



**TURUN
YLIOPISTO**

Soluväliaineen rakenne ja muokkautuvuus

Biokemia
LuK-tutkielma

Laatija:
Emmi Nieminen

15.04.2025
Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Oppiaine: Biokemia

Tekijä: Emmi Nieminen

Otsikko: Soluväliaineen rakenne ja muokkautuvuus

Ohjaaja: Jarmo Käpylä

Sivumäärä: 20 sivua

Päivämäärä: 15.04.2025

Soluväliaine on soluja ympäröivä makromolekyylien muodostama järjestäytynyt ja dynaaminen rakenne. Se on keskeinen tekijä monisoluisen eliöiden elimistön toiminnassa, muun muassa osallistumalla moniin biologisiin prosesseihin kuten solujen signalointiin ja erilaistumiseen sekä antamalla kudoksille mekaanista tukea. Soluväliaine koostuu useista komponenteista, joista tärkeimpiä ovat kollageeni, glykosaminoglykaanit sekä proteoglykaanit. Pääkomponenttien koostumukset, toiminta sekä järjestäytyneisyys vaihtelevat eri kudosten välillä riippuen niiden tehtävistä. Rakennekomponenttien lisäksi tärkeä osa soluväliainetta ja sen toimintaa ovat sen muokkaukseen liittyvät entsyymit.

Soluväliaineen muokkauksen päätekijöitä ovat matriksin metalloproteiinaasit, joka hajottavat sekä uudelleenjärjestävät soluväliaineen komponentteja. Metalloproteiinaasien lisäksi keskeisiä tekijöitä ovat ADAM- ja ADAMTS-proteiinit. Muokkausta tarvitaan läpi organismin elinkaaren. Sitä tapahtuu muun muassa niin pidemmällä aikavälillä osana vanhenemisprosessia, kuin myös akuutimmin osana yhtä eliölle tärkeintä korjausprosessia eli haavan paranemista. Soluväliaineen muokkaus liittyy myös useisiin sairauksiin. Tällöin komponenttien hajottaminen on yleensä liiallista ja johtaa kudoksen rakenne- ja toimintahäiriöihin. Tällainen sairaus on esimerkiksi nivelrikko.

Avainsanat: soluväliaine, kollageeni, soluväliaineen muokkaus, matriksin metalloproteiinaasit

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Soluväliaineen rakenne	5
2.1	Komponentit	5
2.1.1	Kollageeni	5
2.1.2	Glykosaminoglykaanit	6
2.1.3	Proteoglykaanit	7
2.1.4	Elastiini ja fibrilliini	8
2.1.5	Laminiini, fibronectiini ja integriinit	9
2.2	Soluväliaineen fenotyypit	10
2.2.1	Rusto	10
2.2.2	Luu	10
2.2.3	Sarveiskalvo	11
2.3	Soluväliaineen päätyypit	11
3	Soluväliainetta muokkaavat entsyymit	13
3.1	Matriksin metalloproteaasit	13
3.2	ADAM-proteiinit	14
3.3	ADAMTS-proteiinit	14
4	Soluväliaineen muokkaus sairauksissa ja fysiologisten muutosten seurauksena	16
4.1	Ikääntyminen	16
4.2	Nivelrikko	18
4.3	Haavan paraneminen	19
5	Lähdeluettelo	22

1 Johdanto

Soluväliaine on soluja ympäröivä makromolekyylien muodostama dynaaminen verkosto (Naba 2024). Soluväliaineessa sen komponentit vuorovaikuttavat niin keskenään kuin solujenkin kanssa, tehden siitä hyvin monimuotoisen, toiminnallisen ja muokkaantumiskykyisen kokonaisuuden.

Soluväliaine on kehittynyt monisoluisien organismien kanssa yhtäaikaisesti (Özbek ja muut 2010). On esitetty, että monisoluisuuden ja tästä seuranneen organismin järjestäytyneemmän rakenteen valintapaineet toimivat myös soluväliaineen muodostumista edistävänä tekijänä. Eri eukaryootti-sukulinjat kehittyivät itsenäisesti, jolloin ne loivat toisilleen erilaisia valintapaineita. Paineena toimi muun muassa ravinteiden tehokkaamman käytön tarve sekä saalistukselta pakeneminen. Lopullisesti ilmakehän happipitoisuuden nousu mahdollisti evoluution. Nykyään nisäkkäät ovat kaikista monimuotoisimpia monisoluisia eliöitä, ja soluväliaine on yksi tärkeimmistä tekijöistä koko elimistön oikeanlaisen toiminnan kannalta.

Soluväliaineen koostumus ja tästä seuraava toiminta vaihtelevat kudoksen mukaan. Pääkomponentit ovat kuitenkin kaikkialla samat ja näihin kuuluvat kollageenit, glykosaminoglykaanit, proteoglykaanit sekä erilaiset glykoproteiinit (Karamanos ja muut 2021). Komponenttien järjestäytyneisyys mahdollistaa soluväliaineen soluille tarjoaman mekaanisen tuen sekä vuorovaikutukset solujen toiminnan säätelyyn. Solujen toiminnassa soluväliaine toimii tärkeänä signaalinvälittäjänä sekä vaikuttaa muun muassa niiden erilaistumiseen ja liikkumiseen. Soluväliaineen normaalin toiminnan tärkeä osa-alue on sen muokkautuvuus. Tärkeimpiä tekijöitä soluväliaineen muokkauksessa ovat erilaiset matriksin metalloproteiinaasit, jotka osallistuvat sekä soluväliaineen hajottamiseen että sen uudelleenjärjestäytymiseen (Li ja muut 2020). Soluväliaineen muokkaus liittyy olennaisesti niin normaaleihin fysiologisiin prosesseihin kuten ikääntymiseen ja kudოსvaurion paranemiseen, kuin myös patologistiin sairauksiin kuten nivelrikkoon.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan soluväliaineen koostumusta ja toimintaa yleisesti, eri kudostyypeissä sekä eri biologisissa prosesseissa. Tavoitteena on ymmärtää soluväliaineen koostumuksen ja muokkauksen vaikutukset soluihin ja kudoksiin sekä koko elimistön terveyteen.

2 Soluväliaineen rakenne

Soluväliainetta on kaikkialla elimistössä. Sen koostumus vaihtelee kudoksesta ja kudoksen tehtävästä riippuen, mutta komponentit ovat pääpiirteittäin samat kaikkialla (Karamanos ja muut 2021). Suurin osuus soluväliaineesta on yleisesti kollageenia ja loppu eriävissä määrin glykosaminoglykaaneja, proteoglykaaneja, elastiinia sekä glykoproteiineja. Kudoksen lopullisen soluväliaineen toiminnallisuuden määrittävät yhdessä sen komponentit sekä niiden jakautuminen, pitoisuudet ja muokkaukset.

2.1 Komponentit

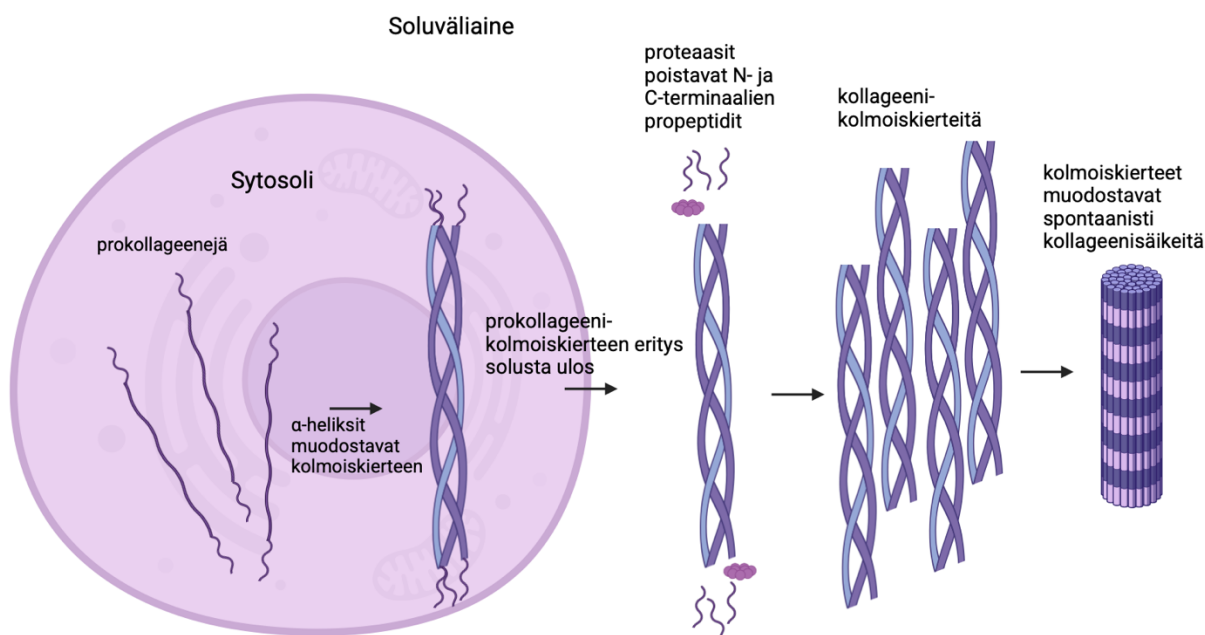
2.1.1 Kollageeni

Kollageenit antavat soluväliaineelle ja samalla kudokselle rakenteellista tukea sekä toimivat mm. osana solujen välistä kommunikaatiota ja biologisten prosessien säätelyä. (Karamanos ja muut 2021). Erilaisia kollageeneja on tunnistettu 28 ja nämä jaetaan vielä kuuteen alaluokkaan niiden spesifisemmän rakenteen sekä lopullisen toiminnan perusteella (Naba 2024). Kaikkia kollageeneja yhdistävät kuitenkin muutamat rakenteen peruspilarit. Niiden primäärirakenteesta on löydettävissä kolmen aminohapon toistojakso sekä tertiäärirakenteesta kolmesta α -ketjusta muodostuva kolmoiskierre (Ricard-Blum ja Ruggiero 2005).

