university of groningen

University Medical Center Groningen

University of Groningen

Lipid Traffic in animal cells

Kok, Jan Willem

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
1991

Link to publication in University of Groningen/UMCG research database

Citation for published version (APA):
Kok, J. W. (1991). *Lipid Traffic in animal cells*. s.n.

Copyright
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment.

Take-down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): http://www.rug.nl/research/portal. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Download date: 12-10-2022

1

INTRODUCTIE

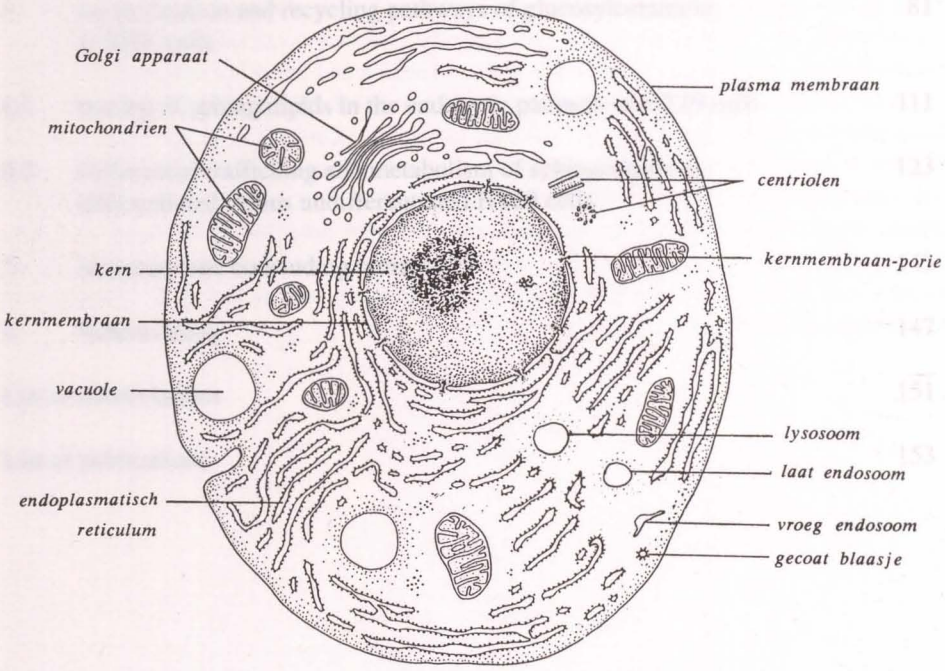
Jan Willem Kok

Rijksuniversiteit Groningen, Laboratorium voor Fysiologische Chemie, Bloemsingel 10, 9712 KZ Groningen

