

20. SEJTKAPCSOLÓ MOLEKULÁK ÉS STRUKTÚRÁK. A SEJTKÖZÖTTI ÁLLOMÁNY

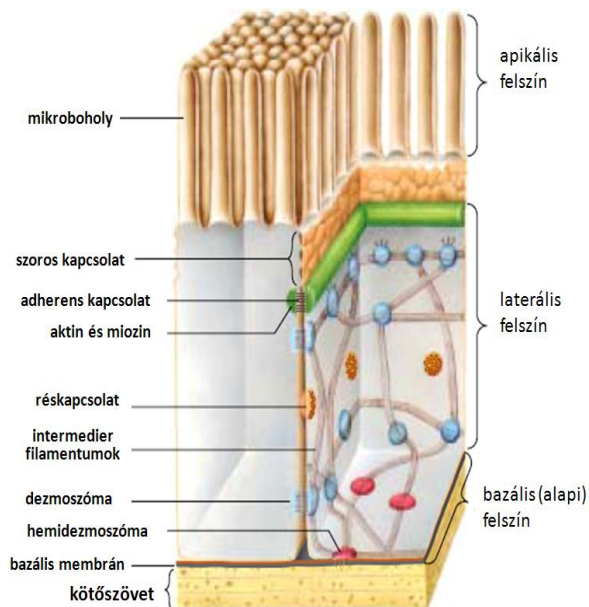
Készítette Lippai Mónika, Kovács János Sejtan című könyvének felhasználásával.

BEVEZETÉS

A soksejtű állati szervezet nem sejtek véletlenszerű halmaza, hanem specifikusan összekapcsolt – szövetekbe rendeződött – sejtcsoportokból épül fel. Kapcsolatok nélkül a sejtek nem életképesek (kísérleti körülmények között kimutatható, hogy tartósan izolált, kapcsolatuktól megfosztott sejtekben önpusztító program aktiválódik). A kapcsolatot a plazmamembrán speciális fehérjéi, a **sejtadhéziós molekulák** alakítják ki. Működésük a korábban tárgyalt jel/receptor rendszer működéséhez hasonló: az adhéziós molekula egyszerre tekinthető ligandumnak, mely stabilan a sejt felszínhez rögzül, és receptornak, mely megköti a szomszéd sejt felszínén vagy a sejtközi állományban (extracelluláris mátrixban) elhelyezkedő partner adhéziós molekulákat. A hasonlóság abban is megnyilvánul, hogy a kapcsolat létrejötte a sejt belsejében válaszfolyamatokat indíthat el: legtöbbször a sejt váz (citoszkeleton) átrendeződését, kinázok aktiválódását eredményezi.

Kapcsolat a sejtek között

A soksejtűek sejtjei közötti kapcsolatot speciális szerkezetek biztosítják. Különösen a testet a külvilágtól elhatároló sejteket (a hám- vagy epiteliális sejteket) összekapcsoló szerkezetek erősek, rugalmasak és különféle típusaik vannak (20.1. ábra).



20.1. ábra. A bélhámsejtek közötti kapcsolatok típusai

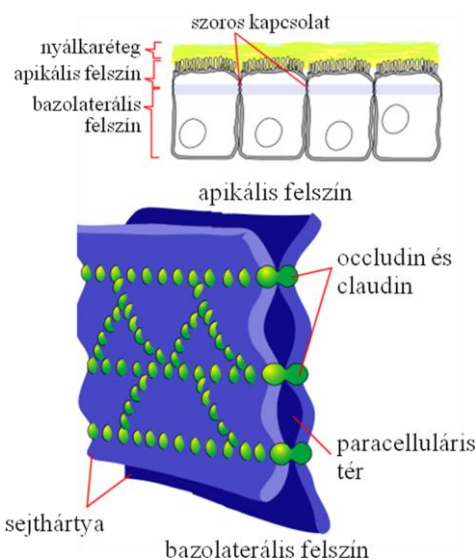
A kapcsolat lehet **homofil** vagy **heterofil**, aszerint, hogy azonos típusú vagy eltérő adhéziós molekulák között jön létre. Egy sejt felszínén egyidejűleg többféle adhéziós molekula is kimutatható, de ezek lokalizációja eltérő, és funkcióik is különbözők. Így például a sejt-sejt

kapcsolat hámsejtekben **cadherin** molekulák között jön létre (homofil kapcsolat), melyek speciális sejtkapcsoló szerkezetekbe tömörülnek, és az érintkező sejtek oldalsó felszínein lokalizálódnak. Ugyanezen sejtek bazális felületén egy másik típusú adhéziós molekula, az **integrin** található, mely viszont a sejt külső állomány, az extracelluláris mátrix különböző fehérjéihez horgonyozza a sejtet (heterofil sejt-mátrix kapcsolat, 1. ábra). E kétféle kapcsolat kialakítására való készség eredményezi azt, hogy a hámsejtek összefüggő sejtréteget tudnak létrehozni, melynek egyik oldala mindig a részben általuk termelt bazális membránhoz (alaphártyához) és az alatta húzódó kötőszövethez rögzül.

A SEJTKAPCSOLÓ MOLEKULÁK ÉS SZERKEZETEK FŐ TÍPUSAI

Occludin és claudin: a szoros sejtkapcsolat

Az occludinok és claudinok gerinces állatok sejtjeiben előforduló integráns membránfehérjék, melyek a hámsejtek közötti ún. **szoros kapcsolat** (zárókapcsolat, zonula occludens, tight junction) fő molekuláris komponensei. A szoros kapcsolatok a sejtek oldalfelszínein között alakulnak ki, közvetlenül a hámsejtek külső tér felé néző, úgynevezett **apikális** régiója alatt. Az occludin és claudin molekulák itt fonalakba rendeződnek, melyek körbefogják a sejtet (20.1. ábra). A szomszédos sejtek fonalkötegei pontosan egymáshoz illeszkednek és lezárják a sejtközi járatokat (20.2. ábra.).



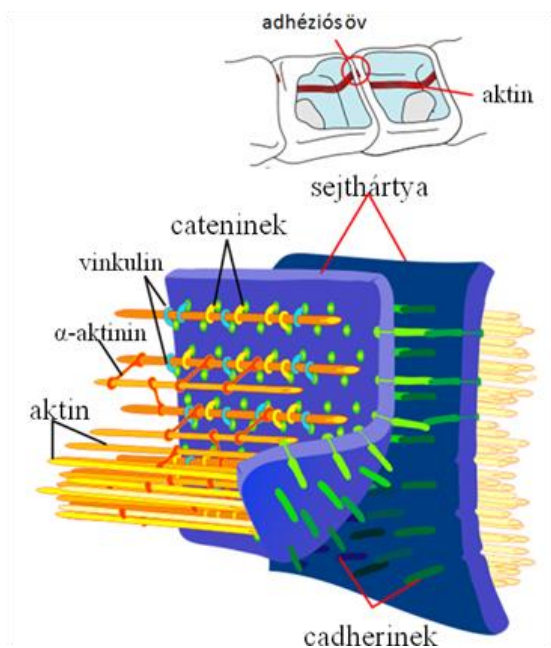
20.2. ábra. A szoros kapcsolat vázlatos szerkezete bélhámsejtben. A plazmamembránban az érintkezési helyeken az occludin és claudin molekulák fonalas szerkezetbe tömörülnek.

A szoros kapcsolatok szerepe kettős. Egyrészt meggátolják az úgynevezett paracelluláris transzportot, vagyis nem engedik anyagok átszivárgását az apikális oldalról (például a bél ürege felől) a bazális oldalra a sejtközi járatokban. Másrészt pedig meggátolják a plazmamembrán molekuláinak oldalirányú (a membrán síkjában történő) elmozdulását, amit a fluiditás elvben lehetővé tesz, és ezzel stabilizálják a membrán apikális és bazolaterális oldalai közötti molekuláris különbségeket.