Kolmoiskierre on seurausta primäärirakenteen toistojaksoista. Toistojakso on muotoa G-x-y. Mikä tarkoittaa, että siinä toistuu glysiini sekä kaksi muuta aminohappoa, yleensä proliini ja hydroksipoliini.

Kollageenisäikeet tuotetaan solun sisällä prokollageeneina (Heino & Vuento, 2020). Näissä kollageenin esiasteissa on sekä N- että C-terminaalissa säikeiden muodostumisen estävä propeptidi, sillä lopullisten säikeiden muodostuminen jo solun sisällä vaurioittaisi solua. Prokollageenissa kolme α -ketjua liittyy yhteen ja muodostaa kolmoiskiirteen, mutta ei pysty liittymään muihin kolmoiskierteisiin. Tämä on mahdollista vasta, kun molekyyli on eritetty pois solusta, jolloin soluväliaineen spesifiset proteaasit poistavat päiden propeptidit. Tämän jälkeen kolmoiskierteet muodostavat spontaanisti säikeitä. Kollageenin synteesi on esitetty kuvassa 1. Eri kollageenialaluokat toimivat hieman eri tavoin ja eri molekyylien kanssa yhteistyössä. Kaikkien näiden tärkein tehtävä on kuitenkin muodostaa säikeitä ja niiden avulla tukea organismia. Säikeissä molekyylit ovat asettuneet tiiviisti ja niiden välillä esiintyy kovalenttisia sidoksia. Lopullisessa säiemäisessä rakenteessa on siis eri kollageeniluokkia

sekä näiden lisäksi soluväliaineen muita komponentteja, kuten proteoglykaaneja sekä glykoproteiineja.



Created in **BioRender.com** **bio**

Kuva 1. Kollageenin synteysi. Kollageeni tuotetaan soluissa prokollageeneinä, jotka eritetään soluväliaineeseen. Soluväliaineessa spesifiset proteaasit poistavat prokollageenien päiden propeptidit, jolloin yksittäiset kollageenikolmoiskierteet yhdistyvät spontaanisti suuremmiksi kollageenisäikeiksi.

2.1.2 Glykosaminoglykaanit

Glykosaminoglykaanit ovat negatiivisesti varautuneita, haarautumattomia hiilihydraatteja, joiden rakenteessa toistuu disakkaridiyksikkö (Theocharis ja muut 2016). Disakkaridiyksikön lisäksi niissä on eri määrä sulfaattia, joka selittää sokerihappojen ohella molekyylien anionisen luonteen. Glykosaminoglykaanit jaetaan kuuteen alaluokkaan niiden rakenteen ja sulfaattitason (engl. sulfation level) perusteella: kondroitiinisulfaatteihin, dermataanisulfaatteihin, kerataanisulfaatteihin, hepariineihin, heparaanisulfaatteihin ja hyaluronaaneihin. Alaluokkien molekyyleistä vain hyaluronaani esiintyy yksin, muut ovat liittyneet proteiiniin ja muodostavat näin proteoglykaaneja (Heino & Vuento 2020). Myös muista poiketen hyaluronaanin biosynteesi tapahtuu hyvin yksinkertaisesti solukalvolla, jolta se heti valmistuttuaan siirtyy soluväliaineeseen (Karamanos ja muut 2021). Muiden biosynteesi tapahtuu solun sisällä endoplasmisessa kalvostossa sekä Golgin laitteessa.

Synteesien ero johtuu juuri hyaluronaanin yksinkertaisuudesta; se ei vaadi valmistumisensa jälkeen ylimääräistä käsittelyä, mikä mahdollistaa yksinkertaisen synteesin.

Glykosaminoglykaanit osallistuvat solusignalointiin niin solujen välillä, kuin solun ja soluväliaineen välillä (Silva ja muut 2019). Solusignaloinnin lisäksi ne osallistuvat tiiviisti muihinkin solun tarvitsemiin vuorovaikutuksiin mm. kasvutekijöiden sekä sytokiinien ja kemokiinien kanssa. Nämä vuorovaikutukset ovat molekyylien sisältämän sulfaatin ansiota ja liittyvät moniin tärkeisiin solussa tapahtuviin biologisiin prosesseihin, kuten kasvuun sekä erilaistumiseen. Vuorovaikutusten lisäksi nämä hiilihydraatit vaikuttavat kudoksen biomekaanisiin ominaisuuksiin säädellen nesteytystä sekä turvotusta (Kubaski ja muut 2017). Glykosaminoglykaanien suuri negatiivinen varaus houkuttelee positiivisia ioneja luokseen, minkä seurauksena soluväliaineeseen siirtyy myös vettä (Alberts ja muut 2023). Nesteytykseen vaikuttavat etenkin kerataanisulfaatti-alaluokkaan kuuluvat glykosaminoglykaanit (Cateron ja Melrose 2018). Myös muiden alaluokkien glykosaminoglykaanit ovat rakenteensa puolesta erikoistuneet erilaisiin tehtäviin. Muun muassa hyaluronaani osallistuu solunjakautumiseen ja kondroitiinisulfaatti vaikuttaa solukalvon jännitekäyttöisiin ionikanaviin säätelemällä kalsiumin pitoisuutta (Karamanos ja muut 2021; Vigetti ja muut 2008). Lähes kaikkia glykosaminoglykaaneja yhdistää kuitenkin niiden taipumus kiinnittyä kovalenttisesti proteiiniin muodostaen proteoglykaaneja.

2.1.3 Proteoglykaanit

Proteoglykaanit ovat makromolekyyliä, joissa ytimenä on proteiiniosa ja tähän liittyneenä joko yksi tai useampi glykosaminoglykaani (Theocharis ja muut 2016). Proteoglykaanit ovat negatiivisesti varautuneita, johtuen niihin kiinnittyneestä glykosaminoglykaanista. Proteoglykaaneja voidaan jaotella alaluokkiin eri tavoin, yleisimmin kuitenkin niiden sijainnin perusteella. Tällöin jako on seuraava: solunsisäiset, solukalvolla olevat, perisellulaariset sekä solunulkoiset. Solunulkoiset proteoglykaanit voidaan vielä jaotella eri tavoin, esimerkiksi tyvikalvon proteoglykaaneihin, hyalektaaneihin ja pienin leusiinirikkaisiin proteoglykaaneihin (Iozzo 1998). Tyvikalvon proteoglykaanit ovat kiinni tyvikalvossa, toisin kuin muut kaksi, jotka ovat selvästi vain solun ulkopuolella soluväliaineessa. Hyalektaanit (engl. hyaluronan-binding and lectin-binding) sitovat N-terminaalissa hyaluronaania ja C-terminaalissa lektiiniä. Niiden tärkein tehtävä on toimia solun ja soluväliaineen yhdistävänä komponenttina. Pienet leusiinirikkaat proteoglykaanit sisältävät nimensä mukaisesti suhteellisen pienen ydinproteiini (36-42 kDa), jossa on paljon

leusiini-toistojaksoja (Iozzo ja Schaefer 2015). Näillä on erityinen tehtävä tiettyjä elimiä ympäröivien ohuiden kalvojen muodostuksessa.

Proteoglykaanit muodostavat hyvin monimuotoisen ryhmän (Essential cell biology, s. 726–727). Niissä vaihtelevat sekä ydinproteiini että siihen liittyneet glykosaminoglykaanit. Glykosaminoglykaaneja voi myös olla liittyneenä kappalemäärällisesti yhdestä satoihin, mikä tekee proteoglykaaneista yhden monimuotoisimmista molekyyleistä (Iozzo 1998). Tällaisilla suurilla makromolekyyleillä on monia vuorovaikutuksia muiden molekyylien kanssa. Vuorovaikutukset ovat pääosin seurausta glykosaminoglykaanien ominaisuuksista (Theocharis ja muut 2016). Tämän takia joistain vuorovaikutuksista onkin haastava sanoa, ovatko ne tarkasti proteoglykaanien vai glykosaminoglykaanien aiheuttamia. Laajat vuorovaikutukset sekä soluväliaineen muiden molekyylien, että solun pinnan reseptorien kanssa tekevät proteoglykaaneista hyvin tärkeän osan soluväliaineen sekä kudosten koostumusta. Niillä on myös tärkeä rooli näiden uudelleenmuokkaamisessa.

