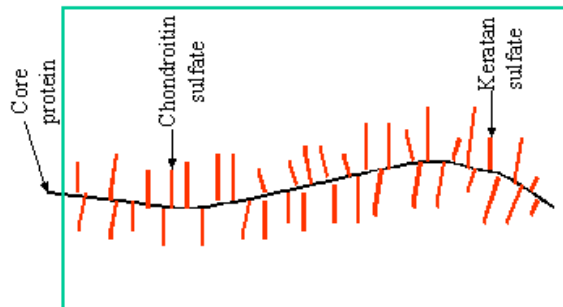


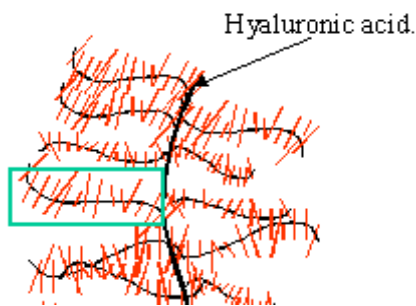
Substancja pozakomórkowa - charakterystyka i rola w biomedycynie

Organizm człowieka zbudowany jest z dziesiątek trylionów komórek, które dzieli się na różne typy w zależności od ich funkcji w organizmie. Kilkustronicową listę typów komórek można znaleźć na Wikipedia wpisując na Google: list of distinct cell types in the adult human body. Jednym z typów komórek na tej liście są swoiste komórki tzw. macierzy pozakomórkowej (ang. extracellular matrix, ECM), syntetyzujące substancję, która służy do wypełnienia przestrzeni między komórkami. Kolorowe, interesujące ilustracje ECM można oglądać na Google wpisując następujące słowa kluczowe: extracellular matrix, images. Na stronie internetowej Pubmed (strona internetowa U.S. National Library of Medicine) na dzień dzisiejszy można znaleźć ponad 84 tys. prac naukowych na temat ECM. Komórki macierzy pozakomórkowej syntetyzują swoiste organiczne związki chemiczne i wydzielają je do przestrzeni pozakomórkowej. Związki te stają się w ten sposób materiałem budulcowym wypełniającym przestrzeń między komórkami, a komórki je produkujące fabrykami substancji pozakomórkowej (nazywanej też czasami międzykomórkową). Substancja ta, to coś w rodzaju cementu między cegłami, płytkami, czy nieregularnymi kamieniami na murze budynków lub kominka. Substancja ta łączy, podpira komórki i ich zespoły w narządach. Dzięki swojej specyficznej budowie, umożliwia krążenie płynu tkankowego (tj. przesącza osocza krwi, czyli samego płynu bez komórek krwi), ułatwiając w ten sposób doprowadzanie tlenu i substancji odżywczych do komórek i odwrotnie przepływu metabolitów (w tym odpadowych) z komórek do ECM, sąsiednich komórek i naczyń włosowatych układu krwionośnego znajdujących się w macierzy. ECM jest zatem istotną częścią składową tkanki łącznej. Tkanki łączne różnią się budową i przystosowane są do pełnienia różnych funkcji w organach. Wyróżnia się kilka podstawowych tkanek łącznych: tkankę łączną embrionalną (zarodkową), tkankę łączną właściwą, tkankę łączną podporową i krew. Dla przykładu, komórki *tkanki łącznej właściwej* produkujące ECM, to głównie fibroblasty i fibrocyty (w dojrzałej tkance fibroblasty przekształcają się w mniej aktywne fibrocyty). Natomiast do komórek produkujących swoistą ECM *tkanki łącznej oporowej chrząstnej* zaliczają się chondroblasty i chondrocyty, a tkanki *łącznej oporowej kostnej* osteoblasty i osteocyty (są to wyspecjalizowane formy fibroblastów i fibrocytów). Skład chemiczny substancji ECM zależy od rodzaju tkanki, ale również od wieku, stresu, diety, stanów zapalnych. **Ogólnie mówiąc, głównymi składnikami wchodzącymi w skład macierzy komórkowej są: woda, sole mineralne, białka i cukry. Do białek** należą, białka włókniste i fibrylarne takie jak kolagen, elastyna, fibrylina 1 i 2 oraz białka niekolagenowe GP, tzw. glikoproteiny (mała zawartość cukrów, a duża białek) jak fibronektyna, laminina, i inne. **Do cukrów** wchodzi polimeryczne, wielocukry z grupy glikozaminoglikanów (GAG). Ich łańcuchy są nierozgałęzione i hydrofilowe (lubią wodę). Potrafią wiązać ogromną liczbę cząsteczek wody i dlatego mają własności żelujące. Dzięki GAG-om substancja międzykomórkowa ma konsystencję płynnego żelu i jest lepka. GAG-i mają zdolność tworzenia kompleksów z białkami i w połączeniu z tzw. białkami rdzeniowymi (core protein) tworzą proteoglikany PG (Rys. A i Rys. B). Czyli, GAG-i + białko rdzeniowe daje PG. Nieprawidłowa ilość i zła jakość GAG-ów w macierzy może prowadzić do aktywacji niektórych onkogenów (genów nowotworowych). Ciekawe ilustracje GAG-ów i PG oraz ich kompleksy z innymi białkami w ECM można oglądać na Google wpisując następujące słowa kluczowe: proteoglycans images. Do GAG-ów zalicza się: kwas hialuronowy (hyaluronic acid, HA), siarczyn chondroityny, dermatanu, keratanu, heparanu i heparyna. HA należy do wyjątków w grupie GAG-ów, ponieważ nie wiąże się z białkami, więc nie może wchodzić w skład typowego PG. Może jednak stanowić oś, do której wiążą się PG-i. HA tak jak pozostałe GAG-i charakteryzuje zdolność silnego wiązania wody. Jedna cząsteczka kwasu może jednocześnie związać nawet 250 cząsteczek wody. Dlatego HA stał się prawdziwym hitem w dziedzinie kosmetologii. Znane są powszechnie podskórne „zastrzyki piękności” w celu usuwania zmarszczek na bazie HA.

