

Structuur, vorm en dynamica van biologische membranen

Biologische membranen spelen een belangrijke rol in alle levende organismen. Met behulp van eenvoudige fysica proberen we hun geheimen te doorgronden. Zo ontdekken we dat hun moleculaire opbouw bepalend is voor hun vorm en grootschalige consequenties heeft. Verder resulteert de combinatie van membranen met kleine moleculaire motoren in een verrassend dynamisch systeem. Timon Idema

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. Membranen zorgen ook voor interne structuur binnen een cel. Samen met twee experimentele promovendi heb ik de

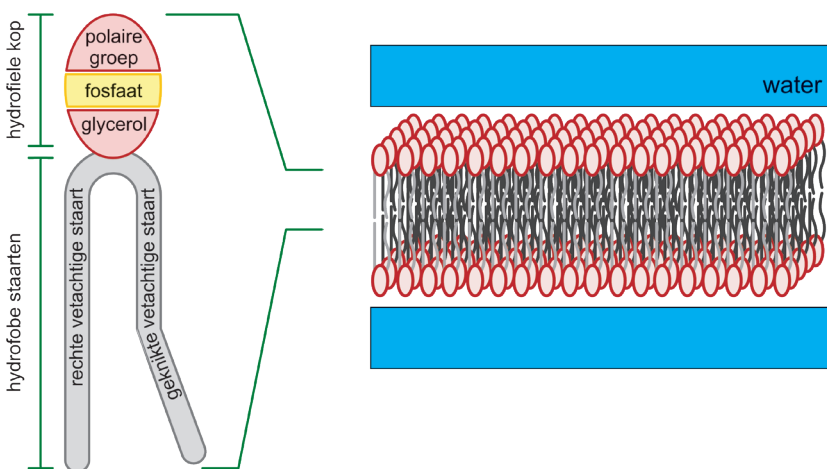
eigenschappen van biologische membranen onderzocht, in het bijzonder hun structuur, vorm en dynamica. De structuur van een membraan is bepalend voor zijn vorm, die weer sterke invloed heeft op de dynamica. Naast de dynamica van het membraan zelf bestuderen we ook de interactie met moleculaire motoren. 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 hydrofiële ‘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 (figuur 1). 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.

Fasescheiding

Lipiden hebben meestal twee staarten. Deze 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



Figuur 1 Membranen zijn opgebouwd uit lipide moleculen, met een hydrofiële (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.

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 zó 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). Naast lipiden bevatten de meeste biologische membranen ook cholesterol. Cholesterol heeft een kleine hydrofiele kop en een enkele hydrofobe staart. Als we een mengsel maken van een lipide met geknikte staarten, een met rechte staarten en cholesterol in de juiste verhouding, ontstaat een membraan waarin zowel L_o - als L_d -gebiedjes (die we domeinen noemen) voorkomen (figuur 2). Het fasediagram

dat bij dit systeem hoort heeft vier vrijheidsgraden: druk, temperatuur en de concentratie van twee van de drie componenten (waarmee de derde vastligt). Deze diagrammen vertonen een rijke verscheidenheid aan eigenschappen, zoals 2- en 3-fase-co-existentiegebieden en co-existentie 'eilanden' [1, 2]. Om deze fasediagrammen te kunnen verklaren, zijn interacties tussen alle drie de componenten nodig [3].

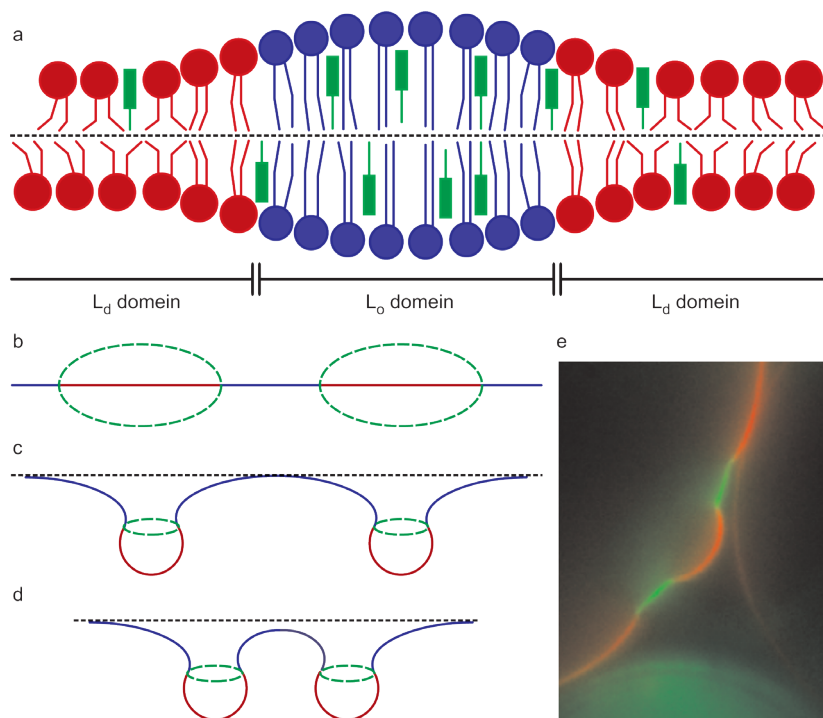
Interacties

Net zoals tussen water en olie een oppervlaktenspanning 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 een-dimensionale lijn). Deze lijnspanning zorgt er in de eerste plaats voor dat de domeinen cirkelvormig worden: de vorm met de kortste omtrek voor een bepaalde oppervlakte. In de tweede plaats zorgt de lijnspanning ervoor dat het gunstig is om domeinen samen

