

Basisboek medische celbiologie

*prof.dr. Maikel P. Peppelenbosch en
dr. Gwenny M. Fuhler*

*De auteurs bedanken prof.dr. Dick Hoekstra en
prof.dr. Nico A. Bos, Rijksuniversiteit Groningen,
voor hun medewerking aan deze uitgave.*

© De Tijdstroom uitgeverij, 2014
Omslagontwerp: Cube vormgeving, Enschede

Uitgegeven door De Tijdstroom uitgeverij BV, Postbus 775, 3500 AT Utrecht.
E-mail: info@tijdstroom.nl

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Waar dit mogelijk was is aan auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Wij verzoeken eenieder die meent aanspraken te kunnen ontlenen aan in dit boek opgenomen teksten en afbeeldingen, zich in verbinding te stellen met de uitgever.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stbl. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stbl. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp.

Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

ISBN 978 90 5898 258 2
NUR 881

Voorwoord

Dit boek is bedoeld om aan te sluiten bij de lesstof op de middelbare school. Het is verdeeld in 16 hoofdstukken die elk belangrijke aspecten van de medische celbiologie omvatten en de stof brengen in een systeembioologische context. In dit boek vindt u de volgende drie typen noten bij de tekst.

1. Essentiële informatie die nodig is om de stof te kunnen begrijpen, die apart uitgelegd wordt om de verhaallijn niet te onderbreken met informatie die voor veel studenten vaak al bekend is.
2. Extra informatie die niet strikt noodzakelijk is voor uw kennis van de medische celbiologie, maar die wel handig kan zijn om beter de aansluiting te kunnen maken met andere onderdelen, later in uw studie – die kan bijdragen aan het begrip van de stof.
3. Zogenaemde fun-facts die de stof verlevendigen, maar waarvan kennis ervan zeker niet essentieel is.

De kleurcodering stelt u in staat deze annotaties juist te duiden. We hebben ernaar gestreefd de informatie zo veel mogelijk zowel tekstueel te behandelen als grafisch te verbeelden. In die zin bevat het boek veel dubblures, maar wij denken dat dit het begrip van de stof ten goede komt. Aan het eind van elk hoofdstuk vindt u een kleine samenvatting van de stof in de vorm van een aantal kernpunten. Deze kunnen een leidraad vormen bij het leren voor een eventueel tentamen. Ook treft u verwijzingen aan naar meer literatuur (exclusief in het Engels) waarmee u de stof zelf verder kunt uitdiepen. Voor onvermijdelijke missers en omissies houden de auteurs zich aanbevolen. Wij wensen u veel succes met uw studie!

Prof.dr. Maikel Peppelenbosch
Dr. Gwenny Fuhler

Inhoud

- 1 Introductie – 11
- 2 Evolutionaire druk vormt het leven – 15
 - Kernpunten – 21
 - Relevante literatuur – 21
- 3 Bouwstenen van het organisme – 23
 - 1 Suikers – 23
 - 2 Vetzuren – 26
 - 3 Nucleotiden – 28
 - 4 Amino-zuren – 31
 - Kernpunten – 34
 - Relevante literatuur – 35
- 4 De energiehuishouding – 37
 - 1 De glycolyse – 37
 - 2 De citroenzuurcyclus – 37
 - 3 De elektrontransportketen – 39
 - 4 β -oxidatie – 42
 - Kernpunten – 43
 - Relevante literatuur – 44
- 5 De wenteltrap des levens – 45
 - 1 De ontdekking van het DNA – 45
 - 2 DNA-structuur – 48
 - 3 DNA-replicatie – 51
 - 4 DNA-replicatie en complementaire DNA-strengen – 53
 - 5 Complexere enzymcomplexen – 55
 - Kernpunten – 60
 - Relevante literatuur – 60
- 6 Reparatie van het erfelijk materiaal – 61
 - 1 De consequenties van een mutatie – 61
 - 2 Foutcorrectie tijdens de replicatie (*proofreading*) – 62
 - 3 Mismatchherstel – 63
 - 4 DNA-schadeherstel – 65
 - 5 Wat als DNA-schadeherstel faalt? – 66
 - Kernpunten – 69
 - Relevante literatuur – 69
- 7 Van DNA naar RNA – 71
 - 1 Transcriptie van DNA – 71
 - 2 Verschillende typen RNA – 73
 - 3 RNA-synthese bestaat uit meerdere fasen – 74
 - 4 Splicing van het primaire RNA-transcript – 75
 - 5 Cel-differentiatie – 78
 - 6 DNA of RNA; virussen – 85
 - Kernpunten – 88
 - Relevante literatuur – 88

