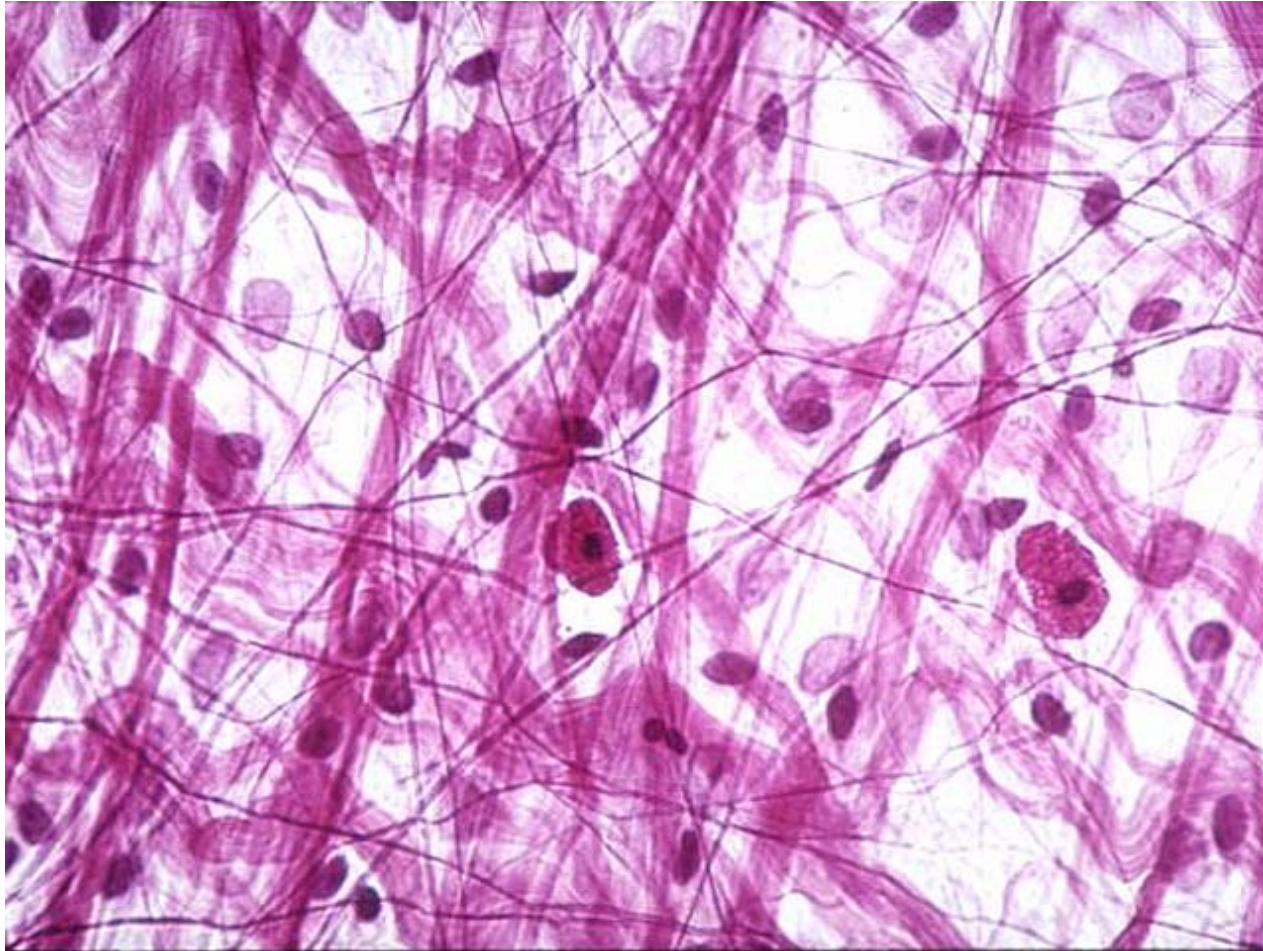
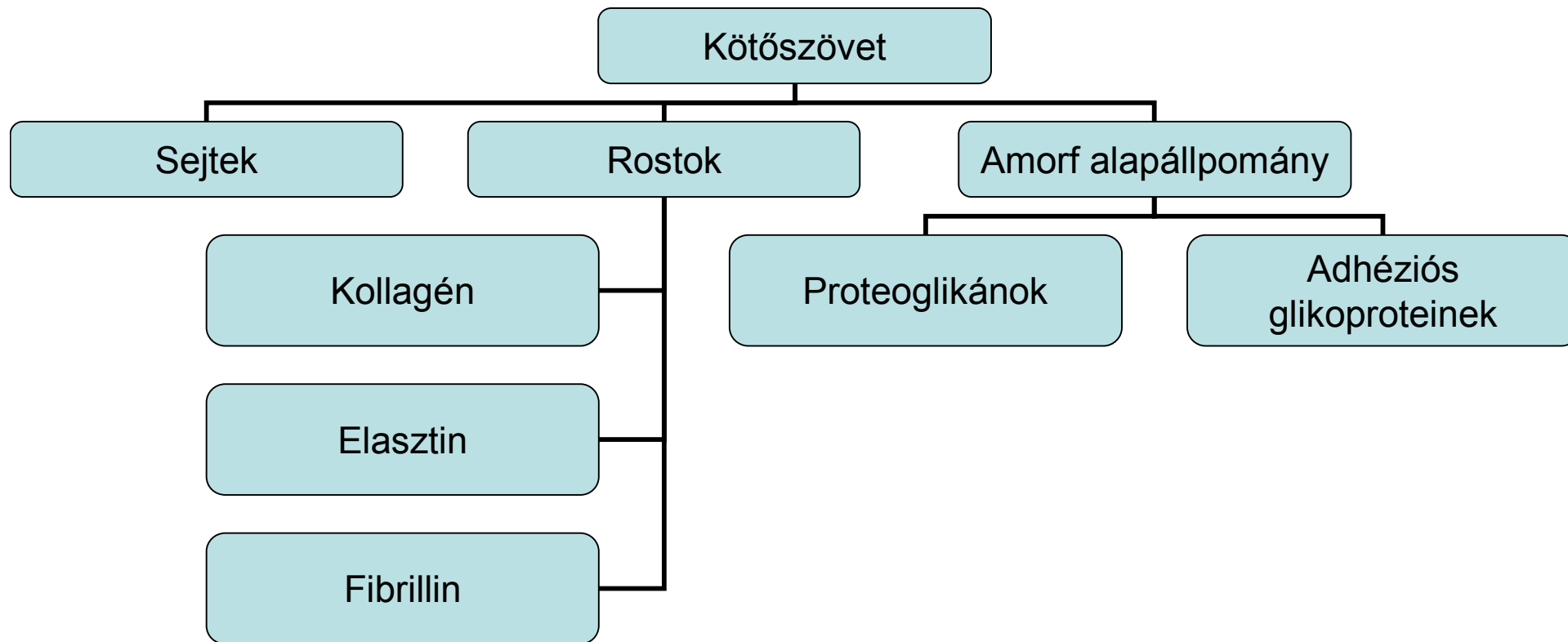


# Kötőszövet





# Kollagén

Testünk legnagyobb tömegben előforduló fehérjéje

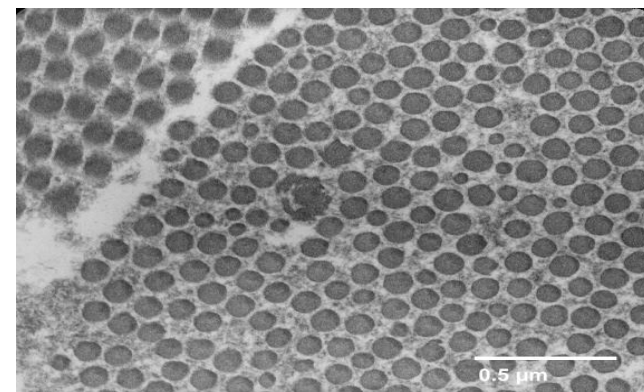
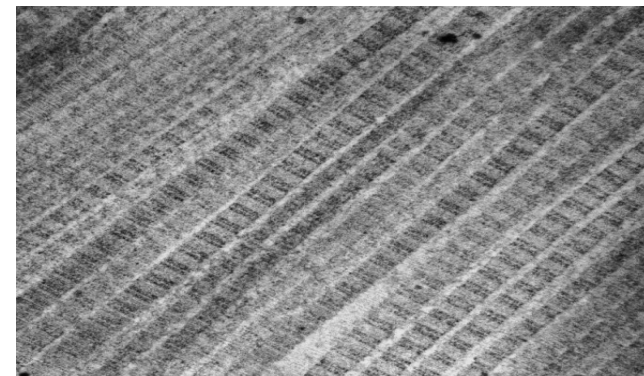
Szerepe:

- *szilárdítás* – inak, ízületi tokok, lamina basalis, bőr, érfal, stb.
- véralvadás extrinsic útja

Felépítése: tropokollagén al-  
egységek egymáshoz képest  
kicsit eltolva kapcsolódnak

↓  
Harántcsíkolat

Kötegeket, fibrillumokat alkot



# Kollagénszintézis

Kollagén gén → mRNS → polipeptidlánc

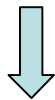
Poszttranszlációs módosítások, 3 peptidlánc összekapcsolódása - ER



**Prokollagén** - vízoldékony

Szekréción az extracelluláris térbe

Prokollagén peptidázok a terminális szakaszokat levágják (extenziós peptideket)



