

A fluorescence microscopy image showing a cell with a red cytoskeleton and green extracellular matrix. The cell is elongated and has a complex internal structure. The red signal is concentrated in the cytoskeleton, while the green signal is distributed throughout the cell, representing the extracellular matrix. The background is black.

第十章 细胞外基质

EXTRACELLULAR MATRIX ECM

本章内容提要

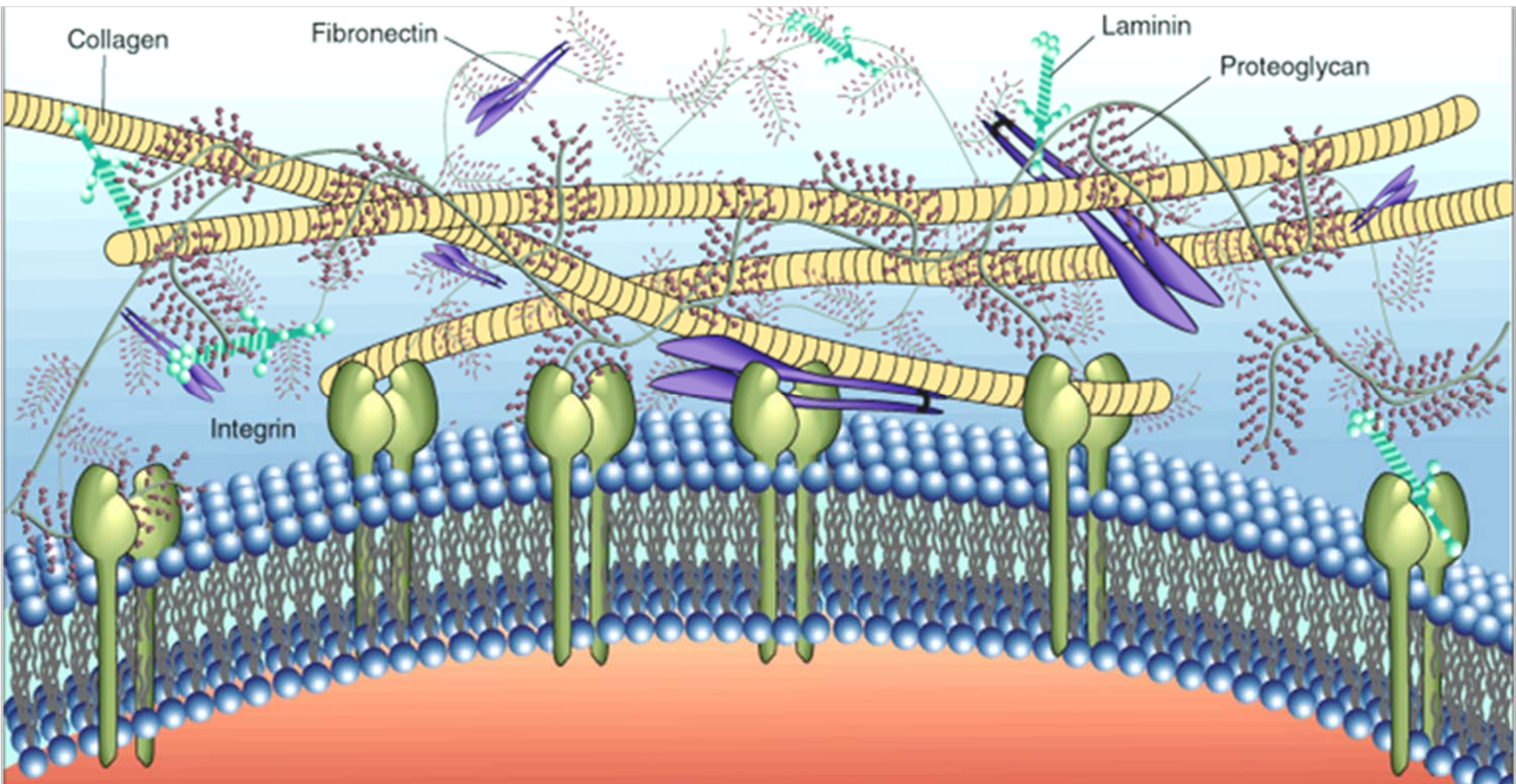
- 第一节 ECM的成分
- 胶原、纤粘连蛋白、层粘连蛋白、氨基聚糖及蛋白聚糖、弹性蛋白的结构特点
- 第二节 ECM的生物学作用

