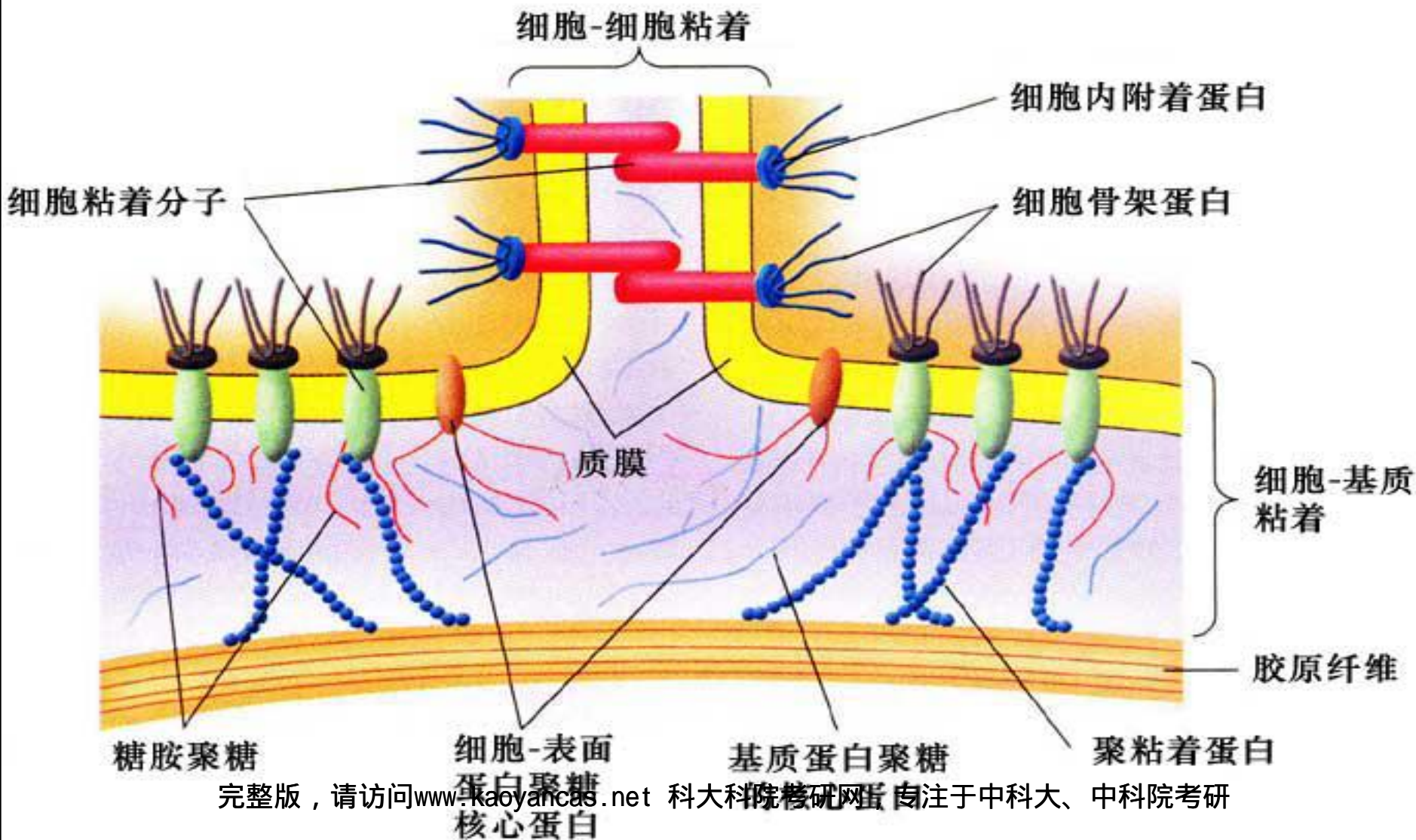


第五章 细胞外基质与细胞连接



第一节 细胞外基质

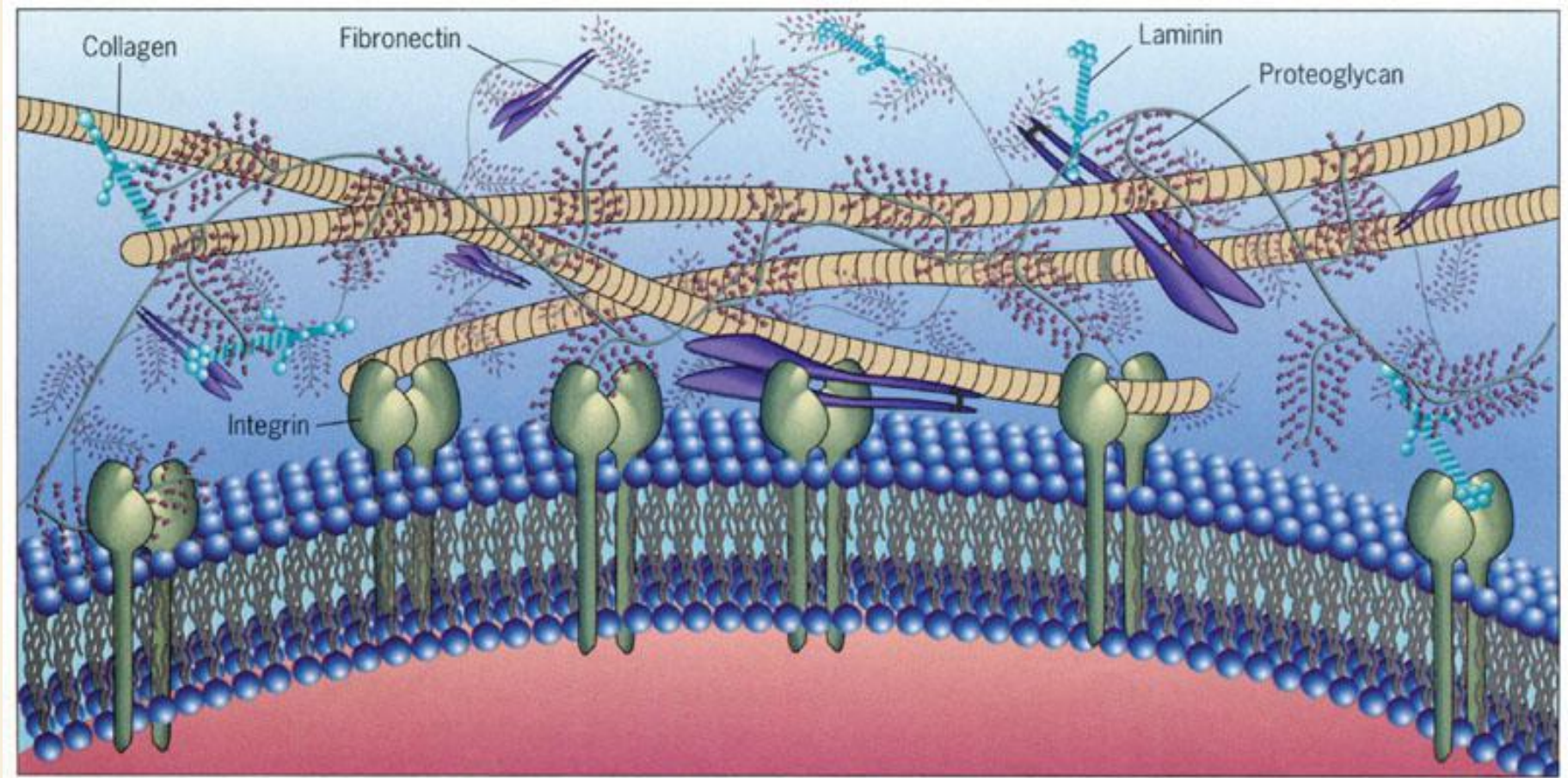
- ❖ 细胞外基质(**extracellular matrix, ECM**): 是由细胞合成并分泌到胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子，主要是一些多糖和蛋白，或蛋白聚糖。细胞外基质对于一些动物组织的细胞具有重要作用。

一、细胞外基质的组成成分可分为三大类：

● **蛋白聚糖(proteoglycan)**，是由**糖胺聚糖(glycosaminoglycans)**以共价的形式与线性多肽连接而成的多糖和蛋白复合物，它们能够形成水性的胶状物。

- 结构蛋白，如胶原和弹性蛋白，它们赋予细胞外基质一定的强度和韧性。
- 粘着蛋白(adhesive proteins):如纤粘连蛋白和层粘连蛋白，它们促使细胞同基质结合。其中以胶原和蛋白聚糖为基本骨架在细胞表面形成纤维网状复合物，并通过细胞质膜中的整联蛋白将细胞外与细胞内连成了一个整体。