Poprzez wiązanie i zatrzymanie wody w przestrzeniach międzykomórkowych HA pobudza naskórek do produkcji kolagenu i elastyny, a w efekcie skóra jest gładka, napięta i dobrze nawilżona. Kwas hialuronowy wstrzkuje się również do zdegenerowanych stawów w celu poprawienia ich ruchomości. Natomiast, siarczan chondroityny oraz siarczan glukozaminy (wchodzi w skład siarczanu keratanu, heparanu, heparyny i HA), to powszechnie polecane suplementy na bolące stawy, często używane przez atletów i ludzi w podeszłym wieku. Siarczan dermatanu, obecny jest w rogówce oka, zapewniając jej przezroczystość oraz w twardówce zapewniając właściwy kształt gałek ocznych. Podsumowując, można powiedzieć, że długie, sztywne białka fibrylarne i włókniste nadają macierzy wytrzymałość na rozciąganie, sprężystość, elastyczność. Natomiast białka niekolagenowe służą do tworzenia sieci podporowej dla białek kolagenowych i spełniają funkcję adhezyjną do przymocowania ECM do komórek. Wspomiane już GAG-i w połączeniu z niewielką ilością białek szkieletowych tworząc hydrofilowe, rozgałęzione, proteoglikany (PG), nadają substancji pozakomórkowej lepka i żelowatą konsystencję. Oczwistym jest zatem, że zanieczyszczenia toksynami mają wpływ na ostateczną jakość macierzy. Wspomnę, że toksyny rozpuszczalne w wodzie rozpuszczają się w macierzy w związku z jej hydrofilowym charakterem i dlatego słabo przenikają przez hydrofobową (mającą skłonność do odpychania wody) błonę komórkową zbudowaną głównie z tłuszczu (za wyjątkiem toksyn, które posiadają swoje własne transportery błonowe). Czyli, w tym przypadku hydrofobowa błona komórkowa jest barierą dla toksyn i chroni komórkę przed ich niepożądanym działaniem. Mimo, że utrzymywanie toksyn z dala od komórki jest korzystną cechą macierzy, może to powodować problemy, jeśli przez dłuższy czas zalegające w niej toksyny nie zostaną usunięte, co może prowadzić do przewlekłych chorób degeneracyjnych. Około 70% masy naszego organizmu stanowi woda. Dlatego należy spożywać wodę czystą bez zanieczyszczeń (artykuły na ten temat są w dwóch poprzednich numerach Biuletynu Polonijnego).