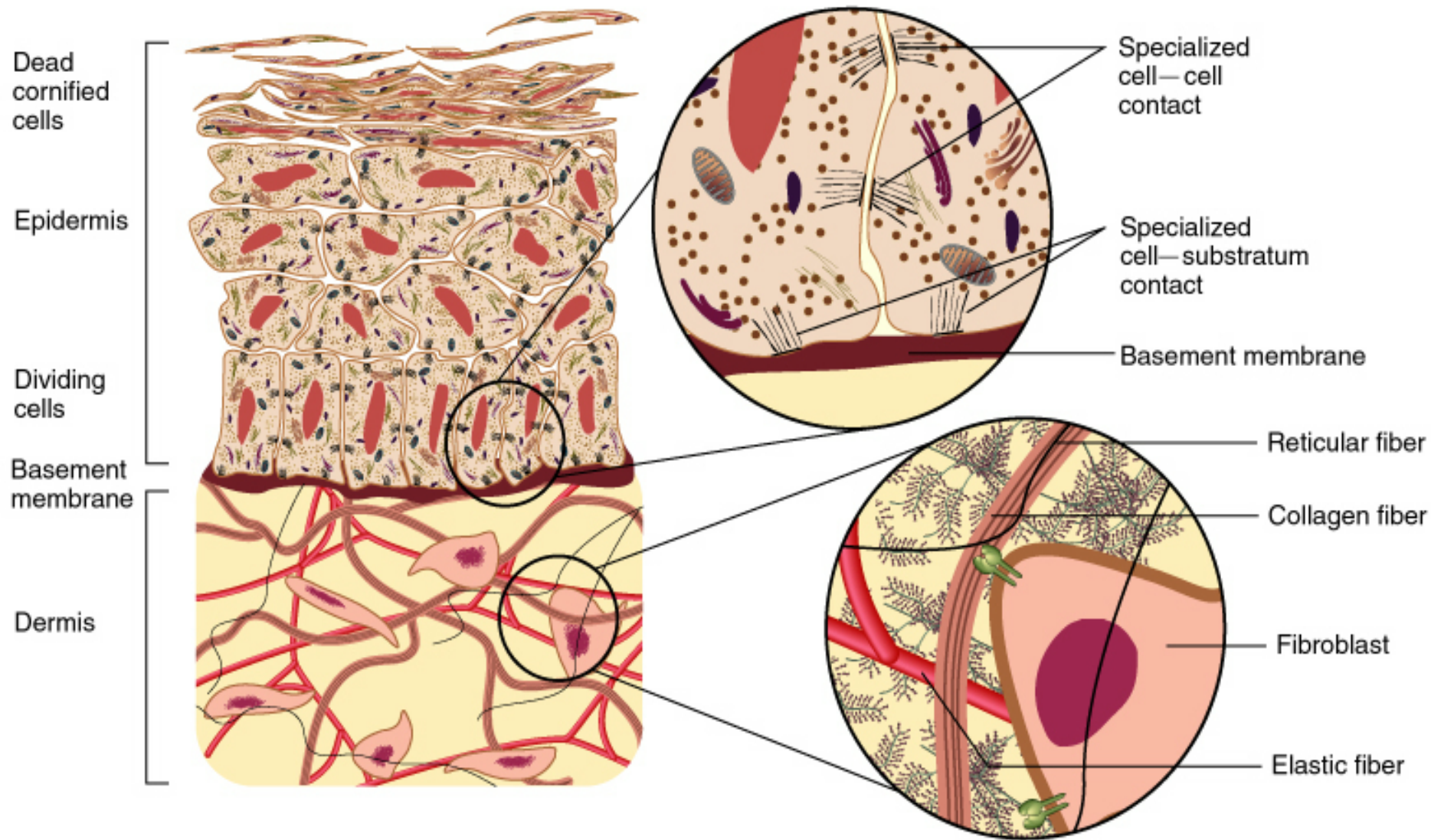


- ECM是细胞外大分子构成的网络。包括：胶原、非胶原糖蛋白、氨基聚糖与蛋白聚糖、弹性蛋白等。
- 结缔组织中含量较高。
- 影响细胞的存活、死亡、增殖和分化。



MACROMOLECULAR ORGANIZATION OF ECM





第一节 ECM的成分



一、胶原Collagen

- 是人体最丰富的蛋白，占蛋白总量的30%以上。参与形成结缔组织，如骨、韧带、基膜、皮肤。
- 组成：由原胶原交联而成。
- 类型：已知至少19种，由不同基因编码。I、II、III、V、XI型为有横纹的纤维结构。



- 原胶原：3条肽链形成的螺旋，含三种结构：
螺旋区、非螺旋区及球形结构域。

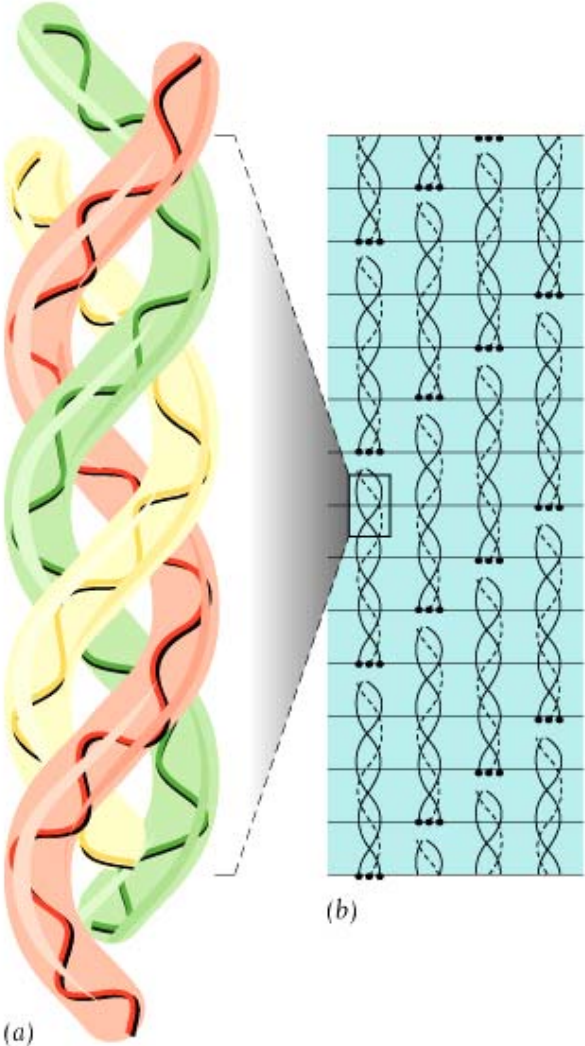
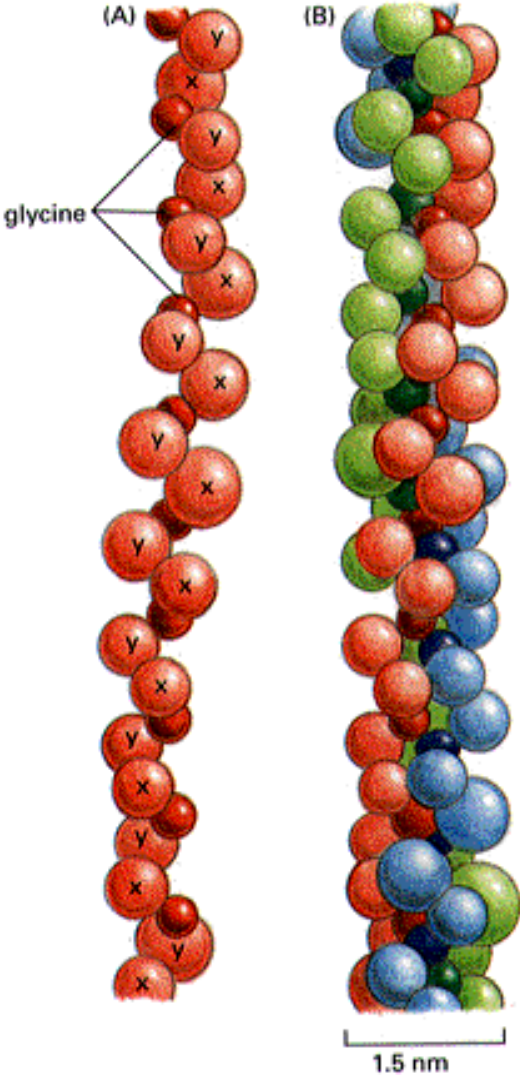
— 原胶原每条链由重复的Gly-X-Y序列构成。

