

GLİKOPROTEİNLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ VE FETAL FİBRONEKTİNLER

Sevda Eliş Yıldız¹, Mümtaz Nazlı²

¹Kafkas Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu-Kars

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi-Burdur

sevdaelis36@hotmail.com

Abstract

Glycoproteins exist in various organism and they have many different functions. These proteins which have short oligosaccharides and serve in so many cellular events as cell surface recognition by hormones, viruses and other substances. There are two distinct types of sugar containing proteins that occur cells: glycoproteins and proteoglycans. Most of the proteins that are integral components of the plasma membrane and that function as receptors for hormones or other molecules in the circulation, or that mediate interactions between cells, are glycoproteins. In addition, many of the proteins of the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, and those that are secreted by cells, including serum and mucous proteins, are glycoproteins. Indeed, glycosylation is the major postsynthetic modification of proteins; it occurs either during the course of protein synthesis in the endoplasmic reticulum or once the protein has been synthesized and transported to the golgi apparatus. Fibronectin is a multifunctional extracellular matrix and plasma protein that plays a central role in cell adhesion. Intensive research on fibronectin has made it a prototype cell adhesion protein. Fetal Fibronectin is a glycoprotein produced by the chorionic membranes and is localized to the deciduas basalis adjacent to the intervillous space. Its primary purpose appears to be that of an adhesion molecule which helps bind the chorionic membranes to the underlying maternal decidua. In this review, we have given information about structure, function and the fetal fibronectins of the glycoproteins.

Key Words: Fetal Fibronectin; Glycoproteins; Laminin;

Giriş

Yaşamsal görevlerin hücrelerce paylaşılması, uyumlu ve amaca yönelik olarak yerine getirilmesi, çok hücreli bir organizmada bütünlüğün korunmasıyla mümkündür (1). Şekilsiz temel maddenin büyük bir bölümünü hiyaluron asiti ile proteoglikanlar oluşturur ve bunun yapısında polisakkaritler çoğunlukta bulunmaktadır. Temel maddenin bileşimine az miktarda olmakla beraber, glikoproteinler de katılırlar. Destek dokularında bulunan başlıca glikoproteinleri; fibronektin, kondronektin, osteonektin, laminin, trombospondin ve entaktin

oluşturur. Bu tür glikoproteinler bağlayıcı özelliğe sahiptirler; buldukları yerlerdeki hücreleri, temel maddedeki ipliklere bağlarlar (2).

Fibronektin fibroblastlar, kondronektin kondroblastlar, osteonektin ise osteoblastlar tarafından yapılır. Laminin'in kökeni henüz tartışmalıdır; ancak yapılan çalışmalarda, bunun daha çok epitel hücreleri tarafından sentezlendiğini gösterilmektedir. Trombospondin ise fibroblastlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından sentezlenmektedir (2).

Glikoproteinler, küçük fakat yapısal olarak kompleks olan, ökaryotik hücre zarındaki protein moleküllerine oligosakkarit ve polisakkaritlerin kovalent olarak bağlanması ile oluşurlar (3,4). Glikolizasyon adını alan glikoprotein sentezi endoplazmik retikulumda (E.R) başlar, Golgide devam eder ve oluşan glikoproteinler hücre zarına taşınır. Bunun için önce E.R. zarında bulunan fosforlanmış dolikol (yağ asidi) molekülüne N-asetil glukozamin, mannoz ve glukoz molekülleri bağlanır. Fosfor ile dolikolden ayrılan bu kompleks, ribozomda sentezlenen ve glikoproteinleri oluşturacak proteinlere bağlanır. Bunu takiben kompleksten sırasıyla 3 glikoz ve mannoz molekülü kopararak E.R.'da olay tamamlanır (4).

