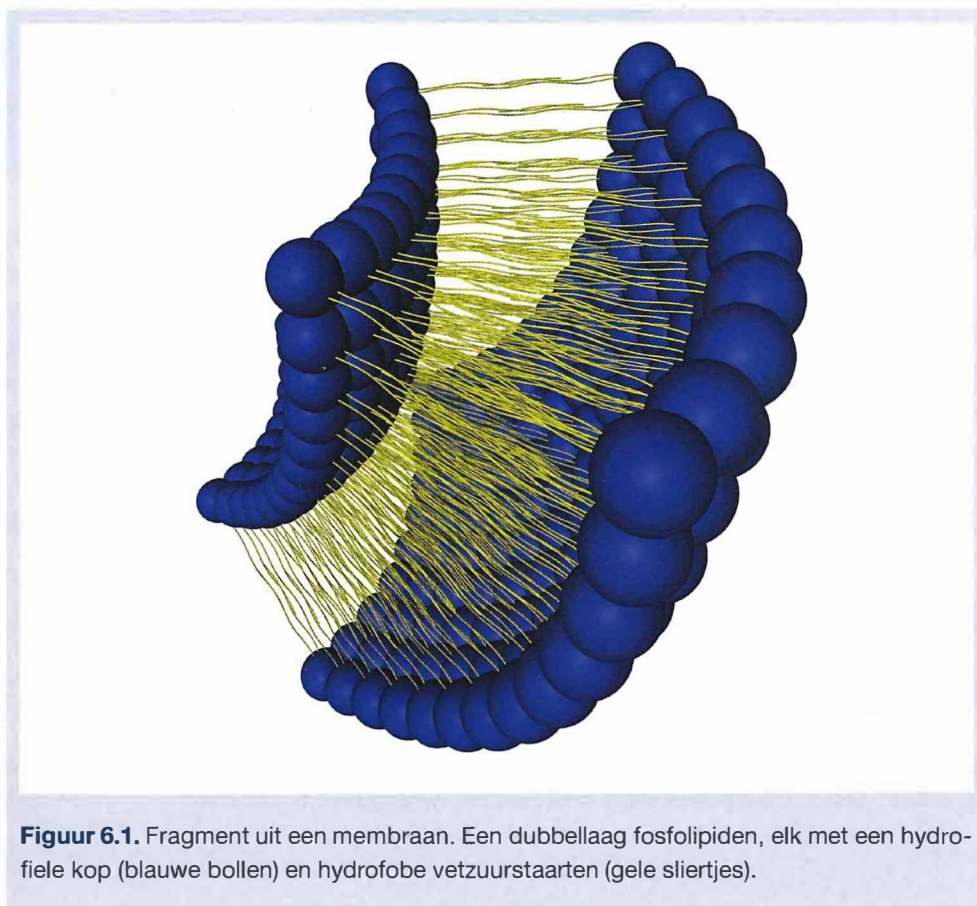


6.1 Materiaaluitwisseling

Voor een goed functioneren van de cel is de uitwisseling van materie (atomen, ionen en moleculen²⁶⁰) van levensbelang. De uitwisseling van materie kan gezien worden als een eenvoudige vorm van 'communicatie met de omgeving'. Die uitwisseling impliceert een passage door de celmembraan. Een passage door een membraan dat er juist is om allerlei zaken gescheiden te houden! Het gevolg is dat de celmembraan eerder een barrière dan een doorgang zal bieden.

De celmembraan, een voorbeeld van een *lipid bilayer*, bestaat uit een dubbele laag fosfolipiden. De dubbele laag wordt gekenmerkt door aan weerszijden een buitenkant van hydrofiele fosfaatgroepen en een tussenruimte van in elkaar geschoven hydrofobe vetzuurstaarten of koolwaterstofstaarten, zoals aangegeven in Figuur 6.1.



Figuur 6.1. Fragment uit een membraan. Een dubbellaag fosfolipiden, elk met een hydrofiele kop (blauwe bollen) en hydrofobe vetzuurstaarten (gele sliertjes).

²⁶⁰ Denk hierbij aan suikers, aminozuren, nucleotiden en de vele tussenproducten als gevolg van het celmetabolisme (celmetabolieten).

6.1 Materiaaluitwisseling

Of een atoom, een ion of een molecuul de *lipid bilayer* kan passeren en in welk tempo dat geschiedt, wordt bepaald door:

- de grootte ervan; en
- de 'aantrekkingskracht' tot water:
 - non-polaire hydrofobe stoffen passeren²⁶¹ via de hydrofobe tussenruimte van de membraan;
 - polaire hydrofiele ionen en moleculen kunnen de celmembraan niet zonder meer passeren.

De *lipid bilayer* is dus **selectief permeabel**.

Een voorlopige grove indeling laat zien dat het transport op moleculair niveau kan plaatsvinden op de volgende manieren:

- dwars door de celmembraan heen tussen de fosfolipiden door;
- via speciale **integrale membraaneiwitten** of **transporteiwitten**;
- en op basis van membraanfusie.

Daarbij verdienen met name de transporteiwitten een introductie alvorens bovenstaande grove indeling nader uit te werken.

6.1.1 Transporteiwitten

Integrale transporteiwitten zijn membraanbrede eiwitten, die een fysieke doorgang door de membraan mogelijk maken. Sommigen vormen daarbij een open tunnel. Anderen kunnen de tunnel naar wens openen of sluiten met behulp van een klepje. En weer andere verplaatsen de materie door een vormverandering, een soort 'peristaltiek': het idee van een 'hap-slik-weg' beweging na opname in het inwendige van het eiwit.

De membraangeïntegreerde transporteiwitten kunnen op basis van beschreven verschillen worden ingedeeld in:

- **channel proteins** (de 'tunnel-achtigen' al of niet met afsluitklepje); en
- de **transporters** (de 'hap-slik-weg' typen).

