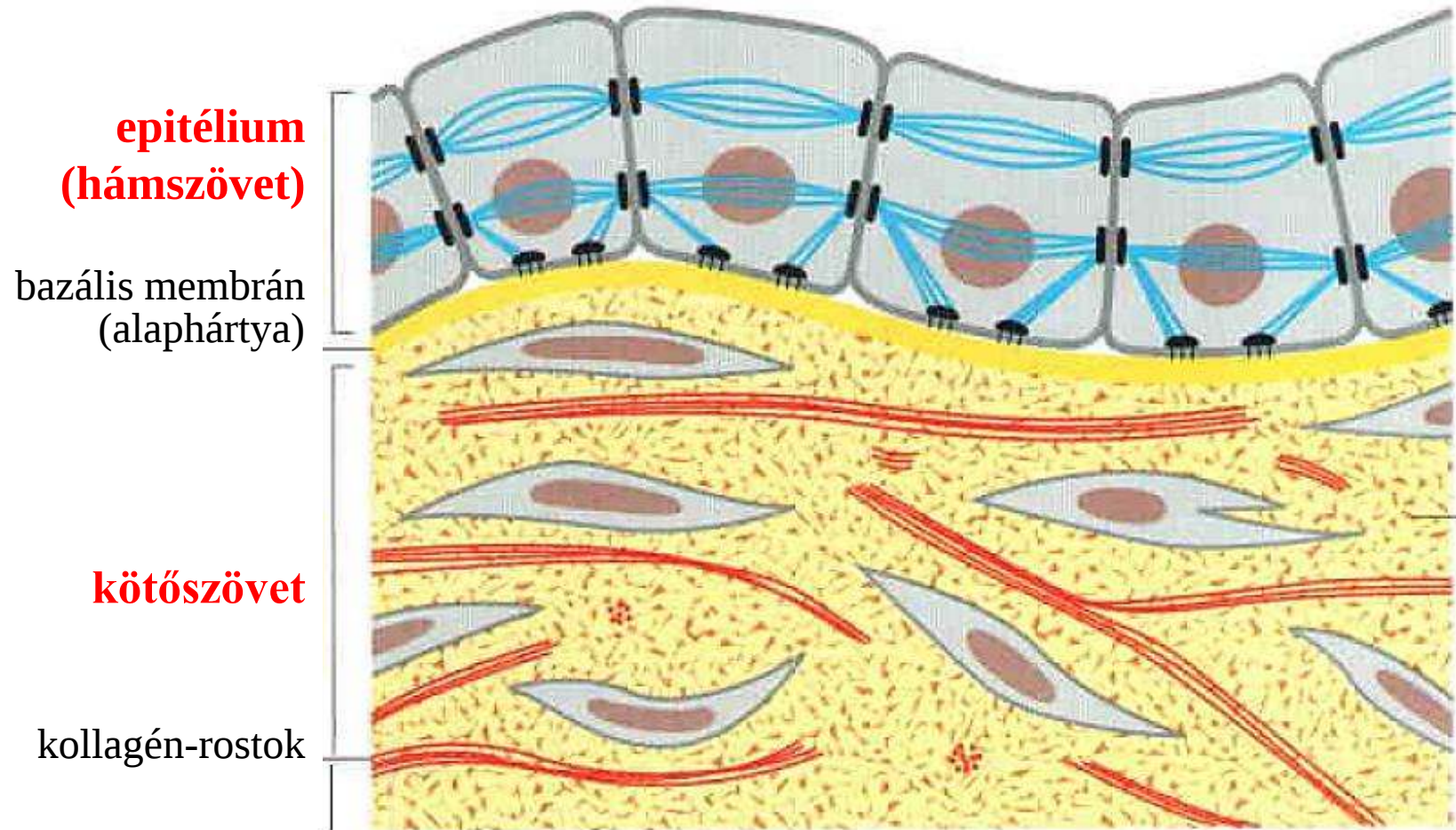


Sejtkapcsolatok és az extracelluláris mátrix

2016. április 7.

Lippai Mónika

A sejteket összetartó két fő kapcsolódási mód: a sejt-sejt és a sejt-mátrix kapcsolat

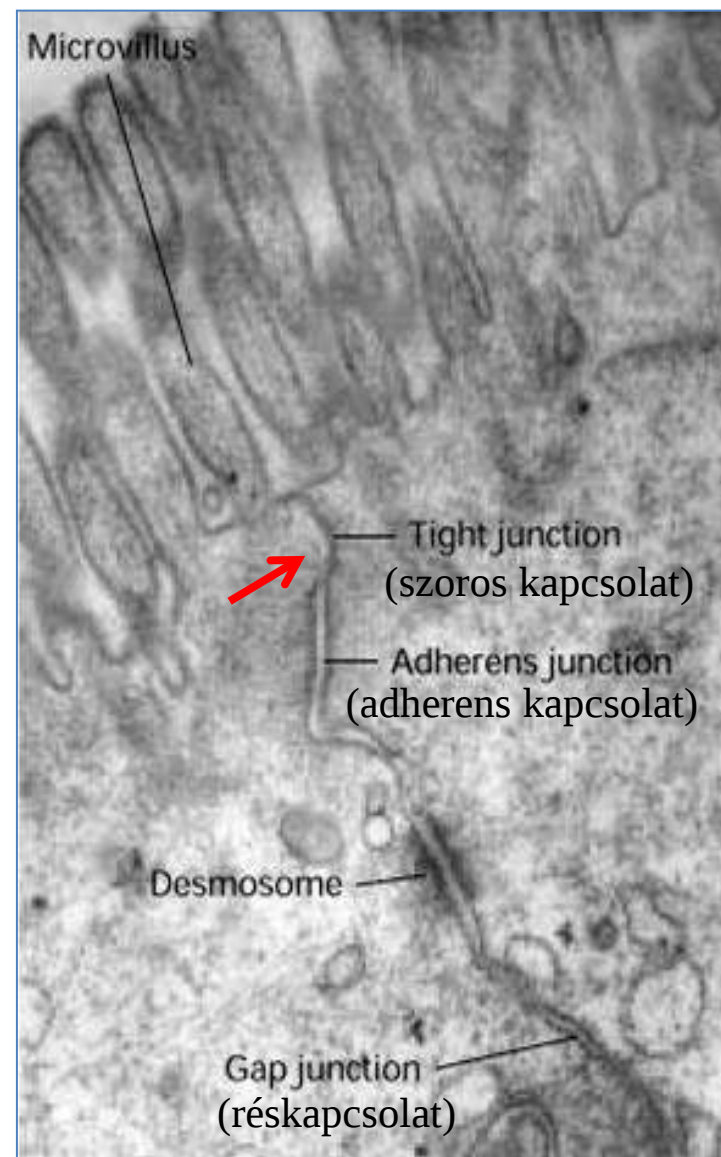
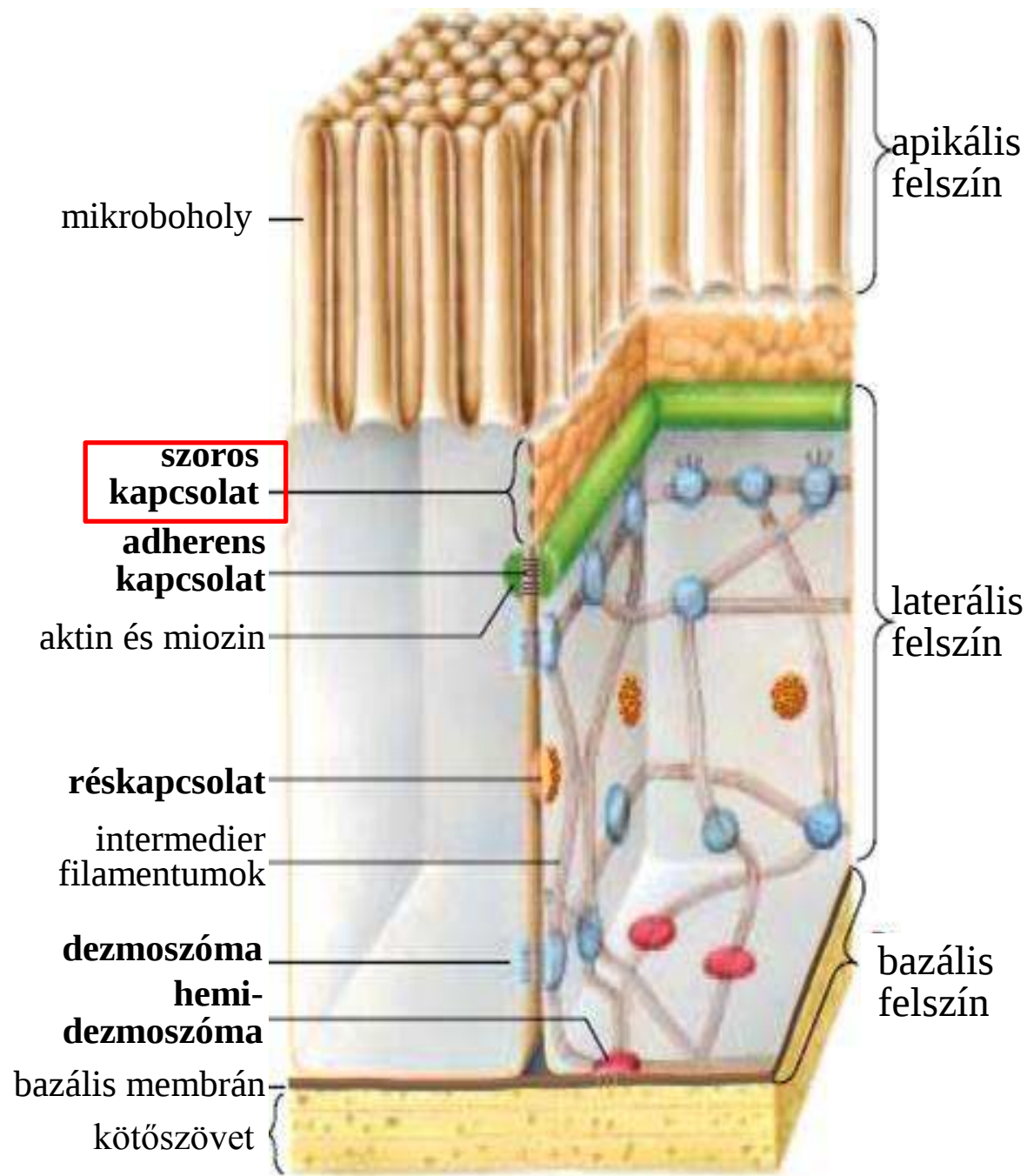


A **hámshövetekben** a sejtek szorosan kötődnek egymáshoz. A mechanikai stressznek a sejt-sejt kapcsolatok mentén összefüggő sejtvézelemek segítségével állnak ellen.

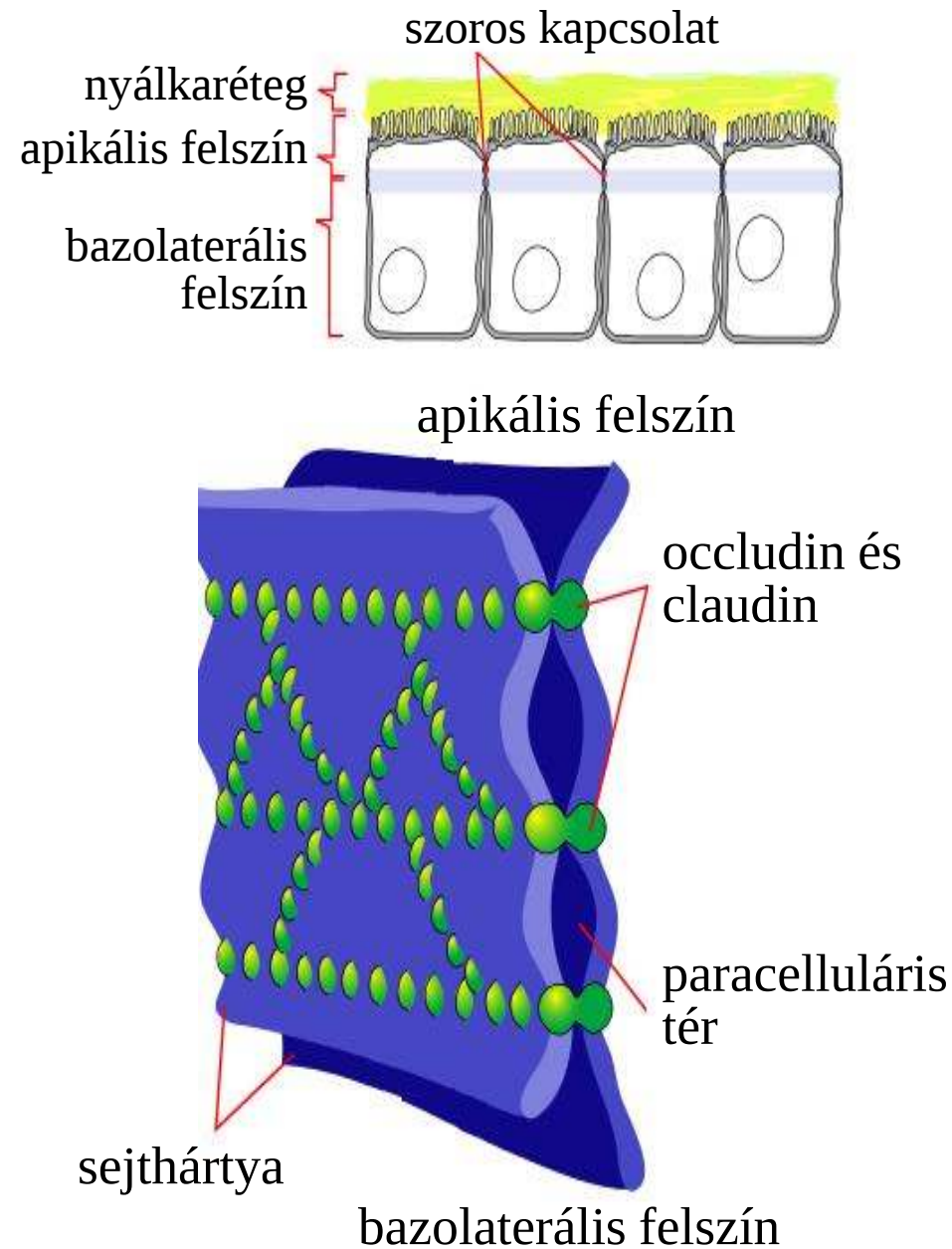
A **kötőszövetben** az extracelluláris mátrix térfogata jóval nagyobb a sejt-mátrix kapcsolatok révén beleágyazódó sejtekénél. A szövetet érő mechanikai stresszt a mátrix viseli.

Sejt-sejt kapcsolatok

A kapcsolatok típusai (a hámşövetben)



A szoros kapcsolat (tight junction)



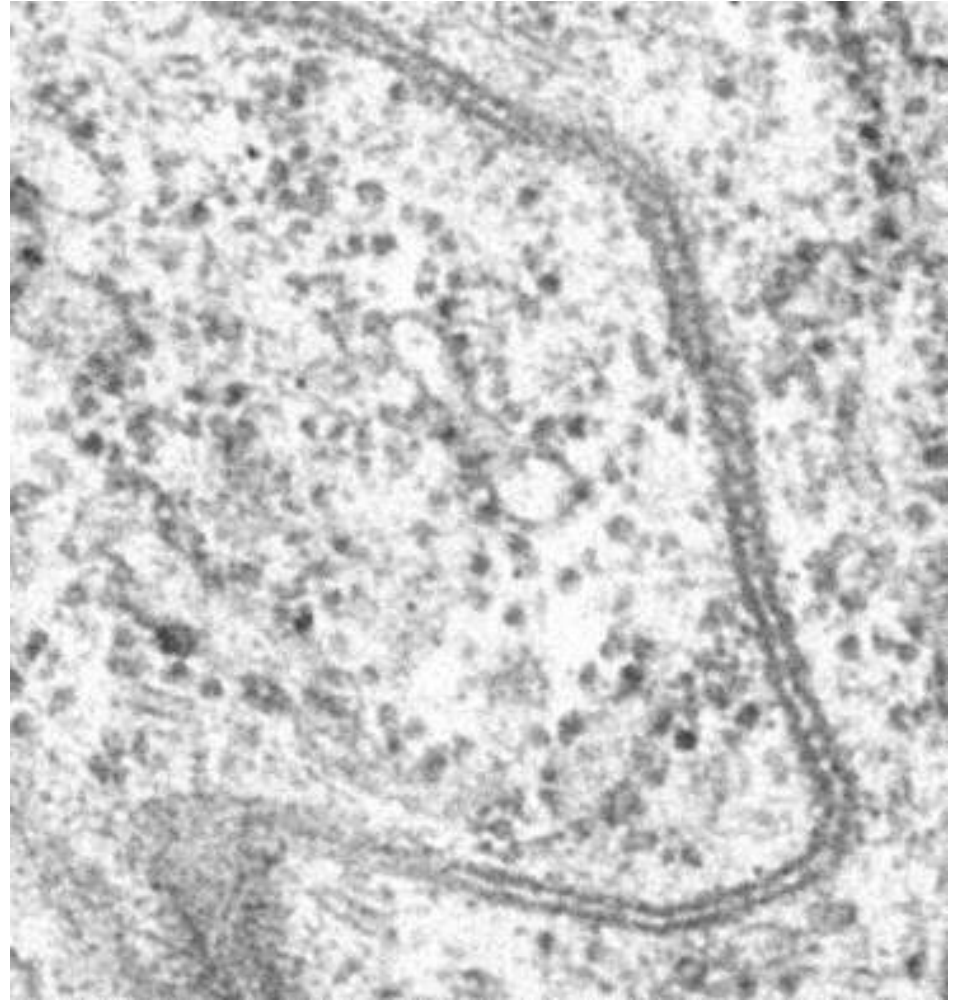
elektronmikroszkópos felvétel: vér-agy gát

A szoros kapcsolat (tight junction)

Elektronmikroszkópos felvételek



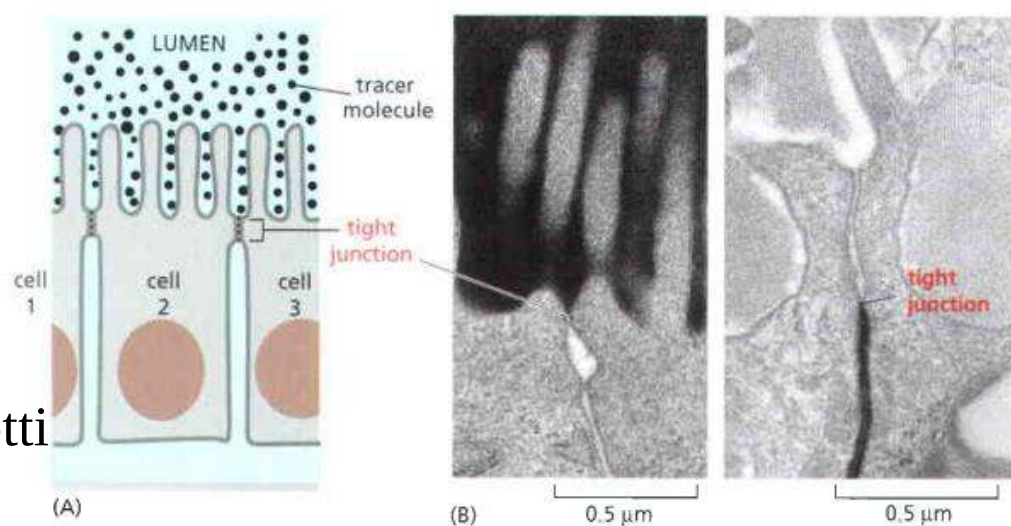
gerinces vékonybélhamban



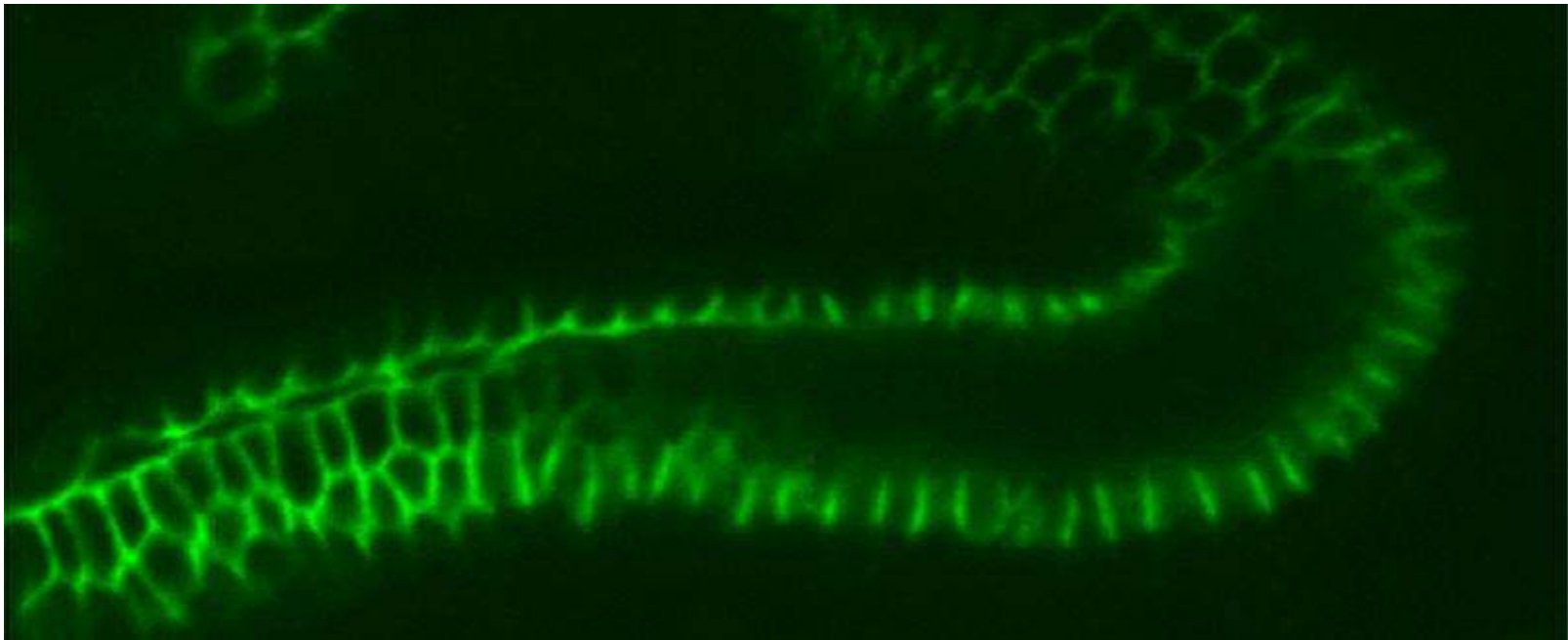
gerinctelenben (csigában): „szeptált kapcsolat”

A szoros kapcsolat (tight junction)

- megakadályozza a sejtek közötti (paracelluláris) anyagáramlást.
- megakadályozza a membránban az apikális és bazolaterális felszín közötti lipid- és fehérjeforgalmat

