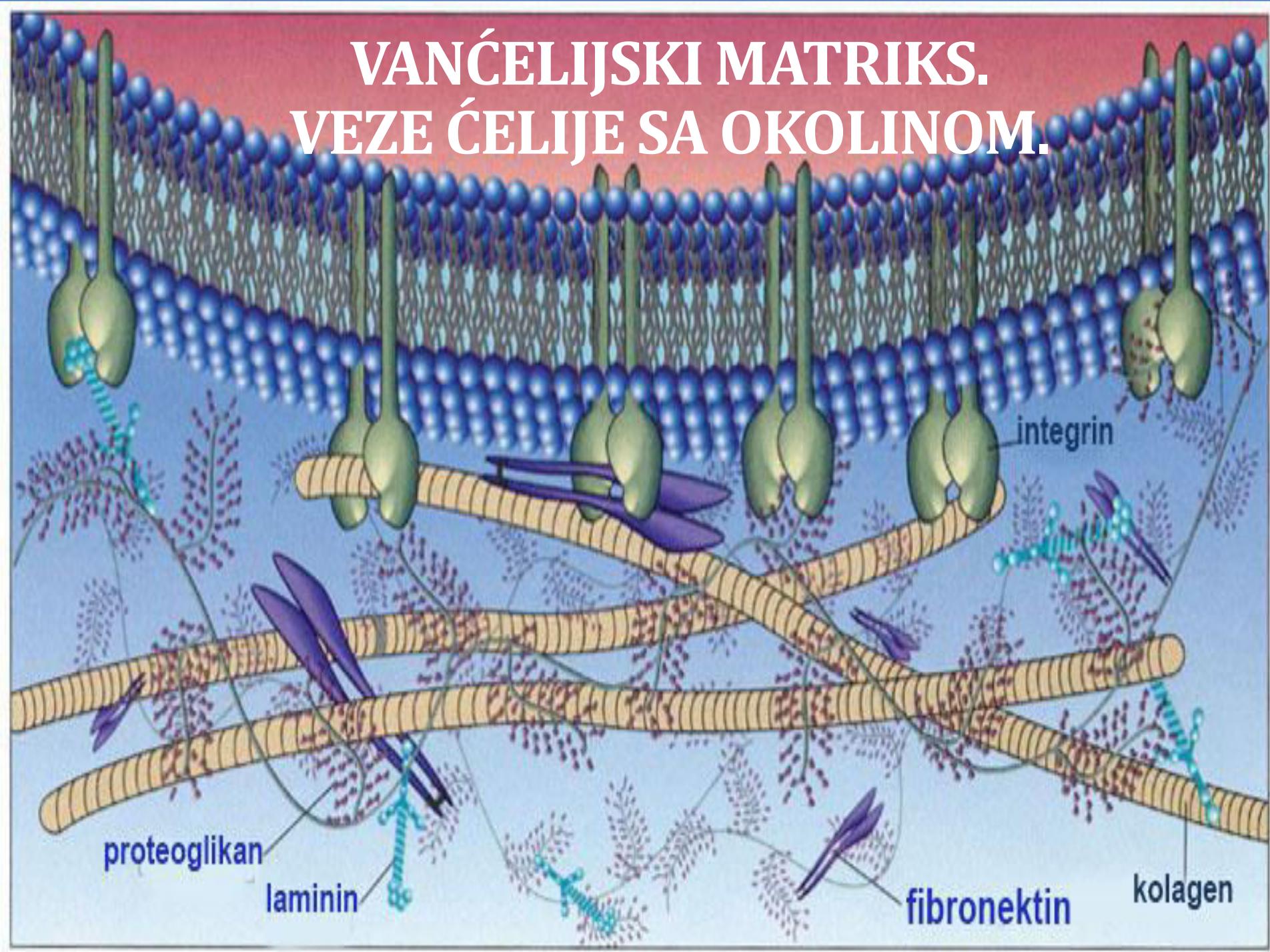
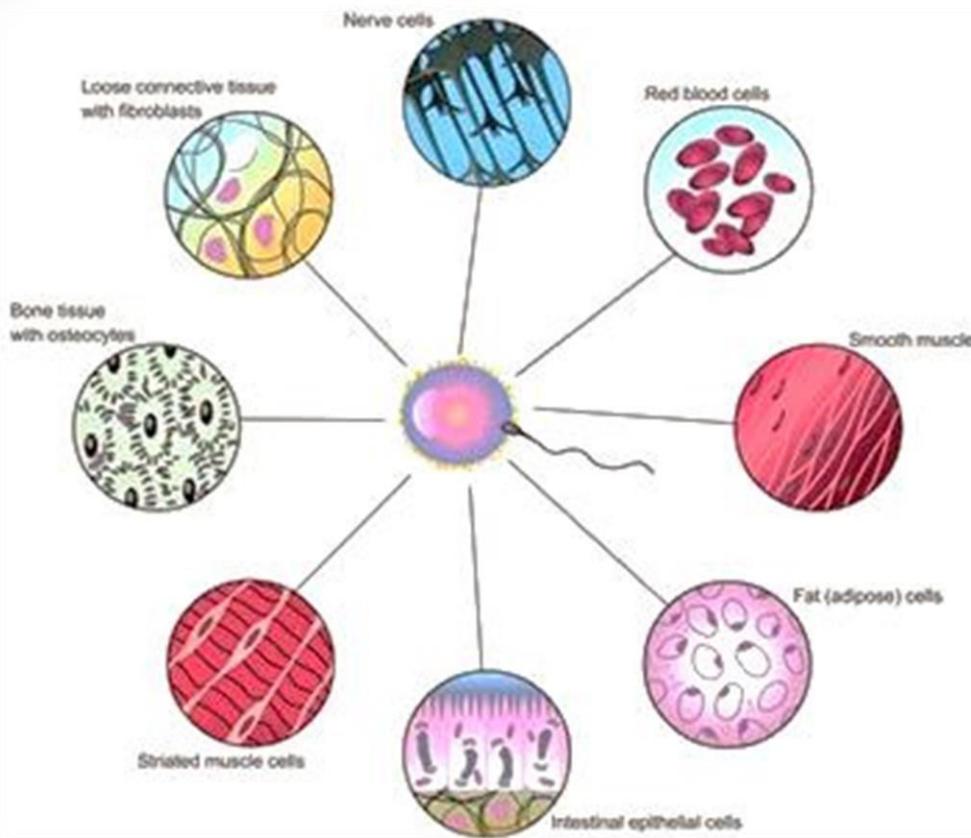
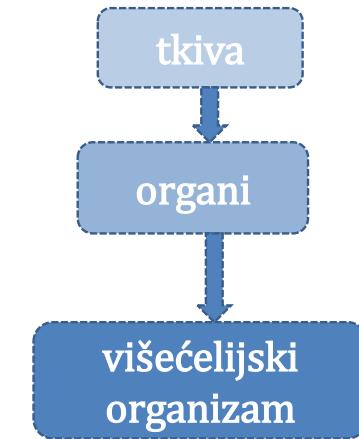
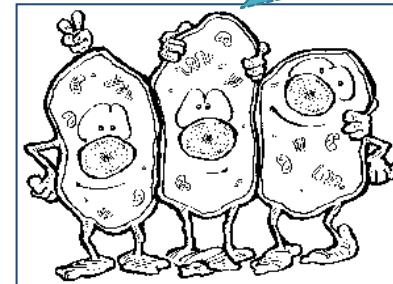


VANĆELIJSKI Matriks. VEZE ĆELIJE SA OKOLINOM.



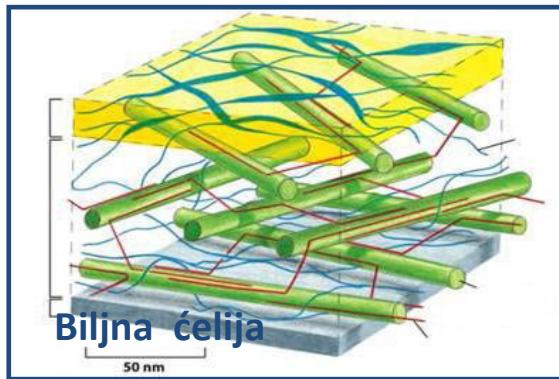
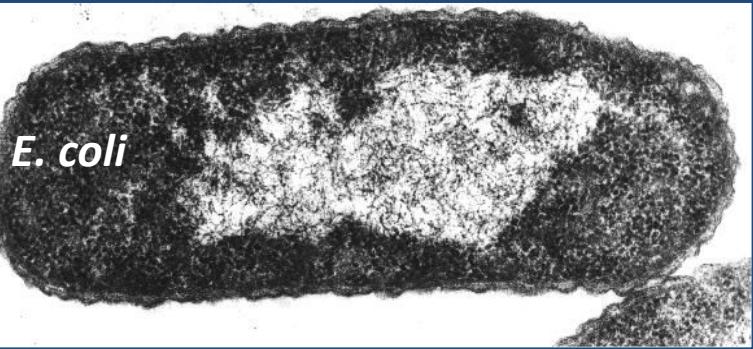


Većina ćelija u našem organizmu provede život povezana sa drugim ćelijama



- Formiranje vanćelijskog matriksa (VĆM) – kompleksna mreža proteina i polisaharida - sinteza
- Povezivanje ćelija međusobno kao i ćelija sa VĆM

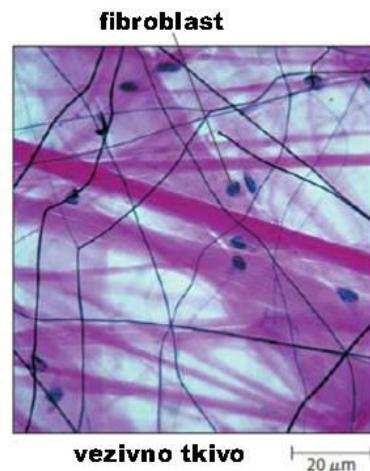
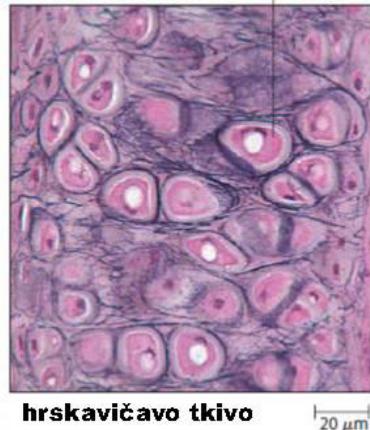
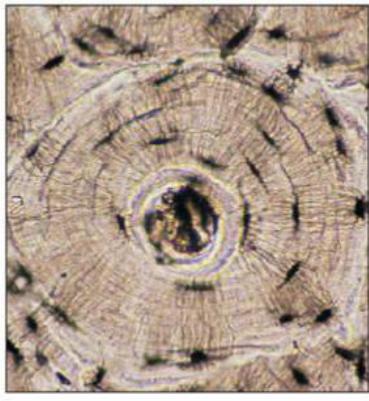
Ćelijska komponenta + nećelijska komponenta



Rigidni VĆM od polisaharida (celuloza, hemiceluloza i pektin) organizovani u fibrile i slojeve

ĆELIJSKI ZID = strukturno uobličena komponenta vanćelijske sredine

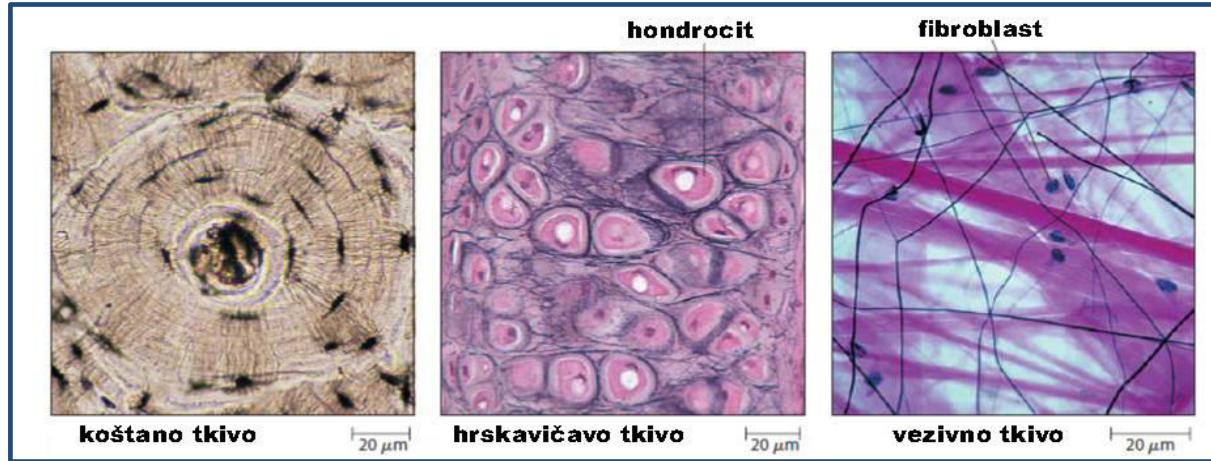
Da li se ĆZ strukturno povezuje sa ĆM?



ĆELIJE ŽIVOTINJA

1. Matriksni molekuli
2. Matriksna tečnost
3. Matriksni fibrili

- Glikokaliks - analog ČZ
- VĆM – sinteza i izbacivanje egzocitozom
- VĆM – organizacija od strane ćelija koje sintetišu komponente VĆM (citoskeletonom)
- Organizacija je deo programa tokom diferencijacije tkiva



**Varijacije u pogledu
vrste, količine i načina
organizacije**

raznolikost

oblik

**mehanička
svojstva**

1. Matriksni molekuli
2. Matriksna tečnost
3. Matriksni fibrili

OSNOVNA SUPSTANCA

Providna, amorfna, viskozna, visok sadržaj vode
Ne uočava se posle rutinske pripreme za SM
Obezbeđuje otpornost na kompresiju
Omogućava difuziju gasova, metabolita i hormona
Deponuje faktore rasta



VĆM - STRUKTURNA ULOGA

- MEHANIČKA PODRŠKA
- ULOGA U ĆELIJSKOJ SIGNALIZACIJI (oblik ćelije, kretanje, diferencijacija)

