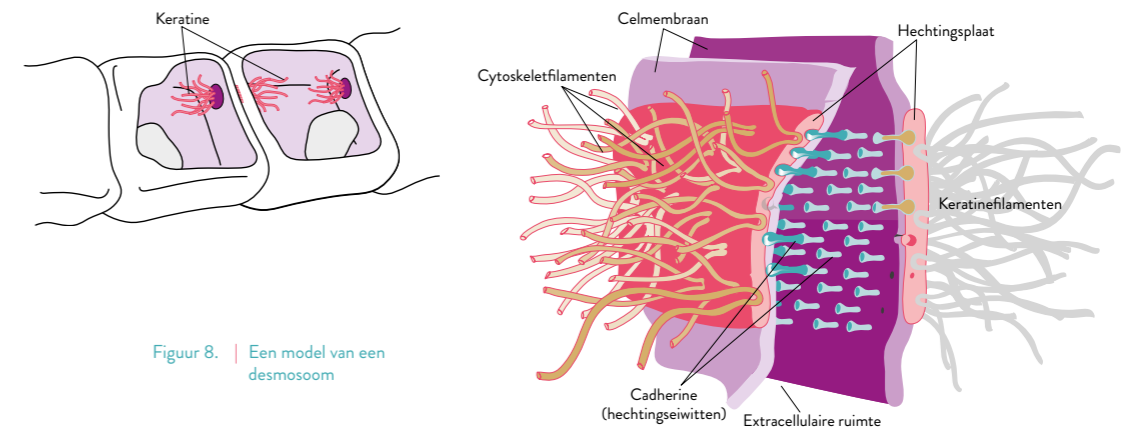
De spiercellen van het myocard (hartspierweefsel) zijn aaneengehecht met *fasciae adhaerentes* (geen gordels, maar vlakken van het beschreven hechtstypen).



Figuur 7. | Zonula adhaerens

2.2.3 MACULA ADHAERENS (desmosoom)

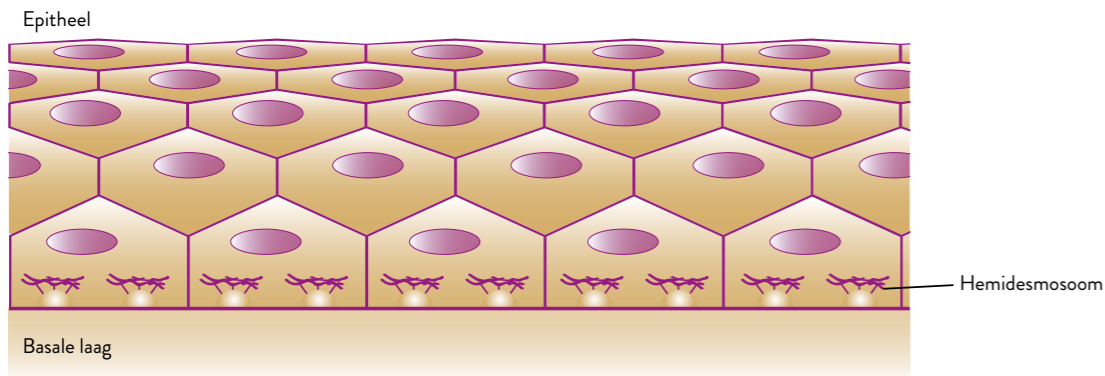
De macula adhaerens is een schijfvormige membraanzone van 0,2 tot 0,5 micrometer diameter. De structuur is overigens vrij analoog aan die van de zonula adhaerens: de twee celmembranen blijven gescheiden, lopen strikt parallel, met behoud van een intercellulaire spleet van 220 tot 300 Å (iets breder dan in de zonula), die gevuld is met een filamenteus materiaal van glycoproteïnen (intercelluair 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

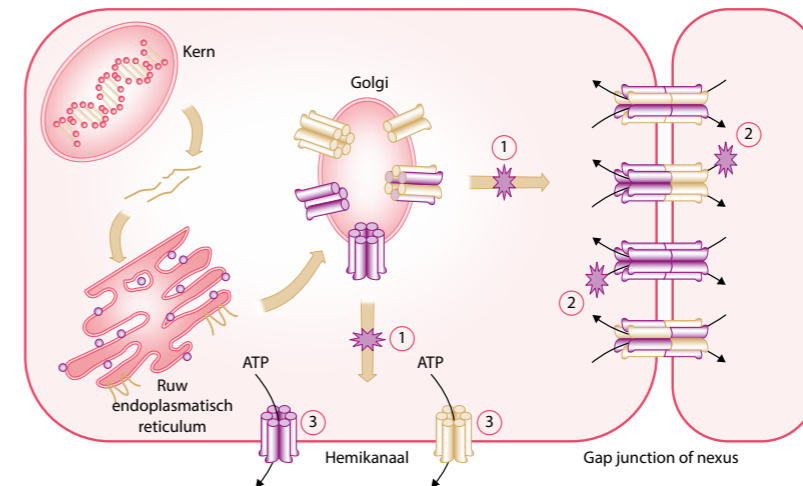
Hemidesmosomen zijn letterlijk halve desmosomen en komen voor aan de basale zijde waar epitheelcellen op onderliggend bindweefsel rusten. De functie van de hemidesmosomen is: dienen als knopvormige connectoren tussen het cytoskelet (*het cytoskelet bestaat uit verschillende soorten eiwitten in cellen, 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.

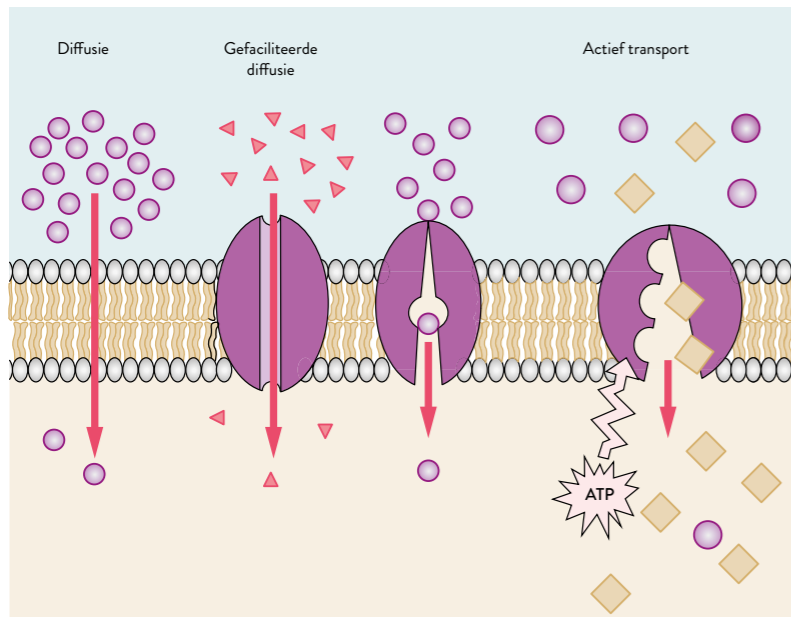
3. TRANSPORT DOOR DE CELMEMBRAAN

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).