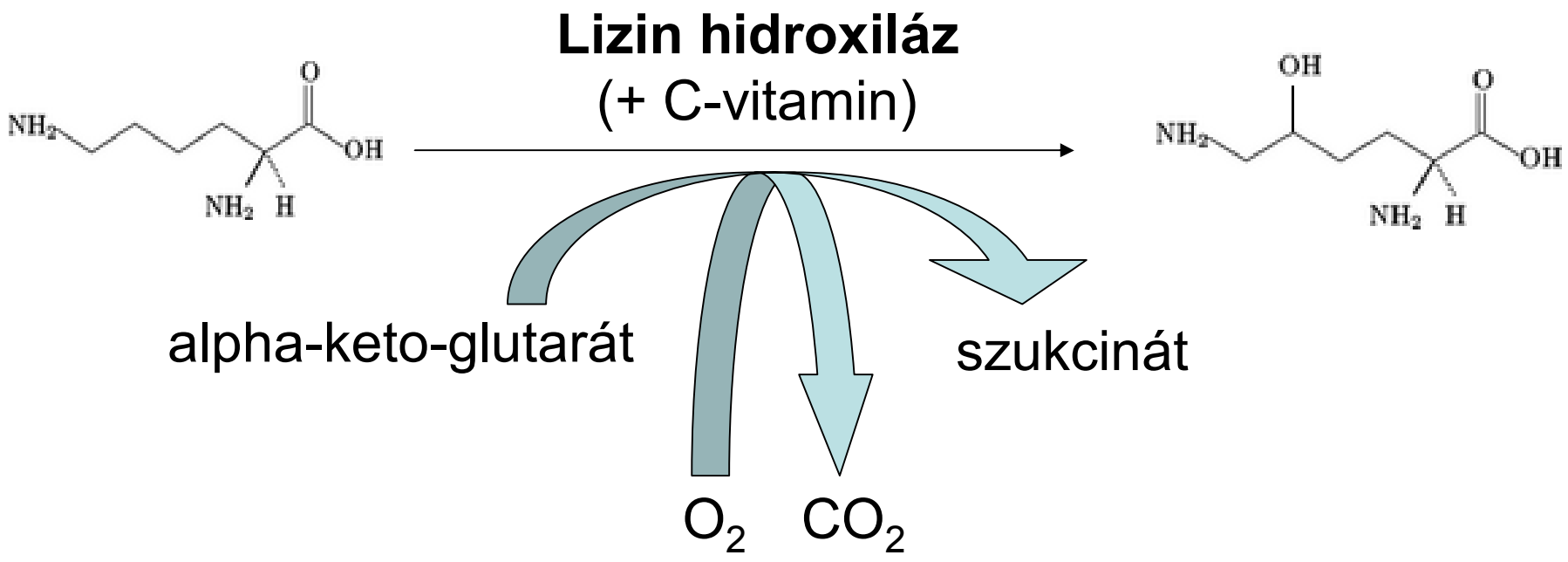
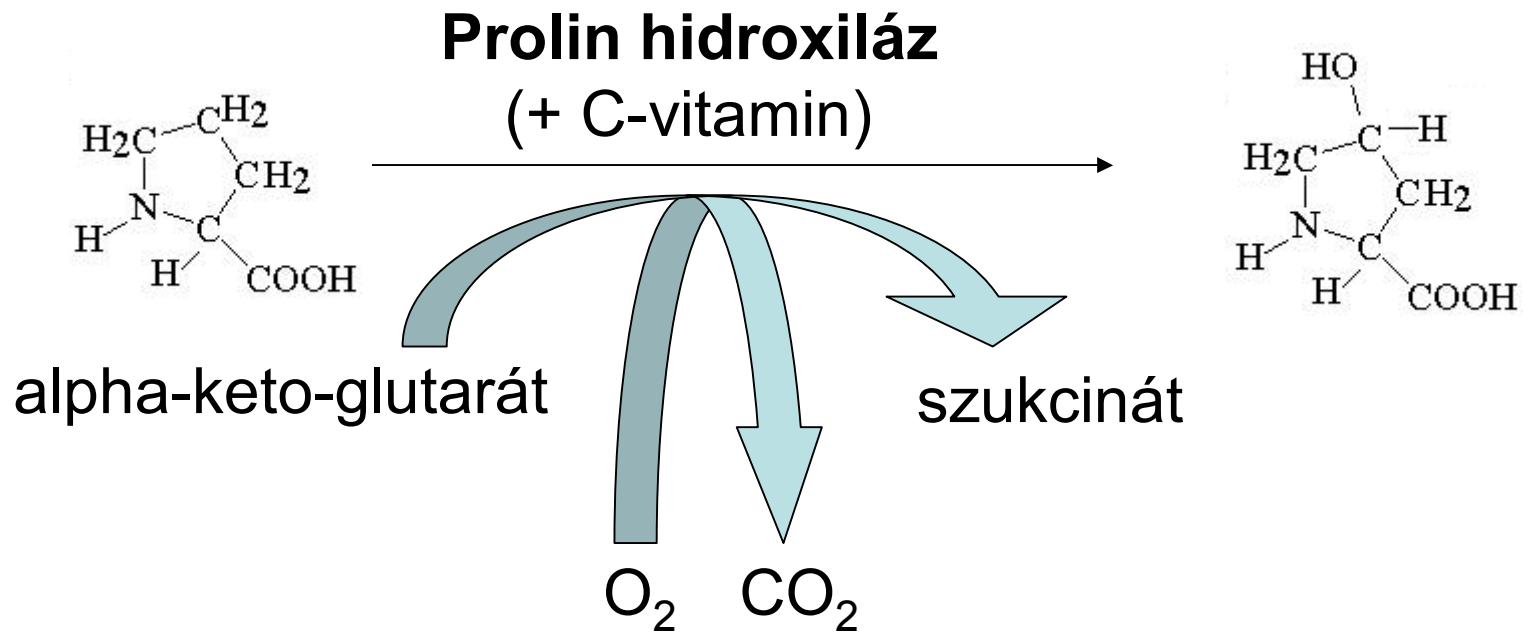
**Tropokollagén** → Polimerizáció + keresztkötések  
Nem vízoldékony



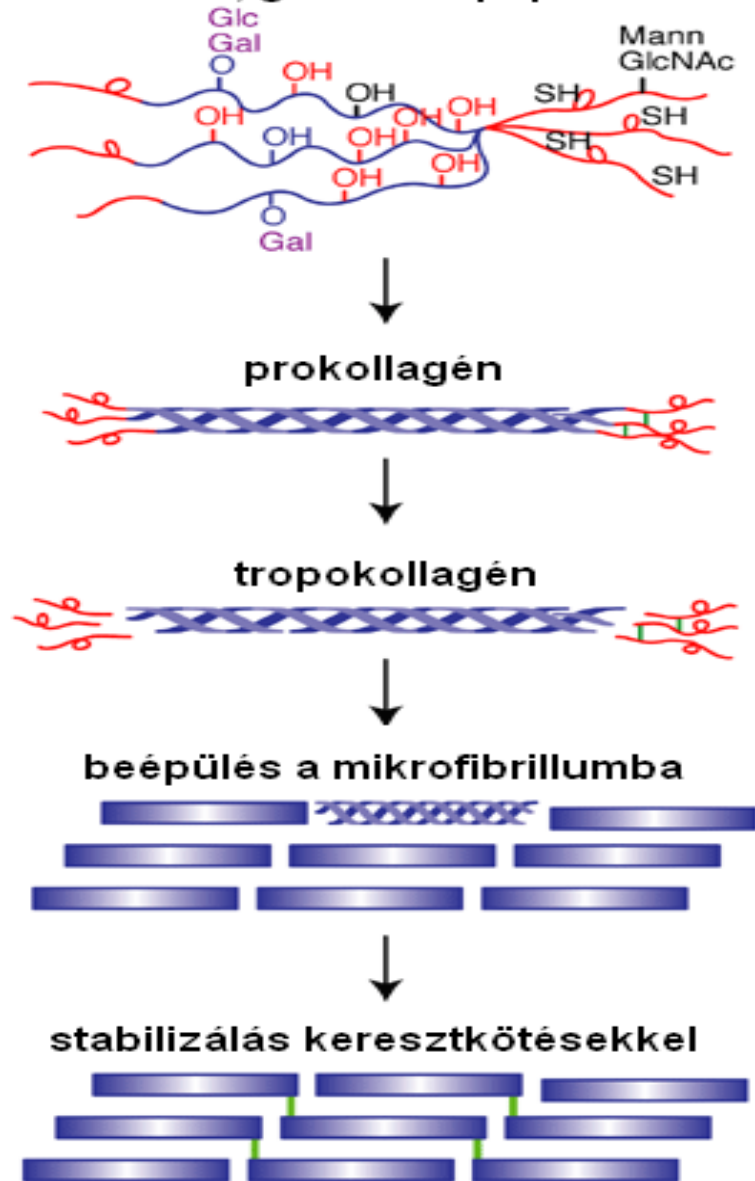
**KOLLAGÉNROST**

# A szintézis sajátosságai

- **Szekvencia:** Ismétlődő szakaszok, kb. minden 3. aminosav Gly, sok Pro
- **Poszttranszlációs módosítások**
  1. Hidroxiláció – Lys-en & Pro-on, dioxigenáz enzimek katalizálják, C-vitamin kofaktorra
  2. Glikoziláció – glükóz-galaktóz diszacharid egységek
- **Keresztkötések kialakítása**
  - Lys-aldehid + Lys  $\longrightarrow$  lizinorleucin (Schiff-bázis)
  - 2 lizinaldehid  $\longrightarrow$  aldol keresztkötés
  - 2 OH-Lys + Lys  $\longrightarrow$  hidroxipiridin keresztkötés



## Hidroxilált, glikozilált peptidláncok



# Kollagén típusok

12 féle tropokollagén létezik → 12 kollagén típus

<b>megjelenése</b>	<b>típus pl.</b>	<b>előfordulás pl.</b>
rostképző	I	Legelterjedtebb – inak, bőr, stb.
	II	Porc, üvegtest
	III	
Hálózat képző	IV	Lamina basalis
Más kollagén- hez asszociált	V	I-essel asszociálódik
	XII	I-essel, II-essel

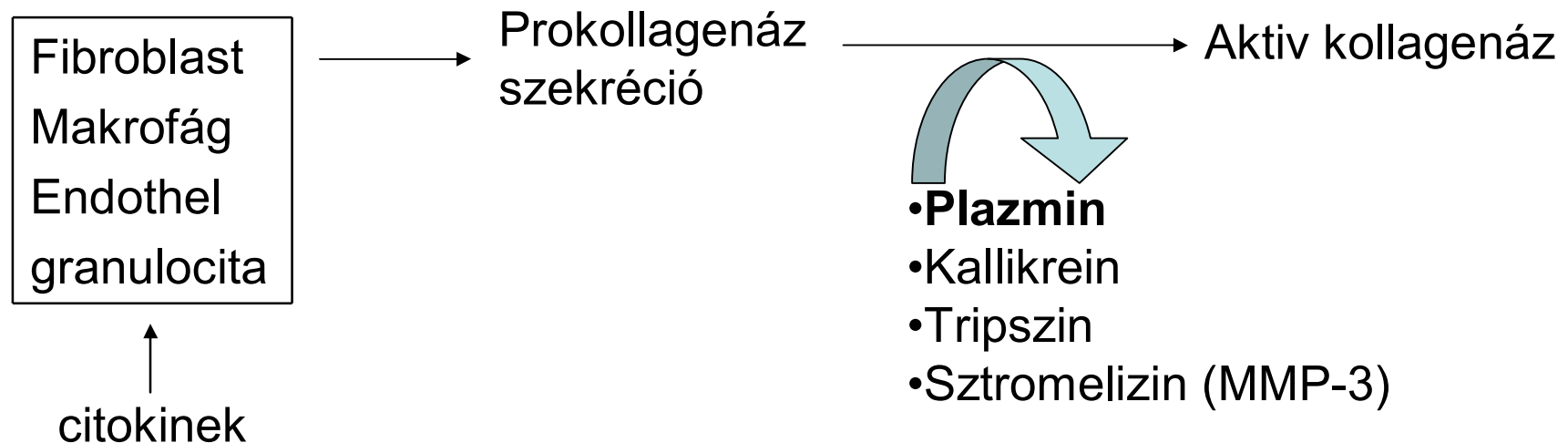


# Kollagén degradációja

- Stabil molekulák – bontás: szöveti kollagenáz (MMP-1)
- Átépülése szükséges: sebgyógyulás, uterinális ciklus
- Pathológiás degradáció:

Clostridium histolyticum

Tumorok növekedése, metastasis képzés



# Kollagén betegségek

## Szekunder

- **C-vitamin hiány** – csökkent hidroxiláció → sérülékenyebb (ínyvérzés télen fogmosáskor, lassú sebgyógyulás)

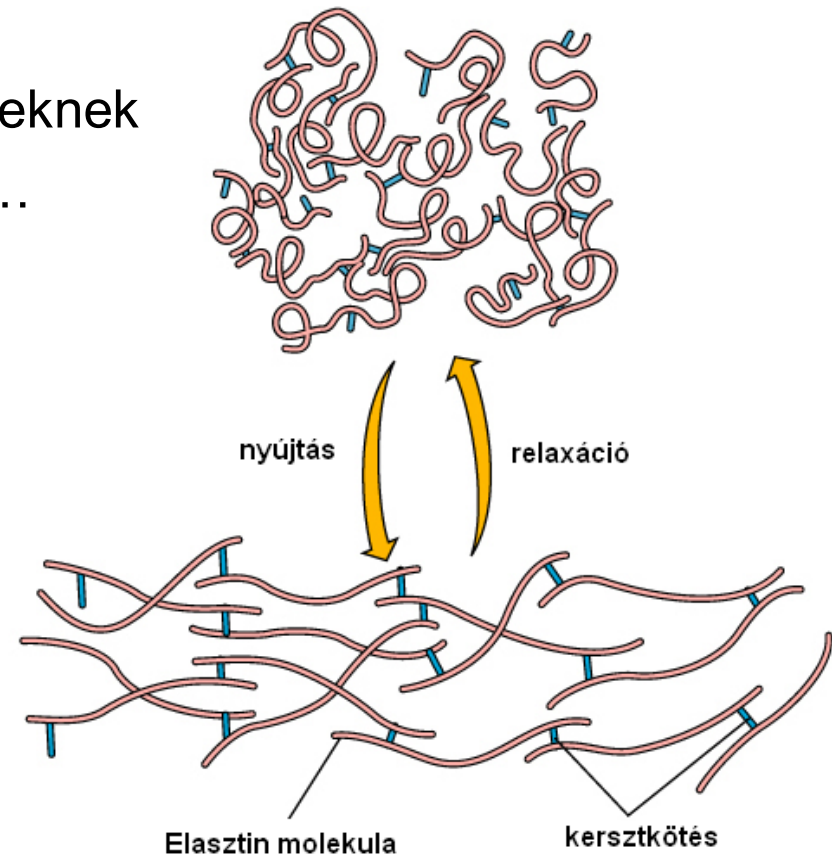
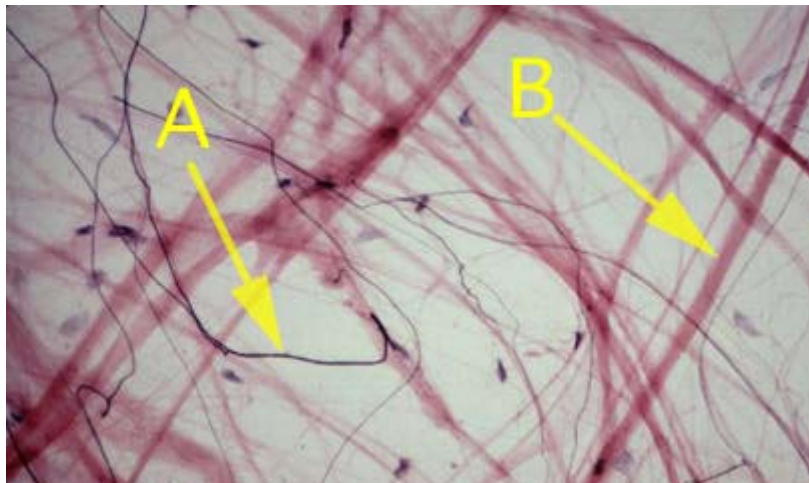
## Primer