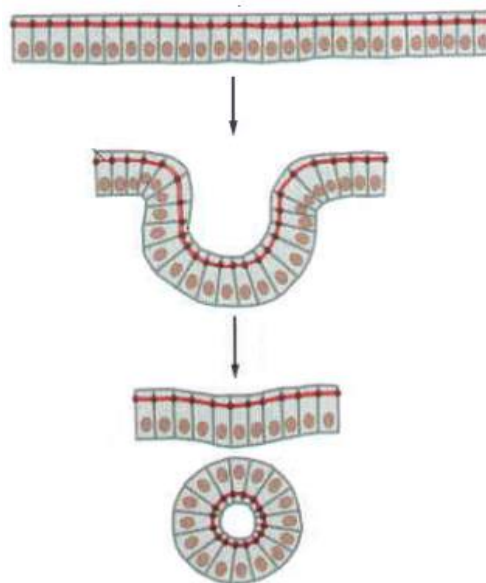
Cadherinelek

A cadherinelek mintegy 700–750 aminosavból álló transzmembrán fehérjék. Sok változatuk ismert, így az E-cadherin a hámsejtekre jellemző, az N-cadherin neuronokban, izomszövetben fordul elő. Homofil kötést alakítanak ki, vagyis a szomszédos sejtek cadherin-molekuláinak extracelluláris régiói kapcsolódnak össze. A kötés kalciumfüggő (innen az elnevezés – kalcium-dependens-adhézió), kelátorokkal (kalciumelvonó anyagokkal) kezelve a szöveteket, azok szétesnek sejteikre. A molekula citoplazmába nyúló C-terminális szakasza közvetítő fehérjéken (α és β catenineken) keresztül az aktinvázhoz kötődik. A cateninek a membrán belső, citoplazmatikus oldalán mikroszkóposan jól észlelhető megvastagodást, lemezt alkotnak. Ebbe ágyazódnak be az aktinfonalak (20.3. ábra). (A β -cateninnek emellett egy másik funkciója is van: szabad, nem cadherinhez kötött molekulái bejuthatnak a sejtmagba, ahol egyes gének expresszióját szabályozzák. A cadherinelek tehát áttételesen, a szabad/kötött β -catenin arány befolyásolásán keresztül, ellenőrizni tudják egyes gének működését).

A cadherinelek eloszlása a hámokban nem véletlenszerű: általában a szoros kapcsolatok alatt, azok közelében lokalizálódnak, egy övszerű zónát alkotva a sejt körül (20.1. ábra). Ezt a zónát és a belülről hozzákapcsolt aktinfonalak összességét **adhéziós övnek** (adhéziós szalagnak – zonula adherens) nevezik (20.3. ábra). Szerepe kettős: mechanikai stabilitást kölcsönöz az összekapcsolt sejtpopulációnak; ugyanakkor az aktinváz lokális összehúzódása az összekapcsolt sejtréteg deformálódását, redők, bemélyedések kialakulását okozza. Ilyen folyamat játszódik le pl. az embrionális fejlődés korai szakaszaiban a velőcső kialakulásakor, és általában amikor hámok lapszerű rétegéből csőszzerű struktúrák (pl. mirigyek) alakulnak ki (20.4 ábra).



20.3 ábra. Az adhéziós övet alkotó fehérjék és az aktinváz kapcsolódása. Vinkulin, α -aktinin: az aktin filamentumokhoz kapcsolódó fehérjék



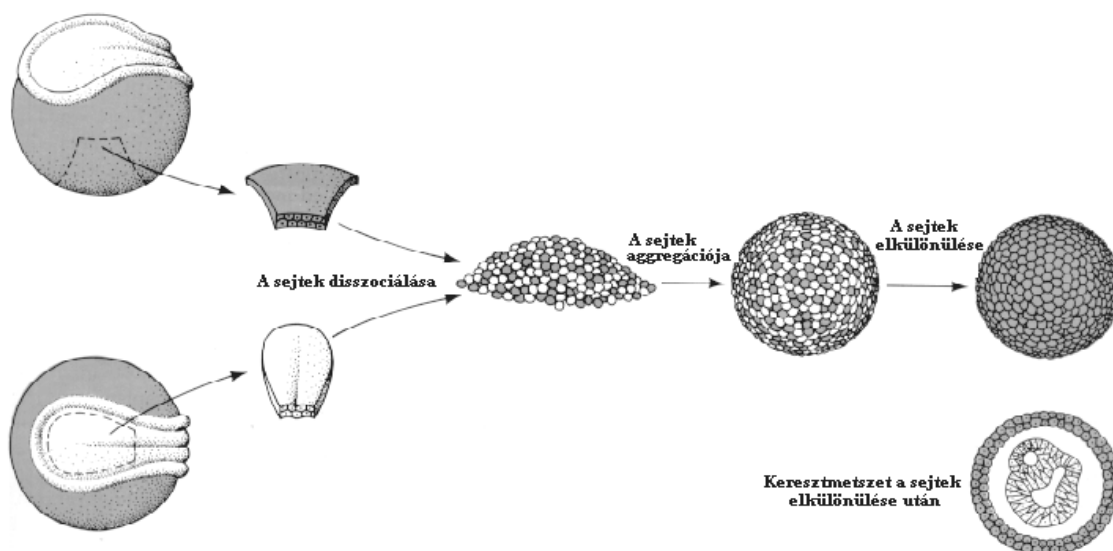
20.4. ábra. A sejtben az adhéziós öv mentén futó aktin filamentumok teszik lehetővé az embrionális fejlődés során gyakran kialakuló bemélyedések, csővé záródások létrejöttét.

A cadherinfüggő sejtkapcsolatok fontos szerepére utal az a tény, hogy a különböző adhéziós molekulák közül az E-cadherin az, mely legkorábban, egérembrióban már a nyolcsejtes stádiumban megjelenik a sejtek felszínén. Klasszikus, békaembrióval végzett kísérletek bizonyították, hogy a homofil cadherin-kapcsolatok segítik a hasonló jellegű sejtek egymásra találását (20.5. ábra).

Nem kevésbé fontos, hogy a cadherin-expresszió az egyedfejlődés korai szakaszaiban folyamatosan változik. Egyes cadherinelek átmeneti eltűnése (az adott cadherin génexpressziójának gátlása) a sejt-sejt kapcsolatok fellazulásához, megszűnéséhez vezet. A cadherin-hiányos sejtek kiszabadulnak a sejtkötelékekből és vándorolni tudnak. Ez az egyik oka az embrionális fejlődés korai szakaszaiban megfigyelhető intenzív sejtmozgásoknak.

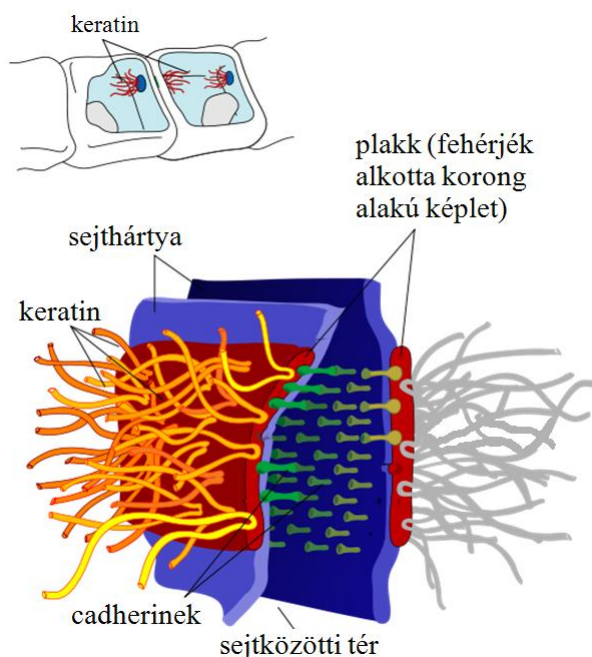
A kommunikációban részt vevő részekapcsolatok (lásd később) is csak akkor tudnak kialakulni, ha a sejteket előzőleg cadherinelek összekapcsolják.

Az adhéziós öv mellett a stabil összekapcsolódást egy másik sejtkapcsoló szerkezet, a **dezmoszóma** biztosítja (20.1. ábra). A dezmoszóma folszerű, korong alakú képződmények, az adhéziós öv alatt elszórtan helyezkednek el és sejt-sejt közötti kapcsolatot hoznak létre. Fő molekuláris komponenseik szintén a cadherinelek családjába tartozó integráns membránfehérjék (dezmoszóma-cadherinelek), melyek a fentebb bemutatott klasszikus cadherinekhöz hasonlóan, extracelluláris részeikkel homofil kötésben kapcsolják össze a szomszédos sejteket. A molekulák citoplazmatikus régióihoz is cateninszerű kapcsolómolekulák kötnek, de hozzájuk nem aktin, hanem intermedier filamentumok, gyakran keratin kapcsolódik (20.6. ábra). A hámok mellett különösen sok dezmoszóma található a szívizomban.