X=pro, Y=hyp或hyl, 重复序列使 α 链卷曲为

左手螺旋。三股链绕成右手超螺旋。



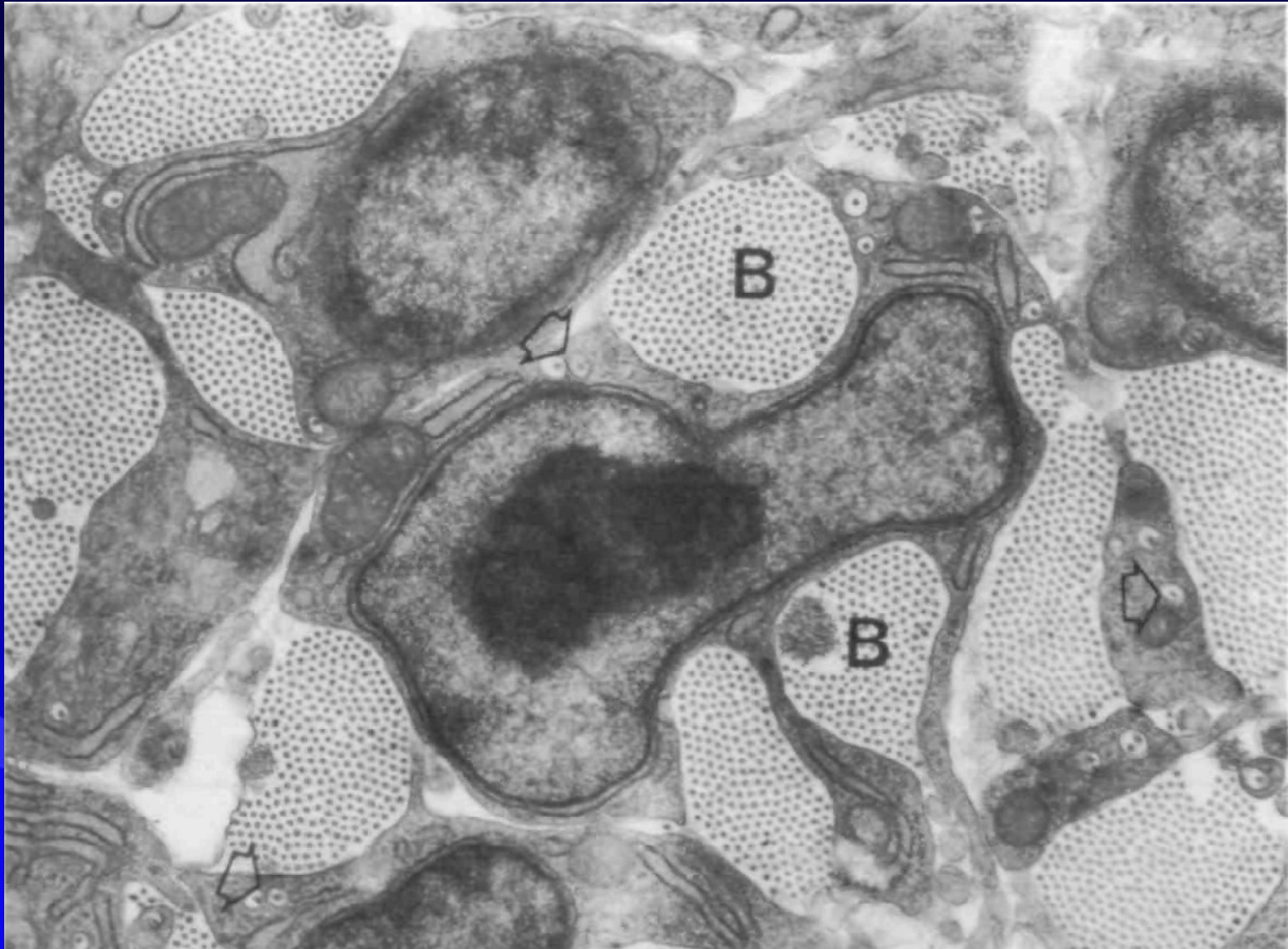
Structures of the collagen



- 合成：由成纤维细胞、软骨细胞、成骨细胞、上皮细胞分泌。在RER上合成，形成三螺旋之前于Pro及Lys残基上进行羟基化修饰。
- 羟化反应由脯氨酰4、脯氨酰3羟化酶催化。
- Vc是酶的辅助因子，Vc缺乏导致坏血病。



Collagen fibril bundles: a branching assembly unit in tendon morphogenesis



Collagen fibrils around a fibroblast

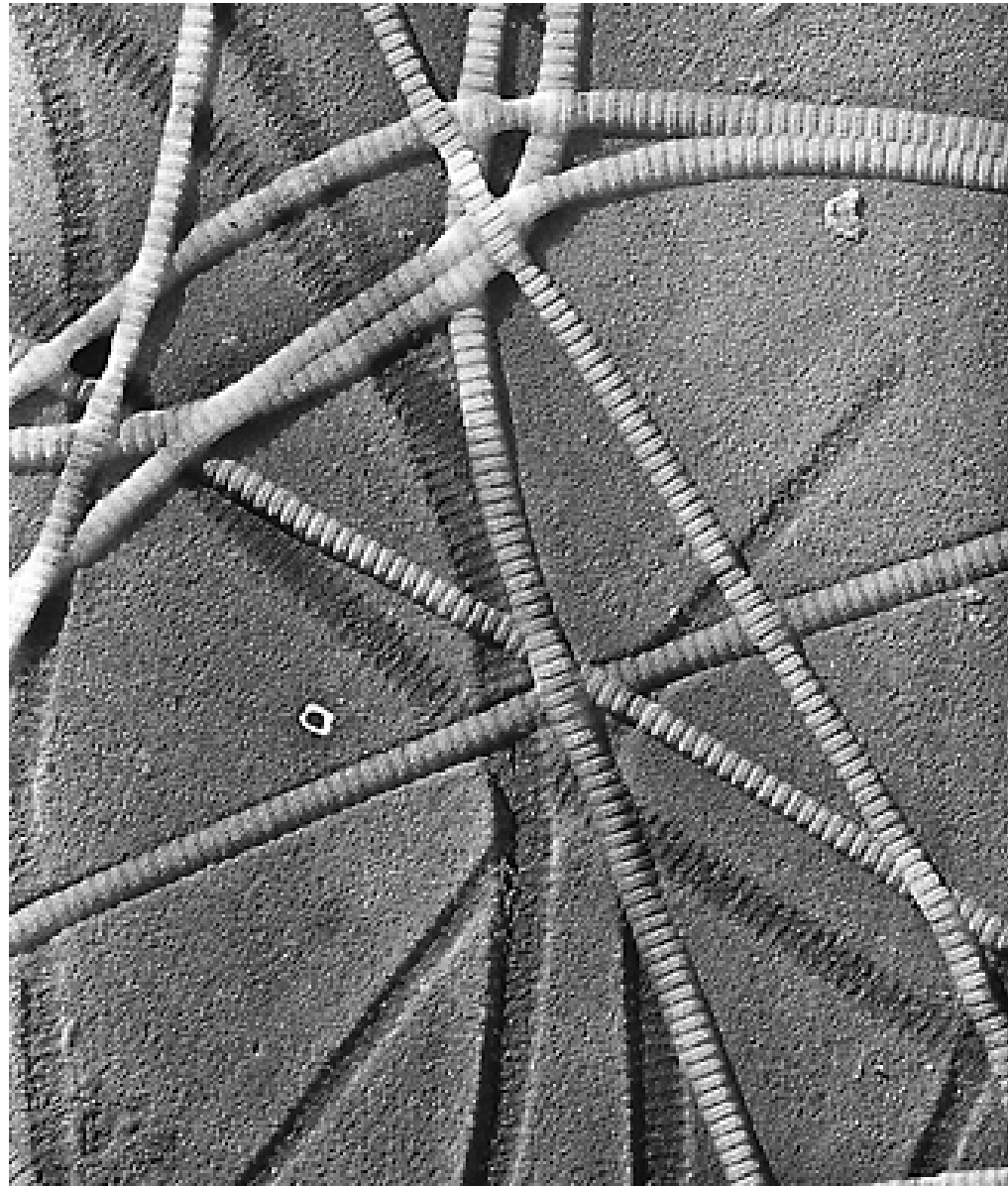


1 μ m

- 交联：由侧向相邻的lys或hyl残基氧化后所产生的两个醛基间进行缩合而成。交联后形成不溶性纤维，原胶原呈阶梯状排列，电镜下可见间隔67nm的横纹。
 - 新生儿的胶原交联程度低而易于抽提。
 - 老年人胶原交联程度高，组织僵硬老化。