2.1.4 Elastiini ja fibrilliini

Kollageenisäikeiden antaman tuen ja vetolujuuden lisäksi kudokset tarvitsevat myös joustavuutta. Tämän takaavat elastiset säikeet (Heino ja Vuento, 2020). Elastiset säikeet koostuvat kahdesta komponentista: ytimen elastiinista sekä tätä ympäröivästä fibrilliinista (Karamanos ja muut 2021). Elastiini on liukenematon proteiini, joka rakentuu tropoelastiinista. Tropoelastiini koostuu vuorottelevista hydrofiilisista ja hydrofobisista domeeneista. Hydrofiiliset domeenit sisältävät alaniinia ja lysiiniä, joiden entsyymaattisen muokkauksen seurauksena elastiinimolekyylit muodostavat paljon kovalenttisia poikkisidoksia keskenään (Schmelzer ja muut 2019). Hydrofobiset domeenit puolestaan antavat molekyylille joustavuuden. Fibrilliini on glykoproteiini ja elastisissa säikeissä se muodostaa elastiinin ympärille helminauhamaisia (engl. beaded) mikrosäikeitä. Nämä säikeet sekä elastiini rakentuvat solussa toisistaan riippumatta ja yhdistyvät toimiviksi säikeiksi vasta erityttyään solusta ulos (Karamanos ja muut 2021; Lockhart-Cairns ja muut 2020). Lopullisessa elastisessa säikeessä muodostuu fibrilliinien ja tropoelastiinin välisiä ristisidoksia tropoglutaminaasi-2:n avustamana. Sidokset stabiloivat rakenteen sekä edesauttavat myös tropoelastiinin järjestäytymistä elastiiniksi.

Elastisten säikeiden tärkein tehtävä on palauttaa kudoksen venymisen jälkeen ennalleen (Karamanos ja muut 2021). Tämä on erityisen tärkeää paljon liikkuvissa kudoksissa, kuten valtimoissa. Kollageenin ja elastiinin suhde kudoksessa riippuu sen tehtävästä. Valtimoissa,

joissa tarvitaan venymistä ja palautumista, enemmistö on elastiinia. Kovissa ja kestävässä luissa taas tämä on kollageenia. Valtimoiden lisäksi elastisia säikeitä on paljon mm. jänteissä sekä keuhkoissa. Tärkeystään huolimatta elastiini ei uusiudu. Tämä johtuu sen hyvin tiiviistä koostumuksesta, joka sisältää paljon poikkisidoksia (Shapiro ja muut 1991). Näiden avulla elastiini kykenee välttämään kudoksissa tapahtuvaa proteolyysiä. Säikeet kuitenkin vanhenevat luonnollisen vanhenemisen seurauksena. Esimerkiksi ihmisessä elastiinin puoliintumisaika on yli 70 vuotta. Molekyyalitasolla vanheneminen tarkoittaa mm. säikeiden glykaatiota sekä asparagiinihapon rasemisoitumista eli sen optisen aktiivisuuden vähenemistä (Brüel ja Oxlund 1996; Ritz-Timme ja muut 2003). Tiettyihin kroonisiin sairauksiin liittyy myös elastiinin vanheneminen epäluonnollisesti. Tällaista nopeutettua vanhenemista tapahtuu mm. ateroskleroosissa eli valtimonkovettumataudissa.

2.1.5 Laminiini, fibronectiini ja integriinit

Muita tärkeitä soluväliaineen komponentteja ovat glykoproteiinit laminiini ja fibronectiini sekä solukalvon läpäisevät integriinit. Laminiinit ovat suuri geeniperhe, mitkä liittyvät yhteen muodostaen suuria verkkoja tyvikalvoon (Karamanos ja muut 2021) (Heino & Vuento, 2020). Tyvikalvo on ohut verkkomainen rakenne, joka laminiinin lisäksi koostuu kollageenista. Tyvikalvot ympäröivät ja erottavat tiettyjä kudoksia, esim. lihaksia. Laminiinit koostuvat erilaisista yhdistelmistä α -, β - ja γ -alalyksikoita.

Fibronectiini on kahden proteiinin dimeeri, jossa proteiinien kysteinitähteet ovat liittyneet toisiinsa rikkisidoksilla (Heino & Vuento, 2020). Muista eroten fibronectiiniä koodaavia geenejä on vain yksi. Sen sekvenssissä on kuitenkin monia toiminnallisia domeeneja ja valmistusprosessiin kuuluu voimakas silmukointi. Näiden seurauksena lopputuloksena on monia mahdollisia fibronectiinivariantteja. Eri variantit voivat toimia eri tehtävissä ollen joko liuenneena soluväliaineeseen tai kiinnittyneenä soluun. Fibronectiinin tärkein tehtävä on toimia tarttumispintana soluille. Tarttumisen mahdollistavat fibronectiinin RGD-jaksot eli sekvenssin jaksot, jossa osallisina ovat arginiiniä, glysiiniä ja asparagiinihappoa. Tarttumisen toinen osapuoli on usein solukalvon läpäisevä integriinireseptori.

Integiinireseptorit ovat moninainen proteiinireseptorien ryhmä (Heino & Vuento, 2020). Kaikkien niiden perusrakenteeseen kuuluu kuitenkin α - ja β -alalyksiköt. Näistä tarkemmin juuri α V- tai β 1-alalyksikön omaavat integriinit tunnistavat soluväliaineen komponentteja kuten laminiineja, fibronectiineja sekä kollageeneja. Integiinien avulla solut voivat sekä

liikkua että pysyä paikallaan ankkuroiden itsensä ympäristöönsä. Liikkuminen tapahtuu, kun integriini tunnistaa fibronektiinin ja tarttuu tähän. Tämän jälkeen se vetää itsensä mekaanisesti eteenpäin.

2.2 Soluväliaineen fenotyypit

Soluväliaineen pääkomponentit pysyvät pitkälti samoina kudosten välillä, enemmän vaihtelevatkin niiden pitoisuudet sekä järjestäytyneisyys. Eroavaisuuksia on löydettävissä toisiinsa nähden samankaltaisista kudoksista (rusto- ja luukudos), sekä etenkin hyvin spesifiseen tehtävään erikoistuneista kudoksista (sarveiskalvo).

2.2.1 Rusto

Rusto on yksi elimistön tukikudoksista. Se koostuu rustosoluista ja niiden ympärilleen tuottamasta soluväliaineesta (Karamanos ja muut 2021). Soluväliaine on vastuussa sekä solujen ravinnonsaannista että kudoksen veden sitomisesta. Rustosolut kerääntyvät usein ryppäiksi eli kondroneiksi, joiden toimintaa ohjaavat sytokiinit ja kasvutekijät. Soluväliaineen koostumuksen perusteella rustokudoksia on kolmenlaisia: hyaliinirustoa, elastista rustoa ja syyrustoa. Hyaliinirusto (ts. lasirusto) on läpikuultavaa rustoa, jota esiintyy mm. nivelten pinnoilla sekä hengitysteissä. Hyaliinirusto koostuu pääosin kollageeni II:sta ja proteoglykaaneista kuten aggreakaanista ja pienistä leusiini-rikkaista proteoglykaaneista. Elastinen rusto (ts. kimmorusto) sisältää elastisia säikeitä ja sitä esiintyy joustavuutta tarvitsevilla kudoksilla kuten korvassa. Elastisten säikeiden lisäksi kimmorustossa on kollageenia. Kolmas rustokudos eli syyrusto on tärkeää kudoksissa, jotka ovat puristuksissa (Benjamin ja Ralphs 1998). Tällaisia ovat mm. jänteet ja nivelsiteet, jotka ovat kiinnittyneenä luuhun. Syyrusto koostuu pääosin kollageenista ja aggreakaaneista, jotka mahdollistavat sen puristuksen. Rusto on puolijäykkää kudosta, jota tarvitaan kovemman kudoksen – luun – sovittamiseksi elimistöön.

2.2.2 Luu

Luu on kovaa ja kestävä sidekudosta. Se koostuu ruston tapaan soluista sekä nämä ympäröivästä matriisista. Luusta 90% on soluväliainetta ja vain 10% soluaineista (Mansour ja muut 2017). Solujen välisestä matriisista taas 60% on epäorgaanisia ja loput 40% orgaanisia yhdisteitä. Epäorgaaninen aines koostuu lähinnä kalsiumapatiitista sekä hivenaineista. Orgaanisesta aineesta suurin osa on kollageeni I:tä ja loput mineraaleja sitovia proteiineja.

Kollageeni on vastuussa mm. luun lujuudesta sekä mineraalikiteistä, kun taas muut proteiinit vaikuttavat kollageenin ja luun mineralisaatioon. Luun proteiineihin kuuluvat tietyt proteoglykaanit säätelevät myös luukudoksen metaboliaa, sekä sen kehitystä alkiossa ja uudistumista aikuisella (Karamanos ja muut 2021). Luun soluväliaine muuttuu jatkuvasti niin vaurioiden kuin ikääntymisenkin takia. Muutoksia säädellään tarkasti erilaisilla komponenteilla kuten katepsiini K:lla ja matriksin metalloproteinaaseilla.