1. Matriksni molekuli

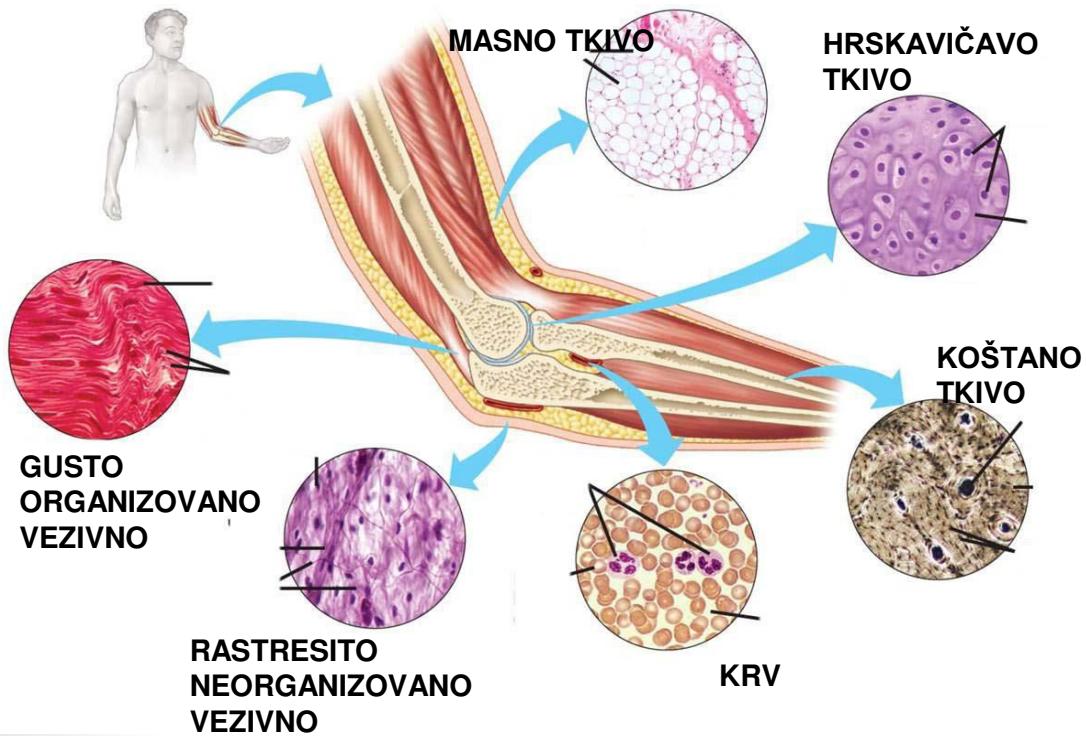
Stvaraju viskoznu, hidradtisanu strukturu sličnu gelu
U formi glikozaminoglikana (GAG), proteoglikana i
adhezivnih (strukturnih) glikoproteina

2. Matriksna tečnost

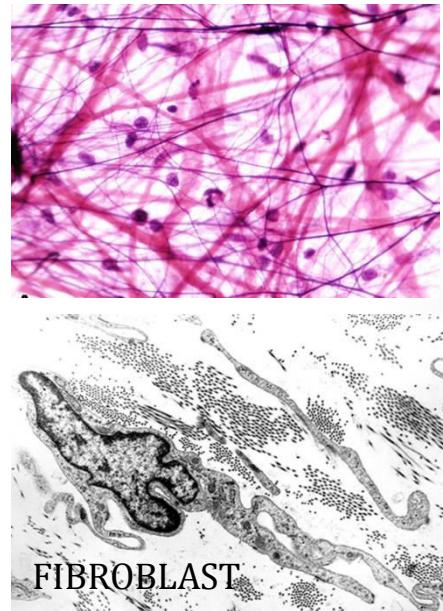
Voda, joni,

3. Matriksni fibrili

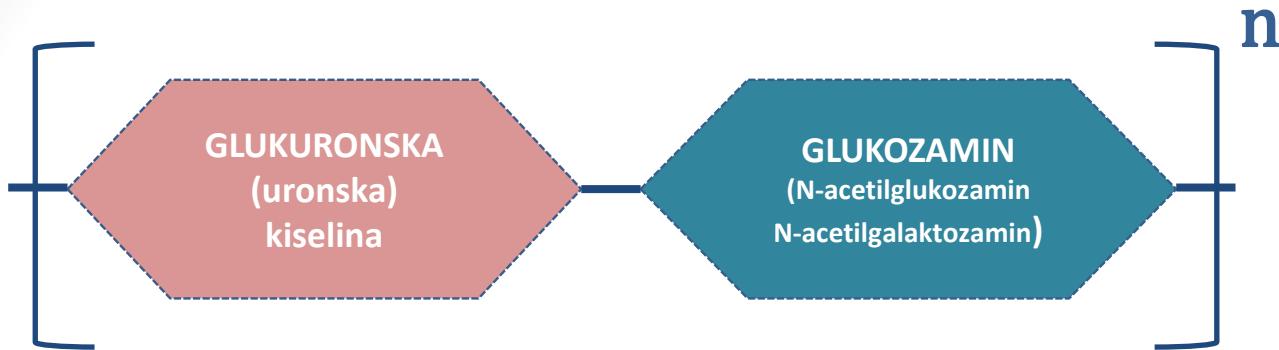
Daju čvrstinu i elastičnost



Vezivno tkivo – najveća zastupljenost VČM



•GLIKOZAMINOGLIKANI (GAG)



Linearni polimeri disaharida
Negativno nanelektrisani (sulfo-grupe)

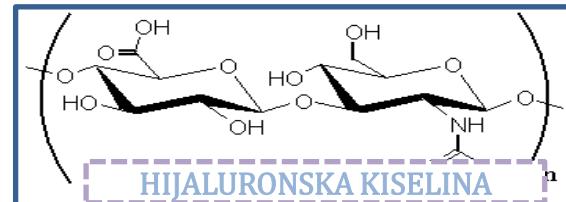


Privlače ogromne količine vode
i katjona (natrijum najviše)



Odupiranje pritisku

- HEPARAN-SULFAT
- HEPARIN
- HONDROITIN-SULFAT
- DERMATAN-SULFAT
- KERATAN-SULFAT
- HIJALURONSKA KISELINA



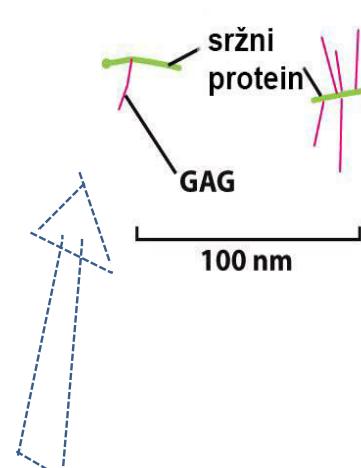
- nije sulfovana
- disaharidi su identični
- sinteza na nivou ĆM
- veoma hidratisana



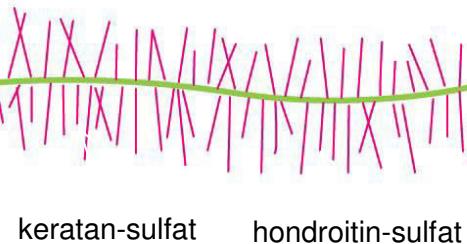
•PROTEOGLIKANI

- AGREKAN
- SINDEKAN
- PERLEKAN

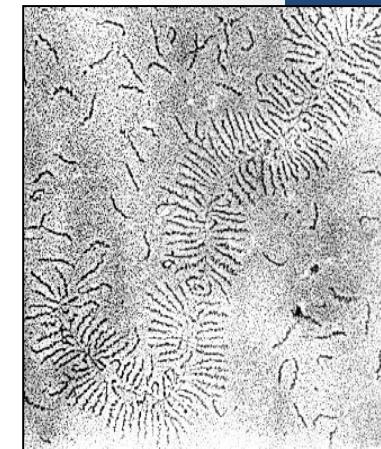
DEKORIN
(MW ~ 40,000)



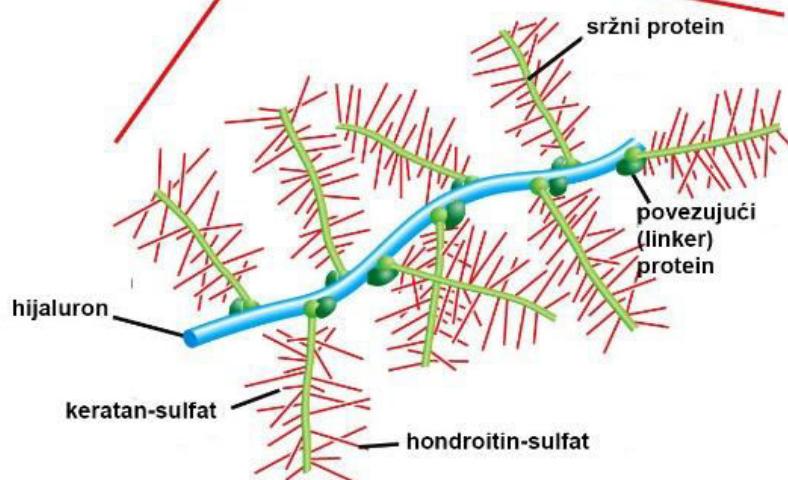
AGREKAN
(MW ~ 3×10^6)



osnovna
struktura



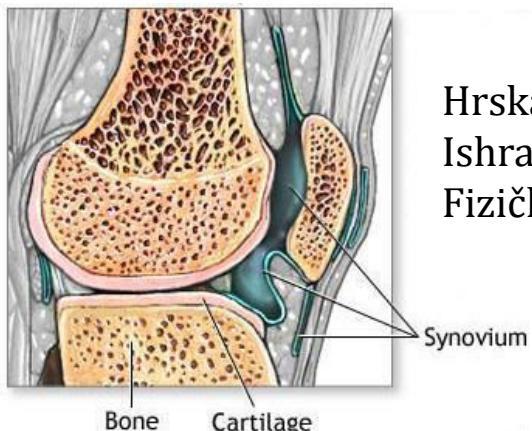
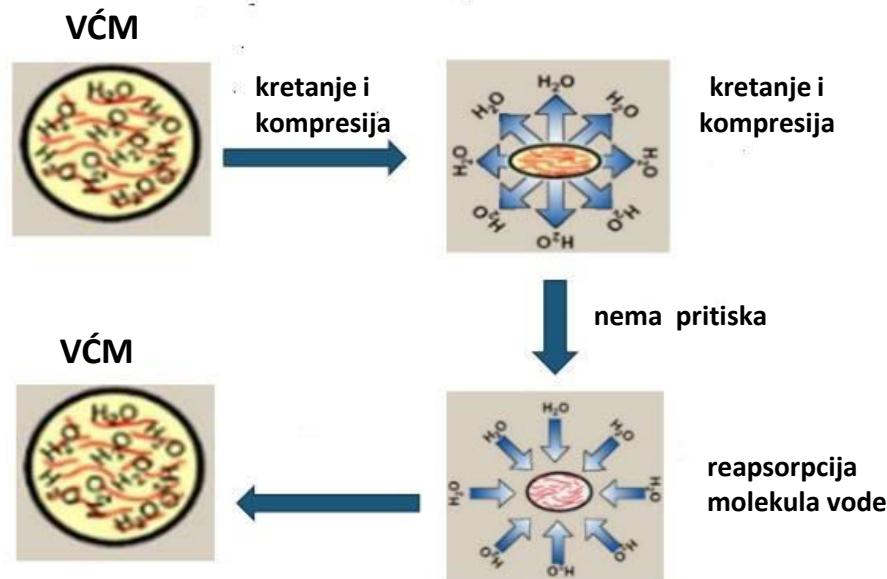
μm AGREKANSKI KOMPLEKS



- Strukturana komponenta
- uloga selektivnog filtera
- > 30 vrsta kod sisara

Prisutni u dva oblika: integralni proteini membrane (sindekan) i kao omponenta VĆM (agrekan)

Značaj matriksnih molekula posebno hijaluronske kiseline u razmeni hranljivih materija

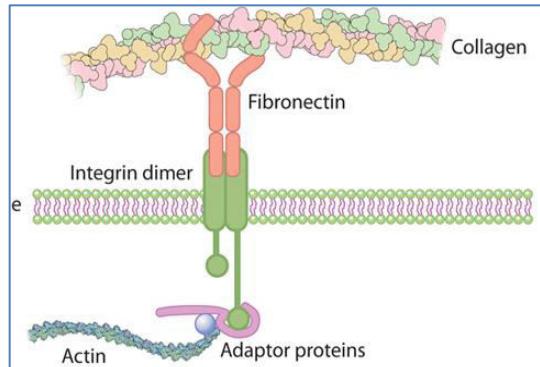


Hrskavičavo tkivo – avaskularno
Ishrana i razmena metabolita
Fizička aktivnost i kretanje

• ADHEZIVNI GLIKOPROTEINI

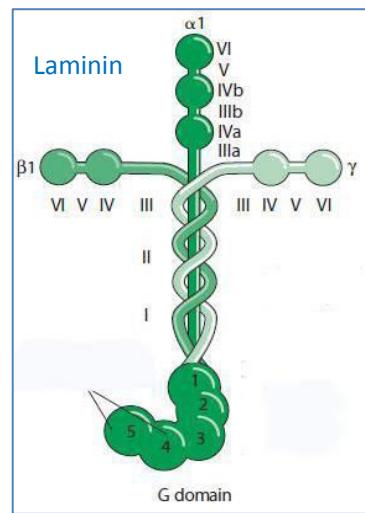
Matriksni adhezivni proteini

- **FIBRONEKTIN (tkiva i krv)**
- **LAMININ (bazalna lamina)**



- FIBRONEKTIN - dimer
- Mesta za vezivanje kolagena, heparina i fibrina u krvi
- Uloga u formiranju oblika ćelije i u kretanju
- Kancer

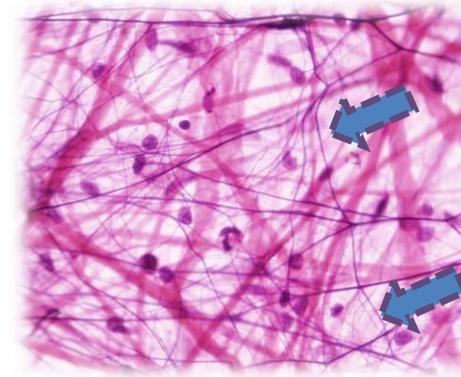
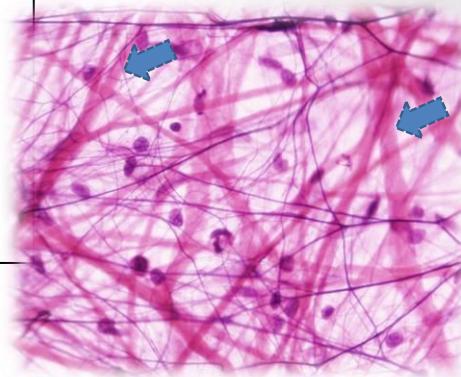
- Obe grupe adhezivnih glikoproteina poseduju vezujuća mesta za komponente **VĆM** (kolagen, proteoglikane i drugo), kao i za **receptore** ćelijske membrane.
- Zato brojni domeni za vezivanje
- Membranski receptori – preteini **INTEGRINI**



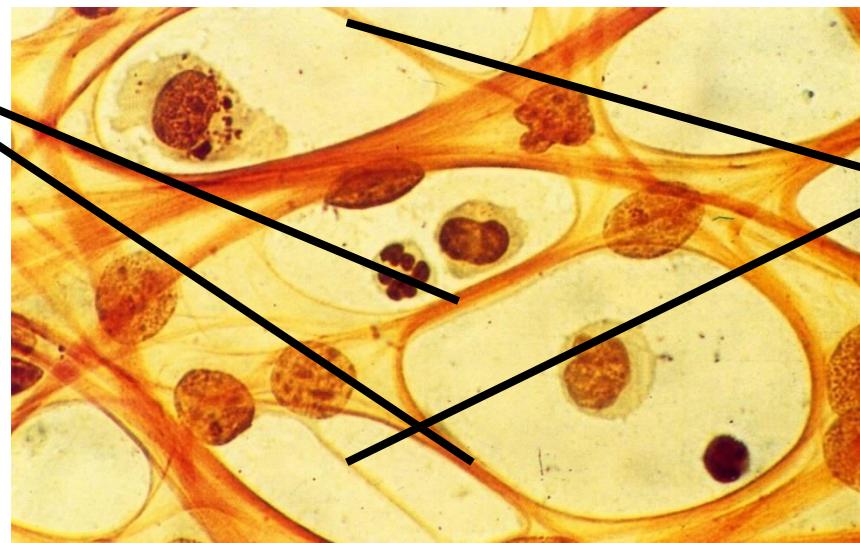
- LAMININI – tri polipepititna lanca
- Osnovna komponenta basalne lamine
- Mesta za vezivanje kolagena, heparina i lamininskih receptora
- Uloga u formiranju oblika ćelije ćelijskoj adheziji