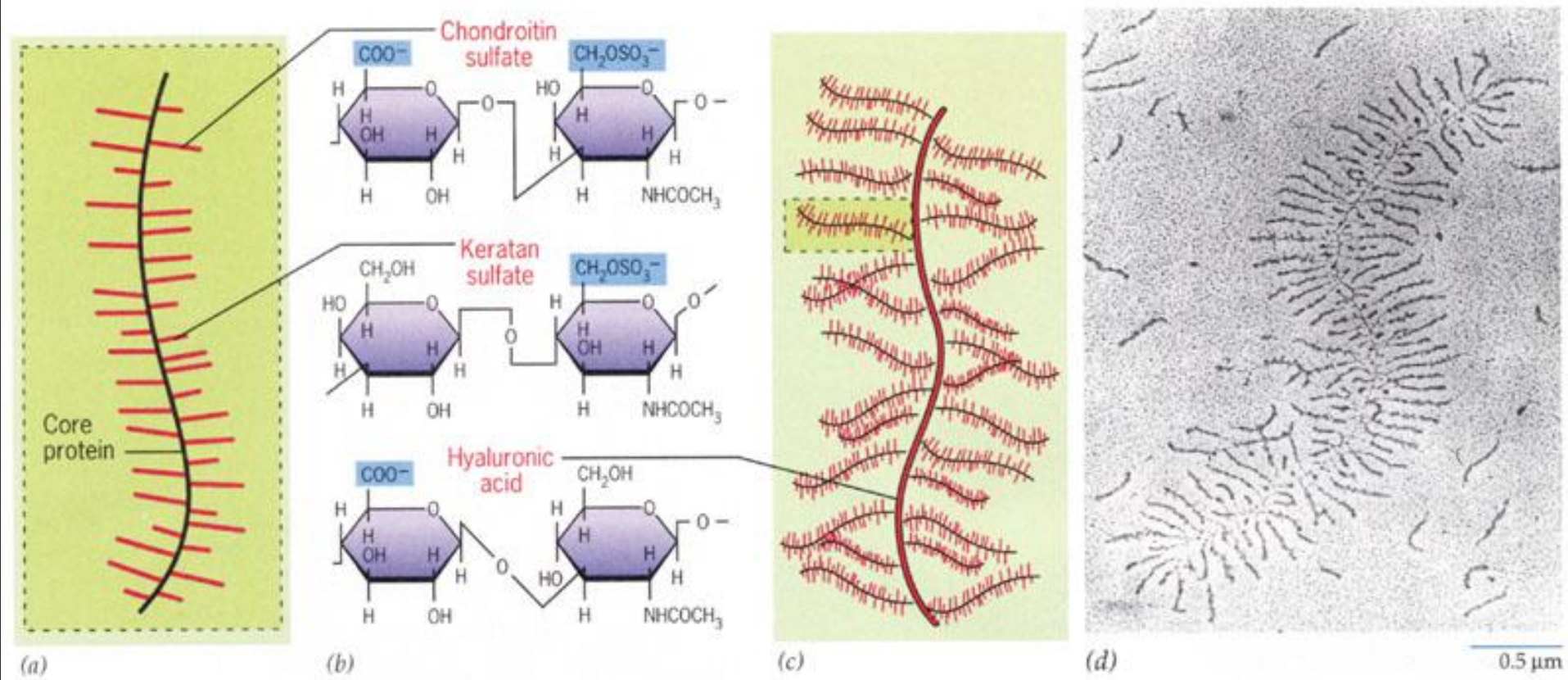
An overview of the macromolecular organization of the extracellular matrix.



（一）蛋白聚糖proteoglycan

- ❖ **1、糖氨聚糖：**由重复的二糖单位构成的长链多糖，其二糖单位之一是氨基己糖，故称为糖氨聚糖。包括透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸角质素。
- ❖ **2、蛋白聚糖：**由糖氨聚糖与核心蛋白的丝氨酸共价连接形成的巨分子。

The structure of a cartilage-type proteoglycan complex.