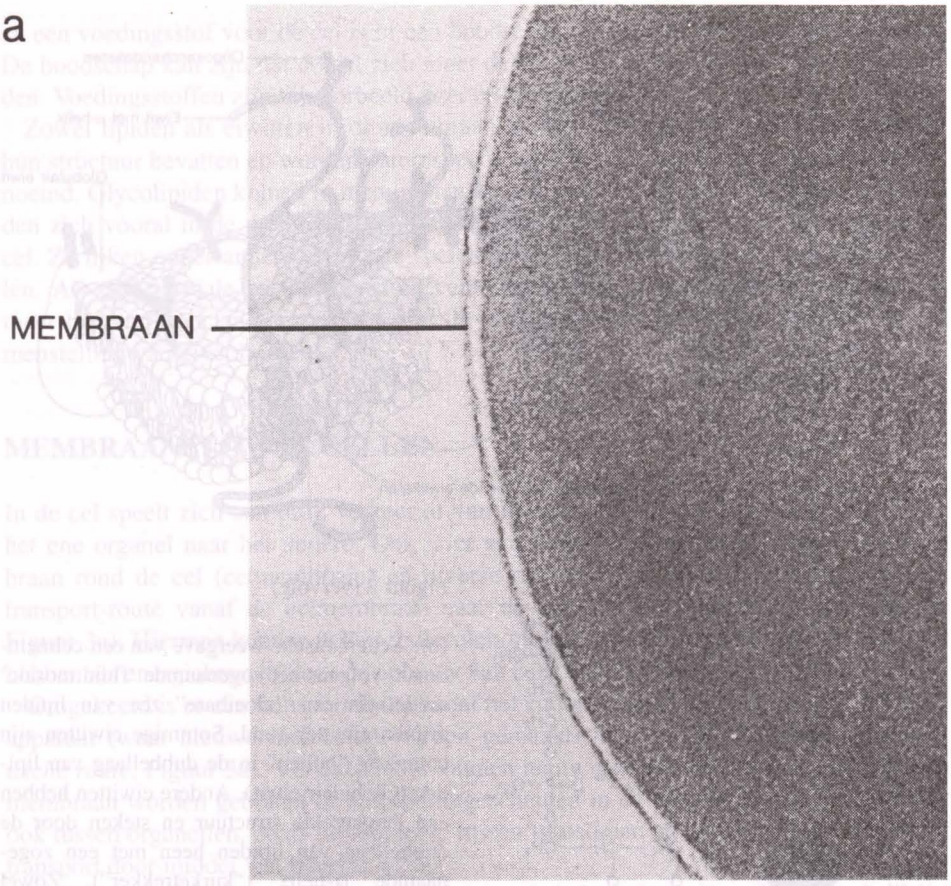
VAN ORGANISME TOT GLYCOLIPIDE

Het menselijk lichaam bestaat uit biljoenen cellen. Er bestaan verschillende typen cellen, zoals bijvoorbeeld spier- en zenuwcellen, met elk hun eigen specialisatie. Elke cel kan als een autonome eenheid worden beschouwd, die op zich weer is opgebouwd uit organellen (Figuur 1). Organellen zijn gespecialiseerde onderdelen van een cel met een eigen functie. Ze zijn betrokken bij bijvoorbeeld de energieproduktie (mitochondrien), afbraak van opgenomen stoffen (lysosomen) en de opbouw van nieuwe moleculen (endoplasmatisch reticulum en Golgi apparaat), waarvoor de informatie ligt opgeslagen in de genetische bibliotheek (kern). Elk organel en tevens de cel als geheel is omgeven door een membraan, dat het organel respectievelijk de cel afscheidt van de omgeving. Door deze membraan blijft het systeem intact aangezien vermenging met de omgeving wordt tegengegaan.

Een membraan kan met een electronenmicroscoop zichtbaar gemaakt worden (Figuur 2a). Een sterke vergroting is nodig aangezien de dikte slechts 1/100.000 van een millimeter bedraagt. In Figuur 2b is een model van een celmembraan weergegeven met