TEM image of collagen



Collagen

Type	Approximate Fiber Length	Occurrence
I	300 nm	Skin, teeth, bones, tendons, cornea
II	300 nm	cartilage, intervertebral discs, notochord
III	300 nm	skin, tendons, blood vessel/uterine walls
IV	390 nm	basal laminae, kidney glomerulus, eye lens capsule
V	300 nm	cornea, interstitial tissues
VI	105 nm	cartilagenous/noncartilagenous connective tissues
VII	450 nm	skin's basal lamina, tongue, cornea, sclera, amnion
VIII	150 nm	minor constituent of cartilage, sclera
IX	200 nm	minor constituent of cartilage
X	150 nm	minor constituent of cartilage, in cartilagenous regions undergoing transition to bone
XI	Unknown	minor constituent of cartilage
XII	Unknown	minor constituent of tendons
XIII	Unknown	endothelial tissues
XIV	Unknown	fetal skin and tendon

二、纤粘连蛋白 Fibronectin (FN)

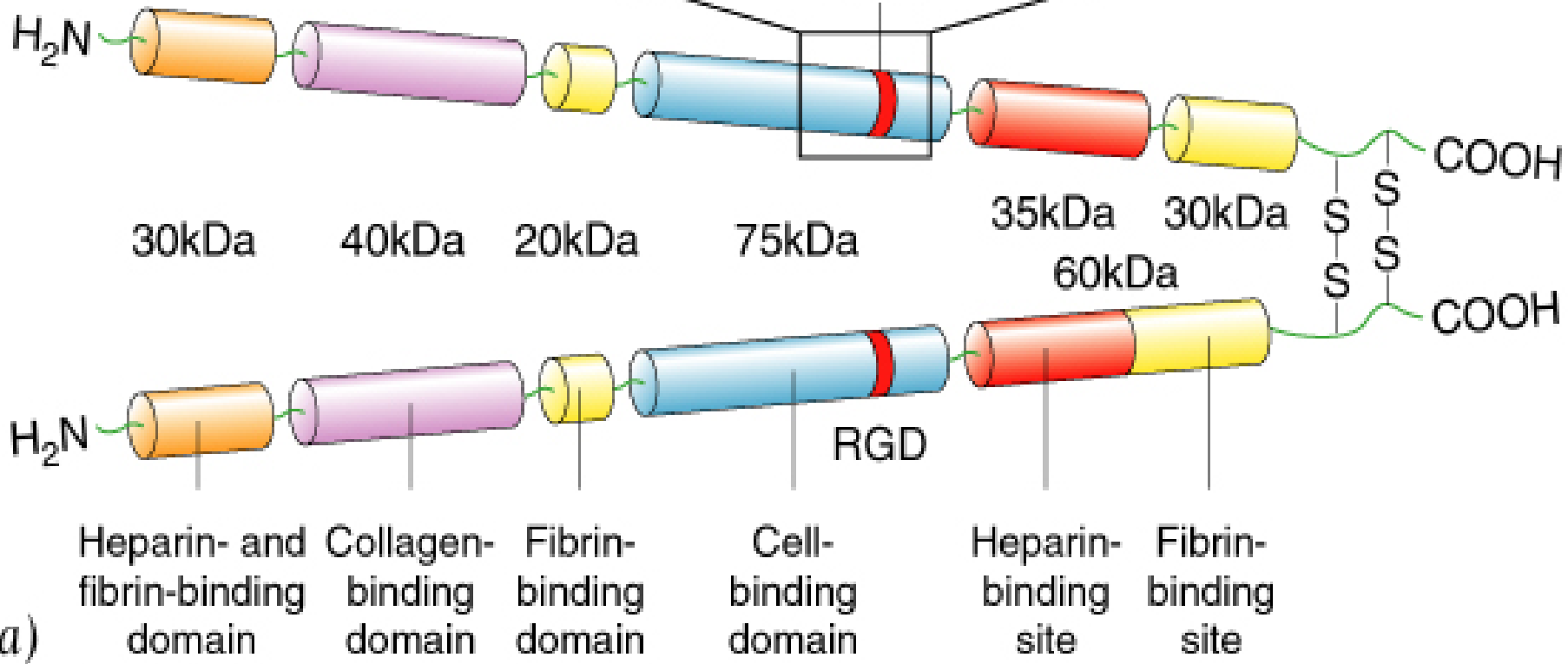
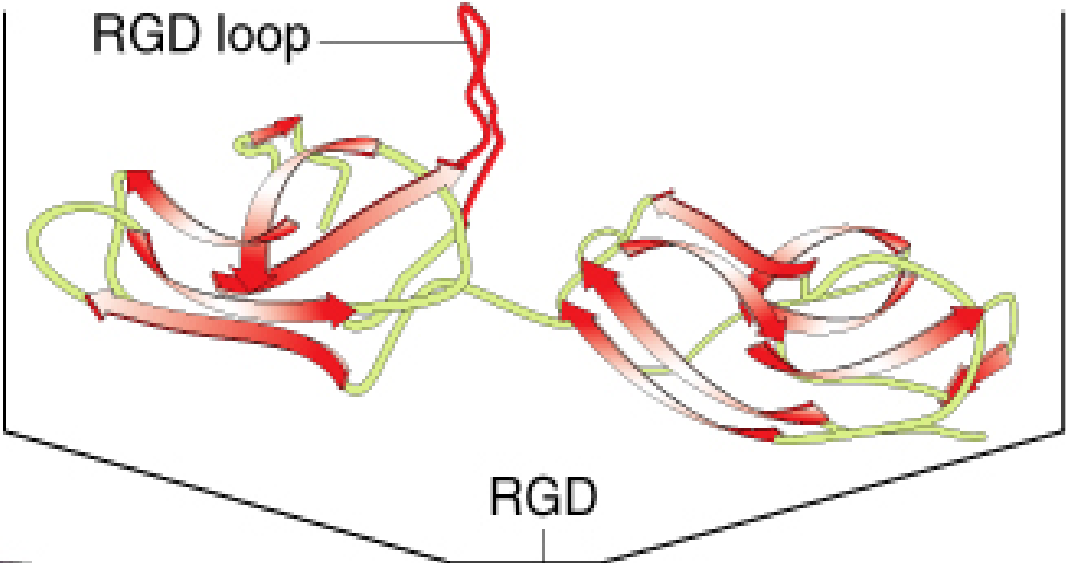
- 含糖4.5%—9.5%，有5—7个有特定功能的结构域。类型：
 - FN有20多种亚单位。同一基因编码，转录后拼接不同，形成异型分子。
 - 血浆FN：V字形二聚体，可溶，存在于血浆、体液。
 - 细胞FN：多聚体，不溶，存在于ECM及细胞表面。