A 蛋白聚糖单体

B 硫酸软骨素、硫酸角质素、透明质酸

C 蛋白聚糖的模式图

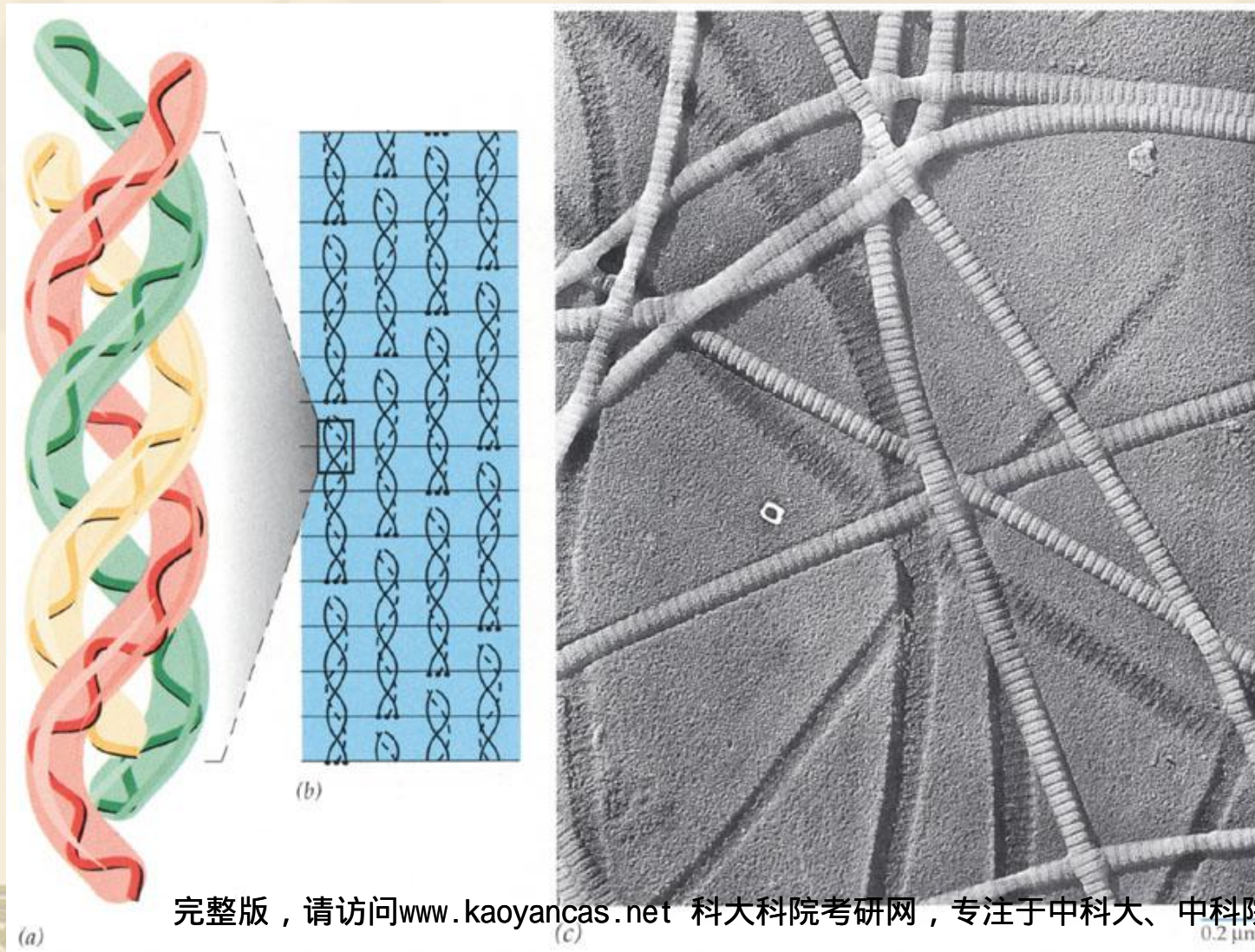
D 软骨中的蛋白聚糖电镜照片

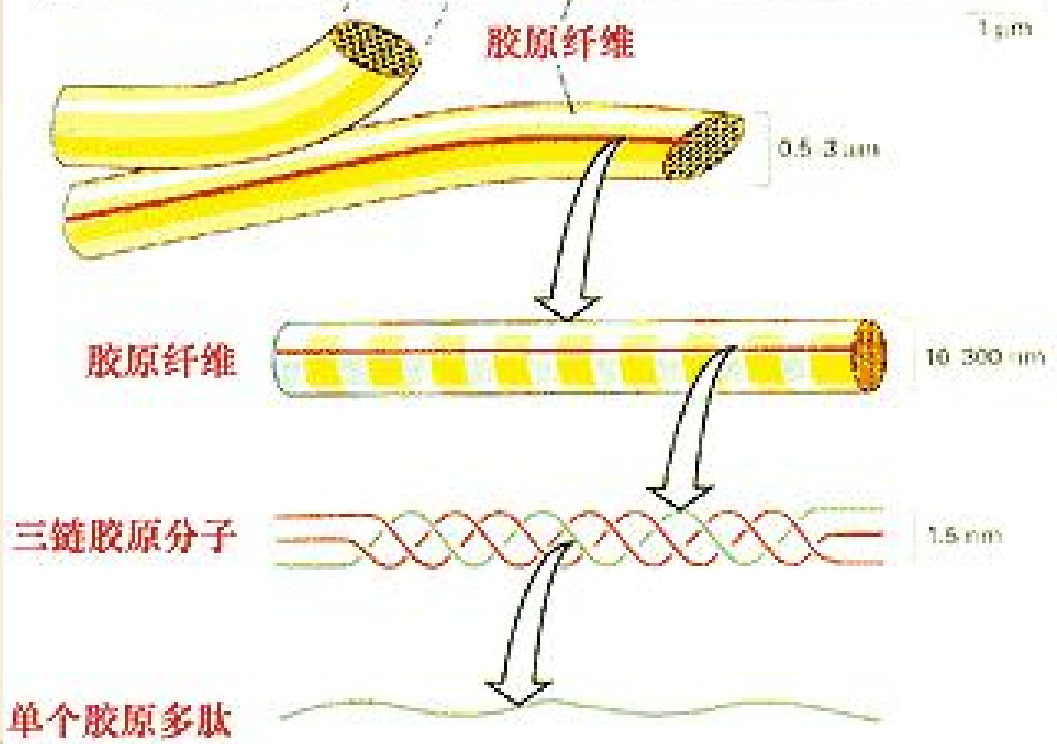
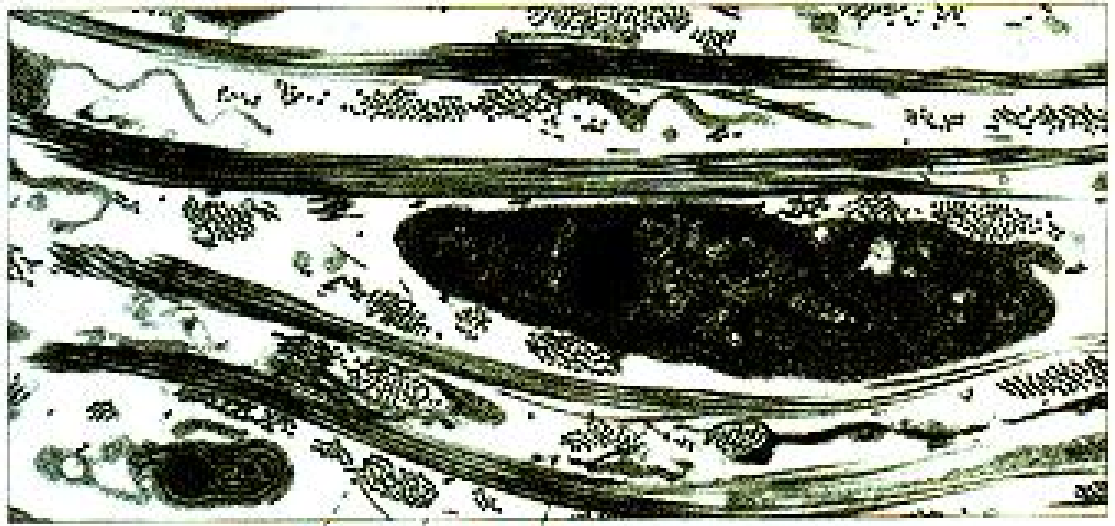
完整版，请访问www.kaoyancas.net 科大科院考研网，专注于中科大、中科院考研

(二) 胶原

- ❖ 1、胶原(collagen) 是细胞外最重要的水不溶性纤维蛋白，也是动物体内含量最丰富的蛋白，约占人体蛋白质总量的30%以上。是构成细胞外基质的骨架，在细胞外基质中形成半晶体的纤维，给细胞提供抗张力和弹性，并在细胞的迁移和发育中起作用。
- ❖ 2、胶原的结构:胶原蛋白的基本结构单位是原胶原(tropocollagen)，原胶原肽链的一级结构具有(Gly-x-y) n 重复序列，其中Gly为甘氨酸，x常为脯氨酸(Pro)，y常为羟脯氨酸(Hypro)或羟赖氨酸(Hyls)。
- ❖ 3、原胶原是由三条 α -肽链组成的纤维状蛋白质，相互拧成三股螺旋状构型，长300nm，直径1.5nm。

The structure of collagen.





胶原的组织结构

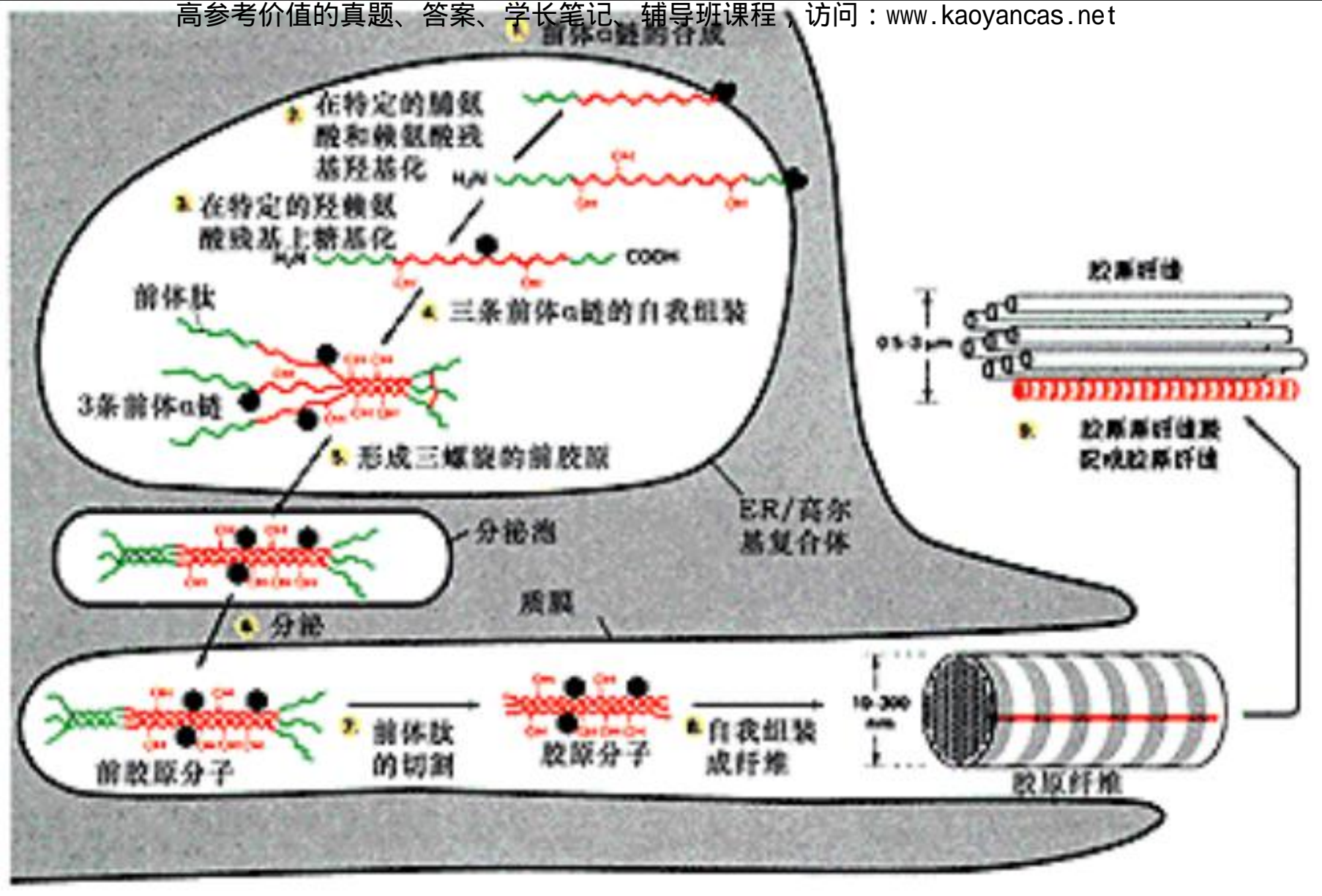
电镜照片所示的是鸡胚胎
结缔组织的胶原纤维；图解
是胶原的分子结构

- ❖ **3、胶原类型：**已发现有多种类型的胶原，不同类型的胶原有不同的化学结构和不同的免疫性能，是不同基因的表达产物。各类胶原都有两个共同的特点：①都是由三条肽链组成；②各类胶原蛋白的氨基酸组成完全不同，这在其他蛋白质中从未发现过。表中是已鉴定的部分胶原纤维的结构特征和分布。

