



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Structure, shape and dynamics of biological membranes.

Idema, T.

Citation

Idema, T. (2009, November 19). *Structure, shape and dynamics of biological membranes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14370>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14370>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

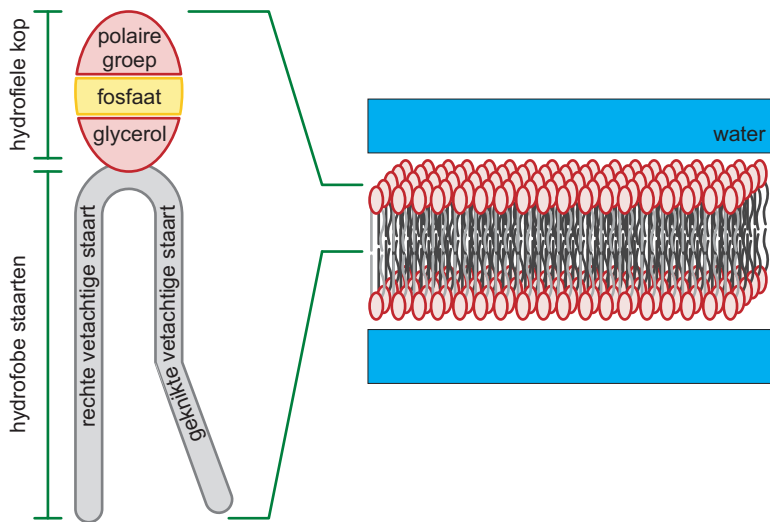
SAMENVATTING

Structuur, vorm en dynamica van biologische membranen

Biofysica is de studie van de natuurkunde achter biologische processen. Haar werkterrein is voornamelijk de individuele cel. Cellen zijn de kleinste levende systemen en de bouwstenen van alle levende organismen. De binnenkant van een cel wordt van zijn omgeving gescheiden door een celmembraan. In eukaryotische cellen (cellen die een celkern met daarin het DNA bevatten) zorgen inwendige membranen ook voor interne structuur binnen een cel. In het onderzoek waarvan de resultaten beschreven zijn in dit proefschrift hebben we de eigenschappen van deze biologische membranen onderzocht, in het bijzonder hun structuur, vorm en dynamica. Er is een grote variatie in de moleculaire samenstelling van membranen, die directe gevolgen heeft voor hun vorm en structuur, waarbij die twee ook elkaar direct weer beïnvloeden. Bij de dynamica bestuderen we naast het membraan zelf nog een andere belangrijke component van de cel, de moleculaire motor. Motoren zijn cruciaal voor transport binnen de cel en voor het proces van celdeling. De combinatie van motoren en membranen resulteert in een actief, dynamisch systeem, zoals we dat in levende cellen vinden.

Structuur en vorm

De bouwstenen van membranen zijn lipide moleculen. Lipiden bestaan uit een deel dat goed oplosbaar is in water (een hydrofiele 'kop') en één of meer lange, vetachtige delen die slecht oplosbaar zijn in water (hydrofobe 'staarten'). In een omgeving met veel water organiseren lipide moleculen zich daardoor spontaan in grotere structuren waarin de koppen in contact staan met watermoleculen, terwijl de staarten daarvan worden afgeschermd. Voor lipiden die ongeveer een cilindervorm hebben is de optimale structuur een dubbele laag, met de koppen aan de buitenkant en de staarten binnenin. Alle biologische membranen bestaan uit zo'n dubbele laag van lipiden. De lipiden vormen met elkaar een tweedimensionale vloeistof: ze kunnen vrij bewegen in de twee richtingen binnen het membraan, maar het membraan niet in de derde richting verlaten.



Figuur 8.1: Membranen zijn opgebouwd uit lipide moleculen, met een hydrofiele (in water oplosbare) kop en één of meer hydrofobe (niet in water oplosbare) staarten. Wanneer we proberen lipiden in water op te lossen, vormen ze spontaan een dubbele laag met de koppen aan de buiten- en de staarten aan de binnenkant.