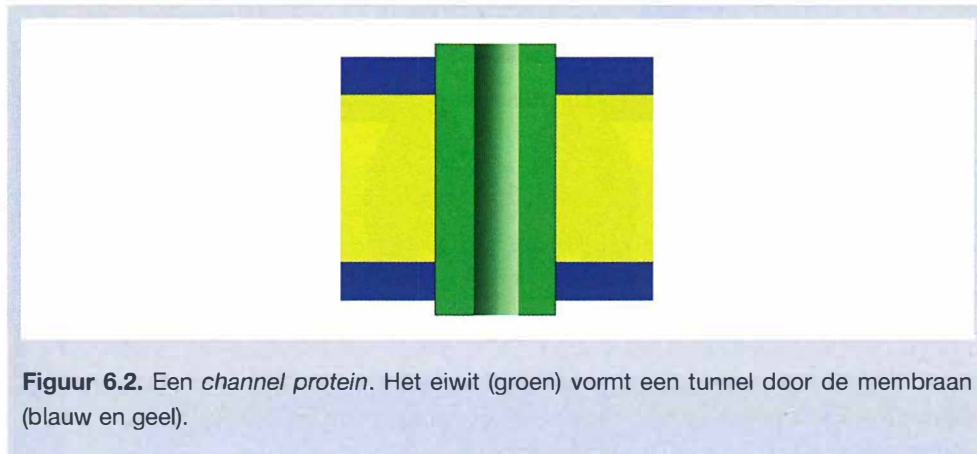
6.1.1.1 Channels

Channels zijn buisvormig, in de vorm van een rietje/tunnel. Ze vormen als het ware poriën in de celmembraan. Deze poriën staan ionen toe de celmembraan te passeren.

²⁶¹ De passage is wel afhankelijk van de mate van hydrofobie. Als ze té hydrofoob zijn lossen ze niet op in water en kunnen ze de membraan niet meer verlaten.

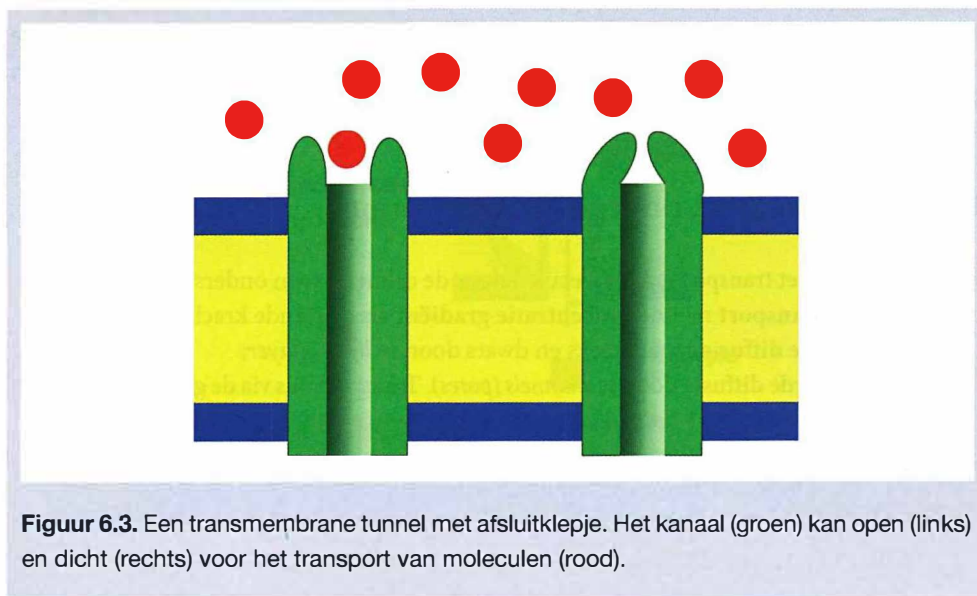
Een concentratieverschil van ionen levert behalve een concentratiegradiënt ook een elektrische gradiënt op. De samengestelde gradiënt wordt aangeduid als de **elektrochemische gradiënt**. Voor ionen is de elektrochemische gradiënt de drijvende kracht voor transport.

Kleine hydrofiele moleculen kunnen door die tunnel de membraan passeren. Sommige *channel proteins* (*water channels* of **aqueous pores** genoemd) hebben de tunnel altijd open (Figuur 6.2).



Figuur 6.2. Een *channel protein*. Het eiwit (groen) vormt een tunnel door de membraan (blauw en geel).

Andere *channel proteins* (***gated channels***) openen en sluiten de tunnel op 'commando' met behulp van een afsluitklepje (Figuur 6.3).

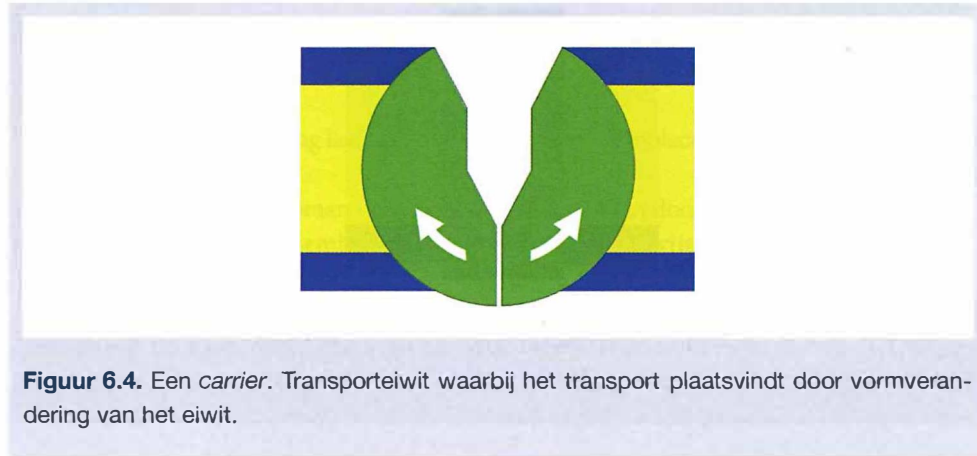


Figuur 6.3. Een transmembrane tunnel met afsluitklepje. Het kanaal (groen) kan open (links) en dicht (rechts) voor het transport van moleculen (rood).

6.1 Materiaaluitwisseling

6.1.1.2 Transporters

Transporters (ook *carriers*, *translocases* of *permeases* genoemd) verplaatsen selectief bepaalde moleculen door de membraan. Het molecuul dat versleept kan worden past exact op de **bindingsplaats** van het *carrier protein*. Na hechting van het molecuul aan het eiwit **verandert de vorm van het eiwit** (de 'hap-slik-weg' beweging²⁶²) en als gevolg daarvan wordt het molecuul verplaatst naar de andere kant van de membraan (Figuur 6.4).