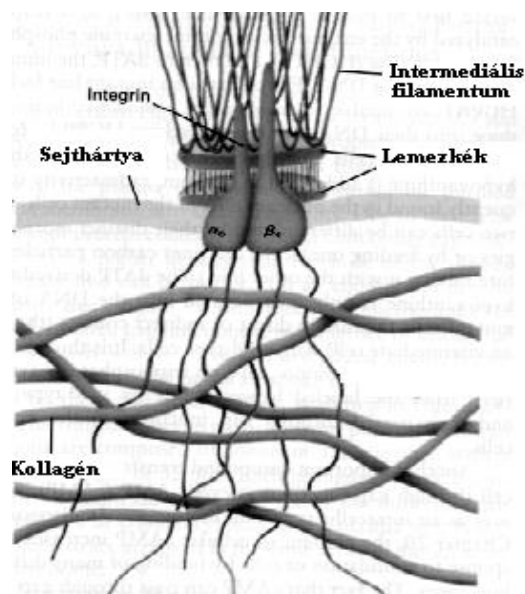


20.5. ábra A sejtek felszínén lévő cadherin fehérjék segítik a korábban összetartozó, kapcsolódó békaembrió sejtek újra egymásra találását egy sejthalmazban.

álló dimerek formájában csoportosul a hemidezmoszómákban. Az integrinek extracelluláris régiói a sejtközi állomány molekuláihoz, elsősorban kollagénhez és fibronectinhez kötődnek, míg citoplazmába nyúló végei a citoszkeleton intermedier filamentumaihoz (fonalaihoz) kapcsolódnak (20.1. és 20.7. ábra).



20.6. ábra. A dezmoszóma szerkezete.



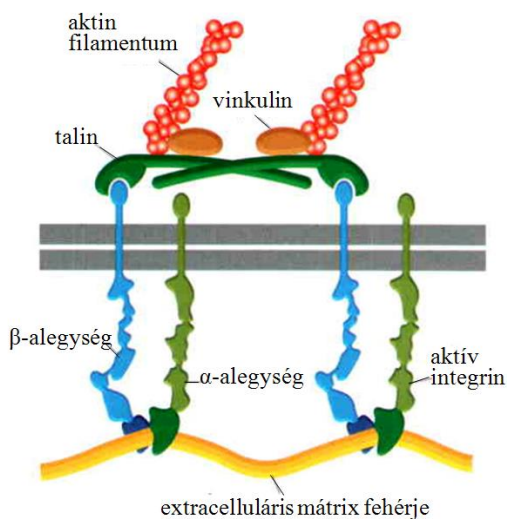
20.7. ábra. A hemidezmoszóma szerkezete.

Az integrinek

A hámokban gyakori egy további kapcsolószerkezet, a **hemidezmoszóma**, mely alakjában, funkciójában hasonlít a dezmoszómákhoz, de molekuláris összetétele attól eltérő. A hemidezmoszómák szintén foltoszerű képződmények, de a sejtek bazális oldalán helyezkednek el, és feladatuk a sejt rögzítése a sejtek között található extracelluláris mátrixhoz (20.1. ábra). Fő alkotóelemük az **integrin** nevű membránfehérje, mely két alegységből

Az integrinek alkotják a sejtadhéziós molekulák legnagyobb csoportját. Két (alfa és béta) alegységből álló heterodimer formájában mutathatóak ki nemcsak a hámsejtekre jellemző hemidezmoszómákban, hanem szinte valamennyi sejtfeleség felszínén. Egy-egy alegység hosszú extracelluláris részből (ez a ligandumkötő régió), egyszeres membránátívelő szakaszból és viszonylag rövid citoplazmába nyúló C-terminális régióból áll. Ez utóbbihoz közvetítő fehérjék, kinázok és cito-

szkeletális elemek (aktin- vagy intermedier filamentumok) kapcsolódnak (20.8. ábra). A cadherinekhöz hasonlóan, a ligandum kötéséhez kationok, kalcium vagy magnézium jelenléte szükséges.

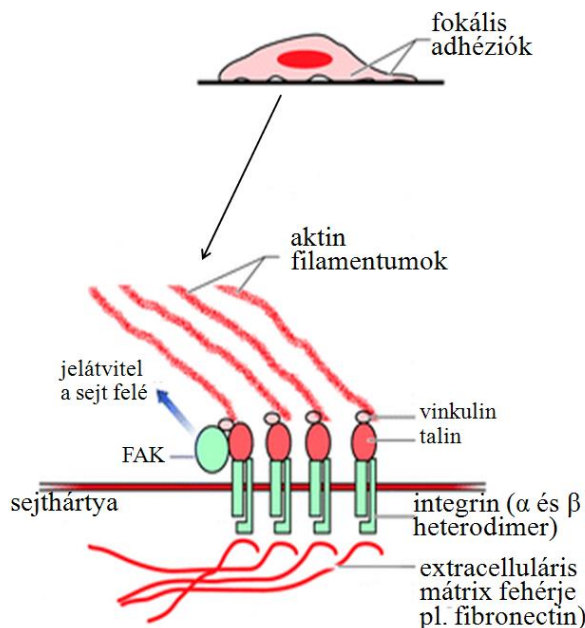


20.8. ábra. Az integrinek szerkezete és kapcsolódásuk az aktinvázhoz. Vinkulin, talin: az aktin filamentumokhoz kapcsolódó fehérjék.

Az integrinek fő funkciója a sejt-extracelluláris mátrix kapcsolat kialakítása, de egyes sejtípusok között sejt-sejt kapcsolatot is tudnak létesíteni. A tipikus receptorok működéséhez hasonlóan a ligandumok – azaz a mátrix molekuláinak – megkötése jelátviteli folyamatokat indít meg. A ligandum-kötött integrinek foltszerű képletekbe tömörödnek, aggregálódnak, és a citoplazmába nyúló C-terminális szakaszaihoz számos más fehérje kezd asszociálódni. Az így kialakuló szerkezet az úgynevezett **fokális adhéziós korong**, mely különösen jól megfigyelhető szövettenyésztésben tartott sejteken, ahol az aljzathoz való letapadást biztosítja. A korong anyagában kimutatható egy jellegzetes fehérje, a **fokális adhéziós kináz** (FAK), melynek aktivitása számos más fehérje működését szabályozza (20.9. ábra). A letapadás mint jel a FAK közvetítésével két nagy folyamatsort befolyásol.

Egyrészt különböző áttételeken keresztül szabályozza a sejtciklust: normális növekedésre, osztódásra csak a környezetükkel kapcsolatot kialakított, letapadt sejtek képesek. Másrészt, az adhéziós korongok szervezik az aktinvázat: miozint is tartalmazó aktinkábelek kötődnek hozzájuk. Ennek a mozgásban van jelentősége. Ugyanis a mozgó sejt kinyúló állabainak közelében folyamatosan fokális adhéziós korongok alakulnak ki, és az ezekhez erősödő aktinkábelek segítségével tudja előrehúzni magát a sejt. Ehhez viszont az is szükséges, hogy a hátsó letapadási helyek folyamatosan szétszerelődjenek (lásd még később, a sejtmozgást bemutató 21. fejezetben). A jelenség rávilágít az integrin-mediált adhézió egy fontos tulajdonságára: esetenként a kapcsolatok nagyon labilisak, gyorsan kialakulnak, de könnyen meg is szűnnek.

Ennek hátterében a sejt egy érdekes tulajdonsága húzódik meg: szabályozni tudja integrinjének ligandumkötő képességét (affinitását).



20.9. ábra. A fokális adhéziós korongok területén sokféle fehérje gyűlik össze (az ábrán csak a vinkulin, a talin és a FAK van feltüntetve). Ezek a sejt vázzal és a jelátvitelben szerepet játszó faktorokon keresztül a sejt szabályozó folyamataival is kapcsolatot teremtenek. A sejten kívülről jövő hatásokat az integrinek közvetítik.