3.3 ENDOCYTOSE EN EXOCYTOSE

Grote moleculen kunnen de cel binnen- of buitentreden zonder door de celmembraan heen te dringen.

3.3.1 ENDOCYTOSE

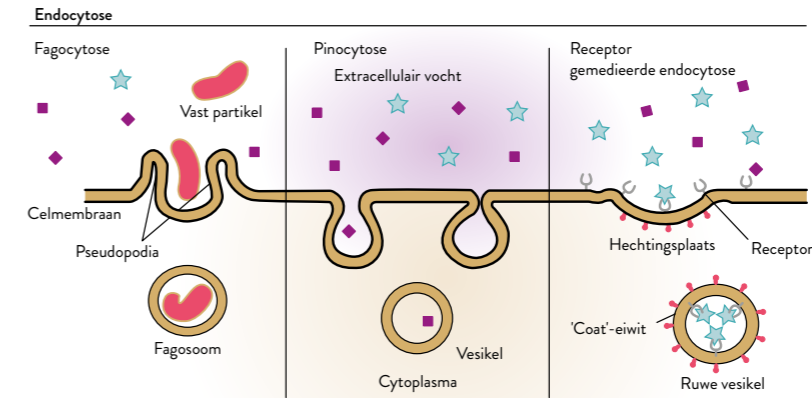
De celmembraan invagineert en omsluit de op te nemen molecule. Na het sluiten van de invaginatie wordt de molecule omgeven door een membraan. Zo ontstaat een vesikel. Er zijn twee types:

1. **FAGOCYTOSE:** betreft het grotere partikels die opgenomen worden door het endocytoseproces, dan spreken we van fagocytose. Gewoonlijk vormt de cel hierbij uitsteeksels, **pseudopodia** genaamd, die dit materiaal omsluiten en zo een vesikel vormen. Deze vesikel wordt nu een fagosoom genoemd;
2. **PINOCYTOSE:** worden er vloeistoffen of kleinere deeltjes omsloten, dan heet het proces pinocytose. Men maakt hier een onderscheid tussen **macropinocytose**, een proces dat analoog verloopt met de fagocytose, en **micropinocytose**, waarbij een vloeistof opgenomen wordt in minuscule invaginaties van de celmembraan.

Men onderscheidt twee mechanismen van pinocytose, nl. de 'vloeibare-fase-pinocytose' en de 'absorptiepinocytose':

- de 'vloeibare-fase-pinocytose' is een **niet-selectief** proces. De opgeloste stof wordt in functie van de concentratie ervan samen met het oplosmiddel opgenomen. Het stukje plasmamembraan dat bij dit proces betrokken is, is morfologisch niet gespecialiseerd. De vesikel die hier ontstaat, wordt een '*smooth concourted vesicle*' genoemd;
- bij de 'absorptiepinocytose' daarentegen zijn de vesiculaire invaginaties (*coated vesikels*) aan hun cytoplasmatisch oppervlak 'gecoat' met fijne op haartjes gelijkende projecties en aan het lumenoppervlak met een dunne, lokale glycocalyx. De aard en de concentratie van het opgenomen materiaal zijn afhankelijk van het aantal en de affiniteit van de bindingsplaatsen ter hoogte van de gespecialiseerde stukjes membraan die de vesiculae zullen vormen. Dit is een **selectief** proces.

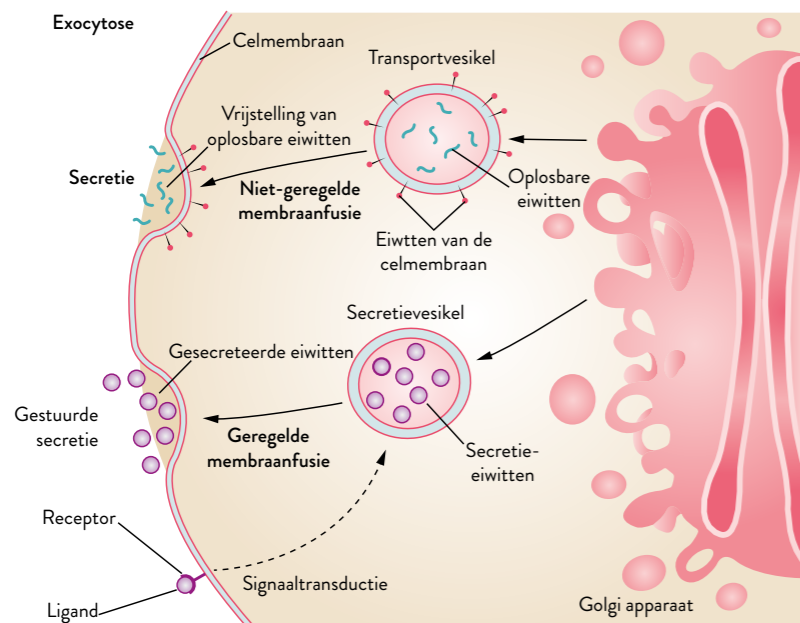
Materiaal dat in deze vesikels aanwezig is, is eigenlijk nog steeds niet toegetreden tot het intracellulaire milieu. Vaak wordt het in de blaasjes dan ook eerst bewerkt door enzymen die afkomstig zijn van lysosomen (zie verder), waarna de kleine bestanddelen gemakkelijker de blaasjesmembraan kunnen passeren.



Figuur 12. | Fagocytose; vloeibare-fase-pinocytose met kanaalvorming en absorptiepinocytose

3.3.2 EXOCYTOSE

Het omgekeerde van endocytose is exocytose: materiaal gaat in vesikels naar de rand van de cel, waar de blaasjesmembraan fuseert met de celmembraan, openspringt en vervolgens zijn materiaal afgeeft. Op die manier komt er veel afscheidingsmateriaal uit de cellen vrij: zo geven alveolaircellen hun eigen hormoonproduct insuline af dankzij exocytose. De cel kan bovendien op deze manier afvalproducten uitscheiden.



Figuur 13. | Exocytose

3.4 OSMOSE

Het is beslist niet zo dat de plasmamembraan kan bepalen wat de cel in- of uitgaat. Zo kan de sterke permeabiliteit van de membraan voor water schadelijke gevolgen hebben of zelfs fataal zijn.

Opdat **osmose** zou kunnen optreden, zijn er twee voorwaarden van groot belang:

1. de cel is semipermeabel;
2. er moet een verschil zijn in osmotische waarde tussen de vloeistofcompartimenten, in dit geval tussen het intracellulaire en het extracellulaire milieu.

3.4.1 HYPERTOON

Als de osmotische waarde van het extracellulaire milieu groter is, spreken we van een hypertone oplossing. Dit wil zeggen dat er buiten de cel meer osmotisch actieve partikels aanwezig zijn dan binnen de cel. Aangezien echter de celmembraan impermeabel is voor de betreffende partikels maar niet voor water, zal er water onttrokken worden aan de cel om tot een evenwicht te komen tussen de vloeistofcompartimenten. Hierdoor zal de cel krimpen.