- 8 Van RNA naar eiwit – 89
 - 1 De structuur van het tRNA – 89
 - 2 De koppeling van aminozuren aan tRNA's – 89
 - 3 RNA-translatie tot eiwitten – 91
 - 4 Een goed begin is het halve werk – 94
 - Kernpunten – 97
 - Relevante literatuur – 97

- 9 Eiwitten zijn meer dan alleen het wit in een ei – 99
 - 1 Primaire, secundaire en tertiare structuur van eiwitten – 99
 - 2 Eiwitten zijn opgebouwd uit domeinen – 102
 - 3 De structuur van een eiwit bepaalt zijn functie – 105
 - 4 De vouwing van het nieuwe eiwit – 107
 - 5 Posttranslationele modificaties – 109
 - Kernpunten – 115
 - Relevante literatuur – 116

- 10 Proteïnefuncties – 117
 - 1 Eiwit als onderdeel van het celskelet – 118
 - 2 Eiwitten als enzymen – 121
 - 3 Controle over de enzymactiviteit – 122
 - 4 Verschillende enzymen – 122
 - 5 Eiwitten als chaperonnes – 126
 - Kernpunten – 127
 - Relevante literatuur – 128

- 11 Signaaltransductie – 129
 - 1 Signalen – 129
 - 2 Membraanreceptoren – 131
 - 3 Intracellulaire receptoren – 140
 - Kernpunten – 145
 - Relevante literatuur – 145

- 12 Enkele belangrijke signaaltransductieroutes – 147
 - 1 Overleving van de cel – 147
 - 2 Mitogene route – 150
 - 3 De Rho-GTPasen, cytoskelet en migratie – 150
 - Kernpunten – 155
 - Relevante literatuur – 155

- 13 De celdeling – 157
 - 1 Verdeling van chromosomen tijdens de celdeling – 157
 - 2 De opdeling van de celcyclus in fasen – 162
 - 3 Controle op de celdeling – 171
 - Kernpunten – 172
 - Relevante literatuur – 172

14	Organisatie van de organellen	- 173
1	Het cytosol	- 173
2	De kern	- 174
3	Het endoplasmatisch reticulum	- 176
4	Het golgiapparaat	- 180
5	Secretoire blaasjes	- 182
6	Het lysosoom	- 183
7	Endosomen	- 186
8	Het mitochondrion	- 188
9	Peroxisomen	- 190
	Kernpunten	- 192
	Relevante literatuur	- 192
15	Celdood	- 193
1	Apoptose	- 194
2	Autofagie	- 199
3	Necrose	- 201
4	Recycling van eiwitten	- 201
5	Proteasomale eiwitdegradatie	- 204
6	Herstructurering van de extracellulaire matrix	- 204
	Kernpunten	- 206
	Relevante literatuur	- 206
16	Diagnostische technieken	- 207
1	DNA	- 207
2	RNA	- 211
3	Eiwitten	- 213
	Kernpunten	- 220
	Relevante literatuur	- 220
	Tot slot	- 223
	Over de auteurs	- 225
	Register	- 227

