

Klaudyny a złącza ścisłe

Sylwia Kapinos¹

¹ Zakład Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Instytut Nauk Medycznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole

Celem pracy była charakterystyka klaudyn jako głównych białek wchodzących w skład złączy ścisłych.

Abstrakt

Złącza ścisłe (ang. tight junctions - TJ) uszczelniają sąsiadujące ze sobą komórki zapobiegając w ten sposób przepływowi cząsteczek pomiędzy komórkami. Białka budujące kompleksy złączy ścisłych układają się gęsto obok siebie w sieć koralików, zamykając szpary pomiędzy sąsiadującymi komórkami [1]. Od ilości utworzonych koralików zależy szczelność złączy. Połączenia te mogą oddzielać od siebie poszczególne obszary o różnym składzie białkowym i tłuszczowym. Właściwość ta ma szczególne znaczenie dla transportu przez nabłonki. Złącza ścisłe nie są ciągłe, lecz rozciągają się w formie sznurów białkowych ułożonych równolegle względem siebie. Głównymi białkami budującymi te połączenia są: klaudyna, okludyna, tricellulina oraz proteiny strefy zamykającej (zonula occludens) [2]. Rodzina klaudyn jest głównym składnikiem kompleksu tight junctions. Dotychczas zidentyfikowano 27 protein należących do tej rodziny. Podzielono je na tzw. klasyczne (classic): klaudyny 1-10, 14, 15, 17 i 19 oraz nieklasyczne (non-classic): klaudyny 11-13, 16, 18 i 20-24 [3]. Masa molekularna klaudyn waha się od 20 do 28 kDa (kilo Daltonów). Są zdecydowanie najmniejszymi integralnymi białkami błonowymi TJ oraz ich sekwencje nie są w żaden sposób homologiczne z innymi tight junctions. W strukturze przypominają okludynę, jednak znacznie różnią się sekwencją molekularną. Ponadto ich cytoplazmatyczne domeny oraz druga zewnątrzkomórkowa pętla są w porównaniu z okludyną znacznie krótsze [4]. Celem niniejszego opracowania było zestawienie wyników badań dotyczących budowy oraz funkcji klaudyn w złączach ścisłych.

Połączenia międzykomórkowe

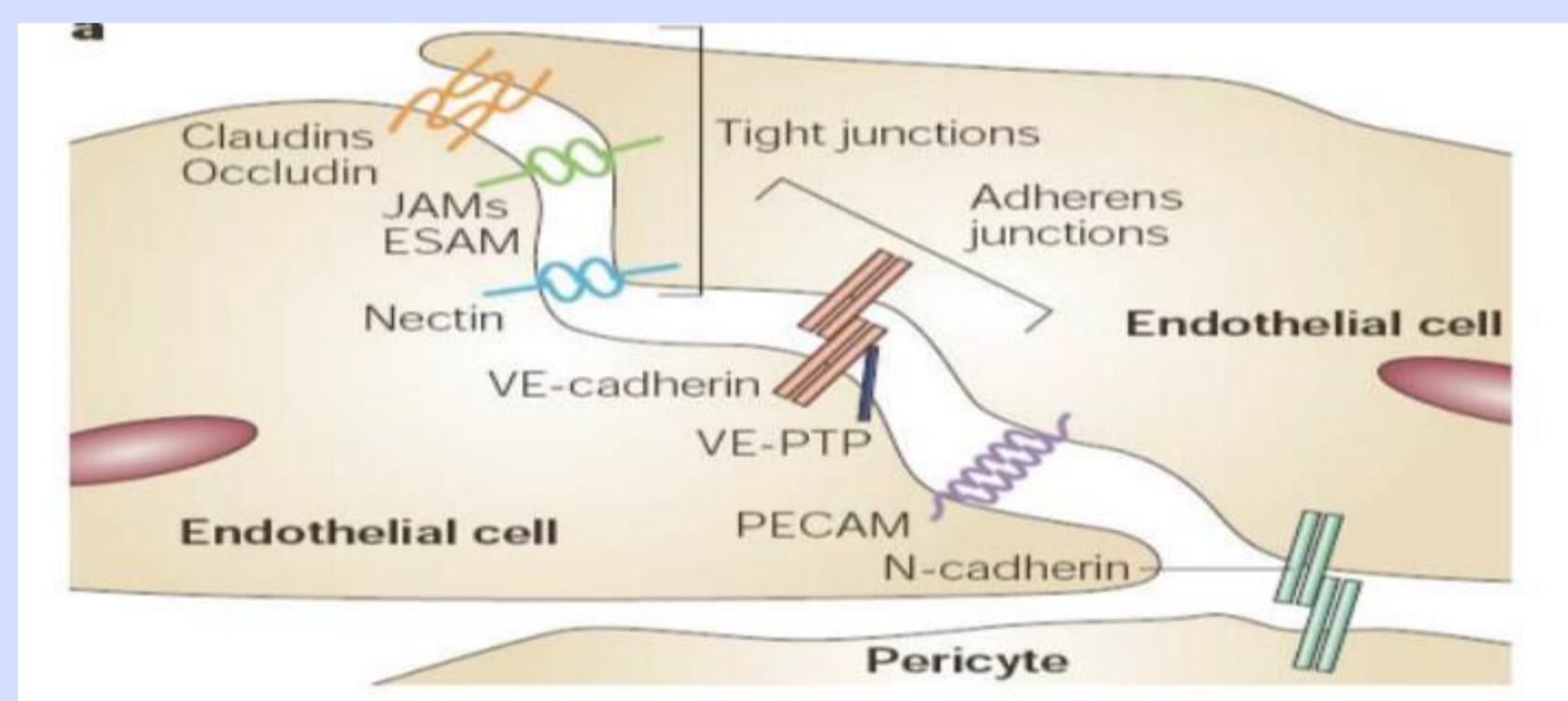
Sąsiadujące ze sobą komórki powiązane są za pomocą wielu różnych połączeń międzykomórkowych w tzw. *junctional complex*. W skład tego kompleksu wchodzi złącza ścisłe (tight junctions-TJs), obwódki przylegające (adherens junctions-AJs), połączenia szczelinowe (gap junctions-GJs) oraz desmosomy.

