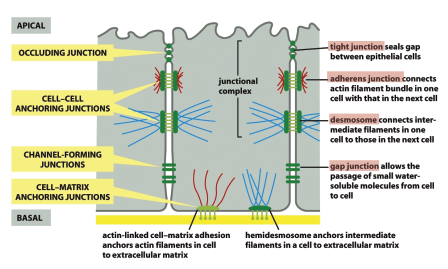
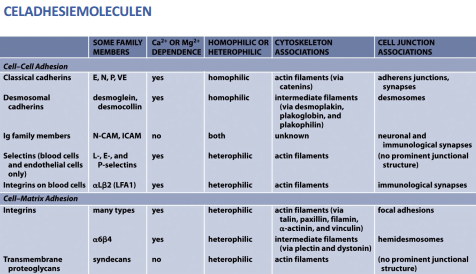
**CELBIOLOGIE HOOFDSTUK 14: Celverbindingen**

1. Introductie

* Dierlijke cellen worden in weefsels gegroepeerd door verbindingen tussen cellen onderling en door verbindingen tussen cellen en een extracellulaire matrix
  + Extracellulaire matrix = een complex netwerk van extracellulaire macromomoleculen
* 4 types juncties of gespecialiseerde celverbindingen:
  + Hechtingsverbindingen
    - Verbinden de cellen mechanisch met elkaar en met de extracellulaire matrix
  + Afsluitende verbindingen
    - Vormen een selectief ondoordringbare cellaag
  + Kanaalvormende bindingen
    - faciliteren direct intercellulair transport van kleine moleculen
  + Signaal overdragende bindingen
    - chemische of immunologische synapsen
* communicatie juncties:
  + kanaalvormende en signaal overdragende bindingen
    - staan in voor de overdracht van chemische en elektrische signalen
* Epitheel (darmepitheel of huid) is goed model voor celjuncties



2. Cel-cel adhesie



2.1 Transmembraan proteïnen mediëren cel-cel adhesie

* Meeste adhesiecomplexen bestaan uit transmembraaneiwitten
  + Transmembraaneiwitten hebben een hoge turnover via exo en endocytose -> hierdoor kunnen ze adhesiecomplexen assembleren als reactie op bepaalde gebeurtenissen
* Cel-cel verbindingen
  + Immunoglobuline superfamilie
  + Cadherines
  + Selectines
  + Integrines
* Cel-matrix verbindingen
  + Integrines
  + Proteoglycanen
* Verschillende interacties
  + Homofiele interacties = interagerende moleculen tussen de 2 cellen zijn identiek
  + Heterofiele interacties = interagerende moleculen tussen 2 cellen zijn verschillend

2.1.1 Cel adhesie moleculen (CAM)

* CAM
  + = cel adhesie moleculen
  + Behoren tot de immunoglobuline superfamilie
  + Lusvormige structuur ~ structuur van antilichamen
  + Ca2+ onafhankeiijk
  + I-CAM: intercellulair
  + V-CAM: vasculair
  + N-CAM: neuraal
    - Homofiele interacties
    - Siaalzuur (-) -> repulsie
      * Siaalzuur zorft voor gestrektheid

2.1.2 Cadherines

* Cadherines
  + Meest abundante celadhesiemoleculen
  + = een reeks structureel gelijkende cadherine domeinen die naar extracellulaire milieu is gericht
  + Ca2+ afhankelijk voor werking
    - Ca2+ bindt de scharnier regio tussen de cadherine domeinen & voorkomt buiging -> stabilisatie
  + Homofiele interacties met lage affiniteit
    - Clustering maakt sterke binding
      * Sterke binding kan wel uiteen gehaald worden door een sequentiële verbreking vd individuele verbindingen ( rits/velcro principe )
    - Cellen van hetzelfde type in 1 gemengd aggregaat -> selectief uitsorteren
      * Vb bij embryogenese -> cadherine zorgt voor scheiding weefsels
  + Intracellulaire verankering aan cytoskelet
    - Met actine: adherens junctie
      * Klassiek
      * Oriëntatie
    - Met IF: desmosoom
      * Niet klassiek
      * Voor trekweerstand
    - Gebeurt indirect via anchor/adaptor proteins (bv: catenin)
    - Doel: Gecoördineerd gebruik cytoskelet