Rys. A. Pojedynczy monomer proteoglikanu (PG) w macierzy chrząstnej składa się z rdzenia białkowego (długa linia), do którego doczepiona jest duża liczba różnych GAG-ów. Liczne łańcuchy GAG-ów (krótkie odcinki) wiążące się prostopadle z rdzeniem białkowym, przedstawiają swym wyglądem szczotkę do mycia butelek.



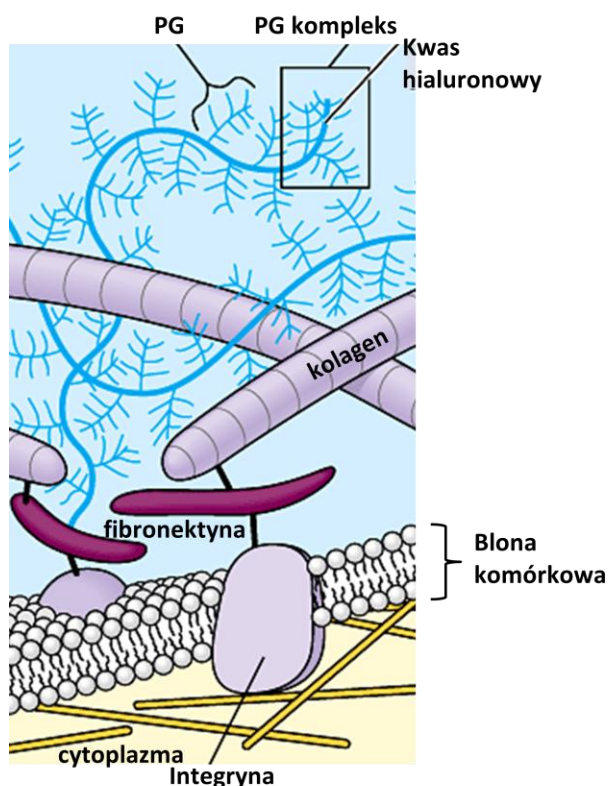
Rys. B. Kompleks proteoglikanow (PG) w macierzy chrząstnej z kwasem hialuronowym (HA, ang. hyaluronic acid). Pojedyncze monomery proteoglikanów są przyłączone do HA. Pojedynczy PG zaznaczony jest prostokątem.