De meeste lipiden in biologische membranen hebben twee staarten. Een belangrijke uitzondering is cholesterol, dat maar één staart heeft en bovendien een vrij kleine kop. De staarten kunnen recht zijn, maar ook knikken bevatten, een gevolg van hun moleculaire samenstelling (knikken komen voor op punten waar de polymeerketen een onverzadigde, dubbele verbinding tussen twee opeenvolgende koolstofatomen heeft). De richting van een stuk staart na een knik, gerekend vanaf de kop, is onbepaald, terwijl die van een rechte staart vastligt. Hierdoor is een membraan gemaakt van lipiden met geknikte staarten minder geordend dan een membraan dat bestaat uit lipiden met rechte staarten. Dit verschil in ordening is zo bepalend voor de interne structuur van het membraan, dat de membranen met verschillende mate van ordening in een verschillende fasetoestand zitten. In beide gevallen is het membraan een vloeistof en de twee fasetoestanden duiden we aan als geordende vloeistof (L_o) en ongeordende vloeistof (L_d). Als we een mengsel maken waarin een lipide met geknikte staarten, een met rechte staarten en cholesterol in de juiste verhouding voorkomen, ontstaat een membraan waarin zowel L_o als L_d gebiedjes (die we domeinen noemen) voorkomen.

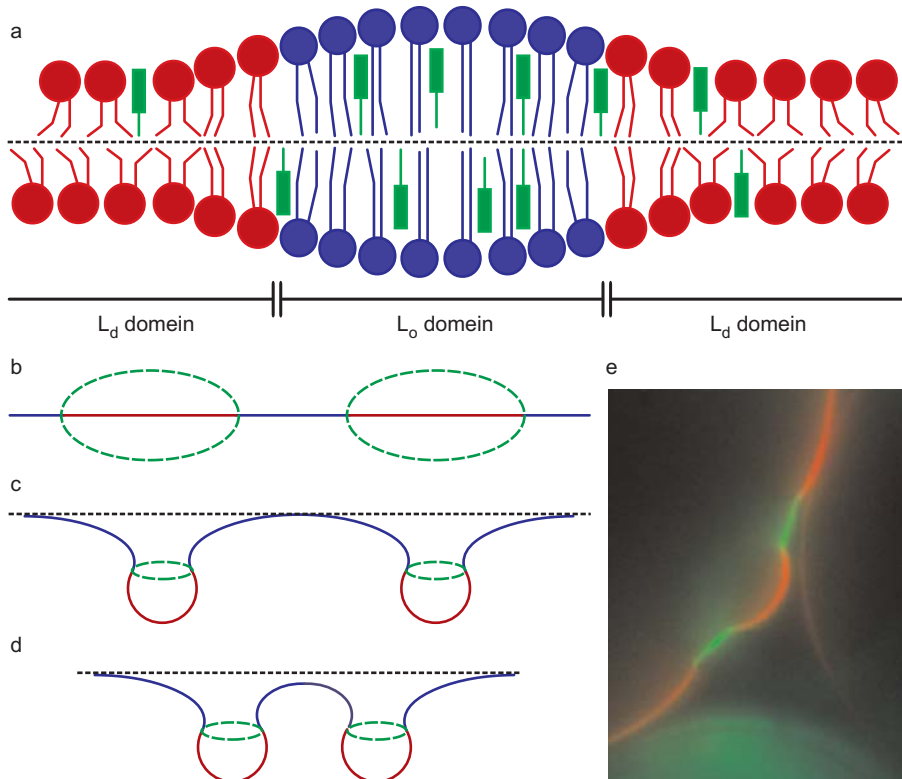
Het proces van fasescheiding in L_o en L_d domeinen binnen het membraan is hetzelfde als het spontaan ontmengen van bijvoorbeeld water en olie. Net zoals tussen water en olie een oppervlaktespanning ontstaat op de grens tussen de twee vloeistoffen, is er ook een spanning tussen de domeinen in het membraan, maar dan een lijnspanning (het membraan is immers een tweedimensionale vloeistof en de rand van een domein daarom een eendimensionale lijn). Deze lijnspanning zorgt er in de eerste plaats voor dat de domeinen cirkelvormig worden: de vorm met de kortste omtrek voor een bepaald oppervlak. In de tweede plaats zorgt de lijnspanning ervoor dat het gunstig is om domeinen samen te voegen. Als gecombineerd domein kunnen twee kleine domeinen immers een grotere cirkel vormen en zo samen een kortere rand krijgen. Het ligt daarom voor de hand te verwachten dat we altijd zien dat alle domeinen samensmelten. In de praktijk gebeurt dat ook vaak, maar soms veel langzamer dan we zouden verwachten. Dat komt door een derde effect van de lijnspanning: die vervormt ook het membraan om de rand van een domein korter te maken. Dat gebeurt door gebruik te maken van de derde dimensie: door het domein en het membraan eromheen te buigen, kan de rand van het domein korter worden. Hoeveel energie het kost om het membraan zo te buigen hangt weer af van de samenstelling en fasetoestand van het membraan. De vorm die het membraan aanneemt is daardoor een balans tussen lijnspanning aan de ene en buigzaamheid aan de andere kant. Het buigen van een domein om hem een kortere rand te geven heeft invloed op zijn omgeving: die vervormt mee. Dat heeft een remmend effect op het proces van het samensmelten van de domeinen, want om twee domeinen bij elkaar te brengen moet het membraan eerst extra gebogen worden. Daardoor ontstaat een afstotende kracht tussen de domeinen, en verdelen ze zich over het membraan, waardoor het membraan gestructureerd wordt. Voor gesloten membranen met ruwweg