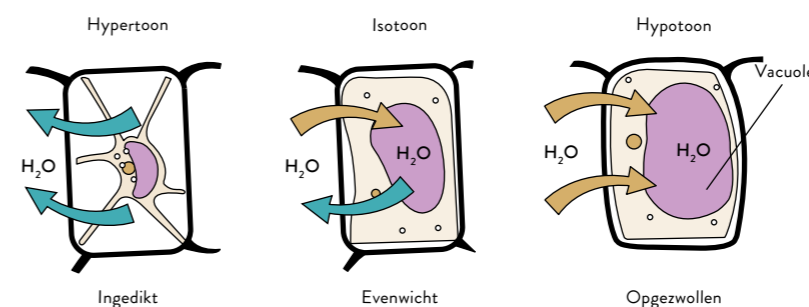
3.4.2 ISOTOON

Als de osmotische waarde van het extracellulaire milieu gelijk is aan het milieu in de cel, spreken we van een isotone oplossing. Dit wil dus zeggen dat de concentratie van de osmotisch actieve partikels binnen en buiten de cel gelijk is. Hierdoor zal er een evenwicht heersen tussen het binnentreden en het binnentreden van water. De cel ondergaat geen vormveranderingen.

3.4.3 HYPOTOON

Als de osmotische waarde van het extracellulaire milieu kleiner is dan binnen de cel, spreken we van een hypotone oplossing. Dit wil zeggen dat de concentratie van de osmotisch actieve partikels binnen de cel groter is dan erbuiten. Hierdoor zal de cel water opnemen. Indien de cel geen actief mechanisme heeft om het overtollige water weg te werken of als er niet voldoende stevigheid is om het opzwellen tegen te gaan, zal de cel barsten.

Bijvoorbeeld: rode bloedcellen zijn aanwezig in bloedplasma met een osmotische waarde van $\pm 300 \text{ mosm/l}$, voor de cellen een isotone oplossing. Indien de osmotische waarde van het plasma zou verminderen, zal de cel in eerste instantie water opnemen en zwellen (ze zal dan van een biconcave vorm overgaan naar een sferische vorm). De celmembraan zal echter in eerste instantie nog weerstand bieden tegen het zwellen, maar als de hypotonie te groot is, zal de intracellulaire druk te groot worden en zal de cel barsten. Dit proces wordt 'hemolyse' genoemd.



Figuur 14. | Veranderingen van celvorm in functie van de osmotische waarde

4. MEMBRAANPOTENTIAAL

4.1 RUSTMEMBRAANPOTENTIAAL

Tussen het intracellulaire en het extracellulaire vocht is er een potentiaalverschil. Dit is sterk variabel naargelang het celtype (−9 tot −100 mV). Dit potentiaalverschil berust op drie factoren.

- a. **NA⁺/K⁺-ATP-ASE POMPACTIVITEIT (DRIJVENDE KRACHT):** in de cel is de natriumconcentratie kleiner dan buiten de cel, voor kalium is dat net omgekeerd. De Na⁺/K⁺-ATP-asepomp pompt continu natrium van het intracellulaire vocht (ICV) naar het extracellulaire vocht (ECV) en kalium van het ECV naar het ICV. Dat gebeurt dus tegen een concentratiegradiënt in, en dus actief. De pompactiviteit kan enkel gebeuren met verbruik van energie. Onder invloed van dit transportproteïne worden 3 natrium-ionen naar het ECV overgebracht en uitgewisseld voor slechts 2 kalium-ionen, die naar het ICV overgaan. Door dat onevenwicht ontstaat er een potentiaalverschil, waarbij het ICV negatief geladen is tegenover het ECV. Omdat de pomp aanleiding geeft tot een potentiaalverschil, wordt ze elektrogeen genoemd.
- b. **MEMBRAANPERMEABILITEIT (LEKKANALEN) VOOR IONEN:** de membraanpermeabiliteit voor natrium en kalium is zeer beperkt. De permeabiliteit voor kalium is echter groter dan voor natrium doordat er meer kalium-lekkanalen zijn dan natrium-lekkanalen (een verhouding van ongeveer 3:1). Als gevolg hiervan zal er volgens de concentratiegradiënt meer kalium lekken van het ICV naar het ECV dan natrium van ECV naar ICV. Hierdoor wordt het ICV nog meer negatief. Het lekken van kaliumionen wordt wel beperkt door de elektrische gradiënt, die het naar buiten vloeien van positieve ladingen tegenwerkt.
- c. **VERSCHIL IN SAMENSTELLING TUSSEN HET ECV EN HET ICV:** intracellulair zijn de negatieve ladingen voornamelijk afkomstig van de proteïnen en de fosfaten. Die kunnen niet door de celmembraan diffunderen omdat ze te groot zijn. De celmembraan is wel in zekere mate doorlaatbaar voor chloor via chloorkanalen. Hierdoor zullen de chloorionen, onder invloed van de elektrische gradiënt, massaal van het ICV naar het ECV vloeien. Hierdoor wordt de membraanpotentiaal minder negatief. De chloorefflux wordt, onder invloed van de elektrische gradiënt, beperkt doordat er een steeds groter wordende concentratiegradiënt ontstaat.

De chloorefflux is onvoldoende om de potentiaal, opgebouwd door de Na⁺/K⁺-ATP-ase, volledig te compenseren. De resultante is een ICV dat negatief geladen is tegenover het ECV.

Conventioneel wordt de membraanpotentiaal als negatief aangeduid.

De membraanpotentiaal van de meeste cellen is stabiel. De membraanpotentiaal van exciteerbare cellen (zenuw-, spier- en kliercellen) kan verstoord worden door actiepotentialen.

4.2 DE ACTIEPOTENTIAAL

Een actiepotentiaal is een kortstondige (msec) voortgeleide omkering (van negatief naar positief) van de rustmembraanpotentiaal.

4.2.1 FASEN

Om de actiepotentiaal goed te begrijpen, is het belangrijk om te weten dat er naast lekkanalen ook **spanningsafhankelijke kanalen** zijn. Deze kanalen hebben, in tegenstelling tot de lekkanalen, **poorten**. Het spanningsafhankelijke natriumkanal heeft twee poorten, een snelle poort (activeringspoort) en een trage poort (inactiveringspoort). Het kalium- en calciumkanaal hebben elk een poort. Bij kalium is die traag.

In rusttoestand is de snelle poort van het natriumkanal dicht en staat de trage poort open, terwijl de poort van het kaliumkanaal eveneens dicht is. Bij calcium is deze poort ook gesloten.

FASE 1: onder invloed van een stimulus vermindert de membraanpotentiaal (depolarisatie) tot er een bepaalde drempel bereikt wordt: de drempelpotentiaal.

FASE 2: onder invloed van de depolarisatie openen massaal spannings(potentiaal-)gevoelige natriumkanalen, waardoor er een massale natriumflux ontstaat en de cel zeer snel depolariseert. Eigenlijk worden beide poorten beïnvloed, waardoor ze een volledige 'bewegingsbaan' zullen afleggen. Dit betekent dat de activeringspoort zal opengaan, terwijl de inactiveringspoort zal sluiten. Door het verschil in snelheid zal het kanaal dus korte tijd openstaan en kunnen natriumionen bewegen van buiten de cel naar binnen.