Introductie

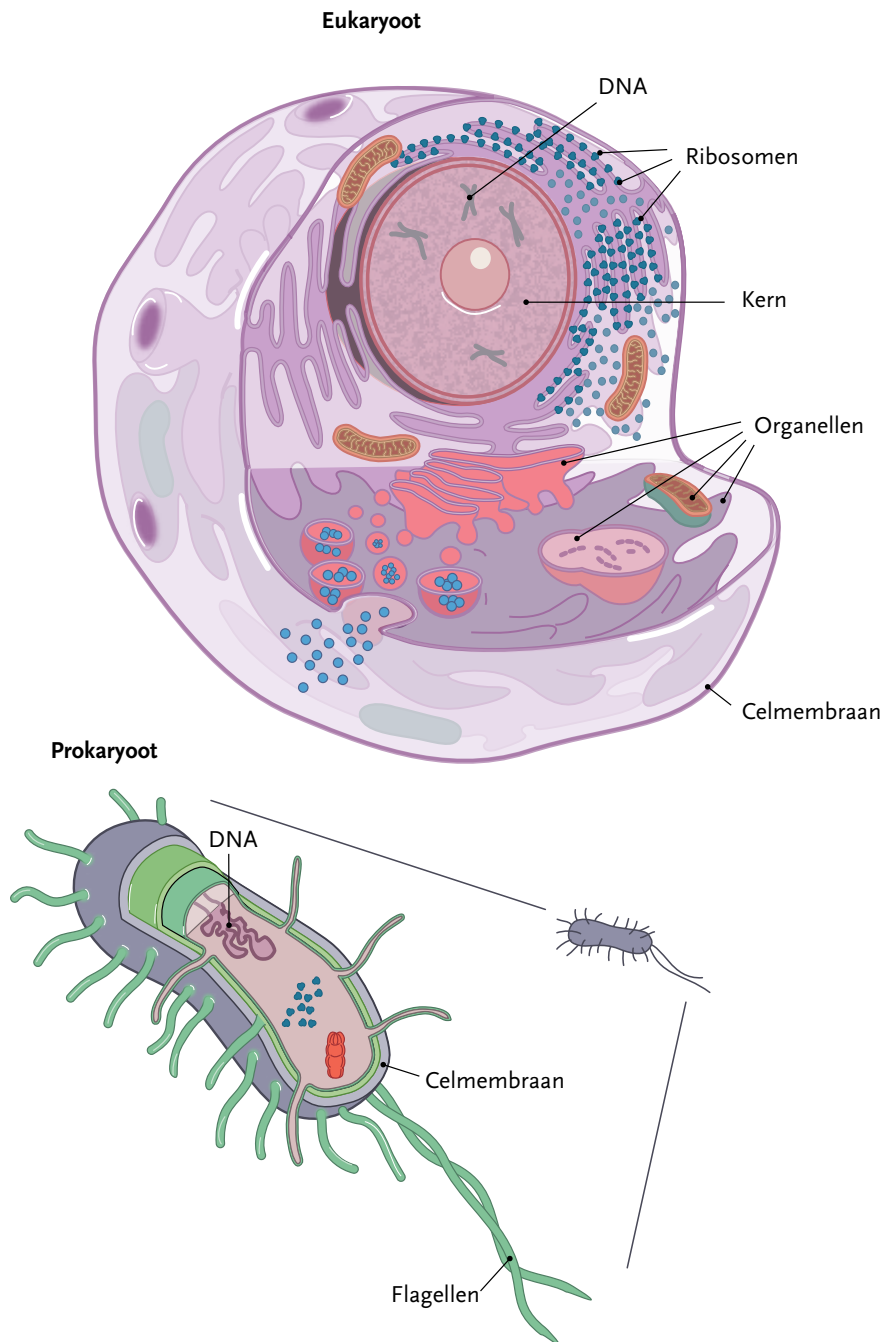
Al het leven op aarde kan ruwweg worden verdeeld in twee domeinen: de *prokaryota* en de *eukaryota*. Het onderscheid tussen deze beide domeinen van het leven is markant: prokaryoten zijn veel kleiner en bevatten over het algemeen geen intracellulaire organellen en ook de moleculaire biologie verschilt fundamenteel op veel punten. Klassiek wordt het onderscheid tussen deze levensvormen gemaakt op basis van de organisatie van het erfelijk materiaal, het DNA, in de cel. Eukaryoten worden gekenmerkt door de aanwezigheid van een intracellulair membraan dat het merendeel van het DNA omsluit, de celkern (*eu* = echt, *karyon* = kern). Bij prokaryoten is deze celstructuur afwezig en zweeft het DNA los in de cel. De prokaryoten worden gezien als een van de meest primitieve levensvormen, die al vroeg in de ontwikkeling van het leven zijn ontstaan. In het onherbergzame zuurstofloze landschap van weleer waren de anaerobische en extremofiele oerbacteriën, de *archaea*, waarschijnlijk de eerste bacteriën die hun opwachting maakten. Deze bacteriën verkregen hun energie uit de omzetting van CO₂ en stikstof (N₂), waarbij door fotosynthese het zuurstofgehalte in de atmosfeer langzaam steeg. Dit maakte de weg vrij voor een nieuwe vorm van energieproductie: de aerobische ademhaling, of respiratie.