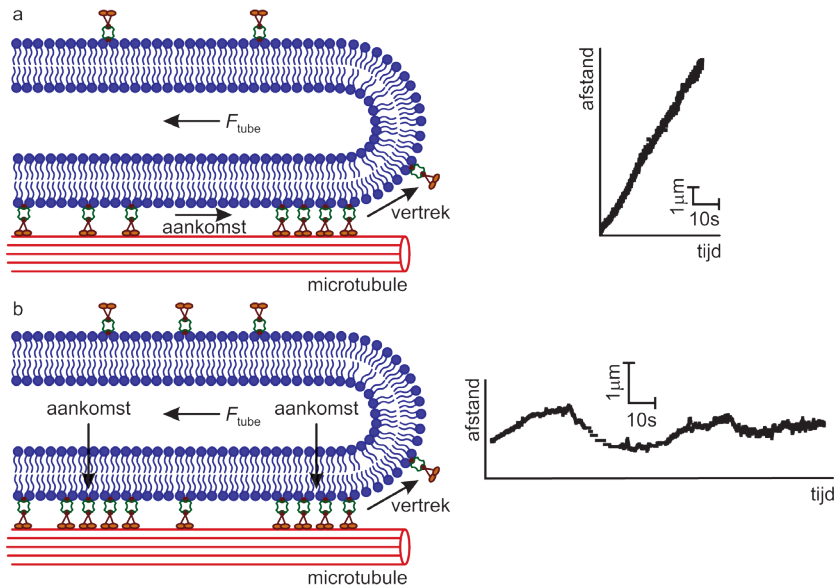
te voegen. Als gecombineerd domein kunnen twee kleine domeinen immers een grotere cirkel vormen en zo samen een kortere rand krijgen. Het ligt daarom voor de hand te verwachten dat we altijd zien dat alle domeinen samensmelten. In de praktijk gebeurt dat ook vaak, maar soms veel langzamer dan we zouden 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, zie figuur 2. 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 [4]. Het buigen van een domein om het 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 [5].

Dynamica en motoren

Moleculaire motoren zijn de werkpaarden van de cel. Motoren spelen een belangrijke rol bij het transport binnen een cel, bij het kopiëren 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



Figuur 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. 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 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. e) toont een microscoopopname van een membraan waarin de verschillende domeinen met rood en groen gelabeld zijn. Experimentele data van S. Semrau.



Figuur 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. 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. 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. Experimentele data van P. M. Shaklee.

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 mo-

tor is niet sterk genoeg om zo'n tube te trekken, maar door met vijf of zes motoren samen te werken lukt dat wel.

Processiviteit

Een eigenschap van de motoren die in belangrijke mate de dynamica van het trekken van een tube bepaalt, is hun processiviteit (figuur 3). Motoren met twee voeten, die kunnen lopen door steeds de ene voet 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 waarin de motoren in clusters samenwerken en deze clus-

ters gevormd worden langs de hele tube kunnen we dit gedrag verklaren en kwantificeren [6]. 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. 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.

Conclusie

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 is daar een voorbeeld van, al gaat het ook daar om slechts een eerste stap. In de biofysica valt nog veel te ontdekken.

Referenties

- 1 S. L. Veatch en S. L. Keller, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1746**, 172 (2005).
- 2 S. L. Veatch, K. Gawrisch en S. L. Keller, *Biophys. J.* **90**, 4428 (2006).
- 3 T. Idema, J. M. J. van Leeuwen en C. Storm, *Phys. Rev. E* **80**, 041924 (2009).
- 4 S. Semrau, T. Idema, L. Holtzer, T. Schmidt en C. Storm, *Phys. Rev. Lett.* **100**, 088101 (2008).
- 5 S. Semrau, T. Idema, T. Schmidt en C. Storm, *Biophys. J.* **96**, 4906 (2009).
- 6 P. M. Shaklee, T. Idema, G. Koster, C. Storm, T. Schmidt en M. Dogterom, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 7993 (2008).

Timon Idema studeerde natuurkunde en wiskunde aan de Universiteit Leiden. In november 2009 promoveerde hij in de theoretische biofysica aan dezelfde universiteit. Gedurende zijn promotieonderzoek werkte hij samen met experimentele biofysici in Leiden en AMOLF en verbleef hij twee maanden aan het Instituut Curie in Parijs. Zijn proefschrift is door de Leidse natuurkunde gekozen tot beste van het jaar 2009. Sinds 1 februari 2010 is hij postdoc aan de Universiteit van Pennsylvania.



tidema@sas.upenn.edu