FASE 3: de natriumkanalen sluiten (vooral dus door de inactiveringspoort), waardoor de depolarisatie een maximum bereikt. De top van de depolarisatie wordt in belangrijke mate bepaald door de evenwichtspotentiaal van het natriumion.

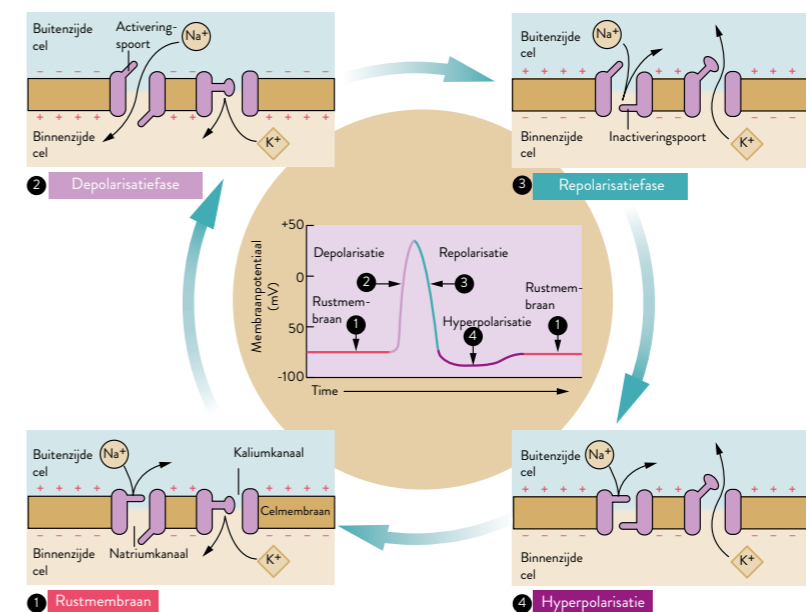
FASE 4: openen van spanningsgevoelige kaliumkanalen, waardoor kaliumionen (volgens de concentratiegradiënt) naar buiten stromen. Hierdoor repolariseert de celmembraan. Deze opening gebeurt al vanaf het begin, dus samen met het openen van de activeringspoort van het natriumkanal. Omdat de kaliumpoort echter heel langzaam opent, komt de ionenstroom heel traag op gang en bereikt die pas een maximum als het natriumkanal al gesloten is.

Hart: In alle cellen is er een calciumkinetiek, maar in het bijzonder in de hartspier. Spanningsgevoelige calciumkanalen openen op het moment dat de membraanpotentiaal boven de 0 volt gekomen is (omslag van potentiaal). Hierdoor zullen de calciumionen volgens de concentratiegradiënt in de cel vloeien. Op een gegeven moment zal er een evenwicht ontstaan tussen de kaliumefflux en calciuminflux, waardoor er een **plateau** ontstaat in het membraanpotentiaalverloop van de actiepotentiaal.

FASE 5: als de calciumkanalen sluiten, blijven de kaliumkanalen open. De celmembraan repolariseert tot de rustmembraanpotentiaal opnieuw bereikt wordt.

FASE 6: op het moment dat de rustmembraanpotentiaal bereikt wordt, staat het spanningsafhankelijke kanaal nog altijd een klein beetje open. Hierdoor lekt er een kleine hoeveelheid ionen naar buiten. Dat zorgt voor een grotere polarisatie en dat noemen we dan ook de 'hyperpolarisatiefase'.

De membraanpotentiaal komt nadien opnieuw in evenwicht door de Na⁺/K⁺-ATP-ase- en calciumpompen.

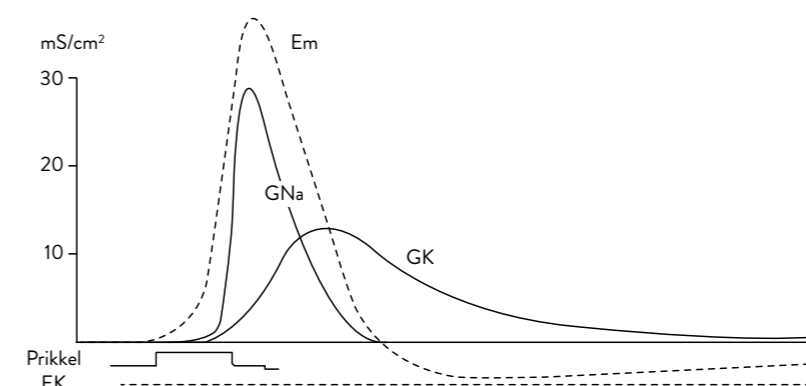


Meer weten over de actiepotentiaal? Scan onderstaande code voor een kenniscлип.



Scan om te bekijken

Figuur 15. | Het poortprincipe tijdens de actiepotentiaal (in spanningsafhankelijke kanalen), met de nadruk op natrium- en kaliumkanalen



Figuur 16. | Veranderingen in natrium- (GNa) en kaliumgeleidbaarheid (GK) tijdens een actiepotentiaal (Em)

4.2.2 KENMERKEN VAN DE ACTIEPOTENTIAL

- Alles-of-niets-fenomeen: als de drempelpotentiaal bereikt wordt, ontstaat er een maximale depolarisatie met een constante amplitude.
- De frequentie van de actiepotentialen in een cel varieert sterk.
- De duur van de actiepotential is variabel naargelang het celttype:
 - zenuwcel: 1 msec
 - skeletspiercel: 1-10 msec
 - gladde spiercel: 20-50 msec
 - hartspiercel: 100-250 msec

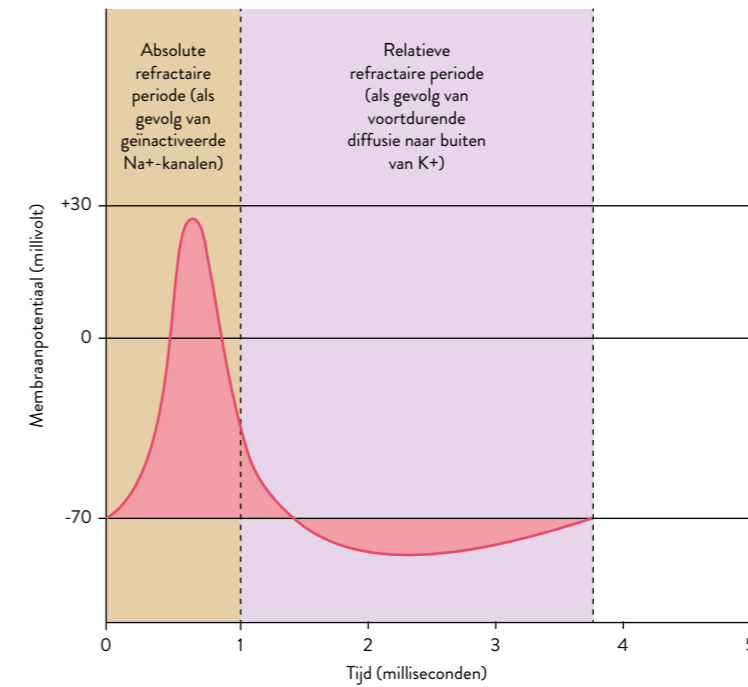
De duur wordt voornamelijk bepaald door de duur van de plateaufase (invloei via calciumkanalen) en is beïnvloedbaar door geneesmiddelen.