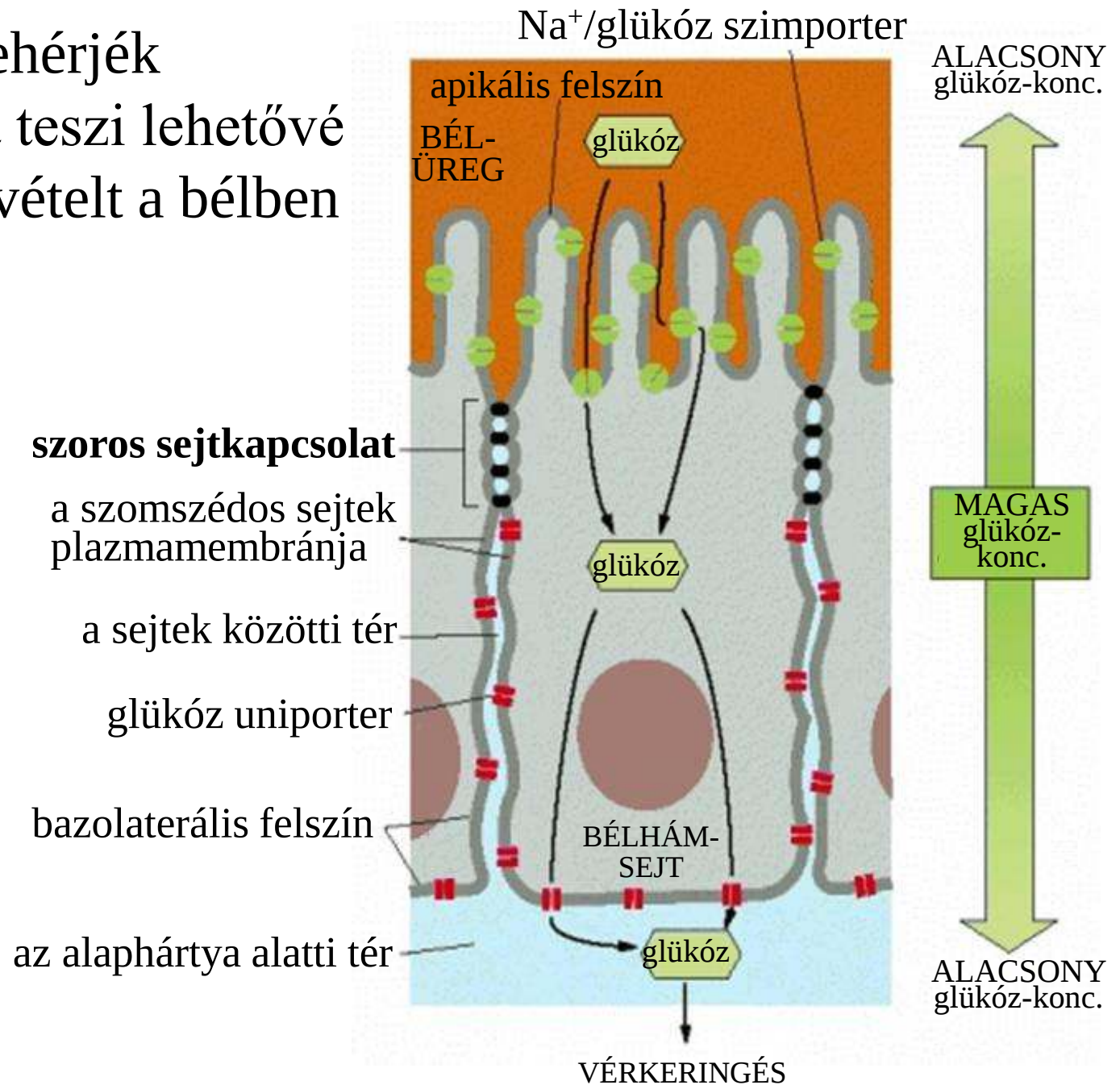


Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008

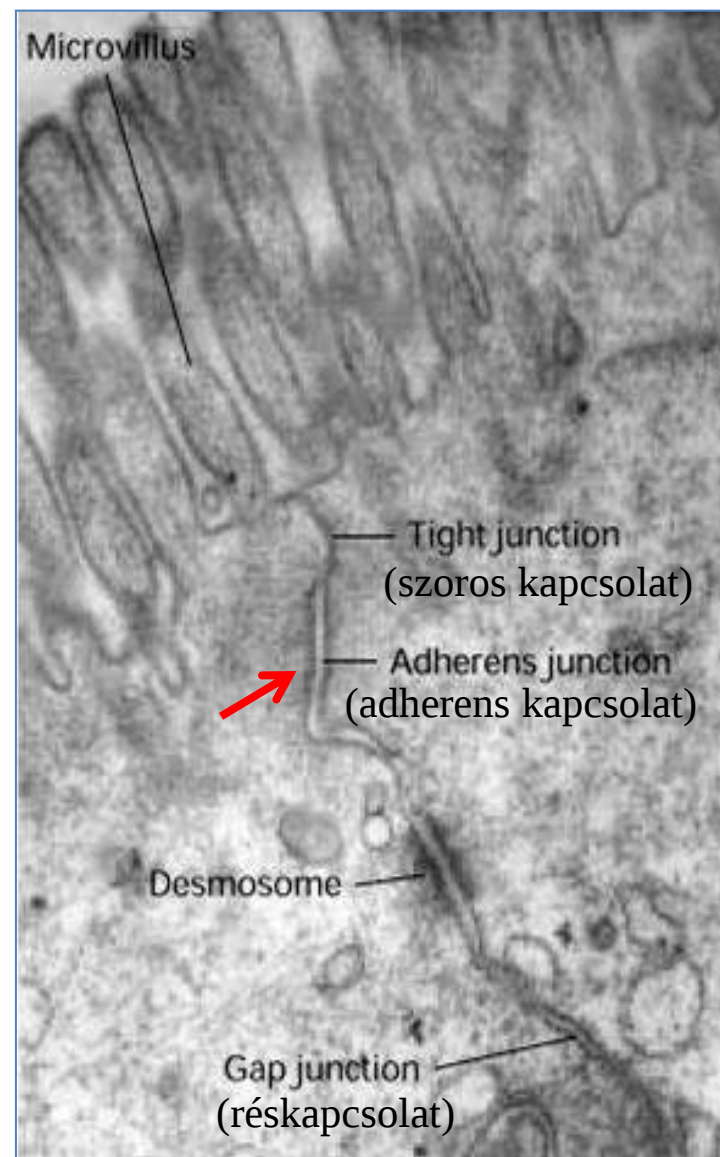
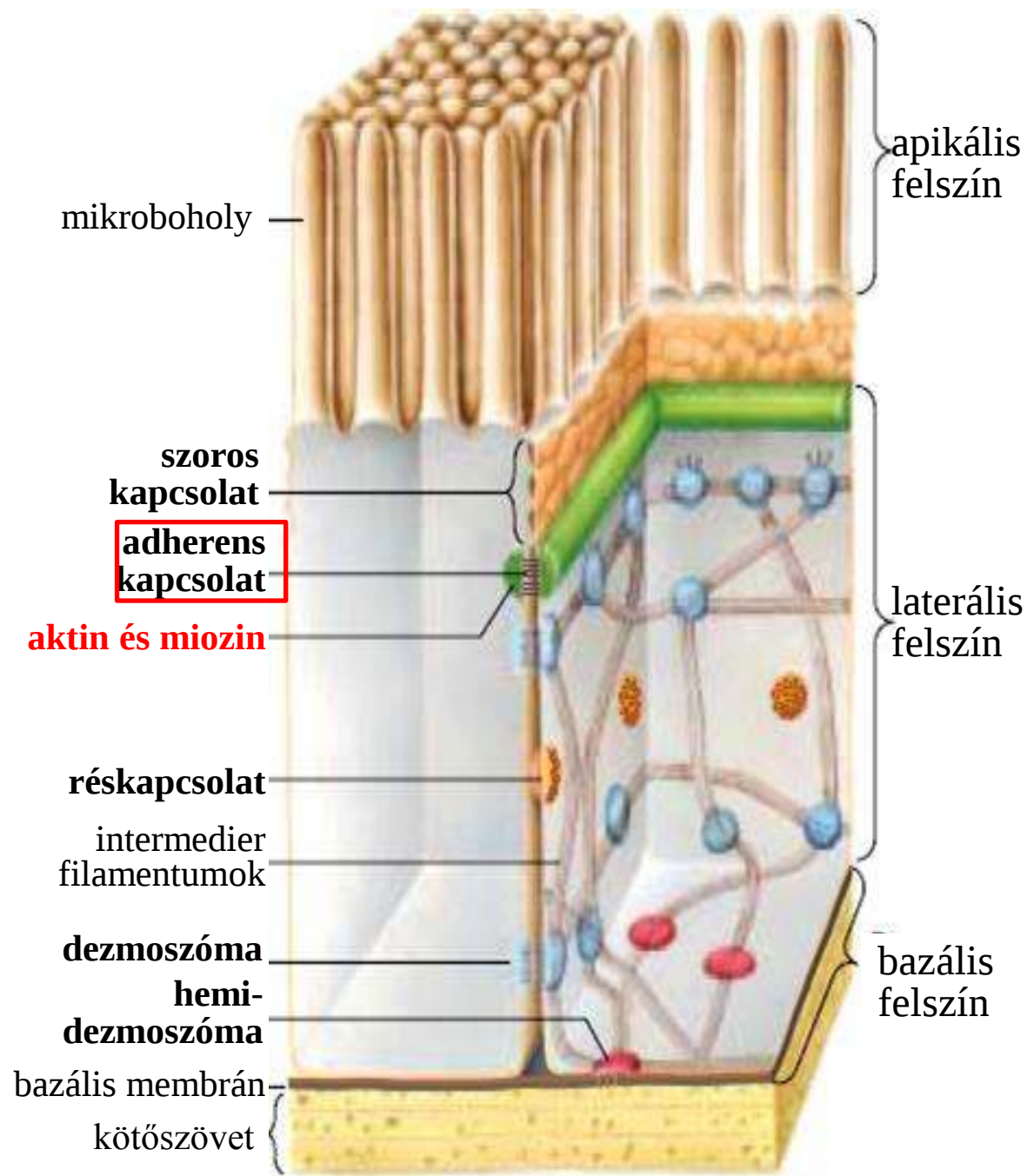


Bélhám szoros sejtkapcsolatai muslica embrióban: egy, a szoros kapcsolatra jellemző fehérje (occludin) kimutatása ellenanyaggal

A transzportfehérjék szeparálódása teszi lehetővé a tápanyagfelvételt a bélben

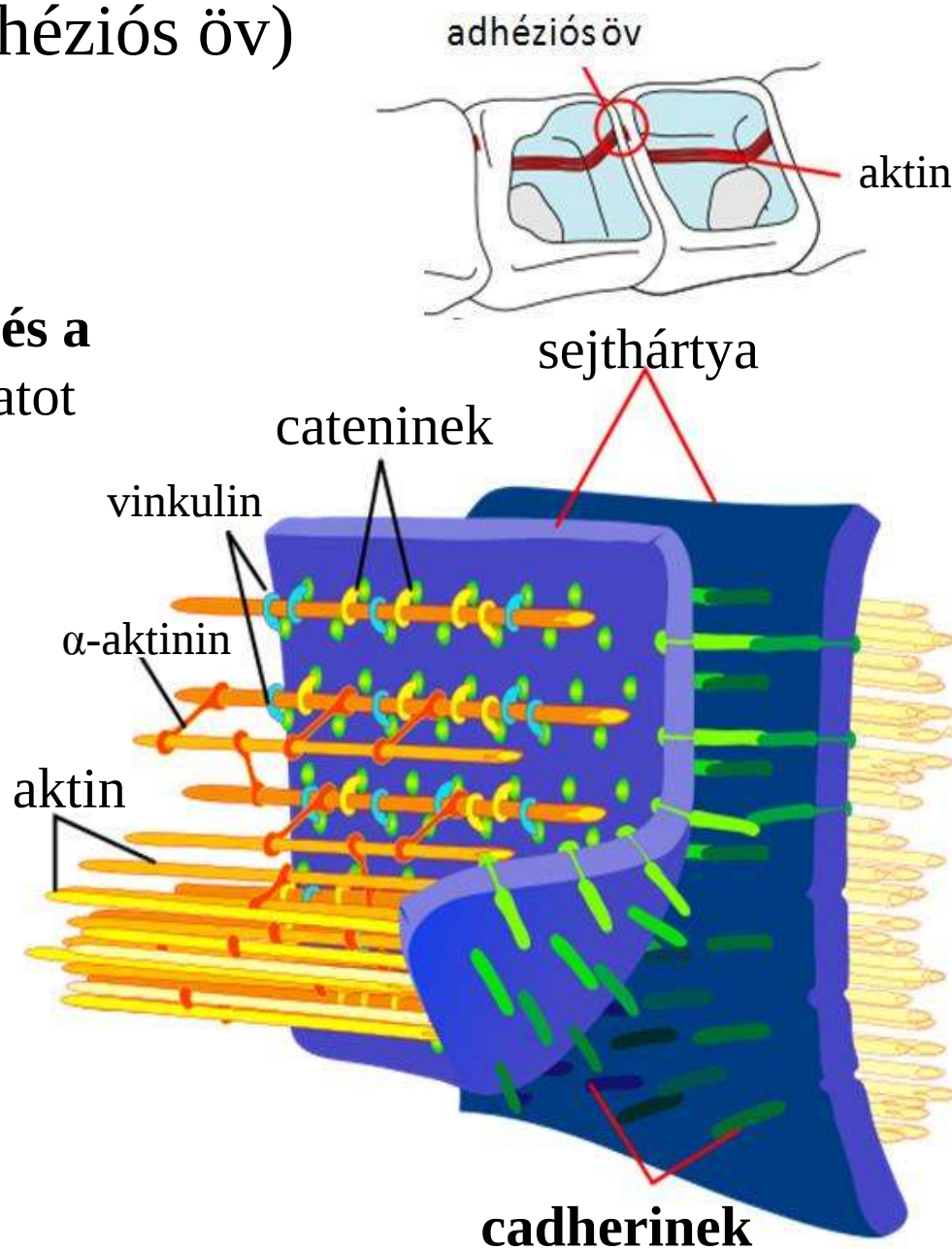


A kapcsolatok típusai (a hámşövetben)



Az adherens kapcsolat (adhéziós öv)

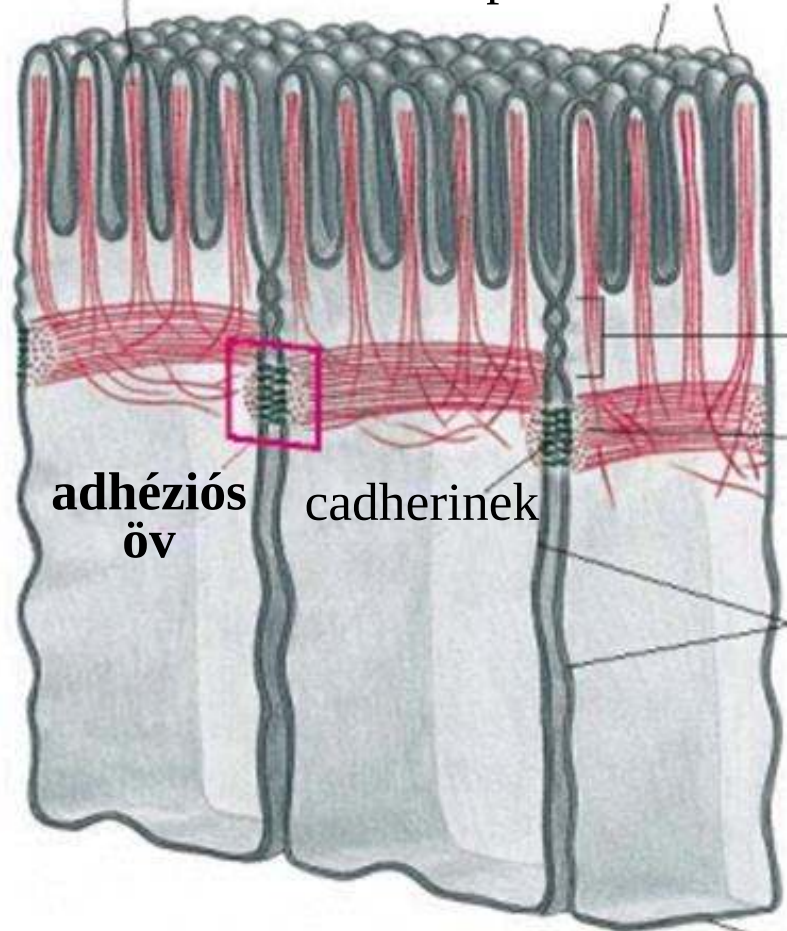
- Cadherineket (integráns membránfehérjék) közvetítésével **összeköti a szomszédos sejteket és a sejtvázat** - elsősorban aktinhálózatot
- **A hámban adhéziós övet** (*zonula adherens*) képez, általában közvetlenül a szoros kapcsolat zónája alatt
- a fehérje-fehérje kapcsolatok egyenként gyengék, de együttesen nagy húzóerőknek is ellenállnak – a **tépőzárhoz hasonlóan**
- az aktinváz és cadherineket között **horgonyfehérjék** teremtenek kapcsolatot



Az adherens kapcsolat (adhéziós öv)

aktinfonalak a
mikroboholyban

mikrobolyhok az
apikális felszínen



**szoros
sejtkapcsolat**

aktinkötegek

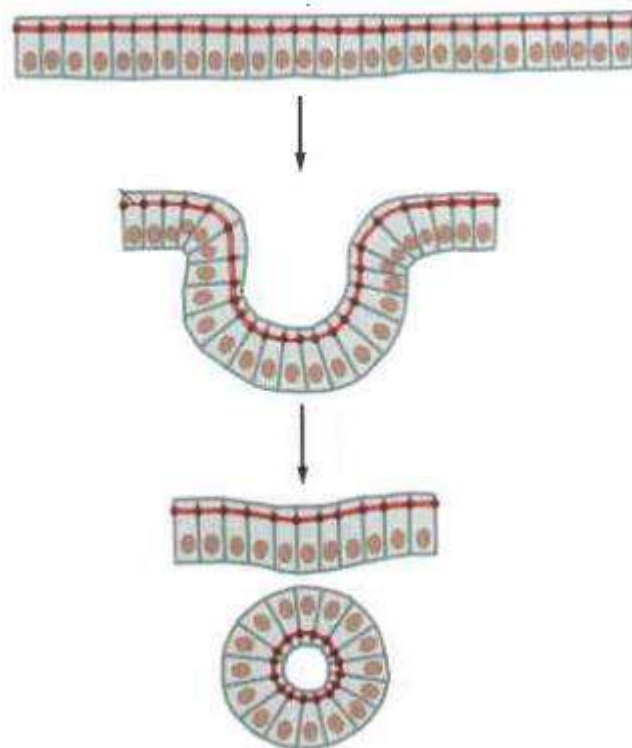
**adhéziós
öv**

cadherineket

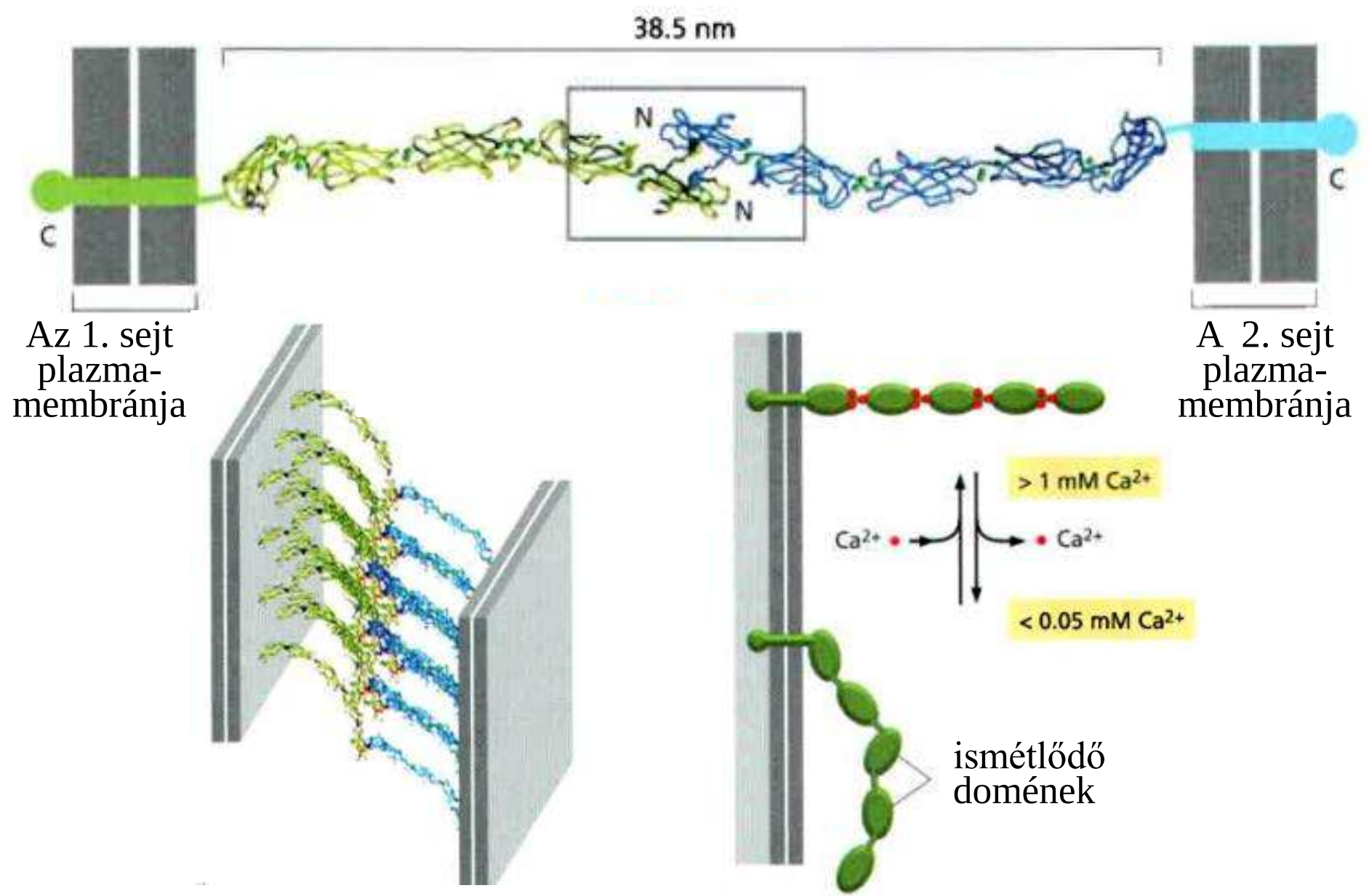
a szomszédos
sejtek plazma-
membránja

bazális felszín

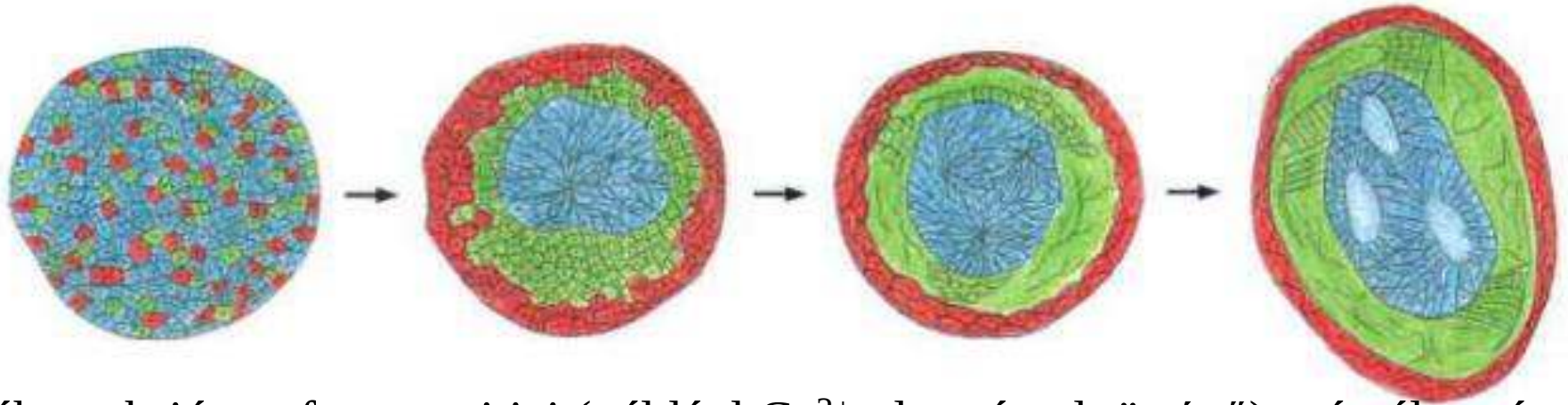
Az adhéziós öv aktinvázzal való kapcsolata teszi lehetővé az egyedfejlődés során a csíralemezek betűrődését (invagináció) – pl. a velőcső kialakulását