类型	亚单位	结构	分布
I	$\alpha 1(I), \alpha 2(I)$	纤维状	皮肤、腱、骨等
II	$\alpha 1(II)$	纤维状	软骨、玻璃体液
III	$\alpha 1(III)$	纤维状	皮肤、肌肉等
IV	$\alpha 1(IV), \alpha 2(IV)$	非纤维状	所有的基膜
V	$\alpha 1(V), \alpha 2(V), \alpha 3(V)$	纤维状	大多数间隙组织
VI	$\alpha 1(VI), \alpha 2(VI), \alpha 3(VI)$	纤维状	大多数间隙组织
VII	$\alpha 1(VII)$	非纤维状	锚定原纤维
VIII	$\alpha 1(VIII)$?	某些内皮细胞
X	$\alpha 1(X)$?	肥大和盐质软骨
IX	$\alpha 1(IX), \alpha 2(IX), \alpha 2(IX)$?	软骨
XI	$\alpha 1(XI), \alpha 2(XI), \alpha 3(XI)$	纤维状	肥大和盐质软骨
XII	$\alpha 1(XII)$?	皮肤、腱
XIII	$\alpha 1(XIII)$?	表皮，基膜
XIV	$\alpha 1(XIV)$?	胎儿皮肤和腱

4、脊椎动物胶原的合成与装配

- ❖ 胶原是由几千个不同的分子组成的高度组织化的结构，合成和装配十分复杂。
- ❖ 胶原蛋白是在膜结合核糖体上起始合成的，然后进入内质网，通过内质网和高尔基体的加工修饰和装配，最后分泌到细胞外基质中完成装配。