Glikoproteinlerin karbonhidrat zincirlerinin fonksiyonu çeşitlidir. Bu fonksiyonlar:

- Proteini denaturasyona karşı stabilize etmek,
- Proteini proteolitik parçalanmaya karşı korumak,
- Biyolojik etkinliğe katılmak (hCG),
- Zarlara yerleşme, hücre içi göç, sınıflandırılma ve salgılama gibi hücre fonksiyonlarına katılmak.
- Proteinlerin Fizikokimyasal niteliklerini (çözünürlük, akışkanlık, yük) değiştirmek,
- Hücreler arası etkileşimi kolaylaştırmak için hücrelerin birbirini tanımasını sağlamak,
- Embriyolojik gelişme ve farklılaşmayı sağlamaktır (3).

Glikoproteinlerin Genel Yapısı

Glikoproteinlerin karbonhidrat kısmında başlıca 7 çeşit monosakkarid bulunur. Bu monosakkaridler, farklı sıralama ve değişik bağ yapıları ile bir araya gelirler ve sonuçta çok sayıda karbonhidrat zinciri yapısı ortaya çıkar (5,6).

Bir glikoprotein tek bir N-bağlı oligosakkarit yapısı içerebileceği gibi birden fazla tipte oligosakkarit de içerebilir. N-bağlı oligosakkaritler aynı yapıda veya farklı yapılarda olabilir ya da aynı zamanda O-bağlı oligosakkaritlerde bulunabilir. Oligosakkarit zincirlerinin sayısı proteine ve fonksiyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (7).

Hücrelerin birbirini tanımasında, glikokaliksin bir elemanı olan glikoproteinlerdeki siyalik asitler önemli rol oynar. Herhangi bir nedenle siyalik asitlerin yıkılması halinde, zarın glikokaliks yapısı bozulur ve hücre belirtilen görevlerin çoğunu yapamaz (4).

Yapısal Glikoproteinler

Fibronektin: Fibronektinler çok sayıda fonksiyonlara sahip ekstraselüler matriks ve plazma glikoproteinleridirler. Fibronektinlerin, özellikle hücrelerin adezyonunda ve yayılmasında, yaranın iyileşmesi, embriyonun farklılaşması ve hücre morfolojisi üzerine etkileri vardır. Fibronektinlerin monomerik alt ünitelerinin molekül ağırlıkları 220 000-250 000 dalton arasında değişmektedir (8).

İki polipeptid zincirinden oluşur. Bu zincirin her biri 2500 aminoasit içerir ve karboksil (C) uca yakın yerde disülfid bağlarıyla bağlanırlar. Her iki zincir üzerinde; proteoglikan, hücre ve kollajen bağlayıcı bölgeler bulunur. Fibronektinler ekstraselüler matriks (bazal lamina) te bulunur. Bunlar kollajen fibrillere bağlanabilirler. Fibronektinler hücre yüzey reseptör proteinleri tarafından tanınır. Böylece epitel hücre bazal yüzünün, bazal laminaya tutunmasını sağlarlar. Fibronektinler bu görevlerinin dışında ayrıca nöral boruyu oluşturmak üzere çoğalan ektoderm hücrelerinin apikal yüzlerinde aktin filamentlerin kasılmasıyla hücrelerin apikal taraflarının büzülmesine ve böylece nöral borunun şekillenmesine yardım ederler (8).

Fibronektinler adhezif glikoproteinler olup üç homolog tekrar ünitesinden (tip I, II, III) oluşur. Bu üniteler tip I, tip II; ve tip III olarak adlandırılmaktadırlar. Bir fibronektin molekülünden 12 tip I bölgesi, 2 tip II bölgesi ve 15-17 tip III bölgesi vardır. Bu modüler üniteler farklı fonksiyonları gösterecek olan domeynlerin temel yapı bloklarını oluştururlar. Örneğin; tip I modülleri heparin ve fibrine bağlanan domeynlerin yapımında, tip II modülleri kollajen veya jelatine bağlanan domeynlerin yapımında ve tip III modülleri hücrelere, DNA ve heparine bağlanan domeynlerin yapımında kullanılmaktadır (9-11). Bu moleküllerin çok farklı fonksiyonları vardır, bunların arasında normal hücre morfolojisinin kurulması ve devam ettirilmesinde, hücre migrasyonunda, homeostaz ve trombozda, yara iyileşmesinde ve onkojenik transformasyonda rol oynarlar (9).