2.2.3 Sarveiskalvo

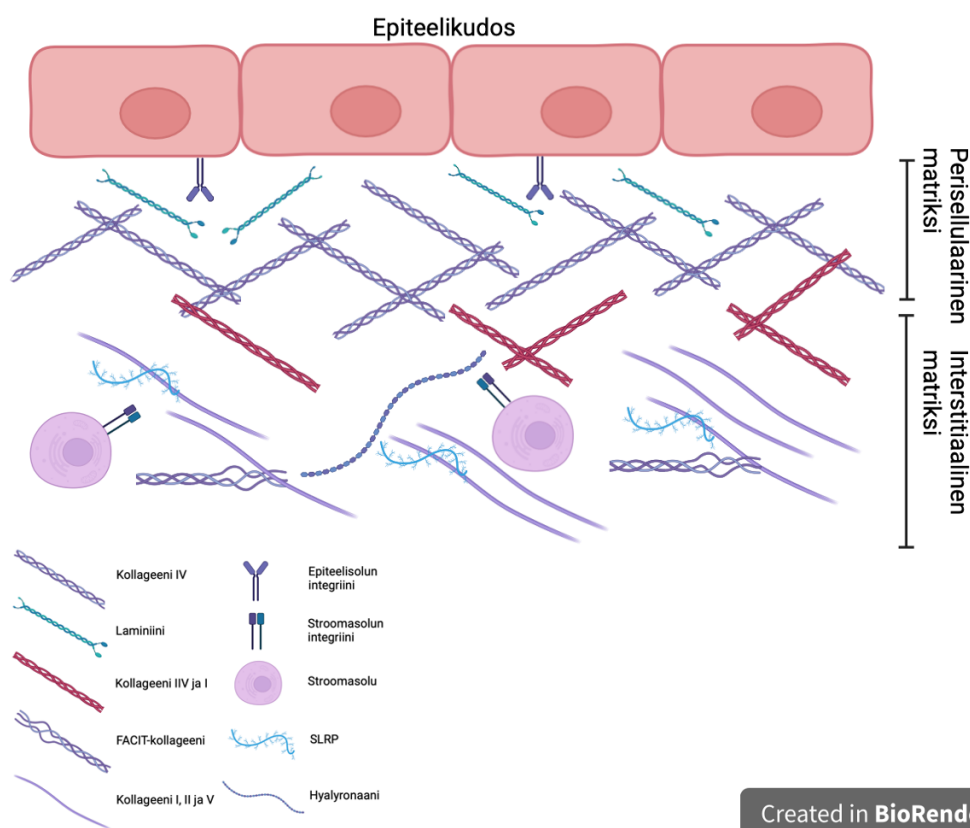
Sarveiskalvo on silmän täysin läpinäkyvä ulkoinen osa, joka taittaa valoa. Tarkemmin se koostuu kolmesta kerroksesta: uloimmasta epiteelistä, sisimmästä endoteelistä sekä näiden välissä olevasta stroomasta (Chen ja muut 2015). Kerroksista tilavuudeltaan suurin on strooma. Se koostuu sarveiskalvon soluista eli keratosyyteistä sekä näiden runsaasti ympärilleen tuottamasta soluväliaineesta. Sarveiskalvon soluväliaine on lähes kokonaan kollageenia ja sen läpinäkyvyys on seurausta kollageenisäikeiden hyvin säännöllisestä järjestäytyneisyydestä (Massoudi ja muut 2016). Säikeet ovat heterotyyppisiä ja koostuvat tyyppien I ja V kollageenista (Birk ja muut 1988). Lisäksi koostumuksessa on säikeisiin liittyneitä kollageeneja, joissa on keskeytyneitä kolmoisheliksejä (engl. fibril-associated collagens with interrupted triple helices, FACIT collagens) sekä leusiini-rikkaita proteoglykaaneja (Chen ja muut 2015). FACIT-kollageeneilla ja proteoglykaaneilla on useita vuorovaikutuksia, joilla ne edesauttavat heterotyyppisten säikeiden järjestäytymistä.

2.3 Soluväliaineen päätyypit

Soluväliaine on erilaista riippuen kudoksesta ja sen tehtävästä. Yleisesti se voidaan kuitenkin jakaa kahteen päätyyppiin: perisellulaariseen ja interstitiaaliseen (Theocharis ja muut 2016). Perisellulaarinen on solua välittömästi ympäröivä aines ja se on vastuussa solun kiinnittymisestä ympäröivään matriksiin. Tätä varten sen koostumuksessa on paljon laminiinia sekä tyypin IV kollageenia. Laminiini toimii soluja sitovana komponenttina ja kollageeni stabiloi muodostuvaa verkkomaista rakennetta. Ympäristöön kiinnittymisen lisäksi perisellulaarinen matriksi liittyy läheisesti solusignointiin. Tätä varten se sisältää integriinejä. Tärkeimpiä perisellulaarisia matrikseja ovat tyvikalvot, joita esiintyy etenkin epiteelisolujen ja sidekudoksen rajalla (Theocharis ja muut 2019). Tyvikalvot tarjoavat soluille tukevan kiinnittymispinnan sekä yhdistävät soluväliaineen päätyypit.

Interstitiaalinen matriksi liittyy tyvikalvoon kollageenien VII sekä I avulla (Sakai ja muut 1986; Theocharis ja muut 2019). Toisin kuin perisellulaarinen, se ei sijaitse solujen välittömässä ympäristössä, vaan täyttää solujen välit (Theocharis ja muut 2019). Näin ollen se vastaa etenkin kudosten eheydestä sekä koossa pysymisestä. Interstitiaalinen väliaine koostuu pääasiassa kollageenien I, II ja V muodostamista heterotyypisistä säikeistä sekä näihin vaikuttavista muista komponenteista. Muita komponentteja ovat mm. pienet leusiini-rikkaat proteoglykaanit, FACIT-kollageenit sekä lyysoyksiidaasi, jotka edesauttavat säikeiden muodostumista, stabiloivat kokonaisrakennetta sekä vaikuttavat kollageenien lopulliseen jäykkyyteen ja toiminnallisuuteen.

Perisellulaarisen ja interstitiaalisen soluväliaineen rakenteita on hahmoteltu kuvassa 2.



Kuva 2. Perisellulaarisen ja interstitiaalisen soluväliaineen rakenne. Soluväliaine voidaan jakaa kahteen päätyyppiin: soluja välittömästi ympäröivään perisellulaariseen matriksiin sekä soluvälit täyttävään interstitiaaliseen matriksiin. Perisellulaarinen matriksi koostuu pääosin kollageeni IV:stä, laminiinista sekä solukalvojen integriineistä. Interstitiaalinen koostuu pääosin kollageeneista, glykosaminoglykaaneista ja proteoglykaaneista.

3 Soluväliainetta muokkaavat entsyymit

Päätekijöitä soluväliaineen muokkauksessa ovat proteiineja pilkkovat proteaasit. Näistä tärkeimpiä ovat matriksin metalloproteaasit sekä näiden sukulaiset ADAM- ja ADAMTS-proteiinit (Li ja muut 2020). Proteaasit sekä uudelleenjärjestävät soluväliaineen komponentteja että hajottavat näitä.

3.1 Matriksin metalloproteaasit

Matriksin metalloproteinaasit (MMP) ovat avaintekijöitä soluväliaineen muokkauksessa (Li ja muut 2020). Metalloproteinaasit löydettiin ensimmäisen kerran vuonna 1962, josta alkoikin niiden loppumaton tutkimus (Gross 2004; Gross ja Lapiere 1962). Ne ovat sinkkiriippuvaisia endopeptidaaseja ja kuuluvat näin ollen metzincin-perheeseen (Karamanos ja muut 2019). MMP:t voidaan jakaa alaluokkiin joko niiden domeenien tai substraattispesifisyyden mukaisesti (Li ja muut 2020). Yleisempi tapa on jakaa substraattispesifisyyden mukaisesti, jolloin alaluokat ovat kollageenaasit, stromelysiinit, gelatinaasit, matrilysiinit, membraanin MMP:t sekä muut MMP:t. Alaluokista huolimatta kaikilla metalloproteinaaseilla on samankaltainen domeenirakenne. Yhteisiä rakenteita ovat eritykseen liittyvä signaaliptidi ja katalyyttiseen alueeseen liittyvät propeptidi sekä kysteiinijäämä, sinkki ja hemopeksiinidomeeni.

Katalyyttisen alueen tärkein komponentti on sen sisältämä sinkki, minkä takia sitä suojellaankin synteessin aikana propeptidillä (Li ja muut 2020). Propeptidi vuorovaikuttaa kysteiinin kanssa ja nämä yhdessä vuorovaikuttavat edelleen sinkin kanssa. Näin synteessin lopputuloksena on inaktiivinen metalloproteinaasi. Syntetisoitu inaktiivinen proteinaasi aktivoituu, kun propeptidi myöhemmin hajotetaan. Aktivoituminen on osa metalloproteinaasin säätelyä, josta vastaavat metalloproteinaasien endogeeniset kudoshäviöinhibiittorit (engl. endogenous tissue inhibitors of MMPs, TIMPs). Inhibiittoreita on tunnistettu yhteensä 4 (TIMP1-4), ensimmäisen kerran 70-luvulla (Bauer ja muut 1975; Eisen ja muut 1971). Aktiivinen metalloproteinaasi tunnistaa substraattinsa spesifisesti hemopeksiinidomeenin avulla (Li ja muut 2020). Hemopeksiini ja katalyyttinen alue ovat rakenteeltaan itsenäisiä proteinaasin osia, jotka liittyvät toisiinsa ”saranalla”. Sarana mahdollistaa substraattintunnistustilanteessa hemopeksiinin liikkumisen lähemmäs katalyyttistä aluetta, jolloin se vaikuttaa tämän aktivoitumiseen. Eri metalloproteinaaseja on

paljon erilaisia, jolloin yhdessä ne kykenevät pilkkomaan monenlaisia komponentteja. Tämä tekee niistä yksiä tärkeimpiä soluväliaineen muokkaajia.