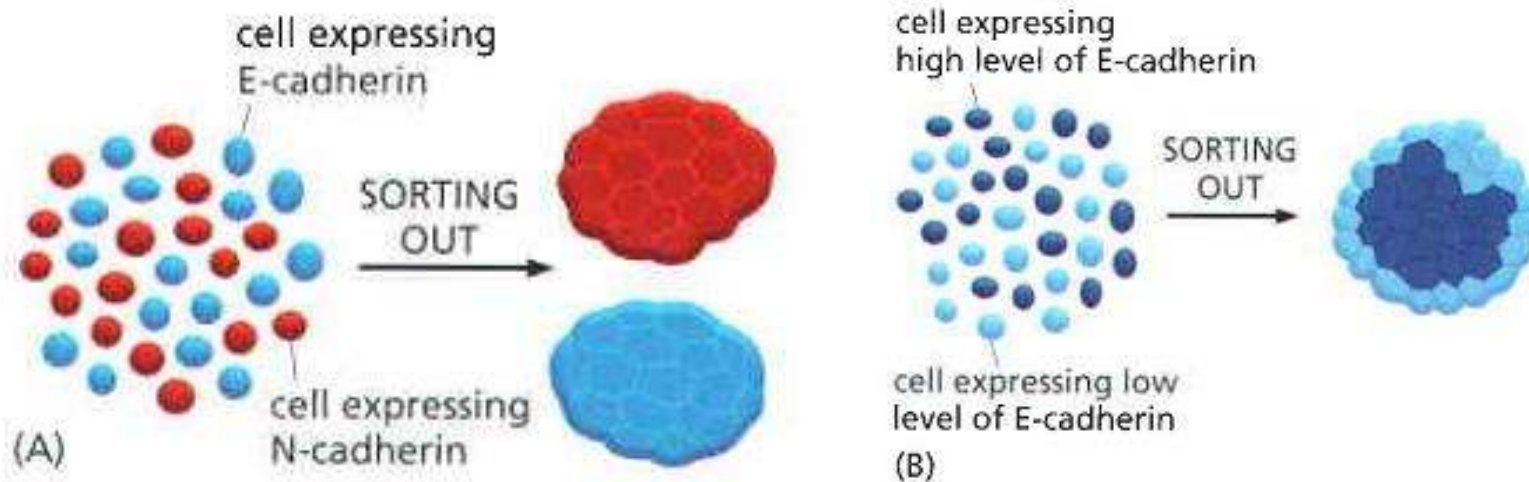
Az adhéziós övet Ca^{2+} -függő cadherin molekulák alakítják ki



Az adherens kapcsolat általában ugyanolyan típusú cadherineket között jön létre

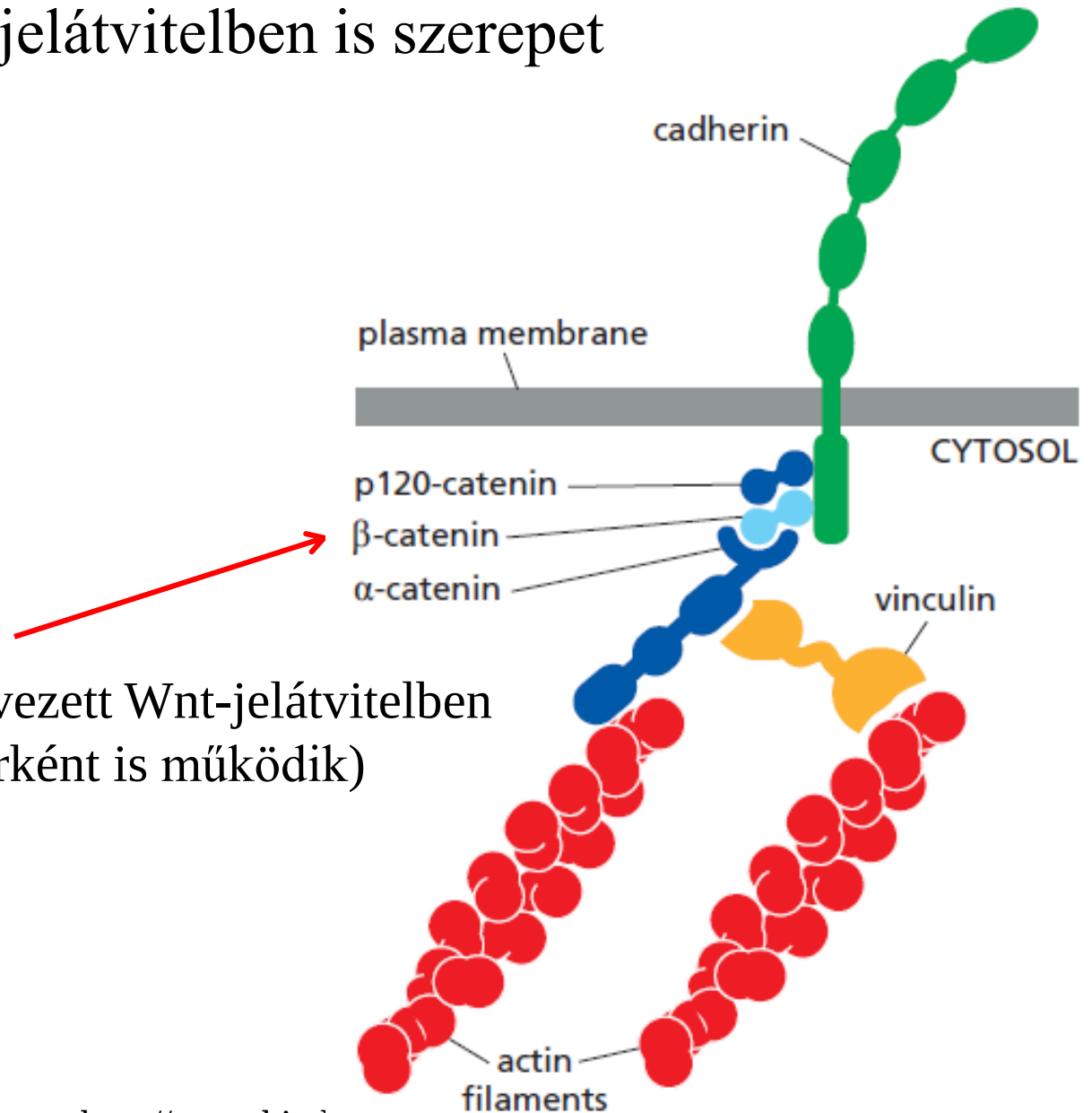


Békaembrió egyforma sejtjei (például Ca^{2+} -elvonással történő) szétválasztás és összekeverés után újra megtalálják egymást.



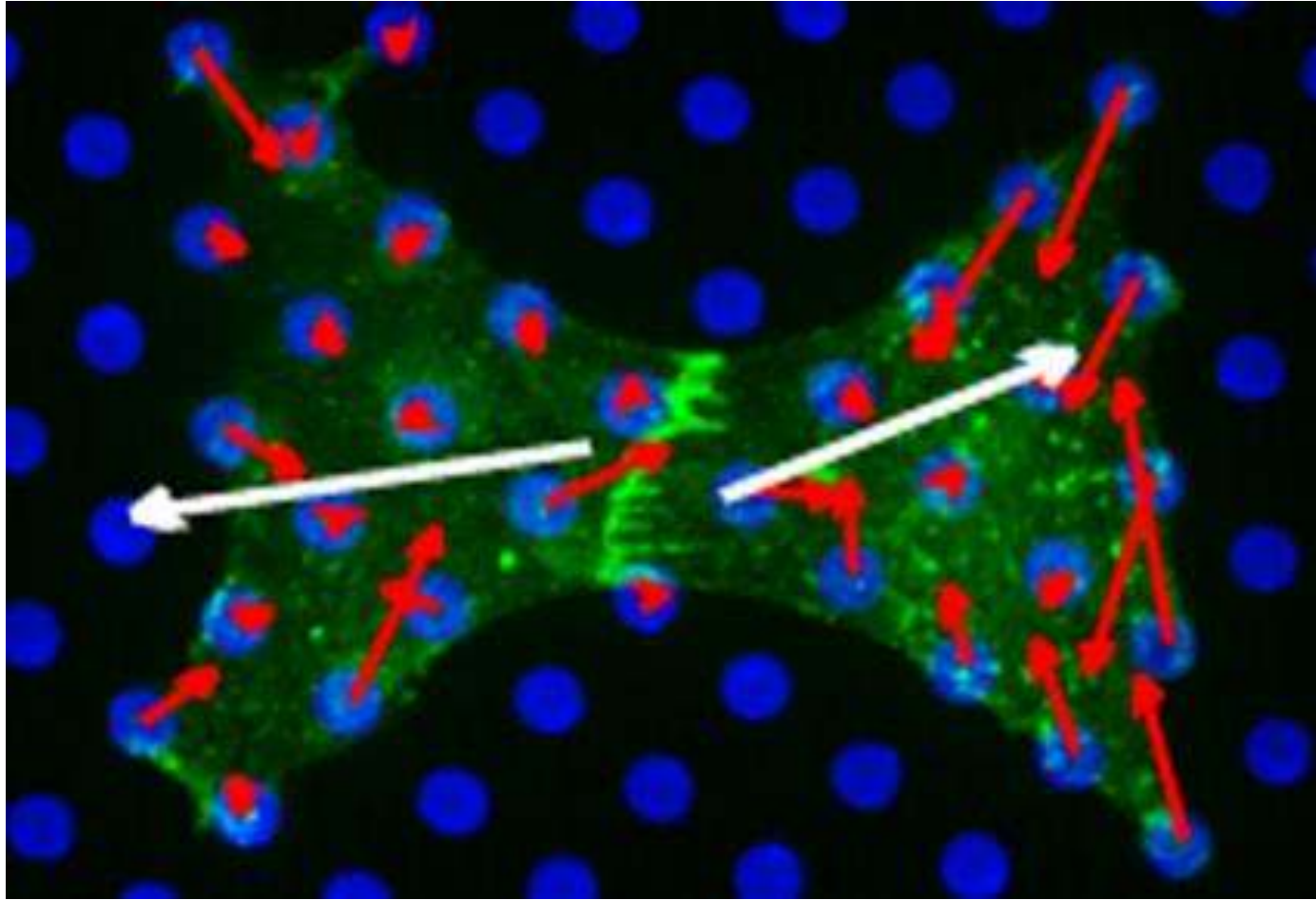
Sejttenyészet sejtjei megtalálják egymást a felszínükön megjelent cadherineket minősége és mennyisége alapján is.

A cadherine és az aktinváz között kapcsolatot teremtő molekulák jelátvitelben is szerepet játszhatnak



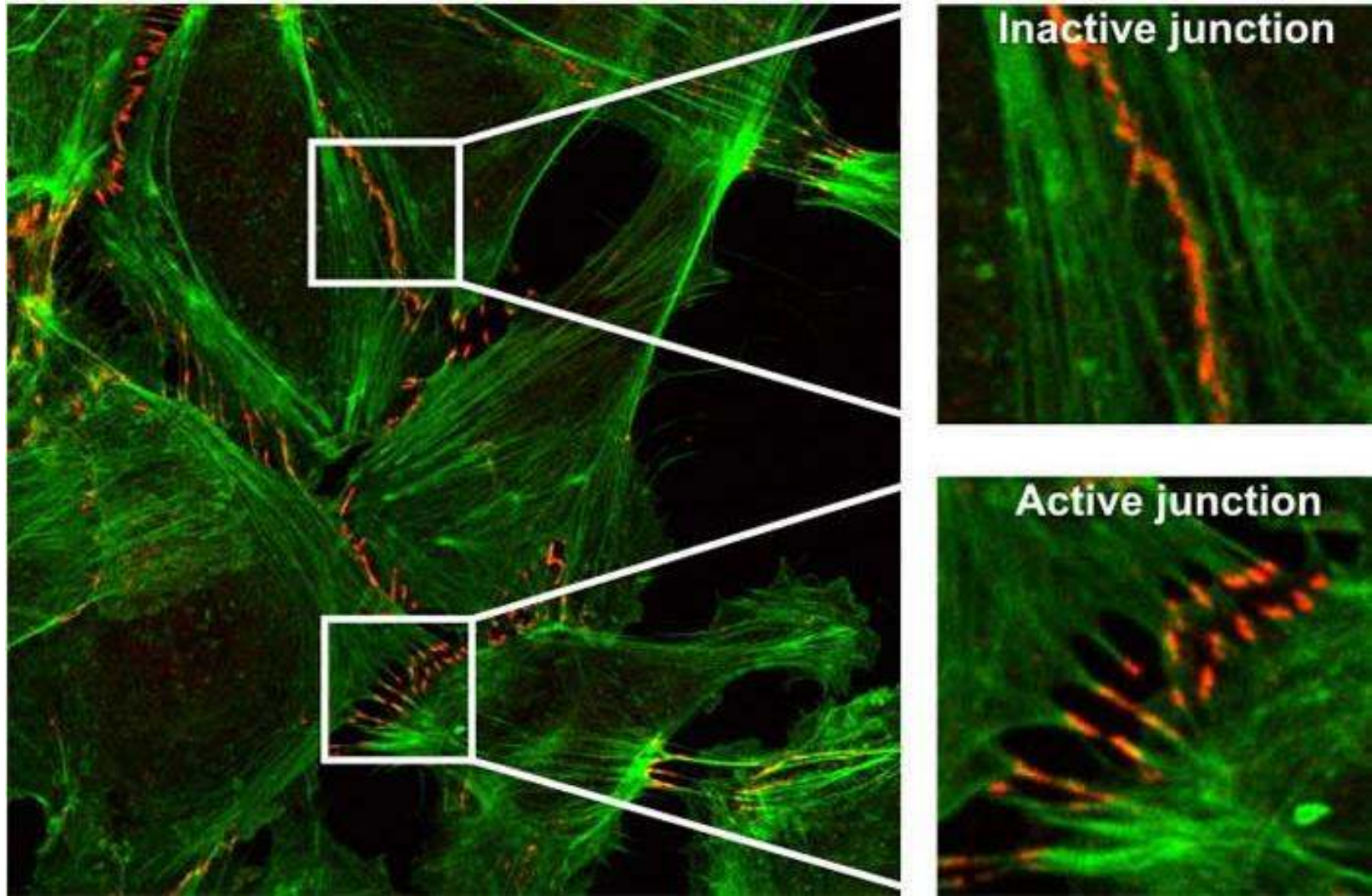
(A β -catenin az úgynevezett Wnt-jelátvitelben transzkripciós aktivátorként is működik)

A cadherine és az aktinváz dinamikus kapcsolata: a sejtek reagálnak a széthúzó erőre



Megfelelő kísérletekkel mérhető a sejtekben keletkező ellenállás a húzóerővel (fehér nyíl) szemben. Az aktinváz átrendeződik, visszahúzza a membránt (piros nyíl): a sejt ellenáll. Hosszabb távon erősödik a sejteket összekötő adherens kapcsolat is (több cadherin keletkezik és kerül a plazmamembránba).

A cadherine és az aktinváz dinamikus kapcsolata

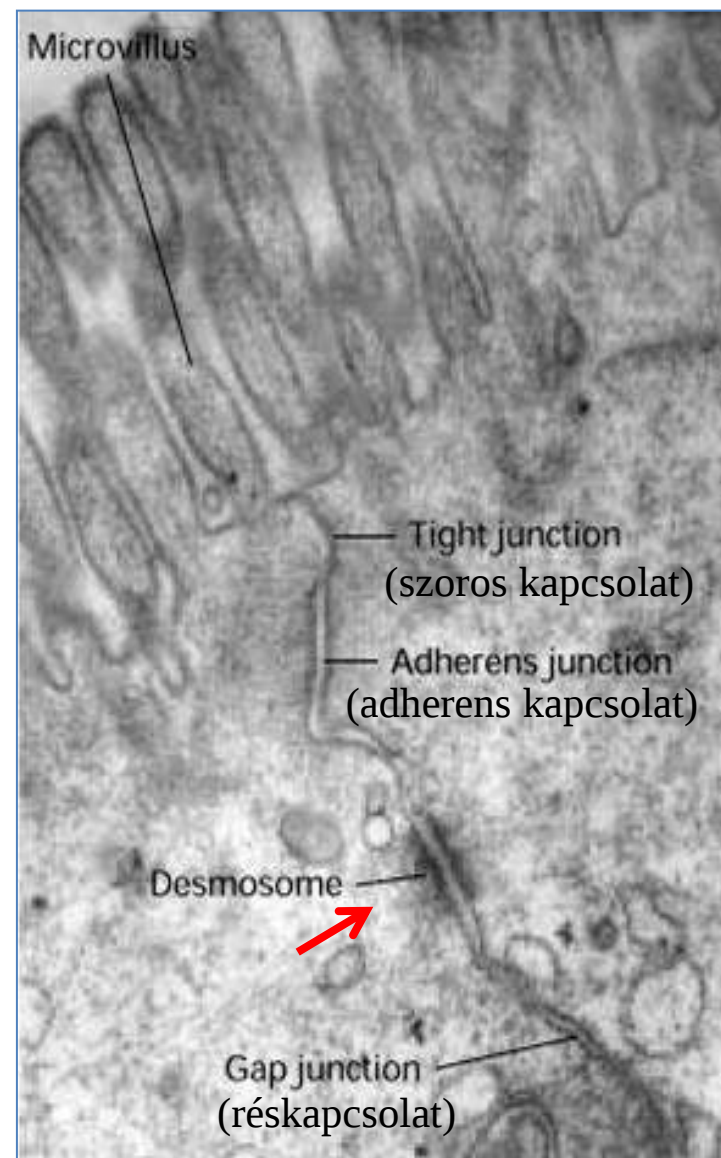
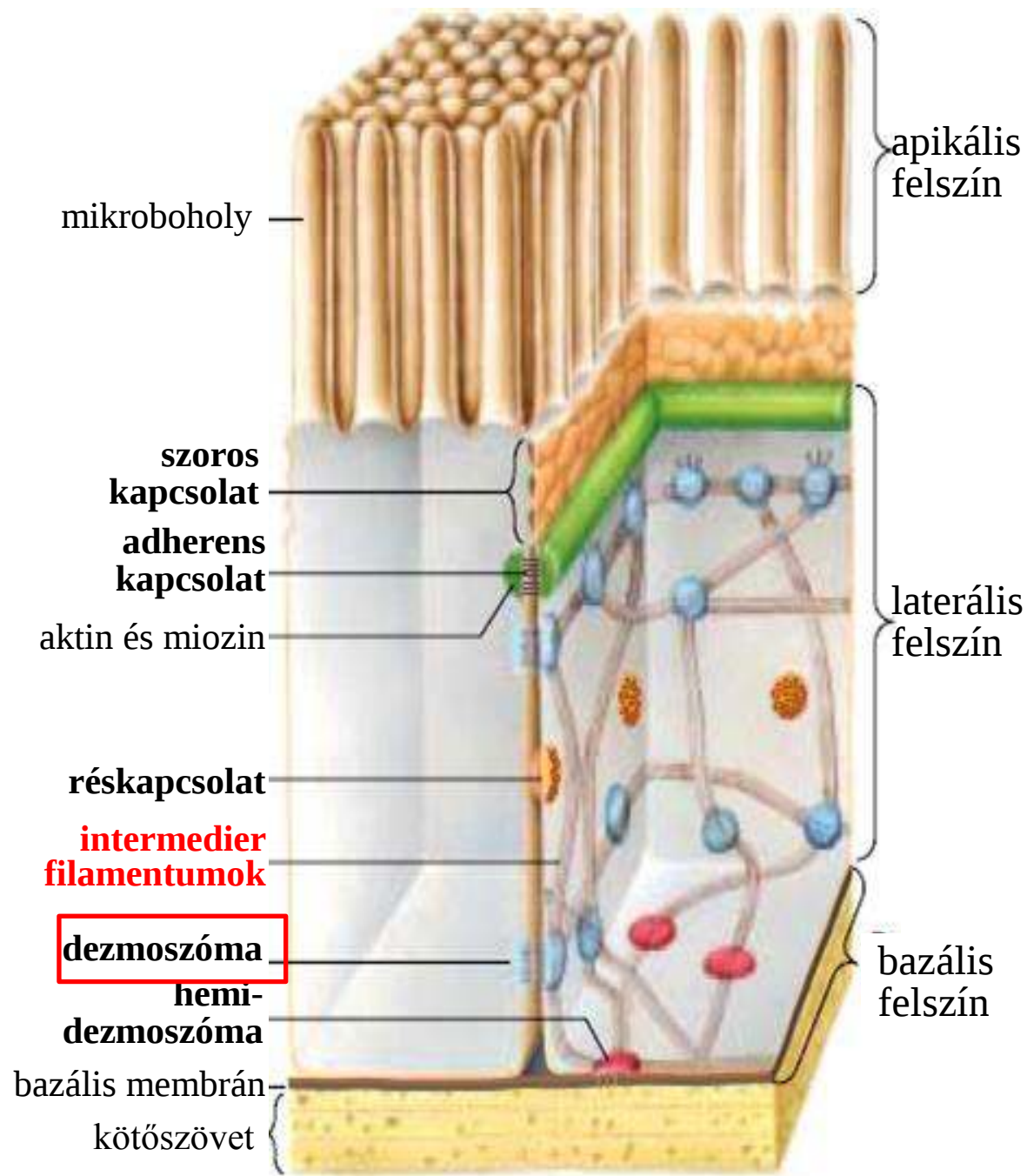


zöld: aktinváz

piros: cadherin

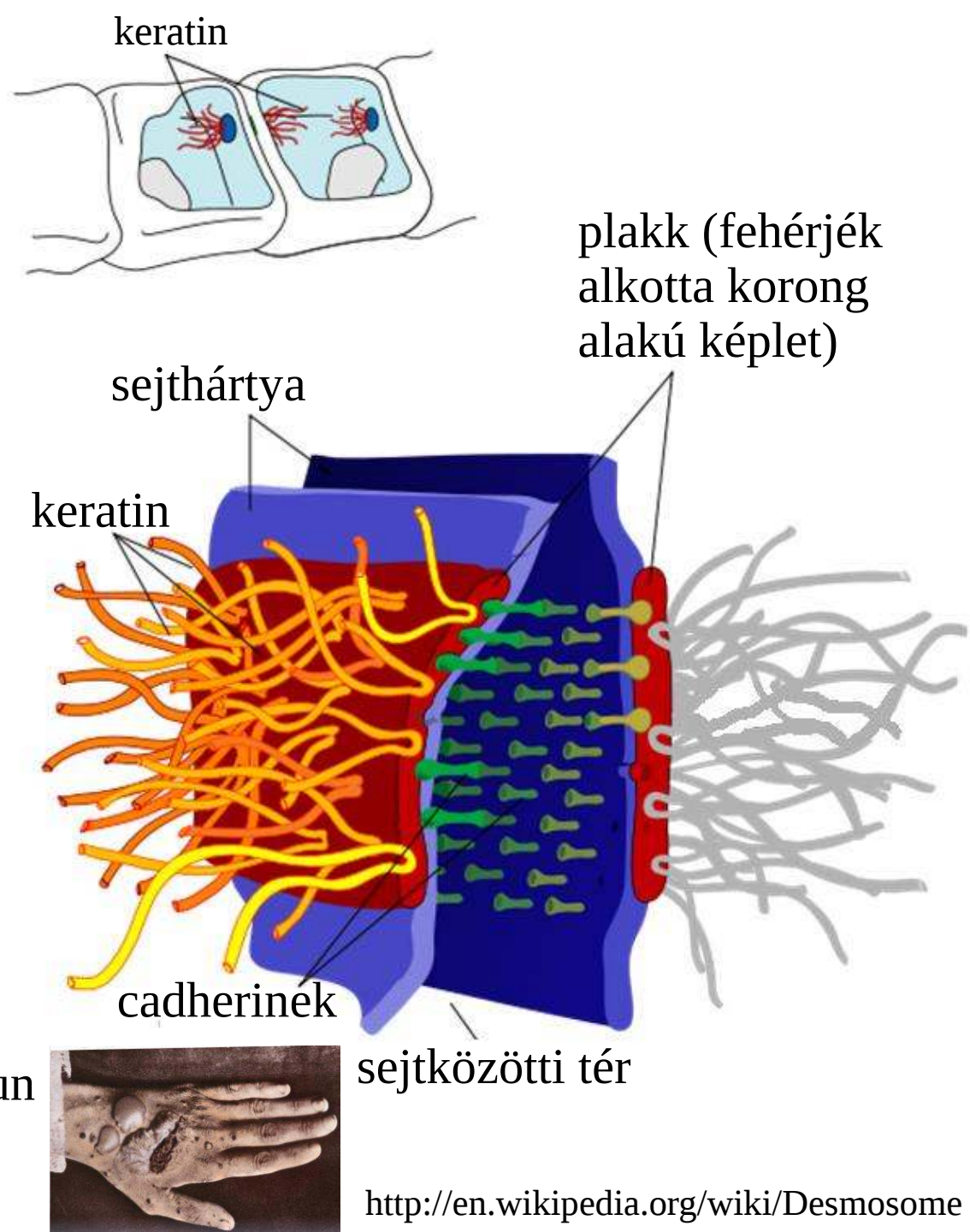
A kapillárisokat béleelő (endotél) sejtek kapcsolatainak változása érképződés során:
az aktinváz átrendeződése kiváltja a cadherin-alapú sejt-kapcsolatok aktiválódását