1. Desmosomy (*macula adherens*) znajdują się w bazalnej części komórek epitelu i zbudowane są głównie z dwóch integralnych białek transbłonowych: desmogleiny i desmokolliny. Wzmacniają mechaniczną nośność oraz adhezję komórkową, dzięki połączeniu filamentów dwóch komórek.

2. GJs składają się głównie z koneksyny- jest to integralne białko błonowe. Tworzy pory, których zadaniem jest transport małych cząsteczek pomiędzy dwoma sąsiadującymi.

3. AJs (*zonula adherens*) znajdują się pomiędzy desmosomami a TJs, aczkolwiek są bardziej zorientowane w kierunku bazalnym. W przeciwieństwie do desmosomów obwódki przylegające sprzężone są z aktywnym szkieletem połączonych ze sobą komórek. AJs w przeważającej części składają się z zależnego od jonów wapnia integralnego białka transbłonowego zwanego kadheryną.

4. TJs (*zonula occludens*) ulokowane są w apikalnej części epi- i endotelu. Stanowią one selektywną barierę dyfuzyjną dla wody, jonów, substancji rozpuszczonych w wodzie itp. (gate funktion). Zapobiegają również dyfuzji apikalnych i bazalnych składników membrany w błonie komórkowej, co służy utrzymaniu polaryzacji i rozróżnianiu pomiędzy apikalną, a bazalną częścią komórki (fence funktion) [1,4].