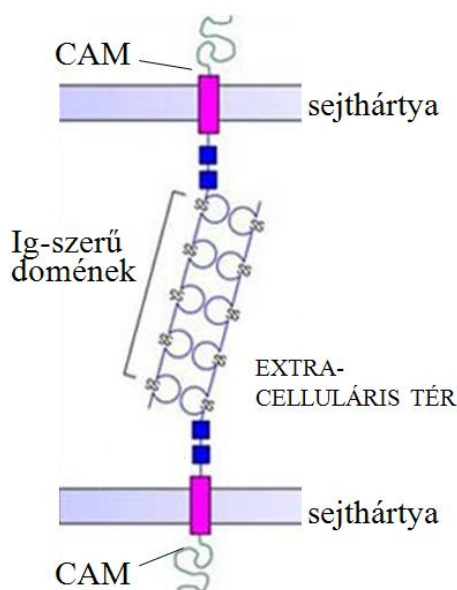
Ez a tulajdonság különösen jól megfigyelhető a fehérvérsejtek esetében. Ezek a sejtek normális körülmények között a keringésben sodródhatnak, nem lépnek kapcsolatba az erek falát bélelő hámszerű endotél sejtekkel, bár felszínükön vannak integrinmolekulák és az endotél sejtek is hordoznak sejtadhéziós molekulákat. Sérülés, bakteriális behatolás után a sérült hely környékén lévő kapillárisok falára a fehérvérsejtek azonnal kitapadnak, majd az érfal sejtjei között átbújva a környező sérült szövetbe vándorolnak. Viselkedésük oka az, hogy normális körülmények között integrinjek affinitása nagyon alacsony, ezért nem alakítanak ki szoros kapcsolatot az endotél sejtekkel. Sérülés után viszont a felszabaduló anyagok, például fehérjék degradációs termékei és speciális jelemolekulák (úgynevezett citokinek), aktiválják a környező kapillárisokban sodródó fehérvérsejtek integrinjait, és ezek azonnal sejt-sejt kapcsolatokat létesítenek az endotél sejtek felszíni adhéziós molekuláival. A kapcsolat ezután megint megszakad, amikor a sejtek elkezdnek a szövetbe vándorolni (20.12. ábra).

Az integrineket alkotó két alegység mindegyikének több változatát képesek a sejtek előállítani, ezért számos alfa/béta heterodimer-kombináció alakulhat ki. Ezek közül eddig már 20-nál többet ismerünk. Az egyes kombinációk más és más ligandumot kötnek meg, pl. az $\alpha 5 \beta 1$ hetero-dimer specifikus liganduma a fibronectin, az

$\alpha 1\beta 1$ kombináció kollagént köt nagy affinitással, a hemidezmoszómaokban $\alpha 6\beta 4$ összetételű dimer található. Nyilvánvaló, hogy a dimer-összetétel változtatásával a sejt szabályozni tudja, hogy környezetének mely komponensével létesítsen kapcsolatot.

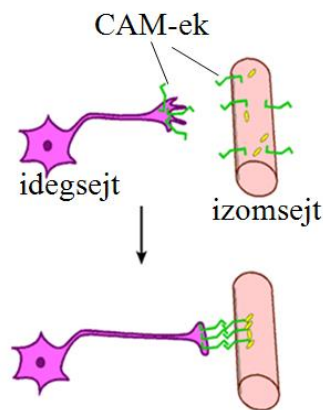
Immunglobulinszerű adhéziós molekulák

A csoportba olyan transzmembránfehérjék tartoznak, melyek extracelluláris régiója ún. Ig-szerű (immunglobulinszerű) doméneket (szakaszokat) tartalmaz, melyek szerkezetükben hasonlítanak az ellenanyag-molekulák (immunglobulinok) egyes régióihoz. Mintegy 20-féle változatuk ismert, a legtöbb sejtfeleség felszínén kimutathatóak. A csoport legjobban ismert tagja az ún. N-CAM (neuronális sejt(cell)-adhéziós molekula), mely az idegsejtek mellett sok más sejtben is előfordul. Az Ig-szerű adhéziós molekulák leggyakrabban homofil kötést létesítenek (20.10. ábra), de előfordul heterofil kapcsolat is. Így például az endotél sejtek Ig-szerű adhéziós molekuláikkal kötik meg a fehérvérsejtek felszínén található integrineket (20.12. ábra). A kötés kialakításához kalcium jelenléte nem szükséges.



20.10. ábra. A CAM-ek transzmembrán fehérjék, extracelluláris részükön Ig-szerű ismétlődő doménekkel. Gyakran homofil kapcsolatot létesítenek.

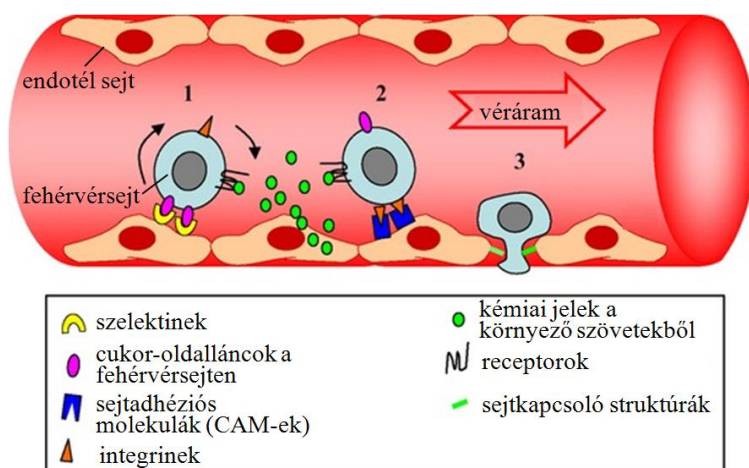
Az Ig-szerű adhéziós molekulák intracelluláris régiójához nem, vagy csak kevés citoszkeletális elem tapad, ezért az általuk létesített kapcsolat nem járul különösebben hozzá a szövet mechanikai stabilitásának biztosításához. Jelentősége abban van, hogy az Ig-szerű adhéziós molekulák segítségével az azonos típust hordozó sejtek felismerik egymást, laza kapcsolatot tudnak létesíteni (20.11. ábra), melyeket azután a cadherinen alapuló kötések egy következő lépésben stabilizálnak.



20.11. ábra A CAM-ek segítségével az idegsejtek biztosan megtalálják azokat az izomsejteket, amelyeket be kell idegezniük.

Szelektinek

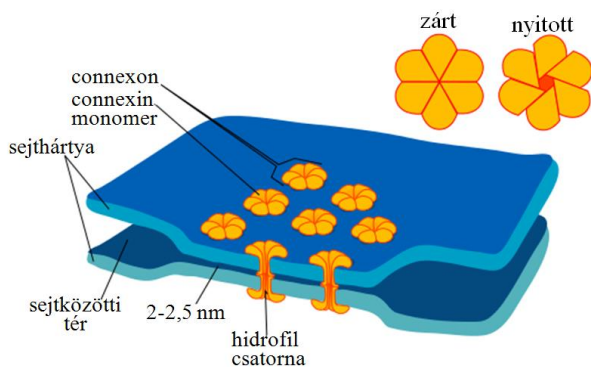
A szelektinek olyan sejtfelelő adhéziós molekulák, amelyek egy másik sejt felszínén jelenlévő speciális szerkezetű (szilársavat, galaktózt, fukózt és/vagy acetilglukozamint tartalmazó) oligoszacharid láncokat ismernek fel és kötnek meg. Csak gerincesekben találhatók meg és a keringésben sodródó sejtek, illetve a kapillárisok falát bélelő endotél sejtek felszínén mutathatóak ki. Három változatuk ismert: az L-szelektinek a fehérvérsejtek (leukociták) felszínén, az E- és P-szelektinek az endotél sejtek, illetve vérlemezék (angolul platelet) felszínén fordulnak elő. A szelektinek gyenge, átmeneti kapcsolatokat létesítenek az endotél sejtek és a kapillárisokban sodródó fehérvérsejtek között, ez utóbbiakat lelassítják, és így elősegítik a már említett, integrineken alapuló stabil kitapadást (20.12. ábra).