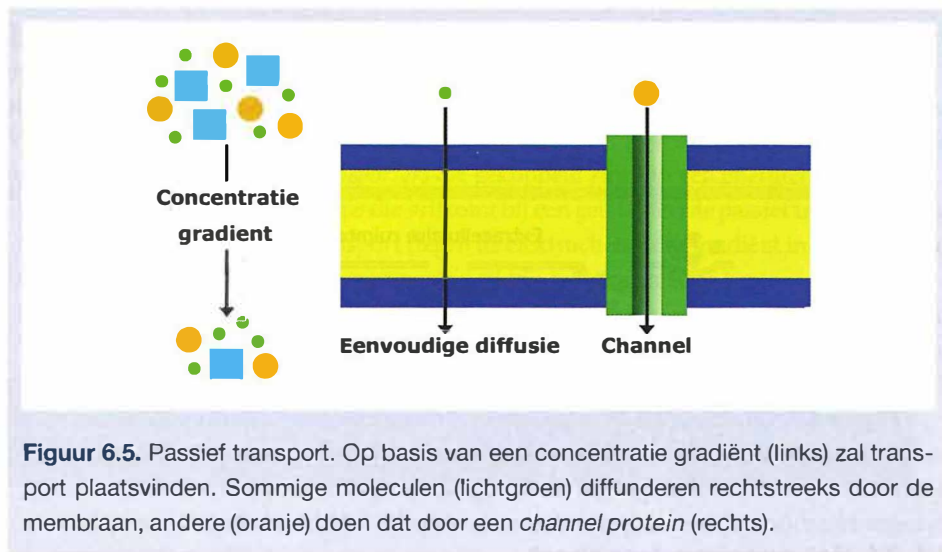
Met deze introductie van de membraantransporteiwitten wil niets anders gezegd zijn dan dat de celmembraan beschikt over meerdere mogelijkheden (tunnels, 'draaideuren', 'sluizen', etc.) voor passage van atomen, ionen en/of moleculen. Met die informatie vooraf is de volgende (en nu meer uitgewerkte) indeling met betrekking tot het transport door de celmembraan beter te volgen.

6.1.2 Het transport door de celmembraan

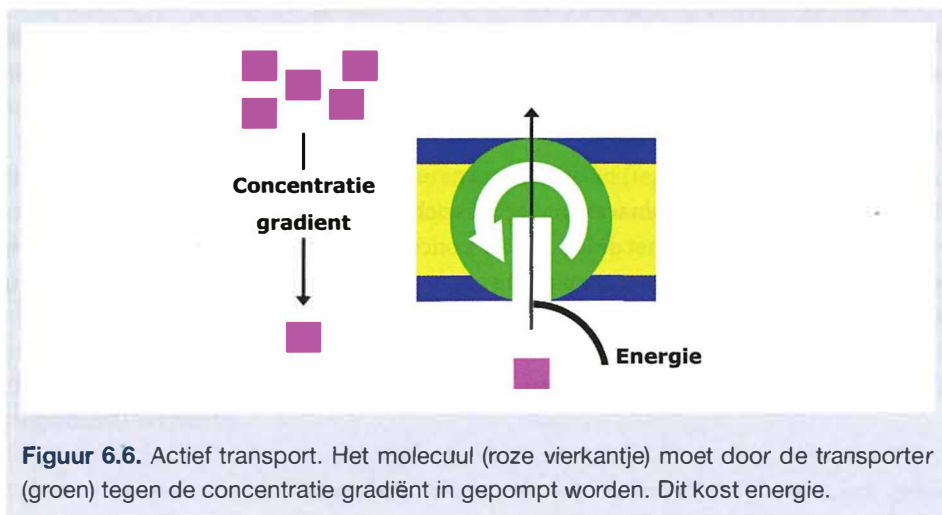
Ten aanzien van het transport van moleculen door de celmembraan onderscheiden we:

1. Een **passief transport** met de **concentratie gradiënt** als drijvende kracht (Figuur 6.5):
 - **eenvoudige diffusie** rechtstreeks en dwars door de *lipid bilayer*;
 - **gefaciliteerde diffusie** door de *channels (pores)*. Transport dus via de genoemde eiwitten en niet dwars door de *lipid bilayer*.

²⁶² Het molecuul dat getransporteerd gaat worden begeeft zich in het open centrum van de transporter (Figuur 6.4), waarna de transporter een vormverandering vertoont overeenkomstig de richting van de twee pijlen. Vervolgens kan het molecuul het centrum van de transporter aan de andere zijde van de membraan verlaten.

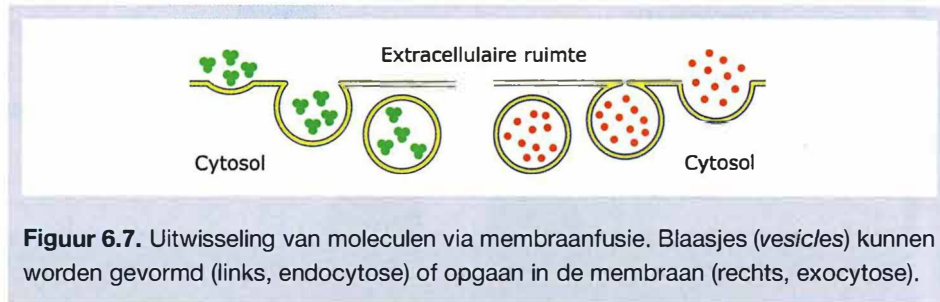


2. Soms moet een transport van materie plaatsvinden tegen de concentratie-gradiënt in (Figuur 6.6). Bijvoorbeeld om bepaalde voorraden in een cel op te bouwen. Het transport kan dan niet passief verlopen en kost dus **energie**. Gefaciliteerde verplaatsing tegen de concentratiegradiënt in is om die reden een **actief transport**. Een dergelijke transporter noemen we een *carrier*. Ook als er 'met de stroom (gradiënt) mee' getransporteerd wordt door een *carrier* spreekt men van actief transport.



6.1 Materiaaluitwisseling

- Op basis van **membraanfusie** (Figuur 6.7). Hierbij worden tijdelijk blaasjes gevormd. Er is sprake van **endocytose** als materiaal op basis van membraanfusie binnen de cel wordt opgenomen (links in Figuur 6.7) en van **exocytose** als het omgekeerde plaatsvindt (rechts in Figuur 6.7).



6.1.2.1 Het passieve transport

Diffusie

Op dit punt verwijzen we naar wat in Paragraaf 2.1.2.3 hierover is vermeld onder het kopje 'Diffusie'. Als er diffusie plaatsvindt tussen twee oplossingen die zich aan weerszijden van een celmembraan bevinden, kan het diffusieproces vertraagd worden, doordat niet alle moleculen even gemakkelijk de membraan kunnen passeren. Hydrofobe moleculen, zoals steroïde hormonen en sommige antibiotica, diffunderen **eenvoudig** en direct door de *lipid bilayer*. Echter, de meeste moleculen passeren **gefaciliteerd** door *channels* of *transporters* de celmembraan. Water bijvoorbeeld diffundeert door speciale waterporiën, de zogenoemde **aquaporines**.