•VLAKNA

- KOLAGENA (kolagen)**
- RETIKULARNA (kolagen)**
- ELASTIČNA (elastin i fibrilin)**

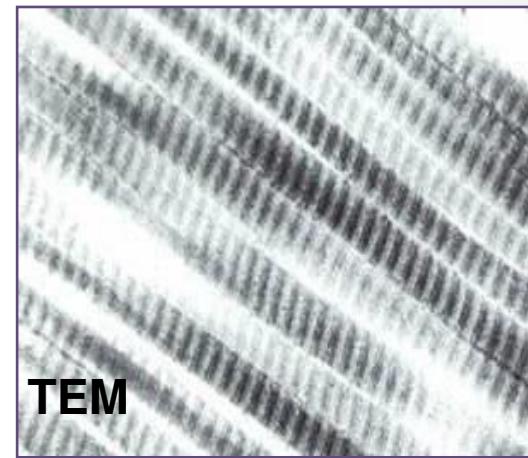
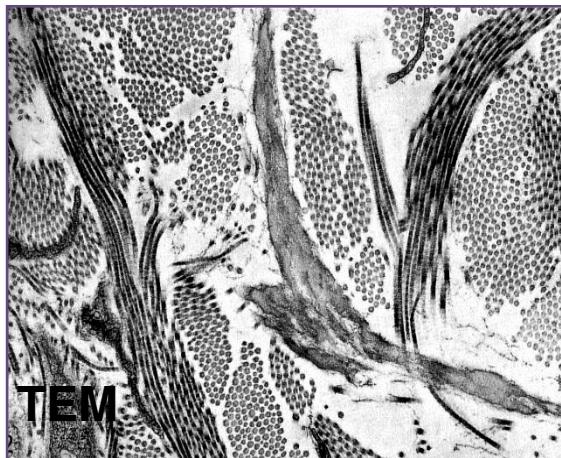
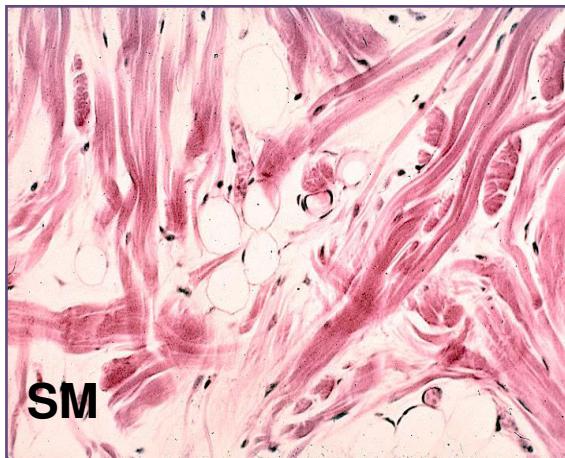


kolagena
vlakna



elastična
vlakna

KOLAGENI FIBRILI I KOLAGENA VLAKNA

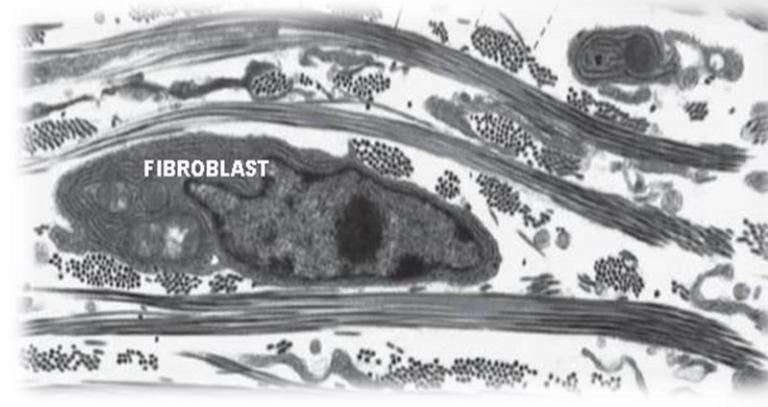
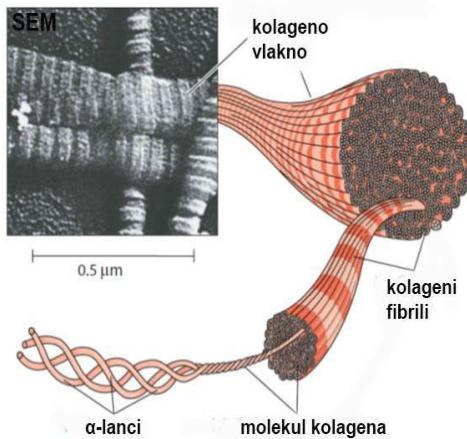


Porodica kolagena sadrži **~20** tipova kolagenih molekula koji se mogu svrstati u 3 grupe:

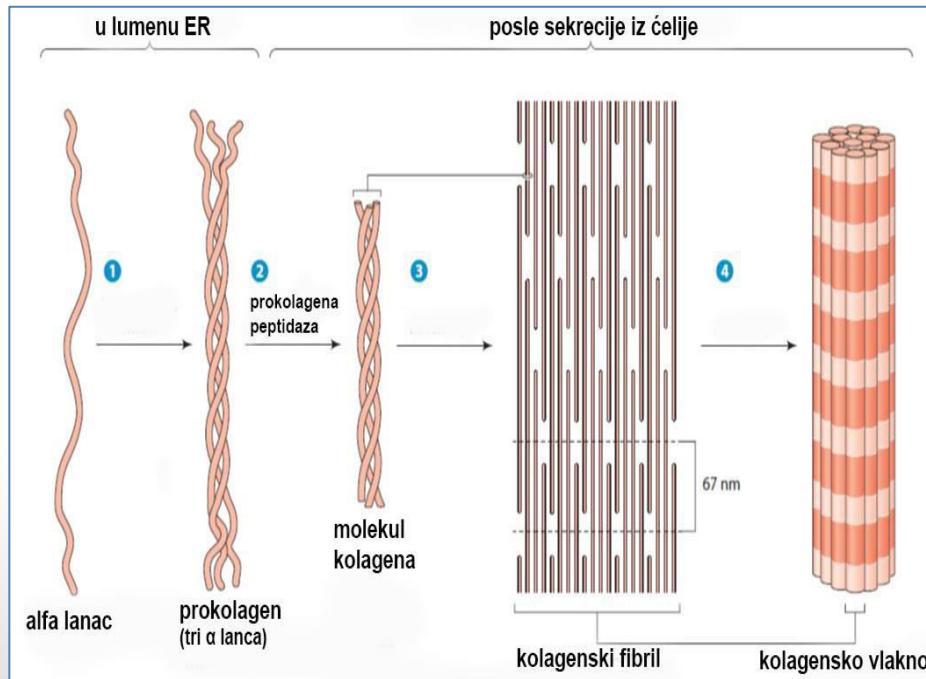
1. kolageni koji formiraju fibrile (I, II, III, V i XI)
2. kolageni pridruženi fibrilima (IX i XII)
3. kolageni koji formiraju mrežu (IV i VII)

Za sve je zajedničko udruživanje 3 molekula kolagena u heliks i neuobičajene AK – hidroksilizin i hidroksiprolin, bogati prolinom i glicinom

KOLAGEN

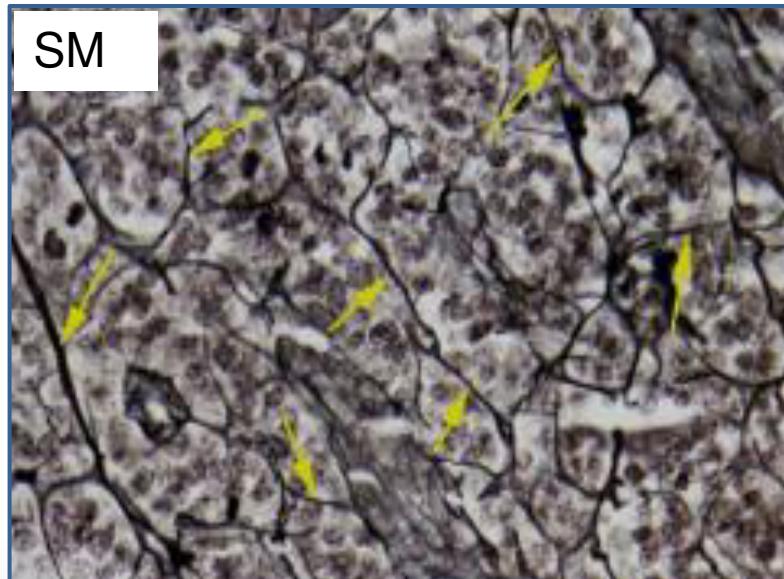


- najzastupljeniji protein kičmenjaka
- zaduženi za čvrstinu (9kg/vlakno dijametra 1mm)
- sinteza na nivou grER – prokollagen
- pakovanje molekula u kolageni fibril
- kolageno vlakno - debljina - SM

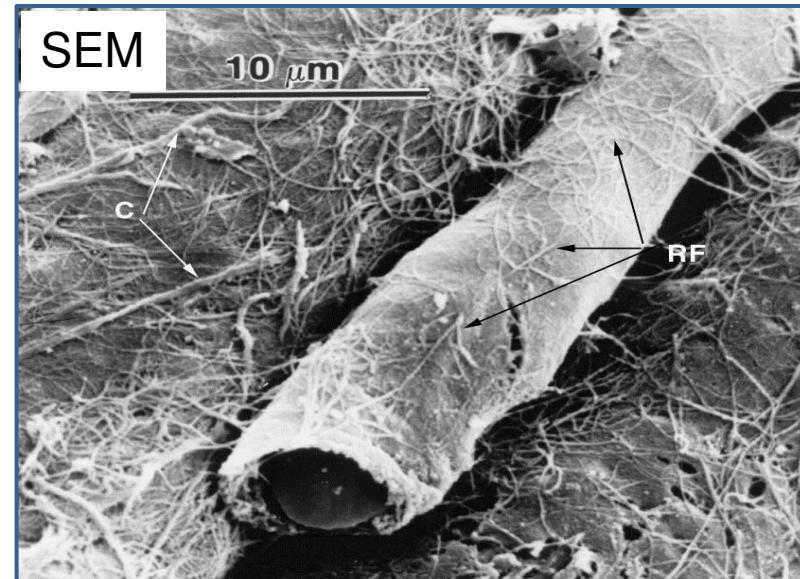


RETIKULARNA VLAKNA

- Građena od kolagena tipa III
- Velika količina ugljenohidratnih grupa
- Tanka vlakna koja grade mrežu
- Nisu vidljiva na nivou SM kada se oboje rutinskim histološkim bojama
- Metoda impregnacije srebrom – ARGIFILNA VLAKNA
- U organima koji podležu promeni zapremine i embrionalnim tkivima
- Indikator „zrelosti“ tkiva
- Sinteza: fibroblasti, retikularne ćelije, ...



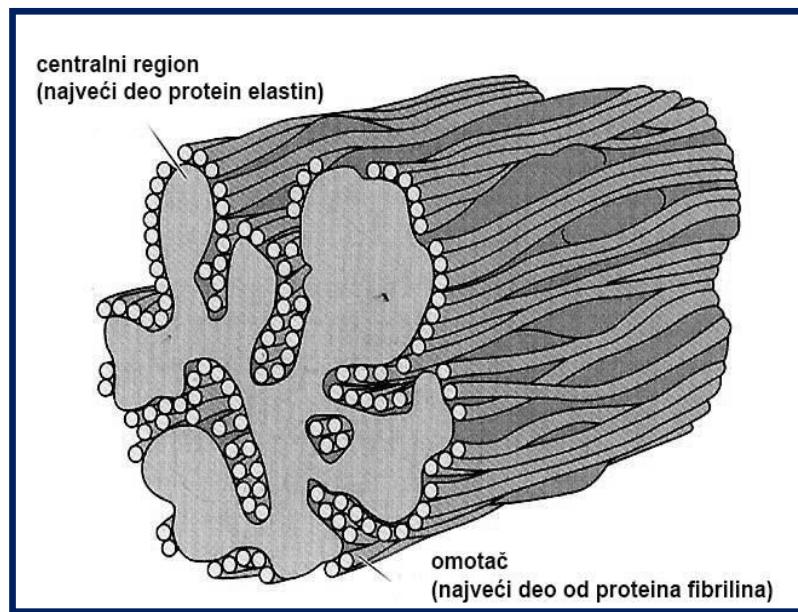
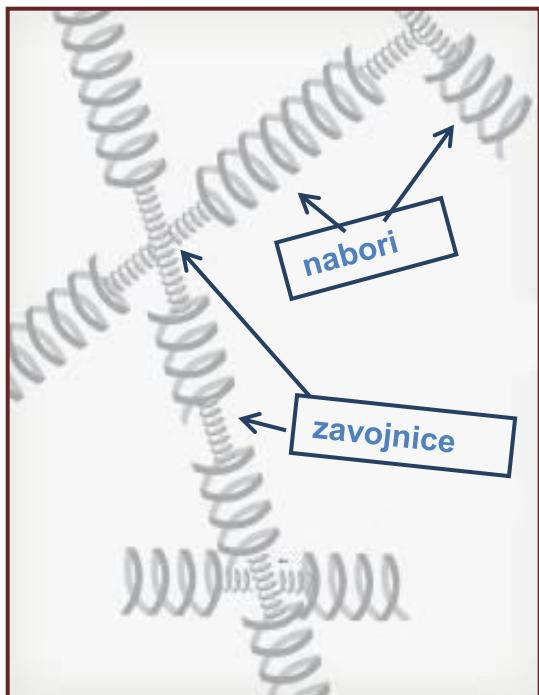
Retikularna vlakna u limfnom čvoru



Retikularna vlakna oko krvnog suda

ELASTIČNA VLAKNA

- Tanka su, granaju se i anastomoziraju formirajući mrežu
- Obezbeđuju elastičnost
- Izgrađena su od elastina i fibrilina
- Elastin može da obrazuje i elastične lamele (u elastičnim arterijama)



Centralni amorfni region okružen omotačem od mikrofibrila koji su od proteina fibrilina