een bolvorm (een erg simpel model voor het membraan van een cel) blijken grote domeinen elkaar bovendien harder af te stoten dan kleine, wat gevolgen heeft voor de verdeling van domeinen over het hele membraan. We hebben het fasegedrag van de membranen bestudeerd in hoofdstuk 3. In hoofdstuk 4 hebben we de vorm van de membranen uitgerekend aan de hand van een model waarin de lijnspanning en de buigbaarheid van de verschillende domeinen zijn meegenomen. Bovendien hebben we de berekende vorm vergeleken met experimenteel bepaalde vormen en zo de buigbaarheid en lijnspanning gemeten. In hoofdstuk 5 hebben we gekeken naar de krachten tussen de domeinen. De verdeling van domeinen over het hele membraan is het onderwerp van hoofdstuk 6, waarin blijkt dat de domeinen spontaan worden gesorteerd naar grootte.

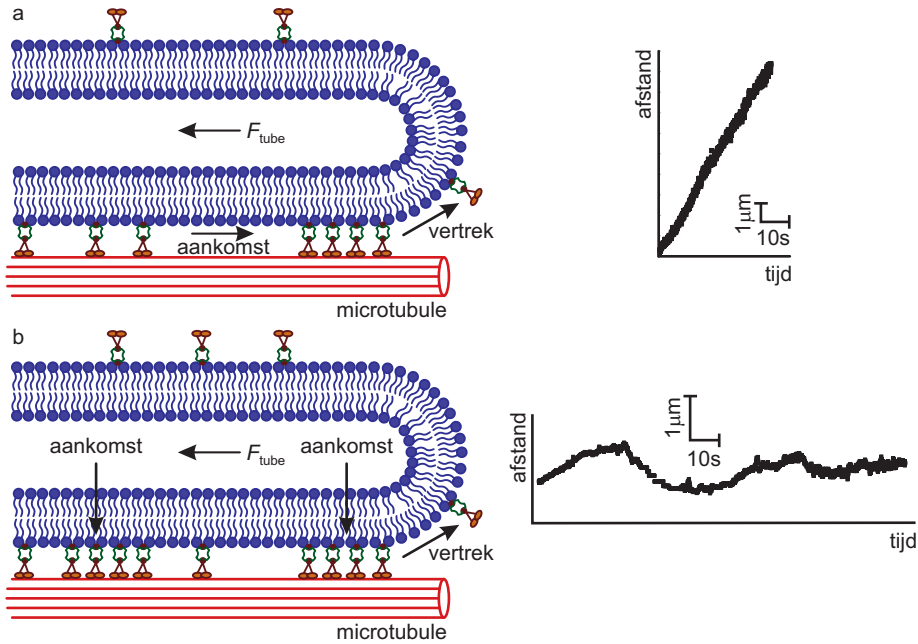
Dynamica en motoren

Moleculaire motoren zijn de werkpaarden van de cel. Motoren spelen een belangrijke rol bij het transport binnen een cel, bij het kopieëren van de genetische code in het DNA en bij het proces van celdeling. De motoren die wij bestuderen hebben één of twee 'voeten' waarmee ze kunnen lopen over het cytoskelet, een netwerk van lange, stijve polymeren in een cel dat een vergelijkbare functie heeft als het skelet in het menselijk lichaam (al is het cytoskelet enerzijds veel eenvoudiger en anderzijds veel dynamischer). Naast voeten hebben de motoren ook een 'laadzone', een plek waar een nuttige lading verankerd kan worden. Die lading is vaak verpakt in een membraan, en is soms zelfs het membraan zelf. Door collectief aan een membraan te trekken kunnen motoren het vervormen, en zo meewerken aan verschillende processen die in een cel optreden, zoals bijvoorbeeld het opnemen van voedsel en het transporteren van eiwitten. Het proces dat we in het bijzonder bestudeerd hebben is het ontstaan van membraantubes: lange, dunne buisjes van membraan die met relatief geringe kracht uit een membraan getrokken kunnen worden. Eén individuele motor is niet sterk genoeg om zo'n tube te trekken, maar door met vijf of zes motoren samen te werken lukt dat wel.