Osmose²⁶³

Tijdens de osmose verplaatsten watermoleculen zich van de omgeving met de hogere waterconcentratie naar de omgeving met de lagere waterconcentratie. Anders gezegd: de watermoleculen verplaatsen zich van een hypotone omgeving naar een hypertone omgeving. De watermoleculen maken ook hierbij weer gebruik van de aquaporines.

²⁶³ Ook hier verwijzen we naar Paragraaf 2.1.2.3.

6.1.2.2 Het actieve transport

Tijdens het actieve transport kunnen atomen, ionen of moleculen verplaatst worden tegen de elektrochemische gradiënt (van die stoffen) in. Dit transport kost energie en kan alleen gefaciliteerd worden door speciale *transporters* die gekoppeld zijn aan een energiebron:

- **Coupled transporters.** De energie die vrijkomt bij een gefaciliteerde passief transport wordt direct ingezet om een actief transport (tegen de elektrochemische gradiënt in, bijvoorbeeld) mogelijk te maken. De *coupled transporters* zijn in te delen in twee typen:
 - **Symporter.** Het ion (vaak een Na^+ ion of een proton) dat gefaciliteerd passief de celmembraan passeert, verplaatst zich gelijktijdig en in **dezelfde richting** als het molecuul (bijvoorbeeld glucose) dat actief de celmembraan passeert (bijvoorbeeld tegen de concentratiegradiënt in).
 - **Antiporter.** Het ion (vaak een Na^+ ion of een proton) dat gefaciliteerd passief de celmembraan passeert, verplaatst zich gelijktijdig maar in **tegengestelde richting** als het molecuul of ion (bijvoorbeeld Ca^{2+}) dat de celmembraan passeert (bijvoorbeeld tegen de concentratiegradiënt in).
- **ATP-driven pumps.** Hydrolyse van het ATP (waarbij $\text{ADP} + \text{P}_i$ gevormd worden) levert de energie voor het actieve transport.
- **Light-driven pumps.** De benodigde energie wordt geleverd door licht. Deze vorm van actief transport komt hoofdzakelijk voor bij bacteriën en archaea. Het betreffende eiwit is in staat lichtenergie om te zetten in de energie die nodig is om een bepaald transport te faciliteren.

De permease of transporter (*carrier protein*), die met behulp van ATP actieve transporten verzorgt wordt een **pomp** (*pump*) genoemd. Een heel belangrijk 'actief transport eiwit' in dierlijke cellen is de **kalium/natrium-pomp**.

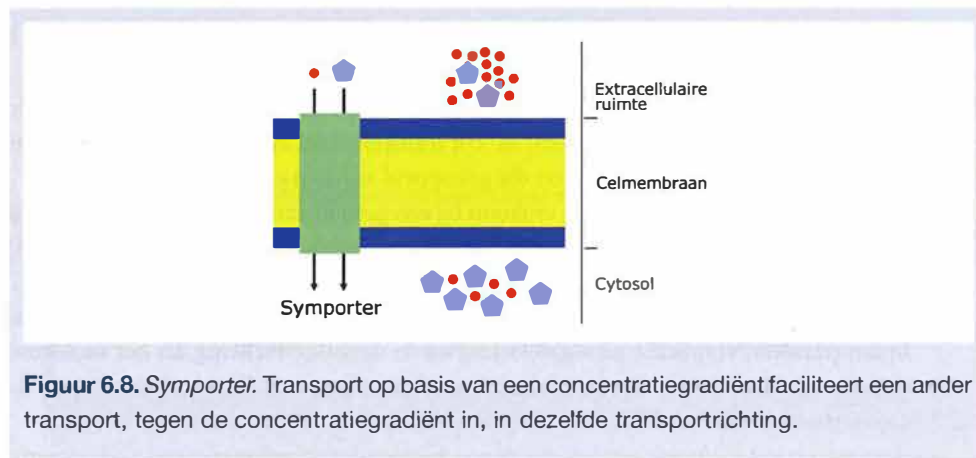
Symporter

Kleine moleculen zoals glucose of aminozuren kunnen actief (tegen de concentratie-gradiënt in) verplaatst worden van buiten naar binnen de cel. Soms is dat actief transport nodig om voorraden op te bouwen.

Bij dit actieve transport wordt elk molecuul glucose 'vergezeld' door een zogenaamde *counterion* (een ion dat meereist ter handhaving van het elektrochemisch evenwicht). In dit voorbeeld is dat het Na^+ ion. Dit *counterion* wordt gefaciliteerd passief (op basis van de bestaande concentratiegradiënt) verplaatst.

Het glucose (blauw in Figuur 6.8) en het *counterion* (rood Figuur 6.8) verplaatsen zich gelijktijdig en in dezelfde richting van buiten de cel naar binnen door hetzelfde membraanbrede eiwit: de **symporter**. Dit transport vereist een lage Na^+ concentratie in de cel.

6.1 Materiaaluitwisseling

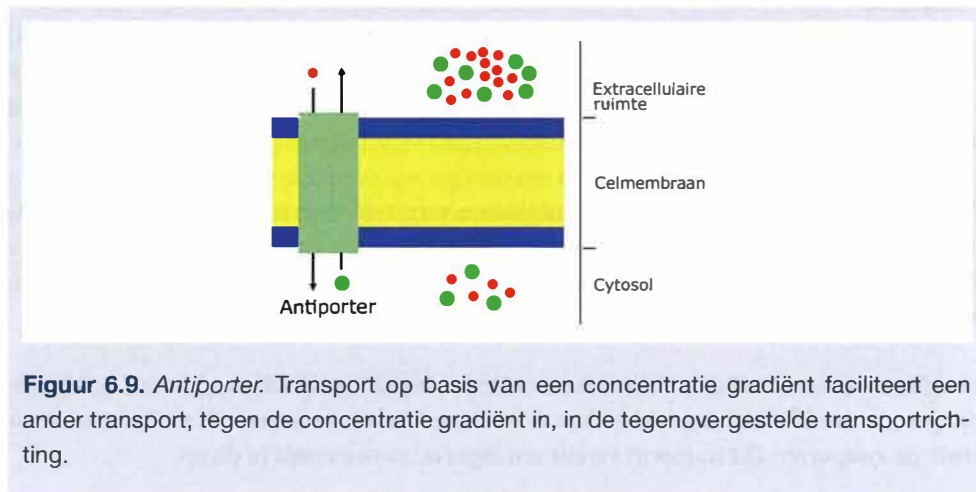


De benodigde lagere Na^+ concentratie wordt bewerkstelligd door de kalium/natrium-pomp (zie verderop).