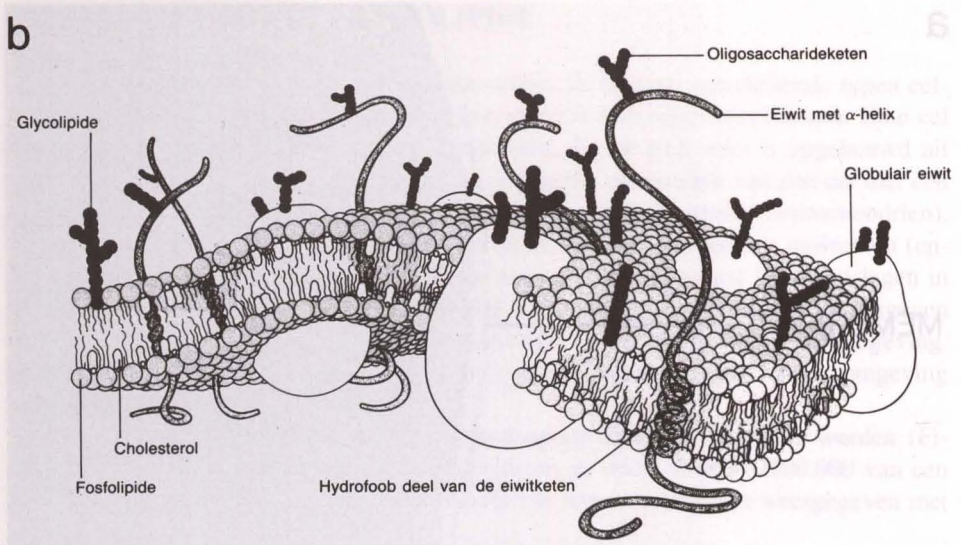
Figuur 1: *Cel met organellen.*
Een cel bevat een groot aantal verschillende organellen, met elk een eigen functie. Ze zijn betrokken bij bijvoorbeeld de energieproduktie (mitochondrien), afbraak van opgenomen stoffen (lysosomen) en de opbouw van nieuwe moleculen (endoplasmatisch reticulum en Golgi apparaat). De opname van stoffen geschiedt langs de route waarbij de "gecoate blaasjes", de "vroege" en "late" endosomen en de lysosomen betrokken zijn.
Alle organellen zijn omgeven door een membraan.



Figuur 2: *De celmembraan.*
(a): Om elke cel bevindt zich een membraan. In deze figuur is een electronen-microscopische opname te zien van een celmembraan (500.000x vergroot).

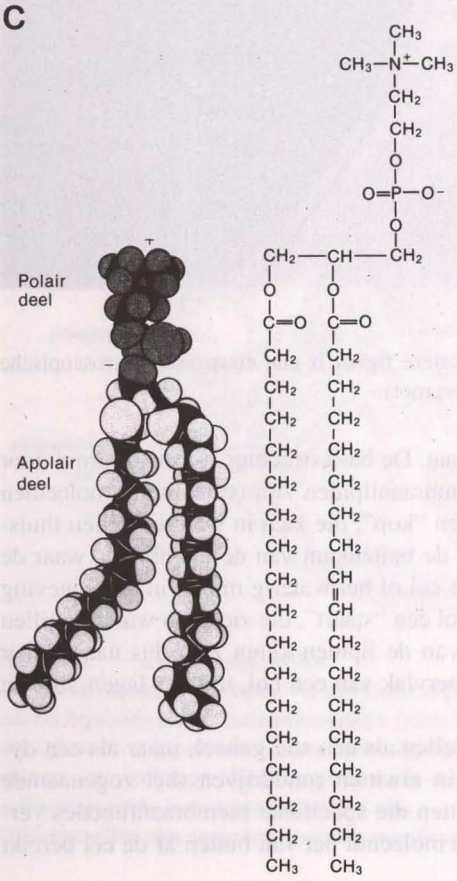
de componenten waaruit zo'n membraan bestaat. De basisstructuur wordt gevormd door een zogenaamde dubbellaag van lipiden. Membraanlipiden zijn (vetachtige) moleculen die uit twee gedeelten bestaan (Figuur 2c): een "kop", die zich in waterig milieu thuisvoelt (hydrofiel) en zich daarom bevindt aan de buitenkant van de membraan, waar de membraan grenst aan het waterig milieu in de cel of het waterig milieu in de omgeving van de cel. Daarnaast heeft een lipide molecuul een "staart", die zich van waterig milieu afkeert (hydrofoob). De hydrofobe staarten van de lipiden keren zich dus naar elkaar toe. Op deze wijze vormen de lipiden het oppervlak van een bol, in twee lagen, met de staarten naar elkaar toegekeerd.