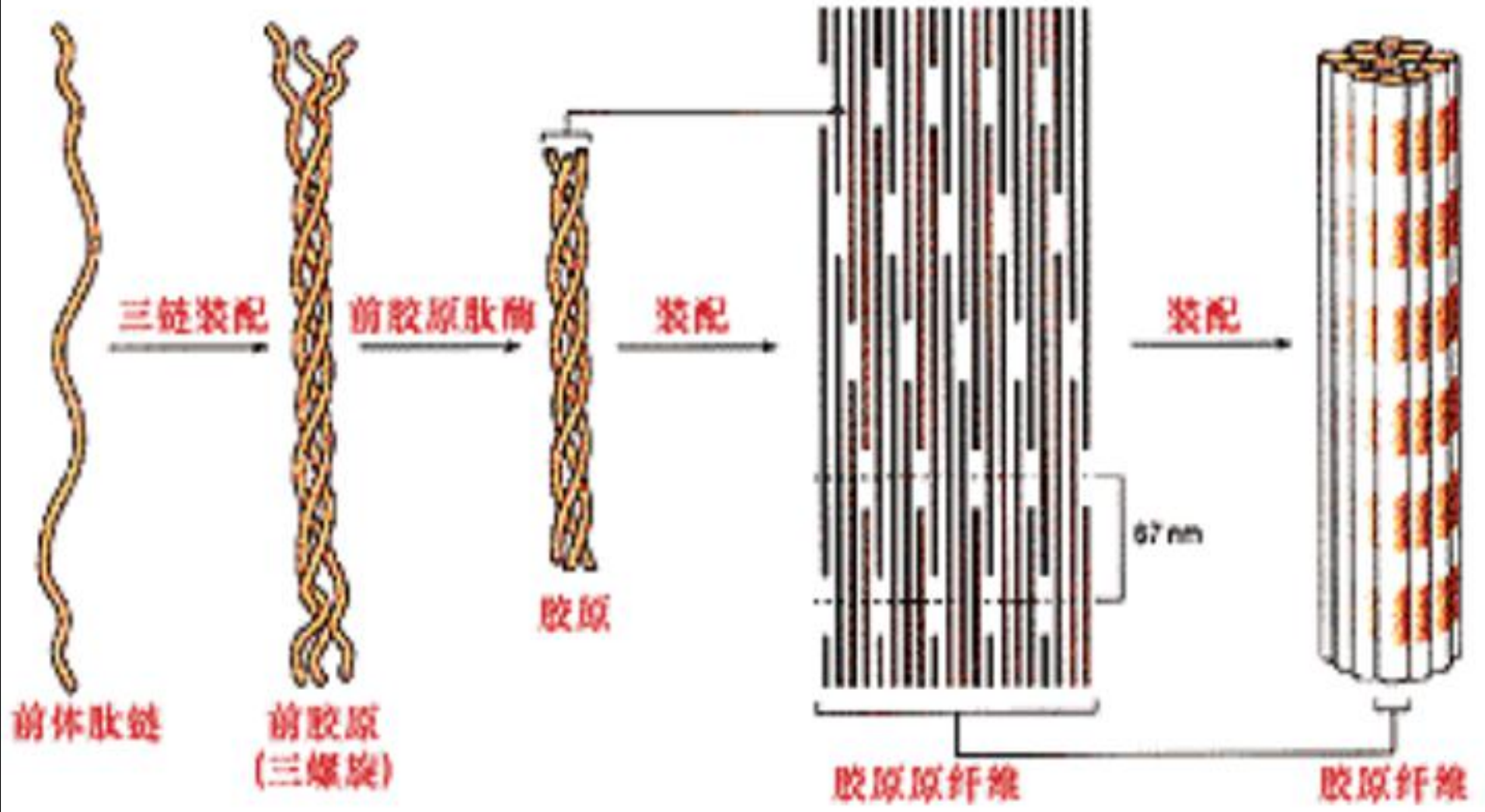
脊椎动物中胶原的合成、装配与分泌

完整版，请访问www.kaoyancas.net 科大科院考研网，专注于中科大、中科院考研

- ❖ (1) 装配过程中涉及的前体链、前胶原、胶原、胶原原纤维及胶原纤维的关系。

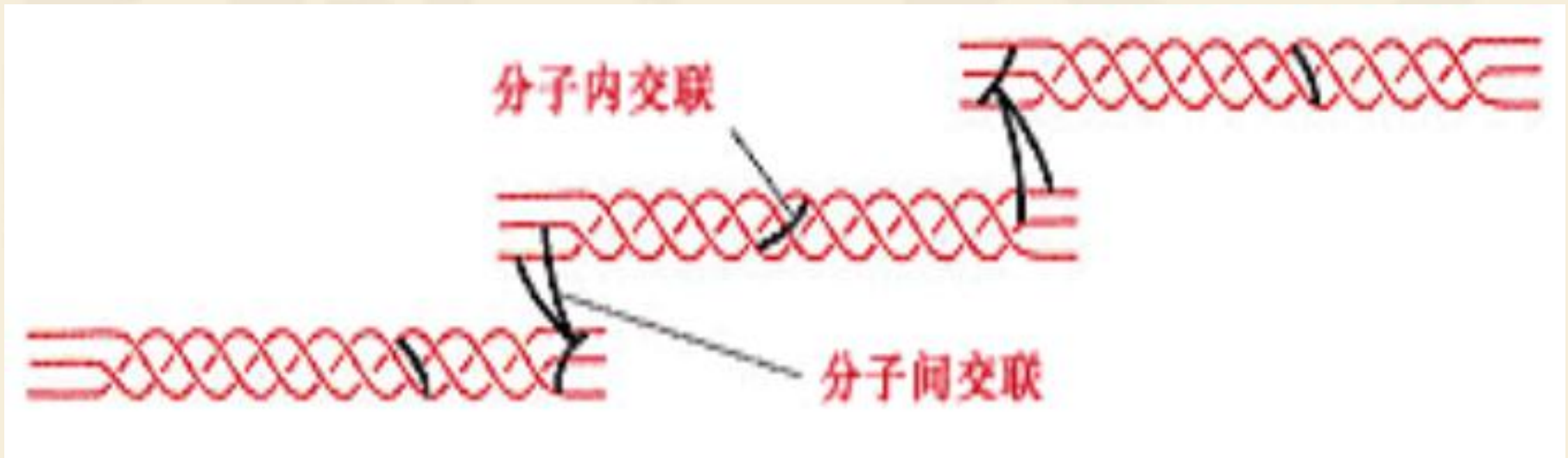
细胞内发生的事件

分泌到细胞外发生的事件



胶原装配的主要步骤

(2) 由前体肽装配成前胶原时，是通过分子内的交联完成的。而由胶原装配成胶原原纤维(collagen fibril)则是通过分子间的交联。



胶原纤维的分子间和分子内交联

5、胶原的作用

- ❖ ● 为细胞外基质提供了一个水不溶性的框架，决定细胞外基质的机械性质。某一特定组织的性能通常与胶原分子的三维结构有关。
- ❖ ● 胶原是骨、腱和皮肤组织中的主要蛋白，这些组织的细胞外基质不仅胶原含量高，而且刚性及抗张力大。
- ❖ ● 另外胶原具有促进细胞生长的作用，如肝细胞等在含有胶原的培养基上生长较快。在细胞分化中，胶原基质和提纯的胶原底物具有维持并诱导细胞分化的作用。
- ❖ 许多实验证明，某种细胞经过特异的粘连蛋白的介导，可以粘连到特定类型胶原上。许多上皮细胞和内皮细胞经层粘连蛋白的介导可与基膜中的IV型胶原粘连。

- ❖ 6、如果编码胶原的基因发生突变，将导致胶原病。若影响到胶原纤维的正确装配，皮肤和其它各种结缔组织就会因此降低强度而变得非常的松弛。

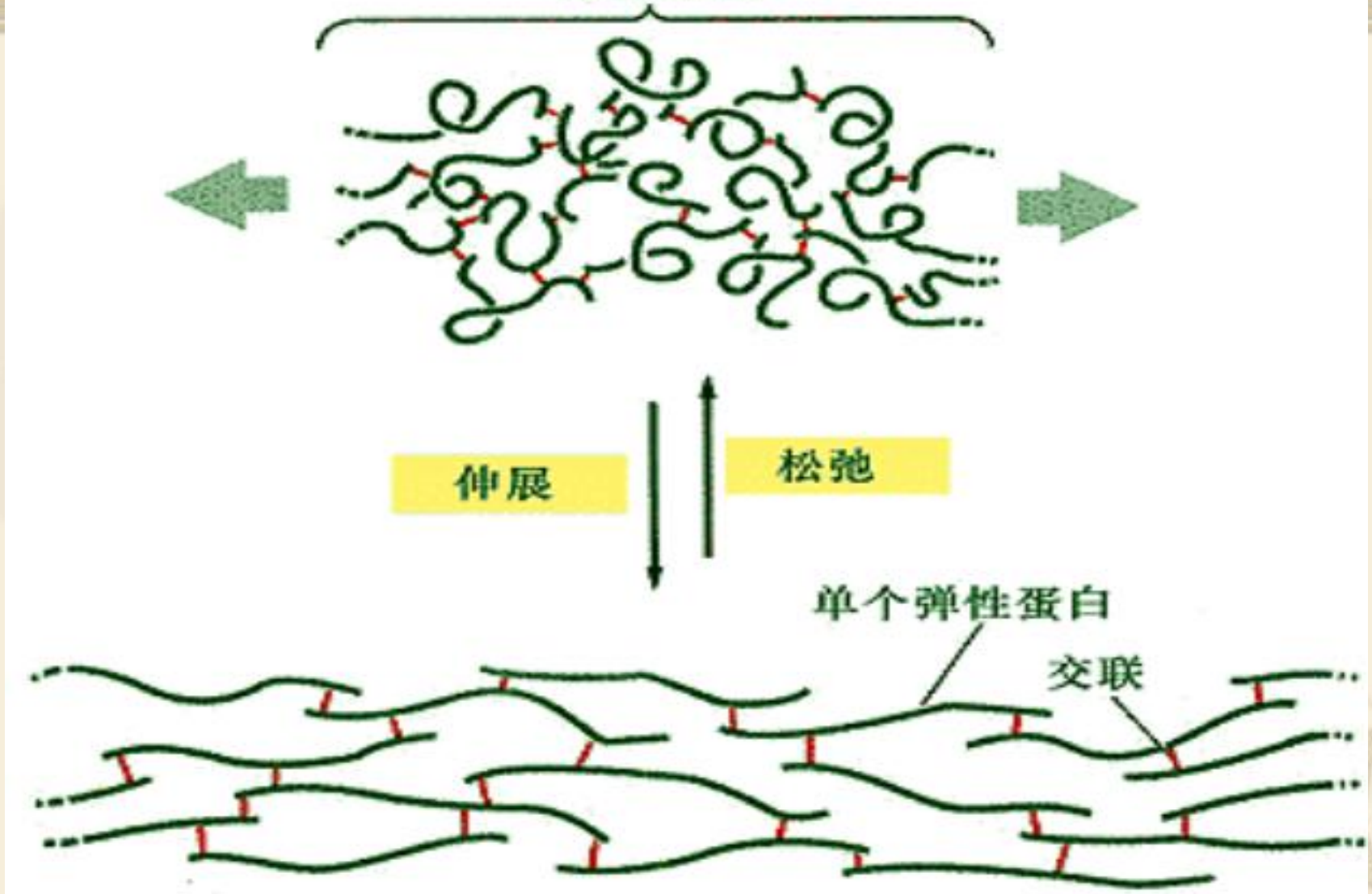


这是1890年拍摄的“弹性皮肤人”的照片，是由于胶原装配不正确引起的遗传综合症。在某些个体中，由于胶原酶缺陷而引起，因为胶原酶缺陷，不能将前胶原转变成胶原。

（三）弹性蛋白

- ❖ 弹性蛋白是弹性纤维(**elastic fibers**)的主要成分。弹性纤维主要存在于韧带和脉管壁。弹性纤维与胶原纤维共同存在，赋予组织以弹性和抗张能力。