- **Ehlers-Danlos** szindróma – ↓ prokollagenáz aktivitás, prokollagén felszaporodik  
nyújtható bőr, flexibilis ízületek
- **Osteogenesis imperfecta**  
Gly → Cys csere
- **Epidermolysis bullosa** →
- **Alport** szindróma
- **Chondrodysplasiák**



# Elasztikus rostok

- Nyújtható, rugalmasságot ad a szöveteknek
- Előfordulás: aorta, artériák fala, tüdő,...
- Nem jellemző: bőr, laza kötőszövetek
- Keresztkötések stabilizálják



A – elasztikus B – kollagén

# Elasztin szintézise



- Vízoldékony
- Val-Pro-Gly-Val  
Szekvenciák gyakoriak
- Még sok Gly, Ala
- Speciális helikális szakaszok
- Köztük Ala gazdag nem  
helikális részek

- Nem vízoldékony
- Keresztkötéseket

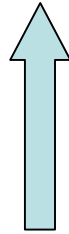
tartalmaz

↓  
lizinorleucin

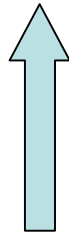
↘  
dezmozin

# Elasztin degradáció - betegségek

**ELASZTIN**



**Elasztáz**

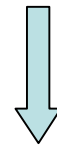


Pancreas  
Leukociták

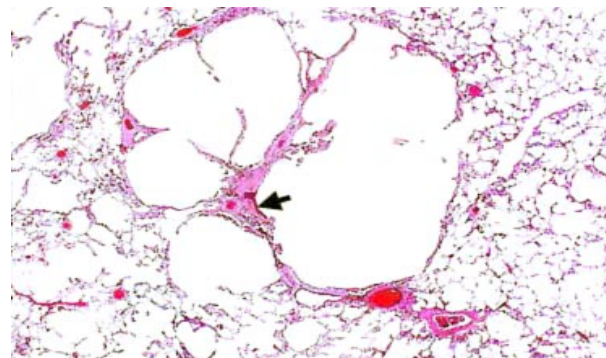


**Alpha<sub>1</sub>-antitripszin**

Hiányában korlátlan  
elasztáz aktivitás



Tüdő emphysema



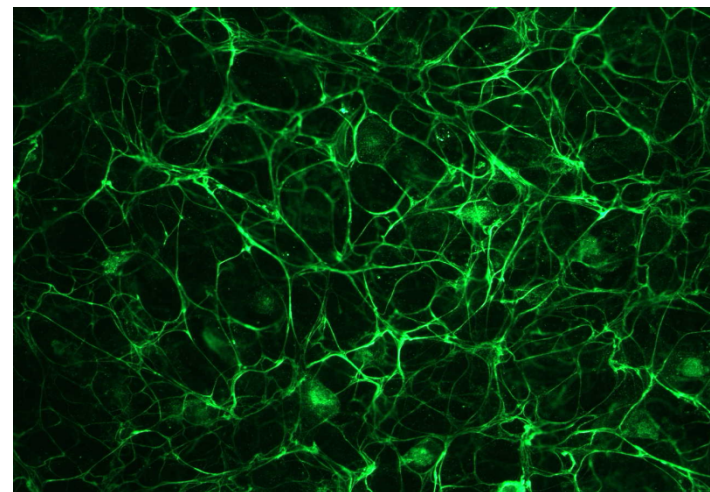
Enzimdefektus



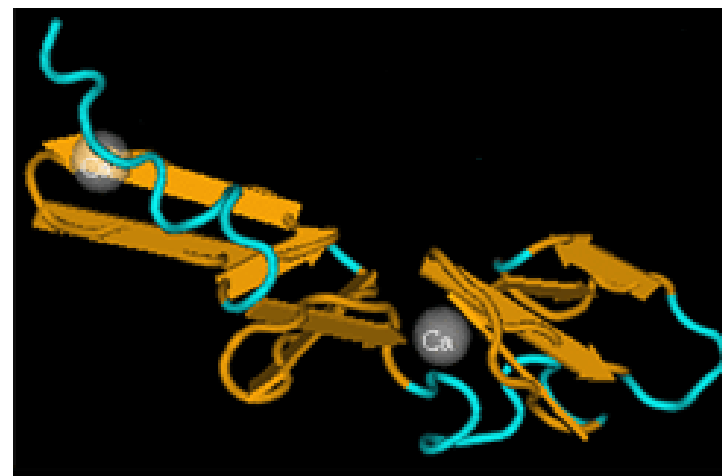
**DOHÁNYZÁS**

# Fibrillin

- Elasztinhoz kapcsolódó vékony fibrillumok,
- „Állványzat” az elastikus rostok fenntartásához
- Fibroblastok szintetizálják
- Számos helyen előfordul:
  - csontok, inak, érfal,
  - lencsefüggesztő rostok,
  - szívbillentyűk
- Hiányában ezek a szervek károsodnak – **Marfan** szindróma



Fibrillin Immunhisztokémiával

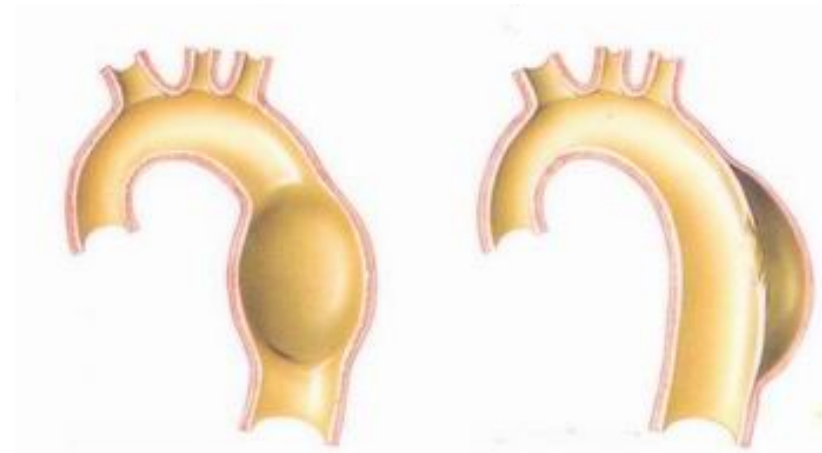


Fibrillin monomer

# Marfan szindróma

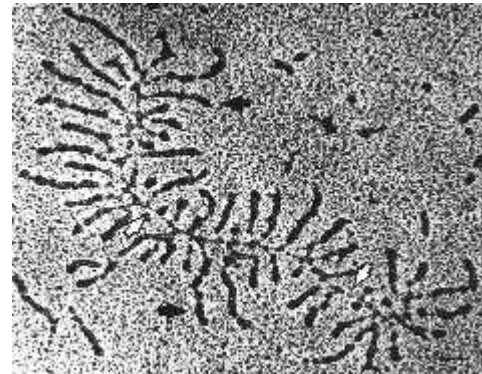
Fibrillin gén defektusa

Tünetek: magas vékony testalkat, hosszú végtagok, ujjak (arachnodactyilia), gyakori gerincferdülés, szemlencse subluxatio, aorta aneurysma és dissectio, szívbillentyű elégtelenségek



# Proteoglikánok

- Különböző mennyiségben, de minden kötőszövetben  
Sok pl.: porc      Kevés pl.: ín
- Fénymikroszkóppal homogénnek tűnő állomány
- Polianionok, nagy mennyiségű vizet köt, így  
összenyomhatatlan → szilárdítás (pl. porckorong)
- Gélszerű alapállomány → diffúzióhoz, sejtvasándorláshoz
- Funkcionális szerep  
pl.: Heparin – véralvadás
- Összetétel:
  - Poliszacharidok: 95%
  - Fehérjék: 5%





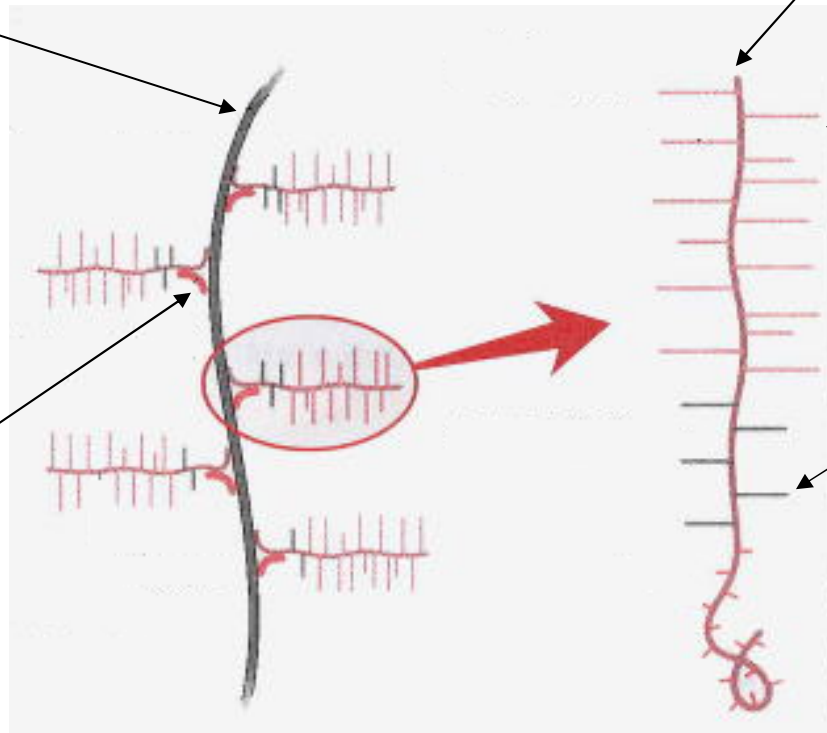
# Szerkezet

hialuronsav

tengelyfehérje

kötőfehérje

Különféle  
Heteropoli-  
szacharidok



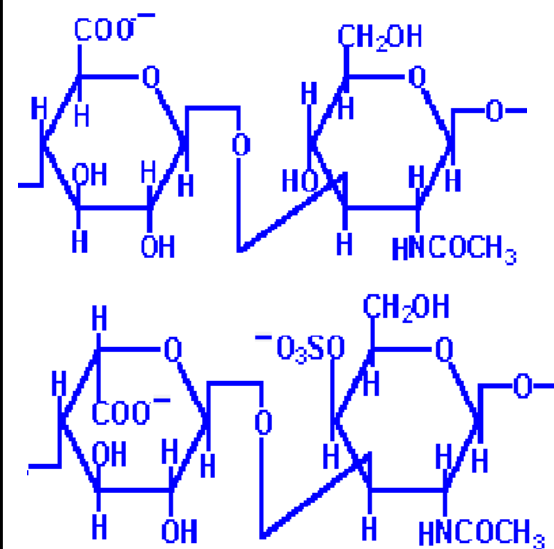
# Poliszacharidok

Neve: mukopoliszacharidok/glükózaminoglikánok (GAG)