2.1.3 Selectines

* Selectines
  + = suikerbindende eiwitten = selectieve lectines (carbohydraat-bindende proteïnes)
  + Spelen belangrijke rol bij extravasatie
    - = de interactie tussen leukocyten en endotheelcellen of bloedplaatjes
  + Ca2+ afhankelijk
  + Transiënte cel-cel hechting
  + Heterofiele interacties
  + 3 celtypes die verschillende selectines tot expressie brengen:
    - L-selectine: leukocyten
    - P-selectine: Plaatjes, endotheliale cellen
    - E-selectine: Endotheliale cellen
* Extravasatie
  + Normaal migreren witte bloedcellen snel door de bloedbaan
  + Bij lokale ontstekingen
    - witte bloedcellen hechten zich vast ter hoogte vd ontsteking aan de bloedvatenwand
    - migreren vervolgens doorheen het endotheel -> naar de bron
    - leukocyt verstrooit het bloedvat hierbij niet!
  + Hoe?
    - Bij inflammatie stellen endotheelcellen specifieke E- en P-selectines aan membraanopp bloot
      * Deze herkennen de oligosacchariden op de witte bloedcel

=> vertragen de beweging van witte bloedcellen hierdoor

=> beginnen te rollen (nog niet stil)

* + - Endotheelcellen stellen PAF tot expressie
      * PAF receptor op leukocyst bindt met PAF
        + Hierdoor maken ze integrines aan -> bij binding van integrine met I-CAM zullen zij op het endotheel de leukocyst blokkeren (stilstaan)
      * Hierna extravasatie naar onderliggend weefsel vd leukocyst

2.3. Hechtingsverbindingen koppelen cellen mechanisch

* Hechtingsverbindingen
  + Verankeren met componenten vh cytoskelet
    - Hierdoor functionering als 1 geheel (vb epitheel)
  + Functie:
    - Mechanische sterke verlenen
  + 2 types
    - Adherens juncties
      * = intracellulaire hechting met het actinenetwerk
    - Desmosomen
      * = intracellulaire hechting met intermediaire filamenten
  + De juncties bestaan uit transmembranaire cadherines
    - worden verbonden via adaptorproteïnes met het cytoskelet
* Adherens juncties
  + Maken deel uit van zona adhaerens/adhesion belt in het darmepitheel
    - = een continue band aan de apicale zijde vd cel die via E-cadherines de actinefilamenten van naburige cellen verbinden
  + E-cadherines
  + Uitgebreid transcellulair netwerk maakt vouwing in tubules mogelijk
    - Vb: morfogenese -> georiënteerde contractie vd actinebundels kan instaan voor de vorming vd neuraalbuis
    - Vb: door contractie -> peristaltiek
* Desmosomen
  + = drukknopachtige structuren die cellen stevig verbinden via verankering aan de IF
    - IF = cytoskeletaire componenten die een grote trekkracht kunnen weerstaan
  + Bestaan uit niet klassieke cadherines
    - Desmoglein, desmocollin
  + Functie
    - Mechanische sterkte verlenen
      * Komt voor in zones van veel mechanische stress vb: hart, epidermis,..
  + Via een plaque van ankerproteïnes
    - Verbonden met IF (keratine, desmine, vimentine)
  + Vb: Pemphigus vulgaris
    - = Auto-immuunziekte
    - = de aanmaak van antilichamen tegen desmosomale cadherines
      * Hierdoor zullen de dermale cellen onderling niet meer goed hechte
      * Ontstaat blaarvorming **(idem als bij afwezigheid van keratie!!!!!)**