Molekul elastina

- centralni naborani region
- periferni zavojičasti regioni

Ćelije
vCM

Matriksni molekuli

GAG
Proteoglikani
Adhezivni glikoproteini



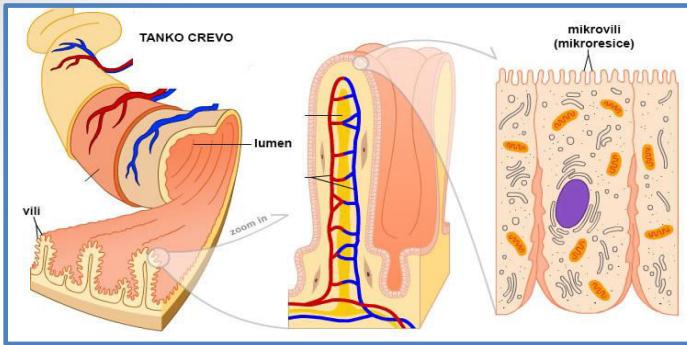
VEZE ĆELIJE SA VANĆELIJSKIM Matriksom

STRUKTURNO UOBLIČENE

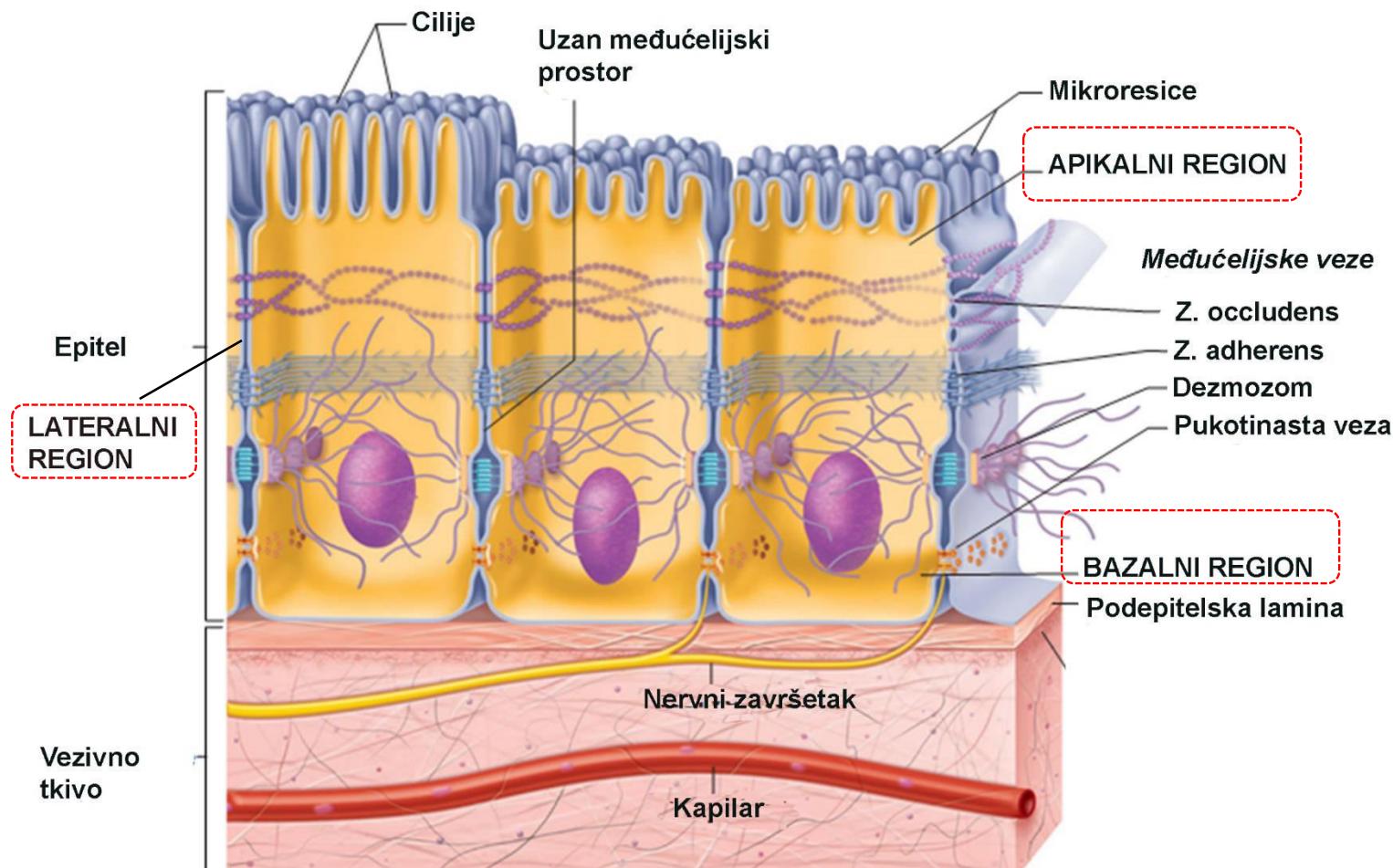
- Vidljive pod mikroskopom

STRUKTURNO NEUOBLIČENE

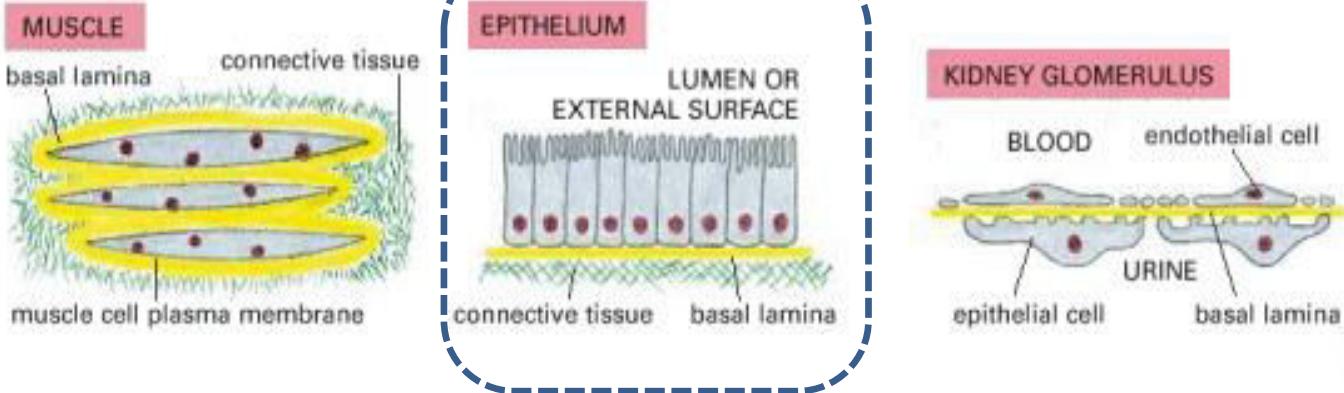
- Nevidljive pod mikroskopom



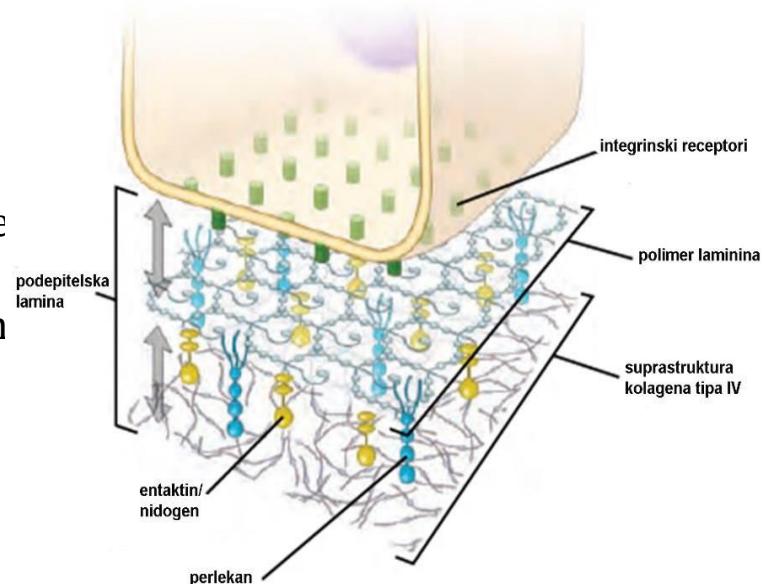
- Epitel creva
- Jednoslojni cilindrični epitel
- POLARIZOVANOST
- Podepitelska (bazalna) lamina



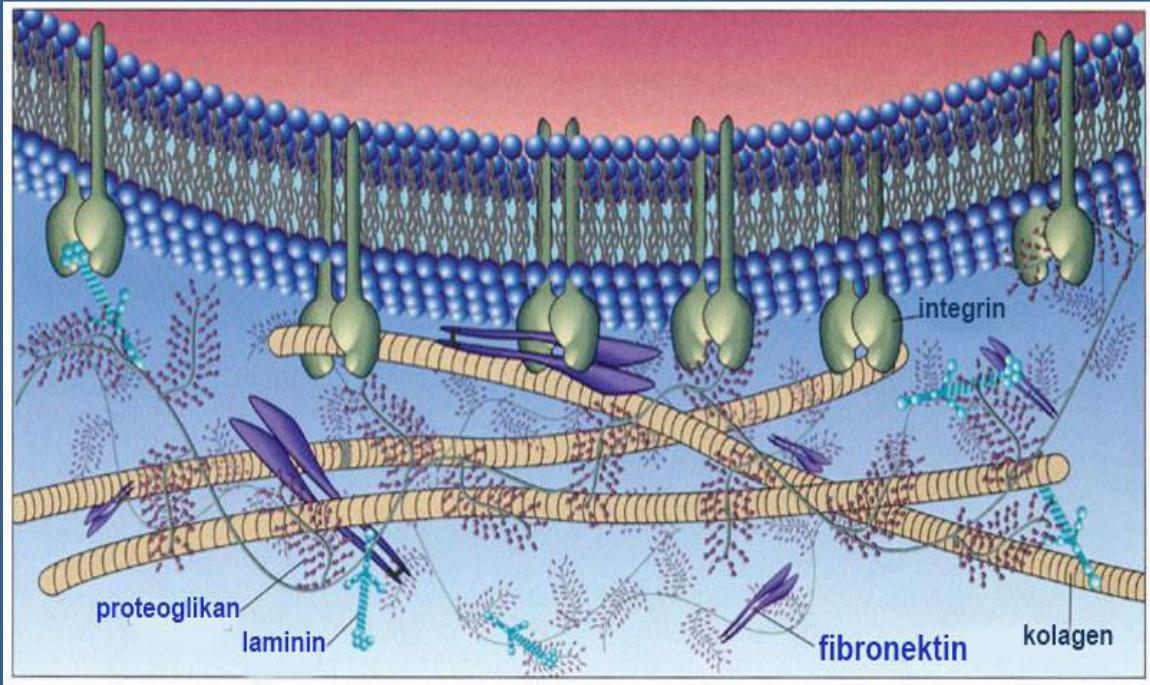
Podepitelska lamina



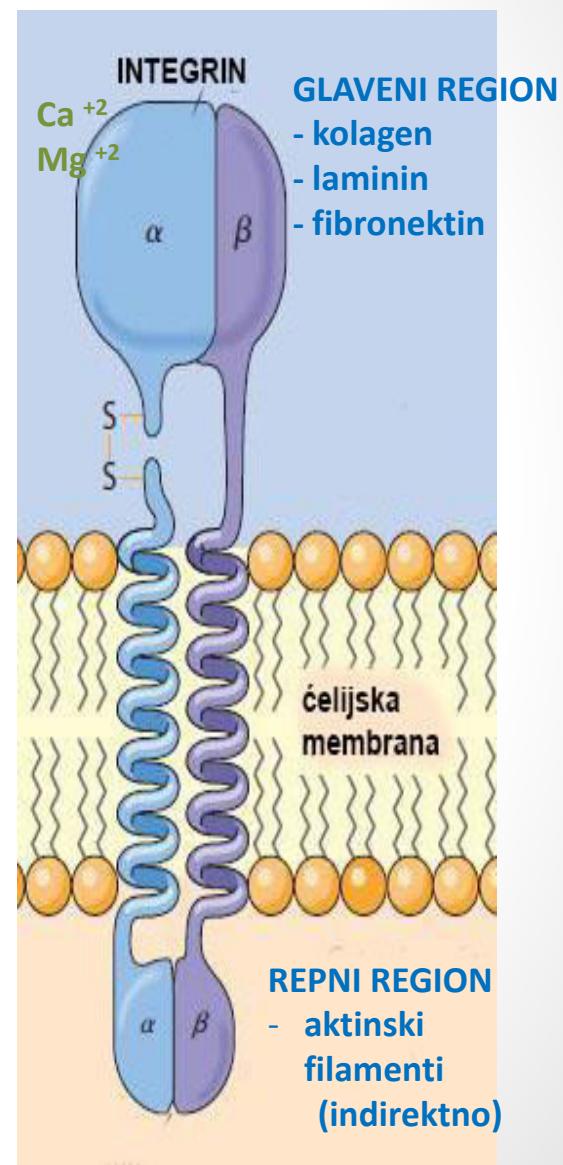
- Vanćelijski matriks epitelnih tkiva – ispod bazalnog regiona epitelnih ćelija – **podepitelska (bazalna) lamina**
- Neepitelske, nepokretne uglavnom ćelije – **lamina**
- Strukturalna podrška i barijera**
- Na nivou SM - tanak sloj između epitela i vezivnog tkiva
- Na nivou TEM – tanak sloj elektron-gustog matriksnog materijala, debljine 40-60 nm
- Sastav podepitelske lamine:
 - Matriksni fibrili – kolagen tipa IV (najzastupljeniji)
 - Laminini – glikoproteini koji se vezuju za integrinske receptore bazalnog regiona epitelnih ćelija
 - mali, sulfonovani glikoproteini koji povezuju laminin sa mrežom kolagena IV
 - Proteoglikani – perlekan (najčešći), vezuje vodu i reguliše transport jona kroz podepitelsku laminu



Strukturno neuobličene veze bazalnog regiona enterocita i VCM (bazalna lamina)