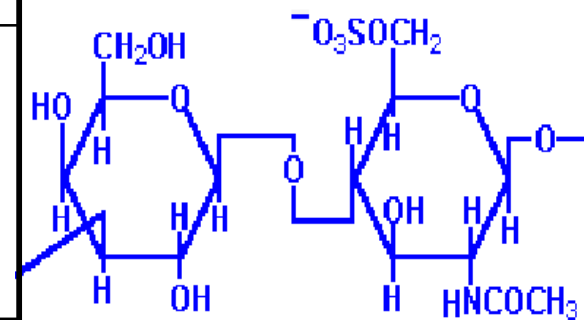
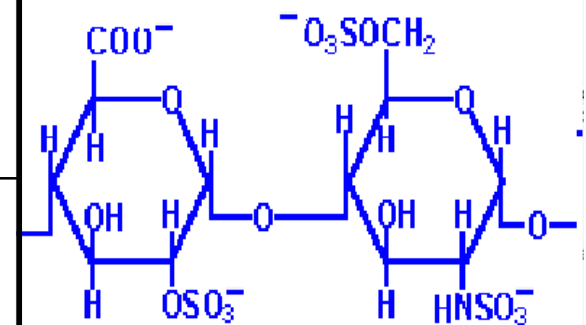
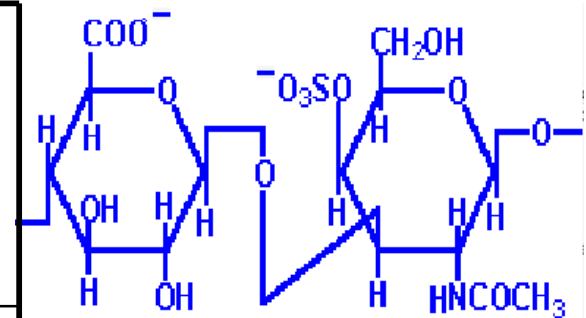
Diszacharid monomerekből áll

HA kivételével bizonyos OH-csoportokon szulfatáltak

Típus	Előfordulás pl
<b>Hialuronsav</b>	Üvegtest, synovia
Iduronát	Embrionális ksz
N-Ac-glükózamin	Sejtproliferációt segít
<b>Dermatán-szulfát</b>	Bőr, erek
Iduronát	
N-Ac-galaktózamin	



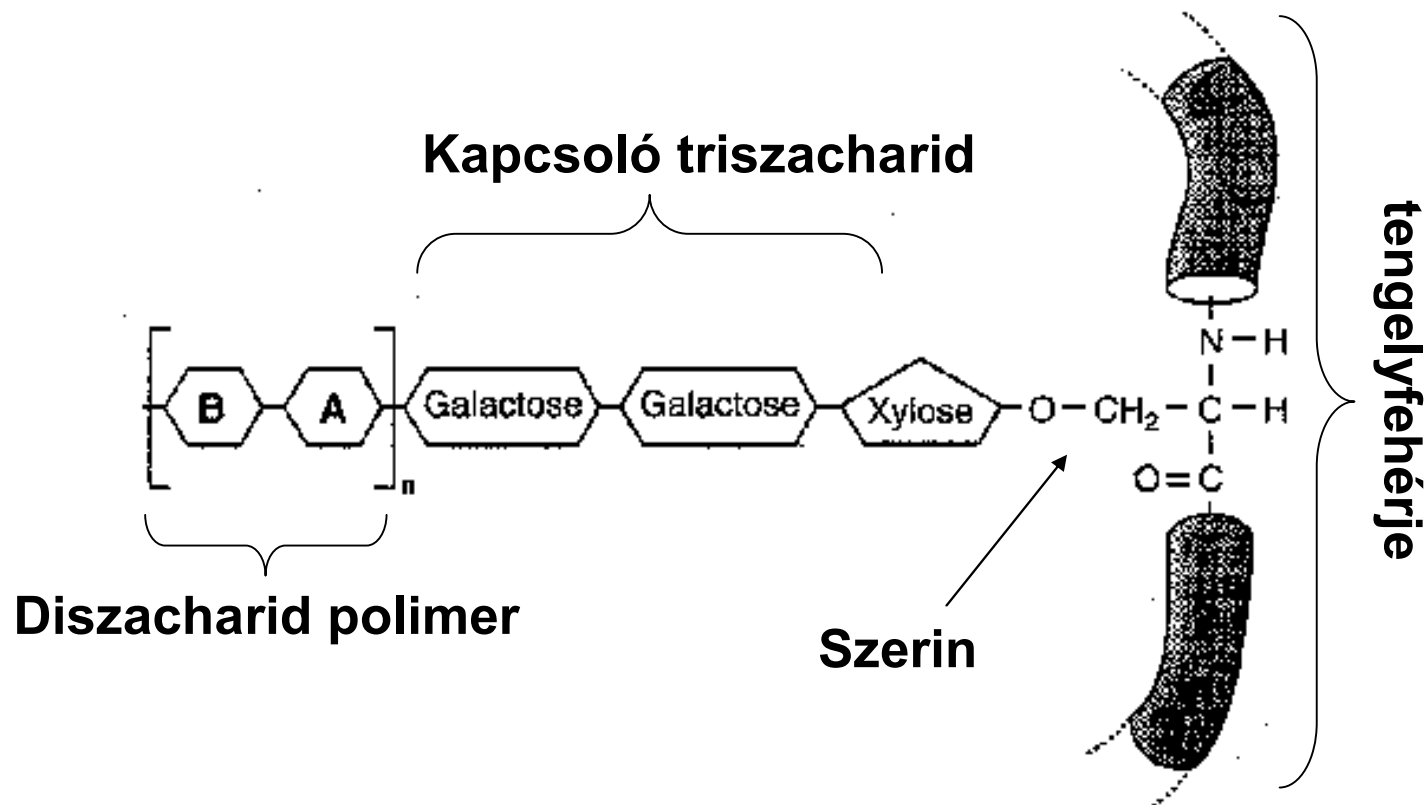
<p><b>Kondroitin-szulfát</b> glükuronát N-Ac-galaktózamin</p>	<p>Porc, csont Leggyakoribb proteglikán</p>
<p><b>Heparin</b> glükuronát/iduronát N-szulfo-glükózamin</p>	<p>Hízósejtek granulomai Erek belfelszíne Véralvadásgátló</p>
<p><b>Heparán-szulfát</b> Uaz, de kevésbé szulfatált</p>	<p>Membrana basalis Sejtek felszínéhez kötődve</p>
<p><b>Keratán-szulfát</b> Galaktóz N-Ac-glükózamin</p>	<p>Cornea, csont, porc</p>



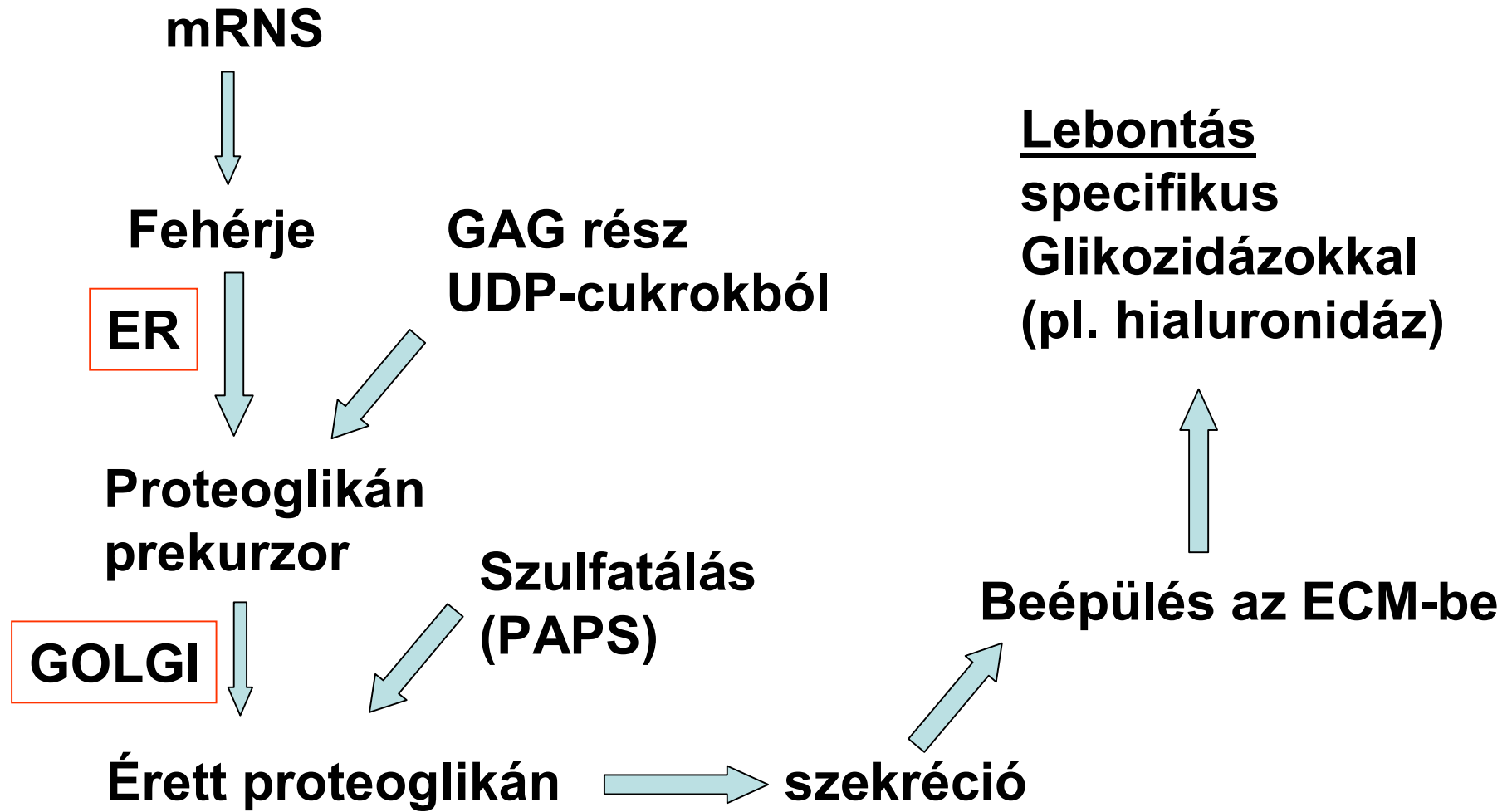
# Fehérje – szénhidrát kapcsolat

CS, HS, DS, KS - kovalensen kötődik

HA – másodlagos kötéssel



# Proteoglikánok szintézise, lebontása



# Mukopoliszacharidózisok

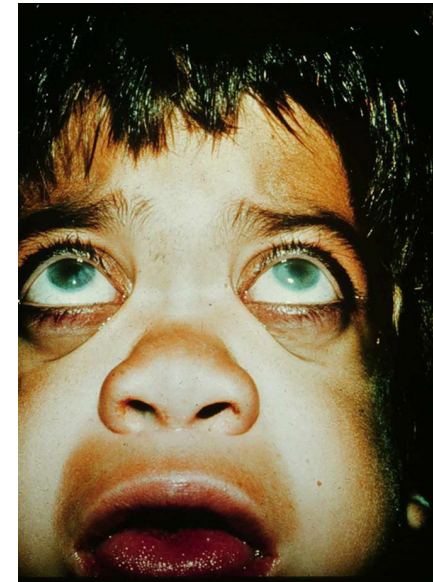
Lebontásért felelős *glikozidázok* defektusa  
szubsztrát felhalmozódása

- **Hurler-kór** – alpha-L-iduronidáz defektus
- **Hunter-kór** – iduronát-szulfát-szulfatáz defektus

Szellemi visszamaradottság,

torzult arc, test

Halál oka általában coronariák elzáródása

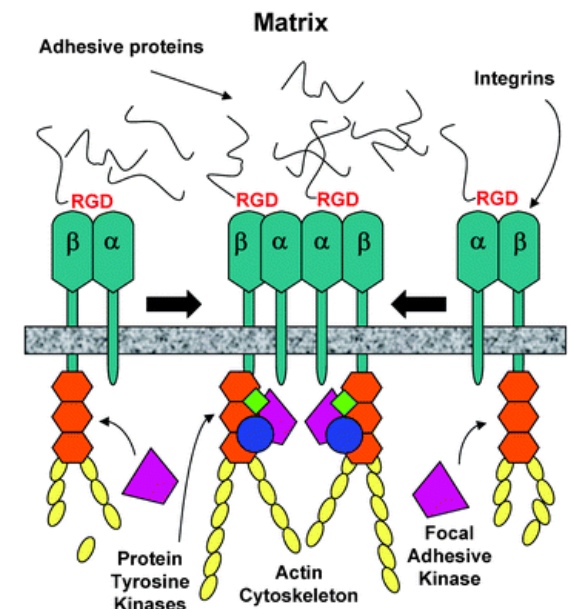


# Proteoglikán típusok

- Nagy, aggregáló PG-ok
  - ✓ Aggrekán
  - ✓ Perlekán
- Kis, Leucin gazdag PG-ok
  - ✓ Biglikán
  - ✓ Dekorin
- Sejtmembrán PG-ok
  - ✓ Szindekán
  - ✓ Appikán