弹性纤维

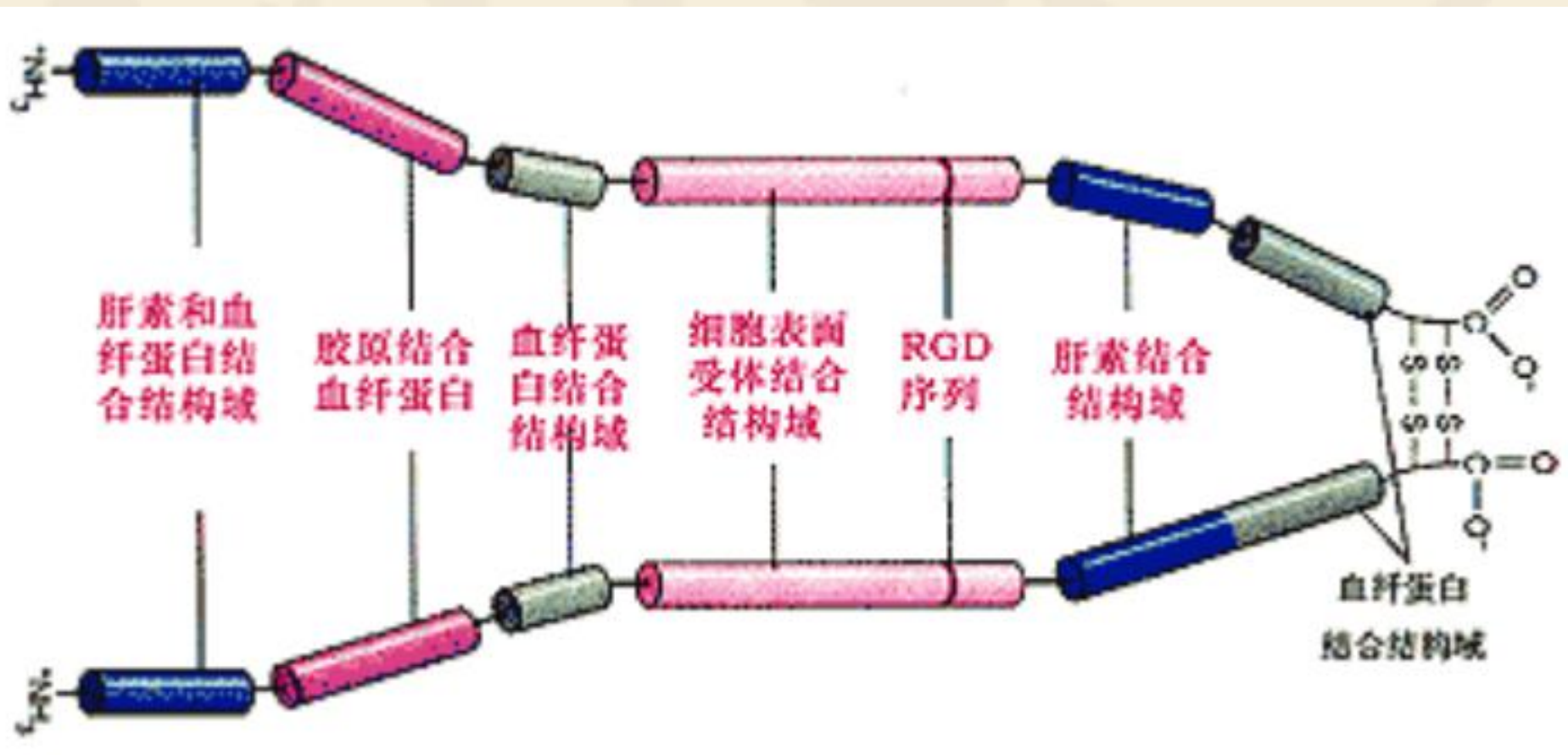


弹性纤维曲伸模型

(四) 纤维粘连蛋白(**fibronectin, FN**)

- ❖ 纤维粘连蛋白属非胶原糖蛋白的一种，称为冷不溶球蛋白，它是一种高相对分子质量的粘附性的糖蛋白，广泛存在于动物界，包括海绵、海胆及哺乳动物类。每个**FN**亚基上有与胶原、细胞表面受体、血纤蛋白和硫酸蛋白多糖高亲和结合的位点。

1、纤粘连蛋白的结构



RGD序列: FN中与细胞识别的结构域中的Arg-Gly-Asp三肽序列

完整版，请访问www.kaoyancas.net 科大科院考研网，专注于中科大、中科院考研

2、纤粘连蛋白的作用

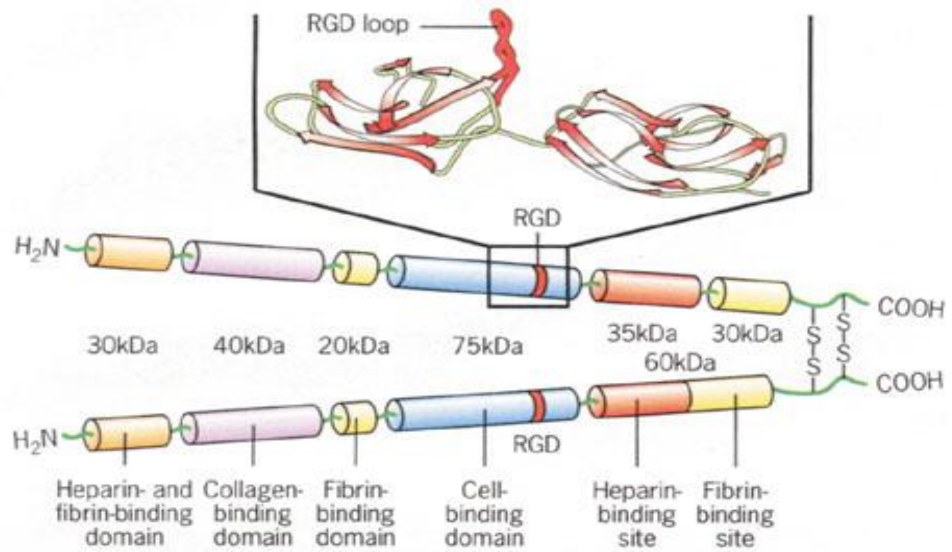
❖ ① 介导细胞粘着

在FN的分子上既有与胶原结合的结构域，又有与细胞结合的结构域。这样，FN可以介导细胞外基质与细胞进行结合。

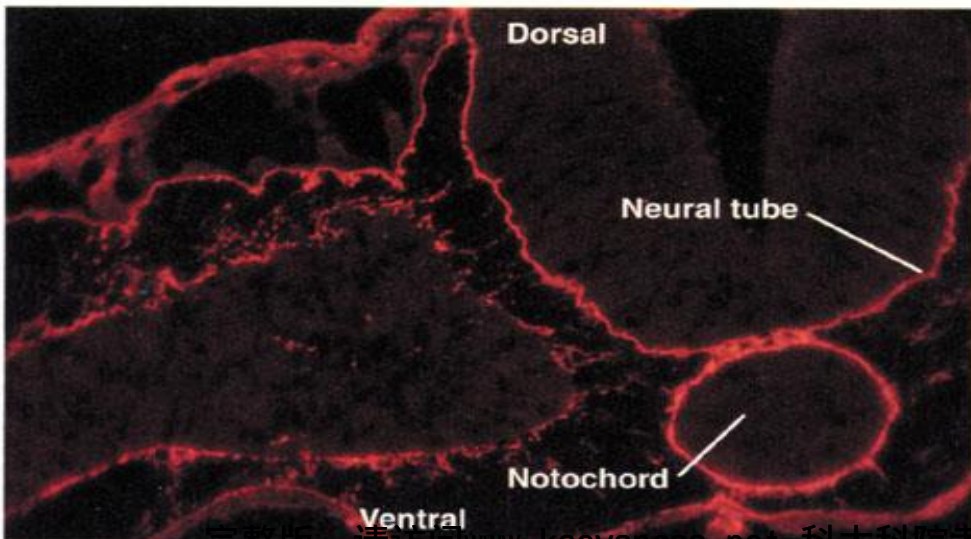
❖ ② 影响细胞的迁移

在正常组织里，细胞是由多种多样的糖蛋白粘连起来，并约束在一个固定的位置上，主要是靠FN来维持其稳定状态。

Structure and function of fibronectin.

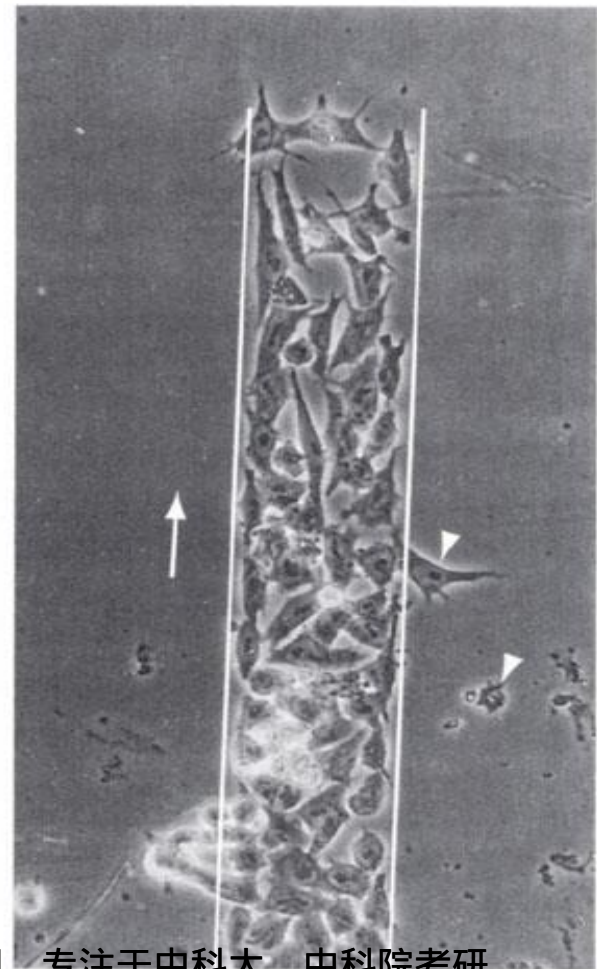


(a)



(b)