- Tijdens de actiepotential is de celmembraan **refractair**, dit wil zeggen ongevoelig voor een nieuwe prikkel. Dit is bijvoorbeeld belangrijk voor de pompfunctie van het hart.

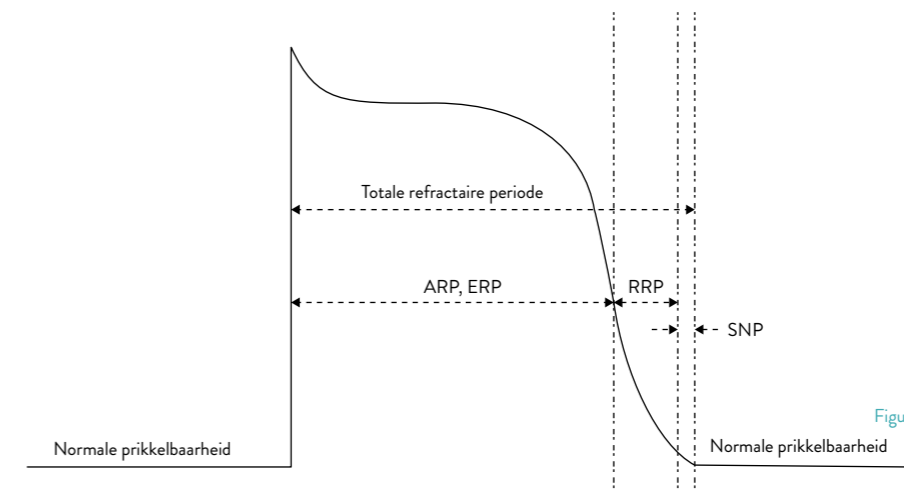
We maken een onderscheid tussen **absoluut refractaire**, **relatief refractaire** en **niet-refractaire periodes**.

'Absoluut refractair' wil zeggen dat een nieuwe prikkel geen respons zal uitlokken. Dat komt in een gewone actiepotential overeen met de depolarisatie.

Een 'relatief refractaire periode' is een periode waarin een prikkel een verminderde respons zal uitlokken. De mate van respons is afhankelijk van de mate van repolarisatie (herstel).



Figuur 17. | Absoluut (van 0 tot 1 op timeline), relatief (blauwe zone) en niet refractaire periode (alles nadien)



Figuur 18. | Absoluut, relatief en niet in hartspiercel

De 'niet-refractaire periode' is de periode waarbij een prikkel een normale respons zal uitlokken.

In het hartspierweefsel wordt de absoluut refractaire periode verlengd door de plateau fase. Hierbij is er een evenwicht tussen kaliumefflux en calciuminflux en is de potentiaal positief. Hierdoor verlengt de absoluut refractaire periode.

- e. De actiepotentiaal wordt elektronisch voortgeleid. In zenuwcellen is de geleidingsnelheid (tot 120 m/sec) evenredig met de diameter van de zenuw en met myelinisatie (zie neuro).

4.2.3 ONTSTAAN VAN DE ACTIEPOTENTIAAL

Actiepotentialen ontstaan spontaan of worden uitgelokt.

- a. **SPONTAAN:** door een variabele permeabiliteit voor kalium, zoals in de pacemakercellen in het hart.

Extra info: om de rustmembraan te bewaren, hebben bijna alle cellen in ons lichaam een bijzonder kaliumkanaal (de *inward rectifier*). Die ontbreekt in nodale (pacemaker-)cellen en hierdoor ontstaat er een steeds terugkerende depolarisatie. Inward-rectifier kaliumkanalen (Kir, IRK) zijn een specifieke lipide-gated subset van kaliumkanalen. Tot op heden zijn er zeven subfamilies geïdentificeerd in verschillende typen zoogdiercellen, planten en bacteriën. Zij worden geactiveerd door fosfatidylinositol 4,5-bisfosfaat (PIP₂). Het slecht functioneren van de kanalen is in verband gebracht met verschillende ziekten. IRK-kanalen bezitten een poriedomein, homoloog aan dat van spanningsafhankelijke ionenkanalen, en flankerende transmembraansegmenten (TMSs). Zij kunnen in het membraan voorkomen als homo- of hetero-oligomeren en elk monomeer bezit tussen 2 en 4 TMSs. Qua functie transporteren deze eiwitten kalium (K⁺), met een grotere neiging tot K⁺-opname dan K⁺-export.

- b. **UITGELOKT DOOR:**

1. agonisten (endogeen + farmaca) die zich hechten aan specifieke receptoren en daardoor natriumkanalen openen, bv. neurotransmitters (acetylcholine, noradrenaline...);
2. door depolarisatie van een naburige cel. Een depolarisatie wordt voortgeleid naar een naburige cel indien er tussen de cellen lage

weerstandcontacten (= nexussen) aanwezig zijn, bv. tussen hartspiercellen, die zich daardoor gedragen als een functioneel syncytium door de vele aanwezige *gap junctions*.

4.2.4 EFFECT VAN EEN ACTIEPOTENTIAAL OP DE CELFUNCTIE

Onder invloed van een actiepotentiaal neemt de intracellulaire calciumconcentratie toe. Als gevolg hiervan worden de volgende reacties uitgelokt:

- in zenuwuiteinden: vrijkomen neurotransmitters;
- in spieren: contractie;
- in kliercellen: vrijkomen van substanties.

4.3 POTENTIAALBEREKENINGEN

4.3.1 BEREKENEN VAN DE VERSCHILLENDE EVENWICHTSPOTENTIALEN IN EEN LEVENDE CEL

Beschouwen we een hypothetische cel met een zeer eenvoudig intracellulair midden. De intracellulaire vloeistof heeft een hoge kaliumconcentratie en een hoge concentratie organische ionen (bv. negatief geladen proteïnen). Kalium diffundeert relatief gemakkelijk doorheen biologische membranen. Vermits de kaliumconcentratie in de extracellulaire vloeistof laag is, zal er een zeer sterke diffusie van kalium van binnen naar buiten optreden. Zoals we reeds gezien hebben, ligt onder andere deze diffusie aan de basis van de rustmembraanpotentiaal van de cel. Uiteraard spelen de ionen natrium en chloride hierbij een belangrijke rol. De permeabiliteit voor de verschillende ionen is de volgende: $P_{K^+}:P_{Cl^-}:P_{Na^+} = 100:20:2$.

Laten we eerst de hypothetische cel bekijken met slechts 1 ion, met name kalium. Zodra de kaliumionen doorheen de celmembraan diffunderen, treedt er een diffusiepotentiaal op. Omdat de proteïneanionen niet en de chloorionen slechts moeilijk kunnen volgen, leidt de positieve lading van de kaliumionen tot een ladingsverandering aan het buitenoppervlak van de cel (de diffusiepotentiaal stijgt net zo lang tot de verdere uitstroom van kalium door de stijgende potentiaal verhinderd wordt (deze potentiaal is de zgn. K⁺-evenwichtspotentiaal)). Er zal dus finaal een compromis gesloten worden tussen de chemische en de elektrische gradiënt. Op dat ogenblik is dan de diffusiepotentiaal gelijk aan de evenwichtspotentiaal.