Men moet zich deze dubbellaag niet voorstellen als een star geheel, maar als een dynamisch vloeibaar geheel (een "zee"), waarin eiwitten ronddrijven (het zogenaamde 'fluid mosaic model'). Het zijn vaak de eiwitten die specifieke membraanfuncties vervullen, zoals bijvoorbeeld het binden van een molecuul dat van buiten af de cel bereikt



Figuur 2 (vervolg)

(b): Schematische weergave van een celmembraan, volgens het zogenaamde 'fluid mosaic' model: In een "vloeibare" zee van lipiden drijven eiwitten rond. Sommige eiwitten zijn compacte "bollen" in de dubbellaag van lipiden (Globulair eiwit). Andere eiwitten hebben een langgerekte structuur en steken door de dubbellaag van lipiden heen met een zogenaamde α-helix ("kurketrekker"). Zowel eiwitten als lipiden kunnen suikergroepen bevatten (ook wel oligosaccharideketen genoemd) en worden dan respectievelijk glycoproteinen en glycolipiden genoemd.



(c): Schematische weergave van een lipide molecuul. Een lipide molecuul heeft een polaire (hydrofiele ofwel wateraantrekkende) kop en een lange apolaire (hydrofobe ofwel waterafstotende) staart. De staart bestaat uit twee ketens.

en een voedingsstof voor de cel is of een boodschap voor de cel heeft (receptorfunctie). De boodschap kan zijn dat de cel zich moet delen of dat zij een produkt moet uitscheiden. Voedingsstoffen zijn bijvoorbeeld ijzer en cholesterol.

Zowel lipiden als eiwitten in de membraan kunnen suikergroepen als onderdeel van hun structuur bevatten en worden dan respectievelijk glycolipiden en glycoproteinen genoemd. Glycolipiden komen in membranen in zeer geringe hoeveelheden voor en bevinden zich vooral in de membraan rond de cel en zijn gericht naar de omgeving van de cel. Ze lijken onder andere een rol te spelen bij communicatie (herkenning) tussen cellen. Als een normale cel ontspoort en verandert in een kankercel (zij wordt dan niet meer herkend door andere cellen), gaat dit vaak gepaard met veranderingen in de samenstelling van glycolipiden.