# Adhéziós glikoproteinek

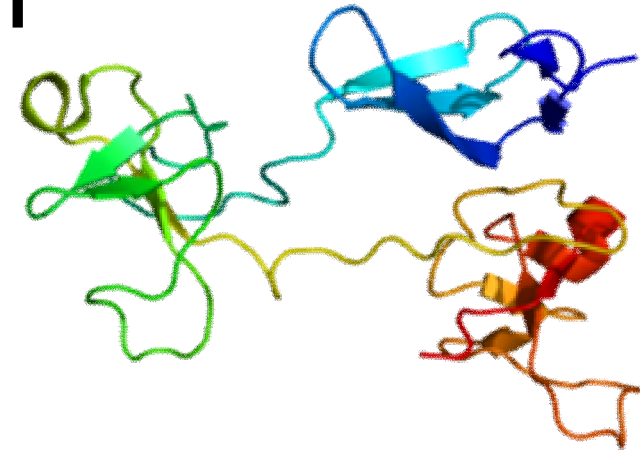
- Gyakran RGD szekvenciát (Arg-Gly-Asp) tartalmazznak, amelyet spec. receptorok ismernek fel
- Osztályozás:
  - 1. „nyomvonalalkotók” pl.: fibronectin, tenascin
  - 2. BasalMembran alkotók pl.: laminin, entaktin/nidogén
  - 3. hemostasis pl.: von Willebrand faktor
  - 4. csontmineralizáció pl.: osteopontin





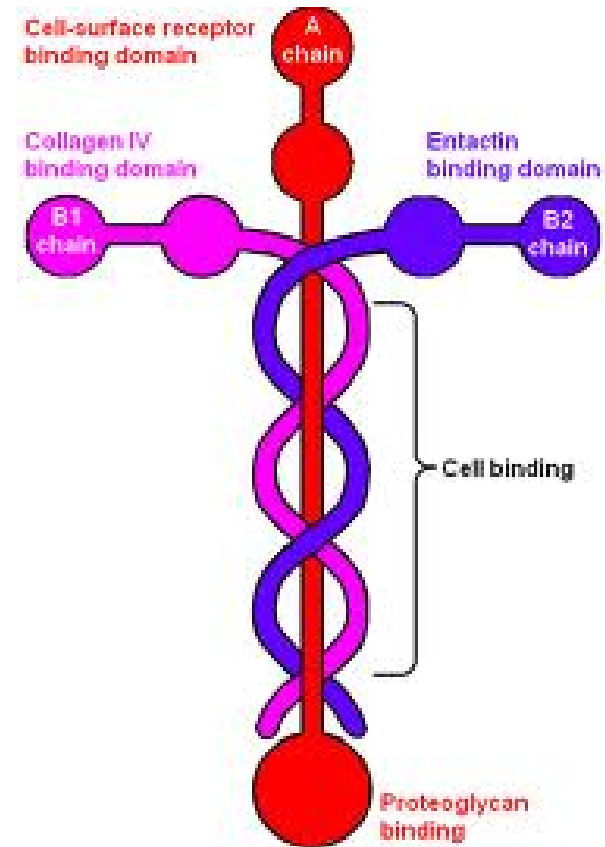
# Fibronektin

- Multidomén szerkezet
- Kapcsolódik fibrinhez, ill.
  - Kollagénkötő hely
  - Sejtkötő hely
  - Más fibronektin molekulákkal is kapcsolódhat- aggregátumok
- Funkciók:
  - Sejtmozgás
  - Sebgyógyulás
  - Embrionális fejlődés
- Patobiokémia: fibrózis
  - túl sok fibroblast aktiválódik, sok kollagén rakódik le a sérült helyre



# Laminin

- 3 alegység:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$
- BasalMembran fő alkotója
- Számos kötőhely:
  - Több sejtkötő hely
  - Kollagénkötő hely
  - Entaktin-/nidogénkötő hely
  - Lamininkötő hely (alegységek végi részénél képesek egymáshoz kapcsolódni)
- 10 laminintípus, pl.:
  - I laminin: epithel, endothel, simaizon basalmembran
  - II laminin=merozin: idegrendszer, vázizom, szívizom; hiányában: mentális retardáció, vázizomdisztrófia



# von Willebrand faktor (vWf)

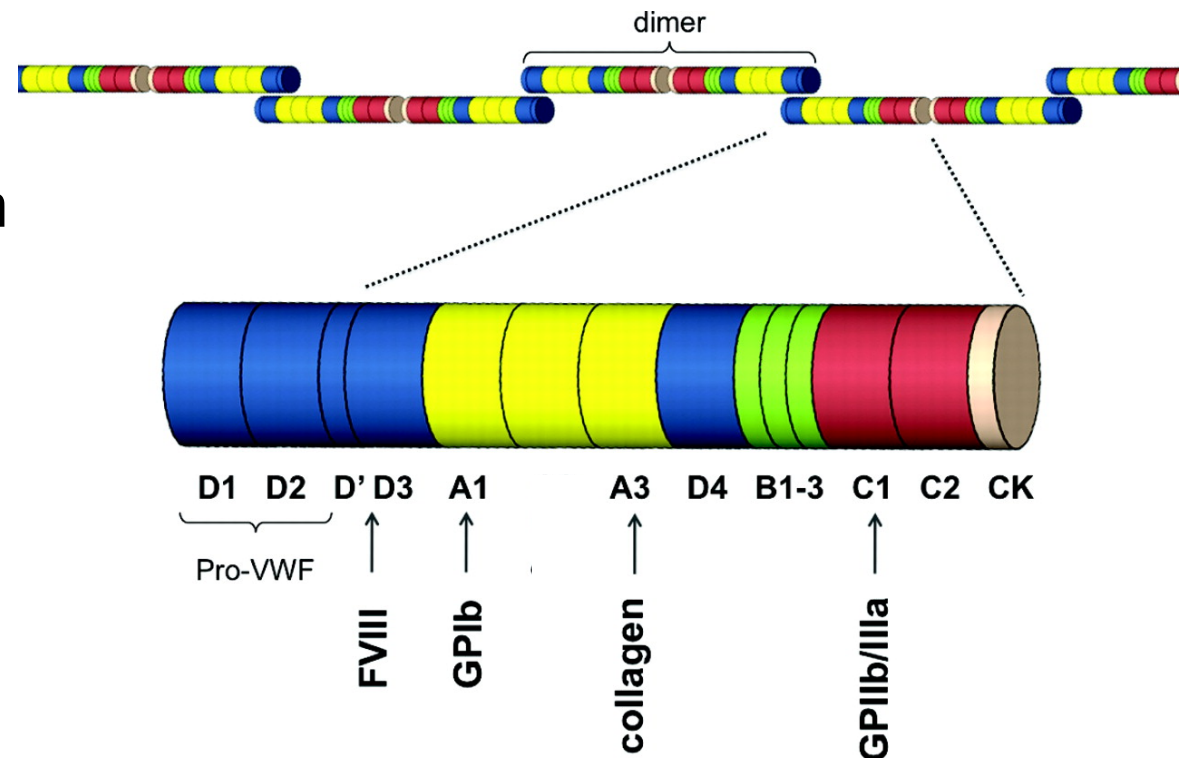
- legnagyobb ismert szolubilis fehérje, dimér

- plazma glikoprotein

- szintézis:  
limitált proteolízis

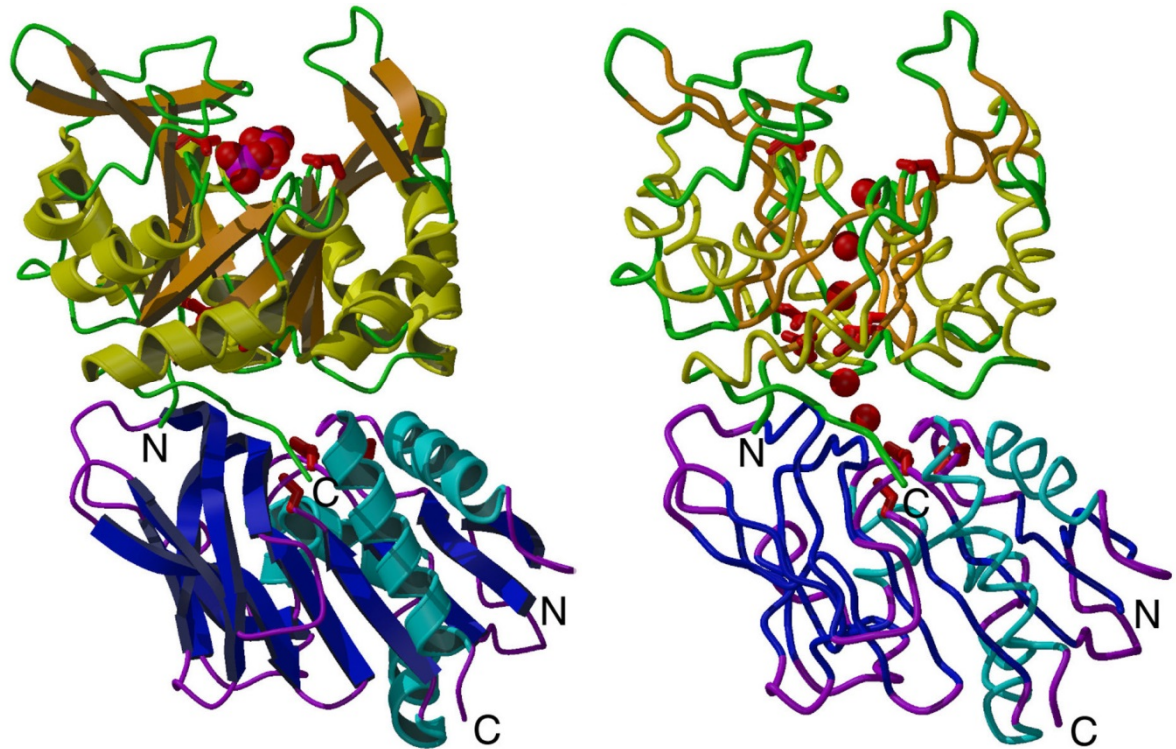
- trombocitán spec.  
receptora van a  
vWf-nek,

fontos a stabil trombocita adhézió kialakulásához



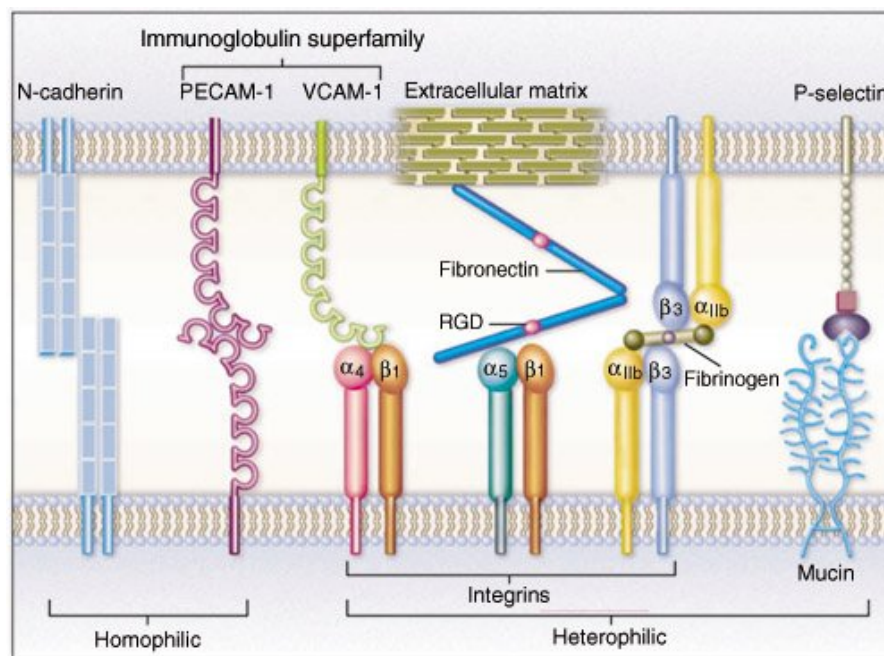
# Osteopontin

- Szerep: csont le-/átépülés
- Sejtkötés (RGD )- osteoclastok+korai osteoblastok termelik
- Heparinkötés
- Hidroxiapatit kötés
- Calcium kötés