Die wordt weergegeven door de [WET VAN NERNST](#):

$$E_{ion} = \frac{R T}{z F} \times \ln \frac{C_e}{C_i}$$

waarbij:

- E_{ion} = evenwichtspotentiaal voor het gegeven ion
- R = gasconstante ($8,3144621 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)
- T = absolute temperatuur (in Kelvin) (bv. $0 \text{ }^\circ\text{C} = 273,15 \text{ K}$)
- z = lading (voor bv. kalium = +1)
- F = constante van Faraday ($96.485,3399 \pm 0,0024 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$)
- C_e = extracellulaire concentratie ion
- C_i = intracellulaire concentratie ion

Aan de hand van de cijfers in de onderstaande tabel kunnen we stellen dat de kaliumverhouding extracellulair/intracellulair = 4/140.

$$E_{K^+} = \frac{R T}{z F} \times \ln \frac{C_e}{C_i} = 61 \times \log \frac{C_e}{C_i} = 61 \log 0,028 = -94 \text{ mV}$$

(In de berekening van de waarde 61 is reeds de omvorming van ln naar log verrekend.)

$$\frac{(\log(10))}{(\log(e))} = 2,302585093\dots$$

De kaliumdiffusie zal ook belemmerd worden door niet-diffundeerbare anionen. De term 'evenwichtspotentiaal' slaat dus op de potentiaalwaarde waarbij een evenwichtstoestand in de diffusie van de kaliumionen doorheen de membraan optreedt. Op dat ogenblik is de concentratiegradiënt gelijk aan de elektrische gradiënt.

Tabel 1. Enkele intracellulaire en extracellulaire elektrolytconcentraties in mM

Electrolyt	Intracellulaire concentratie (mM)	Extracellulaire concentratie (mM)
Natrium	10	140
Chloride	4	100
Calcium	< 0,001	2,5
Magnesium	20	0,8
Bicarbonaat	10	25
Fosfaat	37,5	1

In een tweede stap bekijken we de hypothetische cel alleen voor het natrium-ion. Voor natrium kan men een analoge berekening maken. De situatie is hier, in vergelijking met kalium, precies omgekeerd. De uitwendige natriumconcentratie ligt meer dan tien keer hoger dan de inwendige concentratie. Bovendien gaat er een supplementaire drijfkracht uit van de immobiele intracellulaire eiwit-anionen. De toenemende influx zal een diffusiepotentiaal zijn die uiteindelijk zichzelf zal limiteren: de evenwichtspotentiaal. Die bedraagt dan: $E_{Na^+} = 61 \times \log 140/10 = + 62 \text{ mV}$.

Indien we de hypothetische cel alleen bekijken voor het chloride-ion, is er nog een andere situatie. Er is ongeveer 25 maal meer chloride buiten de cel dan erbinnen. De intracellulaire anionen zullen in het hier beschouwde geval de chloride-influx afremmen. De evenwichtspotentiaal bedraagt dan: $E_{Cl^-} = -61 \times \log 100/4 = -85 \text{ mV}$.

In de levende cel geldt dat de permeabiliteit voor kalium vijf maal groter is dan die voor chloor en vijftig maal groter dan die voor natrium (100:20:2).

Dat zal tot gevolg hebben dat de membraanpotentiaal:

1. enerzijds een mix zal worden van verschillende evenwichtspotentialen en
2. anderzijds, ondanks de aanwezigheid van natrium en chloride, door het vrij grote verschil in de onderlinge permeabiliteiten, de definitieve membraanpotentiaal toch nog zeer dicht die van kalium zal benaderen. Inderdaad, de hoge kaliumpermeabiliteit is de bepalende factor!

4.3.2 BEREKENEN VAN DE RUSTMEMBRAANPOTENTIALAAL IN EEN LEVENDE CEL

Een membraan van de levende cel bezit al die selectieve permeabiliteiten tegelijkertijd. Bovendien kan deze membraan zijn permeabiliteiten wijzigen naargelang de omstandigheden. In werkelijkheid zijn er bovendien nog meer geladen deeltjes dan we tot hiertoe besproken hebben en heeft de levende membraan actieve pompmechanismen die de concentraties van de geladen deeltjes binnen en buiten de cel zullen beïnvloeden.

De membraan van de cellen is in ruststoestand gepolariseerd. De polarisatie van de membraan is het gevolg van een ongelijke verdeling van geladen deeltjes langs weerszijden van de celmembraan. Het binnenvlak is negatief geladen ten opzichte van het buitenvlak.

Men kan aan de hand van de drie besproken evenwichtspotentialen een vrij nauwkeurige benadering geven van de werkelijk gemeten rustmembraanpotentiala. Het kalium- en het chloride-ion werken in dezelfde zin. Zij worden tegengewerkt door natrium. De rustende celmembraan is het meest doorlaatbaar voor kalium, minder goed voor chloride en slecht voor natrium ($P_{K^+}:P_{Cl^-}:P_{Na^+} = 100:20:2$).

De formule van Goldman (zie hieronder) is een veralgemeende Nernst-vergelijking. Zij houdt rekening met het individuele aandeel van de afzonderlijke ionen in de gezamenlijke potentiala. De rustmembraanpotentiala is bijgevolg een mengpotentiala die de som is van de respectieve evenwichtspotentialen van de afzonderlijke ionen.

Hoe groter de permeabiliteit voor een ion in vergelijking met een ander, hoe meer de mengpotentiala de evenwichtspotentiala van dit ion benadert.

In haar eenvoudigste vorm kan de rustmembraanpotentiala met de drie belangrijkste ionen als volgt worden weergegeven (formule van Goldman):

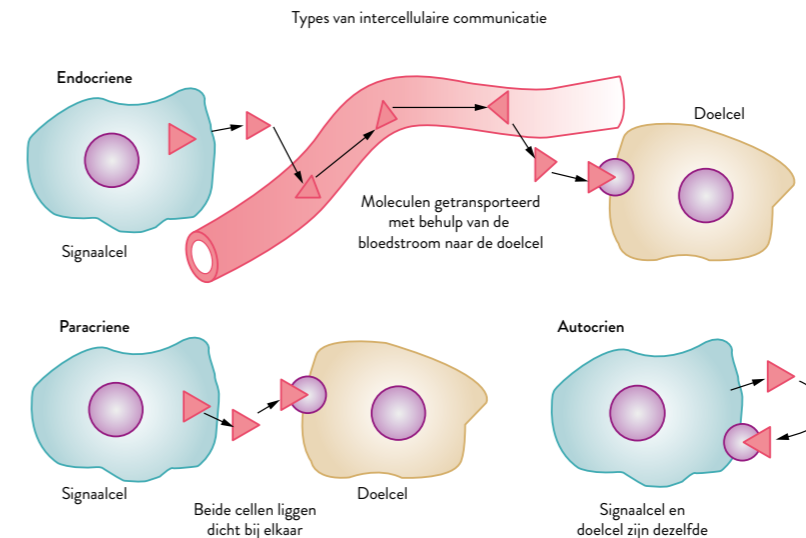
$$E_m = \frac{RT}{zF} \times \ln \frac{P_{K^+} \times (K^+)_e + P_{Na^+} \times (Na^+)_e + P_{Cl^-} \times (Cl^-)_i}{P_{K^+} \times (K^+)_i + P_{Na^+} \times (Na^+)_i + P_{Cl^-} \times (Cl^-)_e}$$

(Bij negatief geladen moleculen worden intra- en extracellulaire concentratie omgedraaid.)