20.12. ábra. A fehérvérsejtek a sérült vagy gyulladt szövetek felől érkező kémiai jelek hatására először az endotélsejtek felszínén található szelektinekhez kapcsolódnak. Áramlási sebességük lecsökken, CAM-ek és integrinek kölcsönhatásán alapuló stabilabb kapcsolat jön létre. Ezután a fehérvérsejt átjut az egyébként szorosan egymáshoz tapadó endotélsejtek között, és oda vándorol, ahol szükség van rá.

A réskapcsolat

Az állati szervezet sejtjei között működik a jelátvitel egy speciális formája, mely nem igényel receptorokat: a réskapcsolatokon (gap junction) keresztüli kommunikáció. Gerincesekben a réskapcsolatok folt alakú, néhány 100 nm átmérőjű területek a plazmamembránon, melyekben a kapcsolat szerkezeti elemei, a konnexonok helyezkednek el. Egy-egy konnexon 6 alegységből (6 konnexin molekulából) álló, henger alakú szerkezet, amelynek közepén csatorna húzódik. Az érintkezési helyeken a két sejt közötti rés mintegy 2–2,5 nm-re szűkül (innen a réskapcsolat elnevezés), és a szomszédos sejtek konnexonjai szorosan egymáshoz illeszkednek (20.13. ábra). Így az érintkező sejtek között a konnexonok csatornáin közvetlen kapcsolatot létesítenek, melyeken keresztül különböző ionok, kismolekulájú anyagok (kb. 1 kDa-ig) át tudnak áramlani. Mivel a sejtek egyszerre többféle konnexint is képesek expresszálni, az egyes konnexonok molekuláris összetétele és ennek következtében áteresztő-képessége is különböző lehet.



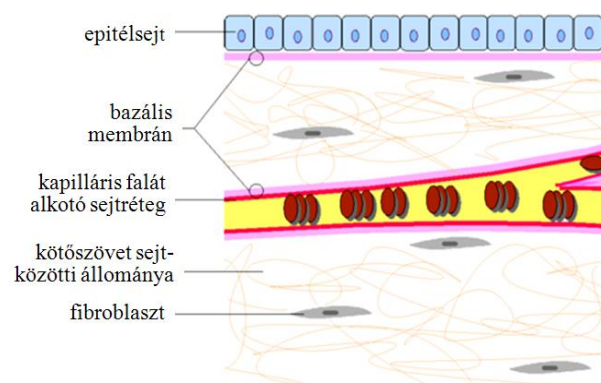
20.13. ábra. A réskapcsolat szerkezete.

Mivel itt nincs szükség a jelhordozó molekula kiürítésére, szállítására, receptorok általi megkötésére, az információátadás nagyon gyors (viszont kevésbé specifikus, mert a csatornák minden rajtuk átférő anyagot mindkét irányban átengednek). Réskapcsolatok találhatóak például az elektromos szinapszisokban (lásd 17. fejezet) és a szívizom sejtjei között, ahol ionáteresztő képességük az ingerület gyors, késedelem nélküli továbbterjedését teszi lehetővé. Más sejtek között a réskapcsolatok az anyagcsere-folyamatok összehangolásában játszanak fontos szerepet azáltal, hogy másodlagos hírvivőket (pl. Ca^{2+} -ionokat, cAMP-t), ATP-t, aminosavakat stb. eresztenek át. Jelentőségükre utal, hogy a réskapcsolatok már az embrionális fejlődés korai szakaszaiban (pl. egérnél már a 8-sejtes stádiumban) kialakulnak a sejtek között.

A SEJTEN KÍVÜLI ÁLLOMÁNY

A szövetek nemcsak sejtekből épülnek fel. Bennük részben – egyes esetekben igen nagy százalékban – a szövetet alkotó sejtek által kiválasztott sejtén kívüli állomány (az úgynevezett extracelluláris mátrix, ECM) található. Az ECM olyan molekulák, elsősorban

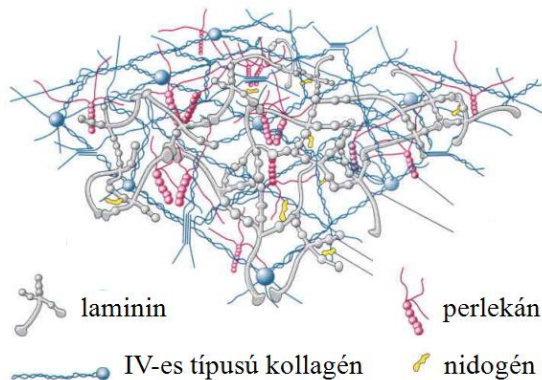
fehérjék és poliszacharidok együttesét jelenti, amely a sejtek adhéziójában, a szövetek erősítésében, vagy például a jelátvitel szabályozásában és a szűrésben (a vesében a szűrlet képzése során) játszik szerepet. Az ECM-nek alak és molekuláris szerveződés alapján sok fajtája van. A továbbiakban részletesebben ismertett két legjellemzőbb megjelenési formája merőben más felépítést és funkciót tükröz. Egyik jellegzetes típus az *alaphártya*, a másik pedig a *kötőszövetekben* található, a térfogatuk döntő többségét képező, sejtek közötti molekula-hálózat (20.14. ábra).



20.14. ábra. A sejtközi állomány (ECM) két fő típusa: az alaphártya (bazális membrán), amely valamennyi hám- (epitél-)sejtből álló réteg alatt megtalálható; valamint a kötőszövetekben található, kevés számú sejt által létrehozott nagytömegű állomány.

AZ ALAPHÁRTYA (BAZÁLIS MEMBRÁN)

Az *alaphártya* rendkívül vékony, de nagyon ellenálló és rugalmas lemez. Jellemzően a hámsejtek alatt és még néhány sejtféleség, például az izom-, zsír-, és egyes kötőszöveti sejtek körül húzódik, komponenseinek egy részét ezek a sejtek termelik „maguk alá”, és stabilan kapcsolódnak hozzá (20.15. ábra). Bár mennyiségileg nem számottevő, alapvető szerepet játszik az embrionális fejlődés kezdetétől fogva valamennyi állati soksejtű élőlény testének szerveződésében. Mint más ECM-féleségek esetében is, a sejthártyában található integrinek jelentik a legfontosabb összeköttetést a hámsejtek és az alaphártya között, a hemidezmoszómák részeként (lásd 20.1. és 20.7. ábra).

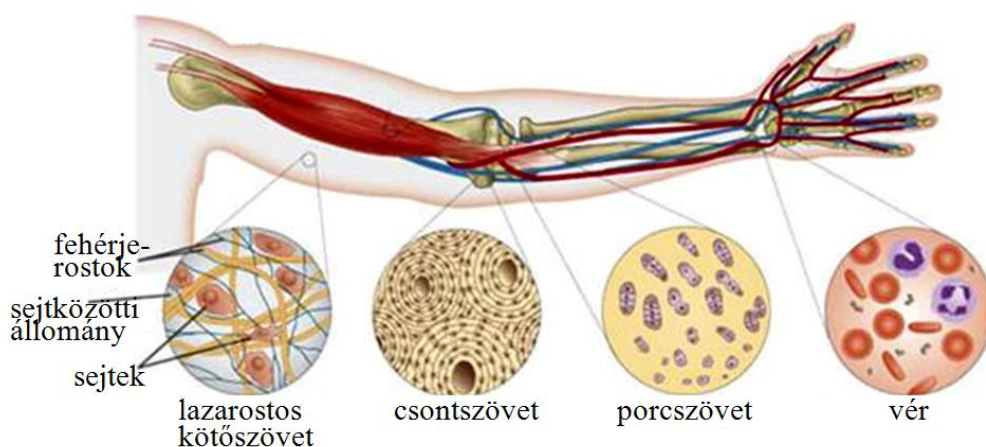


20.15. ábra. Az alaphártya hámsejtek által termelt lemeze és fő komponensei. A hámsejtek membránjában található integrinek mind a lamininhez, mind a kollagénhez kapcsolódhatnak, rögzítve a sejteket az alaphártyához.

Az alaphártya a vese glomerulusaiban szelektív filterként működik az érgomolyag és a vesecsatornácska hámsjai között, és más egyéb funkciói mellett a sejtek vándorlása során sokszor kijelöli a mozgás útvonalát, és a sebgyógyulás „levezénylésében” is fontos szerepet játszik. Legfontosabb azonban mechanikai szerepe: a hámsejtek és az alaphártya, vagy az alaphártya és az alatta fekvő kötőszövetek kapcsolatának valamilyen genetikai defektus következtében kialakuló hibája súlyos betegséghez, az *epidermolysis bullosa*hoz vezet.