Termin „kolagen” określa grupę białek występujących powszechnie w organizmie człowieka i organizmach zwierząt. Dobrze scharakteryzowanych jest 12 typów kolagenu (oznaczonych od I do XII), choć znanych jest ich więcej, jednakowoż mniej scharakteryzowanych. Jego budowa jest zróżnicowana w zależności od funkcji i miejsca występowania. Kolagen jest głównym białkiem tkanki łącznej, a w całym organizmie człowieka stanowi ok. 1/3 wszystkich białek. Wyróżniającą cechą kolagenów jest to, że znaczny procent ich cząsteczek ma postać prawoskrętnej superheliksy. Superheliksa utworzona jest z trzech łańcuchów polipeptydowych (są to polimery krótsze od polimerów białkowych, choć w obu przypadkach cegiełkami ich łańcuchów są aminokwasy) skręconych każdy z osobna spiralnie lewoskrętnie. Kolageny są najobfitszymi białkami ECM. Dlatego opiszę szczegółowiej własności i budowę molekuly kolagenu. Kolagen ma nietypowy skład aminokwasów i bez względu na typ, zawiera duże ilości aminokwasów glicyny i proliny oraz hydroksyprolinę i hydroksylizynę. Hydroksyprolina prawie że nie występuje w innych białkach, dlatego ilość tego aminokwasu w moczu jest miarą szybkości rozpadu kolagenu. Hydroksyprolina i hydroksylizyna są formowane z proliny i lizyny w trakcie syntezy łańcuchów polipeptydowych prokolagenu (każdy typ kolagenu jest początkowo syntetyzowany w postaci prokolagenu) w komórce, która wymaga żelaza, tlenu i obecności witaminy C (kwas askorbinowy). Zatem niedostateczna ilość tlenu oraz niedobór żelaza i witaminy C prowadzi do zakłóceń w syntezie kolagenu. Mocne wiązania kowalencyjne i słabsze wodorowe tworzone przez hydroksylizynę i hydroksyprolinę między łańcuchami polipeptydowymi odgrywają kluczową rolę w stabilizowaniu superheliksy cząsteczki kolagenu, a tym samym wpływają na ostateczny kształt agregatów zbudowanych z cząsteczek kolagenu. Końcowa obróbka prokolagenu do kolagenu odbywa się w ECM. Dodam, że w wyniku uporządkowanej asocjacji cząsteczek kolagenu tworzą się tzw. fibryle, a w wyniku asocjacji fibryli, tworzą się włókna. Dlatego kolagen zalicza się do białek fibrylarnych i włóknistych. Kolagen posiada również w swojej strukturze cząsteczki cukrów takich jak glukoza i galaktoza do wbudowania których potrzebny jest minerał mangan. Miejscem wiązania tych cukrów w trakcie wewnątrzkomórkowej syntezy łańcuchów polipeptydowych dla przyszłego prokolagenu jest właśnie hydroksylizyna. Warto dodać, że lizyna należy do grupy związków (około 8 - 10 substancji), które nie mogą być syntetyzowane w organizmie człowieka i muszą być dostarczane z dietą.

Duży brak witaminy C w organizmie, powoduje zablokowanie syntezy kolagenu i skutkuje chorobą zwaną skorbutem, polegającą na uszkodzeniach skóry, błon śluzowych, ścian arterii i wypadaniu zębów. Glicyna, prolina i lizyna są sprzedawane jako suplementy. Są również spożywane przez sportowców i kulturystów. Pewne grupy naukowców stawiają hipotezę, że podwyższony cholesterol, miażdżyca arterii (arterioskleroza), nadciśnienie, etc. jest spowodowane nawet niewielkim, ale wieloletnim niedoborem witaminy C, lizyny, proliny, koenzymu Q10, etc.. Informacje na temat rozwoju miażdżycy z powodu braków wymienionych składników można znaleźć na stronie internetowej (www.medycynakomorkowa.com ; po wejściu na stronę pójść na Film, gdzie będzie doskonały kilkuminutowy film/animacja. Ponadto na Yahoo i Google są filmy wideo z odczytów naukowca dr Aleksandry Niedźwieckiej (biochemik, USA) w j. polskim. Dr A. Niedźwiecki jest **dyrektorem badań naukowego Instytutu Medycyny Komórkowej Dr Ratha w Kalifornii, USA.** Dr

Matthias Rath jest założycielem i dyrektorem niezależnego naukowego Instytutu Badawczego Medycyny Komórkowej (<http://www.drrathresearch.org/>). Prace naukowe dr Rath i dr Niedźwiecki oraz innych naukowców (w tym polskich) dotyczące tego tematu można znaleźć na Pubmed -strona internetowa U.S. National Library of Medicine i Google za darmo.