Sadece bir gen tarafından kodlanmasına rağmen fibronektinin 20'nin üzerinde değişken formları vardır. Bu farklılıklar post-translasyonel modifikasyonlar ve mRNA prekürsöründeki üç genel bölgenin (IIICS, ED-A, ve ED-B) alternatif kırılmaya maruz

kalması ile ortaya çıkmaktadır. Plazma fibronektini alternatif kırılma domeynleri içermezken hücrel izoformlar primer transkriptte ED-A domeynini içerirler (12).

Lamininler: Bazal membranın ana bileşenidir. İn vitro ortamda laminin, nörit uzamasını ve yaşam süresini arttırır (13-15). Laminin yenilenebilen sinir sistemlerinde bulunurken, yenilenemeyenlerde yoktur. Periferik sinir yaralanmasından sonra laminin ekspresyonu uyarılmaktadır. Lamininin kökeni ise Schwann hücreleridir (13). Perinöryumdaki hücreler de laminin sentezleyebilir (14).

Bazal membran, epitel doku ile mezenşimal bağ dokusu arasında bulunan ve kas periferik sinir telleri ve yağ hücrelerini çevreleyen, yüksek derecede özelleşmiş ekstrasellüler matriksten oluşan, ince bir tabakadır. Tüm dokuların yapısında bulunan bazal membranların yapısı ve içeriği dokudan dokuya değişebildiği gibi aynı dokunun farklı gelişim evrelerinde ve iyileşme periyodunda da değişiklik gösterir. Tüm bazal membranlar, lamininleri, Entaktin-1 olarak da bilinen Nidogen-1 (N/E-1) gibi glikoproteinleri, heparan sülfat proteoglikanları ve tip IV, XV ve XVIII kollajeni içerir. Geçen birkaç yıl içerisinde, daha fazla bileşenin tanımlanması ile bazal membranların yapısı çok daha karmaşık bir hal almıştır. Nidogen/Entaktin-2 (N/E-2)' nin tanımlanması, laminin ailesinin genişlemesi ve heparan sülfat proteoglikanları gibi agrin ve tip XVIII kollajenin tanımlanması, bazal membranların yapısı ve biyolojisindeki son gelişmeler arasındadır (16,17).

Laminin-1'i tip IV kollajene bağlar. N/E-1'in laminin üzerindeki bağlanma yeri, laminin y1 zinciri kısa kolundaki LE4 (laminin tipi epidermal growth faktör benzeri modül) modülüdür (18). Nidogen, bazal membran lamininine bağlandığı zaman, proteolizisten etkilenmez ve lamininin hücrelere bağlanmasını kolaylaştıran, moleküler bir adaptör olarak hareket eder ve hücre membranına yakın konsantre laminine yardımcı olarak, lamininin polimerizasyonunu etkiler (19). Farelerde, laminin y1 zincirinin elimine edilmesi durumunda erken embriyonik ölümler meydana geldiği bildirilmiştir (20).

Fetal Fibronektinler: Gebeliğin gerçekleşmesiyle başlayan plasantasyon, embriyonun devamı ve sağlığı için gerekli olan plasental yapının tam ve sağlıklı olarak gelişmesi için gereklidir. İnsan plasentanın gelişimi, blastosistin endometriyum epiteline tutunması, stabil kontaktlar kurarak endometriyumda gelişimine devam etmesi ile başlar. Gelişme sürecinde fetal membranlar, plasental villus ağacını saran disk benzeri membranöz bir kese oluşturur. Bu kesenin kalınlaşması ile termdeki plasentanın diskoidal, villöz ve hemokoriyal yapıları oluşur (21).

Amnion, koryonik plak ve koryon leave üzerinde, amnion boşluğu doğru yer alıp, tek katlı küboidal veya prizmatik epitelden oluşur. Bu hücreler, kompakt bir bazal membran üzerine yerleşmiştir ve bu bazal membran aracılığıyla alttaki tabakayı oluşturan ve fibroblast tabakası olarak adlandırılan amniyonik mezenkime tutunur. Amnion ve koryon arasında bulunan ve tek tük fibroblast içeren süngerimsi ara tabaka, koryonik mezenkimle (Koryonik plak veya koryon leaveya ait olan) devam eder (11).