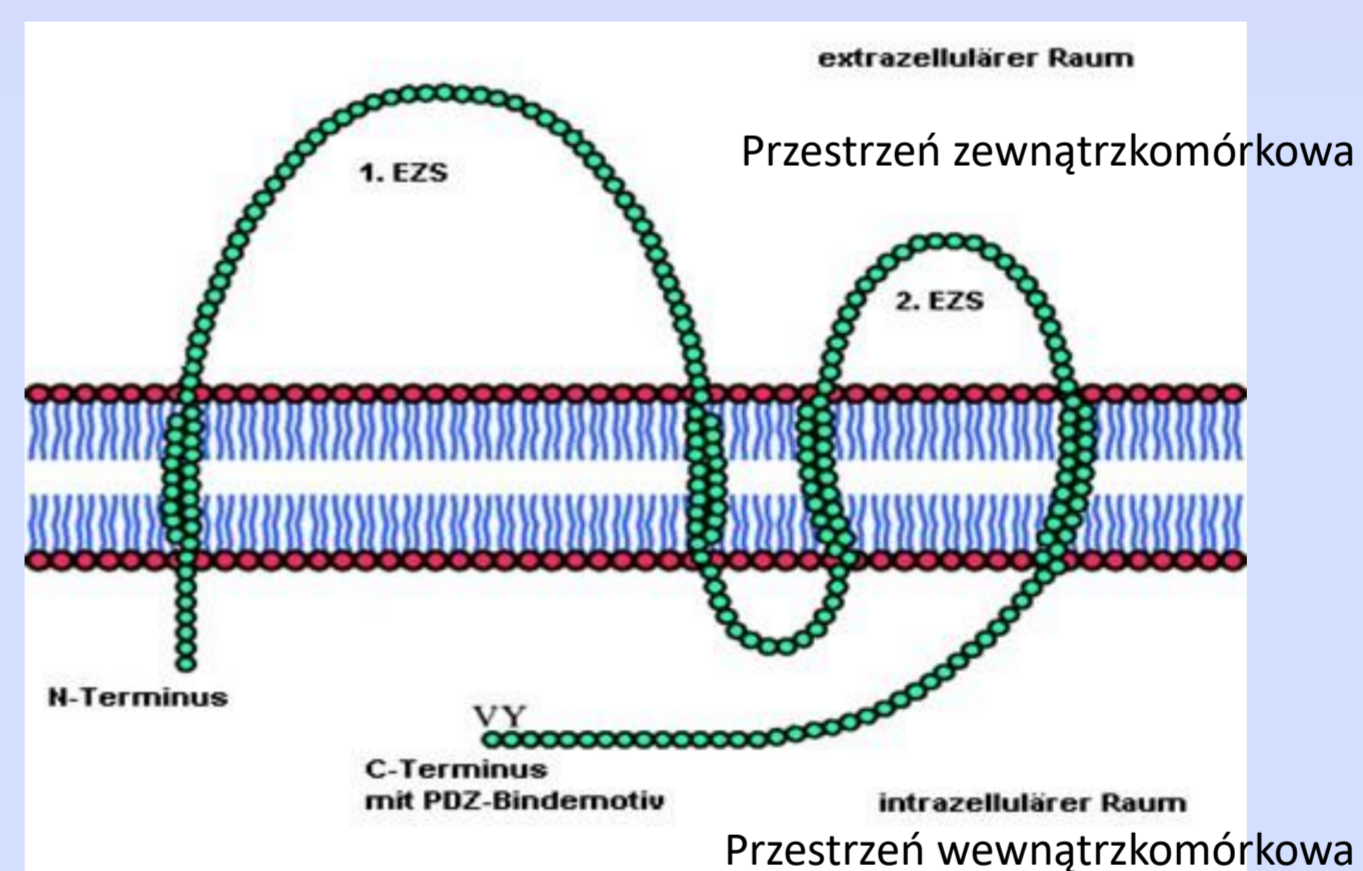
Rys.1. Organizacja molekularna kompleksu białkowego tight-junctions. Okludyna, klaudyny oraz JAM (*junction adhesion molecule*) są zoorganizowane w kompleks zwany tight junctions. VE- kadheryna (*vascular endothelial cadherin*) wraz z VE-PTP (*vascular endothelial protein tyrosine phosphatase*) tworzą podstawowe wiązania adhezyjne z białkami tight-junctions [5]

Wniosek:

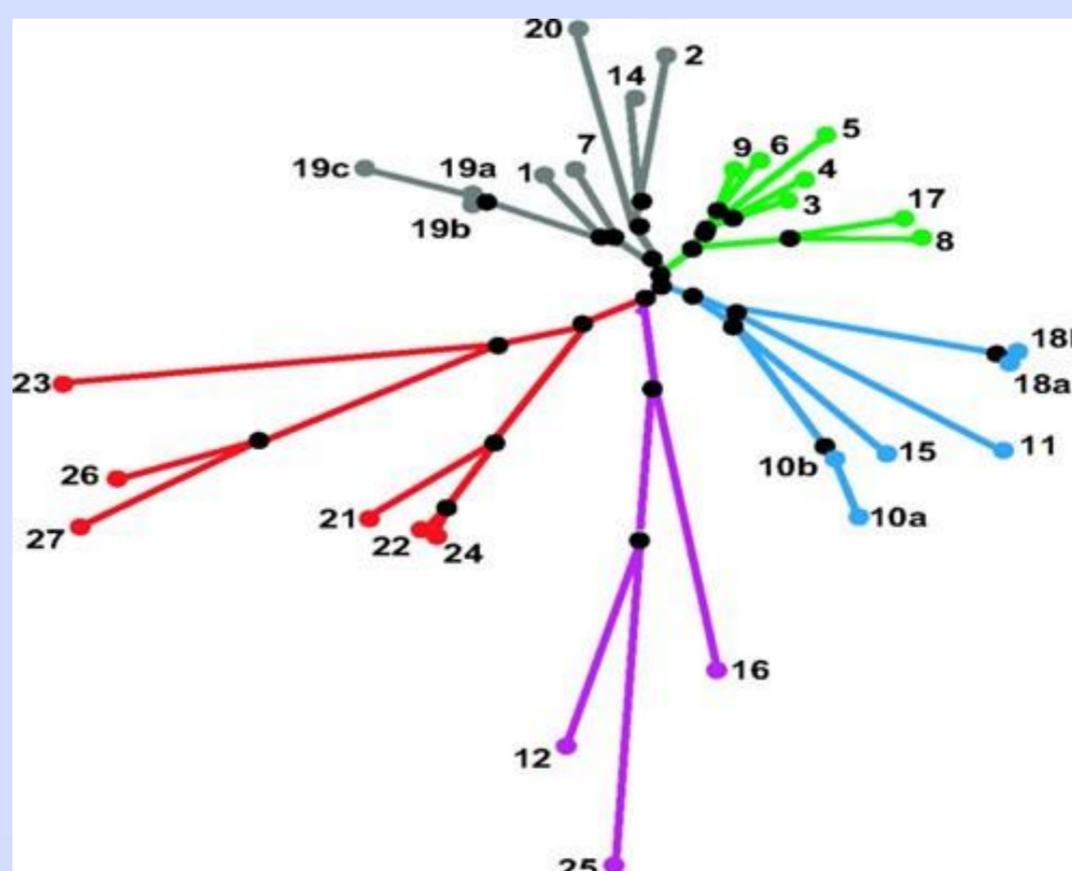
Klaudyny są bardzo ważnym elementem złączy ścisłych, ich brak lub zaburzenia w funkcjonowaniu niekorzystnie wpływają na działanie niektórych narządów, a nawet całego organizmu. Klaudyny mają unikatową budowę, dzięki której złącza ścisłe stanowią selektywną barierę dyfuzyjną dla wielu związków.