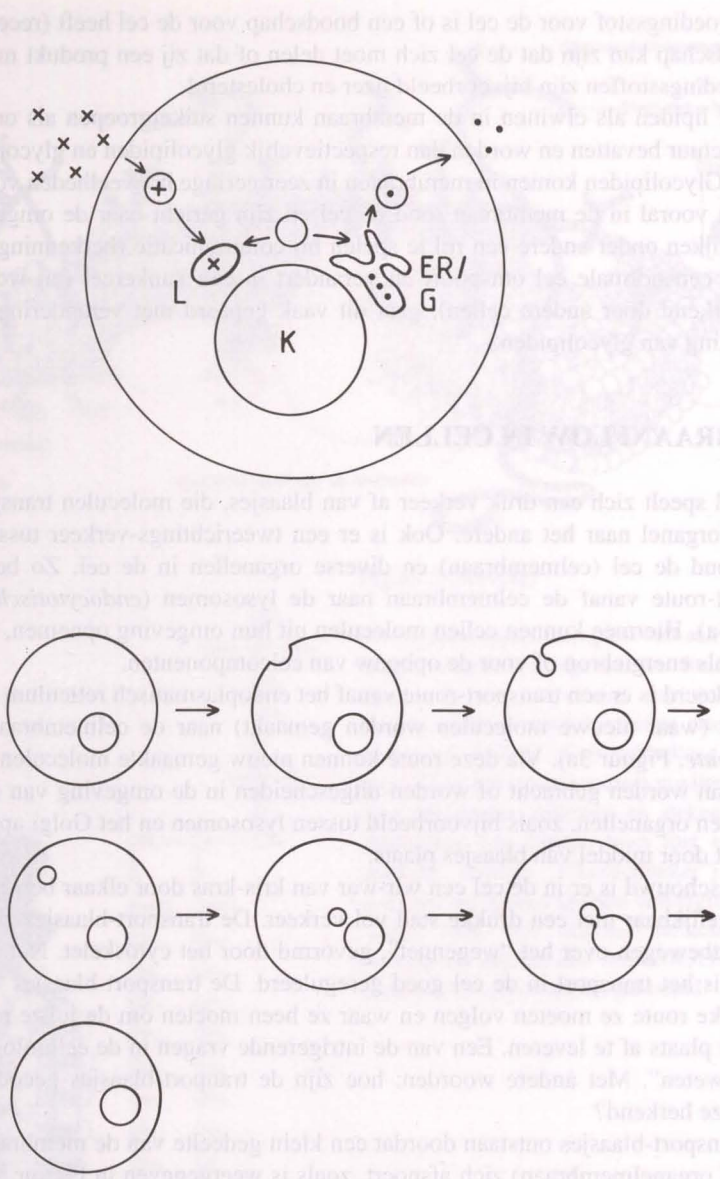
MEMBRAANFLOW IN CELLEN

In de cel speelt zich een druk verkeer af van blaasjes, die moleculen transporteren van het ene organel naar het andere. Ook is er een tweerichtings-verkeer tussen de membraan rond de cel (celmembraan) en diverse organellen in de cel. Zo bestaat er een transport-route vanaf de celmembraan naar de lysosomen (*endocytotische route*, zie Figuur 3a). Hiermee kunnen cellen moleculen uit hun omgeving opnemen, die ze nodig hebben als energiebron of voor de opbouw van celcomponenten.

Omgekeerd is er een transport-route vanaf het endoplasmatisch reticulum en het Golgi apparaat (waar nieuwe moleculen worden gemaakt) naar de celmembraan (*exocytotische route*, Figuur 3a). Via deze route kunnen nieuw gemaakte moleculen naar de celmembraan worden gebracht of worden uitgescheiden in de omgeving van de cel. Maar ook tussen organellen, zoals bijvoorbeeld tussen lysosomen en het Golgi apparaat, vindt transport door middel van blaasjes plaats.

Welbeschouwd is er in de cel een wir-war van kris-kras door elkaar bewegende blaasjes, vergelijkbaar met een drukke stad vol verkeer. De transport-blaasjes zijn als auto's die voortbewegen over het "wegennet", gevormd door het cytoskelet. Net als bij stadsverkeer is het transport in de cel goed gereguleerd. De transport-blaasjes "weten" precies welke route ze moeten volgen en waar ze heen moeten om de juiste moleculen op de juiste plaats af te leveren. Een van de intrigerende vragen in de celbiologie is nu hoe ze dit "weten". Met andere woorden: hoe zijn de tranport-blaasjes gecodeerd en hoe worden ze herkend?

De transport-blaasjes ontstaan doordat een klein gedeelte van de membraan (celmembraan of organelmembraan) zich afsnoert, zoals is weergegeven in Figuur 3b. De blaasjes worden dus zelf ook weer omgeven door een membraan, bestaande uit lipiden en eiwitten. Na afsnoering begeeft het blaasje zich naar een ander organel in de cel (of juist naar de celmembraan), geleid door onbekende signalen. Daar aangekomen kan het transport-blaasje fuseren ("samensmelten") met de membraan van het organel (Figuur 3b), waarna de membraan van het blaasje deel uit gaat maken van de organelmembraan en de inhoud van het voormalige transport-blaasje in het organel terechtkomt.



Figuur 3: *Transportprocessen in de cel.*
(a): Er bestaat een ingaande (endocytotische) transportroute, waarmee moleculen kunnen worden opgenomen (x) en een uitgaande (exocytotische) route, waarmee moleculen kunnen worden uitgescheiden (●). Tevens is er uitwisseling mogelijk tussen beide routes.
(b): Schematische weergave van het proces waarbij een blaasje afsnoert van de celmembraan en zich voortbeweegt in de richting van een organel in de cel. Daar aangekomen fuseert het transportblaasje met het organel waarna de membraan van het transportblaasje deel gaat uitmaken van de organelmembraan en de inhoud van het transportblaasje in het organel terechtkomt.