Koryonik plak ve koryon leavede bulunan trofoblast hücreleri, değişik matrikslerle doldurulmuş bir sistemle birbirlerinden ayrılırlar. Bu hücreler tarafından salgılanıp içine gömüldükleri bu matriksler matriks-tip ve fibrin-tip fibrinoid olarak adlandırılmaktadırlar. Fibrin-tip fibrinoid ayrıca maternal kan ile temasın olduğu bölgelerde yerleşmiştir (11).

Göbek kordonu amniyonik epitel ile çevrelenmiş olup merkezdeki bağ dokusuna sıkıca yapıştığı için fetal membranlardan kolaylıkla ayrılamaz. Bağ dokusu (Wharton jeli) açık zincir polisakkaridlerden (hiyaluronik asit, glikozil ve mannozil grupları içeren karbonhidrat grupları) ve farklı matriks moleküllerinden oluşmuştur (22).

Plasental fibronoid hücresiz, yoğun bir şekilde boyanan, eozinofilik bir madde olup plasentanın değişik bölgelerinde bulunabilir; intervillöz yüzeylerde, koryonik plağın alt kısımları olan intervillöz yüzeylerde, bazal plağın yüzeyinde maternofetal birleşme bölgesinin derinliklerinde, hücre kolonları, hücre adacıkları ve septumdaki ekstrasellüler matrikste bulunur. Yeni bulgular plasental fibrinoidin hem yapı hemde birleşim açısından farklı iki bölüme ayrıldığını göstermektedir: matriks-tip fibrinoidi ve fibrin-tip fibrinoidi (23).

Zhao ve Luck'nin yaptıkları bir çalışmada (24), foliküllerin bazal membran ve tekalarında yüksek miktarda laminin immünoreaktivitesi vurgulanmıştır. Sürekli ölümsüzleştirilmiş (immortal), fakat iyi huylu bir sıçan ovaryal yüzey hücre serisi ile yapılan bir başka çalışmada (Kruk ve ark., 1994), hücre çoğalmasına yanıt olarak fazla miktarda hücre-dışı matriks (ECM) biriktiği bildirilmiştir ve ECM elemanlarının laminin, fibronektin ve kollajen tiplerinden oluştuğu belirtilmiştir. Akkoyunlu ve ark (2000), çalışmalarında laminin immünoreaktivitesinin geniş dağılımlı olduğu seklindeki bulguları bu proteinin büyük molekül yapısıyla ve bazal laminanın vazgeçilmez elemanlarından olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Sıçan, maymun ve insan ovaryumlarından elde edilen hücrelerin in vitro fonksiyonlarını desteklemek için geliştirilen serum içermeyen granuloza hücre kültürü ortamı için temel bileşenlerinden biri fibronektindir (Woodruff ve ark., 1993). Başka bir çalışmada da hücre-dışı matriksin glikoprotein elemanlarından laminin ve fibronektin ile desteklenmiş

ve/veya kaplanmış kültür ortamlarında geliştirilen sıçan grunuloza hücrelerinin, luteal hücrelere farklılaşması belirgin bir şekilde hızlandırılabilinmiştir (Aten ve ark., 1995).

Akkoyunlu ve ark. (2000) gözlemlerinde fibronektinin, folikül oluşumu ve gelişimi sırasında granuloza ve teka hücre elemanlarında bulunmamasına karşın, damar duvarları ve destek doku elemanlarında yoğun olarak ortaya çıkması nedeniyle, folikül gelişiminde doğrudan fonksiyonunun olmadığını düşünmektedirler.