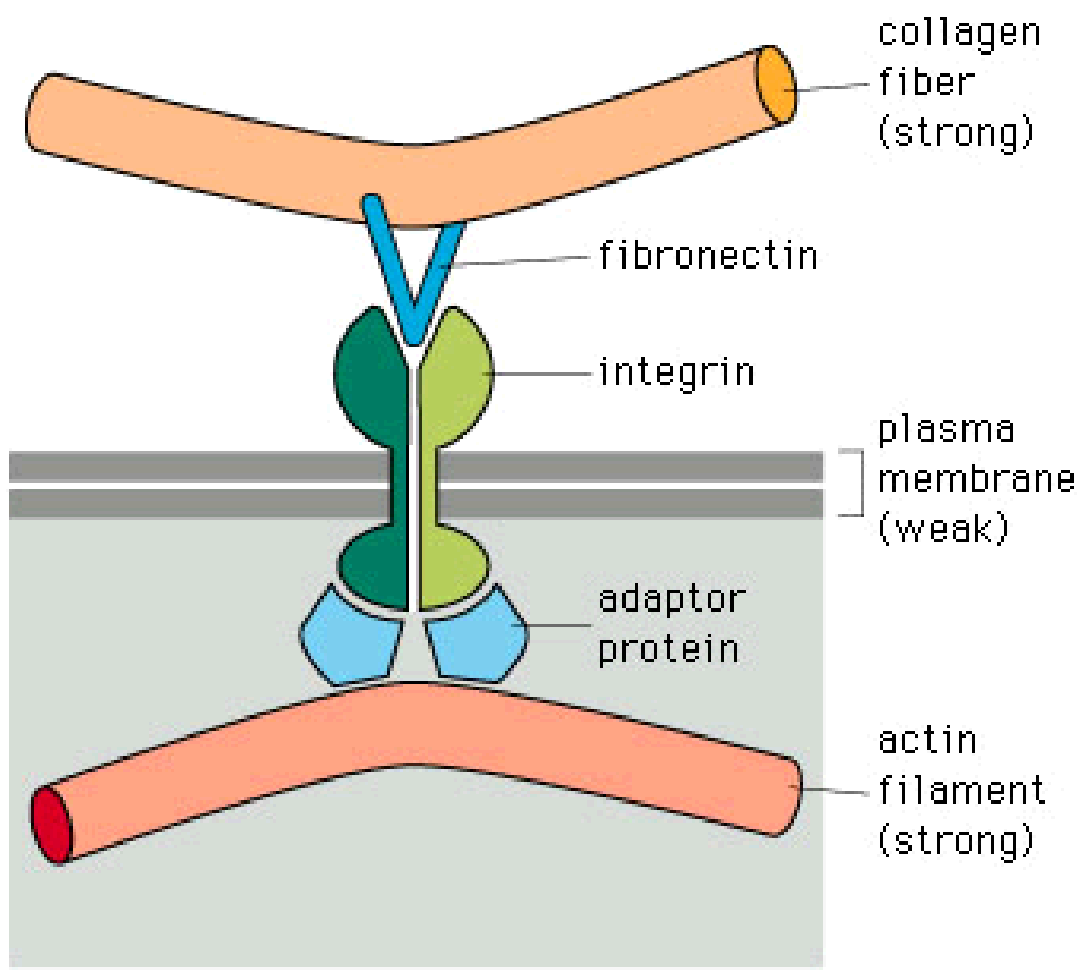
- 组装：
 - 不自发组装，受细胞表面受体指导。
 - 肿瘤细胞表面FN减少，因受体异常所致。
- 功能：
 - 连接细胞到ECM上；FN上的RGD（Arg-Gly-Asp）序列可与细胞表面的整合素结合。
 - 人工RGD三肽可抑制细胞在FN基质上粘附。



fibronectin dimer



(a)



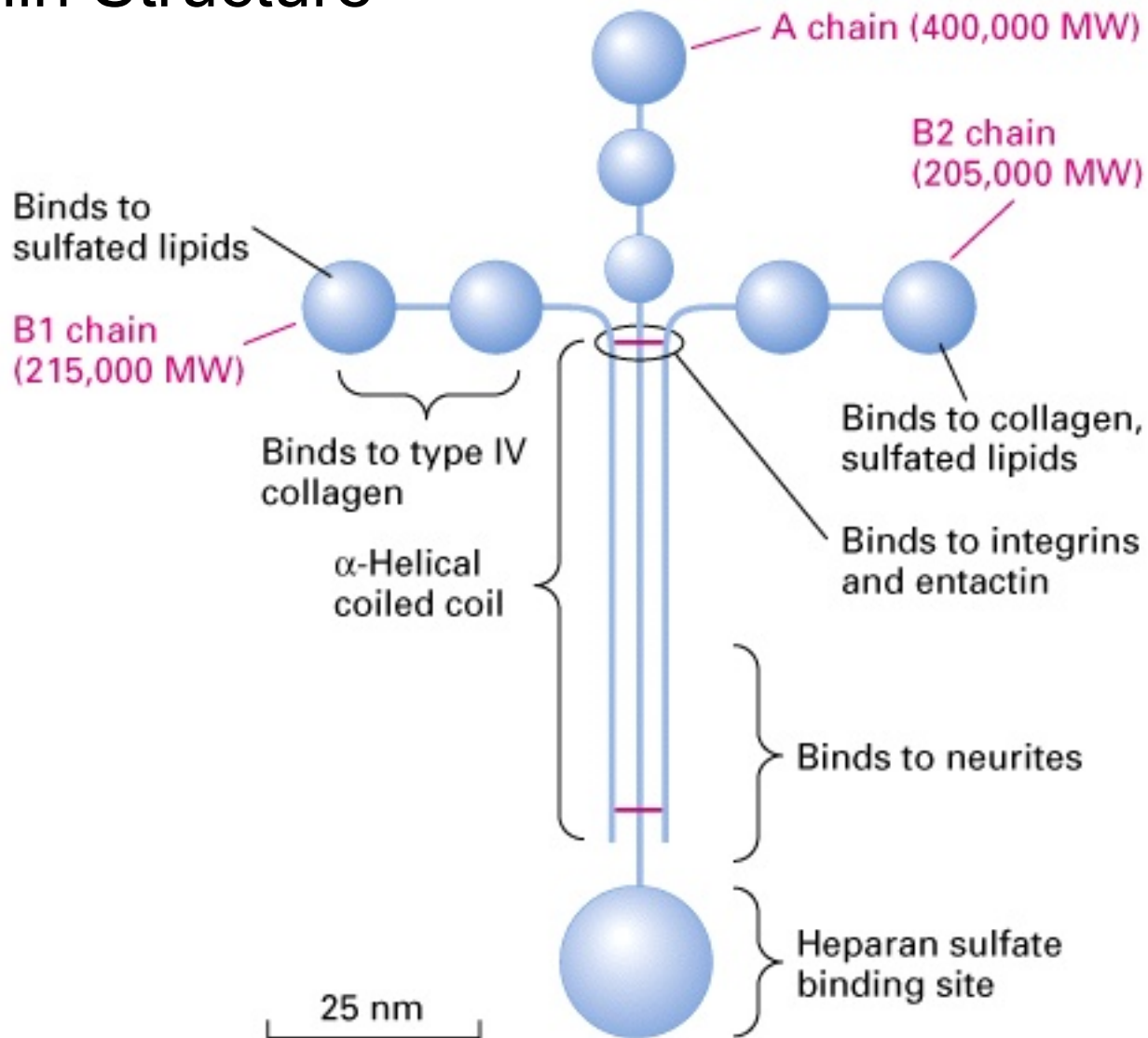
(C)