3.2 ADAM-proteiinit

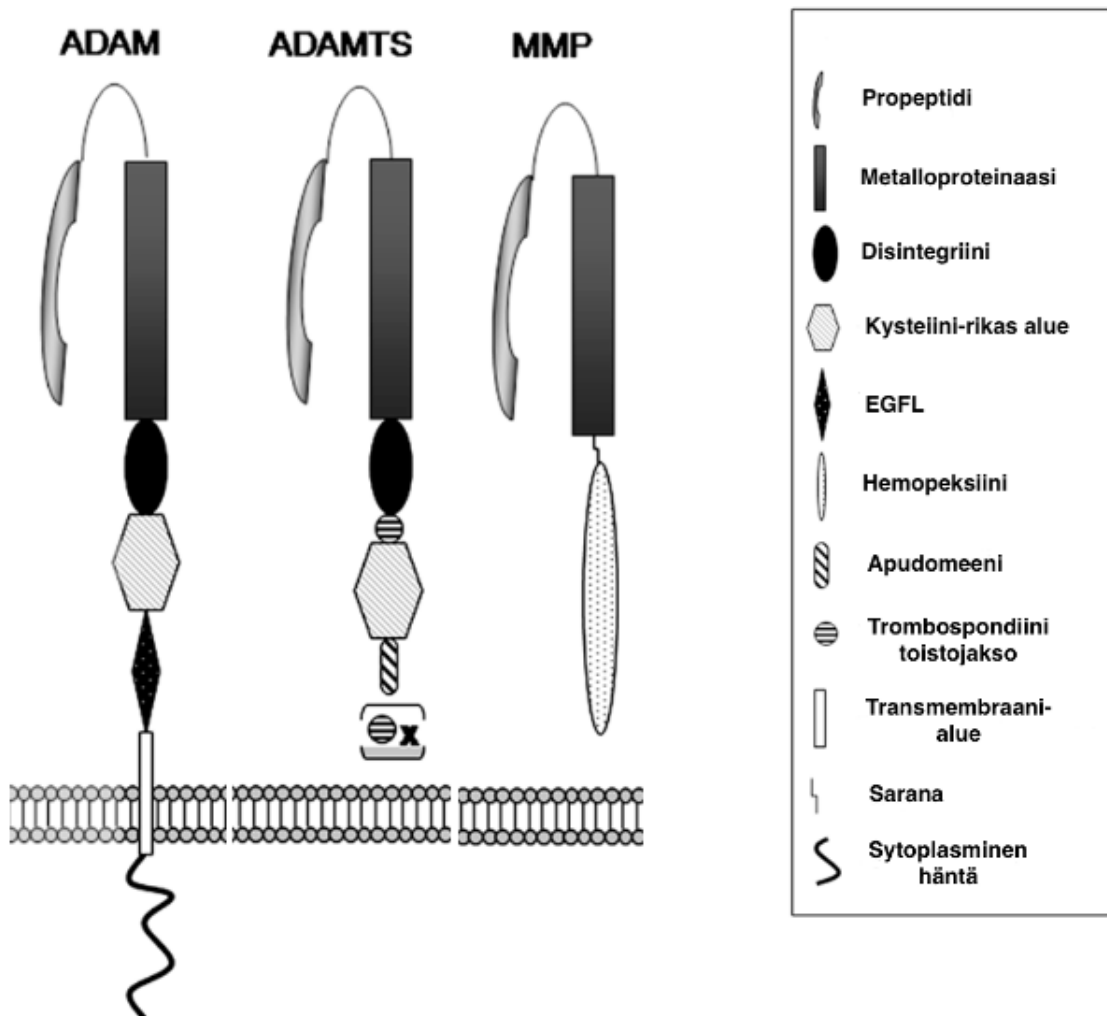
Vuonna 1995 löydetty ADAM-proteiinit (a disintegrin and metalloproteinase) ovat moninainen ryhmä transmembraaniproteiineja (Wolfsberg ja muut 1995). ADAM:t ovat MMP:n kaltaisia entsyymejä. Ne esimerkiksi kuuluvat MMP:n tavoin metzincin-perheeseen, mutta kuitenkin eroavat näistä rakenteensa ja toimintansa puolesta (Edwards ja muut 2008). Matriksin metalloproteiinaasien tapaan ADAM-proteiineista on löydettävissä propeptidi sekä kysteini-rikas alue, jotka vaikuttavat proteaasin aktiivisuuteen. Erottavia rakenteita ovat disintegrointi-domeeni sekä epidermaalisen kasvutekijän tapainen (engl. epidermal growth factor-like, EGFL) domeeni. Erilaisia ADAM-proteiineja on tunnistettu eri määriä eri lajeilta. Erot johtuvat niiden EGFL:n jälkeisestä kalvojen läpäisyyn liittyvästä domeenista, jossa esiintyy paljon vaihtelua. Metalloproteiinaasien tapaan ADAM:t tuotetaan propeptidin myötä inaktiivisena sekä niitä säädellään tarkkaan TIMP:llä, etenkin TIMP-3:lla. ADAM-proteiinien toiminta on myös moninaista. Ne vaikuttavat mm. solujen adheesioon ja proteolyttiseen prosessointiin sekä solusignalointiin sekä reseptorien että signaalimolekyylien kautta.

3.3 ADAMTS-proteiinit

Myös ADAMTS-proteiinit (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) ovat metalloproteiinaasien kaltaisia entsyymejä. Ne on löydetty viimeisimpänä, ADAM-proteiinien jälkeen vuonna 1997 (Kuno ja muut 1997). Muiden tapaan myös ADAMTS:t kuuluvat metzincin-perheeseen niiden sisältämän konservoituneen metioniinitähteen sekä sinkkiä sisältävän katalyyttisen domeenin perusteella (Kelwick ja muut 2015). ADAMTS:t eroavat MMP:stä ja ADAM:sta parhaiten rakenteensa sisältämän tyypin I trombospondiini sekvenssin toistojakson takia. Tämän lisäksi etenkin ADAM:sta ne eroavat EGFL-domeenin puutteen takia. ADAMTS-proteiineja on tunnistettu 19 erilaista. Ne erotetaan niiden sisältämien apudomeenien erojen perusteella. Apudomeenit ovat ylipäättään ADAMTS:en tärkeimpiä domeeneja: ne vaikuttavat sekä entsyymien aktiivisuuden säätelyyn että substraatin sitomisspesifisyyteen. ADAMTS:en toimintaan vaikuttavat myös keskeisesti translaation jälkeiset muokkaukset, kuten glykolysaatio, sekä ADAM:en tapaan niitä inhiboiva TIMP-3. ADAMTS:t muokkaavat soluväliainetta mm. pilkkomalla kollageenia ja proteoglykaaneita

sekä vaikuttamalla tärkeisiin morfogeneesin tapahtumiin (Bekhouche ja muut 2016; Karamanos ja muut 2021; Nandadasa ja muut 2014).

Soluväliainetta muokkaavien entsyymien domeenirakenteet ovat esitetty kuvassa 3.



Kuva 3. ADAM- ja ADAMTS-proteiinien sekä matriksin metalloproteinaasien domeenirakenteen vertailu. Domeeneja ja niiden sijainteja voidaan verrata toisiinsa. Domeenit eivät ole piirretty mittakaavassa. Muokattu kuvasta Edwards ja muut 2008.

4 Soluväliaineen muokkaus sairauksissa ja fysiologisten muutosten seurauksena

Soluväliaine liittyy moniin elimistön tapahtumiin molekyylitasolla. Homeostaasin vallitessa se toimii kuten kuuluu eli se muun muassa liittyy solujen adheesioon, migraatioon ja erilaistumiseen sekä osallistuu signalointiin (Karamanos ja muut 2021). Kudoksissa tapahtuu kuitenkin jatkuvasti muutoksia niin luonnollisesti kuin ulkoisten tekijöiden vaikutuksesta. Tällöin on tärkeää, että soluväliainetta pystytään muokkaamaan homeostaasin palauttamiseksi. Luonnollisin soluväliaineen muokkausprosessi on ikääntyminen. Ikääntymisen myötä elimistön tila muuttuu ja yhtenä tekijänä tässä on soluväliaine (Ewald 2019). Kudoksen homeostaasin horjumisesta voi myös seurata monia erilaisia sairauksia. Yksi tällainen on nivelrikko, jossa rustokudoksen määrä alkaa vähentyä aiheuttaen kipua luiden yhtymäkohdissa (Krishnan ja Grodzinsky 2018). Huomioiden koko yksilön elinkaaren, kenties kaikista tärkein muokkausprosessi on haavan paraneminen. Tämä on organismille elintärkeä prosessi patogeenien elimistöön pääsyn estämiseksi.