4. Afsluitende verbindingen voorkomen moleculebeweging

* Alle epitheel 1 gemeenschappelijke functie
  + Het vormen van een selectieve permeabiliteitsbarrière om vloeistoffen met verschillende samenstelling te scheiden
  + Dit wordt gerealiseerd door afsluitende verbindingen tussen cellen nl tight junctions
* Tight junctions
  + = afsluitende verbindingen
  + = verzegelen de intracellulaire ruimte door vorming v/e vertakt netwerk van verzegelende strengen (sealing strands) = zona occludens
    - Sealing strands
      * Bestaan uit lange rijen transmembraanproteïnen
      * Vnl: occludine en claudine
    - Via freeze fracture microscopie
      * netwerk te zien als focale verbindingen tussen naburige cellen
  + Homofiele interacties
  + Functies
    - Gereguleerde verzegeling: paracellulair transport
      * Beweging van vloeistoffen en moleculen tussen cellen tegenhouden
      * Echter verzegeling niet absoluut -> soms permeabel
    - Barrière voor transmembraanproteïnen: polariteit
      * Blokkeert de laterale beweging vd membraanlipiden en proteïnen (beperking vd mobiliteit!!)
      * Zo in stand houden van de polairiteit
      * Voorbeeld darmepitheel
        + Glucose carriers aan de apicale zijde -> glucose actief vanuit darm in cel te transporteren
        + Passieve glucose transporters aan basale zijde -> faciliteren diffusie vanuit cel naar de bloedbaan
  + Experiment
    - Elektrondense stof toevoegen aan 1 zijde -> verstrooiing ziet zwart
    - Zwart gelimiteerd tot bovenkant -> kan er niet door
    - Zwart gelimiteerd langs onderkant

2.5. Communicatieverbindingen

* Gap-junctions
  + = regio’s van cytoplasmatisch contact tussen 2 cellen
  + Bestaan uit 2 connexonen (hemikanalen) tussen naburige cellen
  + Enkel anorganische ionen en kleine wateroplosbare moleculen uitwisselen
    - Geen proteïnen
    - Wel vb Ca2+ -> verspreid zo heel snel door verschillende cellen -> doen aan contractie -> zo peristaltiek vormen in darm vb
  + Elektrische en metabole koppeling van de cellen
    - Hartcontractie -> elektrische koppeling zorgt voor synchrone contractie
    - Peristaltische bewegingen -> vb in spiercellen
  + Opening gecontroleerd door pH en Ca2+
    - Permeabiliteit daalt als:
      * pH vh cytosol daalt
      * concentratie Ca2+ stijgt

3. De extracellulaire matrix

* ECM
  + = secreties van glycoproteïnen en polysacchariden
    - Worden actief gesecreteerd door de aanwezige cellen
  + Variabel
    - verkalkt (bot, tand), transparant (cornea), dun (basale lamina)
  + 3 componenten:
    - Structurele fibreuze glycoproteïnen
      * ECM sterkte en flexibiliteit
      * Vb: collageen en elastine
    - Proteoglycanen
      * gelachtige netwerk met structurele proteïnen erin
    - Adhesieve glycoproteïnen
      * vasthechtingspunt voor cel aan ECM
      * vb: laminine en fibronectine
  + Meest prominent in bindweefsel

3.1 Fibreuze glycoproteïnen geven sterkte en flexibiliteit

* Collageen geeft sterkte ECM:
  + ECM component in huid en bot
  + Versterkt en organiseert matrix
    - Ehlers-Danos syndroom
      * Extreme hyperlaxiteit vd gewrichten, elastische huid en fragiele bloedvaten
      * Te weinig collageen
  + Draadachtige triple helix (3 alfa ketens)
    - Bestaan uit proline en glycine
    - Hydroxylysine en hydroxyproline
  + Wordt gesecreteerd als procollageen
    - Dan in ER enkele opvallende post translationele modificaties tot collageen
      * Vb: hydroxylatie van lysines en prolines etc.
    - Opbouw:
      * Eerst procollageen (in de cel, losse uiteinden)
      * Dan modificaties (knippen uiteinden, uit de cel)
      * Dan zelfassemblage (polymersieren) en covalente verbindingen tussen lysines in fibrillen
      * Dan bundeling van fibrillen in vezels met hoge trekvastheid
* Elastine zorgt voor flexibiliteit ECM:
  + Hydrofobe opgevouwen molecule
    - Lysine en proline
    - Geen glycosylatie
    - Geen hydroxylysine
  + Covalent verbonden netwerk
    - Bij spanning: eenvoudig uitgerokken
    - Spanning weg: eenvoudig opgevouwen door covalente crosslinks
  + In weefsels met elasticiteit
    - Huid, bloedvaten, longen, …
  + Vermindert ouderdom
    - Ouderdom = minder elastine, meer collageen -> minder flexibele gewrichten en rimpels