Na przykładzie tkanki nabłonkowej skóry opiszę budowę i funkcję macierzy pozakomórkowej. Skóra jest tkanką najbardziej narażoną na bodźce środowiskowe. Zbudowana jest z wielowarstwowego nabłonka(naskórka) i skóry właściwej, której 75% suchej masy stanowią kolageny. Nabłonek zasiedlają keratynocyty. Komórki te biorą aktywny udział w procesie rogowacenia naskórka, dzięki czemu tworzy się ochronna warstwa na powierzchni skóry. Keratynocyty przemieszczając się w kierunku górnych warstw nabłonka do powierzchni skóry, zmieniają stopniowo swą budowę i funkcję. Podczas swej biernej wędrówki ulegają rogowaceniu, odwodnieniu, a ich metabolizm stopniowo słabnie, aż wreszcie komórki całkowicie zamierają. Białka tych początkowo żywych komórek naskórka przekształcają się w tzw. skleroproteiny, które zawierają głównie białko keratynę, bardzo odporną na działanie chemicznych czynników i nierozpuszczalną w wodzie, dzięki czemu powierzchnia skóry jest odporna na działanie czynników zewnętrznych. Natomiast najniższą dolną warstwę najliczniej zasiedlają znane nam już fibroblasty i fibrocyty. To właśnie one produkują i wydzielają składniki macierzy międzykomórkowej skóry, a wśród nich glikozaminoglikany (GAG) takie jak np. kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, siarczan dermatanu, siarczan heparanu, heparyne oraz białka fibrylarne takie jak kolageny, elastynę i białka adhezyjne m.in: fibronektynę. Te białka adhezyjne służą m.in. do związania ECM z powierzchnią komórki. Z powierzchni błony komórkowej sterczą białka zwane integrzynami, które służą komórce dla zakotwiczenia do białek adhezyjnych (np. fibronektyna, Rys. C) macierzy międzykomórkowej.



Rys. C.

Integryny nie tylko służą jako białka przyczepne, ale również jako receptory odbierające sygnały z ECM i przekazujące je do komórki. Dodam, że znanych jest 50 różnorodnych białek biorących udział w procesach adhezji ECM–komórka i komórka–komórka. Inżynieria tkankowa wykorzystuje

właściwości fibroblastów do tworzenia ECM na większą skalę na użytek hodowli skóry in vitro (poza organizmem w laboratoriach). Komórki nabłonka skóry, czyli keratynocyty rozmnaża się używając metody tzw. feeder layer, w której używa się fibroblastów naświetlanych promieniowaniem UV jako spodnia warstwa odżywcza na której rosną keratynocyty na użytek medycyny, do przeszczepów i leczenia ran u pacjentów. Na koniec wspomnę, że dramatyczne różnice w wyglądzie skóry jak wszyscy wiemy pojawiają się wraz z wiekiem. Są one związane z destrukcją delikatnej struktury ECM. W skórze właściwej widać zanik włókien kolagenowych macierzy. Ma ona mniej naczyń krwionośnych i fibroblastów. Starzejące się fibroblasty produkują mniej kolagenu i innych składników budulcowych ECM. Tempo produkcji fibroblastów również spada z wiekiem. Wynikiem tego są pojawiające się zmarszczki i spadek elastyczności skóry.

Chorób genetycznych związanych z mutacjami (stałe zmiany) w genach kodujących komponenty ECM jest długa lista. Natomiast jedną z dobrze znanych chorób nie genetycznych ECM jest szkorbut. Jak już wspomniałam wcześniej, choroba ta jest spowodowana dużymi brakami witaminy C w diecie. Te duże niedobory witaminy C, trwające zaledwie kilka miesięcy prowadzą do niestabilności potrójnej heliksy kolagenu, a tym samym do uszkodzenia ECM. Na przykładzie skorbutu widać, że pewne niedobory składników odżywczych w diecie jak np. witaminy C, lizyny, proliny, etc. prowadzą do poważnego zaburzenia w strukturze ECM, a tym samym do zaburzenia w funkcjonowaniu komórek z nią sąsiadujących. Biorąc pod uwagę, że w komórkach są dziesiątki tysięcy białek, to można wnioskować, że chroniczne braki nawet nie duże, ale długotrwałe składników odżywczych m.in. wyżej wymienionych, w tym również mineralnych (sód, potas, magnez, wapń, etc.) prowadzą do zachwiania składu struktury i procesów biochemicznych w układzie ECM-komórka. Te wszystkie zaburzenia są podłożem ciężkich i groźnych w skutkach chorób zarówno somatycznych jak i psychicznych.