Sonuç olarak; Canlı vücudunda bulunan farklı işlevlere sahip birçok protein glikoprotein yapısındadır ve glikoproteinler organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için gerekli mekanizmaların çalışmasında, hücre davranışlarının belirlenmesinde, dolayısıyla fonksiyonlarını yerine getirebilmesinde oldukça önemli görevler yüklenmektedirler. Glikobiyoloji de önemli bir yeri olan glikoproteinler, beşeri hekimlikte ve veteriner hekimliğinde geniş bir çalışma alanı bulmuştur. Sonuç olarak hastalıkların teşhis ve tedavisinde glikoproteinlerin kullanılabilirliği açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Ergüler, G., Demir N., Demir, R., Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2002, 22, 3, 313-327.
2. Sağlam, M., Aştı, RN., Özer A., Genel Histoloji. 6. Baskı. Yorum Matbaacılık. 2001, Ankara.
3. Yavuz, Ö., Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2001, 21, 517-522.
4. Başaran, A., Tıbbı Biyoloji Ders Kitabı. 7. Baskı. 2005, Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri.
5. Rao, VSR., Qasaba, PK., Balaji, PV., Confirmation of Carbonhydrates. 1st Edition, Australia: Harwood Academic Publishers, 1998.
6. Ünübol, Aybak., Uysal, H., F.Ü Sağ. Bil. Vet. Derg., 2010, 24, 2, 107-114.
7. Nelson, DL., Michael, MC., Carbohydrates and Glycobiology. In Ryan M. Ed. Lehninger principles of biochemistry. United States of America: Wort Publishers. 2000, 293-324.
8. Uysal, H., Temel ve Uygulamalı Alanlarda Uluslararası Katılımlı Prof. Dr. Semahat GELDİAY Anısına. İzmir Kongre Kitabı, 2003.
9. Johansson, S., Svineng, G., Wennerberg, K., Front Biosci., 1997, (2) 126-46.
10. Huppertz, B., Kertschanska, S., Demir, AY., Cell Tissue Res., 1998, 291, 133-48.
11. Demir AY., Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2002, 22, 5, 449-460.
12. Zardi, L., Carnemolla, B., Siri, A., EMBO J., 1987, 6, 2337-42.
13. Siironen, J., Sandberg, M., Vuorinen, V., J. Neurochem., 1992, 59, 2184-2192.
14. Wallquist, W., Patarroyo, M., Thams, S., The Journal of Comparative Neurology, 2002, 454, 284-293.
15. Nacar, AA., Ömeroğlu, S., Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 2004, 1, 42-47.
16. Erickson, AC., Couchman, JR., J Histochem Cytochem., 2000, 48, 1291-306.
17. Öner, H., Öner, J., Türkiye Klinikleri Tıp Bilimler Dergisi, 2005, 25, 5, 688-692.

18. Mayer, U., Nischt, R., Poschl, E., *EMBO J.* 1993, 12, 1879-85.
19. Colognato, H., Yurchenco, PD., *Dev. Dyn.* 2000, 218-213-34.
20. Smyth, N., Vatansever, HS., Murray, P., *J. Cell Biol.*, 1999, 144, 151-60.
21. Benirschke, K., Kaufmann, P., *Pathology of the Human Placenta*, 3 rd ed. New York: Springer, 1995.
22. Nanaev, AK., Kohnen, G., Milovanov, AP., *Placenta*, 1997, 18, 53-64.
23. Frank, HG., Malekzadeh, F., Kertschanska, S., *Acta Anat.*, 1994, 150, 55-68.
24. Zhao, Y., Luck, M.R., *J Reprod Fertil.*, 1995, 104, 1, 115–23.
25. Kruk, P.A., Auersperg, N., *In Vitro Cell Dev Biol Anim.*, 1994, 30, 4, 217–225.
26. Akkoyunlu, G., Üstünel, İ., Demir, R., *Türk J. Biol.*, 2000, 24, 467-481.
27. Woodruff, TK., Battaglia, J., Bowdidge, *Biol Reprod.*, 1993, 48, 1, 68–76.
28. Aten, RF., Kolodecik, TR., Behrman, HR., *Endocrinology*, 1995, 136, 4, 1753–1758.