Antiporter

Calcium (Ca^{2+} ion) moet actief (tegen de concentratiegradiënt in) verplaatst worden van binnen naar buiten de cel. Ook tijdens dit actieve transport treedt het Na^+ ion op als het *counterion*. Het Na^+ ion wordt ook nu weer gefaciliteerd passief (op basis van de bestaande concentratiegradiënt) verplaatst.

Het Ca^{2+} ion (groen in Figuur 6.9) en het *counterion* (rood in Figuur 6.9) verplaatsen zich nu gelijktijdig maar in tegengestelde richting door hetzelfde transmembrane eiwit: de *antiporter*.



Het principe wordt verduidelijkt aan de hand van een voorbeeld: de **carbonaat-buffer**, zoals besproken in Paragraaf 2.1.2.2. Waar de carbonaat-buffer in zijn volle omvang actief is bij de handhaving van de pH waarde in het bloed (**arteriële pH**), daar beperkt een cel zich voor de handhaving van de **cytosolische pH** tot een uitwisseling van het waterstofcarbonaat (HCO_3^-). Speciaal voor die uitwisseling zitten in de celmembraan een tweetal antiporters:

- Een antiporter kan een Na^+ ion samen met een HCO_3^- ion binnenlaten onder afgifte van een Cl^- ion. Dit eiwit heet de **$\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ antiporter**. Ionenuitwisseling via deze antiporter verhoogt de H^+ concentratie en verlaagt dus de cytosolische pH. Deze uitwisseling komt op gang als de cytosolische pH de waarde 7,5 of hoger bereikt.
- Een andere antiporter exporteert een HCO_3^- ion in ruil voor een Cl^- ion. De activiteit van deze **anion-antiporter** verlaagt de cytosolische H^+ concentratie en verhoogt dus de cytosolische pH. De anion-antiporter wordt actief zodra de cytosolische pH 7,2 of lager wordt.

De kalium/natrium-pomp

Het is duidelijk dat het Na^+ ion vaak dient als *counterion*. Het transport van het *counterion* is vaak de energetische tegenprestatie om het actieve transport van een ander molecuul of ion mogelijk te maken.

Door de veelvuldige inzet van het Na^+ ion als *counterion* zal de concentratie van het Na^+ ion in de cel toenemen. Het gefaciliteerd passief verplaatsen van een *counterion* vereist daarentegen juist een lage concentratie van het Na^+ ion in de cel. De balans tussen deze tegenstrijdigheden wordt gereguleerd door de kalium/natrium-pomp.

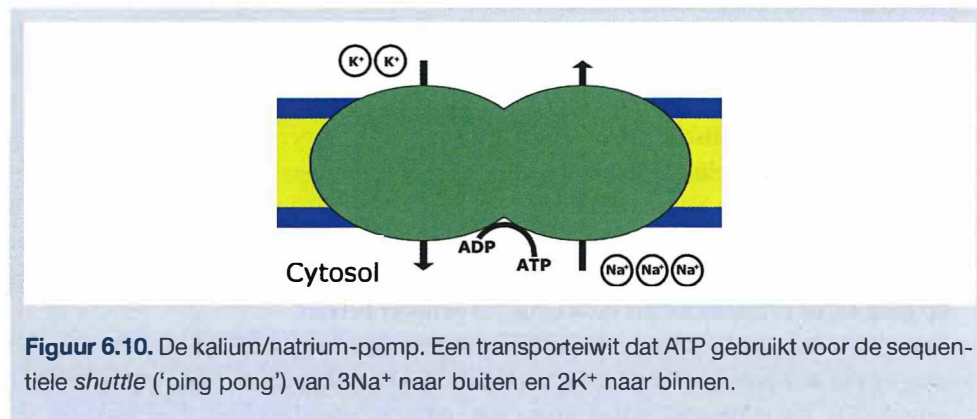
De kalium/natrium-pomp is een **membraanoverbruggend eiwit** of transmembraaneiwit, dat werkt op basis van een enzym-substraat reactie. In dit geval leidt de koppeling van het substraat aan het enzym ertoe dat een gebonden stof (ion of molecuul) naar de andere zijde van het eiwit (en dus naar de ander zijde van het membraan) wordt verplaatst. De genoemde koppeling van het substraat aan het enzym veroorzaakt namelijk een vormverandering (conformatie verandering) met de genoemde verplaatsing als gevolg.

Het substraat is in dit geval de fosfaatgroep die vrijkomt tijdens de hydrolyse van het ATP.

De werking van de kalium/natrium-pomp (Figuur 6.10) is dan als volgt:

1. De kalium/natrium-pomp pikt (bij een stijgende concentratie) in de cel **drie Na^+** ionen op.
2. ATP splits een fosfaatgroep af. De fosfaatgroep koppelt zich aan het eiwit (de kalium/natrium-pomp). Deze koppeling van het substraat aan het enzym levert energie op.
3. Het eiwit (kalium/natrium-pomp) verandert daardoor van vorm wat leidt tot het vrijgeven (*release*) van de Na^+ -ionen buiten de cel.
4. Buiten de cel pikt de kalium/natrium-pomp **twee K^+** ionen op.
5. De fosfaatgroep wordt ontkoppeld van het eiwit (de kalium/natrium-pomp).
6. Het eiwit (de kalium/natrium-pomp) krijgt weer zijn oorspronkelijke vorm en de K^+ -ionen worden in de cel vrijgegeven.

6.1 Materiaaluitwisseling



Hoewel Figuur 6.10 dat misschien suggereert verlopen de twee transporten niet gelijktijdig, maar zoals in de tekst is aangegeven, na elkaar (ook wel aangeduid met 'ping-pong mechanisme').

De kalium/natrium-pomp veroorzaakt uiteindelijk een hogere Na^+ -concentratie buiten de cel, een hogere K^+ -concentratie binnen de cel en een grotere elektrische positiviteit²⁶⁴ buiten de cel. Dit verschil in ionconcentraties en elektrische lading, het **elektrisch potentiaal**²⁶⁵ (verschil) is belangrijk voor het functioneren van **zenuw- en spiercellen** bij dieren.