A kapcsolatok típusai (a hámşövetben)

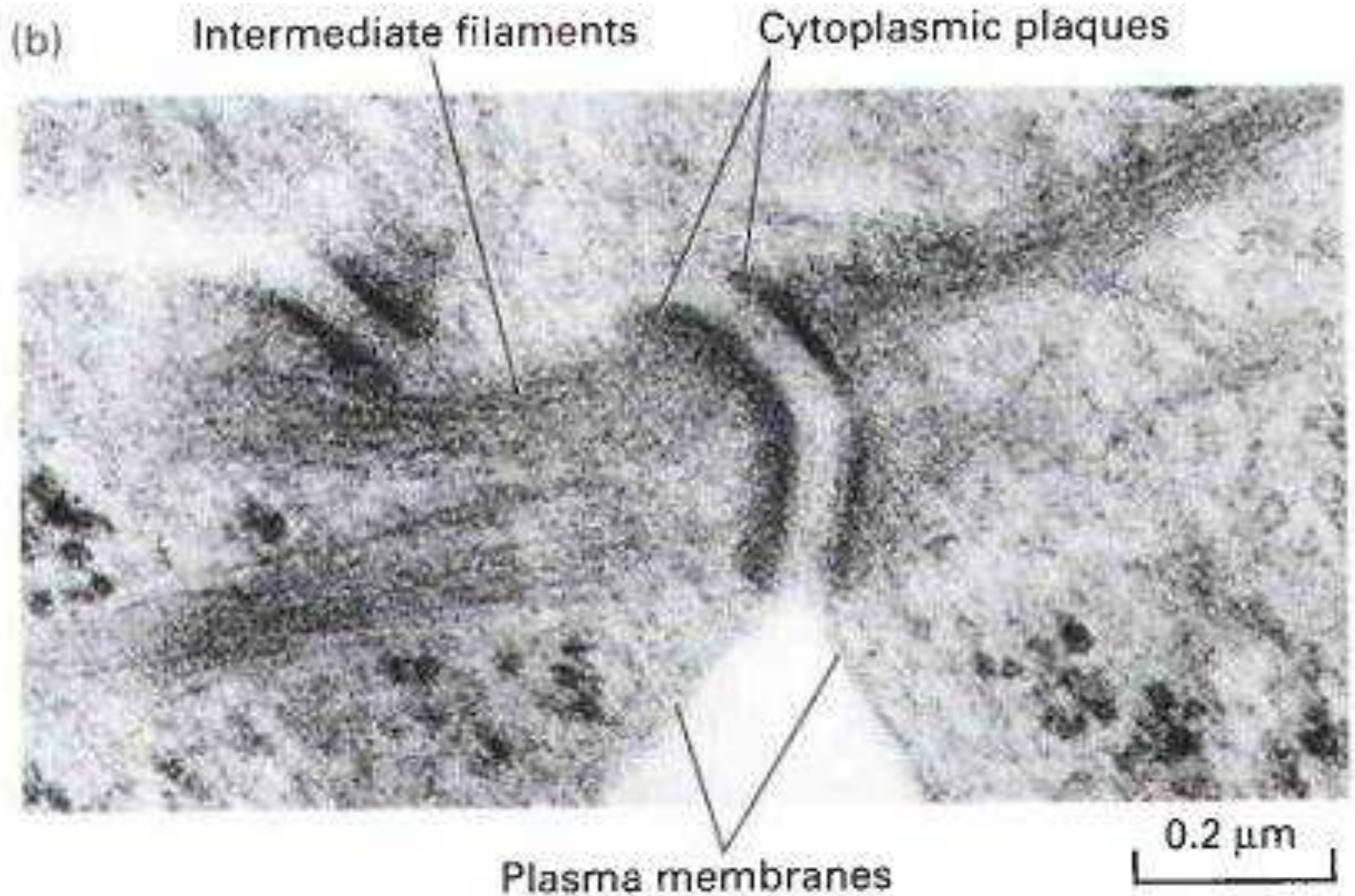


A dezmoszóma

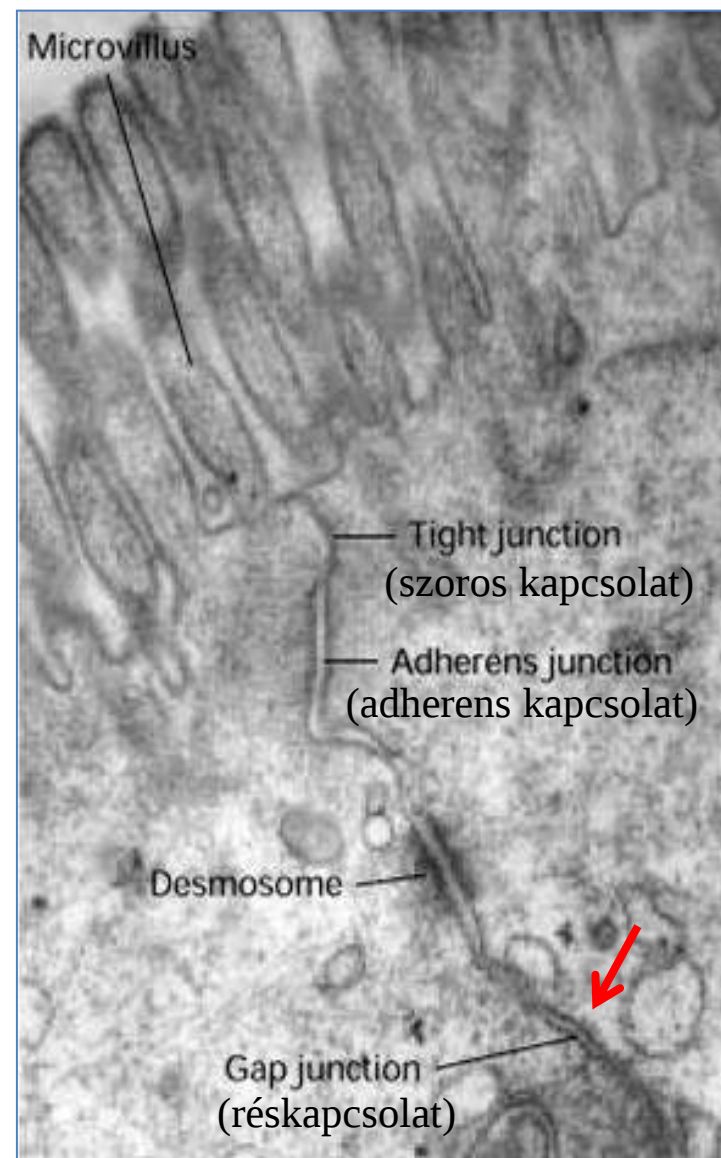
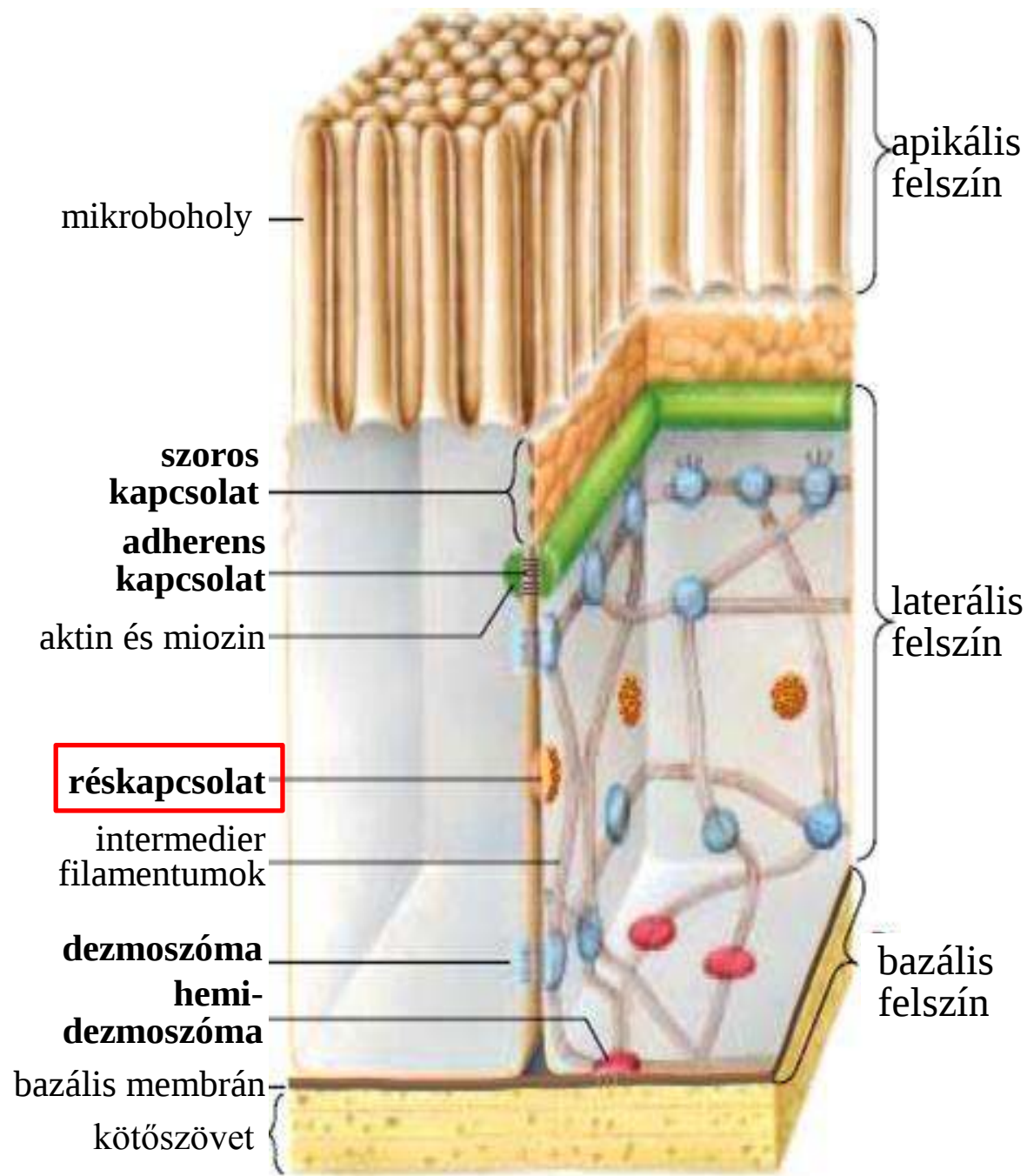
- A dezmoszóma szerkezete hasonlít az adherens kapcsolatra: dezmoszóma-specifikus **cadherine**k kapcsolódnak
- aktin helyett **intermediér filamentumokhoz** (pl. keratin) rögzül.
- Tipikusan kis **foltokban** kapcsolják össze a szomszédos sejteket
- Nagy ellenállást biztosítanak a **húzóerővel szemben**
- *pemphigus vulgaris*: autoimmun betegség – így ismerték meg a dezmoszóma-cadherineket!



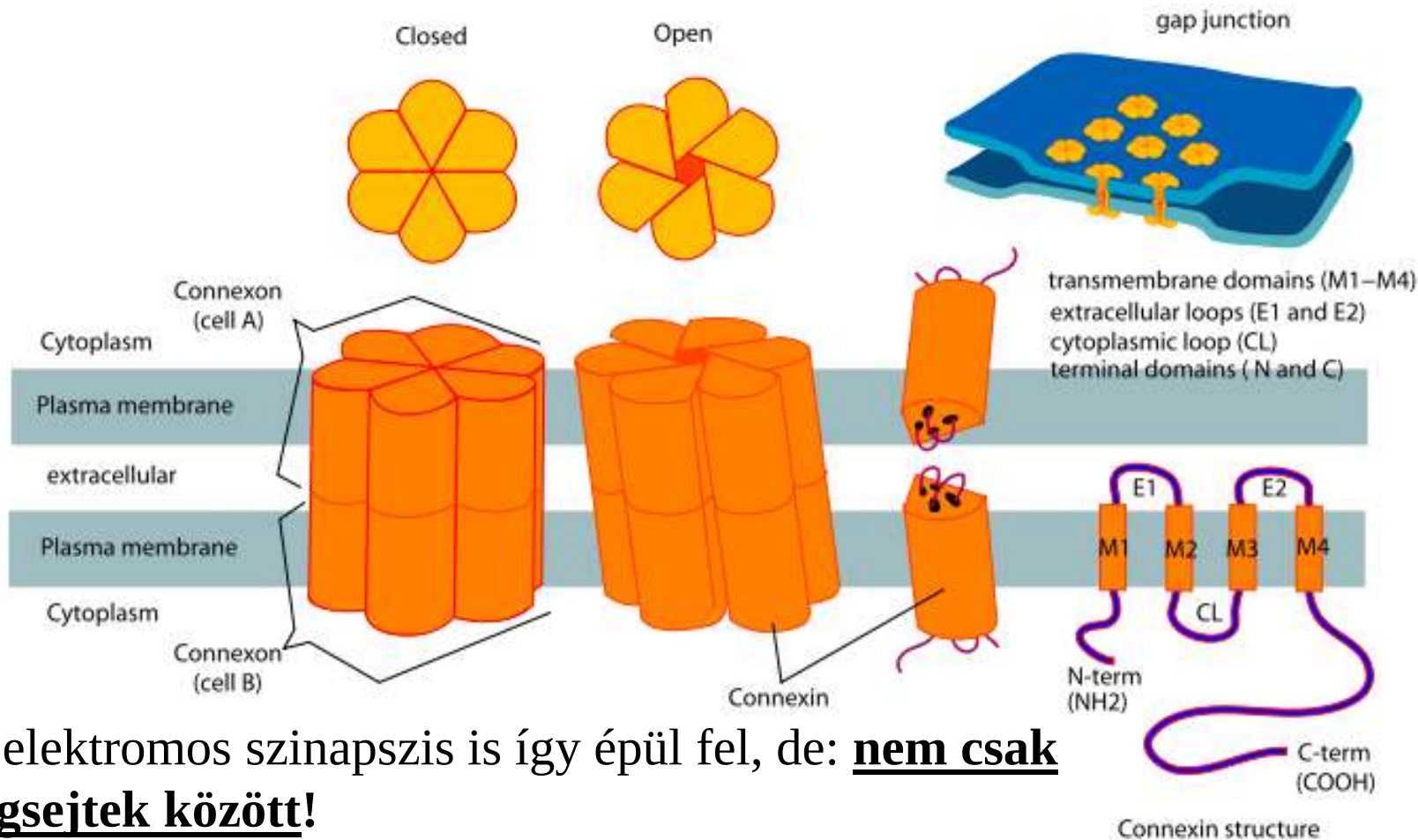
A dezmoszóma



A kapcsolatok típusai (a hámşövetben)

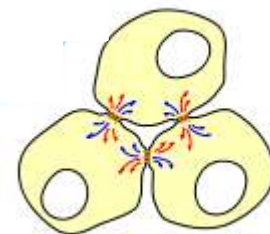


A réskapcsolat

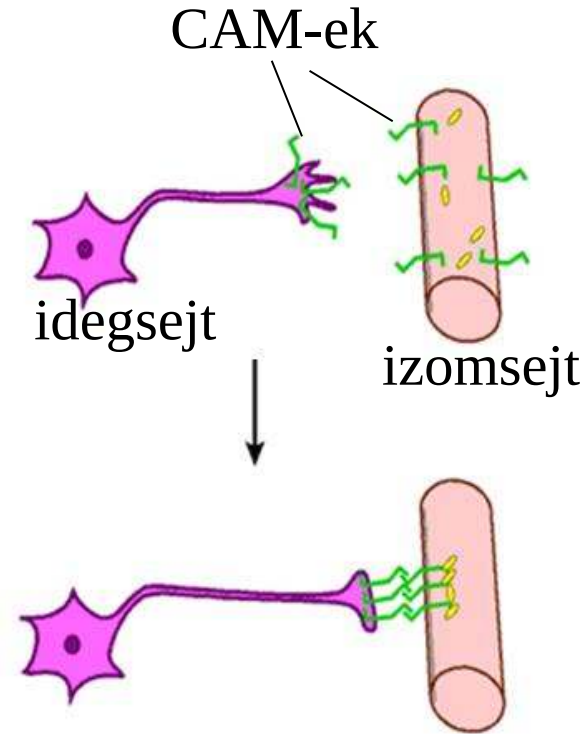
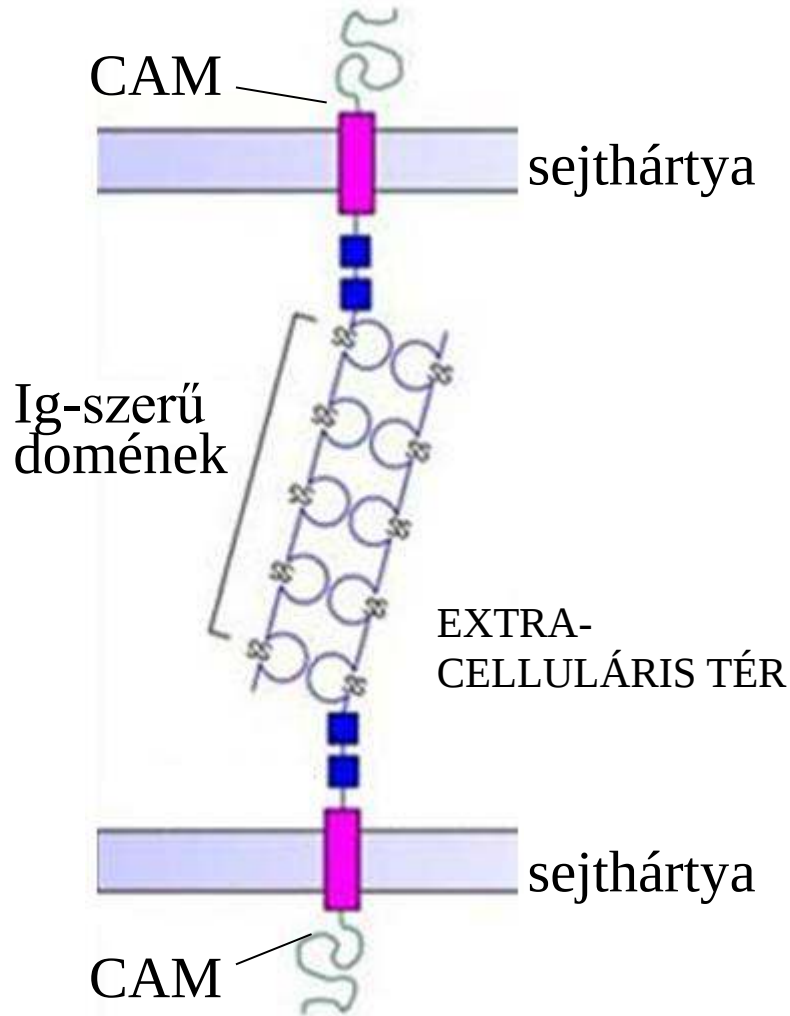


Az elektromos szinapszis is így épül fel, de: **nem csak idegsejtek között!**

- hormonhatás után **másodlagos hírvivők átadása** (pl. hasnyálmirigy-sejtekben emésztőenzimek kibocsátása)
- **tápanyagok átadása** (petesejt táplálása a környező sejtek által)