AZ ÁLLATI KÖTŐSZÖVETEK SEJTKÖZÖTTI ÁLLOMÁNYA

A kötőszövetekben található ECM általában jóval nagyobb térfogatot tölt be, mint maguk a sejtek, amelyek létrehozták és bele ágyazódnak. Az adott szövetféleség fizikai tulajdonságait az ECM határozza meg. Egyes esetekben ásványi anyagok épülhetnek bele (csontok, fog), másszor rugalmasságot (bőr), nagy szakítószilárdságot (inak) vagy a nyomóerővel szembeni ellenállást (porcok) kölcsönöz az adott szövetnek (20.16. ábra). Ugyanakkor szerepe nem csak erre korlátozódik. Az ECM befolyásolni képes a vele érintkező sejtek alakját és működését: fejlődését, osztódását, vándorlását, túlélését.



20.16. ábra. Néhány kötőszövet-típus. A *lazarostos kötőszövet* a hámréteg alatt helyezkedik el, fontos szerepe van a hámszövetek támasztásában, tápanyagokkal és oxigénnel történő ellátásában. A *csontokban* és *porcokban* a kisszámú sejt körül a csontok esetében kemény, kollagénrostban és beépült kalciumban gazdag a sejtközi állomány, míg a porcok ECM-jében glükóz-aminoglükánok, főleg hialuronsav halmozódik fel. A *vér* olyan speciális kötőszövet, amelynek sejtközi állománya folyékony.

A legtöbb kötőszövetben az ECM nagy részét a *fibroblasztok* vagy hozzájuk nagyon hasonló, fibroblasztból származó speciális sejtféleségek termelik meg (például kondroblasztok a porcot, oszteoblasztok a csontot).

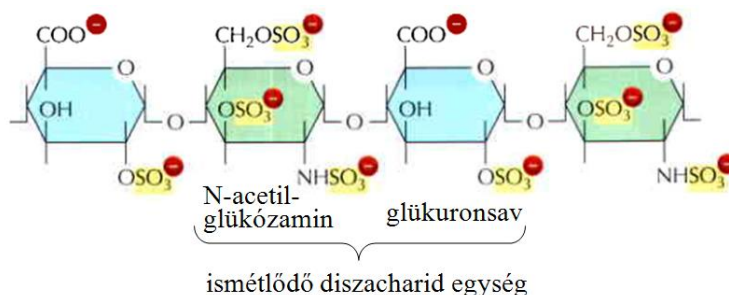
Az ECM-ben található makromolekulákat néhány nagyobb csoportba be lehet sorolni; az egyes csoportokba tartozó alkotóelemek különböző aránya és kapcsolódásuk elérő módjai biztosítják a sokféleséget. A szövet vázát alkotó molekulák két fő csoportba tartoznak: (i) egyrészt a poliszacharid *glükóz-aminoglükánok*, amelyek a legtöbbször valamilyen fehérjéhez kapcsolódva *proteoglükánokat* képeznek;

(ii) másrészt rostokba rendeződő fonalas szerkezetű fehérjék, legismertebb és leggyakoribb képviselőjük a *kollagén* és az *elasztin*. Közöttük *kapcsolófehérjék* találhatók, amelyek a sejtekkel való összeköttetést is biztosítják.

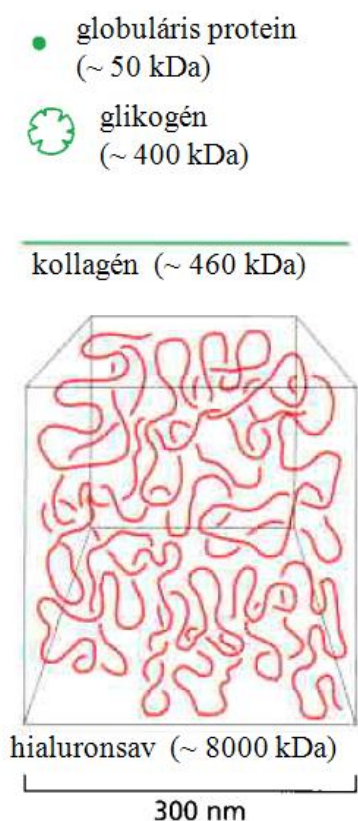
A glükóz-aminoglükánok és proteoglükánok

A glükóz-aminoglükánok (GAG-ok) ismétlődő diszacharid monomerekből felépülő, el nem ágazó poliszacharid láncok. A diszacharid egységek egyik tagja mindig aminocukor, amire legtöbbször szulfátcsoport is kapcsolódik. A sok karboxil- és szulfátcsoport miatt a GAG-ok igen erős negatív töltéssel rendelkeznek. A GAG-ok egyik típusának, a heparán-szulfátnak a szerkezetét a 20.17 ábra mutatja be. (Az ízeltlábú állatokban és gombákban az N-acetil-glükózamin polimerje, a kitin, míg növények sejtfalában a cellulóz képezi az ECM túlnyomó többségét.)

A poliszacharid láncok meglehetősen rigidek; nem tudnak kompakt, globuláris szerkezetet felvenni, mint a fehérjék. Ez különösen igaz a GAG-okra, amelyek ilyen módon nyújtott formájukban tömegükhöz képest igen nagy térfogatot tudnak elfoglalni, és nagyon kis koncentrációban is gélszerű állományt alkotnak (20.18. ábra).



20.17. ábra. A heparán-szulfát poliszacharid egy részlete, N-acetil-glükózaminból és glükuronsavból álló diszacharid alapegységével.



20.18. ábra. Különböző makromolekulák mérete és az általuk elfoglalt tér. A hialuronsav a GAG-ok egy típusa.

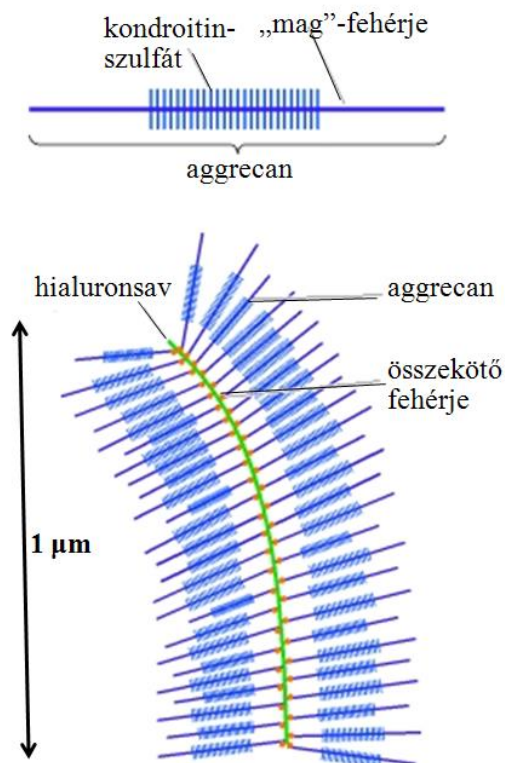
Ráadásul a GAG-okat a felszínükön található negatív töltések nagy sűrűségének köszönhetően főleg Na^+ -ionokból álló „kationfelhő” veszi körbe, ezért az általuk képezett mátrixnak óriási a vízmegkötő képessége. A kialakuló turgornyomás biztosítja a nyomóerővel szembeni nagy ellenállóképességet, ami például a porcok esetében rendkívül jelentős.

A hialuronsav kivételével valamennyi GAG kovalensen kapcsolódik egy központi (core) fehérje szerin oldalláncaihoz, együttesüket nevezik *proteoglikánnak*. A „core”-fehérjék az endoplazmatikus retikulum belsejében jönnek létre, az endoplazmatikus retikulum felszínéhez kötődött riboszómák hozzák létre (lásd 18. fejezet). A Golgi-készülék belsejében történik meg a GAG-oldalláncok szintézise, majd exocitózissal jutnak a sejt felszínére és vesznek részt az ECM alkotásában.