4.1 Ikääntyminen

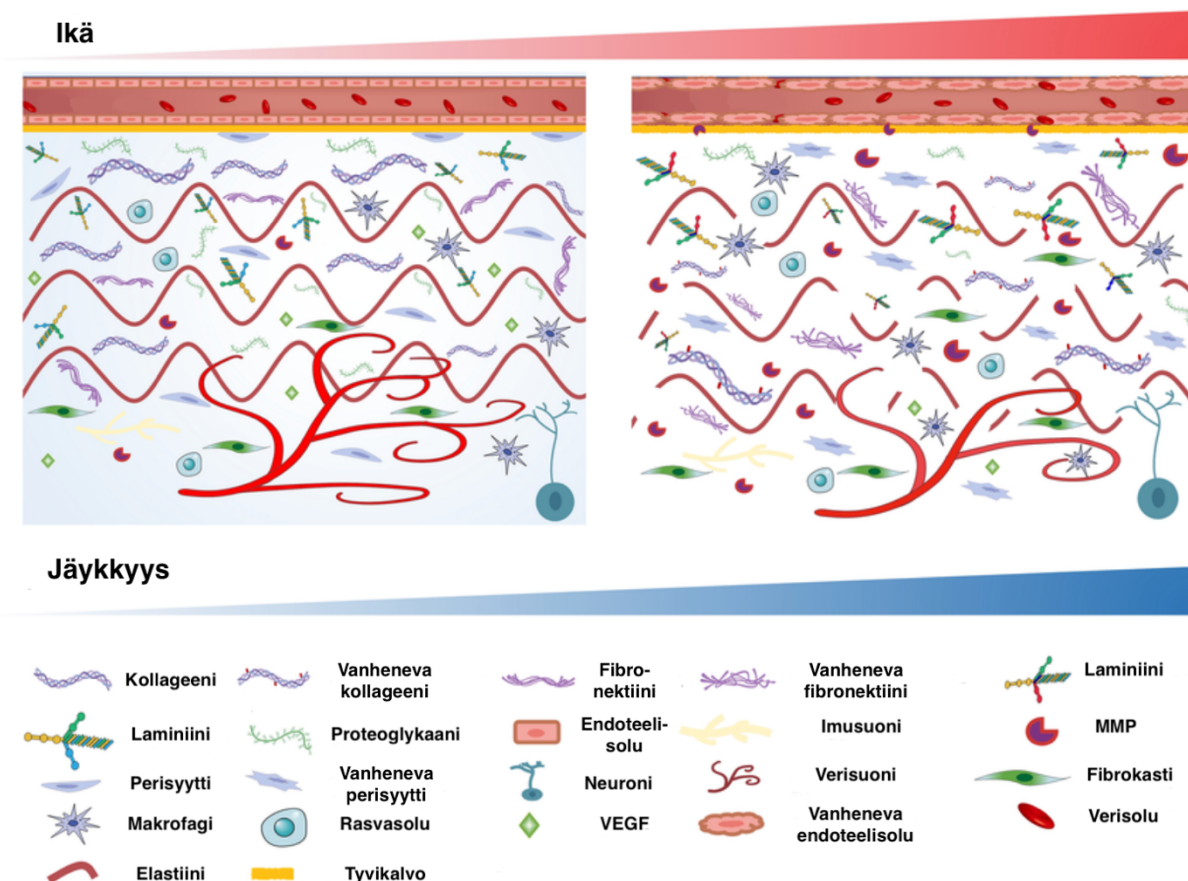
Ikääntymisen yleisenä syynä pidetään vaurioiden kertymistä elimistöön (Ewald 2019). Näitä kertyy siis myös soluväliaineeseen, jolloin niiden vaikutukset ovat laajat. Vauriot soluväliaineessa aiheuttavat sen eheyden sekä dynaamisuuden vähenemisen. Nämä taas aiheuttavat kudosten ja näin ollen elinten tuen vähenemistä sekä toiminnan heikkenemistä. Soluväliaineen vanheneminen onkin liitetty moniin sairauksiin. Vaikutukset johtuvat niin soluväliaineen entsyymaattisesta muokkauksesta, kuin sen synteessin heikentymisestä samanaikaisesti hajotuksen lisääntyessä. Spesifiset muokkaukset ja tapahtumat liittyvät pääosin kollageeniin. Vaurioihin johtavia tapahtumia ovat kollageenin pilkkoutuminen, glykaatio, oksidaatio, ristisidosten muodostuminen sekä aggregaatioiden syntyminen. Näiden lisäksi myös muihin komponentteihin liittyy eriäviä määriä erilaisia muokkauksia.

Kollageenin pilkkoutuminen sekä glykaatio ovat avaintapahtumia, jotka muokkaavat vanhenevaa soluväliainetta. Glykaatio tapahtuu hitaasti aminohappojen ja sokereiden reagoitessa keskenään (Statzer ja muut 2023). Lopputuloksena syntyy kehittyneitä glykaation lopputuotteita (engl. advanced glycation end-products, AGEs). Nämä lopputuotteet muodostavat ristisidoksia aikaansaaden soluväliaineen jäykistymisen. Jäykistymisen sekä ikääntymisen muiden tapahtumien johdosta MMP:den tuotto lisääntyy niiden tavoitteena

pilkkoa AGE:a (Ewald 2019; Fisher ja muut 2009). AGE:t eivät kuitenkaan pilkkoudu entsyymien vaikutuksesta, jolloin MMP:t päätyvät pilkkomaan normaalia, eheää kollageenia. Tämä johtaa yleisesti jäykempään, mutta mekaanisesti heikkoon soluväliaineeseen.

Kollageenien pilkkoontumisesta vastaavien metalloproteiinaasien aktiivisuus lisääntyy glykolysaation lisäksi luonnollisesti ikääntymisen seurauksena (Fisher ja muut 2009). Tämä johtaa pilkkoutumistuotteista muodostuvien aggregaattien syntyyn, jotka häiritsevät soluväliaineen normaalia toimintaa. Aggregaattien lisäksi kollageenien pilkkoontuminen voi johtaa pilkkoontumisen kierteeseen. MMP:en toimesta pilkkoontuneet kollageenit voivat aiheuttaa häiriöitä soluväliaineen ja solujen välisessä signaloinnissa, kun solut ns. erkaantuvat matriksista. Tällöin niiden integriinisignalointi häiriintyy sekä mitokondriot alkavat tuottaa reaktiivisia happiyhdisteitä. Nämä taas edelleen lisäävät MMP:en aktiivisuutta, jolloin kierre alkaa alusta. On tutkittu, että etenkin MMP-1 on vastuussa vanhentuneen soluväliaineen kollageenin pilkkomisesta.

Soluväliaineen muutokset kuten jäykkyys ja heikkous sekä muut iän myötä tulevat ominaisuudet kuten elastisuuden väheneminen sekä epäjärjestyneisyyden lisääntyminen ovat havaittavissa monissa elimissä. Selkein vanhenemisen merkki näkyy iholla, kun vähentynyt kollageenin synteesi sekä sen lisääntynyt hajotus aikaansaavat havaittavia ryppyjä (Varani ja muut 2006). Ihon ikääntymiseen liittyvää soluväliaineen muokkausta on havainnollistettu kuvassa 4. Sydänlihaksessa taas kollageenin kertyminen sekä sen muodostamien ristikidosten lisääntyminen aikaansaavat jäykkyyttä, sähköisten signaalien välityshäiriöitä sekä muita toimintahäiriöitä johtaen mahdollisesti sydämen vajaatoimintaan sekä pettämiseen (Statzer ja muut 2023). Samaan tapaan myös luustolihaan kertyvä kollageeni jäykistää niitä. Soluväliaineen muutokset kuten komponenttien hajottaminen voivat myös johtaa useisiin sairauksiin. Yksi tällainen on nivelrikko, joka voi syntyä joko ikääntymisen myötä tai akuutin trauman seurauksena.



Kuva 4. Nuoren (vas.) ja ikääntyneen (oik.) ihon soluväliaineiden koostumusten vertailu. Iän myötä ihon soluväliaineen koostumus muuttuu. Eroja on sekä komponenttien koostumuksissa että niiden määrissä. Ulkoisesti vanhempi iho on ryppyinen ja menettänyt kimmoisuutensa. Muokattu kuvasta Xiao ja muut 2023.

4.2 Nivelrikko

Nivelrikko on yleisin nivelsairaus, jota sairastaa maailmanlaajuisesti satoja miljoonia aikuisia (Krishnan ja Grodzinsky 2018). Nivelrikossa etenkin kuormittuvat nivelet ja rustot alkavat hajota ja ohentua. Tällaisia on etenkin polvissa ja lonkissa. Ruston hajoamisen vastapainoksi luu paksunee sekä sen päihin voi muodostua osteofyyttejä eli luupiikkejä (van der Kraan ja van den Berg 2007). Kaikki tämä johtaa kipuun. Ruston hajoamiseen liittyy monia tekijöitä mukaan lukien kaikki edellä käsitellyt entsyymit. ADAM:t ja ADAMTS:t liittyvät lähinnä kollageeni II ja aggregaanin hajotukseen, metalloproteaasit näitä laajemmin eri komponentteihin (Theocharis ja muut 2019). Nuoremmilla henkilöillä nivelrikkoon liittyy usein äkillinen mekaaninen vaurio ja tästä seuraava tulehdus. Kuitenkin ilmankin vauriota lähes kaikki sairastuvat iän myötä jonkin asteiseen nivelrikkoon, sillä rusto ei uusiudu.