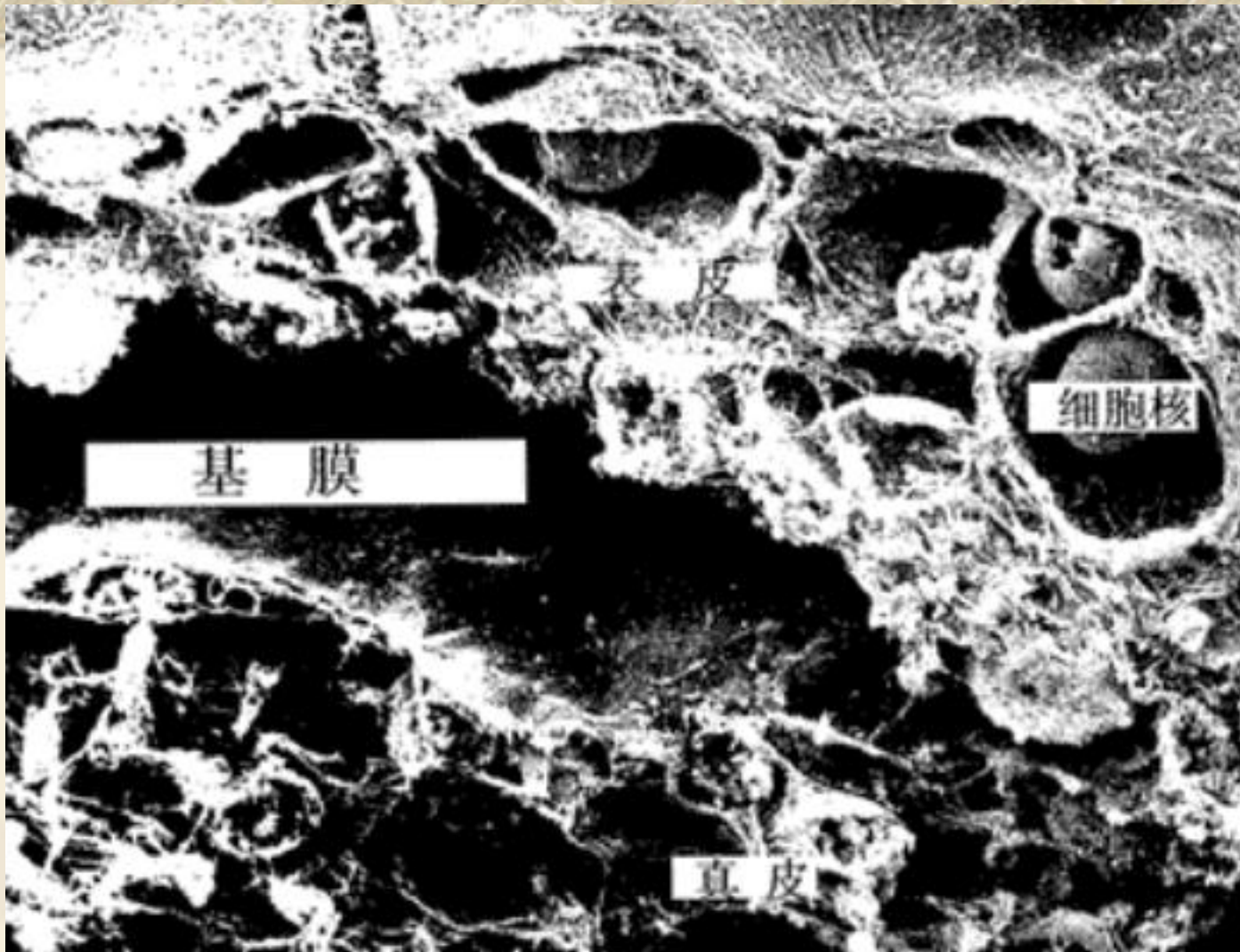
matrix and cellular movement is
tance of fibronectin in neural crest
revealed on a culture dish as shown



(c)

(五) 层粘连蛋白(laminin, LN)

- ❖ 层粘连蛋白是基膜(basal lamina)的主要结构成分。
- ❖ 基膜是一种复合的细胞外结构，通常位于上皮和内皮的基底面，是细胞外基质的特异区，将细胞层和其下的结缔组织分开。典型的基膜厚约**50nm**，有些基膜的厚度达**200nm**。



人皮肤的扫描电镜照片显示基膜将表皮细胞与底层细胞分

❖ 形成基膜的组织 and 细胞：

- ① 肌细胞和脂肪细胞的表面；
- ② 上皮组织基底面的下方，如皮肤上皮的下面，将上皮细胞与结缔组织分开；
- ③ 血管内皮细胞的下面。此外，在施旺细胞(**Schwann cells**)的表面也覆盖有基膜。

- ❖ **基膜的结构:** 基膜是由不同的蛋白纤维组成的网状结构，LN不仅是基膜的主要成分，也是基膜的组织者，而IV型胶原是基膜的网状钢架。
- ❖ **●基膜的功能:** 基膜不仅对组织结构起支持作用，同时也是渗透性的障碍，调节分子和细胞的运动。

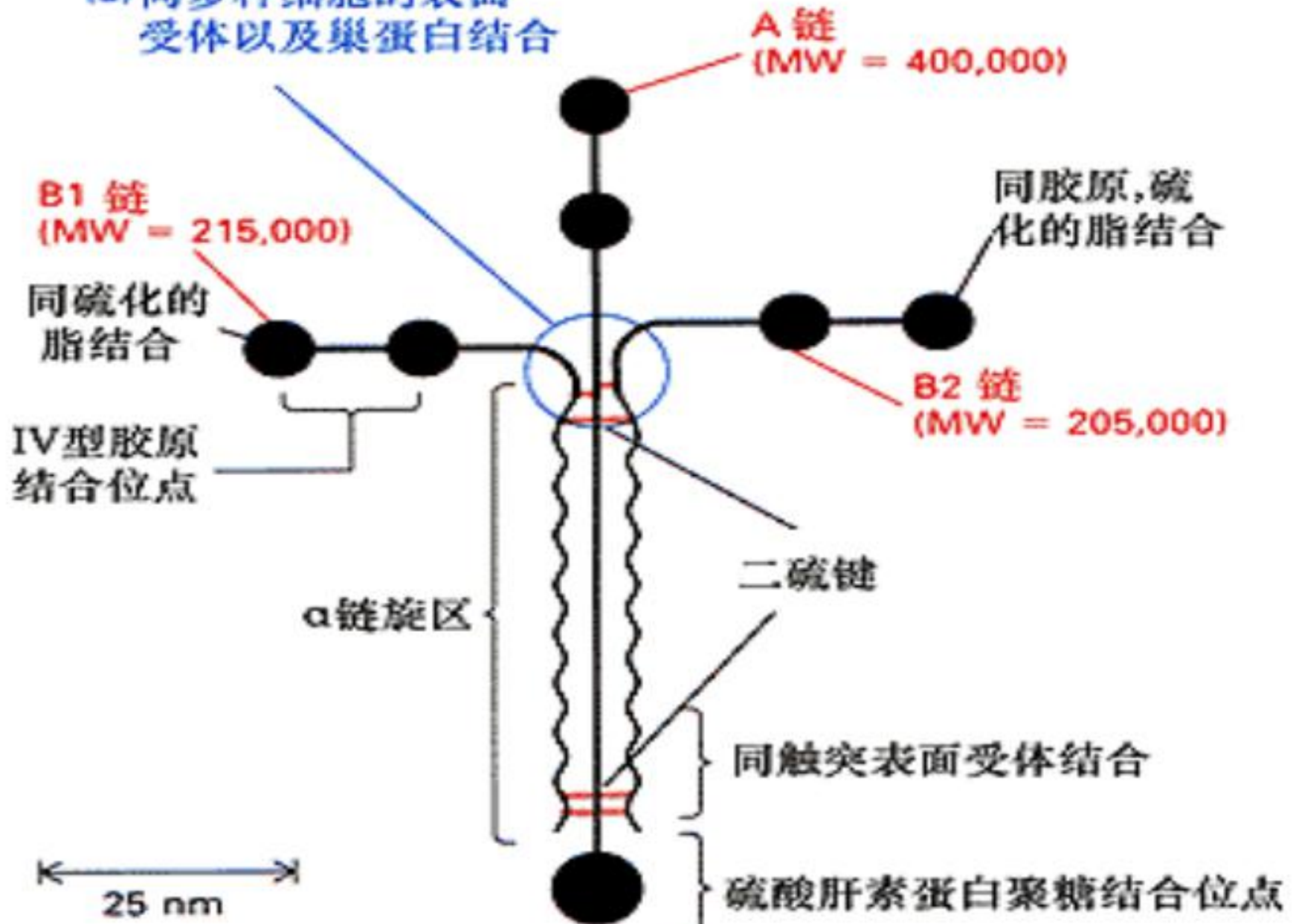
基膜的分子结构模型



1、层粘连蛋白结构

- ❖ 结构上呈现不对称的十字形，由一条长臂和三条相似的短臂构成。 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 短臂上有两个球形域， α 链上的短臂有三个球形结构域，其中有一个结构域同IV型胶原结合，第二个结构域同肝素结合，还有同细胞表面受体结合的结构域。