LIPIDEN TRANSPORT IN GEKWEEKTE CELLEN

Er is al vrij veel bekend over hoe eiwitten worden getransporteerd in de cel, zowel in de endocytotische route als in de exocytotische route. Maar hoe lipiden, die tenslotte de basisstructuur vormen van de transportblaasjes, worden getransporteerd en gesorteerd, is grotendeels onbekend.

Tijdens endocytose komt een groot gedeelte van de celmembraan in de cel terecht. Om dit verlies aan oppervlakte te compenseren en de membraan intact te houden moeten ook lipiden teruggestuurd worden naar de celmembraan (‘*recycling*’). Verder is bekend dat de membranen van de organellen onderling en tevens van de celmembraan verschillen in samenstelling van lipiden. Door het enorme membraan-verkeer dreigen deze verschillen te worden genivelleerd. Daaruit kan worden afgeleid dat cellen kennelijk beschikken over mechanismen om lipiden te *sorteren* om zodoende de specifieke samenstelling van de membranen van de organellen en de cel als geheel te behouden.

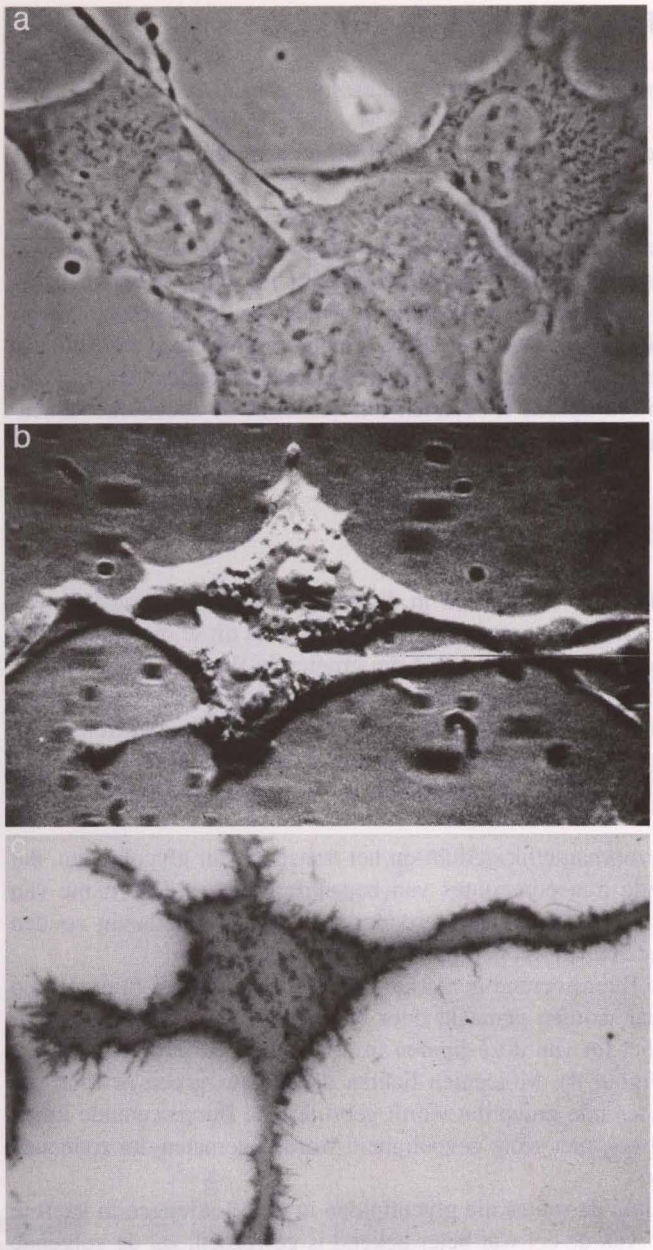
DOEL VAN DIT ONDERZOEK

Het onderwerp van het onderzoek, beschreven in dit boekje, betreft het transport van lipiden in gekweekte cellen. Omdat het practisch niet mogelijk is dit te onderzoeken in intacte organismen, is gebruik gemaakt van cellen die groeien in flessen. Nadat ze eenmalig uit een organisme worden geisoleerd, kunnen deze cellen jarenlang worden gekweekt door ze bij 37°C te houden en te voorzien van de nodige voedingsstoffen. In dit onderzoek zijn zogenaamde BHK cellen gebruikt (Figuur 4), oorspronkelijk (± 40 jaar geleden) geisoleerd uit een hamsternier, en HT29 cellen, die van menselijke oorsprong zijn (darmkankercel).

Het onderzoek heeft zich voornamelijk gericht op het transport van glycolipiden, dat werd vergeleken met bekende transport-routes van bepaalde eiwitten. Met name van deze groep lipiden kon op voorhand worden verondersteld dat ze onderhevig zouden kunnen zijn aan sortering in de cel en ‘recycling’ naar de celmembraan.