Mekaanisen vaurion seurauksena nivelessä voi tapahtua muutos, joka johtaa ruston epätavalliseen kuormitukseen ja näin ollen ylimääräiseen kulumiseen (Theocharis ja muut 2019). Vaurio voi myös johtaa veren ja ruston kosketuksiin joutumiseen, jonka on todettu aiheuttavan hyvinkin nopeasti pitkäaikaisia vaurioita ruston solujen eli kondrosyyttien toiminnassa (Hooiveld ja muut 2003). Verelle altistuminen voi johtaa akuutisti solujen apoptoosiin sekä pidempiaikaisesti proteoglykaanien biosynteesin heikkenemiseen sekä hajotukseen. Mekaanisen vaurion aiheuttamia seuraamuksia pyritään kudoksessa korjaamaan, mutta vaurioon liittyvä tulehdus usein estää tämän.

Tulehduksen yhteydessä vaurioituneessa rustossa aletaan ilmentää tulehdukseen liittyviä sytokiineja mukaan lukien interleukiini 1:stä ja 6:sta sekä TNF α :a (engl. tumor necrosis factor α) (Swärd ja muut 2012). Nämä lisäävät proteaasien kuten metalloproteaasien sekä aggregaasien toimintaa, jotka hajottavat komponentteja mm. aggregaania (Wang ja muut 2017). Aggregaaniin hajotus puolestaan altistaa kollageeni II:n hajotukselle (Pratta ja muut 2003). Näiden sekä muiden komponenttien hajoamistuotteet yhdessä edelleen edistävät tulehdusta lisäämällä sytokiinien lisäksi reaktiivisten happiyhdisteiden tuotantoa (Theocharis ja muut 2019). Vähemmän vakavissa tapauksissa komponentteja hajottava kierre saadaan katkaistua esimerkiksi leikkauksella, mutta usein tila kroonistuu ja nivelrikko jatkaa etenemistä (Buckwalter ja Brown 2004).

4.3 Haavan paraneminen

Haavan paraneminen on tarkkaan säädelty organismille elintärkeä prosessi (Diller ja Tabor 2022). Mitä kauemmin haava on auki, sitä suuremmalla todennäköisyydellä patogeeni pääsee elimistöön. Tämän takia onkin tärkeää, että haava paranee nopeasti ja huolellisesti.

Haavan paraneminen voidaan jakaa välittömään paranemiseen (engl. first intention healing) sekä pidempiaikaiseen, vaativampaan paranemiseen (engl. second intention healing).

Välitöntä paranemista tapahtuu haavoissa, jotka ovat pieniä ja siistejä kuten veitsellä aikaansaatu pintahaava. Tällainen paraneminen tapahtuu ns. lateraalisesti, alkaen reunoilta. Iho siis kuin kuroutuu reunoilta alkaen umpeen. Vaativampaa paranemista tapahtuu kudonvaurioiden yhteydessä. Tällöin paraneminen tapahtuu ns. haavan pohjalta alkaen ihon pintaan päin. Esimerkiksi vakavat palovammat paranevat näin. Tällaisten suurempien vaurioiden paranemiseen kuuluu neljä osittain päällekkäistä vaihetta: hemostaasi, tulehdus, proliferaatio sekä kypsyminen.

Ensimmäisenä heti vaurion sattuessa alkaa hemostaasi eli tyrehtymisvaihe. Vuodon tyrehtymiseen vaikuttavat päätekijät ovat alueen verisuonten supistuminen sekä verihitaleiden vuorovaikutus vauriosta paljastuneen kollageenin kanssa (Diller ja Tabor 2022; Pignatelli ja muut 1998). Nämä, sekä useat muut vuorovaikutukset muodostavat hyytymän, joka ensisijaisesti estää veren vuodon sekä suojaa haavaa mikrobeilta. Vuodon tyrehtyttyä haavassa alkaa tulehdusvaihe. Tämä on seurausta mm. verihitaleiden vapauttamista kasvutekijöistä ja sytokiineistä (Xue ja Jackson 2015). Nämä sekä soluväliaineen komponenttien hajoamistuotteet houkuttelevat paikalle neutrofiilejä, monosyyttejä sekä myöhemmin T-lymfosyyttejä (Diller ja Tabor 2022). Neutrofiilit ehkäisevät tulehdusta tuhoten haavaan päässeitä vieraita aineita fagosytoosilla, degranulaatiolla sekä muilla mekanismeilla. Monosyyttien aktivoituttua niistä kypsyy makrofageja, jotka hillitsevät neutrofiilien fagosytoosia sekä alkavat tuottaa mm. PDGF-kasvutekijää sekä sytokiineja. Viimeisenä paikalle saapuvat T-lymfosyytit säätelevät nykytietämyksen mukaan seuraavaa proliferaatiovaihetta.

Proliferaatiovaiheeseen kuuluvat tärkeimpinä vauriokohtaan tuottuvan väliaikaisen sidekudoksen eli granulaatiokudoksen muodostuminen sekä alueen hiusverisuonten muodostuminen (Diller ja Tabor 2022). Verisuonitus alkaa usein jo tulehdusvaiheessa, sillä muodostuva kudos tarvitsee paljon happea ja ravintoaineita (Singer ja Clark 1999). Uudet verisuonet yhdessä makrofagien tuottaman laktaatin kanssa toimivat signaalina fibroblasteille, jolloin ne alkavat tuottaa soluväliaineen komponentteja kuten tyypin III kollageenia, fibronektiinia sekä hyaluronaania. Näin vauriopaikalle muodostuu granulaatiokudos. Uusi soluväliaine sekä liukoiset kasvutekijät aikaansaavat ennemmin tai myöhemmin fibroblastien vaiheittaisen erikoistumisen myofibroblasteiksi (Diller ja Tabor 2022). Myofibroblastit ovat uusia epiteelisoluja, jotka mm. toimivat ihon läpäisevyydestään. Ne alkavat myös tuottaa entsyymejä, jotka mahdollistavat ruven irtoamisen. Tätä proliferaatiossa valmistettua arven esiastetta muokataan viimeisessä paranemisen vaiheessa eli kypsymisessä.

Kypsyminen alkaa n. 2–3 viikon kuluttua vaurion tapahtumisesta ja haavasta riippuen voi kestää jopa yli vuoden (Diller ja Tabor 2022). Kypsymiseen liittyy olennaisesti haavakohdan muokkaaminen. Tärkein muokkaus, joka tapahtuu, on kollageeni III:n korvaaminen kollageeni I:llä. Myofibroblastit tuottavat kollageeni I:stä samalla, kun MMP:t hajottavat kollageeni III:sta. Tuotettu kollageenimatriksi lujittuu sen rakenteellisen muokkauksen sekä ristisidosten muodostumisen takia. Myös muita komponentteja muokataan sekä ne uudelleen järjestäytyvät. Onnistuneen parantumisen lopputulos on kollageeni I:stä muodostunut arpi,

jossa ei ole järjestäytyneitä rakennetta. Arpi erottuu ihosta, eikä ikinä saavuta ihon vetolujuutta. Täysin parantuneenakin sen vetolujuus on parhaimmillaan 70–80% verrattuna terveeseen ihoon.

5 Lähdeluettelo

- Alberts, B., Heald, R., Hopkin, K., Johnson, A., Morgan, D., Roberts, K. & Walter, P. (2023). *Essential cell biology* (6. painos). W. W. Norton & Company Ltd. Sivut 718-727
- Bauer, E. A., Stricklin, G. P., Jeffrey, J. J. & Eisen, A. Z. (1975) Collagenase production by human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **64**:232–240.
- Bekhouche, M., Leduc, C., Dupont, L., Janssen, L., Delolme, F., Goff, S. V.-L., ... Colige, A. (2016) Determination of the substrate repertoire of ADAMTS2, 3, and 14 significantly broadens their functions and identifies extracellular matrix organization and TGF- β signaling as primary targets. *FASEB J* **30**:1741–1756.
- Benjamin, M. & Ralphs, J. R. (1998) Fibrocartilage in tendons and ligaments—An adaptation to compressive load. *J Anat* **193**:481–494.
- Birk, D. E., Fitch, J. M., Babiarz, J. P. & Linsenmayer, T. F. (1988) Collagen type I and type V are present in the same fibril in the avian corneal stroma. *J Cell Biol* **106**:999–1008.
- Brüel, A. & Oxlund, H. (1996) Changes in biomechanical properties, composition of collagen and elastin, and advanced glycation endproducts of the rat aorta in relation to age. *Atherosclerosis* **127**:155–165.
- Buckwalter, J. A. & Brown, T. D. (2004) Joint Injury, Repair, and Remodeling: Roles in Post-Traumatic Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* **423**:7.
- Caterson, B. & Melrose, J. (2018) Keratan sulfate, a complex glycosaminoglycan with unique functional capability. *Glycobiology* **28**:182–206.
- Chen, S., Mienaltowski, M. J. & Birk, D. E. (2015) Regulation of corneal stroma extracellular matrix assembly. *Exp Eye Res* **133**:69–80.
- Diller, R. B. & Tabor, A. J. (2022) The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review. *Biomim Basel Switz* **7**:87.
- Edwards, D., Handsley, M. & Pennington, C. (2008) The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med* **29**:258–289.
- Eisen, A. Z., Bauer, E. A. & Jeffrey, J. J. (1971) Human Skin Collagenase. The Role of Serum Alpha-Globulins in the Control of Activity In Vivo and In Vitro. *Proc Natl Acad Sci* **68**:248–251.
- Ewald, C. Y. (2019) The Matrisome during Aging and Longevity: A Systems-Level Approach toward Defining Matreotypes Promoting Healthy Aging. *Gerontology* **66**:266–274.
- Fisher, G. J., Quan, T., Purohit, T., Shao, Y., Cho, M. K., He, T., ... Voorhees, J. J. (2009) Collagen Fragmentation Promotes Oxidative Stress and Elevates Matrix Metalloproteinase-1 in Fibroblasts in Aged Human Skin. *Am J Pathol* **174**:101–114.
- Gross, J. (2004) How tadpoles lose their tails: Path to discovery of the first matrix metalloproteinase. *Matrix Biol* **23**:3–13.