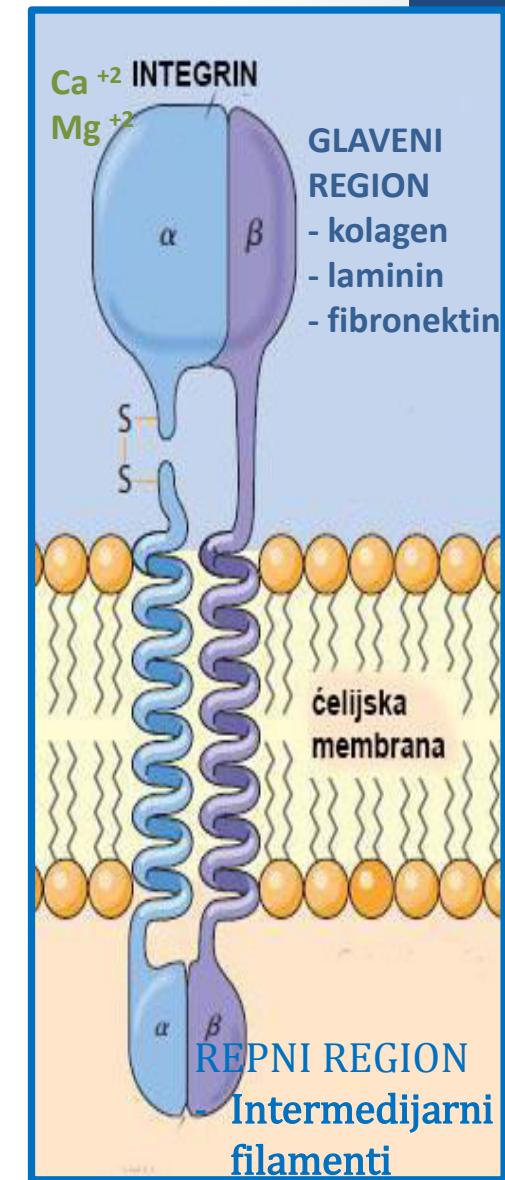
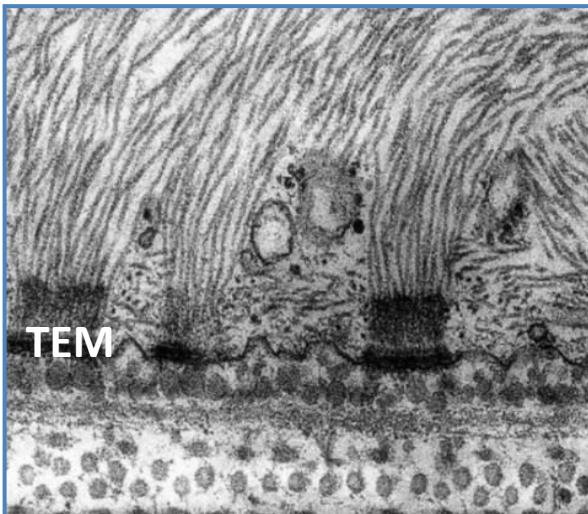
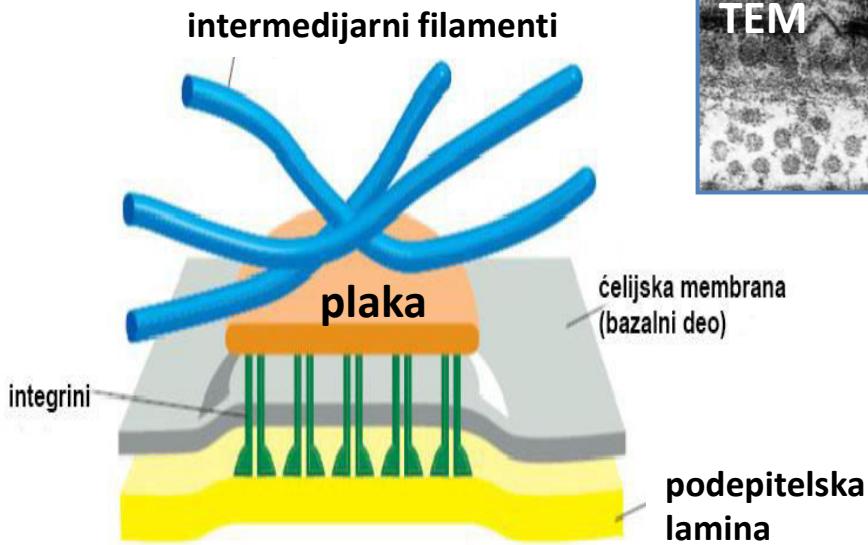


- Veze na nivou molekula
- Integralni proteini INTEGRINI (integracija u sredinu)
- Veliki broj tipova, za sve je zajedničko - 2 subjedinice, na svakoj se razlikuje glaveni, vratni i repni region
- Glaveni region – kolagen, laminin i fibronektin
- Repni region – aktinski filamenti



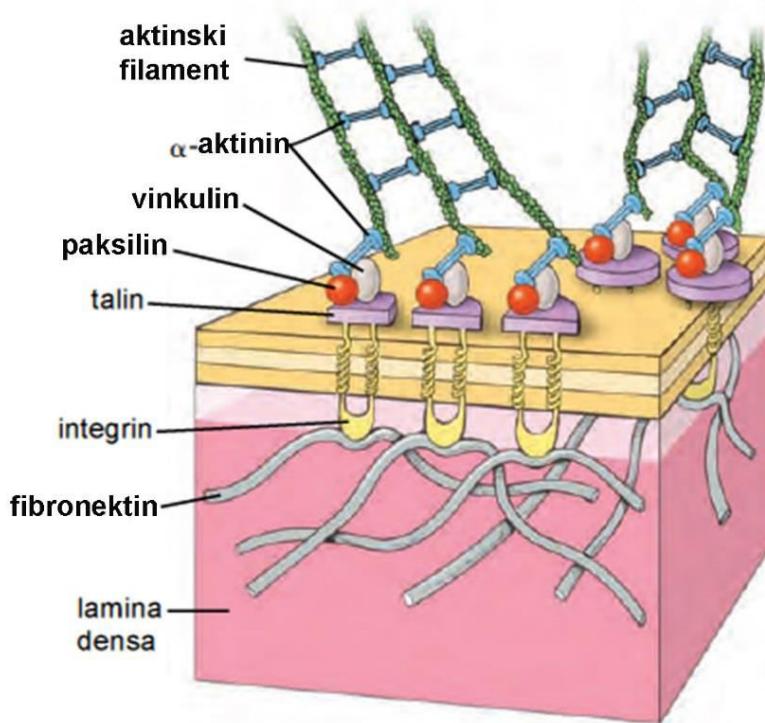
Struktурно uobličene veze bazalnog regiona enterocita i podepitelske lamine

Hemidezmozomi



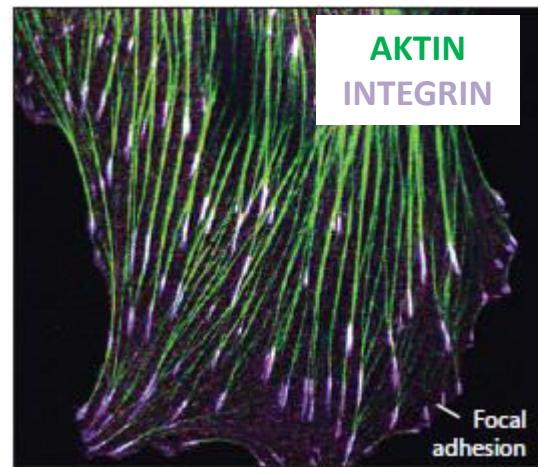
Integrini se sa jedne strane povezuju sa gusto organizovanim, submembranski lokalizovanim proteinima koji formiraju **plaku** (proteini plakini). U plaku uranjaju intermedijarni filamenti.

Strukturno uobličene veze fibroblasta i drugih pokretnih ćelija i VĆM

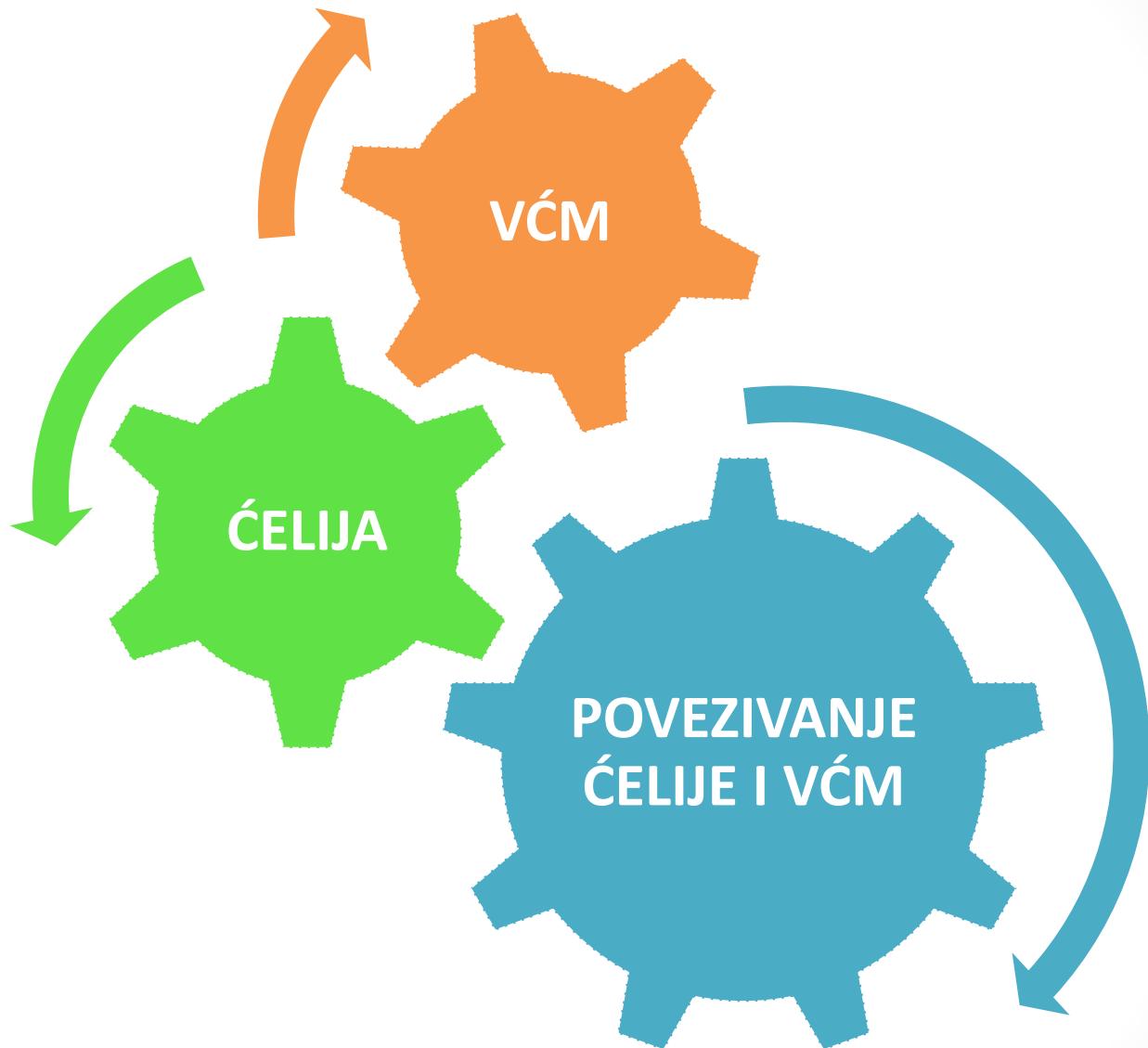


Fokalne adhezije

- Ukoliko se veći broj integrina u vidu klastera vezuje za komponente VĆM kod fibroblasta i drugih pokretnih ćelija – fokalna adhezija



- Dinamične veze – važne u migraciji ćelija
- Detekcija i prenos signala iz VĆM u unutrašnjost ćelije - mehanosenzitivnost



VEZE IZMEĐU ĆELIJA

STRUKTURA

STRUKTURNO UOBLIČENE

- Vidljive pod mikroskopom

STRUKTURNO NEUOBLIČENE

- Nevidljive pod mikroskopom

FUNKCIJA

ADHEZIJE (*adherens*)

KOMUNIKACIJE (*comunicans*)

Funkcionalna klasifikacija morfološki uobličenih ćelijskih spojeva

- **A. Okluzivni spojevi**

čvrsti spoj (*zonula occludens*)

- **B. Ukotvljujući spojevi ćelije sa susednom ćelijom**

adherens veze (*zonula, macula, fascia*)

- **C. Ukotvljujući spojevi ćelije sa vanćelijskim matriksom**

fokalna adhezija

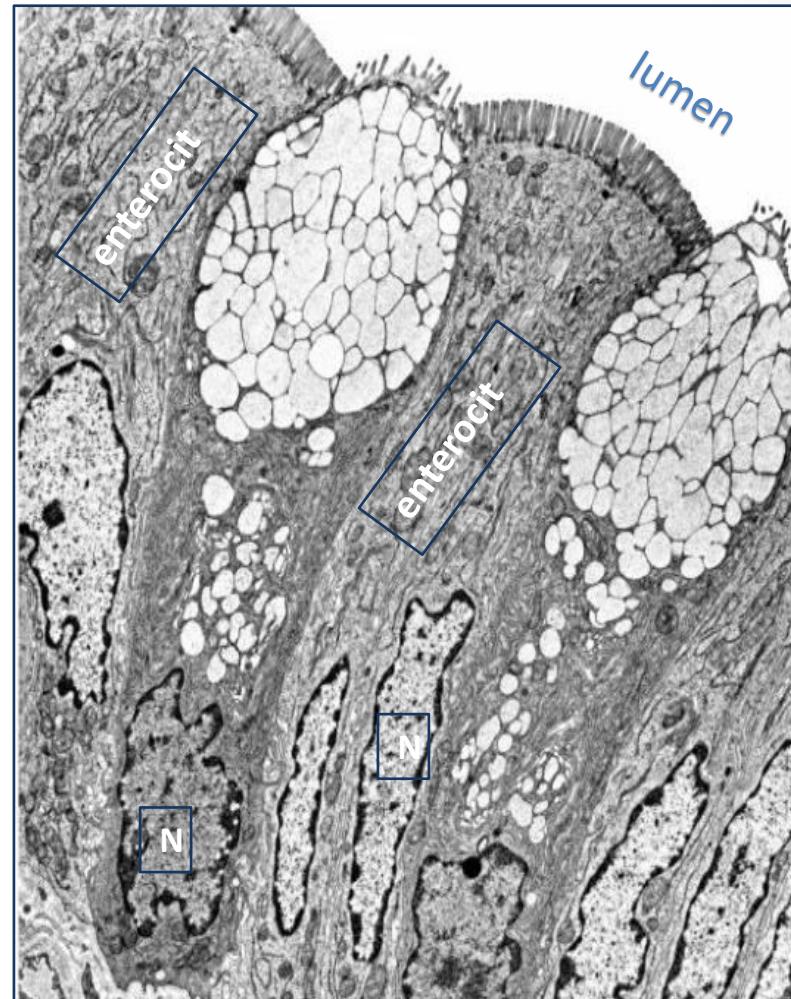
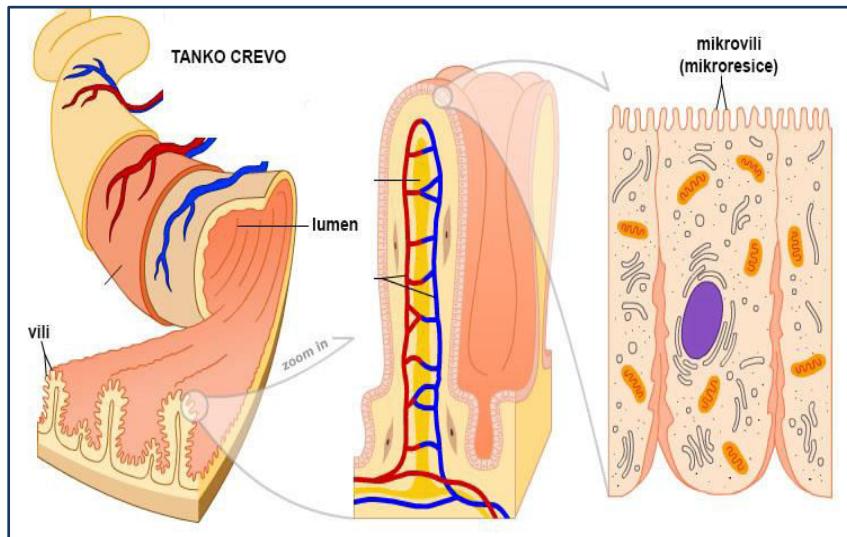
hemidezmozom