6.1.2.3 Membraanfusie

Een bijzondere vorm van materie-uitwisseling vindt plaats op basis van fusie van of fusie met het celmembraan. Er is sprake van **endocytosis** indien materie op deze wijze naar binnen wordt gehaald. Export van materie op basis van fusie met het celmembraan staat bekend als **exocytosis** (zie Figuur 6.7).

Vesikel transport

Door middel van *endocytosis* (Tekstbox 6.1) halen cellen macromoleculen, vreemde partikels en zelfs andere cellen binnen. Daartoe wordt het betreffende materiaal omsloten door een klein gedeelte van de celmembraan, dat steeds verder 'de buit' omsluit om uiteindelijk zichzelf 'af te binden' waarbij een **endocytosevesikel** of **endosoom** (blaasje) wordt gevormd. Hierin bevindt zich dan de macromolecuul of het vreemde partikel.

²⁶⁴ Er gaan telkens anderhalve keer zoveel positieve ionen naar buiten als positieve ionen naar binnen.

²⁶⁵ Bedraagt normaal -70 mVolt.

Tekstbox 6.1. Endocytose.

Twee typen *endocytosis* worden onderscheiden:

- *phagocytosis*; en
- *pinocytosis*.

In het geval van fagocytose worden grote deeltjes opgenomen in grote vesikels. Deze grote vesikels worden *phagosomes* genoemd. Zij zijn over het algemeen groter dan 250 nm in doorsnede. In het kader van de fagocytose wordt er gesproken over cellulair 'eten'.

Hiermee vergeleken gaat het bij *pinocytosis* eerder om cellulair 'drinken'. Vloeistoffen en daarin opgeloste stoffen worden naar binnen gehaald met *pinocytic vesicles*. Zij zijn ongeveer 100 nm in doorsnede. Niet om te onthouden (die getallen), maar om een idee omtrent de grootte te hebben.

Pinocytosis vindt vaak plaats. Een macrofaag bijvoorbeeld neemt per uur 25% van het cytosolvolume op aan vloeistof.

Het materiaal dat door endocytose in de cel wordt opgenomen wordt uiteindelijk afgevoerd naar de **lysosomen**²⁶⁶. De route daarheen verloopt via het verplaatsen van **endosomen**.

Een endosoom is dus een klein cellulair compartiment ('blaasje') begrensd door een membraan. Dit membraan is afkomstig van het celmembraan. We onderscheiden twee typen endosomen:

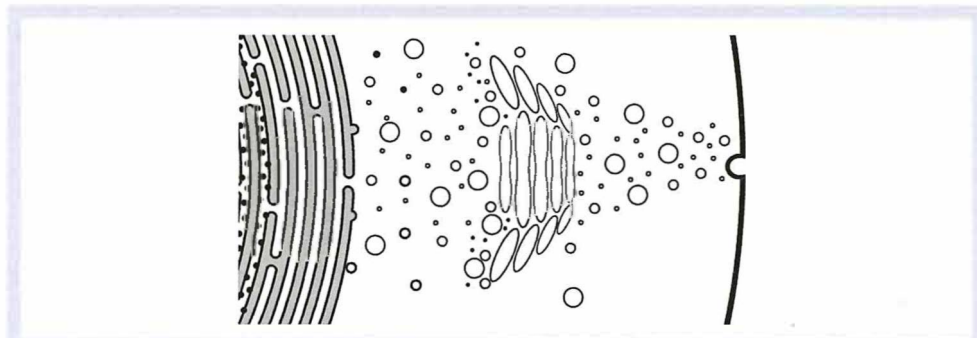
- **Early endosomes** of *endocytic vesicles* overeenkomstig de hierboven gegeven omschrijving.
- **Late endosomes** die zich van de *early endosomes* onderscheiden door een lage interne pH.

De *early endosomes* fuseren met de *late endosomes* en storten met de fusie de inhoud over. Hetzelfde gebeurt daarna tussen het *late endosome* en het lysosoom. In de lysosomen wordt alles verteerd²⁶⁷. Wat eventueel resteert wordt door middel van *exocytosis* weer buiten de cel gebracht. Bij dit **vesikeltransport** (Figuur 6.11) zijn alle 'membraan-organellen' betrokken. Vooral het endoplasmatisch reticulum en het Golgi apparaat spelen daarbij een cruciale rol.

²⁶⁶ Lysosomen zijn gespecialiseerd in het afbreken van macromoleculen. De lysosomen bevatten unieke membraanproteïnen en een breed scala aan oplosbare hydrolytische enzymen, die optimaal functioneren bij een pH van 5. Het membraan van elk lysosoom beschikt over een H⁺ pomp om die zuurgraad te krijgen en vast te houden. De wegen die leiden vanaf het celmembraan naar de lysosomen beginnen met het proces endocytose.

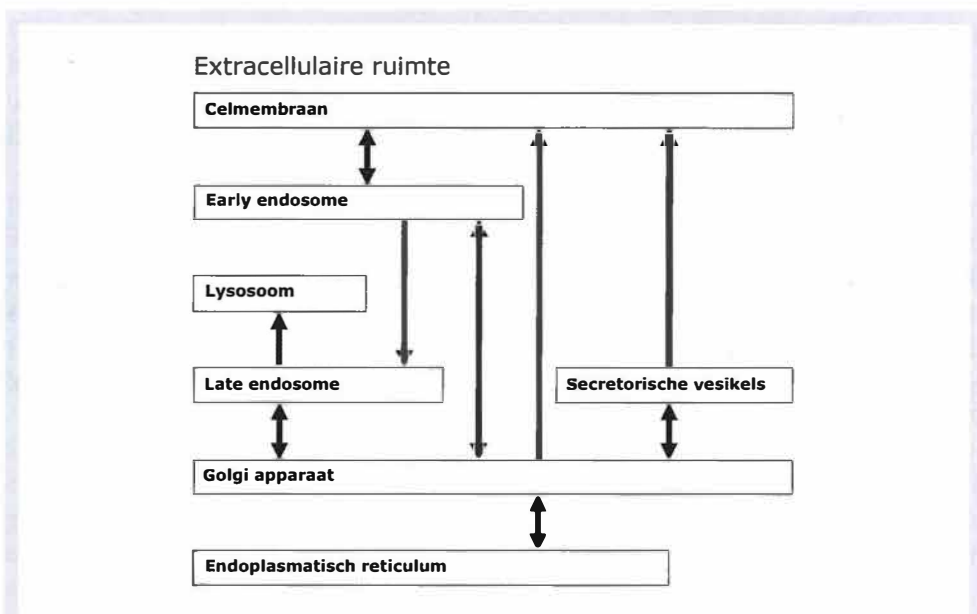
²⁶⁷ Door de aanwezige verteringsenzymen. Het lysosoom is te beschouwen als de 'celmaag'. Door de controle over de pH in het lysosoom wordt voorkomen dat het lysosoom zichzelf opeet.