三、层粘连蛋白 laminin(LN)

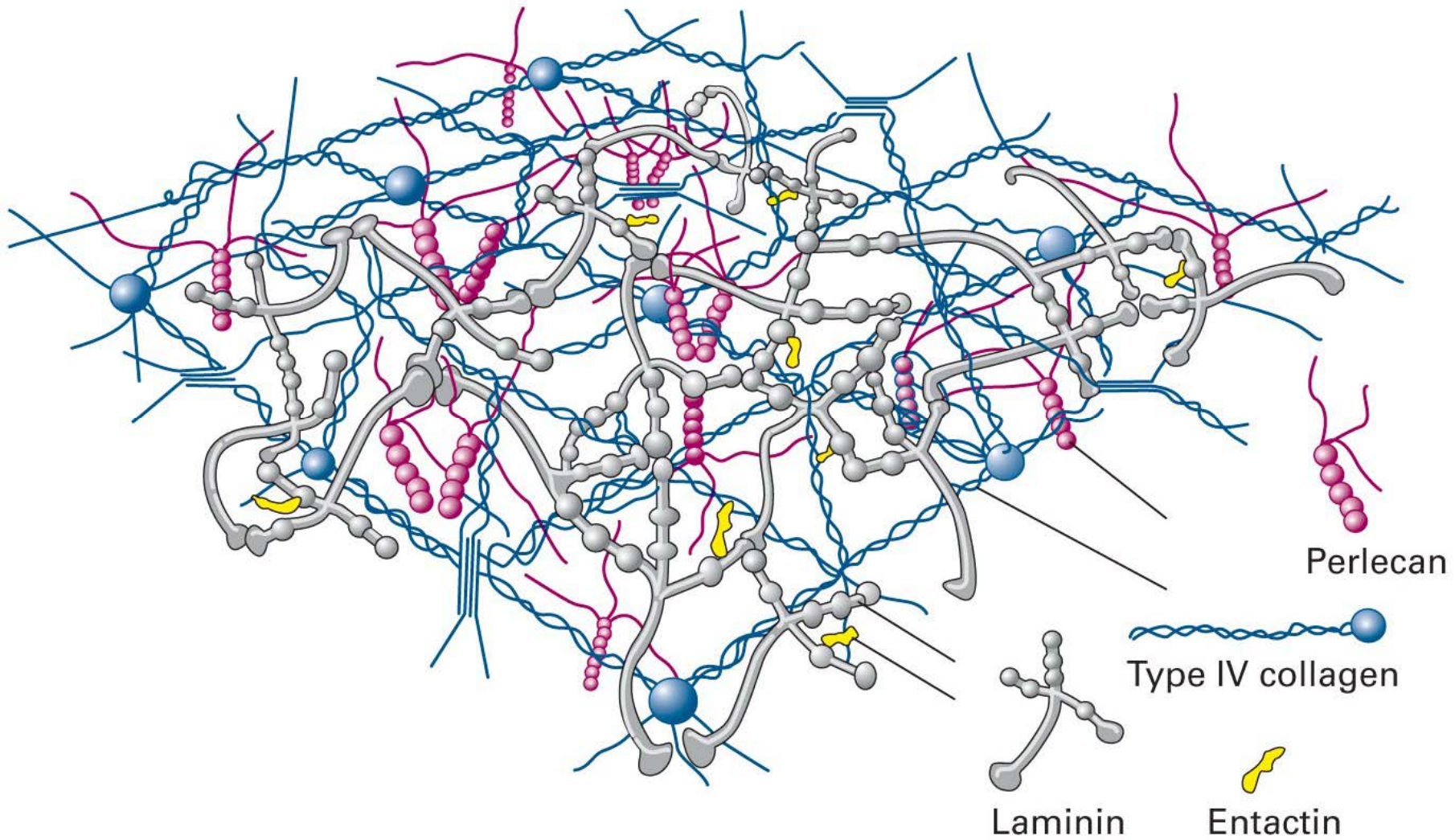
- 结构：
 - 由3条肽链借二硫键交联成十字形分子。
 - 已知7种LN，8种亚单位，由不同基因编码。
 - 含糖15%-28%，有50条左右N-连接的糖链。
- 功能：
 - 组成基膜，是胚胎发育中最早出现的ECM。



Laminin Structure



Basal lamina



四、氨基聚糖及蛋白聚糖

- 1. 氨基聚糖glycosaminoglycan
- GAG是重复二糖单位构成的无分枝长链多糖。
- 二糖单位通常由氨基己糖和糖醛酸组成。



- 分为：透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸角质素。
- 除HA及肝素外，其他GAG不游离存在。
- HA是唯一不硫酸化的GAG，含多达10万个糖基。可结合大量水分子，赋予组织一定的抗压性。



氨基聚糖的分子特性及分布

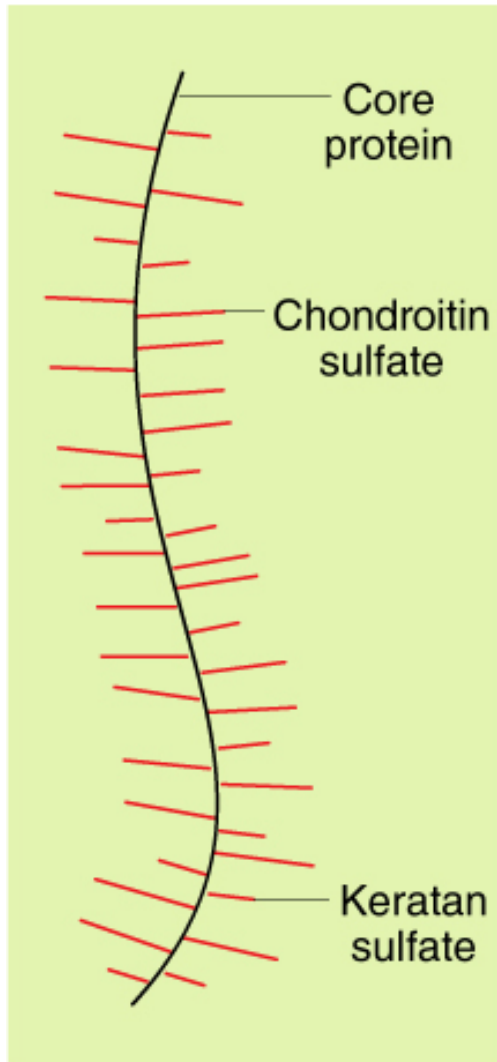
氨基聚糖	二糖单位	硫酸基	分布组织
透明质酸	葡萄糖醛酸, N-乙酰葡萄糖	0	结缔组织、皮肤、软骨、玻璃体、滑液
硫酸软骨素	葡萄糖醛酸, N-乙酰半乳糖	0.2~2.3	软骨、角膜、骨、皮肤、动脉
硫酸皮肤素	葡萄糖醛酸或艾杜糖醛酸, N-乙酰葡萄糖	1.0~2.0	皮肤、血管、心、心瓣膜
硫酸乙酰肝素	葡萄糖醛酸或艾杜糖醛酸, N-乙酰葡萄糖	0.2~3.0	肺、动脉、细胞表面
肝素	葡萄糖醛酸或艾杜糖醛酸, N-乙酰葡萄糖	2.0~3.0	肺、肝、皮肤、肥大细胞
硫酸角质素	半乳糖, N-乙酰葡萄糖	0.9~1.8	软骨、角膜、椎间盘