3.2 Proteoglycanen vormen een gel-achtige matrix

* Proteoglycanen
  + = substraat dat water aanzuigt voor collageen en elastine
  + = gel-achtig netwerk dat weerstand biedt tegen compressie + difussie reguleert
  + = glycoproteïnen met daarop groot aantal glycosaminoglycanen (GAG)
    - GAG: Hyaluronzuur, chondroitin sulfaat, heparaan sulfaat, kerataan sulfaat, …
    - Proteïne + GAG = dissacharide
  + Negatief geladen
    - Stoten elkaar af -> verspreid
    - Trekt ionen aan -> water aantrekken -> osmotisch effect (turgordruk)
      * Sulfaten + carboxylgroepen -> - lading -> lange stijve hydrofiele ketens -> door attractie van kationen water aanzuigen -> turgordruk
  + Lang en hydrofiel -> gels
* Additionele functies proteoglycanen:
  + Moleculaire zeef (GAG zijtakken bepalen poriegrootte)
  + Signaaltransductie (sequestratie van gesecreteerde moleculen)
  + ECM hermodelering (binding en regulatie van proteasen)
* Hyaluronzuur
  + = dissacharide
  + = neemt veel ruimte in door
    - - lading -> afstoten
    - - lading -> aantrekken van water
    - => hierdoor gel krijgen = ECM
  + = enige vrije GAG
    - niet gebonden op een proteoglycaan
  + Smeermiddel
    - Komt voor in gewrichten (spuiten)
  + Gebruikt als rimpelvuller (omv turgor vorming)
    - Door de osmotische capaciteit

3.3 Adhesieve glycoproteïnen verbinden cellen met de ECM

* ECM bevat ook aantal moleculen die bindende domeinen bevatten voor matrixcomponenten en celopp.receptoren (integrines)
* Fibronectine
  + = adhesief glycoproteïne
  + = dimeren verbonden door disulfide bruggen (de alfa en beta eenheid verbonden)
  + Brugmolecule: multipele bindingsdomeinen
    - Het bindt cellen vast aan een substraat
    - Bindingsdomeinden voor componenten vd ECM en integrines vd cel
      * Integrines vd cel binden via RGD motief = plaats van contact tussen cel-fibronectine via integrine
  + Vormen fibrillen op celoppervlak
    - Fibronectine gehecht -> fibronectine zijn fibrillen op opp
    - Fibronectine is dan sterk gealigneerd met stress fibers
      * Actine filamenten promoten de fibril opbouw van gesecreteerd fibronectine via integrine-bindingen
      * Actine trekt aan fibronectine matrix -> vezels strekken -> meer integrine-bindende domeinen beschikbaar + cryptische bindingssite bloot
  + Cytoskelet trekt cryptische bindingssites bloot
* Laminine
  + Organiseert de basale lamina
    - brugmoleculen = verbinden cellen via een integrine bindend domein
    - = specifiek type ECM dat epitheelweefsels ondersteunt en afscheidt vh naburig bindweefsel
    - = Dunne laag onder epitheel (40-120nm)
    - = opgebouwd uit laminine
    - Functies:
      * Afscheiding en sterkte
      * Filter (moleculen en cellen)
      * Weefselregeneratie
      * …
  + Zelf-assemblage
  + Samen met type IV collageen -> netwerk vormen
    - Netwerk verschaft trekkracht
    - Samengehouden dmv linkerproteïnen: nidogen en perlecan