6.1 Materiaaluitwisseling



Figuur 6.11 Vesikeltransport. De uitwisseling van membraanblaasjes tussen het endoplasmatisch reticulum (links), het Golgi apparaat (midden) en de celmembraan (rechts). Het transport van moleculen op deze manier kan beide kanten op.

Het vesikeltransport geeft op die manier gestalte aan de *biosynthetic-secretory pathways* en *endocytic pathways* (Figuur 6.12)²⁶⁸:



Figuur 6.12. De mogelijke routes tijdens de endocytose. *Early endosome* en *late endosome* zijn vesikelstadia die kunnen eindigen als lysosoom, welke is te beschouwen als een dierlijk equivalent van vacuoles in planten.

²⁶⁸ Deze figuur is ontleend aan 'Molecular Biology of the Cell', 5th edition van B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts en P. Walter (2007).

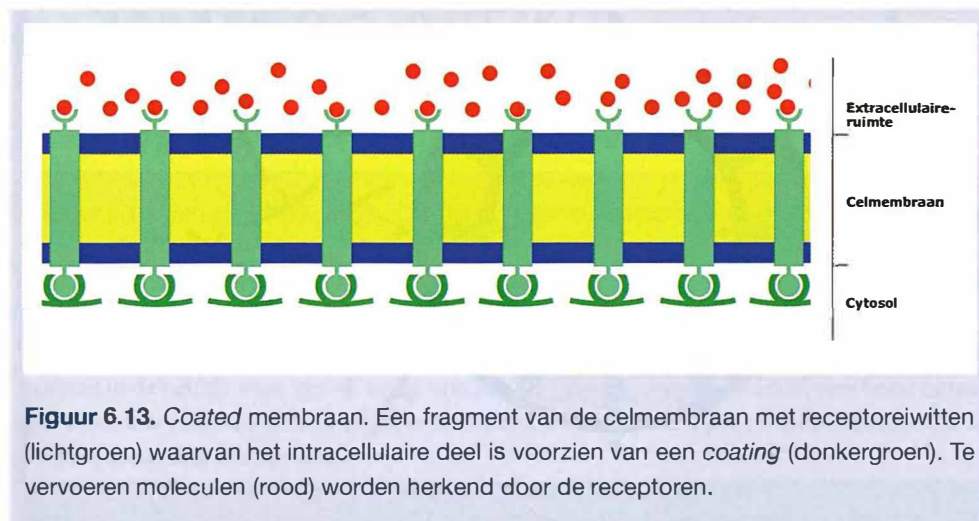
Gelet op de endocytose (Figuur 6.12) is het lysosoom een duidelijk eindstation, maar voor de rest is er sprake van een dynamisch systeem van vesikelvorming van de celmembraan naar binnen en van binnenuit naar buiten de cel. Een beetje het idee van dansende gasbelletjes in de frisdrank. Maar dan op een speciale manier. Bruisend in twee richtingen tussen de verschillende membraanorganellen. Elke uitwisseling komt tot stand door membraanfusie.

Elke keer dat er een vesikel wordt gevormd, verdwijnt er een stukje membraan. Een macrofaag bijvoorbeeld neemt per uur 25% van het cytosol op aan vloeistof. Dat houdt in dat per minuut 3% van de celmembraan naar het inwendige van de cel verdwijnt. In ruim een half uur is dan de volledige celmembraan verdwenen!

Dit verlies wordt gecompenseerd door het omgekeerde proces: de fusie van een vesikel aan dezelfde membraan. Endocytose en exocytose kunnen met elkaar in evenwicht worden beschouwd. Er is sprake van een **endocytose/exocytose-cyclus**. Het tempo binnen die cyclus is opmerkelijk hoog (zie bovenstaand voorbeeld). Waarachtig een 'bruisend' geheel.

Coated pits

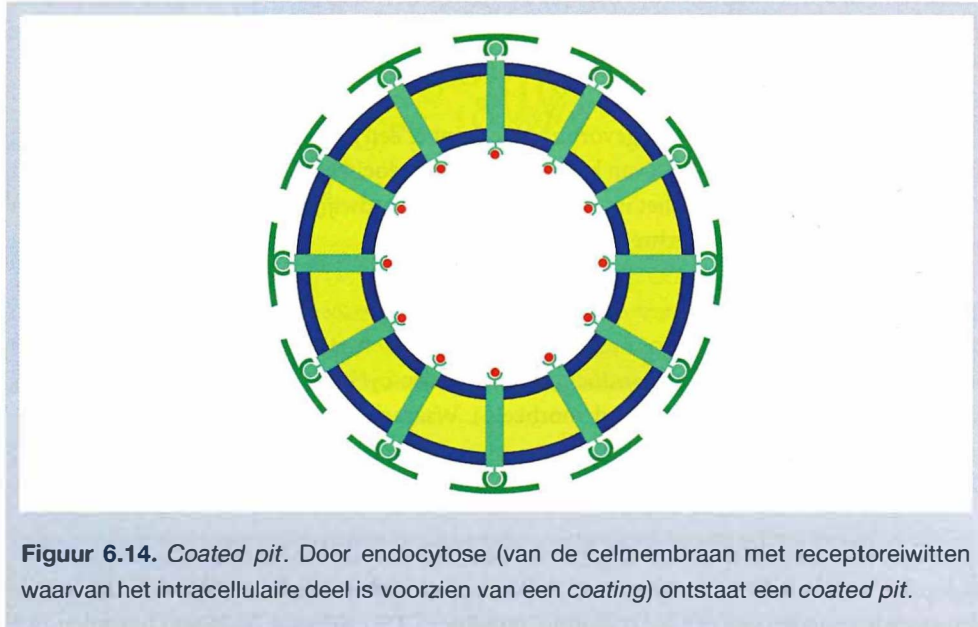
Sommige delen van de membranen zijn voorbestemd voor de inname van specifieke macromoleculen met behulp van endocytose. Zulke speciale delen van de membranen zijn aan de binnenzijde voorzien van een soort *coating* (proteïnen). De proteïnen (*coatings*) bevinden zich in het cytosol (donkergroene structuren in Figuur 6.13) en zijn middels een membraanoverbruggendeiwit gekoppeld aan extracellulaire receptoren. De extracellulaire receptoren selecteren de macromoleculen en vangen ze in voor transport. De macromoleculen koppelen zich aan de receptoreiwitten (lichtgroen in Figuur 6.13) die complementair van vorm zijn en worden met receptor en al de cel binnengehaald.