Er is gebruik gemaakt van fluorescerend gemerkte lipiden. Door lipiden fluorecerend te maken kunnen ze zichtbaar worden gemaakt door belichting met een speciaal soort lamp. Op deze manier kan het lot van deze lipiden in de cel worden gevolgd met een fluorescentie-microscoop (Figuur 4). Moleculen lichten dan blauw, groen of rood op, naar gelang het type fluorescerende groep dat wordt gebruikt. De fluorescerende lipide moleculen kunnen daarnaast ook met grote gevoeligheid worden gemeten om zodoende het transport te quantificeren.

In het onderzoek is het gelukt de routes die glycolipiden in de cel afleggen in kaart te brengen. Nu het “wegennet” van de cel wat beter bekend is geworden, zal de volgende stap zijn de moleculen te achterhalen die spelen voor stoplicht, bewegwijzering etcetera, met andere woorden: de moleculen die het lipiden verkeer regelen.



Figuur 4: *Baby hamster kidney (BHK) cellen.*
(a): Het zogenaamde fase-contrast beeld van enkele cellen, te zien met de microscoop met behulp van doorvallend licht. In de cel zijn diverse organellen te onderscheiden.
(b): "Nomarski" optiek geeft een beeld met diepte.
(c): Op deze opname is een celmembraan te zien met behulp van fluorescentie microscopie. De membraan is zichtbaar gemaakt door fluorescerende lipide moleculen in de membraan te plaatsen. Tevens is te zien dat de celmembraan niet glad is maar vele uitsteeksels ('ruffles') heeft.

REFERENTIES

[1]- Alberts, B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J.D. Watson (eds): Molecular biology of the cell. Garland publishing Inc., New York (1983).

[2]- Darnell, J., H. Lodish, and D. Baltimore (eds): Molecular cell biology. Scientific American Books, Inc., New York (1986).

[3]- Hoekstra, D.: Biologische membranen; De dynamische dubbellaag. In: Martens, Th.J.M. (red): Natuur en techniek, deel 4, p. 270-285. Centrale uitgeverij en adviesbureau b.v., Maastricht (1987).

[4]- Hopkins, C.R.: Structure and function of cells. W.B. Saunders Company Ltd., London (1978).

[5]- Konings, W.N.: De celmembraan; Grens tussen leven en dood. In: Martens, Th.J.M. (red): Natuur en techniek, deel 6, p. 460-479. Centrale uitgeverij en adviesbureau b.v., Maastricht (1981).

[6]- Thomas, L.: The lives of a cell. The Viking press, New York (1974).

[7]- Wolfe, S.L.: Biology of the cell. Wadsworth Publishing Company, Inc., Belmont, California (1972).

BRONVERMELDING ILLUSTRATIES

Figuur 1: naar ref [7].
Figuur 2a: naar ref [2].
Figuur 2b: naar ref [3].
Figuur 2c: naar ref [5].