- Gross, J. & Lapiere, C. M. (1962) Collagenolytic activity in amphibian tissues: A tissue culture assay*. *Proc Natl Acad Sci* **48**:1014–1022.
- Heino, J. & Vuento, M. (2020). *Biokemia ja solubiologia* (1.–2. painos). Sanoma Pro. Sivut 222-242
- Hooiveld, M., Roosendaal, G., Wenting, M., van den Berg, M., Bijlsma, J. & Lafeber, F. (2003) Short-Term Exposure of Cartilage to Blood Results in Chondrocyte Apoptosis. *Am J Pathol* **162**:943–951.
- Iozzo, R. V. (1998) MATRIX PROTEOGLYCANS: From Molecular Design to Cellular Function. *Annu Rev Biochem* **67**:609–652.
- Iozzo, R. V. & Schaefer, L. (2015) Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol* **42**:11–55.
- Karamanos, N. K., Theocharis, A. D., Neill, T. & Iozzo, R. V. (2019) Matrix modeling and remodeling: A biological interplay regulating tissue homeostasis and diseases. *Matrix Biol* **75–76**:1–11.
- Karamanos, N. K., Theocharis, A. D., Piperigkou, Z., Manou, D., Passi, A., Skandalis, S. S., ... Onisto, M. (2021) A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS J* **288**:6850–6912.
- Kelwick, R., Desanlis, I., Wheeler, G. N. & Edwards, D. R. (2015) The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family. *Genome Biol* **16**.
- Krishnan, Y. & Grodzinsky, A. J. (2018) Cartilage diseases. *Matrix Biol* **71–72**:51–69.
- Kubaski, F., Osago, H., Mason, R. W., Yamaguchi, S., Kobayashi, H., Tsuchiya, M., ... Tomatsu, S. (2017) Glycosaminoglycans detection methods: Applications of mass spectrometry. *Mol Genet Metab* **120**:67–77.
- Kuno, K., Kanada, N., Nakashima, E., Fujiki, F., Ichimura, F. & Matsushima, K. (1997) Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *J Biol Chem* **272**:556–562.
- Li, K., Tay, F. R. & Yiu, C. K. Y. (2020) The past, present and future perspectives of matrix metalloproteinase inhibitors. *Pharmacol Ther* **207**:107465.
- Lockhart-Cairns, M. P., Newandee, H., Thomson, J., Weiss, A. S., Baldock, C. & Tarakanova, A. (2020) Transglutaminase-Mediated Cross-Linking of Tropoelastin to Fibrillin Stabilises the Elastin Precursor Prior to Elastic Fibre Assembly. *J Mol Biol* **432**:5736–5751.
- Mansour, A., Mezour, M. A., Badran, Z. & Tamimi, F. (2017) Extracellular Matrices for Bone Regeneration: A Literature Review. *Tissue Eng Part A* **23**:1436–1451.
- Massoudi, D., Malecaze, F. & Galiacy, S. D. (2016) Collagens and proteoglycans of the cornea: Importance in transparency and visual disorders. *Cell Tissue Res* **363**:337–349.
- Naba, A. (2024) Mechanisms of assembly and remodelling of the extracellular matrix. *Nat Rev Mol Cell Biol* **25**:865–885.
- Nandadasa, S., Foulcer, S. & Apte, S. S. (2014) The multiple, complex roles of versican and its proteolytic turnover by ADAMTS proteases during embryogenesis. *Matrix Biol* **35**:34–41.

- Pignatelli, P., Pulcinelli, F. M., Lenti, L., Gazzaniga, P. P. & Violi, F. (1998) Hydrogen Peroxide Is Involved in Collagen-Induced Platelet Activation.
- Pratta, M. A., Yao, W., Decicco, C., Tortorella, M. D., Liu, R.-Q., Copeland, R. A., ... Arner, E. C. (2003) Aggrecan Protects Cartilage Collagen from Proteolytic Cleavage*. *J Biol Chem* **278**:45539–45545.
- Ricard-Blum, S. & Ruggiero, F. (2005) The collagen superfamily: From the extracellular matrix to the cell membrane. *Pathol Biol* **53**:430–442.
- Ritz-Timme, S., Laumeier, I. & Collins, M. J. (2003) Aspartic acid racemization: Evidence for marked longevity of elastin in human skin. *Br J Dermatol* **149**:951–959.
- Sakai, L. Y., Keene, D. R., Morris, N. P. & Burgeson, R. E. (1986) Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol* **103**:1577–1586.
- Schmelzer, C. E. H., Heinz, A., Troilo, H., Lockhart-Cairns, M. P., Jowitt, T. A., Marchand, M. F., ... Muller, L. (2019) Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)-mediated cross-linking of tropoelastin. *FASEB J* **33**:5468–5481.
- Shapiro, S. D., Endicott, S. K., Province, M. A., Pierce, J. A. & Campbell, E. J. (1991) Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. *J Clin Invest* **87**:1828–1834.
- Silva, J. C., Carvalho, M. S., Han, X., Xia, K., Mikael, P. E., Cabral, J. M. S., ... Linhardt, R. J. (2019) Compositional and structural analysis of glycosaminoglycans in cell-derived extracellular matrices. *Glycoconj J* **36**:141–154.
- Singer, A. J. & Clark, R. A. F. (1999) Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med* **341**:738–746.
- Statzer, C., Park, J. Y. C. & Ewald, C. Y. (2023) Extracellular Matrix Dynamics as an Emerging yet Understudied Hallmark of Aging and Longevity. *Aging Dis* **14**:670.
- Swärd, P., Frobell, R., Englund, M., Roos, H. & Struglics, A. (2012) Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) – a cross-sectional analysis. *Osteoarthritis Cartilage* **20**:1302–1308.
- Theocharis, A. D., Manou, D. & Karamanos, N. K. (2019) The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS J* **286**:2830–2869.
- Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C. & Karamanos, N. K. (2016) Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* **97**:4–27.
- van der Kraan, P. M. & van den Berg, W. B. (2007) Osteophytes: Relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage* **15**:237–244.
- Varani, J., Dame, M. K., Rittie, L., Fligel, S. E. G., Kang, S., Fisher, G. J. & Voorhees, J. J. (2006) Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin: Roles of Age-Dependent Alteration in Fibroblast Function and Defective Mechanical Stimulation. *Am J Pathol* **168**:1861–1868.

- Vigetti, D., Andrini, O., Clerici, M., Negrini, D., Passi, A. & Moriondo, A. (2008) Chondroitin Sulfates Act as Extracellular Gating Modifiers on Voltage-Dependent Ion Channels. *Cell Physiol Biochem* **22**:137–146.
- Wang, Y., Li, Y., Khabut, A., Chubinskaya, S., Grodzinsky, A. J. & Önerfjord, P. (2017) Quantitative proteomics analysis of cartilage response to mechanical injury and cytokine treatment. *Matrix Biol* **63**:11–22.
- Wolfsberg, T. G., Straight, P. D., Gerena, R. L., Huovila, A.-P. J., Primakoff, P., Myles, D. G. & White, J. M. (1995) ADAM, a Widely Distributed and Developmentally Regulated Gene Family Encoding Membrane Proteins with ADisintegrin And Metalloprotease Domain. *Dev Biol* **169**:378–383.
- Xiao, P., Zhang, Y., Zeng, Y., Yang, D., Mo, J., Zheng, Z., ... Yan, W. (2023) Impaired angiogenesis in ageing: The central role of the extracellular matrix. *J Transl Med* **21**.
- Xue, M. & Jackson, C. J. (2015) Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care* **4**:119–136.
- Özbek, S., Balasubramanian, P. G., Chiquet-Ehrismann, R., Tucker, R. P. & Adams, J. C. (2010) The Evolution of Extracellular Matrix. *Mol Biol Cell* **21**:4300–4305.