3.4 Cellen hechten zich aan de ECM via integrines

* Integrine gemedieerde matrix hechting
  + Focale adhesiepunten: actine
    - = contactpunten waar actinebundels zich concentreren + via geclusterde integrines verankerd worden met moleculen van de ECM
  + Hemidesmosomen: keratine
    - Verbinding met basale lamina
* Integrines
  + = membraangebonden receptoren die zorgen voor de binding tussen fibronectine en laminine en de cellen
  + = integreren het cytoskelet met ECM
  + = Heterodimeren uit α en β-subunit
  + Open en gesloten conformatie aan beide membraanzijden
    - Bidirectionele activatie v. integrines in FAK
      * Conformationele wijziging gebeurt lags buitenaf (outside-in) als van binnenuit (inside-out)
      * ~ signaaltransductie
        + Inside-out: MAP kinase induceert integrine clustering
        + Outside in: integrine binding stelt taline bindingssite bloot en activeert FAK
  + Experiment
    - Afwezigheid ECM induceert apoptose
      * Geen fibronectine -> geen substraat -> cel sterft
    - Celspreiding stimuleert proliferatie (wondheling)
      * Wel substraat -> cel groeit en deelt
    - Verankeringsafhankelijke groei
      * = cellen moeten kunnen hechten om te groeien/ proliferen
      * = vorm van zelfbescherming (kanker)
    - Kanker
      * Kankercellen komen los van weefsel (substraat) -> hebben geen nood aan integrines en actine -> migreren en door eznymen de ECM degraderen

4. De plantencelwand

* Celwand geeft stevigheid aan de plant
  + Structuur en rigiditeit voor de cel
  + Bedwingt turgordruk (nodig voor groei)
    - Turgor ontstaat door osmotisch onevenwicht tussen interne en externe milieu vd cel
  + Selectieve permeabiliteit (laat aminozuren en water enz. door)

4.1 Opbouw

* Middenlamella
* Primaire celwand
  + Cellulose microfibrillen (gebonden aan glucose)
    - Parallelle rijen
  + Cellulose ingebed in matrix van pectine (bevat galacturonzuur)
  + Hemicellulose
* Secundaire celwand
  + Dense cellulose microfibrillen ( bevat geen oriëntatie)
  + Lignine (hydrofoob polymeer)
    - Lignum = hout
    - Geeft weerstand tegen drukkrachten

4.2 Plasmodesmata zijn communicatieverbindingen

* Plasmodesmota
  + ~ gap junctions
    - Plasmodesmota moet wel een grotere afstand afleggen door de aanwezigheid vd celwand
  + Verzekeren een elektrische en metabolische koppeling van cellen
  + Uitwisseling kleine moleculen
    - Laten ook grote moleculen door: RNA, virussen, signaalmoleculen
  + Centrale desmotubule
    - Opening doorkruist door een desmotubule
    - Desmotubule verbindt het ER van beide cellen
    - Ring rond desmotubule zorgt voor cytoplasmatische continuïteit
  + Continuïteit plasmamembraan en cytoplasma

5. Kernpunten

* Cellen vormen verbindingen met elkaar en de ECM via adhesie proteïnen
* Cadherines mediëren celsortering, selectines spelen een belangrijke rol bij extravasatie
* Het (darm)epitheel is een goed model voor celjuncties
* Hechtingsverbindingen verbinden cellen mechanisch met elkaar en met de extracellulaire matrix
* Adherens juncties zijn intracellulair verankerd aan actine, desmosomen aan intermediaire filamenten
* Afsluitende verbindingen (tight junctions) vormen een selectief ondoordringbare cellaag
* Communicatieverbindingen bestaan uit kanaalvormende verbindingen (gap junctions) en signaaloverdragende verbindingen (synapsen)
* Gap junctions zorgen voor een metabole koppeling van cellen
* De ECM kent zeer uiteenlopende vormen, maar bestaat uit fibreuze glycoproteïnen (sterkte en elasticiteit), proteoglycanen (turgor) en adhesieve glycoproteïnen (aanhechting)
* Cellen hechten zich aan de ECM via integrines, ter hoogte van focale adhesiepunten (actine) of hemidesmosomen (IF)
* Hechting is direct gekoppeld met poliferatie, i.e. verankeringsafhankelijke groei