# Adhézións receptorok

- Sejtmembránban kapcsolat+jelfelvétel
  - **Osztályozás:**
  - Integrinek → sejt - extracell. mátrix (ECM) adhézión
  - Szelektinek
  - Ig (immunglobulin) szupercsalád
  - Kadherinekek (Ca iont tartanak megkötve)
- } sejt-sejt adhézión

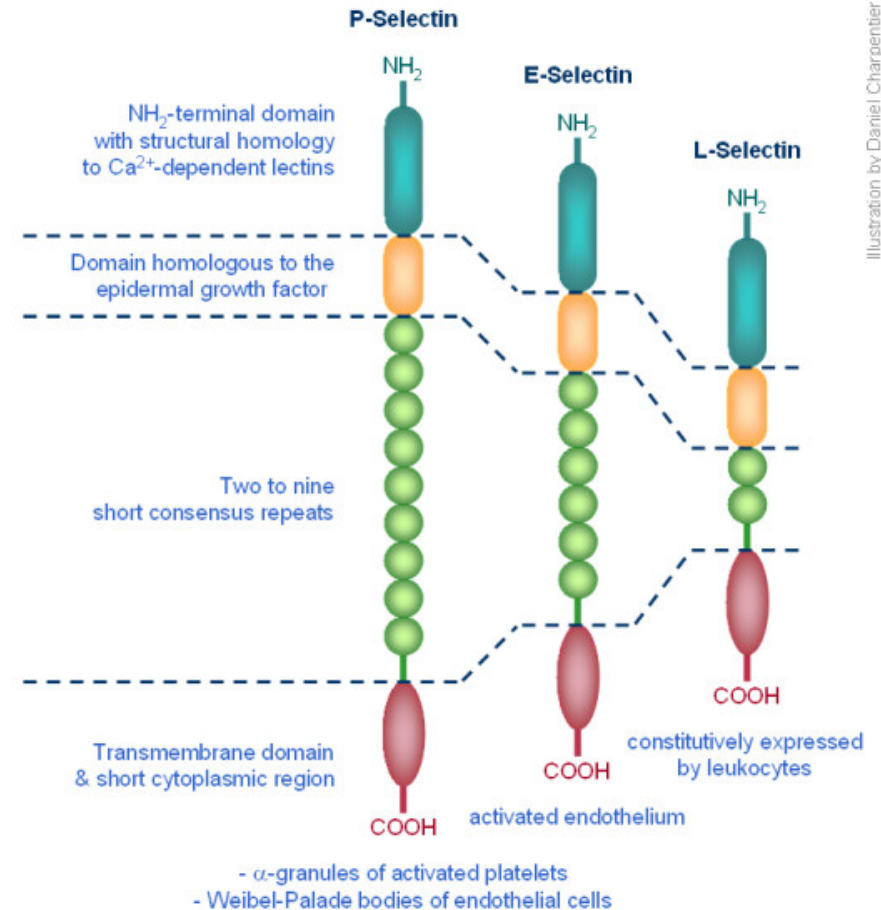


# Integrinek

- 2 alegységes receptor:
  - $\alpha$ -alegység: Ca kötőhelyek
  - $\beta$ -alegység: ligandkötő helyek – RGD szekvenciát ismer fel
- Fajták: 14féle  $\alpha$ -alegység, 8féle  $\beta$ -alegység
- $\beta_1$  – sokféle sejt, ált. ECM összetevőkkel kapcsolódnak
- $\beta_2$  – CSAK fehérvérsejtek (fvs)
  - KIVÉTEL, mert sejt-sejt adhézió;  
fvs-endothelsejt: kemotaxis, extravazáció
- $\beta_3$  – trombociták, pl. fibrinogén receptorban
- $\beta_4$  – laminint köti
  - HEMIDEZMOSZÓMÁK kialakítása  
(epithel- basalmembran kapcsolat)

# Szelektinek

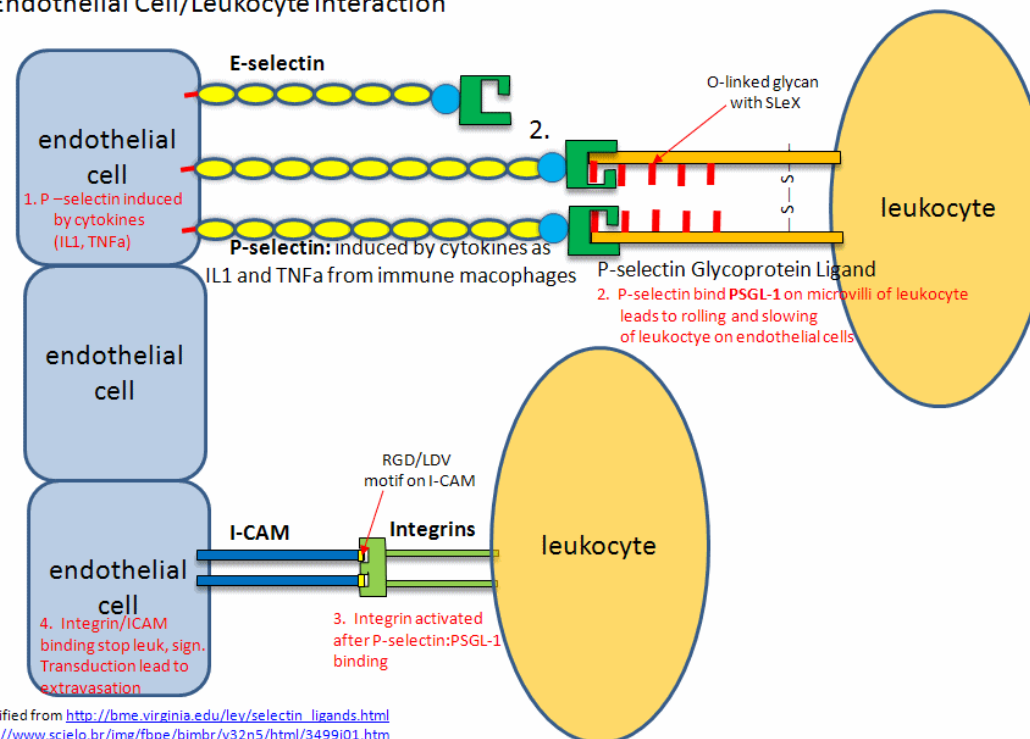
- Heterofil-más rec. és más ligand
- Ca-dependens
- Lektin domén:  
cukor/oligoszacharid felismerés
- Fajták:
  - L : leukocyták (konstitutív)
  - P : endothelsejtek, trombociták (nem konstitutív, csak ha endothelsejt aktiválódik)
  - E : endothelsejtek (konstitutív)



# Ig - CAM

- Homo- és heterofil, Ca-independens
- Fajták:
  - ICAM-1, 2 (intercell. adh. molec.): heterofil kötések,  $\beta_2$  integrinokkal kapcs.
  - NCAM (neural cell adh. molec.): homofil kötések
- Funkció: szövetátépülés (embrionál. fejlődés, regeneráció)

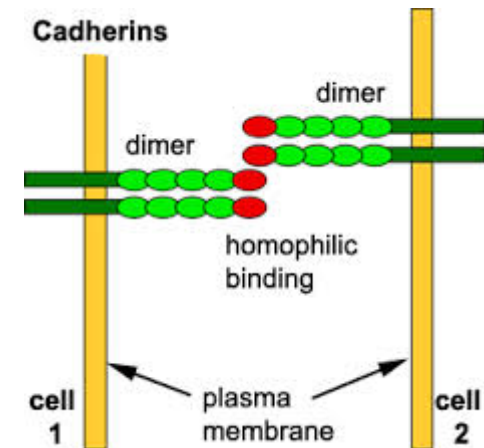
Endothelial Cell/Leukocyte Interaction





# Kadherineek

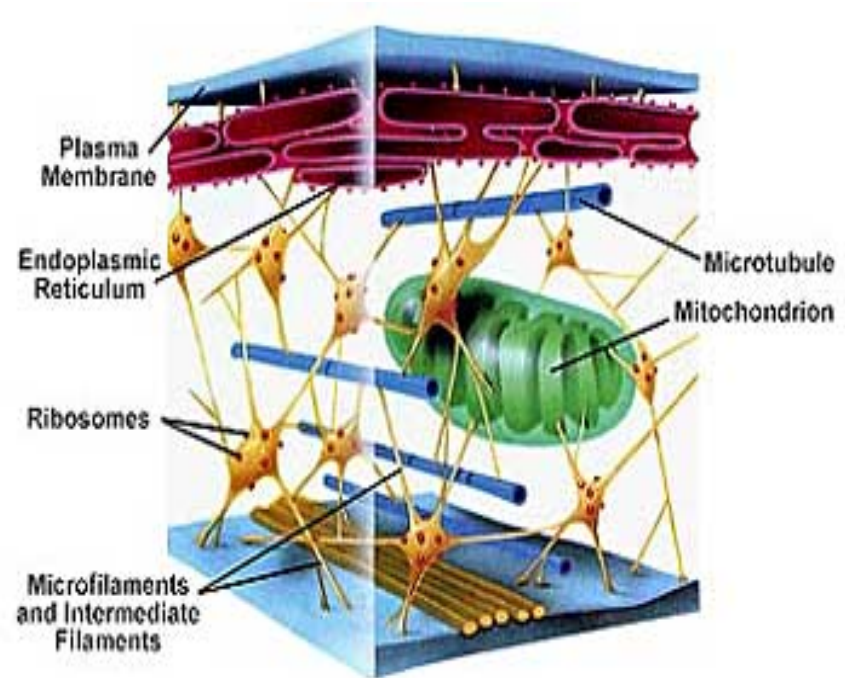
- homofil, Ca-dependens
- 3-4 Ca kötő domén
  - ha nincs Ca – konformációváltozás – lebontás
- embriogenezisben kulcsszerep
- felnőttben: normál sejt-sejt kölcsönhatások kialakulása
  
- Spec. dezmoszómális kadherineek
  - DEZMOSZÓMA:  
hámsejtek stabil kapcsolódása
  - kadherineek pl.: dezmoglein, dezmokollin
  - IC kapcsolódás: intermedier filamemtumokhoz



# Citoszkeleton

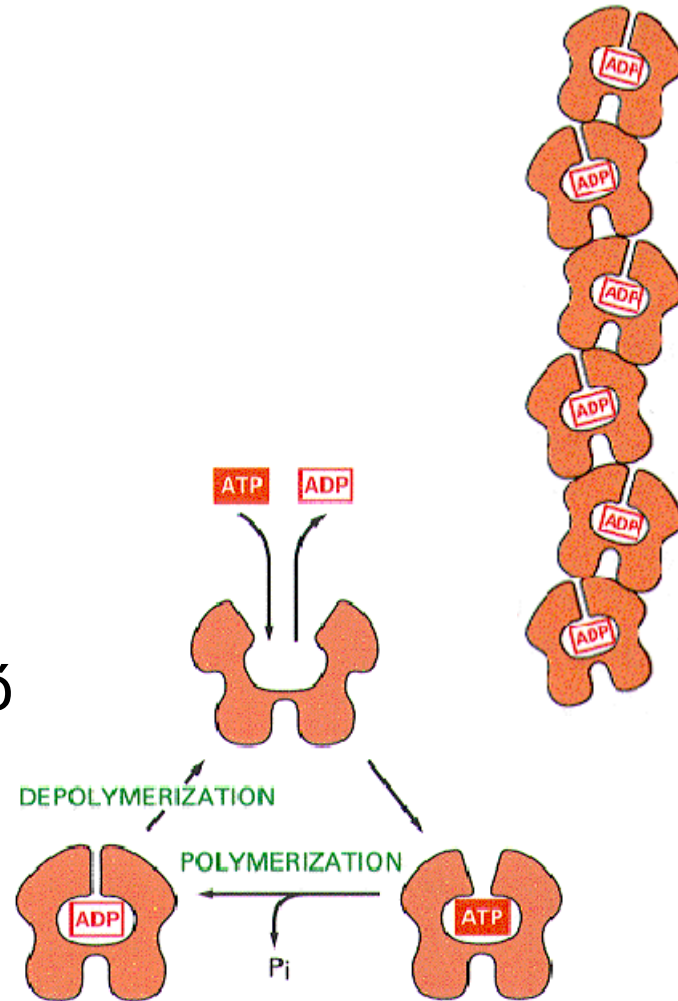
## Intracelluláris filamentumrendszer

- Sejt alakja
- Pálya mozgásokhoz
- 3 típus :
  1. Mikrofilamentumok
  2. Intermedier filamentumok
  3. Mikrotubulusok