A proteoglikánok rendkívüli változatosságát az biztosítja, hogy akár ugyanahhoz a fehérjéhez is sok (olykor száznál is több) helyen kapcsolódhat többféle típusú GAG-oldallánc, amelyeknek a szulfát-csoportokkal történő módosulásai is egyéni mintázatot követhetnek. Egyes proteoglikánok viszonylag kicsik, 1-10 GAG-oldallánccal, míg mások, mint a porcszövet tetemes részét alkotó *aggrecan*, óriási méretűek. Ráadásul hialuronsavra „felfűződve” akár baktérium méretű aggregátumokat képezhetnek – innen a név (20.19. ábra).

A következőkben tárgyalt rostos szerkezetű fehérjékkel vagy az alaphártya komponenseivel asszociálódva pedig a proteoglikánok extrém komplexitású szerkezetek alkotásában vehetnek részt.

Mindemellett vannak olyan proteoglikánok is, amelyek a sejtmembrán felszínéhez kapcsolódnak (akár mert protein komponensük transzmembrán fehérje, akár mert kívülről kapcsolódnak a lipid kettős réteghez). Ezek ko-receptorként működhetnek jelátviteli folyamatokban, vagy összeköttetést teremthetnek (az integrinek mellett) az ECM és a sejtváza között.



20.19. ábra. Aggrecan-aggregátumok szerveződése a porcszövetben.

Az ECM rostos szerkezetű fehérjei

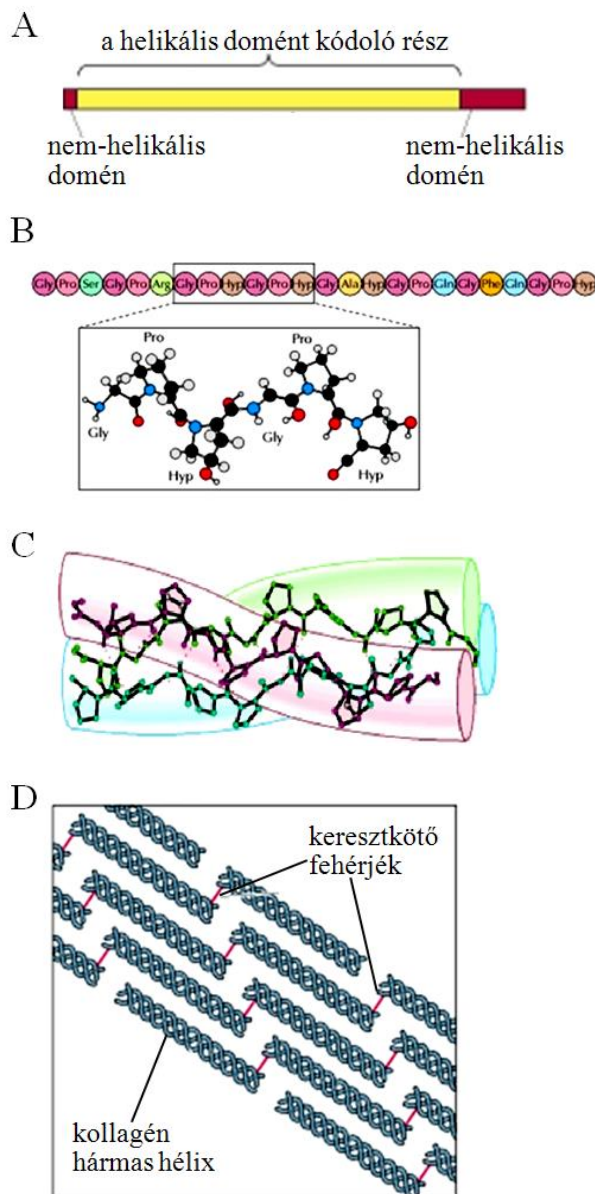
Az ECM mennyiségileg legjelentősebb alkotója a **kollagén**, amely az állatvilágban mindenhol és a legnagyobb gyakorisággal előforduló fehérjeféleség. Emlősökben a teljes fehérjetömeg 25%-át alkotja, a csontok és a bőr fő komponense. A kollagénrostok elsősorban a szövetek húzóerővel szembeni ellenállását, azaz *szakítószilárdságát* biztosítják.

A tipikus kollagén molekula hosszú, az α -láncnak nevezett alapegységből hármas fonatokká szerveződő szuperhelikális szerkezet. Az α -lánc ugyanis maga is helikális, amit a lánc minden harmadik pozíciójában lévő glicin és a hélix-szerkezetet stabilizáló prolin/hidroxiprolin hoz létre (20.20. B ábra). A glicin, lévén a legkisebb aminosav, lehetővé teszi, hogy a hármas hélix szorosan feltekeredjen és nagyon stabil, merev szerkezet alakuljon ki (20.20. C ábra).

Az α -láncot a genomban nemcsak egy, hanem emberben például 42 különböző gén kódolhatja! A különböző szövetekben eltérő kombinációban fejeződnek ki az egyes gének, ezért különböző összetételű és funkciójú hármas hélixek alakulhatnak ki.

A leggyakoribb, a csont és a bőr sejtközi állományának nagy részét képező I-es típusú kollagén-molekulából felépülő rostokban ezek a hármas hélixek szerelődnek össze szabályos rendben. Kis proteoglikánok és egyszerűbb felépítésű kollagén-molekulák biztosítják közöttük az összeköttetést (20.20. D ábra).

Nem minden kollagén-molekula képez rostokat: az alaphártyában található IV-es típusú kollagén például hálózatot alakít ki más fehérjékhez kapcsolódva (20.15. ábra); a IX-es és XII-es típus a más kollagének által képzett rostok felszínén tapad, egymáshoz és az ECM többi komponenséhez köti őket (20.20 D ábra).



20.20. ábra. A kollagénrost szerveződése.

A: A kollagén α -láncot kódoló génszakasz. A helikális struktúra két végén nem helikális jellegű peptidlánc íródik át. **B:** Az α -lánc szerkezete, 6 aminosav kiemelve. Minden 3. aminosav glicin. Hyp: hidroxiprolin. **C:** A hármas hélix szerveződése, az egyes α -láncokat különböző színek jelölik. **D:** A kollagénrost felépítése.

A kollagén hármas hélix (prokollagén, 20.20.C ábra) a fibroblasztsejten belül, még az endoplazmatikus

retikulum területén szerelődik össze. Itt történik meg egyes prolinok és lizinek hidroxilálódása is, amely a három összefonódó α -láncot egymással összekötő, stabilizáló H-hidak kialakításához szükséges (20.21. ábra). A *skorbut* nevű életveszélyes betegséget az okozza, hogy C-vitamin hiányában nem működik az az enzim, amely a prolinok hidroxilációját végzi, így nem jön létre stabil hármas hélix, és a hibás α -láncok az ER-ből „kitasztva” még a sejten belül lebomlanak.