- **D. Komunikacijski spojevi**

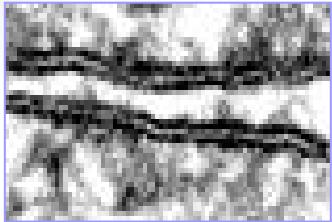
pukotinasti spojevi

hemijska sinapsa

VEZE IZMEĐU ĆELIJA - enterociti



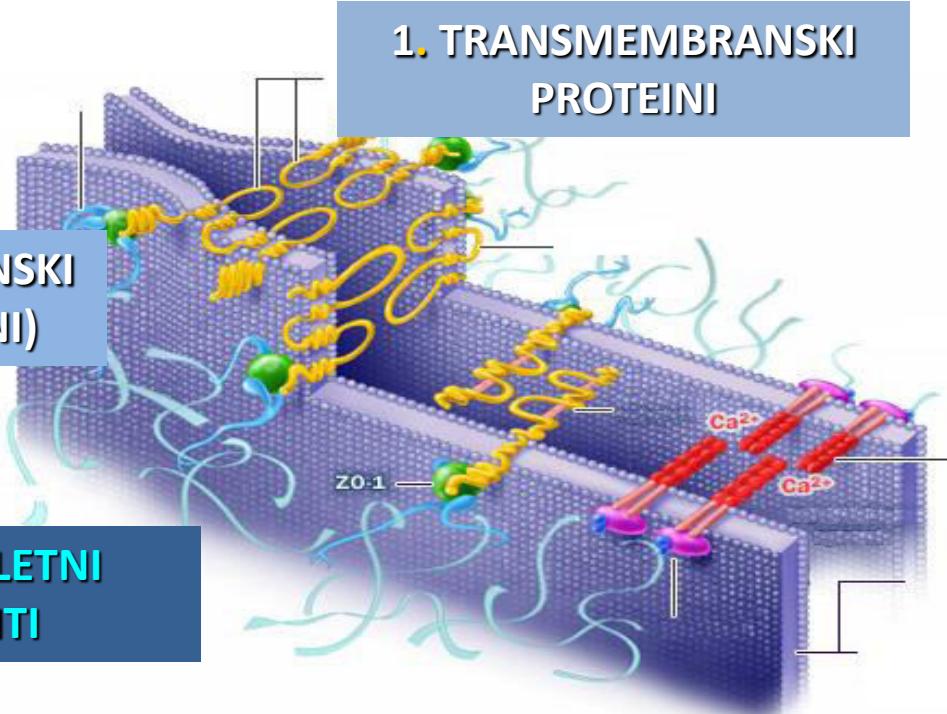
KOMPONENTE MEĐUČELIJSKIH VEZA



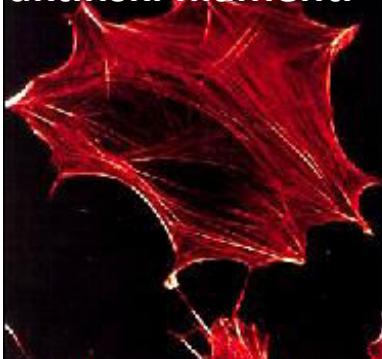
1. TRANSMEMBRANSKI PROTEINI

2. SUBMEMBRANSKI PROTEINI (PLAKINI)

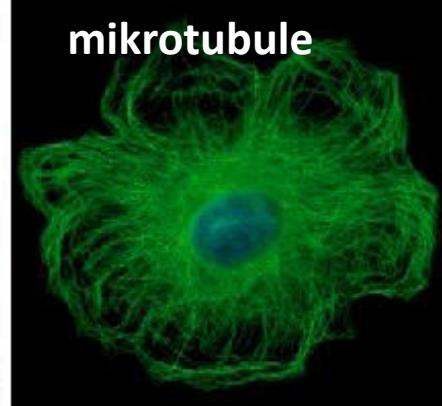
3. CITOSENKELENTNI ELEMENTI



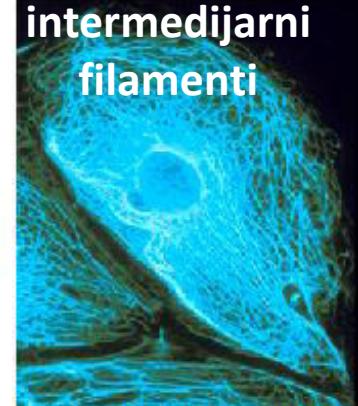
aktinski filamenti



mikrotubule



intermedijarni filamenti

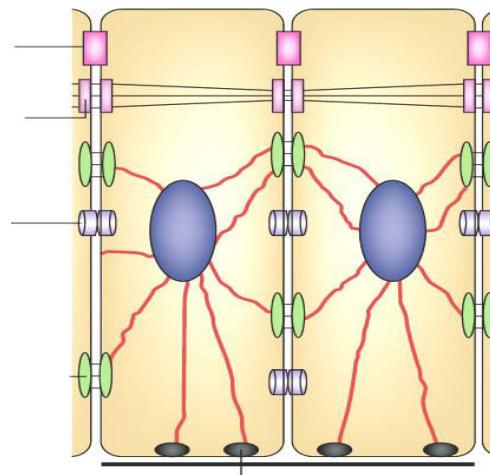


**A) Morfologija veze - 1. pozicija veze
- 2. trodimenziono
prostiranje**

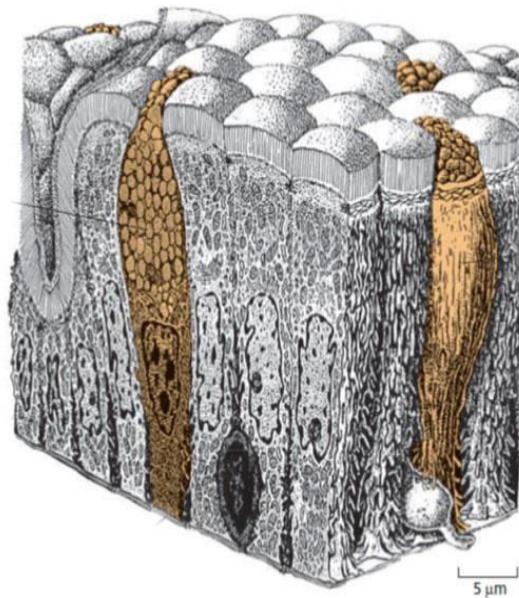


**B) Citološki izgled - 1. membrane
- 2. međućelijskog prostora
- 3. submembranske citoplazme**

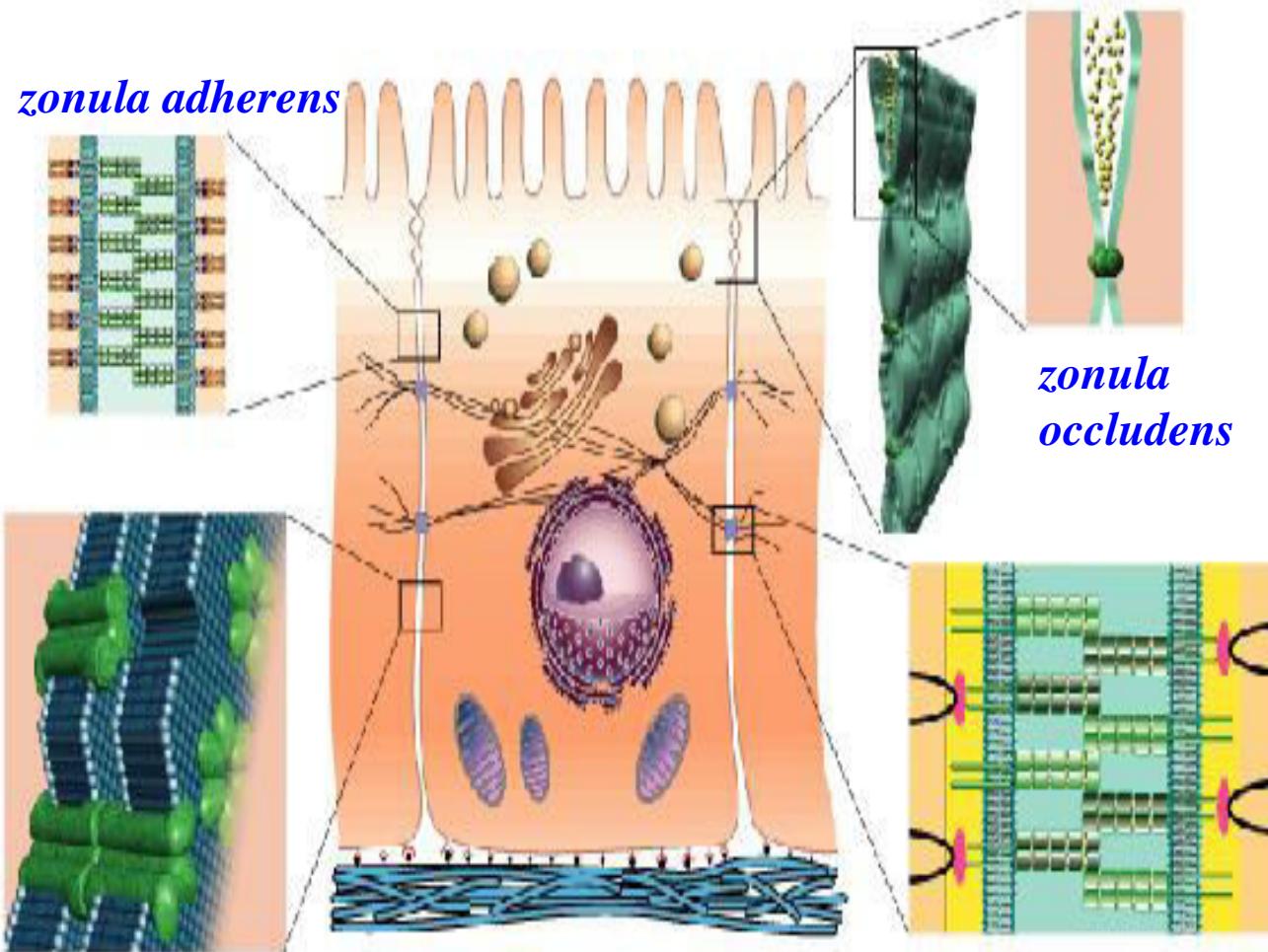
C) Molekularni model



ADHEZIVNE VEZE



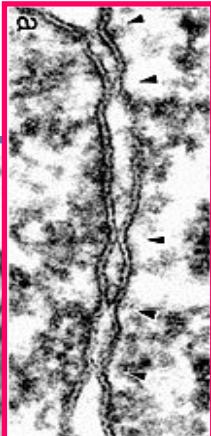
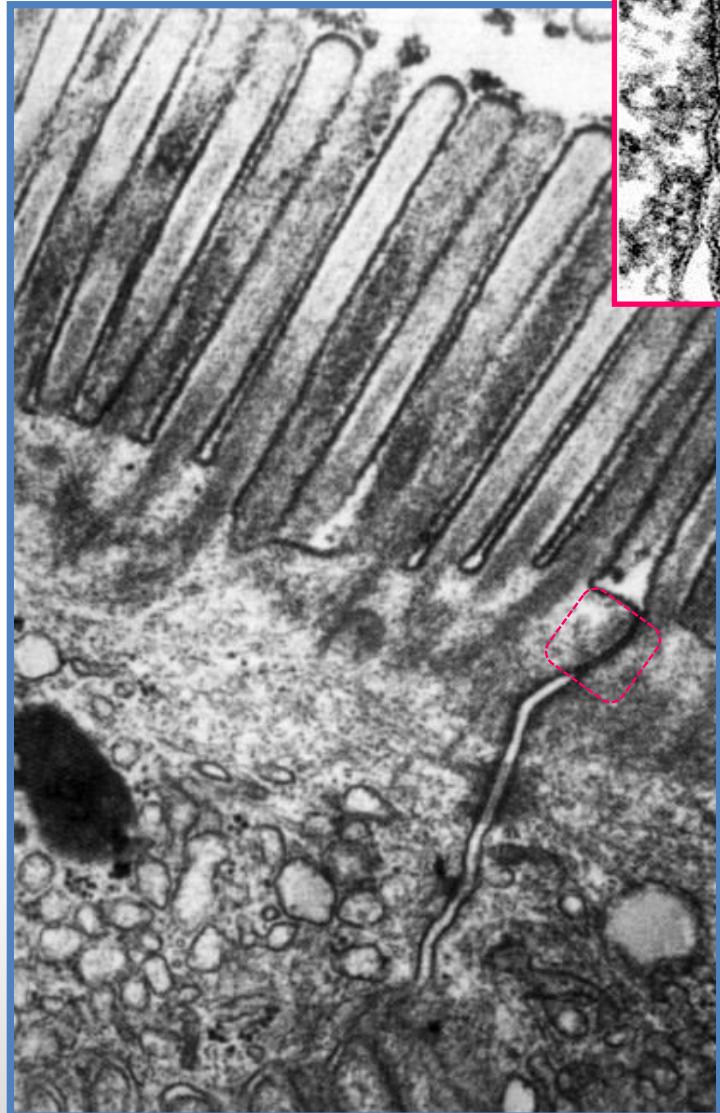
-zonula occludens
-zonula adherens
-macula adherens