2. 蛋白聚糖

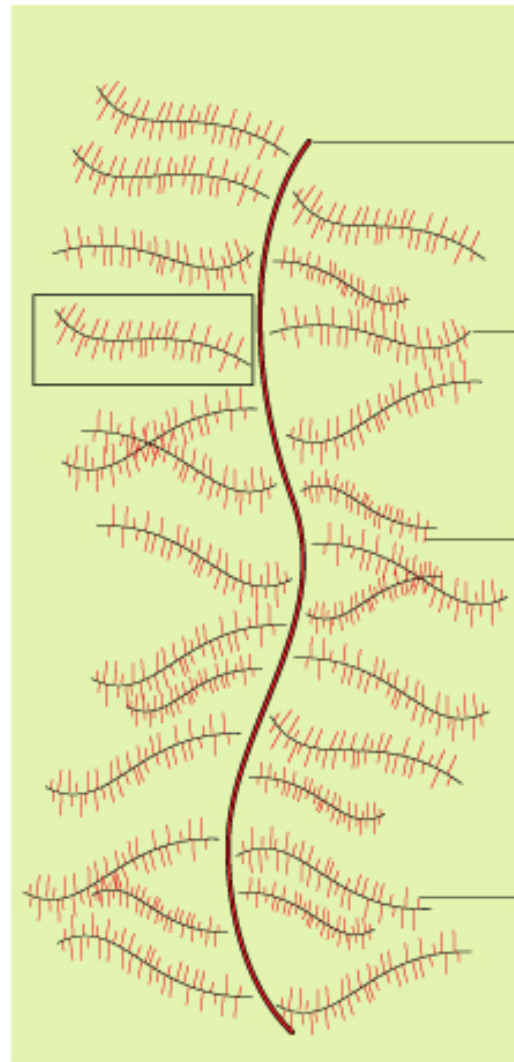
- 是GAG(除HA)与核心蛋白的共价结合物。
- 核心蛋白在高尔基体中装配GAG链。
- 先合成4糖连接桥（Xyl-Gal-Gal-GlcUA）连接到Ser上（Ser-Gly-X-Gly），然后延长糖链。
- HA能够以非共价键连接许多蛋白聚糖，形成巨分子。



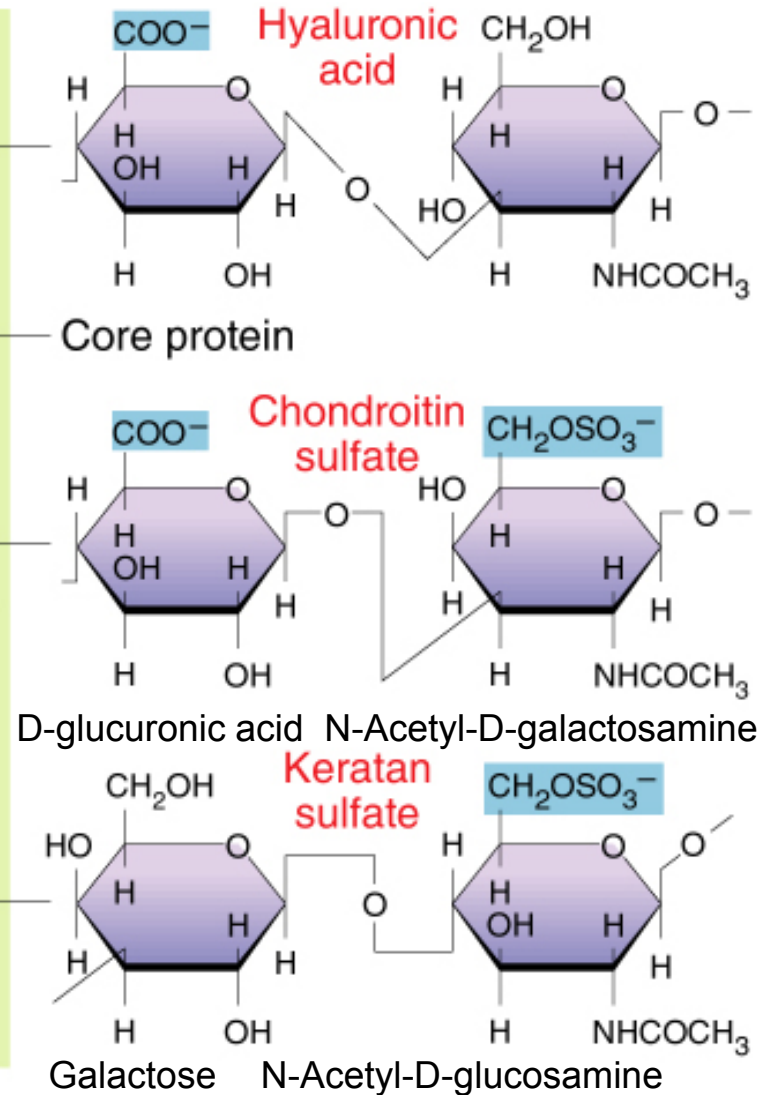
A Proteoglycan Complex.