Een eigenschap van de motoren die in belangrijke mate de dynamica van het tube trekken bepaalt is hun processiviteit. Motoren met twee voeten, die kunnen lopen door steeds de ene voor de ander te zetten, hebben een hoge processiviteit (we noemen ze processieve motoren). Een groepje van processieve motoren kan tubes maken die zo lang kunnen worden als de cel zelf, waarbij de tube steeds met constante snelheid vooruit wordt getrokken. Aan de andere kant zijn er ook niet-processieve motoren, met maar één voet (of maar één actieve), die daardoor per keer ook maar één stap kunnen zetten. Opmerkelijk genoeg blijken ook deze motoren collectief tubes te kunnen trekken. Deze tubes gedragen zich wel compleet anders dan die van de processieve motoren: ze groeien met variabele snelheden en wisselen dat af met retracties, waarin ze snel over relatief grote stukken kunnen terugtrekken. Met een model



Figuur 8.2: Membranen die bestaan uit een combinatie van cholesterol, lipiden met rechte staarten en lipiden met geknikte staarten in de juiste verhouding, ondergaan spontane fasescheiding. Figuur a toont een schets van een membraan met geordende (L_o) en ongeordende (L_d) domeinen. Als gevolg van de fasescheiding ontstaat een lijnspanning op de rand van de domeinen. In figuur b, c en d is er een lijnspanning op de groene gestreepte lijn. Door het domein te laten uitdeuken buiten het vlak van het membraan wordt de rand van het domein korter, maar wordt domeinen samenvoegen wel moeilijker. Figuur e toont een microscopieopname van een membraan waarin de verschillende domeinen met rood en groen gelabeld zijn.



Figuur 8.3: Moleculaire motoren die verantwoordelijk zijn voor de transportprocessen binnen een cel hebben één of twee actieve voeten waarmee ze over onderdelen van het cytoskelet kunnen lopen (hier een microtubule). Door samen te werken kunnen zulke motoren membraantubes trekken. De dynamica van zo'n tube hangt sterk af van de processiviteit van de motoren. Processieve motoren kunnen continu trekken met constante snelheid (figuur a). Motoren die niet trekken kunnen de trekkende motoren inhalen en gaan meehelpen. Niet-processieve motoren kunnen wel tubes trekken, maar die fluctueren in lengte (figuur b). Motoren kunnen wel clusters vormen langs de tube, maar geen andere clusters inhalen. Als de trekkende cluster te klein wordt, trekt de tube zich terug tot de volgende cluster, waardoor een oscillerend patroon ontstaat.

waarin de motoren in clusters samenwerken en deze clusters gevormd worden langs de hele tube kunnen we dit gedrag verklaren en kwantificeren. Bovendien blijkt uit computersimulaties van dit systeem dat dit dynamische proces van groei en terugtrekking leidt tot een gereguleerde lengte van de tube, waarbij die lengte weer bepaald wordt door de samenstelling van het membraan. Deze processen zijn het onderwerp van hoofdstuk 7. In levende systemen spelen ze een belangrijke rol. De stabiele, lange tubes die getrokken worden door processieve motoren fungeren als brug en verbinding tussen verschillende onderdelen van een cel, en zelfs tussen cellen onderling. De dynamische tubes van de niet-processieve motoren zorgen ervoor dat het membraan tegelijkertijd een groot en vooral dynamisch oppervlak heeft zodat voedingsstoffen en eiwitten snel opgenomen kunnen worden en dat het bovendien gemakkelijk delen kan afsplitsen.

De structuur, vorm en dynamica van membranen zijn aan de ene kant biologische eigenschappen van en cruciaal voor de processen die zich afspelen binnen een cel. Anderzijds zijn ze het gevolg van de onderliggende fysische wetten en kunnen als natuurkundig systeem beschreven en bestudeerd worden. Eenzelfde soort fysische beschrijving kan gegeven worden van veel andere biologische processen binnen de cel. Uiteindelijk is de cel echter meer dan de som van de delen, en moeten we, om haar als geheel te kunnen begrijpen, beschrijvingen vinden voor het complexe systeem waarin al deze delen met elkaar samenhangen. De combinatie van membranen en motoren in hoofdstuk 7 is daar een voorbeeld van, al gaat het ook daar om slechts een eerste stap. In de biofysica valt nog veel te ontdekken.