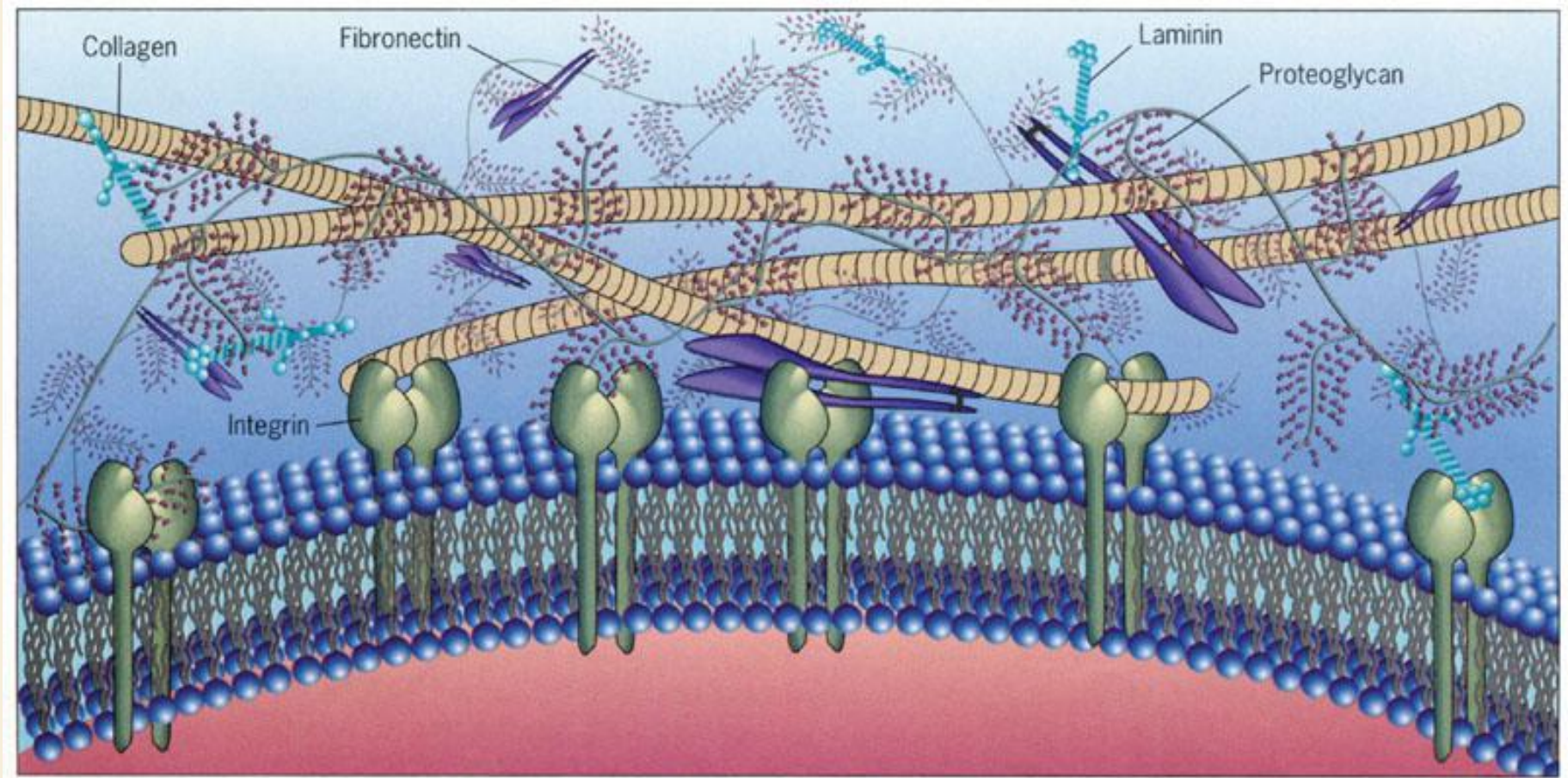
(a) 同多种细胞的表面受体以及巢蛋白结合



2、层粘连蛋白功能

- ❖ **LN**分子中具有与IV型胶原、细胞表面、及其它的蛋白聚糖结合的位点。在基膜中，主要功能就是作为基膜的主要结构成分对基膜的组装起关键作用，在细胞表面形成网络结构并将细胞固定在基膜上。
- ❖ **LN**还有许多其他的作用，如在细胞发育过程中刺激细胞粘着、细胞运动。**LN**还能够刺激胚胎中神经轴的生长，并促进成年动物的神经损伤后再生。
- ❖ 如同纤粘连蛋白，细胞外的**LN**能够影响细胞的生长、迁移和分化。

An overview of the macromolecular organization of the extracellular matrix.

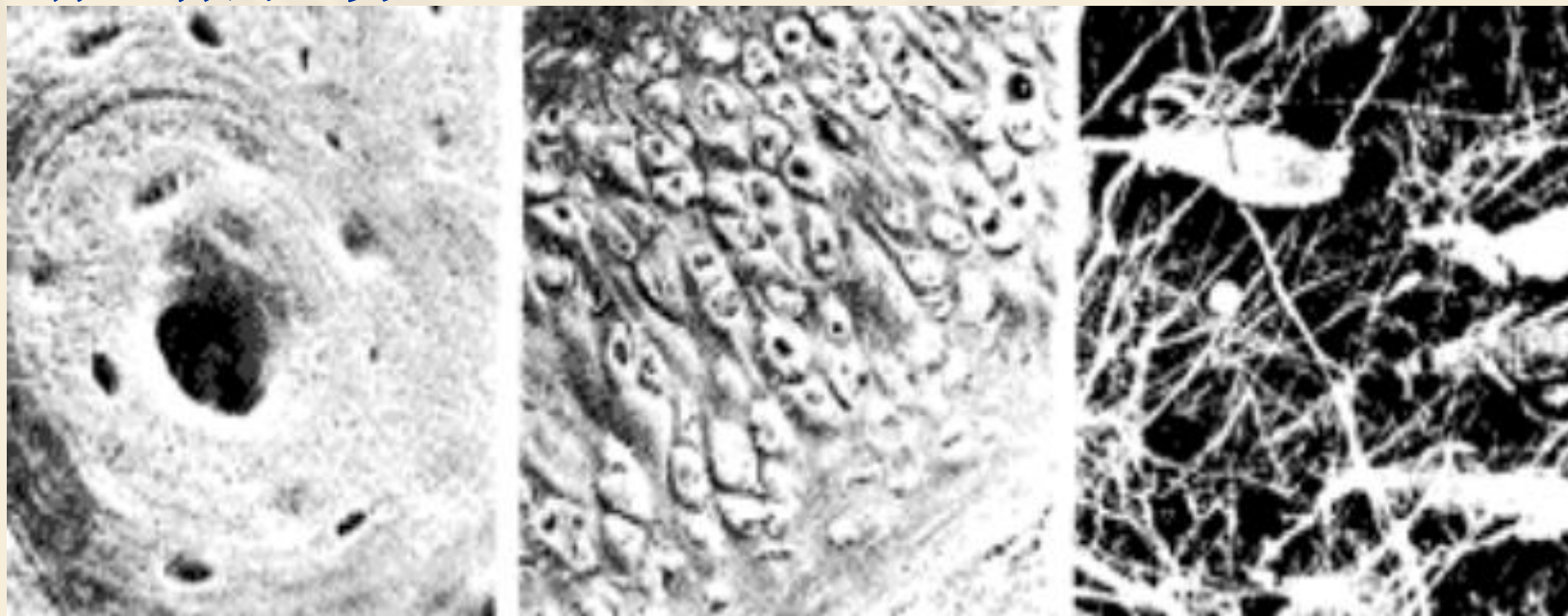


二、细胞外基质的主要功能

- ❖ ● 对细胞的形态和细胞活性的维持起重要作用；
- ❖ ● 帮助某些细胞完成特有的功能；
- ❖ ● 同一些生长因子和激素结合进行信号转导；
- ❖ ● 此外，某些特殊的细胞外基质也是细胞分化所必需的。胚胎发育的最后阶段-形态建成(**morphogenesis**)也需要某些细胞外基质的成份。

三、几点说明

- ❖ 1、能够分泌和形成细胞外基质的主要细胞类群是成纤维细胞(fibroblast)和少数其他特化组织的细胞。
- ❖ 2、各种不同组织的细胞分泌形成的细胞外基质在特性上有显著的差异。



骨细胞、软骨组织和结缔组织细胞外基质的扫描电镜照片

左：骨细胞； 中：软骨组织； 右：结缔组织