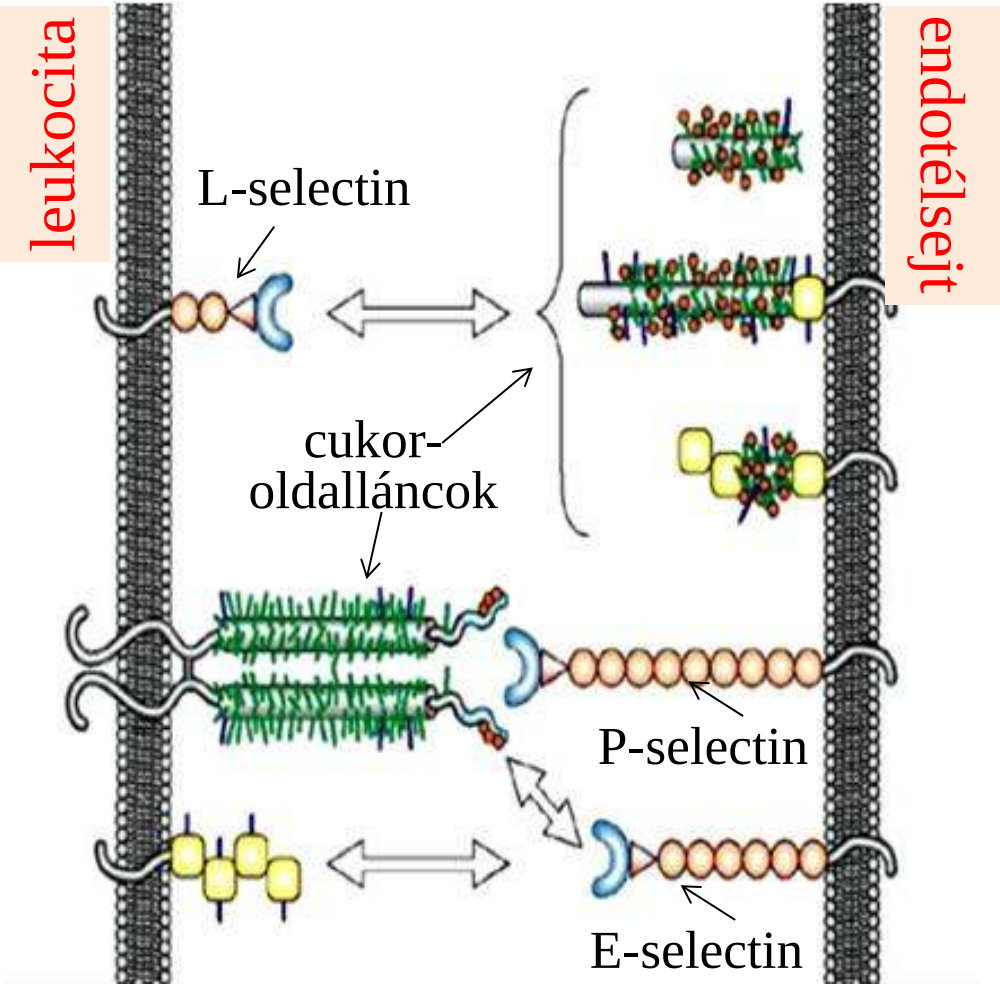
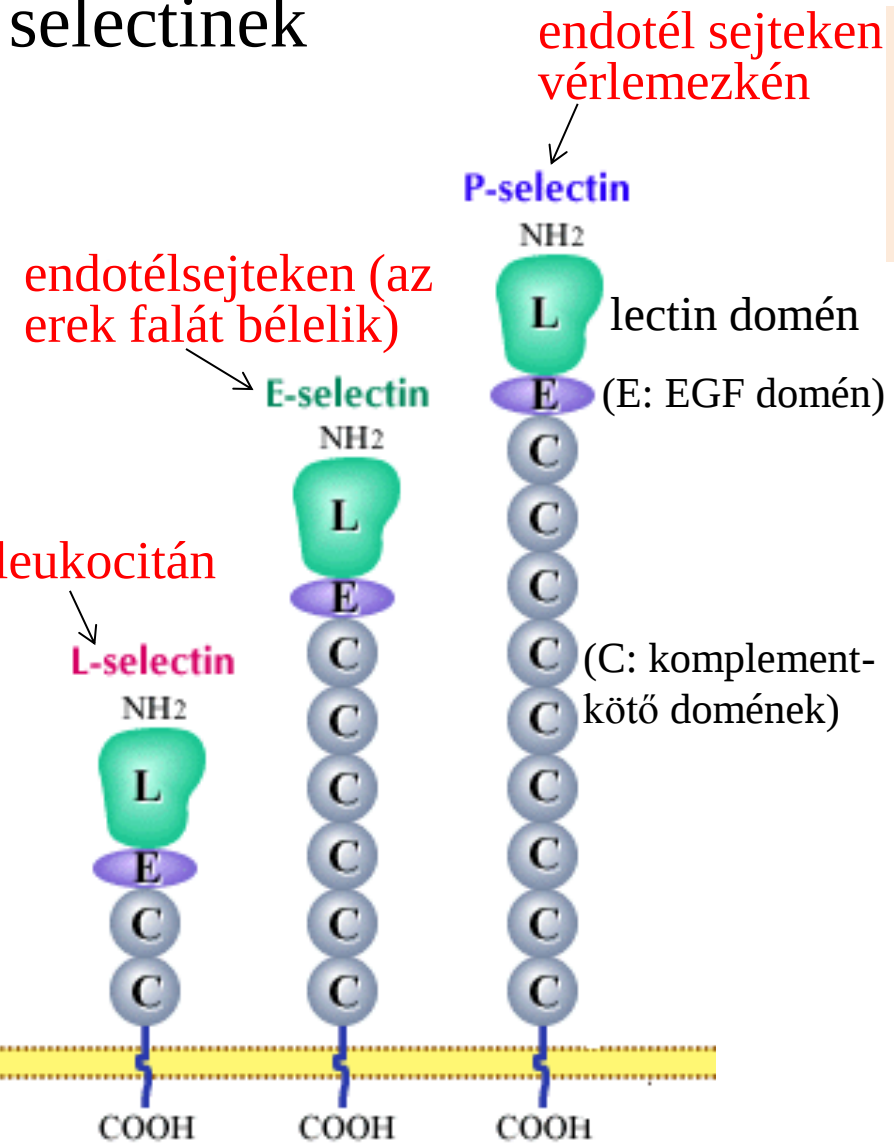
A sejt-sejt kapcsolatban részt vevő más fehérjecsaládok: a CAM-ek (cell adhesion molecule)



Legfontosabb feladatuk, hogy az együtt működő sejtek felismerjék egymást.

Immunoglobulinszerű adhéziós molekuláknak is nevezik őket, mert sejten kívüli doménjeik az immunoglobulinokban is megtalálható szerkezeti egységek. **Nem szükséges Ca^{2+} -ion** a kötés kialakításához.

A sejt-sejt kapcsolatban részt vevő más fehérjecsaládok: a selectinek

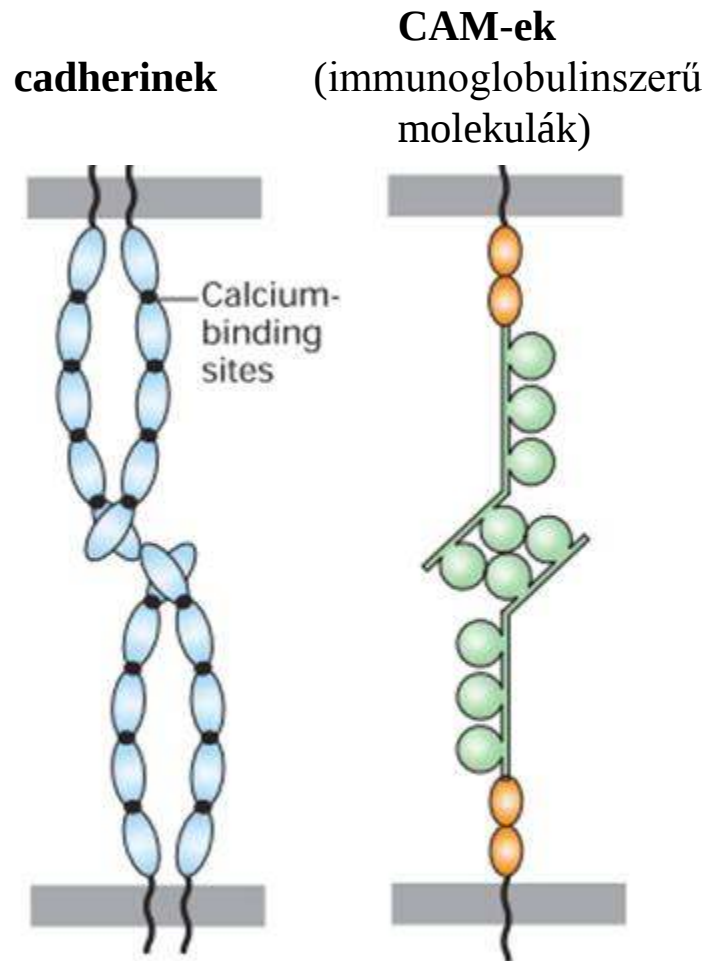


A selectinek legfontosabb feladata a fehérvérsejtek és a kapillárisok fala közötti kapcsolat kialakítása

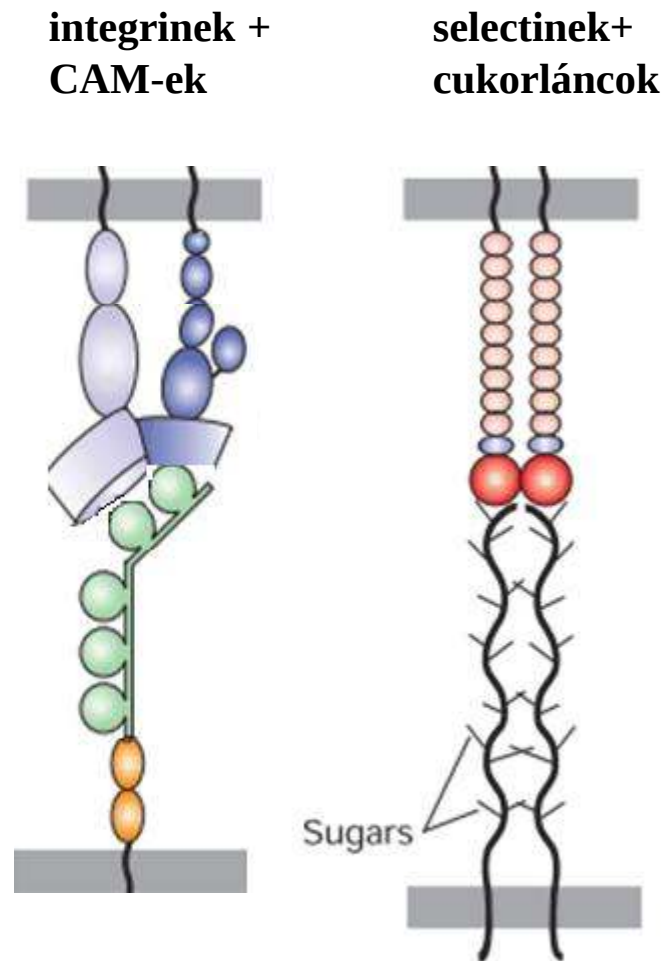
A selectinek a *lectinek* családjába tartoznak: cukor-oldalláncot tartalmazó fehérjéket kötnek meg. Gyenge, átmeneti kapcsolatot létesítenek

A sejt-sejt kapcsolatok létrejöhetnek azonos és különböző fehérjecsaládok tagjai között

Homofil interakciók



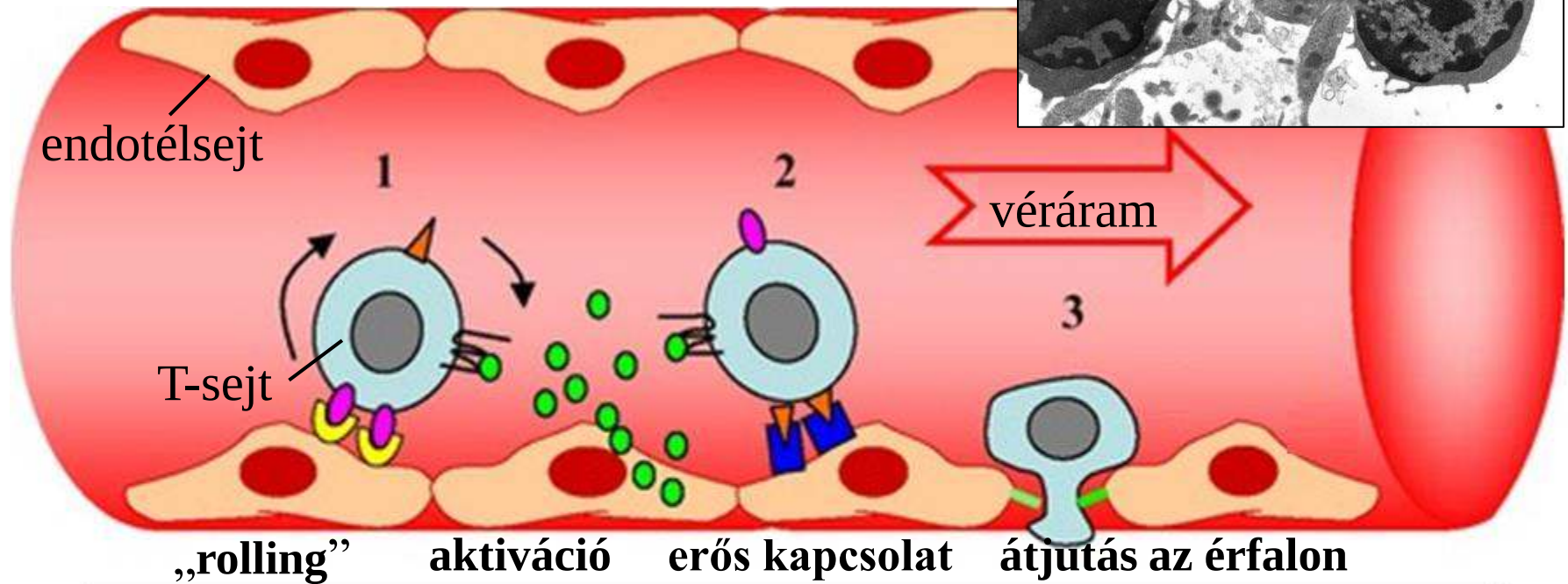
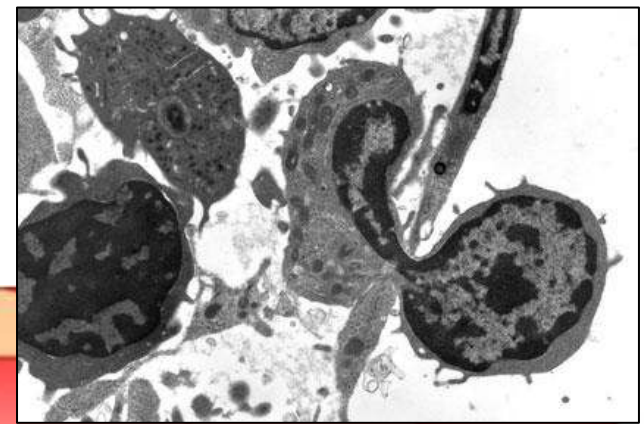
Heterofil interakciók



Sugars

Glycoprotein

A fehérvérsejtek vándorlása a
gyulladás helyére egymás utáni,
változó sejtkapcsolatoktól függ

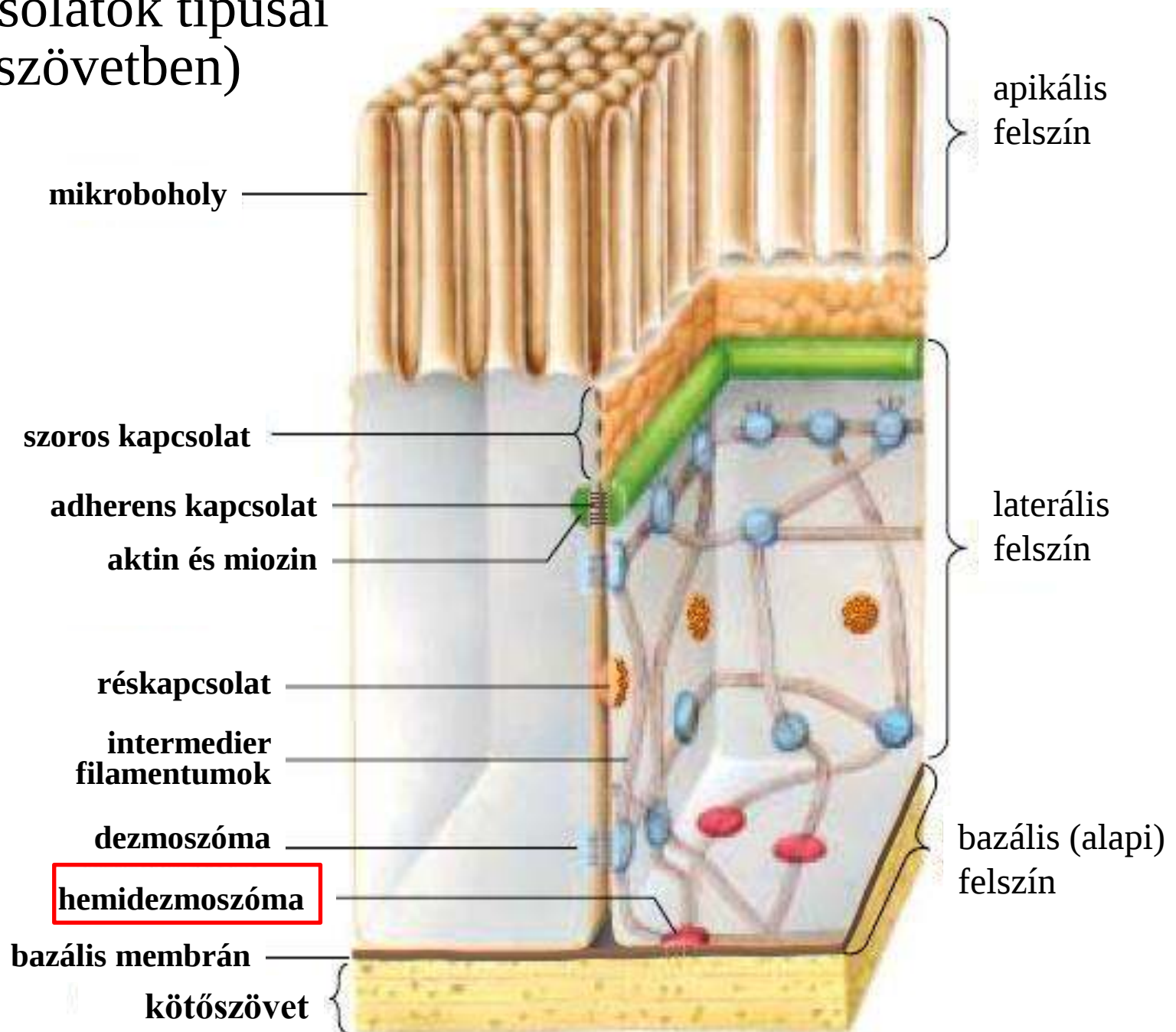


- selectinek
- cukor-oldalláncok a fehérvérsejten
- sejtadhéziós molekulák (CAM-ek)
- integrinek

- kémiai jelek a környező szövetekből
- receptorok
- sejtkapcsoló struktúrák

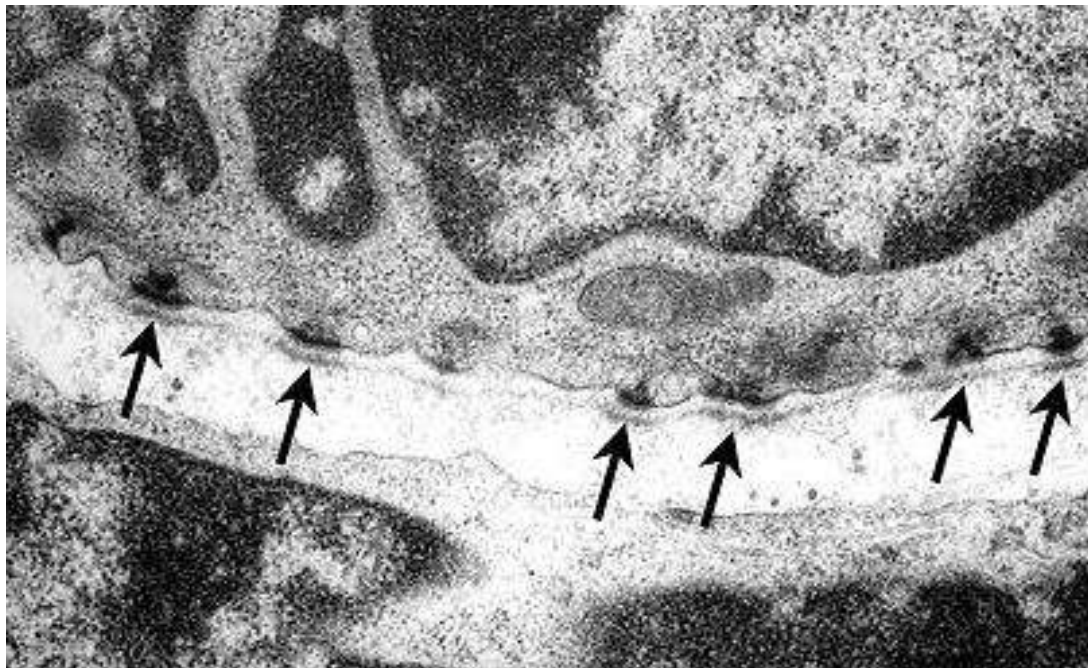
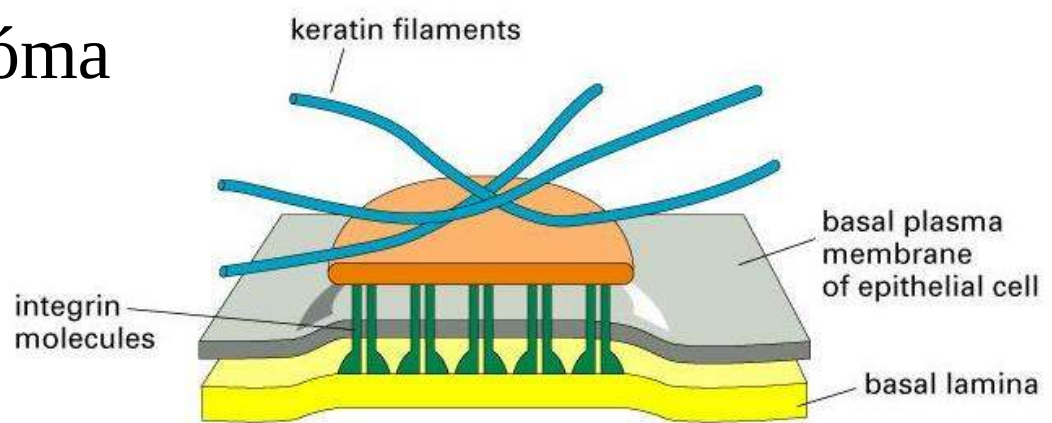
Sejt-mátrix kapcsolatok

A kapcsolatok típusai (a hámshözvetben)

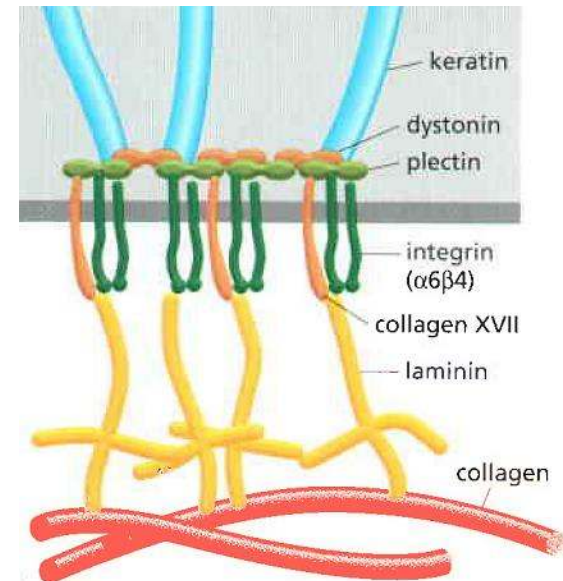


Integrinek: a hemidezmoszóma

A hemidezmoszómában $\alpha 6\beta 4$ integrinek (horgonyfehérjék közvetítésével) **keratinnal** kötik össze az **alaphártya** molekuláit