pukotinasta veza

macula adherens
-dezmozom-

1. zonula occludens



1. TRANSMEMBRANSKI PROTEINI

-klaudini
-okludini

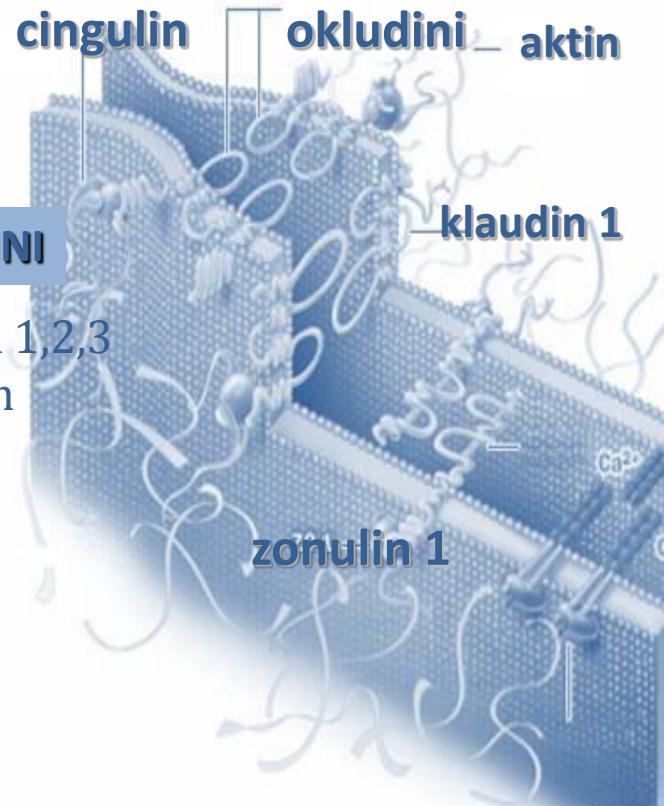
cingulin okludini – aktin

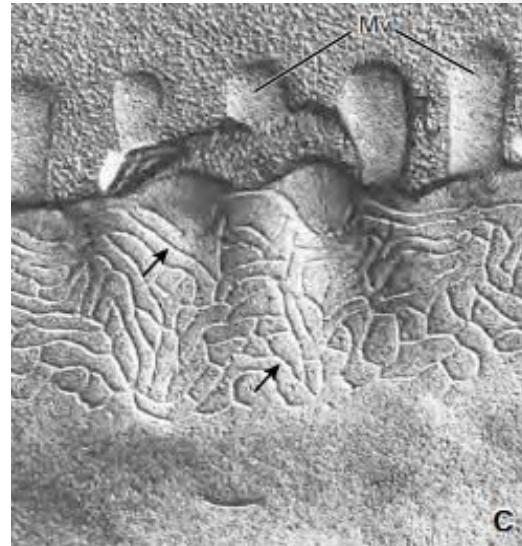
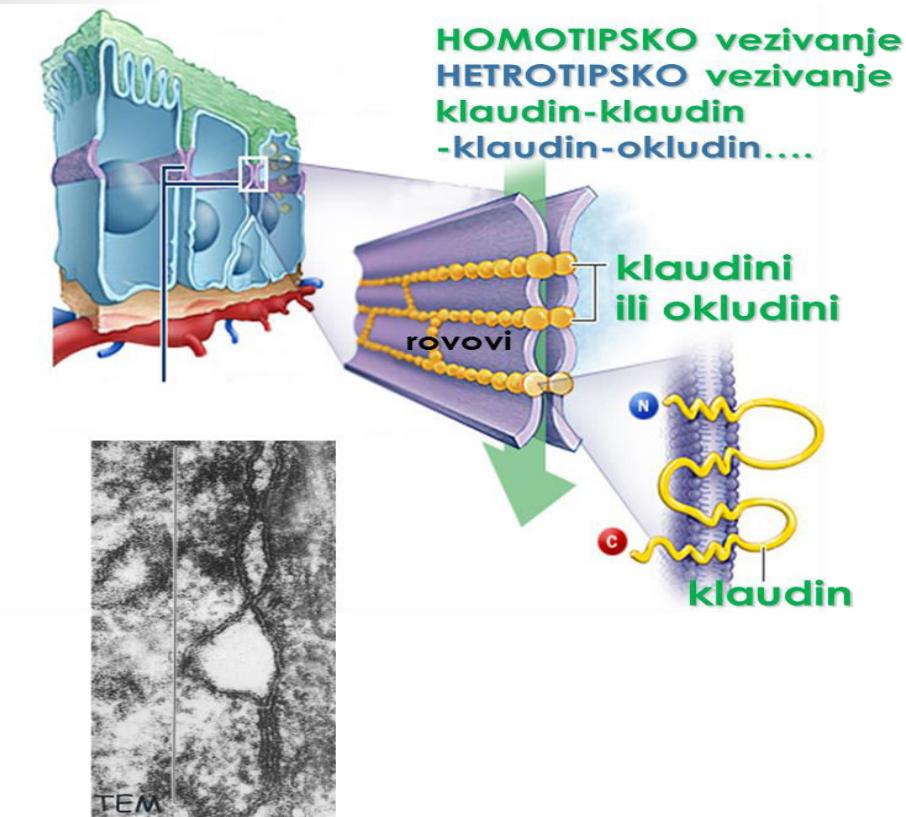
2. PLAKINI

-zonulin 1,2,3
-cingulin

3. CITOSKELETNI ELEMENTI

-aktinski filamenti

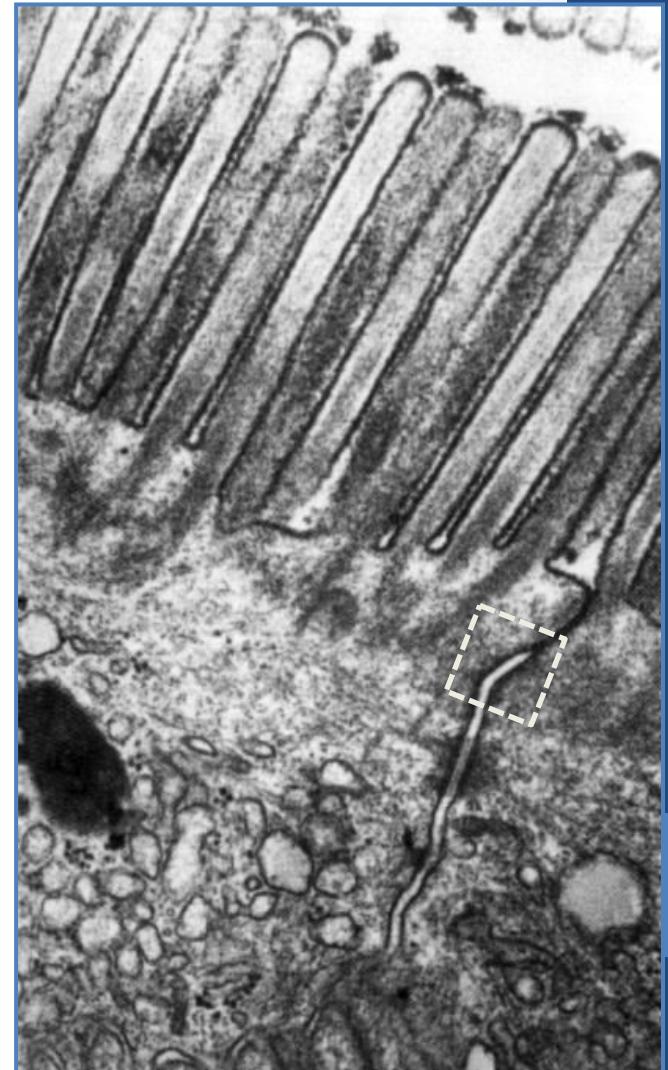
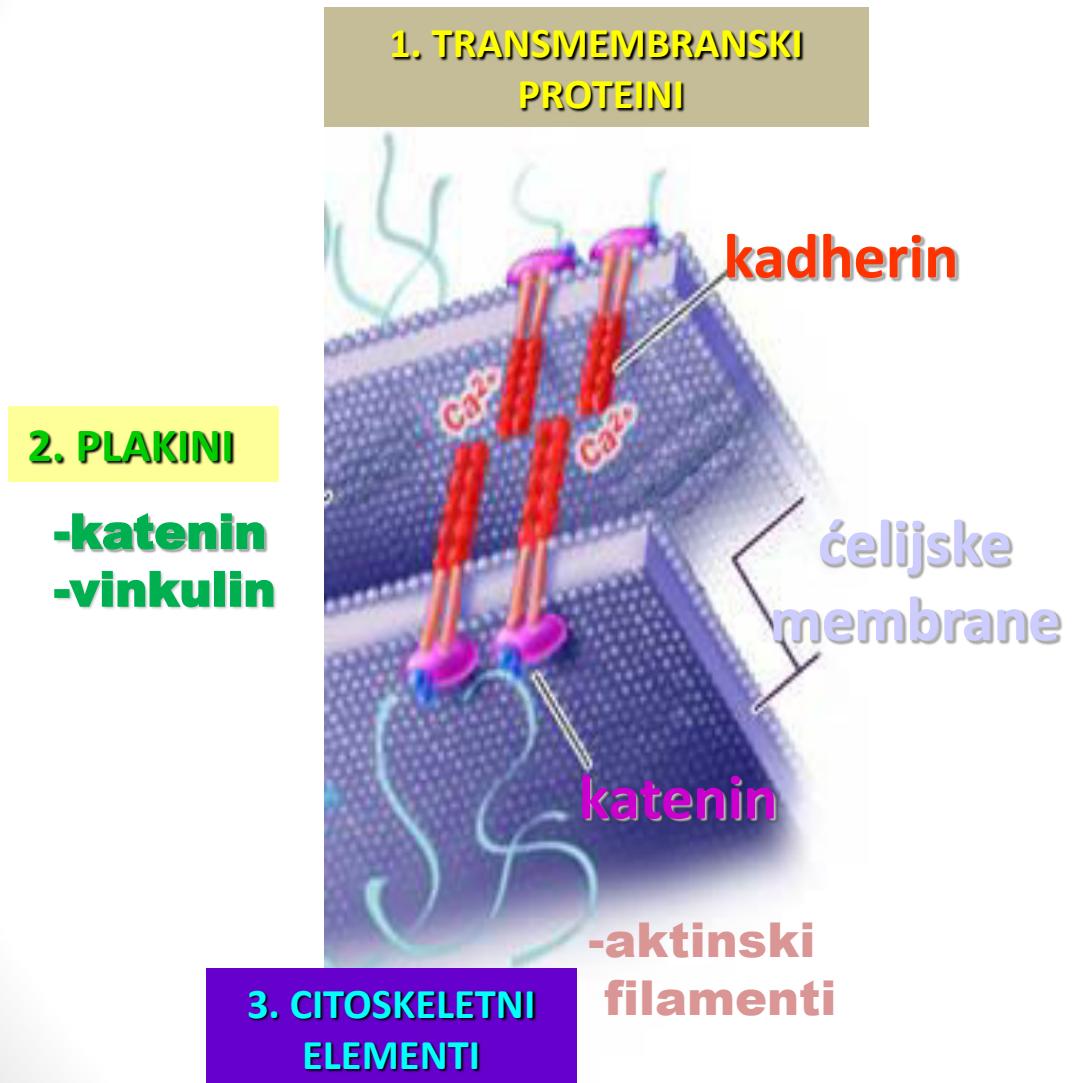




- Najbliže apikalnom regionu epitelne ćelije
- Lokalizovana mesta srastanja (okluzije) ćelijskih membrana susednih ćelija u vidu pojasa
- Selektivna barijera – paracelularni put transporta materija kroz epitel (voda, elektroliti, mali molekuli) – kroz vanćelijske kanale u okviru ZO
- Sprečava lateralnu difuziju proteina
- Različita kompleksnost i broj okluzionih mesta kod različitih epitela- veća brojnost, veća nepropusnost (npr. crevni i epitel bešike), manja brojnost, veća propustljivost (bubrežne tubule)

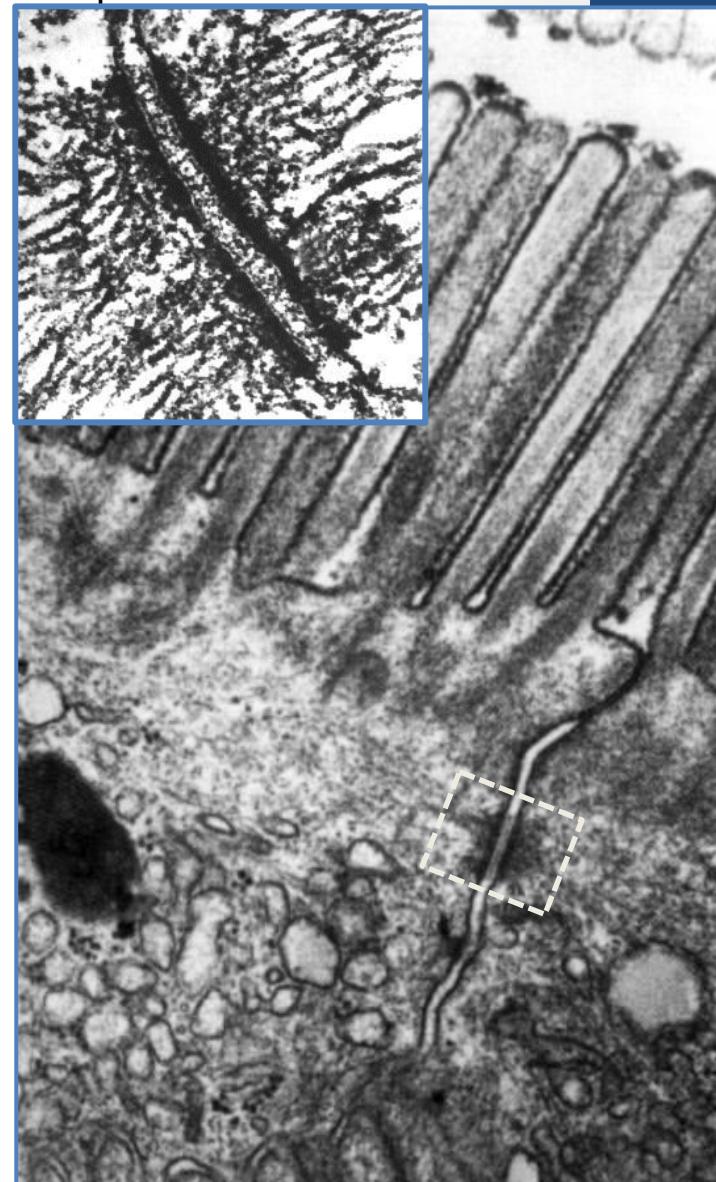
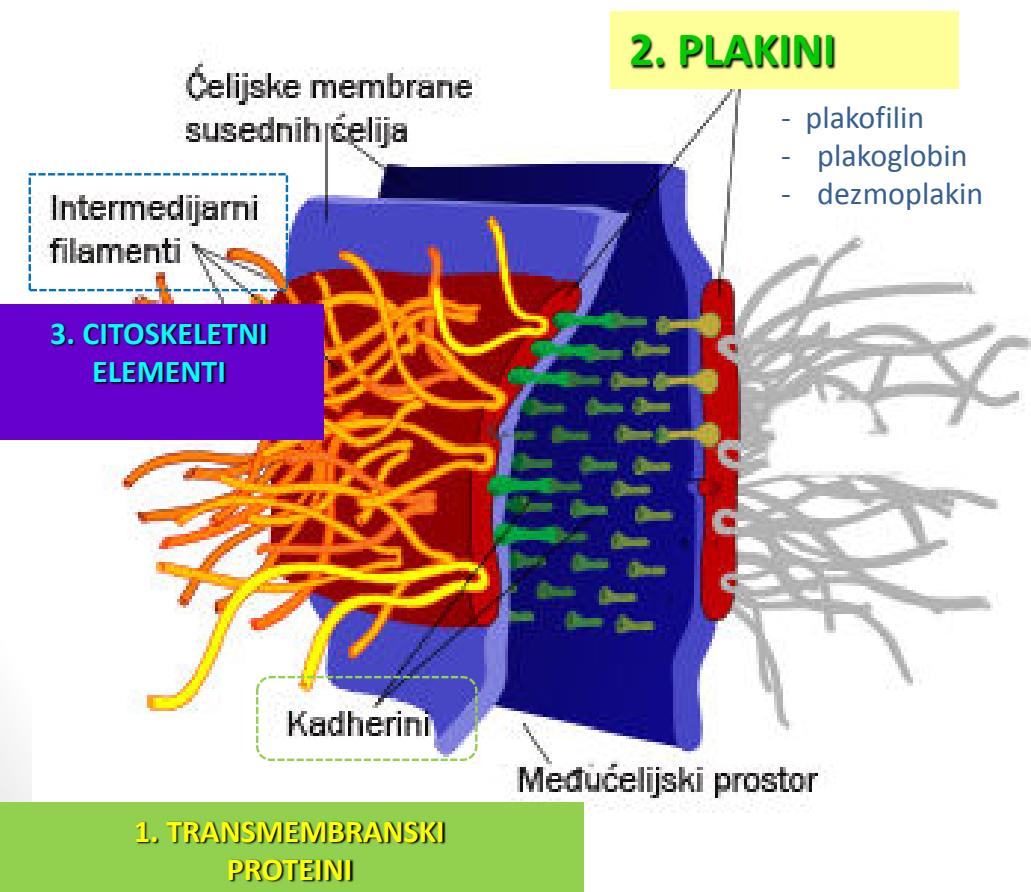
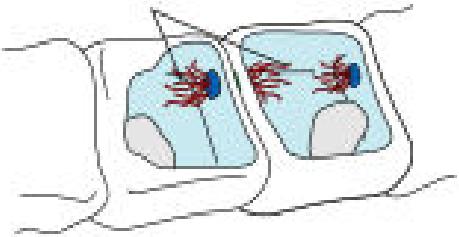
2. zonula adherens