Skróty używane w tekście i wyjaśnienia:

- **ECM** - macierz pozakomórkowa (ang. extracellular matrix), substancja międzykomórkowa
- **GP** - glikoproteina (mała zawartość cukrów duża białek) jak elastyna, fibronektyna, laminina.
- **PG**- proteoglikan (duża zawartość cukrów ,80-90 %, a mała białek). PG = GAG + białko rdzeniowe. Białkiem rdzeniowym może być kwas hialuronowy (patrz niżej, lub Rys. B)
- **GAG** – glikozaminoglikan, biopolimeryczny polisacharyd (polimer składający się z jednostek dwucukrowych). Pierwszy cukier w dwucukrze to zawsze aminocukier glukozamina lub galaktozamina. Natomiast drugi cukier w dwucukrze to kwas iduronowy lub glukuronowy. GAG ma zdolność tworzenia kompleksów z białkami i w połączeniu z tzw. białkami rdzeniowymi (core protein) tworzy PG (Rys. A i Rys. B). Do GAG - zalicza się: kwas hialuronowy, siarczany chondroityny, dermatanu, keratanu, heparanu i heparyna .
- **HA** - kwas hialuronowy (ang. hyaluronic acid), wielocukier z grupy GAG.
- **Polimer** - polimerem nazywa się wielkocząsteczkowy związek chemiczny powstały z połączenia prostych cząsteczek, na wzór liter w alfabecie.
- **Białko, polipeptyd** w strukturze pierwszorzędowej - liniowy układ aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym zgodny z kodem genetycznym na skutek powstawania wewnątrzcząsteczkowych wiązań chemicznych między aminokwasami. Polipeptyd jest to polimer krótszy od polimeru białkowego, choć w obu przypadkach cegiełkami ich łańcuchów są aminokwasy.
- **Błona komórkowa** (google: cell membrane images) - półprzepuszczalna błona biologiczna oddzielająca wnętrze komórki od ECM. Jest ona złożona z dwóch warstw tłuszczu (z rodziny fosfolipidów, czyli tłuszcze zawierające fosfor) oraz z różnych białek, z których niektóre są luźno związane z powierzchnią błony (białka peryferyjne), a inne przebijają błonę na wskroś. Wielocukry wiążące się z fragmentami białek wystających nad powierzchnię ludzkich komórek krwi zwanych czerwone ciałka lub eryocyty są antygenami

grupowymi krwi (blood type) układu ABO. Przy okazji jako ciekawostkę dodać, że takie same antygeny znajdują się na powierzchni nabłonków układu trawiennego i oddechowego.

- **Hydrofilowość** - (*wodolubność*) to skłonność cząsteczek chemicznych do łączenia się z wodą
- **Hydrofobowość** - (gr. *hydro* – woda, *phobos* – strach) – skłonność cząsteczek chemicznych do odpychania od siebie cząsteczek wody.

Materiały źródłowe:

1. Google
2. Wikipedia
3. Publikacje naukowe z Pubmed -strona internetowa U.S. National Library of Medicine (największa światowa biblioteka medyczna: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
4. www.medycynakomorkowa.com
5. Strona internetowa Instytutu Badawczego Medycyny Komórkowej <http://www.drrathresearch.org/>

PYTANIE DO CZYTELNIKÓW #1 Ile białek jest w pojedynczej komórce ciała ludzkiego? #2 Ile reakcji biochemicznych zachodzi średnio w ciele ludzkim w ciągu jednej sekundy, jeśli się przyjmie, że składa się ono z 200 trylionów komórek (w przybliżeniu prawdziwa liczba) i w każdej komórce w ciągu sekundy zachodzi jedna reakcja. #3 W jakich produktach żywnościowych znajduje się kolagen? #4 Jakie zanieczyszczenia znajdują się w naszej wodzie?



Czesława Grygorczyk, Ph.D.

pracownik naukowy specjalizacja biofizyka i biomedycyna