Hemidezmoszómák egér légcsőben:
elektronmikroszkópos kép



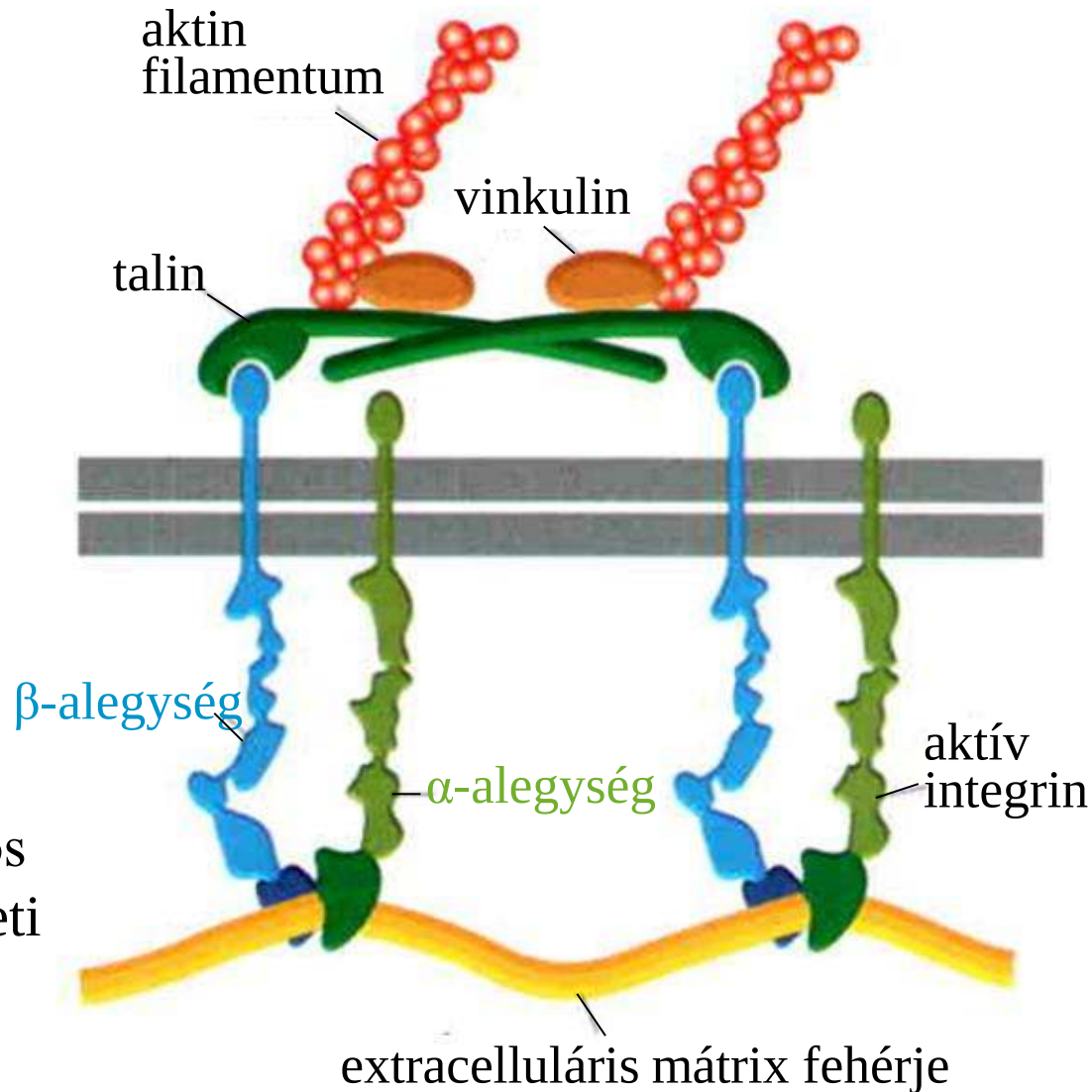
A sejt-mátrix kapcsolat
sérülése komoly
betegségekhez vezet:



Epidermolysis bullosa

A sejt-mátrix kapcsolatot – nem csak a hámban! - integrinek közvetítik

- Az integrinek **heterodimerként** működnek: α és β alegységből állnak.
- Ember: 18 α és 8 β alegység-génről átíródó fehérje 24-féle heterodimert alkothat
- Az $\alpha_6\beta_4$ kombináción kívül valamennyi integrin **az aktin-vázhoz** kapcsolódik, horgony-fehérjékkel
- A sejt-mátrix kapcsolat lehet erős és tartós, vagy gyenge és átmeneti
- Az integrinek lehetnek **aktívak** (van sejt-mátrix kötés) és **inaktívak** (nincs sejt-mátrix kötés)



Az integrinek aktivitása belülről (citoplaszma)... és kívülről (extracelluláris tér) is szabályozható

sejten belüli tér

inaktív
integrin

aktiválódás
belülről
(inside-out)

erős talin-kötés

5 nm

α -alegység

β -alegység

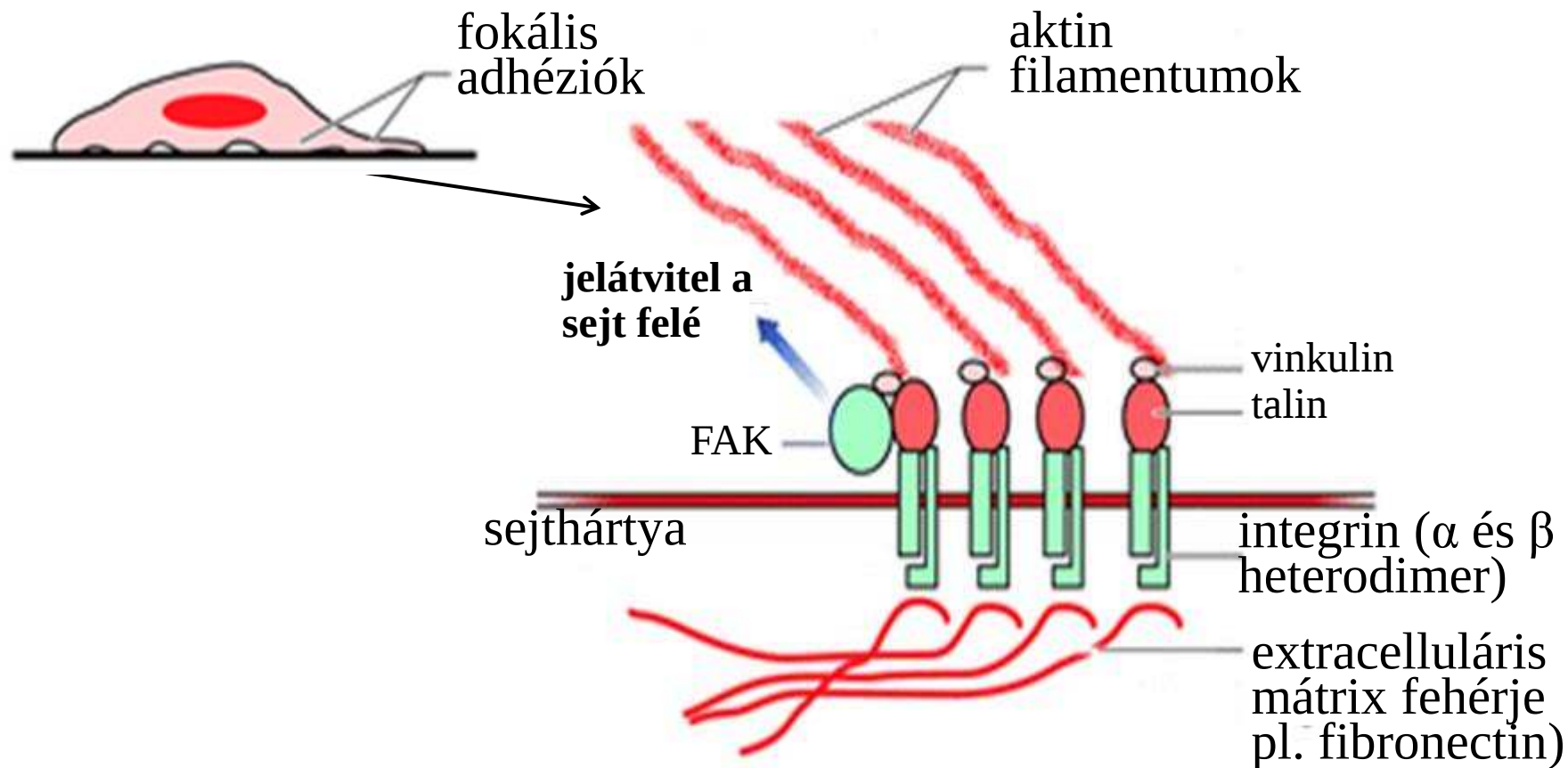
aktiválódás
kívülről
(outside-in)

extracelluláris tér

aktív
integrin

erős ligandkötés

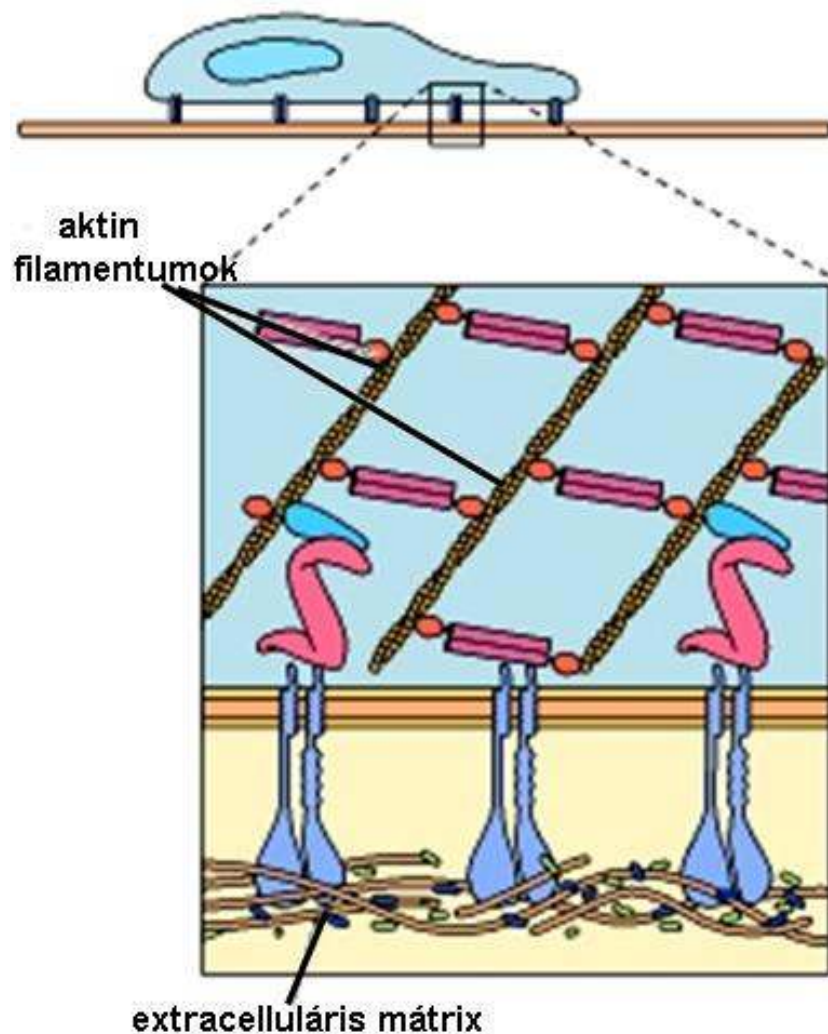
Az integrinek **fokális adhéziós korongok** kialakításában is részt vesznek



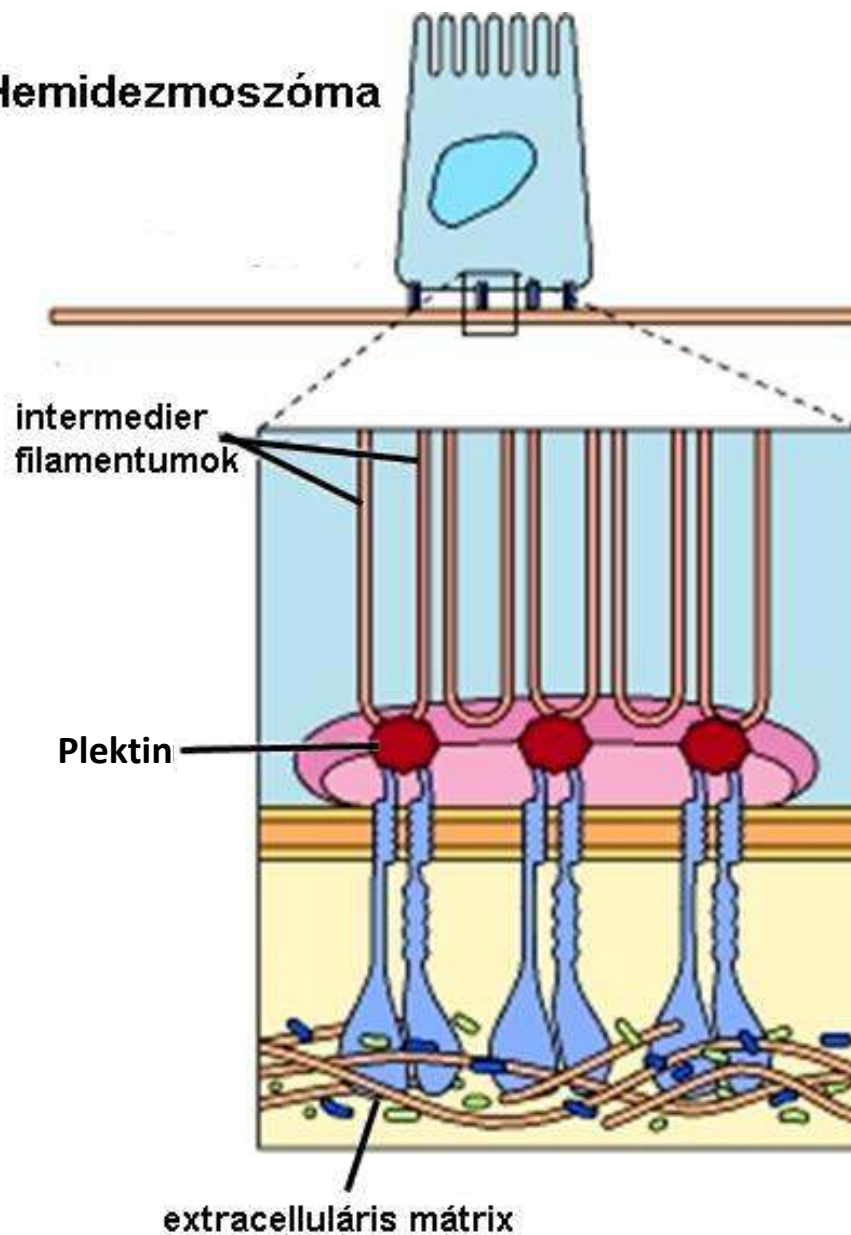
A fokális adhéziós korongok az aljzathoz tapadást biztosítják. A komplexben található fokális adhéziós kináz (FAK) jelátviteli utakat szabályoz és az aktinváz átszervezésével a sejtmozgást biztosítja.

Fokális adhézió ↔ hemidezmoszóma

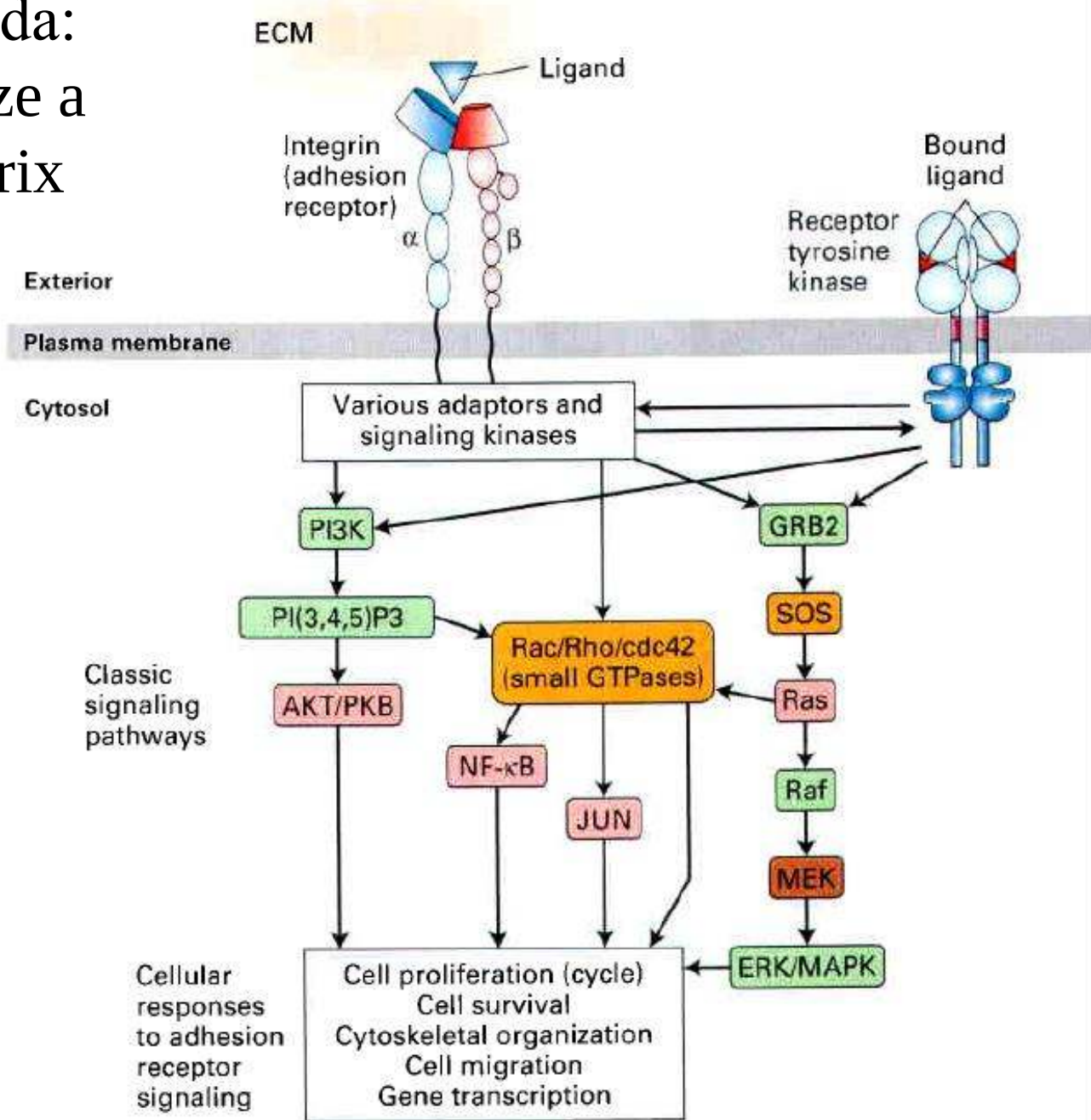
Fokális adhézió



Hemidezmoszóma

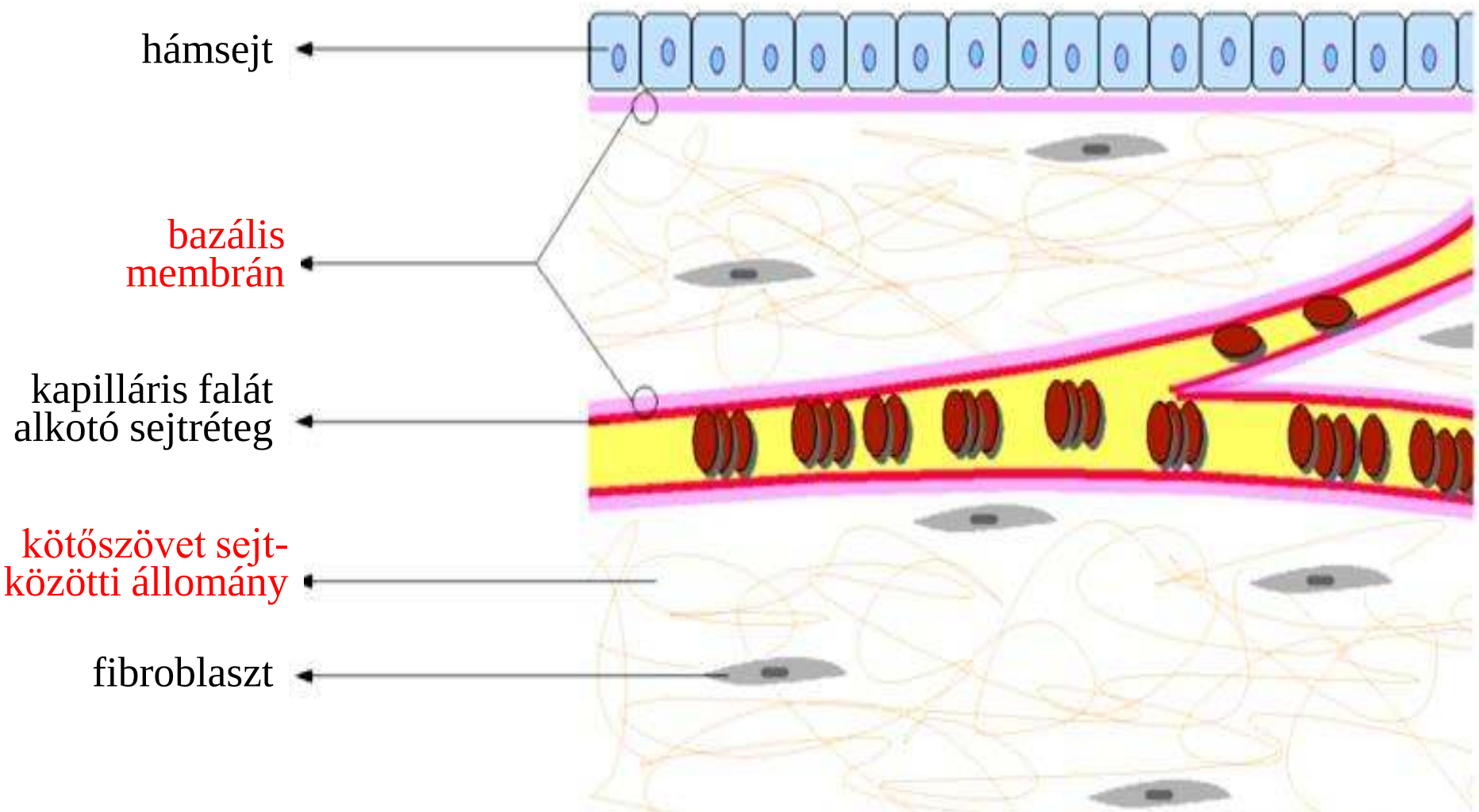


Egy „elrettentő” példa:
 hogyan függhet össze a
 jelátvitel a sejt-mátrix
 kapcsolattal?