5. INTERCELLULAIRE COMMUNICATIE

De communicatie tussen de verschillende cellen van het organisme verloopt veelal via chemische substanties (neurotransmitters, hormonen, voedingsstoffen, geneesmiddelen...). In sommige weefsels kunnen bepaalde moleculen van cel naar cel overgaan via nauwe contacten van de celmembranen, de zogenaamde 'gap junctions'.

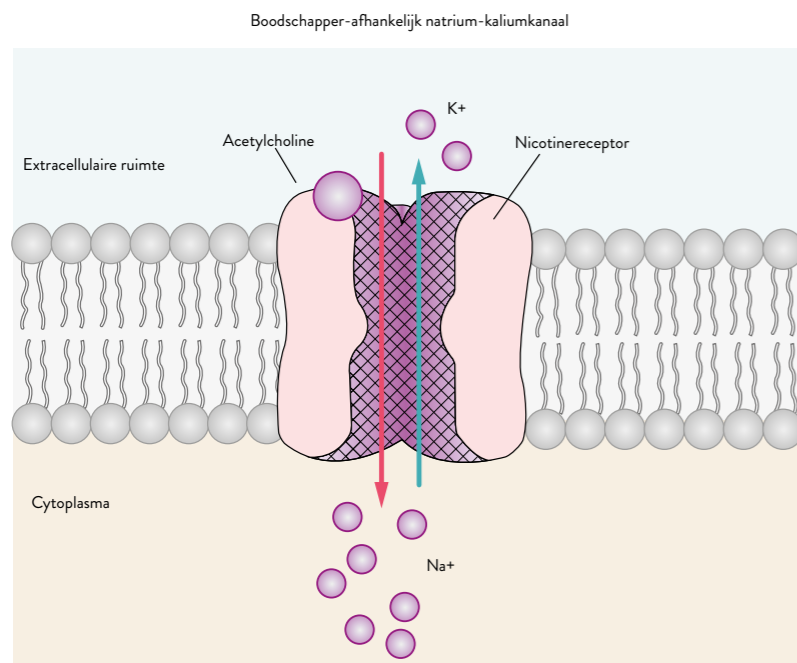
Meestal komen de communicatiemoleculen echter terecht in de extracellulaire vloeistof en worden ze daarin getransporteerd naar de cellen waarop zij uiteindelijk hun effect uitoefenen. Soms wordt enkel een effect uitgeoefend op de cel zelf die de communicatiemoleculen vrijgeeft. Dan spreekt men van 'autocriene communicatie'. Worden enkel naburige cellen beïnvloed, dan spreekt men van 'paracriene communicatie'. Wordt de moleculen getransporteerd via het bloed waardoor cellen uit het hele organisme bereikt kunnen worden, dan spreekt men van 'endocriene communicatie' (figuur 19).



Figuur 19. | Autocriene, paracriene en endocriene communicatie

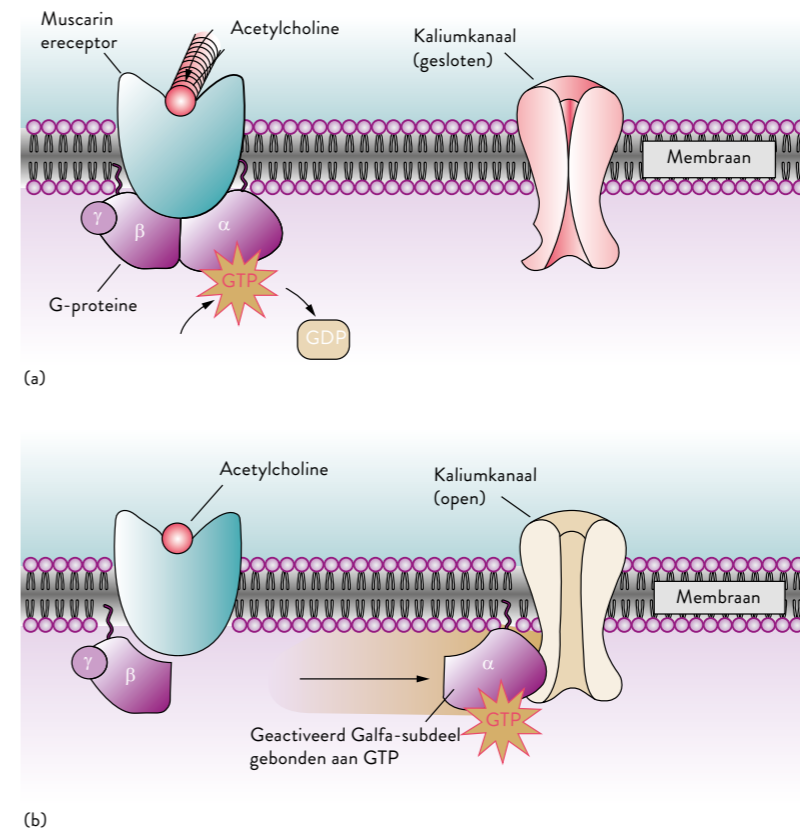
Een communicatiemoleculen (bv. hormoon) kan op verschillende manieren een invloed uitoefenen op zijn doelcel. De cellulaire signaaltransductie gebeurt hetzij rechtstreeks, hetzij via intracellulaire boodschappermoleculen ('second messengers'):

- a. **rechtstreeks op de celmembraan (receptor is een kanaal)** (figuur 20) door het openen of sluiten van ionenkanalen (bv. nicotinereceptoren). De primaire boodschapper, namelijk de signaalstof, bindt rechtstreeks met het kanaal en hierdoor verandert de permeabiliteit van het kanaal (meer openen of sluiten), waardoor er een depolarisatie of hyperpolarisatie kan ontstaan.



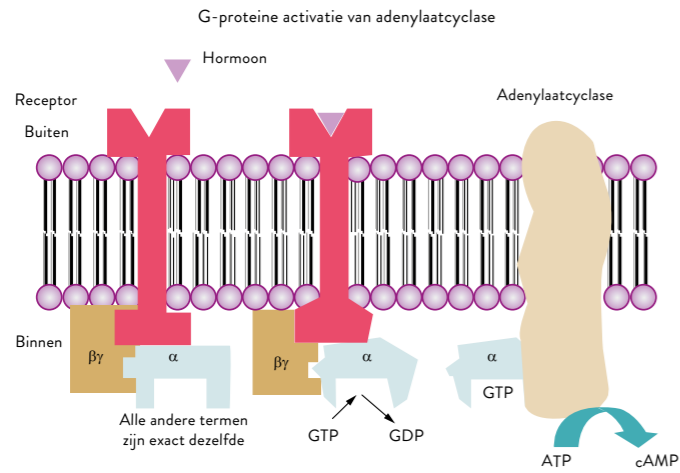
Figuur 20. | De nicotinereceptor is een kanaal. Door binding van acetylcholine zal de permeabiliteit verhogen, waardoor de natrium- en kaliumionenflux door het kanaal stijgt. Dat heeft een impact op de membraanpotentiala.