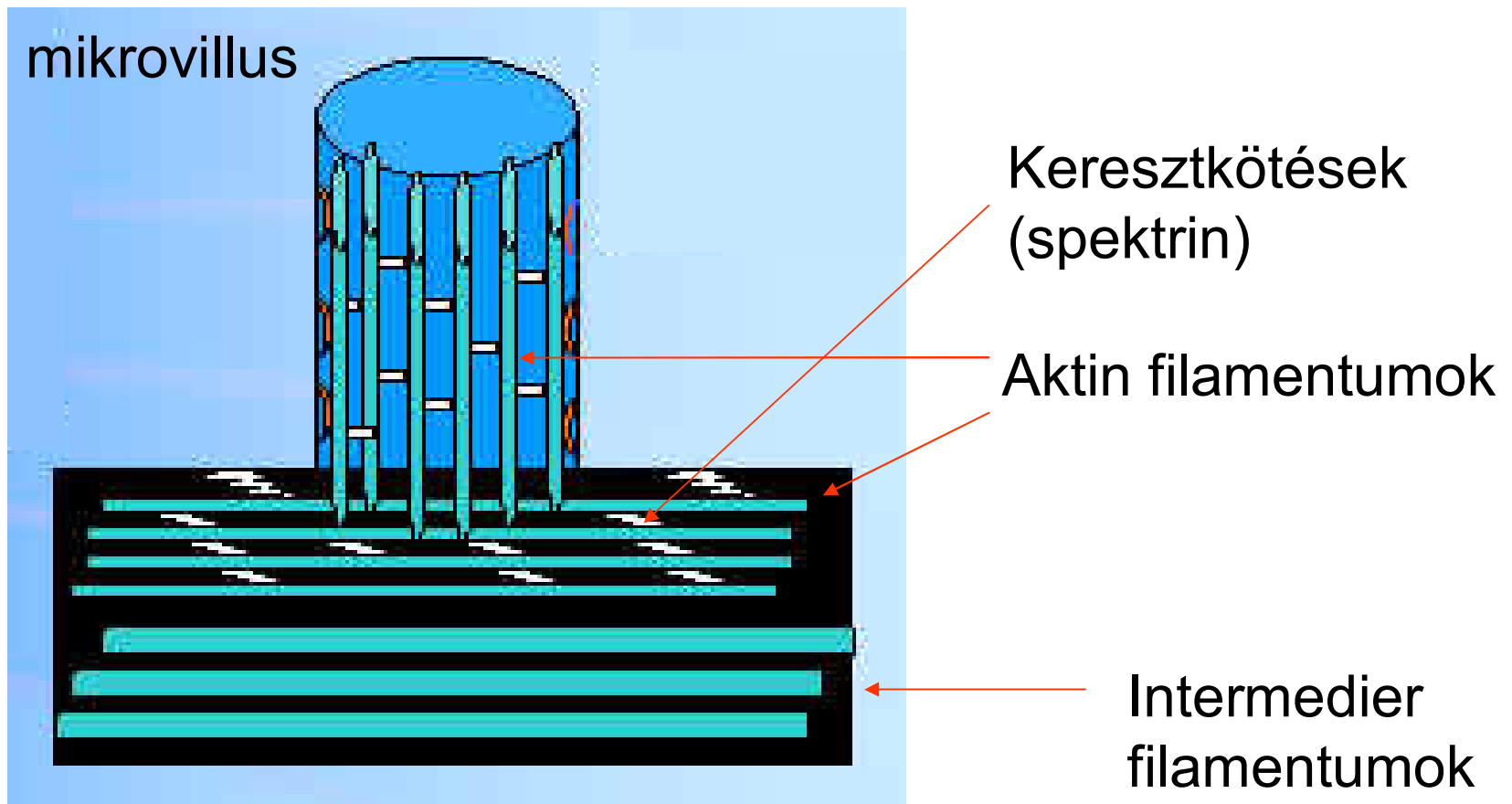
# Mikrofilamentumok

- Minden sejtben alapvető
- Vastagság: 7nm
- Monomer: globuláris aktin
- Polimerizációja F-aktinná  
ATP függő, polarizált
- Átéépülése gyors
- Polimerizáció a kritikus cc  
elérésekor indul, de aktinkötő  
fehérjék visszatartják



# Aktin feladata I

- **Támasztás**



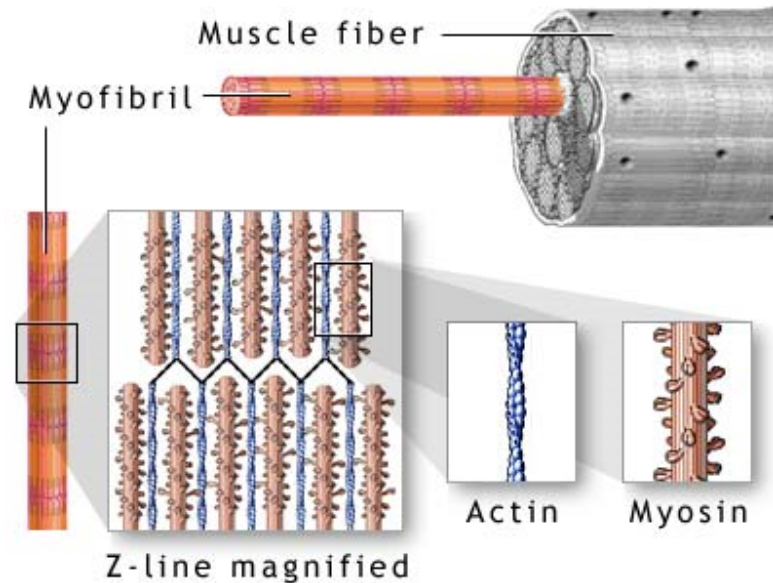
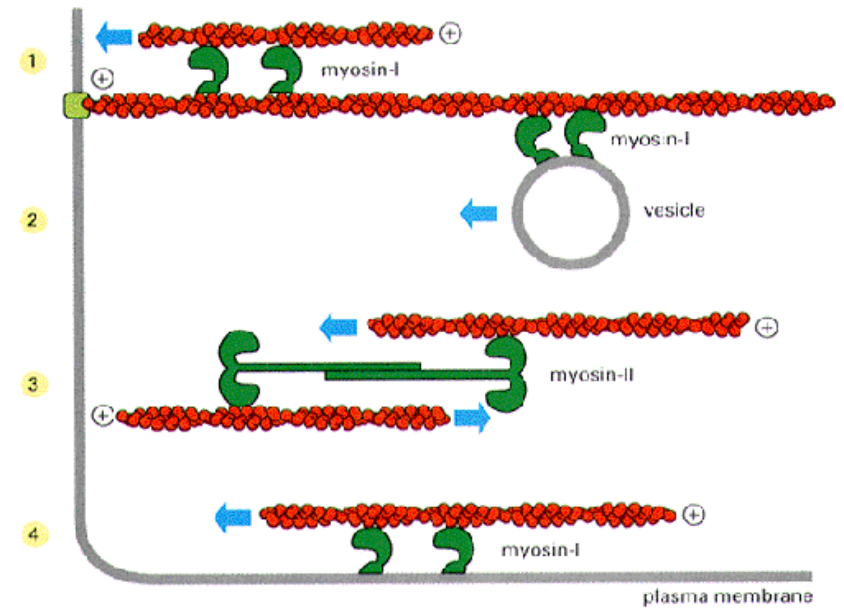
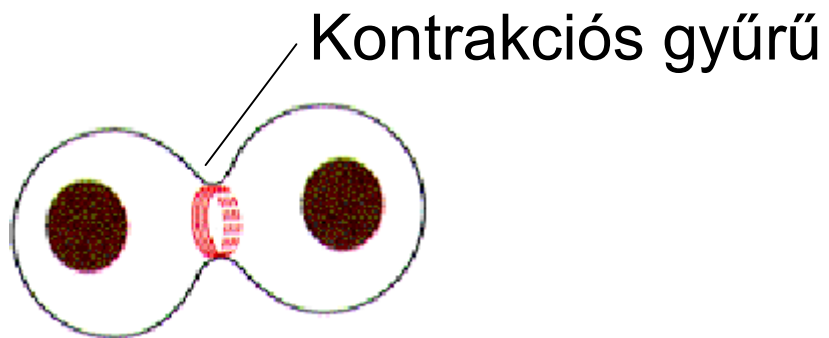
# Aktin feladata II.

- **Pálya mozgáshoz**

A mechanoenzim miozin

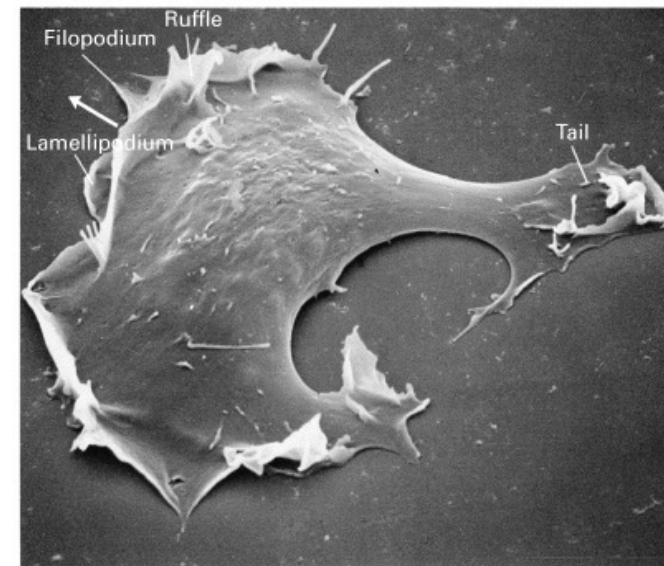
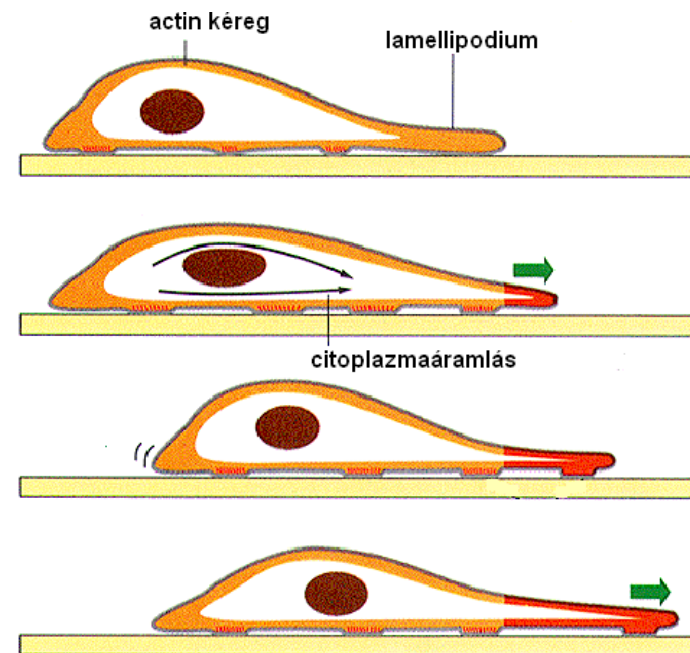
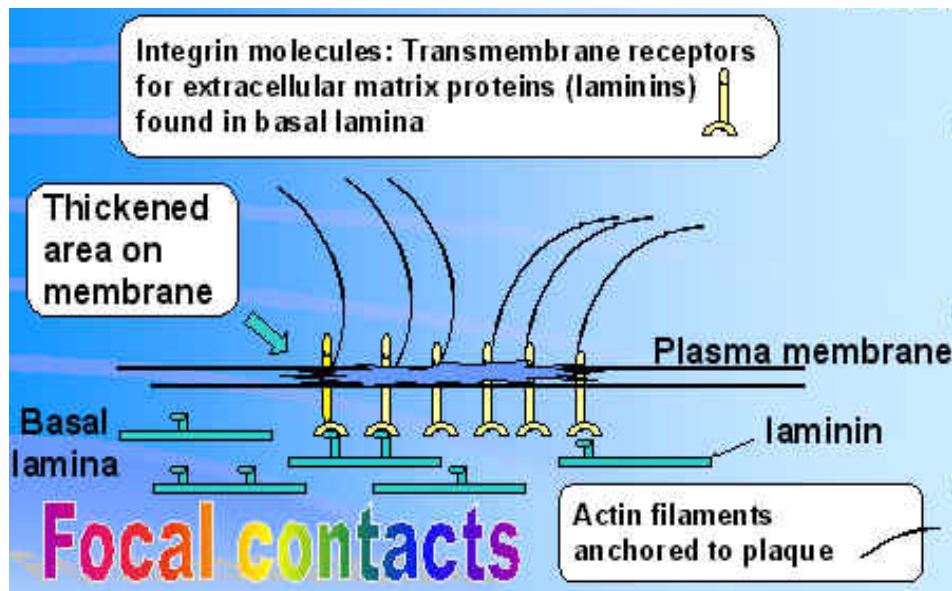
Miozin I – membrán-  
citoszkeleton interakció  
(vezikula transzport)