Eukaryoten omvatten schimmels, planten, dieren en alle andere organismen met kernhoudende cellen. Ondanks de grote variëteit in celtypen zijn er enkele eigenschappen die door alle hedendaagse levende cellen worden gedeeld. Een voorbeeld daarvan is dat alle cellen voor hun groei, overleving en deling afhankelijk zijn van energie in de vorm van adenosinetrifosfaat (ATP), maar er zijn ook veel andere overeenkomsten. De verschillen tussen de diverse levensvormen kunnen echter ook niet uitgevlakt worden en het lijkt wel alsof vrijwel alles wat denkbaar is in de biologie, ook wel ergens in het leven voorkomt.

Tijdens uw studie bestudeert u één heel specifieke levensvorm, het menselijk lichaam, en het functioneren ervan. De huidige generatie biomedisch professionals is wetenschappelijk gevormd in een tijd dat de prokaryote celbiologie al goed begrepen werd, terwijl kennis van meercellige systemen voornamelijk afkomstig was uit het onderzoek naar het fruitvliegje *Drosophila melanogaster*. De traditie om vanuit deze optiek de celbiologische en moleculair biologische steunvakken te doceren, leeft nog steeds voort in de meeste medische faculteiten in zowel Nederland als Vlaanderen. De tijden zijn echter veranderd: tegenwoordig hebben we een diep begrip van de biologie van het menselijk organisme en weten we de biologische achtergrond van de overgrote meerderheid van aandoeningen die de menselijke soort teisteren. Belangrijk is dat de menselijke biologie op veel punten verschilt van die van de fruitvlieg en zeker van die van bacteriën. Daarnaast was in de tijd dat de vorige generatie van leerboeken werd geschreven nog veel minder duidelijk wat wel en wat niet belangrijk was in het compendium van kennis om het functioneren van de cel te kunnen begrijpen. Inmiddels is dit wel duidelijk geworden en is de tijd rijp voor een aanpak die zich niet alleen maar concentreert op het beschrijven van allerlei exotische processen die mogelijk kunnen plaatsvinden, maar die zich juist beperkt tot die zaken die betrokken zijn bij het ontstaan van ziekten.

Voor de komende generaties lijkt het zinniger om de humane problematiek te begrijpen vanuit de humane moleculaire context. Vanuit deze gedachte hebben wij daarom een nieuwe methode ontwikkeld om het onderwijs in de celbiologische en

Figuur 1.1



Pro- en eukaryotische cellen. Klassiek wordt als belangrijkste verschil tussen deze celtypen gezien de aanwezigheid in de eukaryotische cel van een membraan dat het genetisch materiaal (DNA) omgeeft; de celkern. Maar de verschillen tussen beide domeinen van het leven zijn op veel punten fundamenteel. Het DNA zelf is in eukaryotische cellen lineair en kan zijn opgedeeld in meerdere strengen, terwijl de prokaryotische cel een circulair DNA-molecuul bevat. Daarnaast is de eukaryotische cel 10 tot 100 μm groot, terwijl een prokaryotische cel slechts 0,2 tot 2 μm groot is. Een prokaryoot bevat dan ook geen door membraan omsloten organellen (die zelf ook 0,2 tot 2 μm groot zijn), hoewel wel kleine ribosomen aanwezig zijn die betrokken zijn bij de eiwitsynthese (de ribosomen van eukaryotische cellen zijn echter groter). Er is sprake bij prokaryoten van de aanwezigheid van een celwand. Bij gramnegatieve prokaryoten is er een binnen- en een buitenmembraan, die worden gescheiden door deze celwand. Bij de zogenoemde grampositieve organismen vormt de celwand de externe begrenzing en is sprake van een enkel daaronder liggend membraan. Daarnaast wordt de membraan van prokaryotische cellen vaak gekenschetst door de aanwezigheid van uitstulpingen, de zogenoemde flagellen, die er onder andere toe dienen de cel voort te bewegen – ook eukaryotische cellen hebben soms van dit soort membraanuitstulpingen, maar die zijn op een andere manier gevormd. Tot slot bevatten eukaryotische cellen in tegenstelling tot prokaryoten een uitgebreid skelet van polymere eiwitten, die stevigheid aan de cel verlenen (het cytoskelet, naar het Griekse kutos (cyto) dat ‘holle container’ of ‘cel’ betekent). In extreem hete, zure, zoute of basische milieus kunnen prokaryote levensvormen zich vaak nog wel handhaven, terwijl eukaryoot leven over het algemeen vriendelijkere condities nodig heeft.