- Adhezivna veza u vidu pojasa



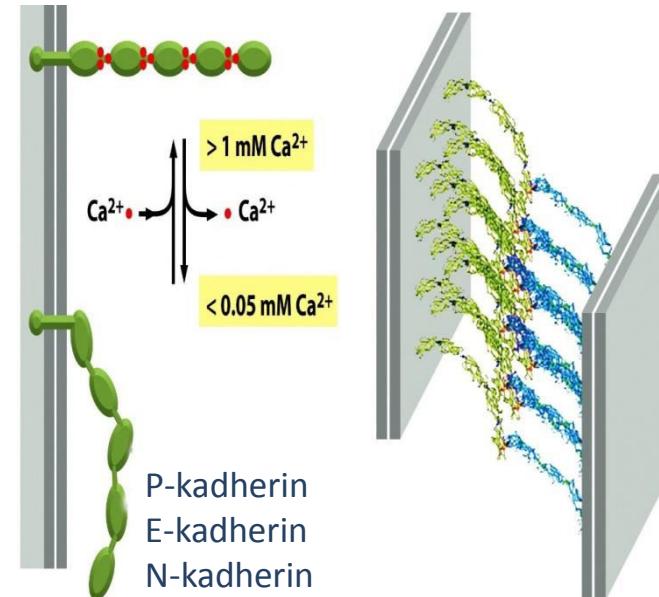
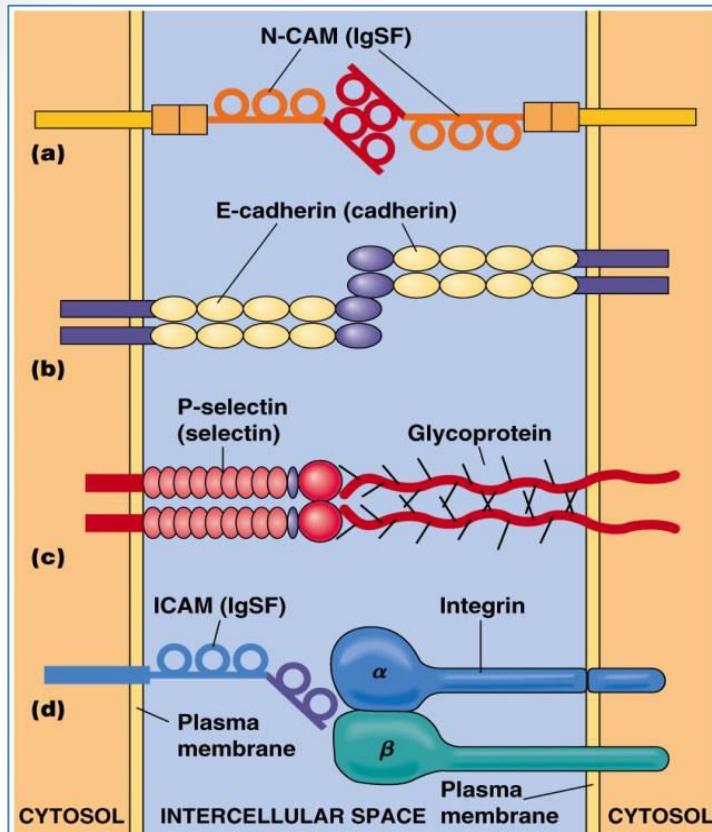
3. macula adherens -dezmozom-

- lokalizovana tačkasta adhezivna veza
- zadebljale membrane
- plake
- zig/zag struktura u međućelijskom prostoru



• ADHEZIVNI GLIKOPROTEINI

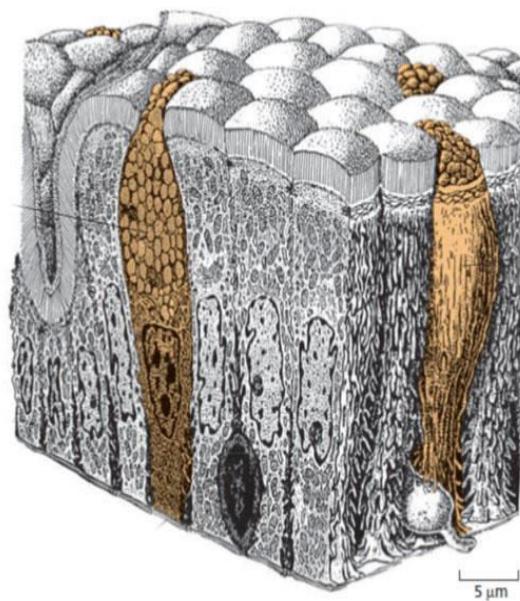
Transmembranski adhezivni proteini



Pored matriksih adhezivnih proteina (povezuju ćeliju sa VĆM) postoje i transmembranski adhezivni proteini (povezuju ćelije međusobno) i podeljeni su u nekoliko grupa.

Pored integrina, u ovu grupu ubrajamo kadherine, članove imunoglobulinske familije i selektine.

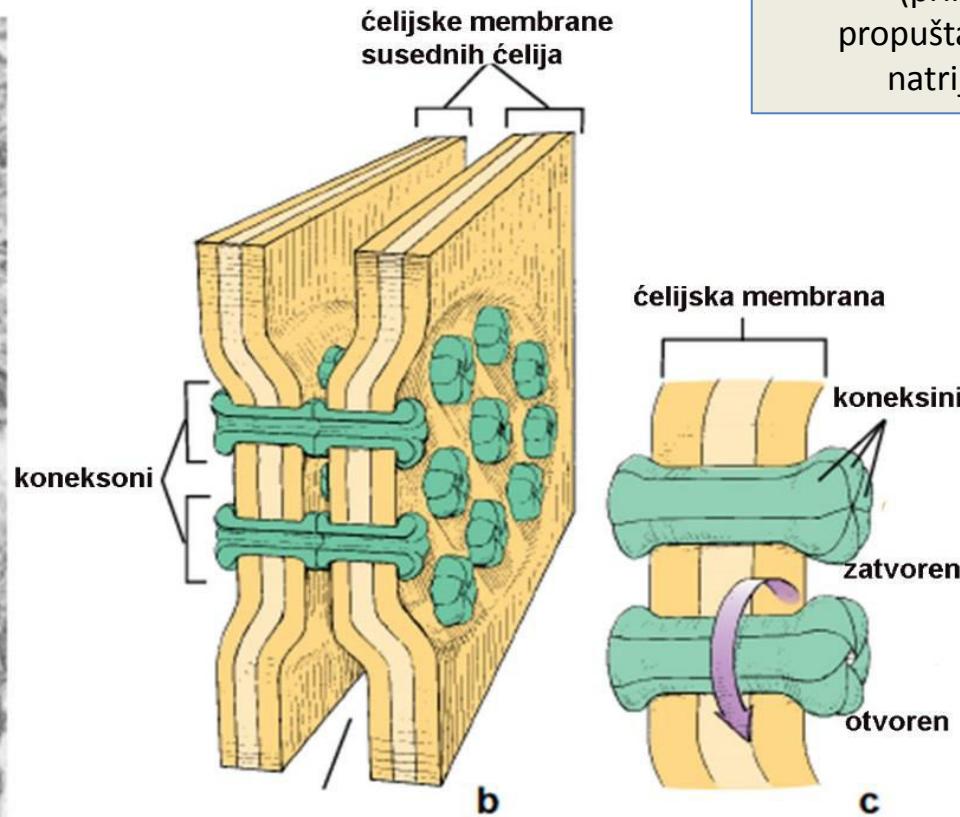
KOMUNIKACIJSKE VEZE



1. PUKOTINASTA VEZA

- međućelijski prostor sveden na pukotinu 2-4nm

- metabolička
- električna
(električne sinapse)
(primer: srce
propuštanje jona
natrijuma)

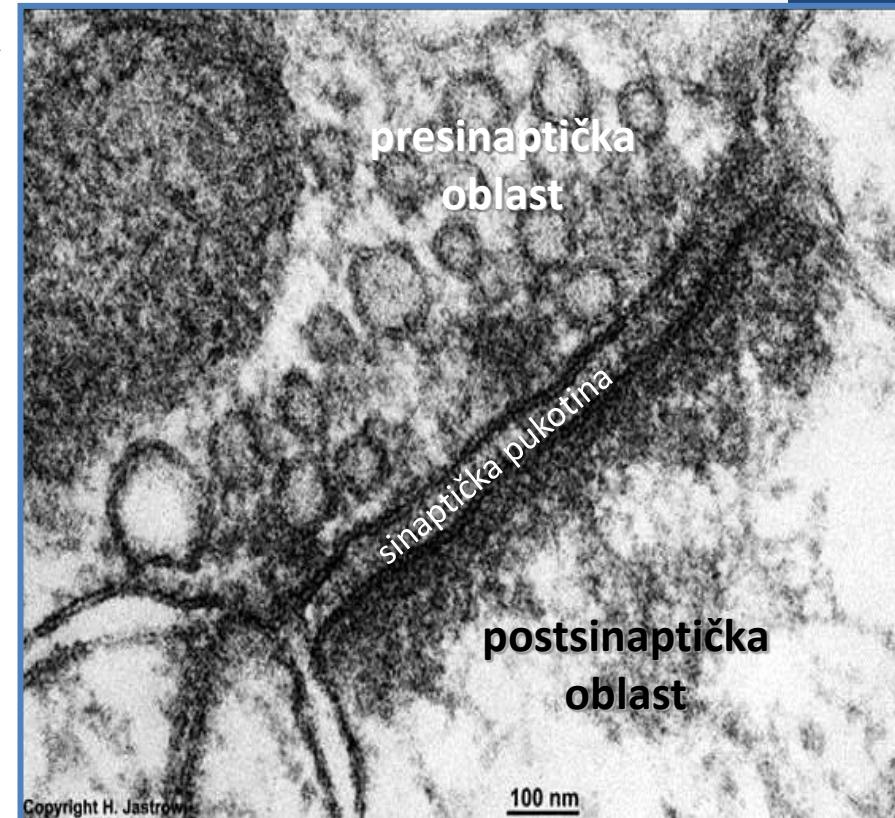
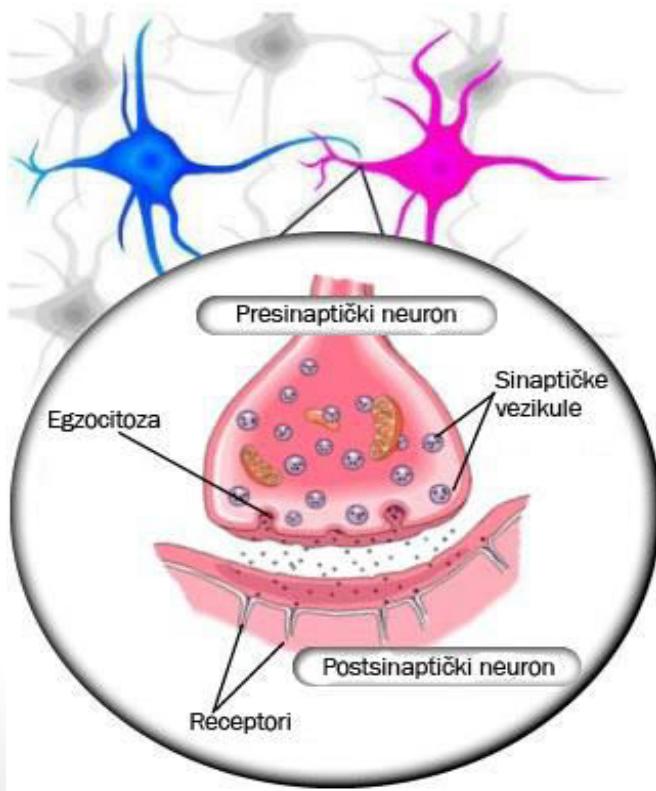


- Komunikacijska veza – za koordinisanu aktivnost susednih ćelija
- Transport jona i malih molekula
- Grupacije transmembranskih kanala građenih od 2 polukanala (koneksoni)
- Mogućnost otvaranja/zatvaranja

1. HEMIJSKA SINAPSA

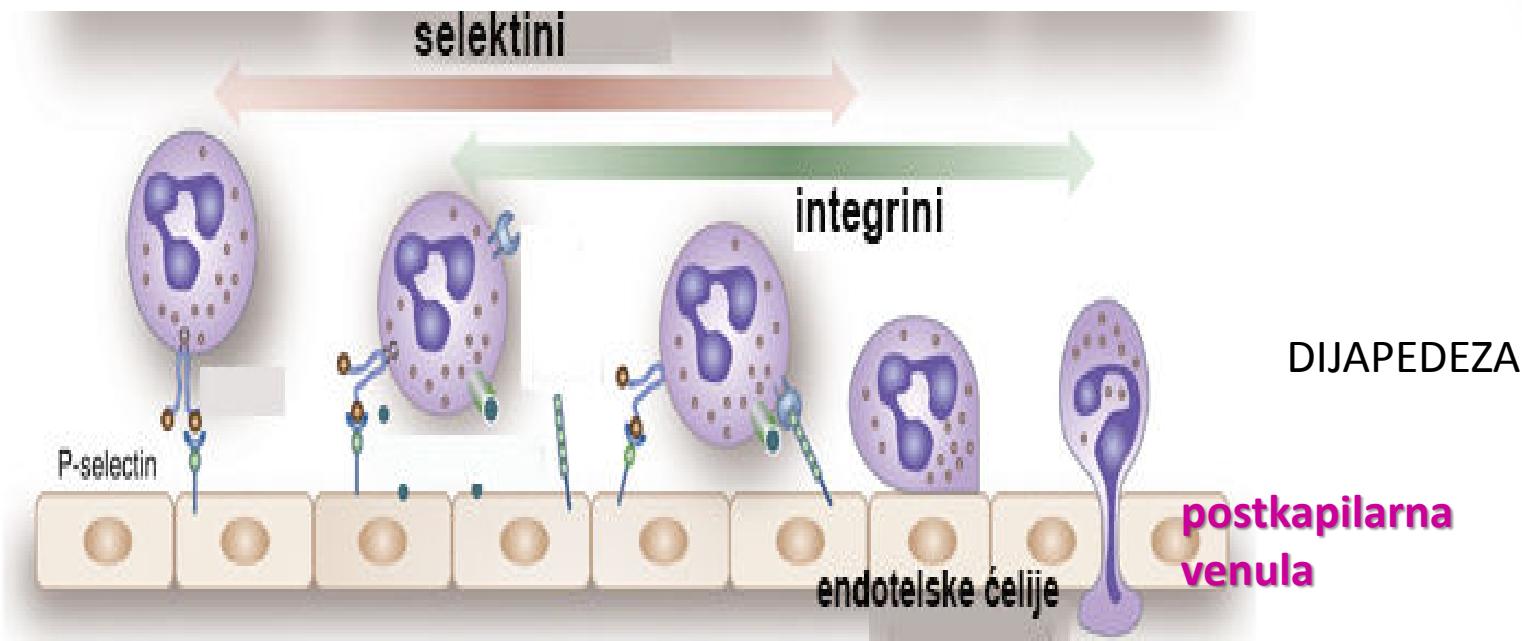
- sinapsa sa kašnjenjem

- neuron i neuron
- neuron i poprečno-prugasta mišićna ćelija
- komunikacija transmiterima koji se pakuju u vezikule i egzocitozom ispuštaju u međućelijski prostor (20-40 nm)



NEUOBLIČENE VEZE PUTEM POJEDINAČNIH MOLEKULA

izlazak leukocita iz krvnog toka u nivou postkapilarne venule



privremena *comunicans* - SELEKTINI

privremena *adherens* - INTEGRINI