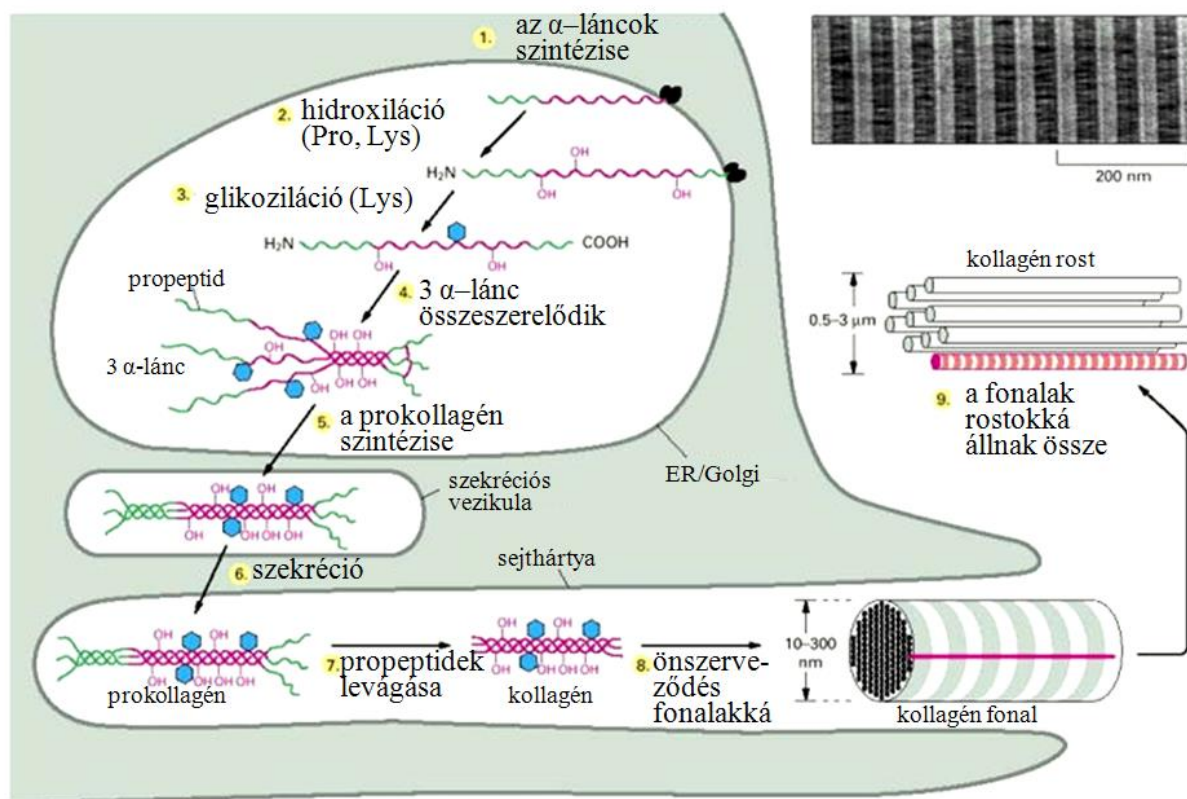
Az önálló hármas hélixek, a prokollagén molekulák érése a szekréciós vezikulákban fejeződik be. Ekkor még az alegységek N- és C-terminális végén „rendezetlen”, nem helikális fehérjerészletek is vannak, ezeket már az exocitózis után, a sejten kívül lokalizálódó proteázok hasítják le. Az érett kollagén molekulák ezután szerveződnek szabályos struktúrába (20.21. ábra). A rostok irányultságát maguk a kollagént szintetizáló sejtek tudják szabályozni, ily módon képesek meghatározni az ECM szerveződését, például az inak, szalagok és kötőszövetes rétegek megfelelő orientációját.

Sok állati szövet és szerv működéséhez (például bőr, vérerek, tüdő) a kollagén biztosította szakítószilárdság mellett egyaránt fontos a *rugalmasság* is, amely elsősorban az **elasztinból** álló rostok hálózatának köszönhető. Ezek a húzóhatás következtében bekövetkező átmeneti nyúlás után visszaállítják az a szövet eredeti állapotát. A hosszú, rugalmatlan kollagénrostok jelenlétének köszönhető, hogy a nyújthatóság mértéke korlátok közé van szorítva, ez megakadályozza a szövet szakadását.

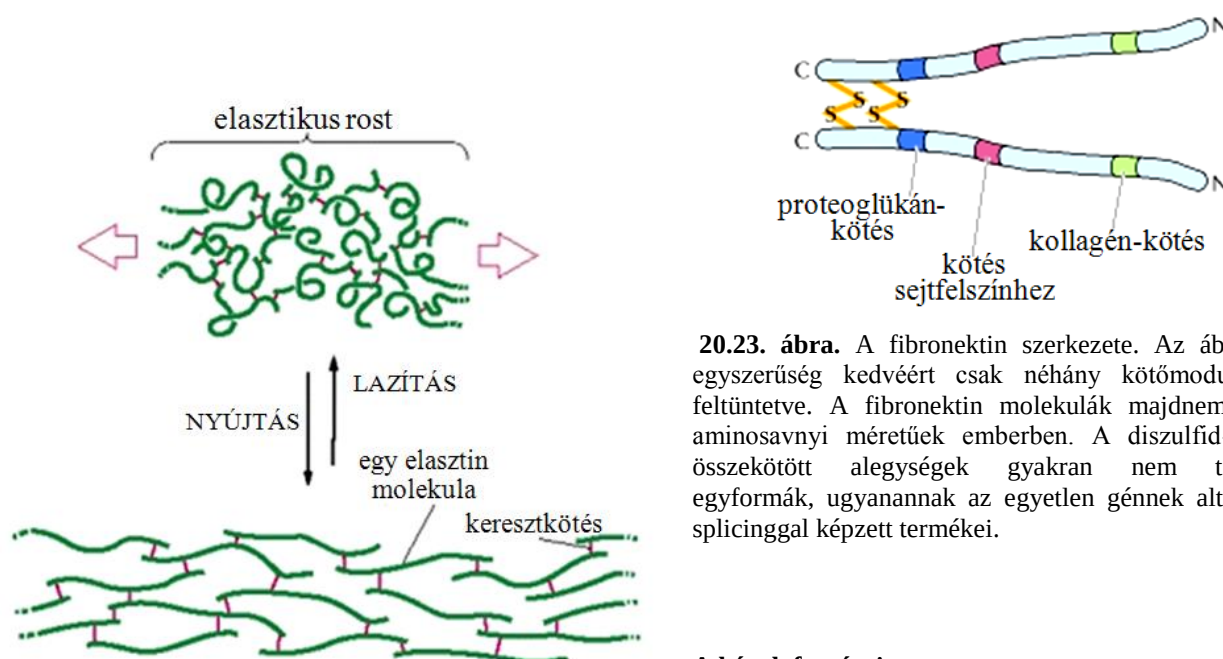
Az elasztin a kollagénhez hasonlóan prolinban és glicinben gazdag, erősen hidrofób molekula. A vízzeloldékony prekursor, a tropoelasztin az extracelluláris térben, a sejthártya közelében szerelődik össze keresztkötések révén hálózattá. Ez azonban egészen más módon történik, mint a kollagénrostok esetében. Az elasztin kétféle jellegű, felváltva ismétlődő szakaszból áll: a hidrofób részek között alanin- és lizingazdag α -hélixek vannak, amelyek a keresztkötéseket alakítják ki az egyes elasztin-molekulák között. A hidrofób szakaszok rendezetlen, „random coil” konformációt vesznek fel, erőhatásra megnyúlhatnak, de amint megszűnik a kényszer, visszanyerik eredeti konformációjukat (20.22. ábra). Az elasztinrost az artériák falában található meg a legnagyobb mennyiségben, az aorta tömegének felét adja.

Az ECM kapcsolófehérjéi

Az ECM rostos fehérjéi mellett fontos szerepe van azoknak a fehérjéknek, amelyek sokféle kötőhelyeik révén összekötik a mátrix különböző makromolekuláit egymással és a sejtekkel. A legismertebb ilyen molekula a valamennyi gerincesben előforduló *fibronectin*, amely két igen hosszú alegység diszulfid-hidakkal kapcsolódó dimerje. Az alegységek több különböző, ismétlődő modulból épülnek fel, a modulok egy adott ECM-alkotóhoz kötődnek nagy affinitással (20.23. ábra). Fibronectin-hiányos egerek fiatal embrióként elpusztulnak, mert a fejlődő erek falát képező sejtek nem tudnak megfelelő kapcsolatot kialakítani környezetükkel és stabil véredényeket formálni.



20.21. ábra. A kollagén szintézisének folyamata és a kollagénrost szerveződése.



20.22. ábra. Az elasztikus rost szerkezete és működése

20.23. ábra. A fibronectin szerkezete. Az ábrán az egyszerűség kedvéért csak néhány kötőmodul van feltüntetve. A fibronectin molekulák majdnem 2500 aminosavnyi méretűek emberben. A diszulfid-híddal összekötött alegységek gyakran nem teljesen egyformák, ugyanannak az egyetlen génnek alternatív splicinggal képzett termékei.

A képek forrásai:

- 1., 4., 8., 15., 17., 18., 21., 22., 23.: Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008
- 2., 3., 6., 13., 14.: wikipedia
- 9.: <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0001274.html>
- 10.: <http://biogenmol.blogspot.hu/2012/05/cams-moleculas-de-adhesion-celular.html>
- 11.: <http://www.k.u-tokyo.ac.jp/news/20071218nose-e.html>
- 12.: http://www.springerimages.com/Images/RSS/1-10.1007_s12307-008-0007-2-4
- 16.: <http://cnx.org/content/m43137/1.1/>
- 19., 20.: http://en.wikibooks.org/wiki/Saylor.org%27s_Cell_Biology