Miozin II – izom,  
citokinézis



# Aktin feladata III

- Polimerizáció extracelluláris hatásokra – fokális adhéziós plakkok: kapcsolódás extracelluláris elemekkel
- Plazmamembrán a polimerizáció irányába domborodhat – fagocitózis, kemotaxis



# Mikrofilamentumok patobiokémiája

- **Öröklődő spherocytosis**

Spektrin defektus → instabil citoskeleton, a vvt-k kigömbölyödnek, a lép degradálja őket



- **Duchenne-betegség**

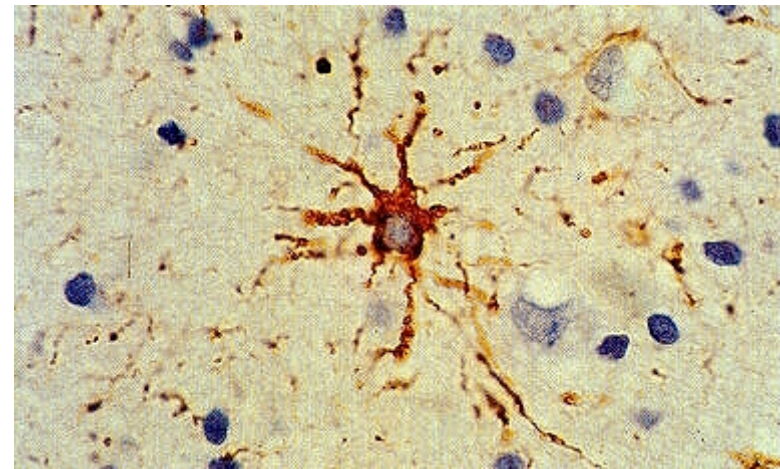
(dystrophia musculorum progressiva)

disztrofin defektus – mechanikai hatásokra érzékeny citoskeleton → rostelhalások

- F-aktin szerepe egyes bakteriális fertőzésekben (Listeria – aktincsóva)

# Intermedier filamentumok

- Vastagság 10 nm
- Sejtek szilárdítása
- Stabilak
- Nincs polaritás
- Erős mechanikai hatásoknak kitett sejtekben van sok
- Diagnosztikai jelentőség:  
anapláziás tumorok  
eredetének meghatározása



GFAP festés

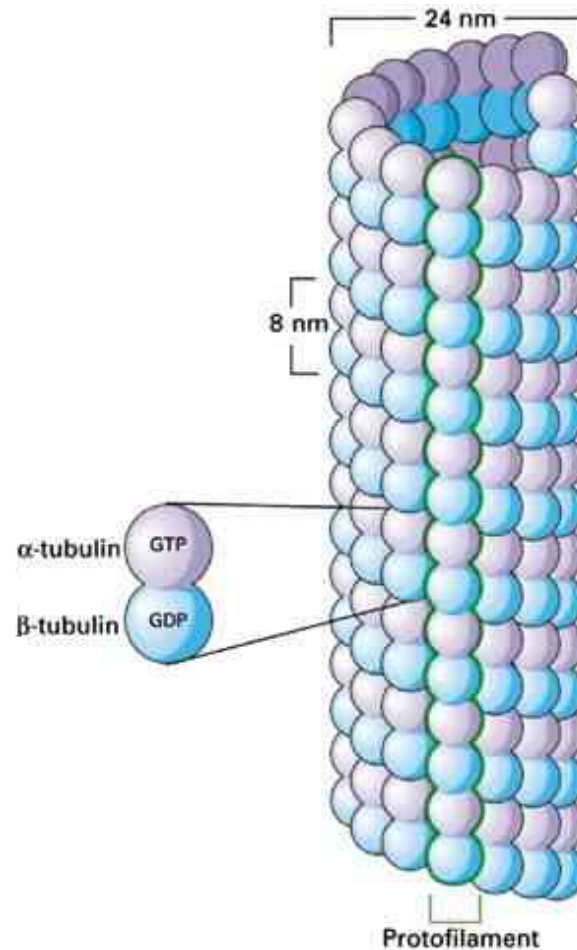


# Intermedier filamentumok típusai

Nukleáris	Lamin	Sejtmagyhártya belső felén
Epitheliális	Keratin I és II (savas és bázikus)	Epithelsejtekben és származékaikban (haj, köröm, stb.)
Vimentinszerű	Vimentin	Számos mesenchymalis sejtben
	Dezmin	Izomban
	GFAP	Gliasejtekben
	Periferin	Egyes neuronokban
Axonális	Neurofilamentumok	Neuronok

# Mikrotubulusok I

- Vastagság: 24 nm
- Mozgásokhoz pálya
- Tubulin dimerekből polimerizálódik
- Gyors átépülés
- Polarizált (+ és – vég)
- Pozitív felé épülés
- Negatív felé bomlás



# Mikrotubulusok II

- Polimerizáció: centriolumból, bazális testből indul (MTOC)

negatív vég itt

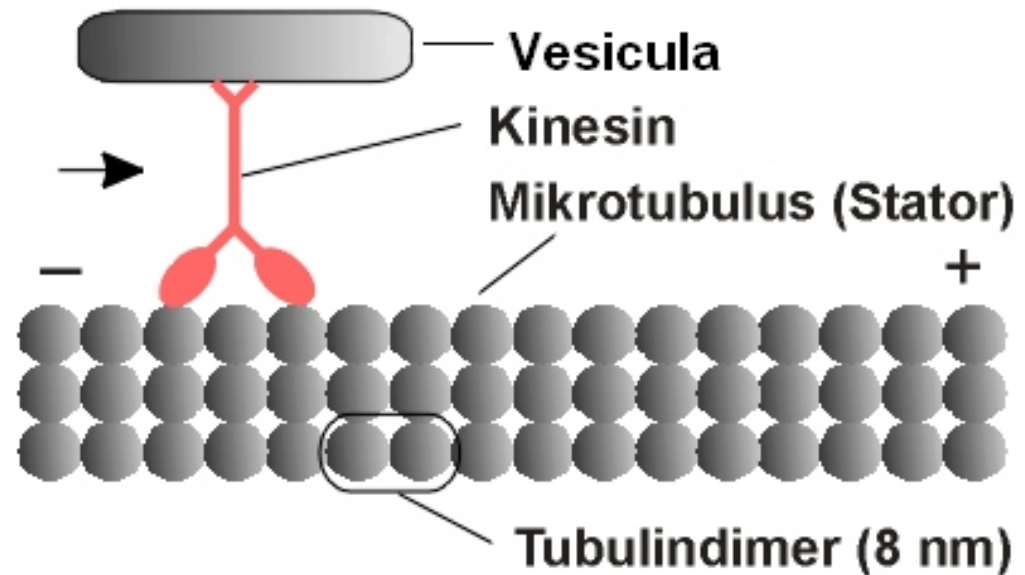
- Mechanoenzimek:

Kinezin -  $\rightarrow$  +

Dinein +  $\rightarrow$  -

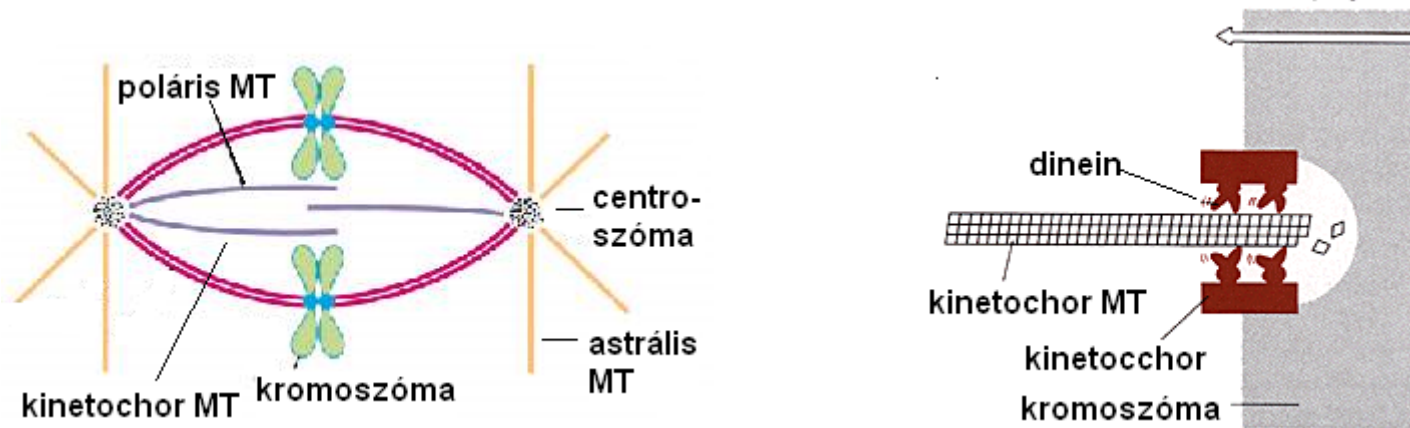
- Feladatok:

1. sejtosztódás – kromoszómavándorlás
2. neuronok – gyors axonális transzport
3. kinociliumok, flagellumok
4. egyéb sejtek – sejtalkotók, vezikulák transzportja



# Mikrotubulusok funkciói

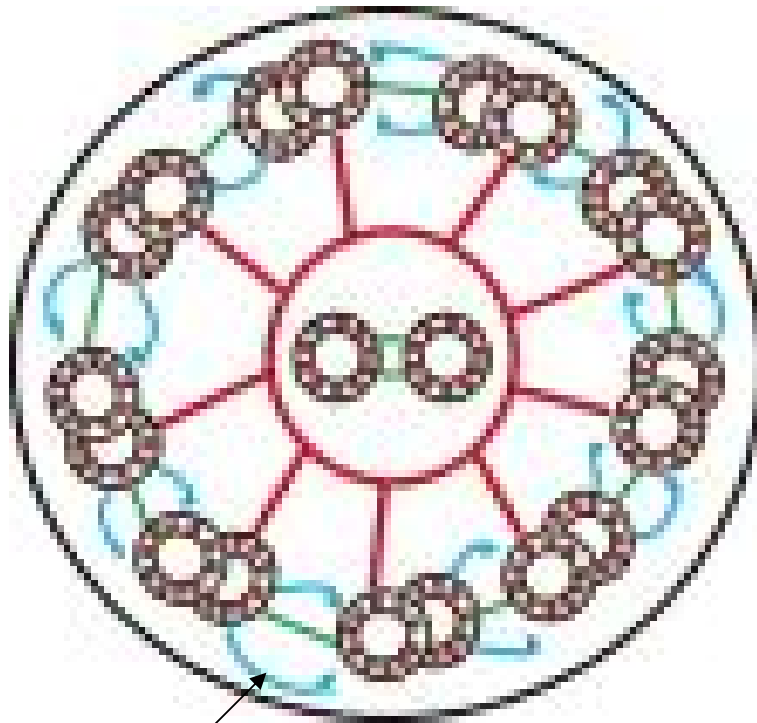
## Sejtosztódás



**Szabályos mikrotubulusműködés nélkül nincs sejtosztódás**  
**MT toxinok – citosztatikumok**  
**pl. colchicin, taxol, Vinca alkaloidok**

# Mikrotubulusok funkciói

Csilló keresztmetszete



Dinein karok

Axonális transzport