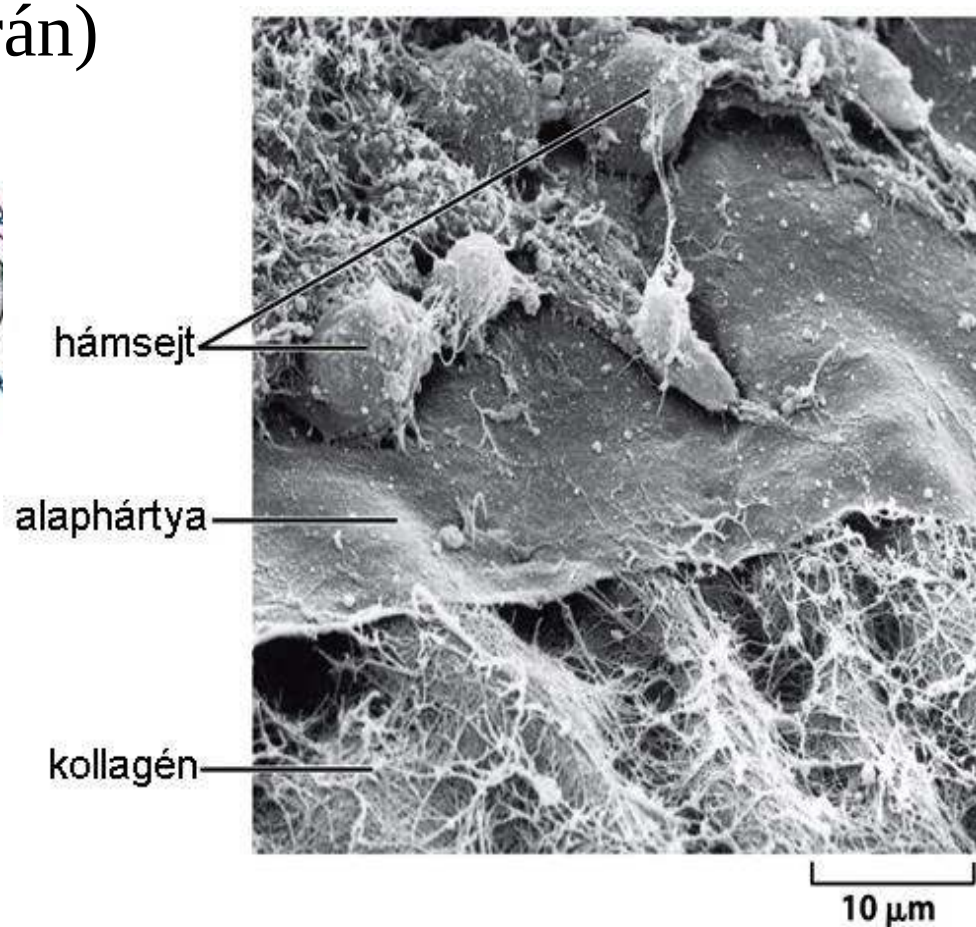
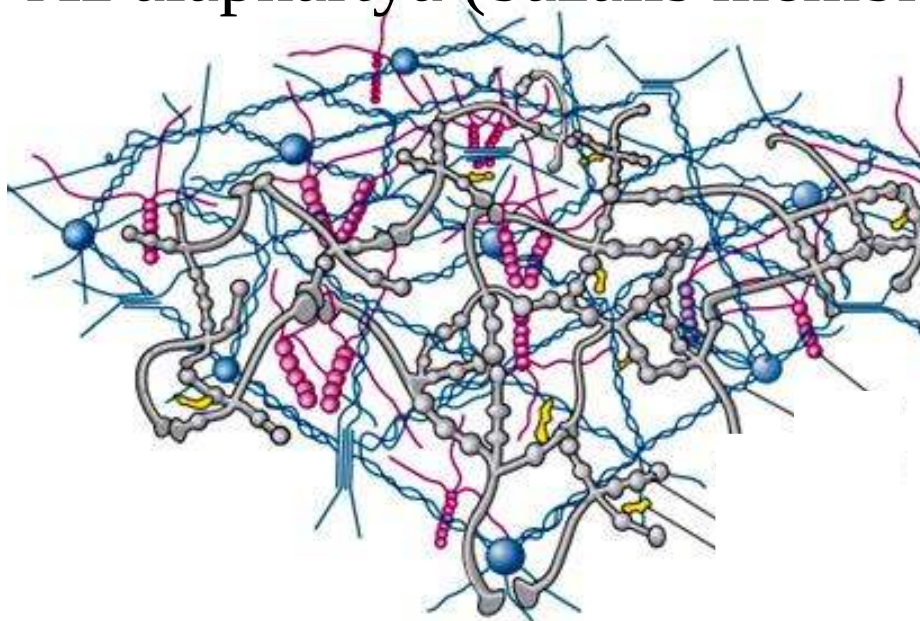
A sejten kívüli állomány
(extracelluláris mátrix)

Az extracelluláris mátrix tipikus formái



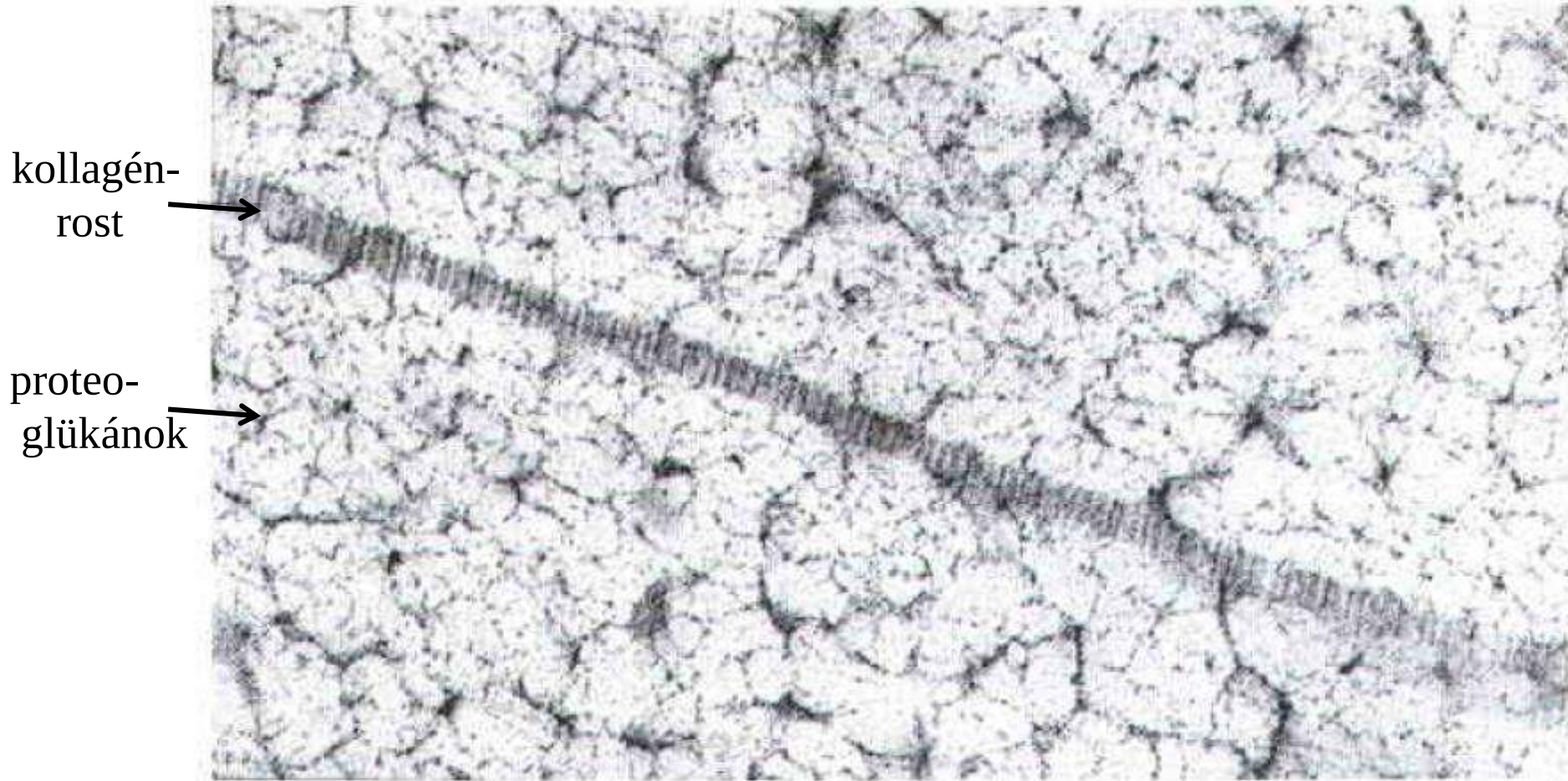
Az extracelluláris mátrix két tipikus, de nagyon különböző formája a bazális membrán és a kötőszövetek sejtközüti állománya

Az alaphártya (bazális membrán)



Az alaphártya komponenseit a rajta „ülő” hámsejtek és az alattuk elhelyezkedő kötőszöveti sejtek termelik. Vékony, erős, rugalmas lemez, létfontosságú a szervezet életében. A bőr és a bél külső hámrétegét határolja, és körülveszi az erek falát, a zsír- és izomsejteket és a Schwann-sejteket is. Szűrőfelületként szolgál a vese glomerulusaiban. Az alaphártyához hemidezmoszómmakkal rögzülnek a hámsejtek.

A kötőszövetek sejtközötti állománya



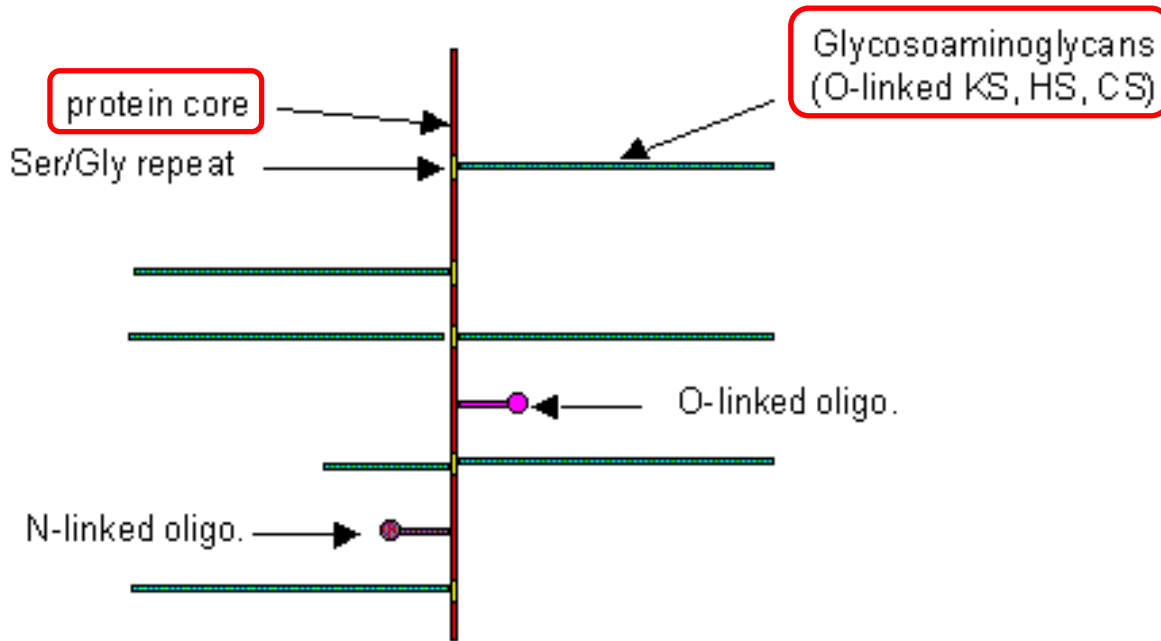
Patkány porcszövet, sejtközötti állomány

0.5 μm

A kötőszövetekben jellemzően sokkal nagyobb a sejten kívüli állomány aránya a benne található sejtek arányához képest. Fő komponensei a **fibrilláris fehérjék** és a **proteoglükánok**.

A proteoglikánok hatalmas, gélszerű hálót képeznek

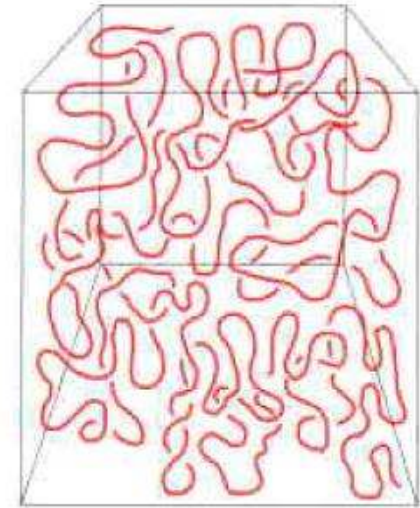
PROTEOGLYCANS



A proteoglikánok vázát fehérje alkotja, melyhez akár több száz **glükóz-aminoglikán (GAG)** poliszacharid oldallánc kötődhet kovalensen. Erősen negatív töltésük miatt sok kationt kötnek, emiatt sok vizet vonzanak → nagy turgor → **nagy nyomásellenállás** (porcok!)

- globuláris protein (~ 50 kDa)
- ✿ glikogén (~ 400 kDa)

kollagén (~ 460 kDa)

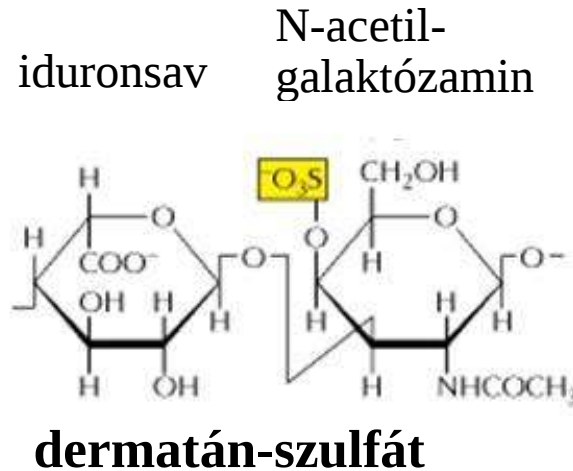
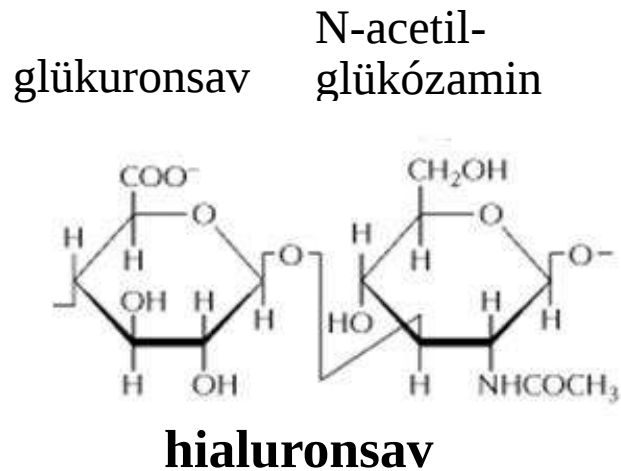


hialuronsav (~ 8000 kDa)

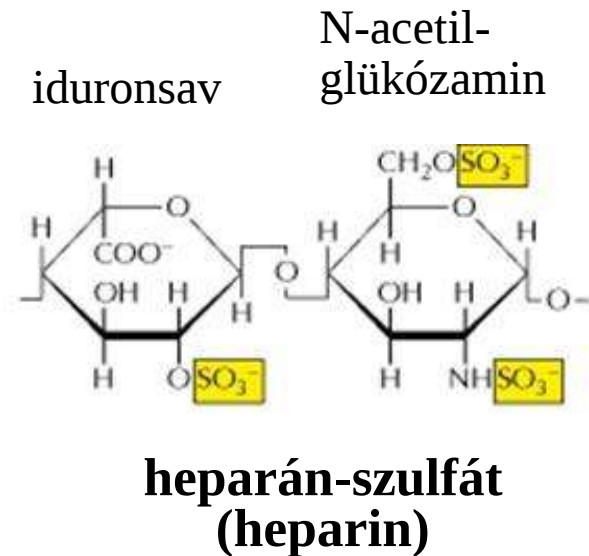
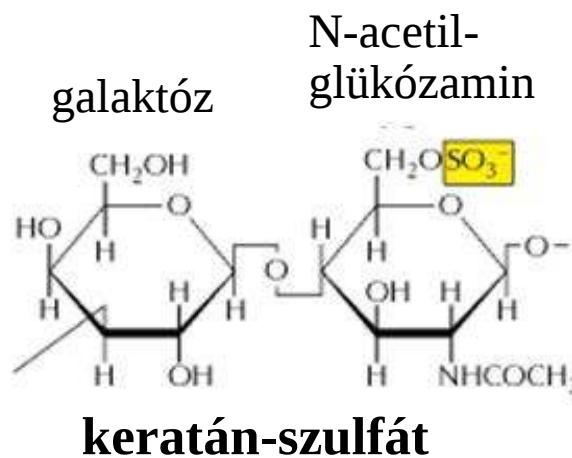
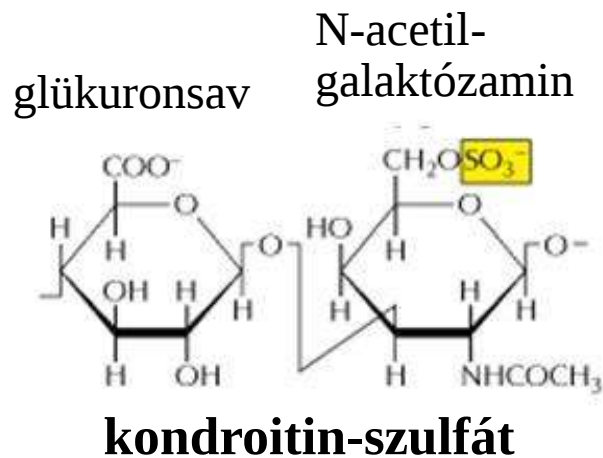
300 nm

Egyetlen hidratált GAG (hialuronsav) által elfoglalt tér

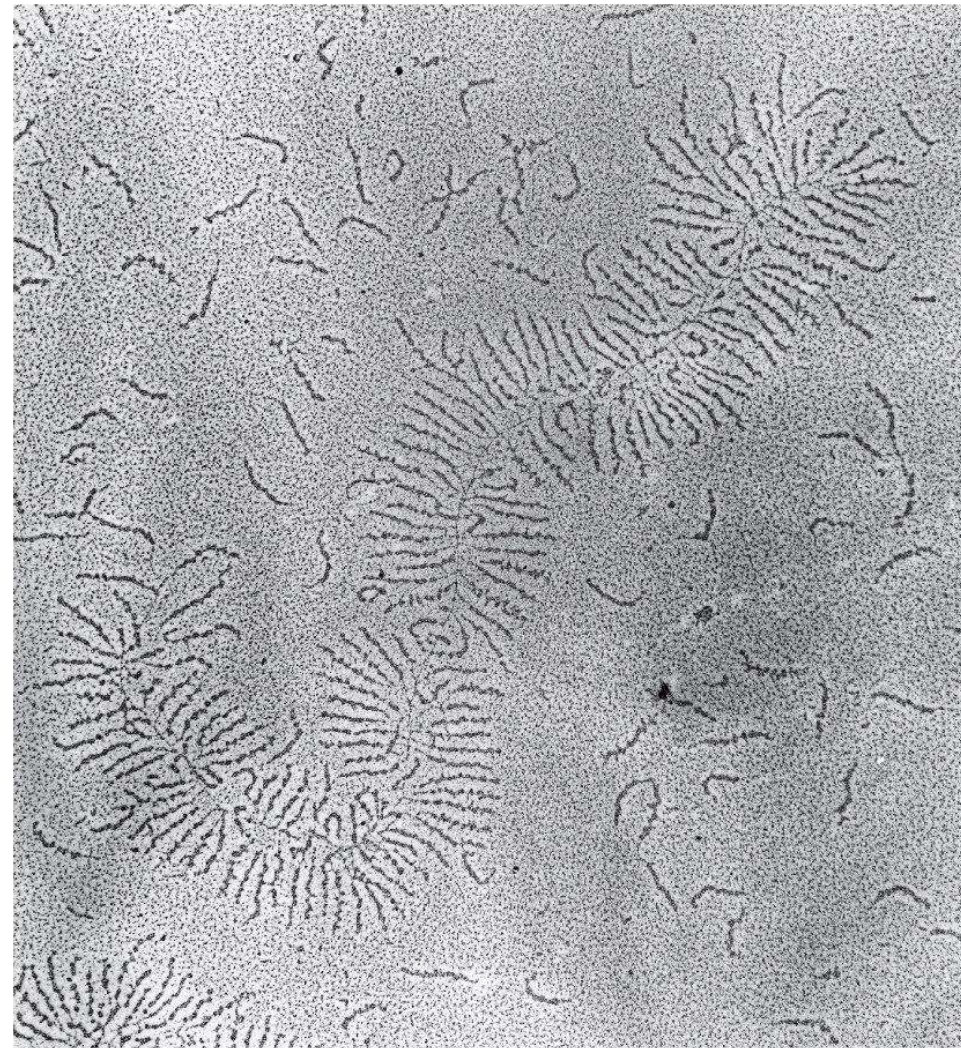
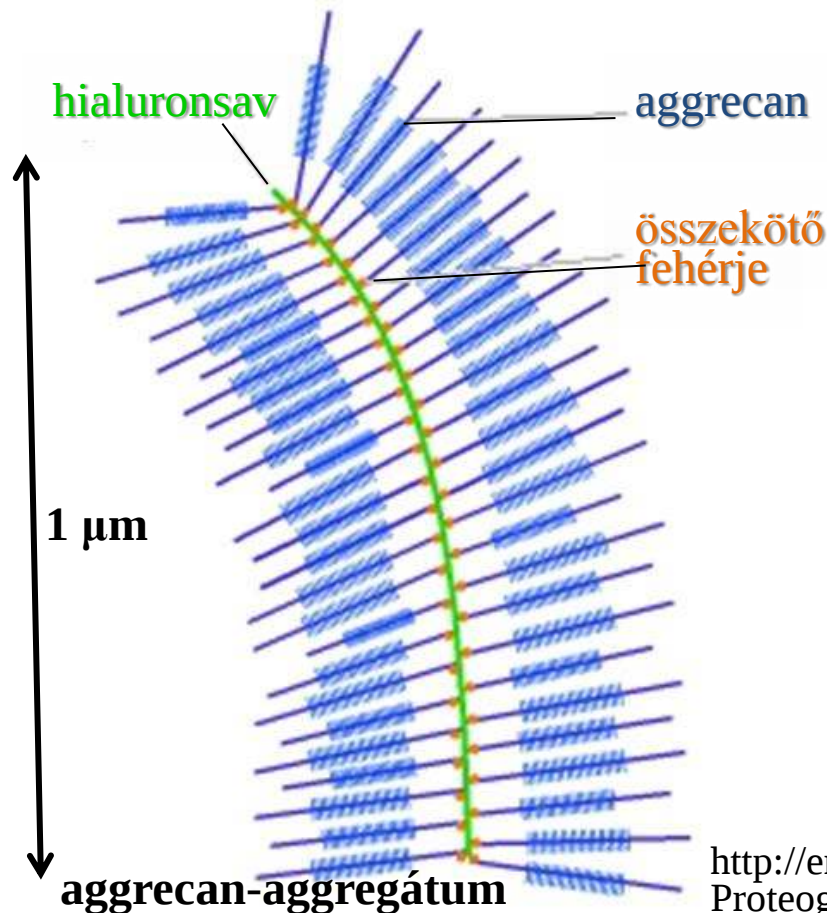
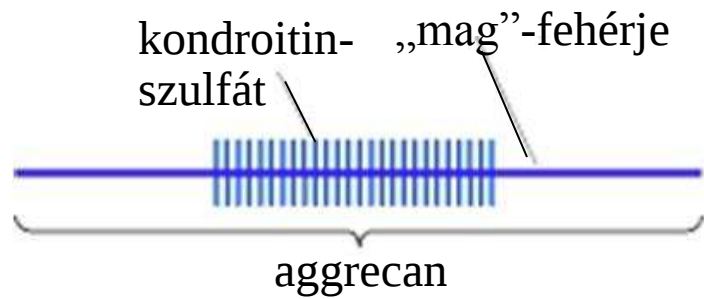
A glükóz-aminoglükánok alapegységei diszacharidok



Típustól függően akár több száz, sőt több ezer diszacharidból is felépülhet egyetlen GAG molekula!