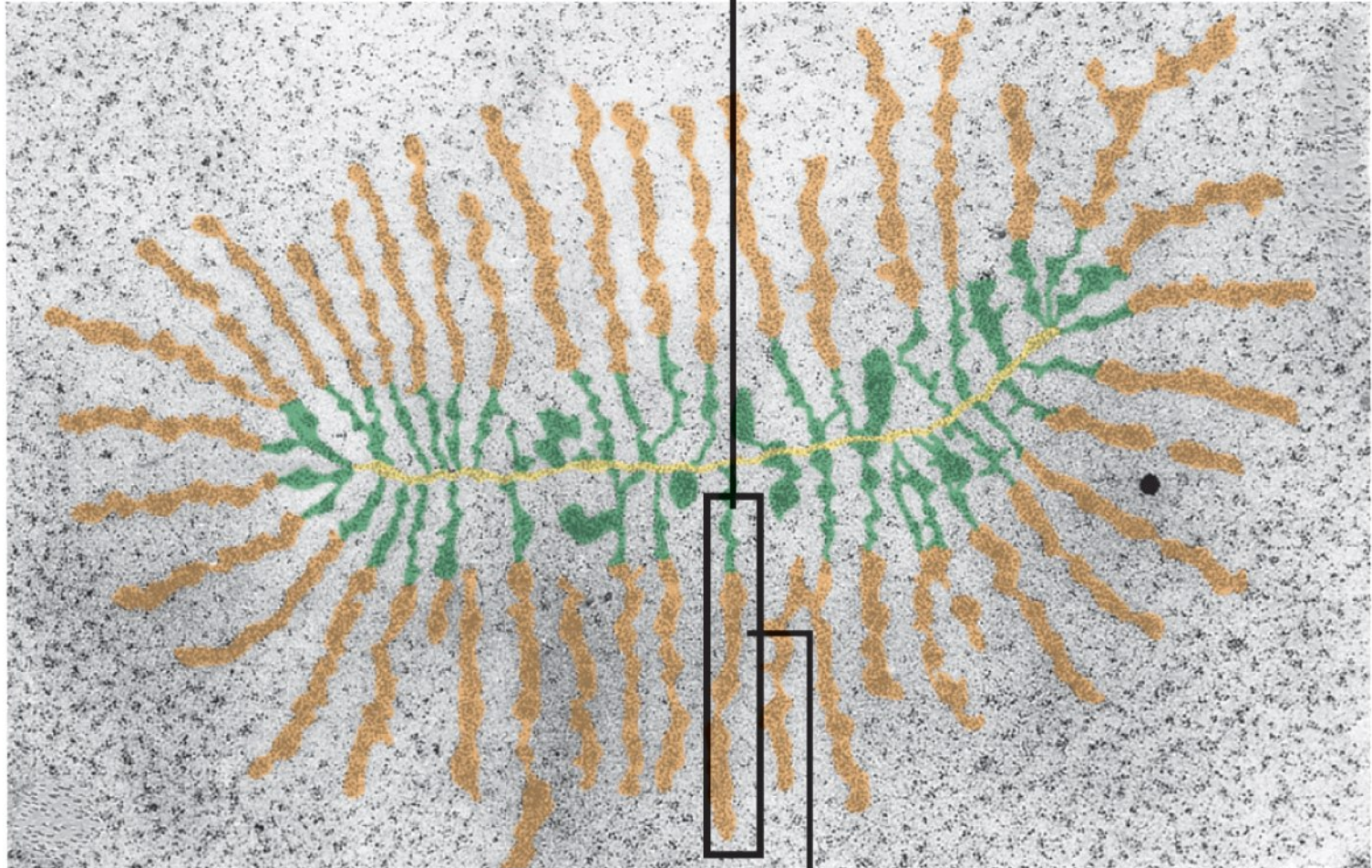
(a)



(b)



Hyaluronan molecule



Aggrecan

300 nm

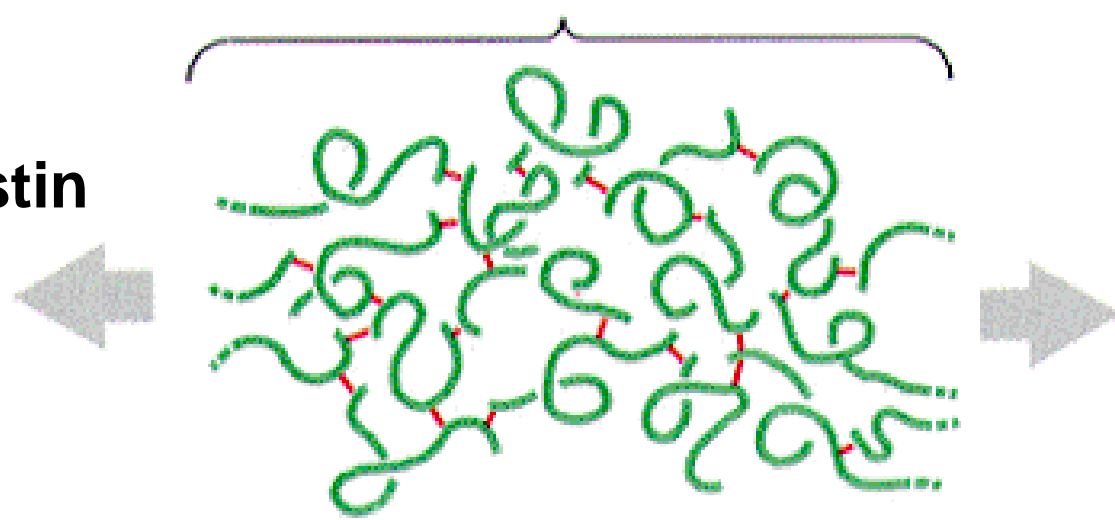
五、弹性蛋白 elastin

- 构成弹性纤维，由2类短肽交替排列构成。
 - 一种是疏水短肽，赋予分子以弹性；
 - 另一种为富Ala及Lys残基的 α 螺旋，负责在相邻分子间交联，形成网状结构。
- 老年组织中弹性蛋白的生成减少，降解增强，以致组织失去弹性。



Elastin

elastic fiber

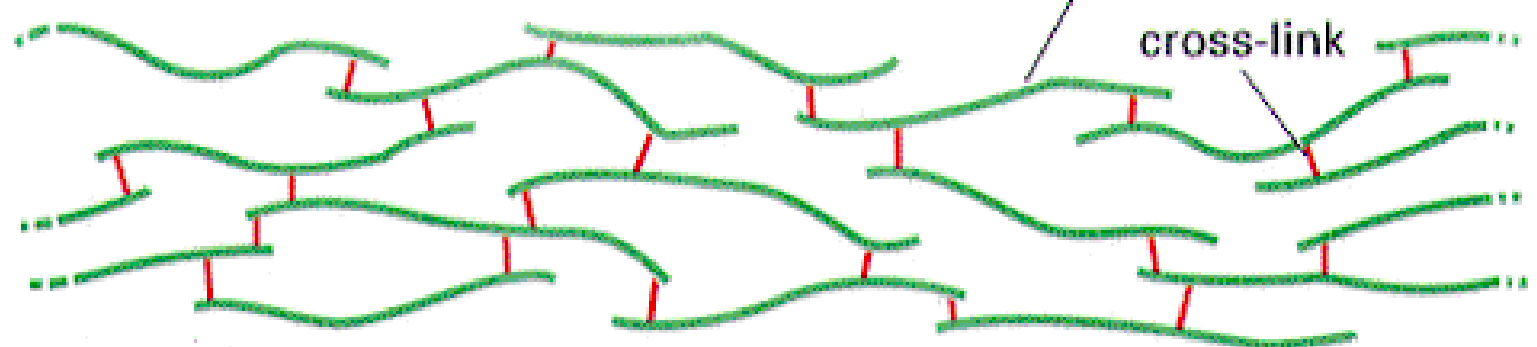


STRETCH

RELAX

single elastin molecule

cross-link



第二节 细胞外基质的生物学作用

- 1. 影响细胞的存活、死亡：如上皮细胞脱离ECM则发生anoikis，称定着依赖性。
- 2. 决定细胞的形状：不同细胞具有不同的ECM，介导的细胞骨架组装的状况不同，表现出不同的形状。



- 3. 调节细胞的增殖：如定着依赖性生长（anchorage dependent growth）。
- 4. 控制细胞的分化：如，成肌细胞在纤粘连蛋白上增殖并保持未分化的表型；而在层粘连蛋白上则停止增殖，进行分化，融合为肌管。
- 5. 参与细胞的迁移：细胞的迁移依赖于细胞的粘附与细胞骨架的组装。