Budowa klaudyn

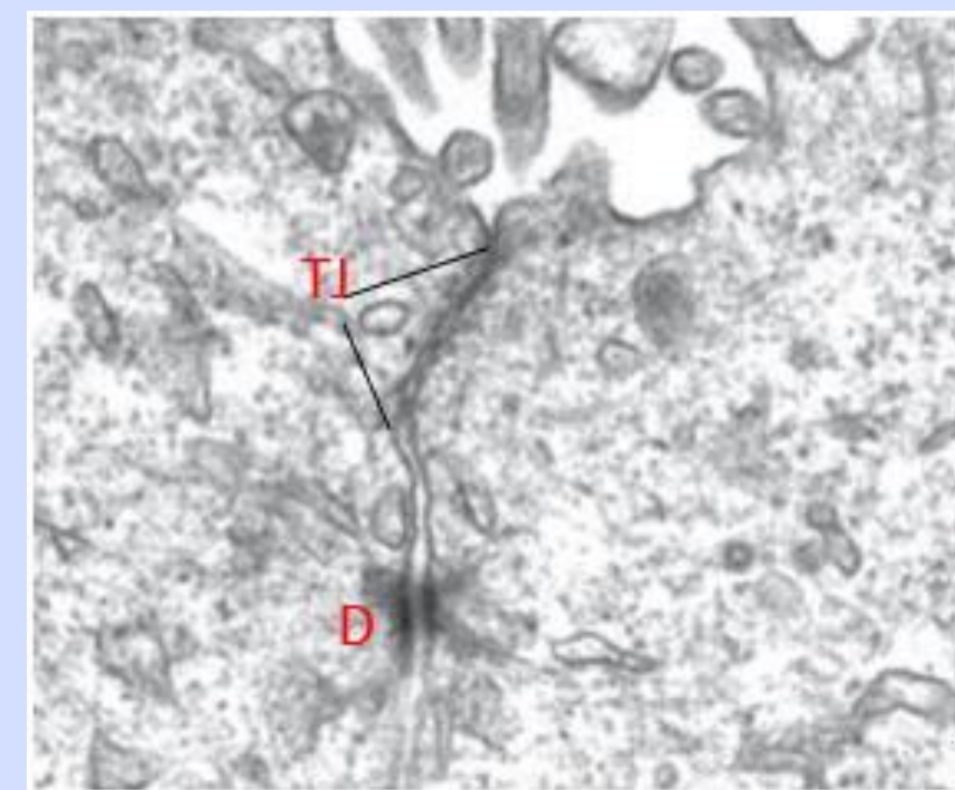
Złącza ścisłe nie tworzą tylko identycznych barier dyfuzyjnych w przestrzeniach międzykomórkowych, lecz występują znaczne różnice pomiędzy przepuszczalnością dla jonów, wody i cząsteczek między różnymi typami tkanek. By umożliwić tę selektywność istotne jest utworzenie kanałów swoistych ze względu na wielkość i przepuszczalność jonów dla każdej tkanki. Specyficzność może wynikać z budowy molekularnej poszczególnych klaudyn wchodzących w skład danego kanału lub pory [2]. Masa molekularna klaudyn waha się od 18 do 27 kDa. Klaudyny posiadają cztery domeny transbłonowe (mając na uwadze analizy hydrofobowości tych białek) w spiralnej formie. Zakończenia końcowych aminokwasów NH₂- oraz COOH- znajdują się w cytoplazmie. W związku z tymi właściwościami strukturalnymi tworzone są trzy kolejne domeny: dwie zewnątrzkomórkowe pętli i jedna cytoplazmatyczna pętla [6].



Rys. 2. Schematyczne przedstawienie domen klaudyn. Klaudyny posiadają cztery domeny w helikalnej konformacji: krótsze końcowe zakończenie aminokwasu-N i dłuższe końcowe zakończenie aminokwasu-C w cytozolu. Dwie zewnątrzkomórkowe pętli (na rycinie oznaczone jako 1.EZS i 2.EZS) różnią się wśród klaudyn, co jest prawdopodobnie przyczyną różnic w właściwościach barier [6]



Rys.3. Drzewo filogenetyczne rodziny klaudyn [7]



Rys.4. Ilustracja kompleksu białkowego tight junctions wykonanego za pomocą mikroskopu elektronowego. Nagranie wykonane za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego z wycinka nabłonku nerkowego z zaznaczeniem TJ oraz desmosomów (D) [8]

Literatura:

- [1] Farquhar M.G., Palade G.E., 1963, Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol.*,17, 375-412.
- [2] Krause G., Winkler L., Müller S.L., Haseloff R.F., Piontek J., Blasig I.E., 2008, Structure and functions of claudins, *Biochim Biophys Acta Biomembr.*,1778, 631-645.
- [3] Lal-Nag M., Morin P.J., 2009, The claudins. *Genome Biol.*,10, 235.1-235.7.
- [4] Tsukita S., Furuse M., 2000, The structure and function of claudins, cell adhesion molecules at tight junctions, *Epithelial Transport and Barrier Function: Pathomechanisms in Gastrointestinal Disorders*, 915, 129-135.
- [5] Dejana E., 2004, Endothelial cell-cell junctions: Happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol*,5(4), 261-270.
- [6] Turksen K., Troy T.C.,2004. Barriers built on claudins, *J Cell Sci*, 117, 2435-2447.
- [7] Günzel D., Fromm M., 2012, Claudins and other Tight Junctions Proteins, *Comprehensive Physiology*, 2.
- [8] Terry S., Nie M., Matter K., Balda M.S., 2010, Rho Signaling and Tight Junction Functions, *Physiology*, 25, 16-26.