A porcszövetben található, aggrecanból felépülő aggregátumok baktériumnyi méretűek lehetnek



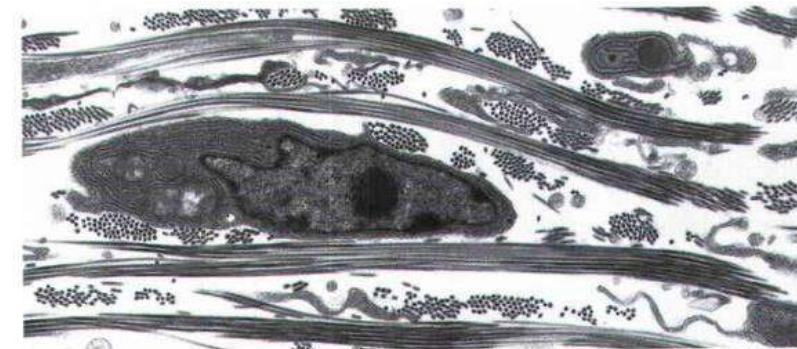
1 μm

Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008

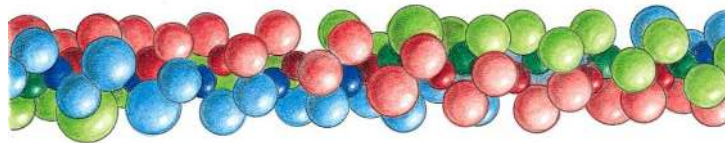
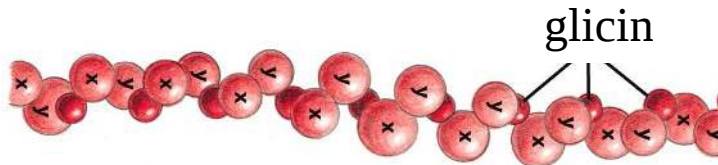
http://en.wikibooks.org/wiki/Saylor.org%27s_Cell_Biology/Proteoglycans,_Glycosaminoglycans,_and_Hyaluronan

A kollagének a kötőszöveti extracelluláris mátrix fő rostképző fehérjéi, fibroblaszt sejtek termelik (emlősök: fehérjetömeg 25%-a)

Az emberben: 42 különböző kollagén-kódoló gén! (**Nem mind képez vastag rostokat!**)

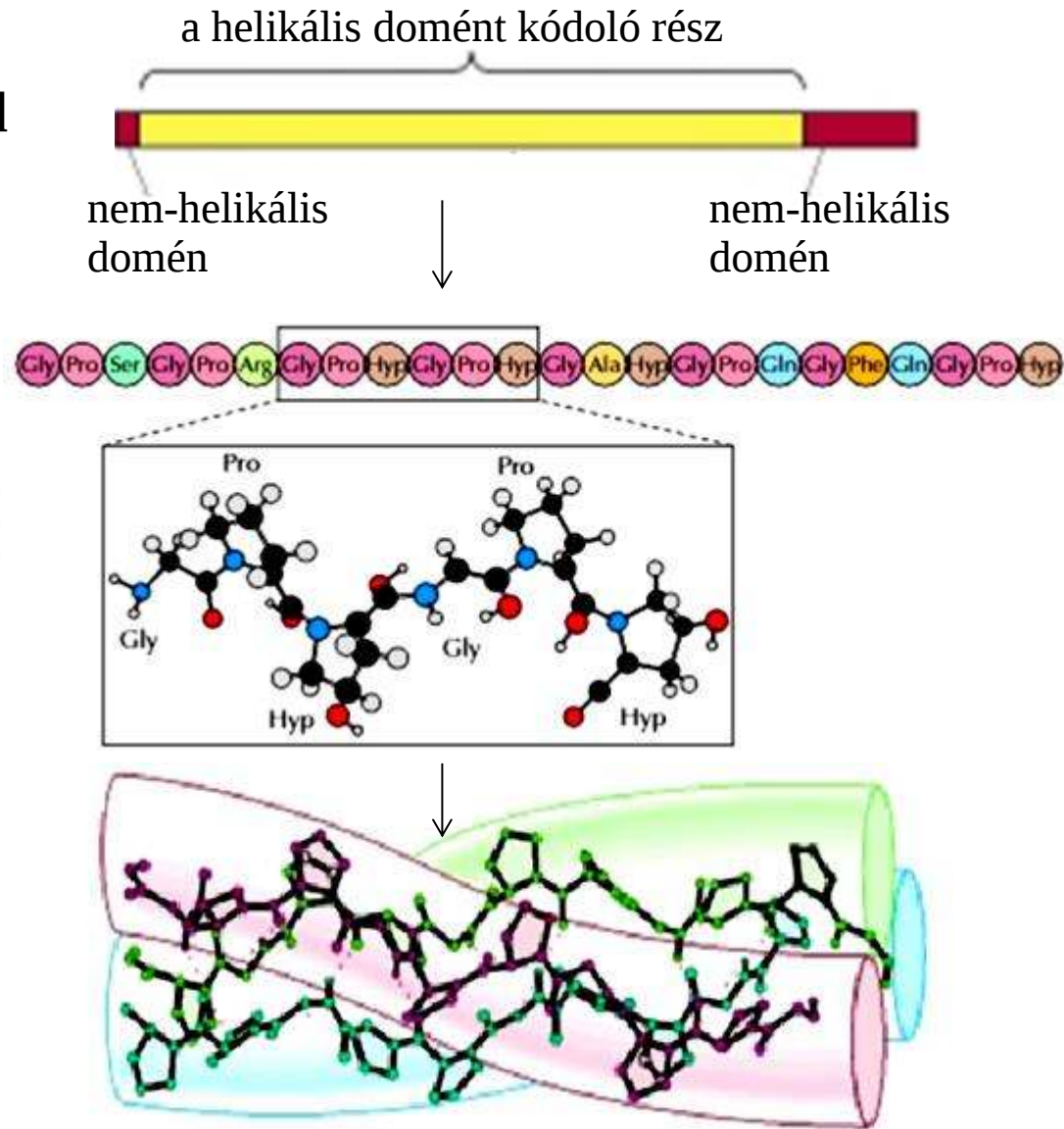


Fibroblaszt, körülötte kollagénrostok

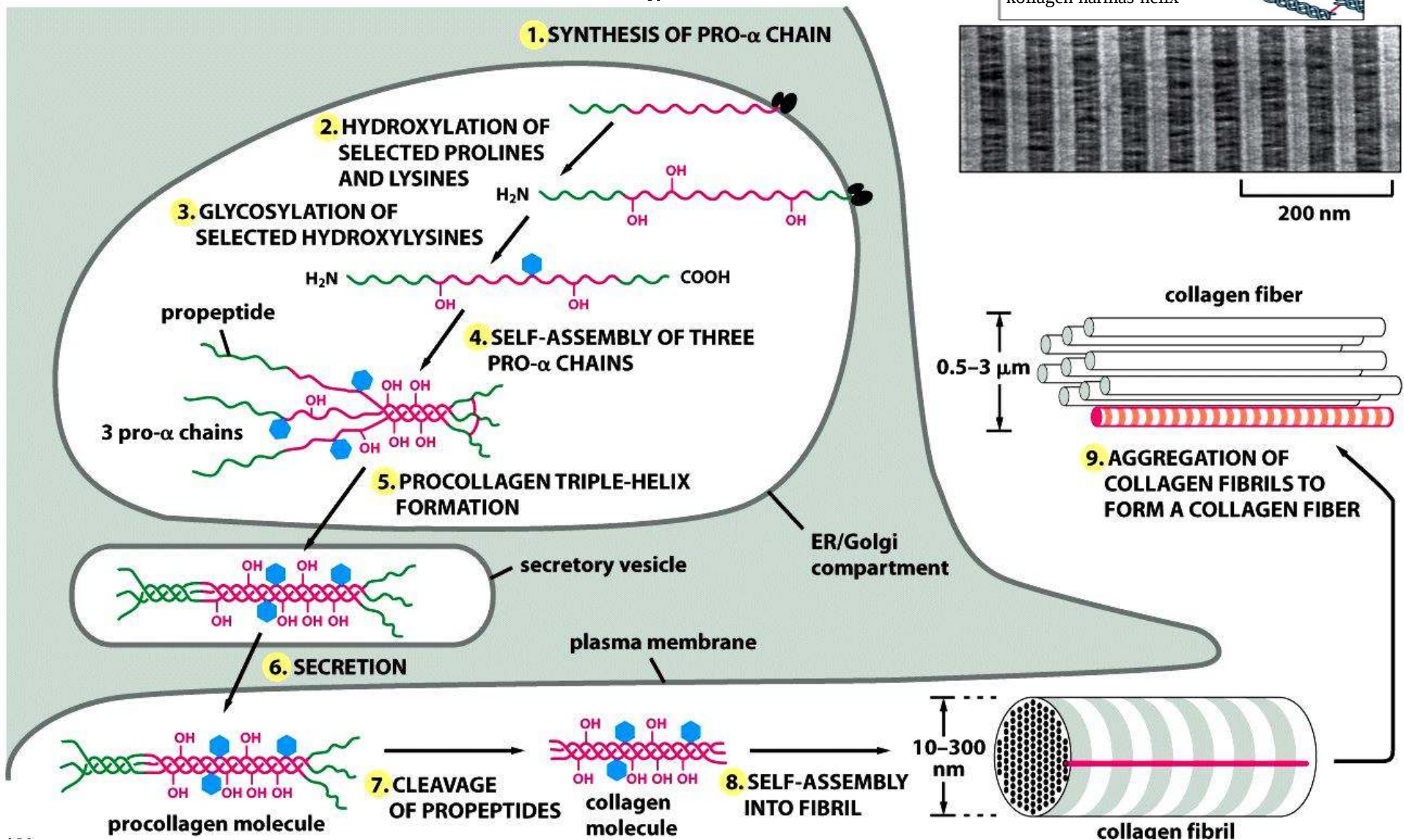


A kollagénmolekula szerveződése (X és Y legtöbbször prolin, hidroxiprolin ill. hidroxilizin)

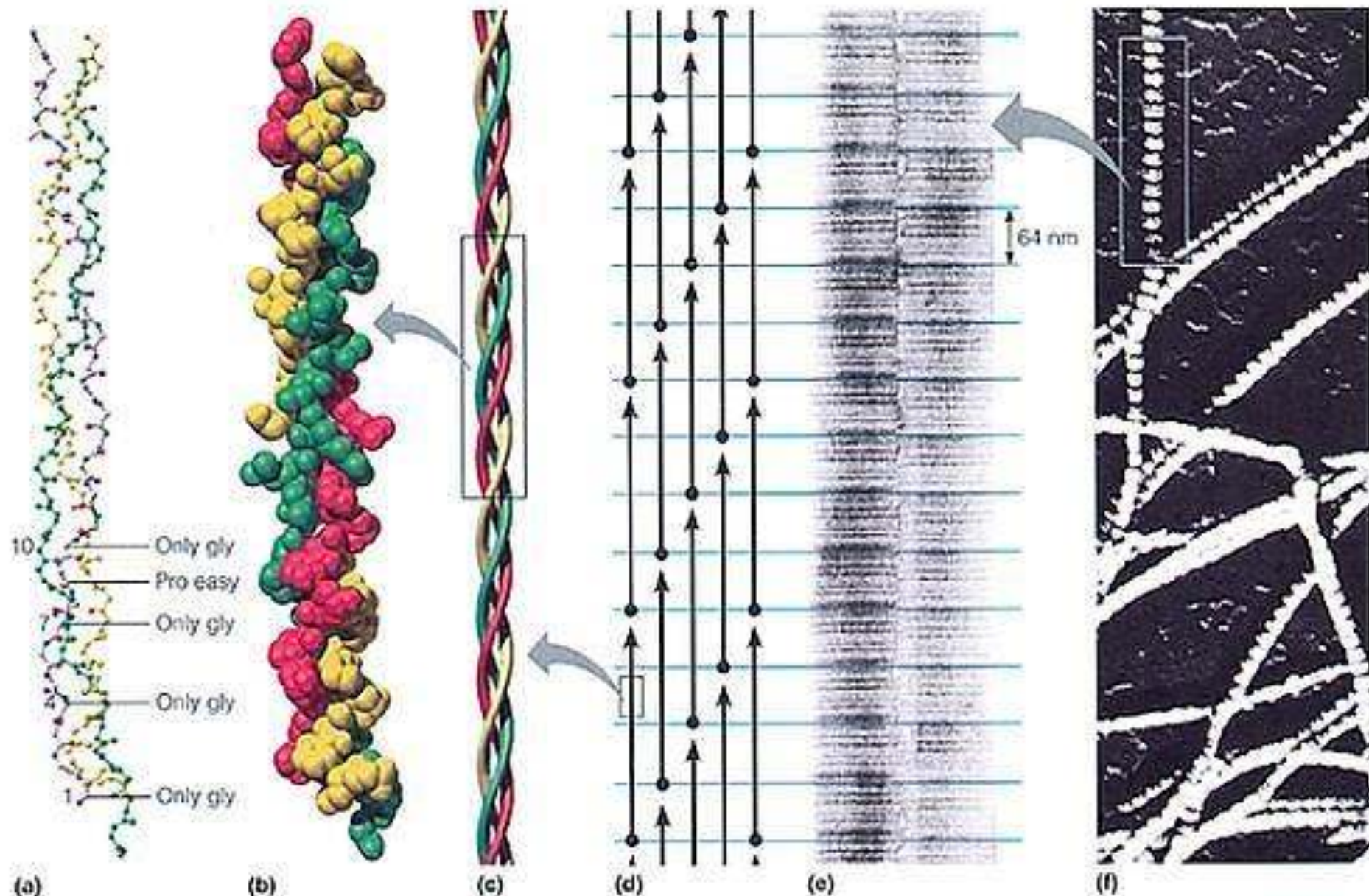
Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008



A rostos kollagén összeszerelődése több lépésben zajlik. A sejten belül kezdődik, de az extracelluláris térben fejeződik be.



A rostos kollagén szerveződése



Copyright © 2000 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

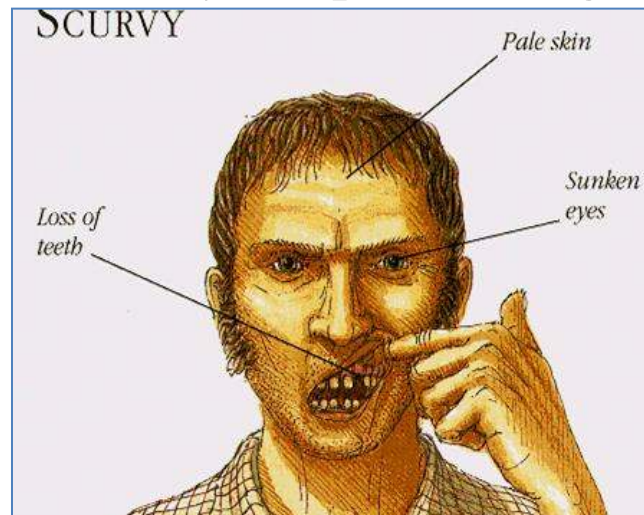
<http://wwwfac.mcdaniel.edu/Chemistry/CH3321JPGs/Proteins/Collagen.jpg>

Három példa a kollagén-képződés zavaraira

A kollagénrostok **nagy szakítószilárdságot** biztosítanak. Hiányukban sokféle súlyos betegség alakulhat ki, attól függően, milyen típusú kollagén érintett.

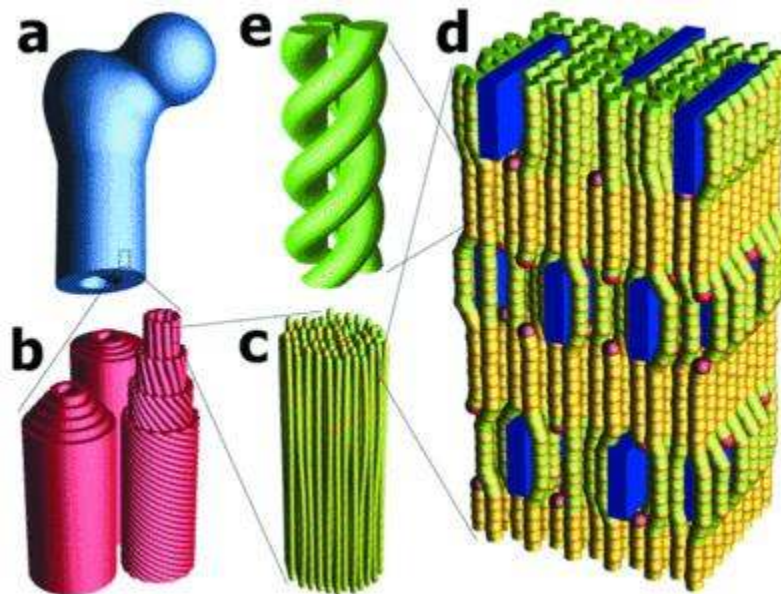
1. skorbut: a C-vitamin hiánya (is) okozza
A C-vitamin szükséges a prolint és lizint hidroxiláló enzim működéséhez.

Hiányában: vérző íny, kilazult fogak, nehezen gyógyuló sebek, anémia



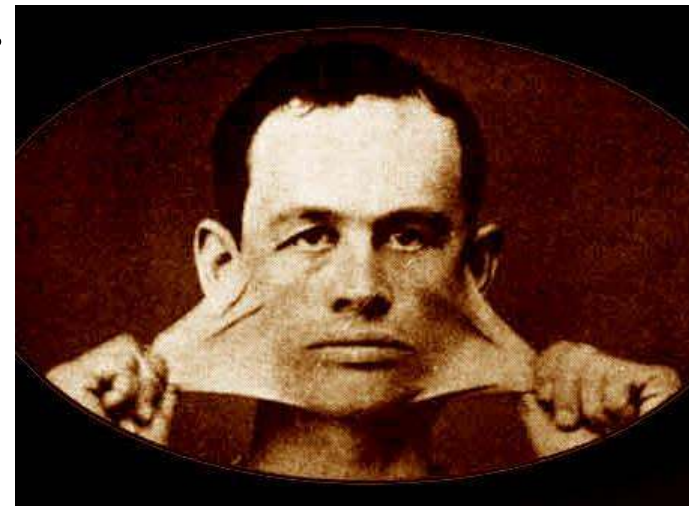
2. osteogenesis imperfecta: törékeny csontok

Az I-es típusú kollagén alkotja a csontok sejtközzötti állományának fehérjetartalmát. Akár egy glicin mutációja tönkreteszi a hármas hélix szerkezetét, ezért ez a betegség autoszomális domináns öröklődésű.

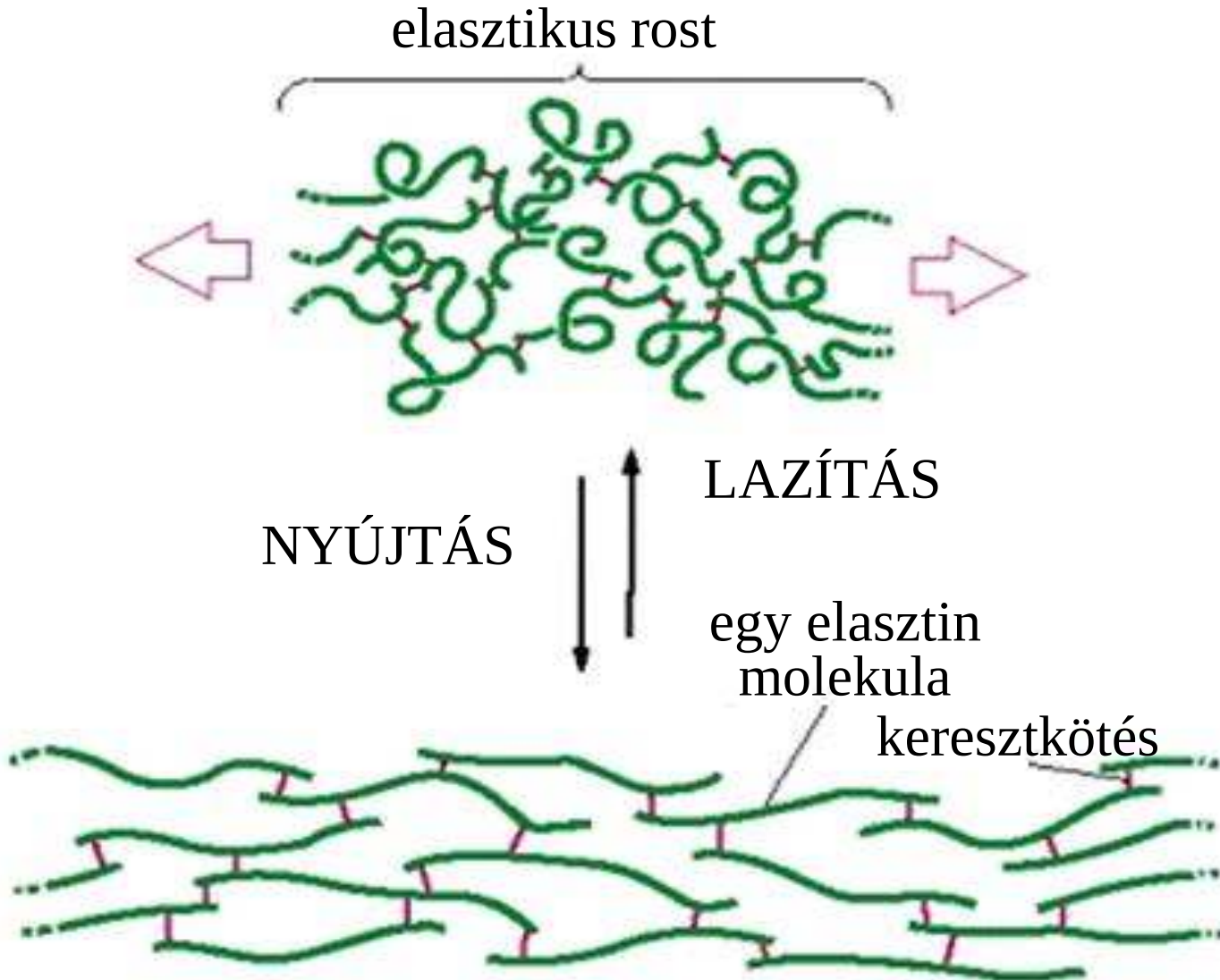


3. Ehlers-Danlos szindróma: hiperelasztikus bőr

Legtöbbször az I. és III. típusú kollagén génjében bekövetkezett mutáció okozza. Súlyosabb esetekben gyengíti az erek falát, az emésztőtraktust, nehezen gyógyulnak a sebek, stb.



A kötőszövet rugalmasságát az elasztin biztosítja



A sejten kívüli állomány integritását, a benne lévő kapcsolatokat és a sejtekkel való stabil összeköttetést **kapocsfehérjék** biztosítják