moleculair biologische steunvakken vorm te geven. Hierbij is een sterke nadruk gelegd op de relatie met ziekte. Immers, steunvakken dienen steunvakken te zijn; zij dienen ter begrip van het ziekteproces en hoeven geen doel op zich te vormen. Hierbij hebben wij wel de leerdoelen, zoals expliciet gedefinieerd door de verschillende medische faculteiten in de lage landen, in acht genomen en in die zin is dit boek wel een volwaardige voorbereiding op de tentamens celbiologie zoals die worden afgenomen. Toch was compactheid een expliciet doel bij het schrijven van dit boek en is alle moeite gedaan om niet uit te wijden over zaken die wellicht minder relevant zijn.

De primaire doelgroep voor dit boek zijn studenten geneeskunde, studenten medische en/of klinische technologie en studenten tandheelkunde, maar wij hopen dat dit boek ook nuttig kan zijn voor zowel studenten diergeneeskunde, studenten farmacologie en studenten die celbiologische en/of moleculair biologische steunvakken volgen, als studenten aan de hogere laboratoria school en wat betreft de laatste met name studenten die een medische richting volgen. Ten slotte kan dit boek waarde hebben voor middelbareschoolleerlingen die zich willen voorbereiden op decentrale selectie voor de studie geneeskunde, studenten in de biologische wetenschappen met een specifieke interesse in de humane biologie en anderen met een specifieke interesse voor humane biologie.

Met de kennis die u door middel van dit boek kunt opdoen, moet u in staat zijn om de biologische basis te begrijpen voor farmacologische, klinische en technologische oplossingen van problemen die te maken hebben met het menselijk lichaam (zowel wat betreft diagnose als behandeling). Na uw opleiding gaat u samenwerken met medici en paramedici, met ingenieurs van diverse technische disciplines, maar ook met biologen en biochemici. Uw studie kent dus medische, technische en medisch biologische aspecten en is daardoor zeer gevarieerd, maar vergt in ieder geval een diep begrip van de grondbeginselen van het functioneren van het menselijk organisme, zeker op cellulair en moleculair niveau. In dit boek proberen wij u hiervoor een basis te geven. Dit boek is in de eerste plaats een brug tussen de middelbare school en de universiteit en moet u in staat stellen de begrippen die gedurende uw studie op u afkomen te duiden. Voor studenten die een diep begrip van de celbiologie in haar volle breedte nastreven, bevelen wij bijvoorbeeld *Essential cell biology* of *Molecular biology of the cell* van Bruce Alberts, *Medical cell biology* van Steven R. Goodman of *Signal transduction* van IJsbrand Kramer aan.

Biologische systemen bestaan uit veel componenten, zoals genen, eiwitten en metaboliëten. In de systeembioïogie gaat het niet alleen om de functie van al deze componenten, maar vooral ook om de dynamische interacties ertussen. Ieder biologisch systeem kan worden gezien als een hiërarchisch georganiseerd netwerk van interacties. Bijvoorbeeld: eiwitten hebben interacties met andere eiwitten, en vormen eiwitcomplexen. Verschillende eiwitcomplexen hebben interactie met elkaar, en vormen samen met andere componenten een celorganel. Ook celorganellen kunnen allerlei interacties met elkaar hebben, en maken deel uit van een cel, terwijl cellen weer met elkaar interacties aangaan. In dit *Basisboek medische celbiologie* proberen wij de principes die ten grondslag liggen aan deze interacties te beschrijven en de mens als één systeem te zien. Het nadeel van deze aanpak is dat kennis meer gefragmenteerd wordt aangeboden dan anders het geval kan zijn, maar onze aanpak past goed in het competentiegestuurde leren en stelt de student al vroeg in staat om de samenhang tussen de verschillende vakken te overzien. *Felix, qui potuit rerum cognoscere causas* (Gelukkig is hij die de oorzaken (het wezen) der dingen (de noodzakelijke onderlinge samenhang van alles) heeft leren inzien; Georgica boek 2, vers 490) vertelde Vergilius al in 29 v.C., en met dit boek hopen we de student een eerste aanzet daartoe te geven.