- b. **receptoren kunnen verbonden zijn met een G-proteïne, dat op zijn beurt verbonden is met een kanaal.** De G-proteïne kan een activerende/stimulerende (Gs) of een inactiverende (Gi) proteïne zijn. Door activatie van de G-proteïne worden de kanalen respectievelijk meer geopend of meer gesloten (figuur 21).



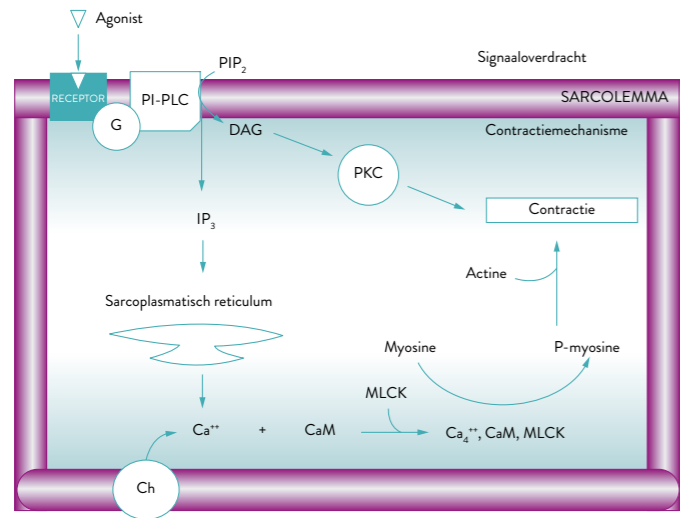
Figuur 21. | De receptor is verbonden met een G-proteïne (inhiberend of exciterend). Na binding van de neurohumorale stof met de receptor zal de G-proteïne geactiveerd worden (a) en die zal de permeabiliteit van het kanaal beïnvloeden (b). Dit kan inhiberend of exciterend zijn.

- c. **receptoren kunnen echter ook verbonden zijn met een G-proteïne die op zijn beurt verbonden is met een enzyme.** Hierbij worden dan secundaire boodschappers geproduceerd die via een cascademechanisme de kanaal-activiteit beïnvloeden. Er zijn drie mogelijkheden (1, 2 en 3; figuren 22, 23 en 24):
1. bij activatie van het **adenylaacyclase (AC) of guanylaacyclase (GC)** via Gs-proteïne wordt de vorming van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) of cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) uit het adenosinetrifosfaat (ATP) of guanosinetrifosfaat (GTP) geactiveerd. Hierdoor worden cAMP- of cGMP-afhankelijke proteïnekinasen geactiveerd, waardoor gefosforyleerde proteïnen gevormd worden die een fysiologisch effect uitlokken. Het adenylaacyclase kan ook geïnhibeerd worden. De koppeling met de receptor gebeurt dan via een ander type van G-proteïne (Gi-proteïne);



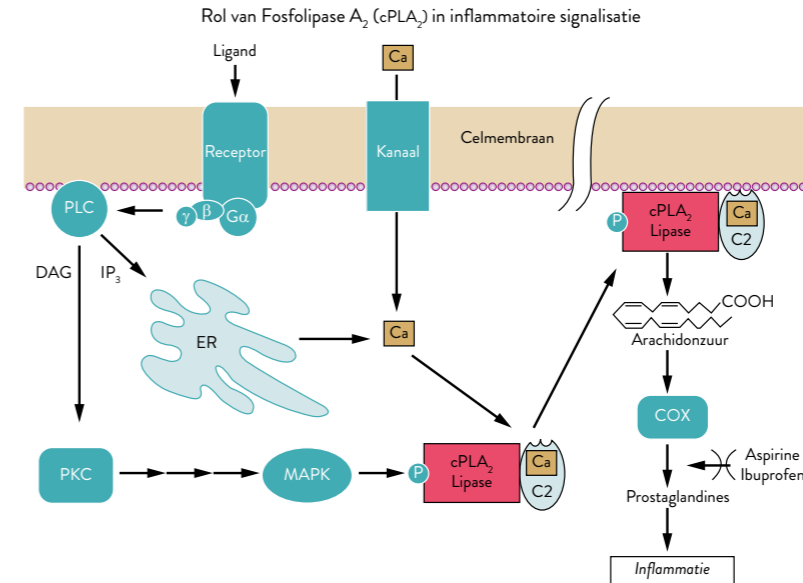
Figuur 22. | De receptor is verbonden met een G-proteïne (inhiberend of exciterend). Die proteïne activeert een enzyme (in dit voorbeeld adenylyl cyclase), dat secundaire boodschappers zal aanmaken.

2. bij activatie van het **fosfolipase C (PLC)** wordt het fosfatidylinositoldifosfaat (PIP₂, een fosfolipide uit de celmembraan) gesplitst in diacylglycerol (DAG) en inositoltrifosfaat (IP₃). Het DAG activeert het proteïnekinase C, dat aanleiding geeft tot de vorming van gefosforyleerde proteïnen die een fysiologisch effect uitlokken. Door het IP₃ komt er Ca²⁺ vrij uit het endoplasmatisch reticulum. Dit Ca²⁺ bindt met specifieke bindingsproteïnen (CaBP), die hierdoor geactiveerd worden en eveneens een fysiologisch effect uitlokken;



Figuur 23. | De receptor is verbonden met een G-proteïne (inhiberend of exciterend). Die proteïne activeert een enzyme (in dit voorbeeld fosfolipase C), dat secundaire boodschappers zal aanmaken.

3. bij activatie van het **fosfolipase A₂** is de secundaire boodschapper arachidonzuur.



Figuur 24. | De receptor is verbonden met een G-proteïne (inhiberend of exciterend). Die proteïne activeert een enzyme (in dit voorbeeld fosfolipase A₂), dat secundaire boodschappers zal aanmaken.

- d. receptoren voor steroïden en schildklierhormonen bevinden zich in doelwitcellen, in het cytoplasma of in de kern en functioneren als ligandafhankelijke transcriptiefactoren. Dat wil zeggen dat het hormoon-receptorcomplex zich bindt aan promotorgebieden van responsieve genen en de transcriptie van die genen stimuleert of soms afremt. Dit is het werkmecanisme waardoor steroïdhormonen genexpressie in doelwitcellen kunnen moduleren. Door de transcriptie van een reeks genen selectief te beïnvloeden, verandert de concentratie van die respectieve eiwitten, wat duidelijk het fenotype van de cel kan wijzigen. Opmerking: er zijn uitzonderingen. Zo is er een estradiolreceptor (als voorbeeld) die membraangebonden is (GPER) en werkt met behulp van een G-proteïne.