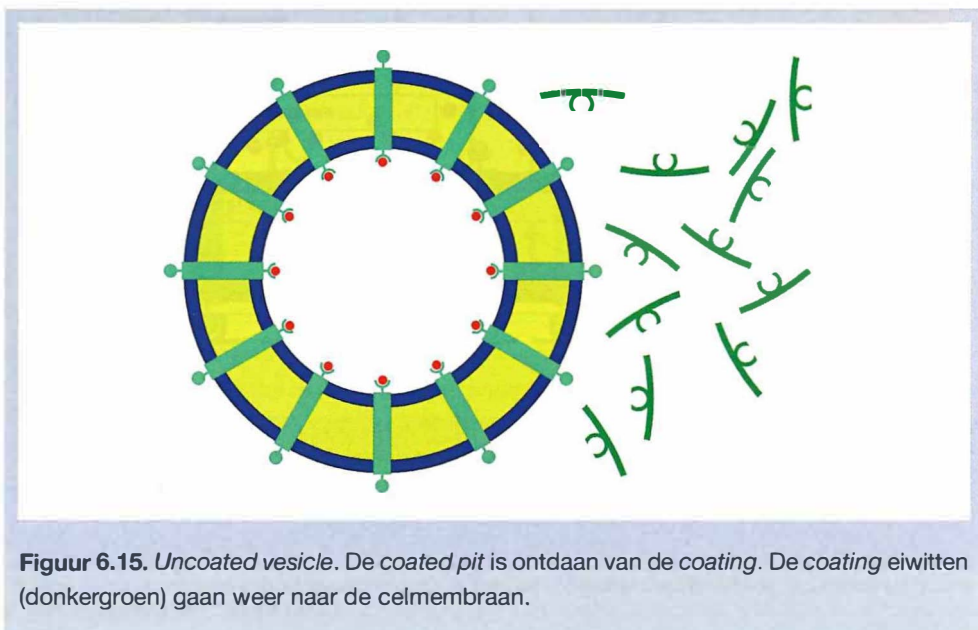
Figuur 6.13. Coated membraan. Een fragment van de celmembraan met receptoreiwitten (lichtgroen) waarvan het intracellulaire deel is voorzien van een *coating* (donkergroen). Te vervoeren moleculen (rood) worden herkend door de receptoren.

6.1 Materiaaluitwisseling

Het geheel (de celmembraan met macromoleculen en complementaire receptoren) wordt verpakt in een *coated vesicle* (Figuur 6.14).



In het cytosol wordt de vesikel ontdaan van de *coating* (de donkergroene structuur in Figuur 6.15) om membraanfusie mogelijk te maken. Na deze *uncoating* keren de *coatings* weer terug naar het celmembraan.

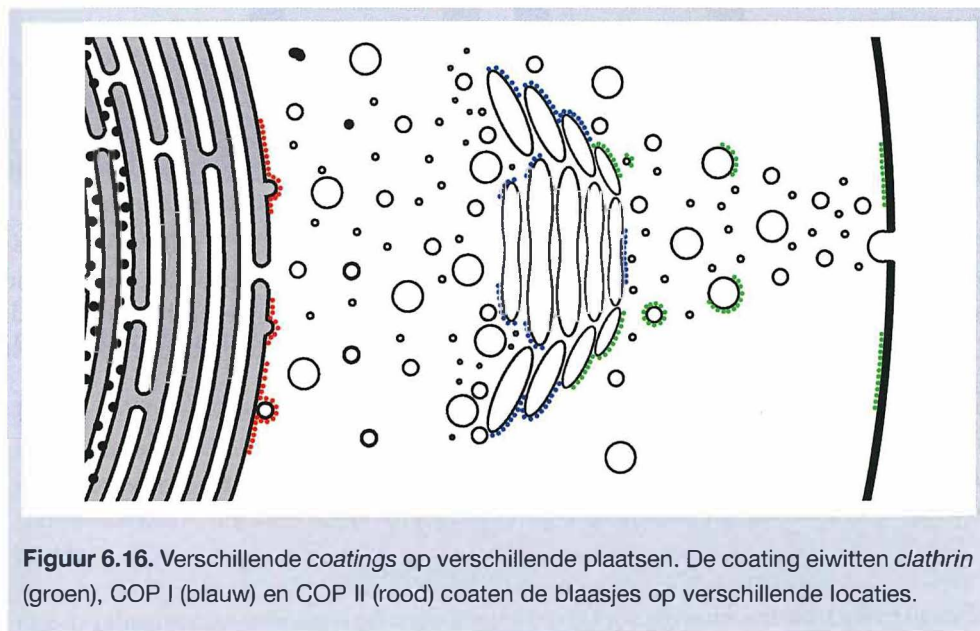


De *uncoated vesicle* (Figuur 6.15) inclusief het receptor/molecuul-complex gaan richting endosoom. De ont koppeling tussen de receptor en het molecuul vindt plaats in dat endosoom. Pas nu keert ook de receptor voor hergebruik terug naar de celmembraan terwijl het endosoom de macromoleculen aflevert bij het lysosoom.

Uiteindelijk bieden de *coatings* bescherming en vorm aan de vesikel. We spreken in dit geval van **vesikels met een coating** of *coated pits*. Op basis van de aanwezige proteïnen (*coatings*) worden drie typen **coated pits** of *coated vesicles* onderscheiden:

- clathrin-coated;
- *COPI coated*; en
- *COPII coated*.

De verschillende *coating*-typen hebben zo allemaal hun voorkeursplaatsen (Figuur 6.16) en eigen 'pendeldienst'. De *clathrin-coated vesicles* pendelen tussen het Golgi apparaat en de celmembraan. De *COPI* en *COPII coated vesicles* verzorgen het transport vanaf het endoplasmatisch reticulum en vanaf het Golgi apparaat.



De eiwitten (de verschillende *coating*-typen) zijn verbonden met (of gekoppeld aan) een receptor in de ruimte waar 'gevist' moet worden. De *clathrin-coated vesicles* bijvoorbeeld nemen specifieke macromoleculen op uit de extracellulaire vloeistof. Dit proces wordt aangeduid als **receptor mediated endocytosis**.