

EKSTRASELÜLER MATRİS YAPISI VE GÖREVLERİ

*İbrahim ÜÇGÜL**
*Sultan ARAS***
*Ufuk ELİBÜYÜK****

Alınma: 28.07.2017 ; düzeltme: 15.02.2018 ; kabul: 22.03.2018

Öz: Ekstrasellüler matriks (ECM), memeli dokuları içindeki hücrelerin arasında bulunan ve onları destekleyen bir kompleks yapıdır. ECM içinde bulunduğu veya temas halindeki hücreler tarafından salgılanmaktadır. Ekstrasellüler matriks (ECM), geleneksel olarak glikoaminglikanlar ve fibröz proteinler olarak sınıflandırılırlar. Glikoaminglikanlarda kendi içlerinde sülfatlanmamış proteinler (Hyalüronik asit) ve sülfatlanmış proteinler (kondroitin sülfat, keratan sülfat I ve II, heparin, heparan sülfat ve dermatan sülfat) olmak üzere ikiye ayrılır. Fibröz proteinler ise yapısal proteinler (kollajen, elastin) ve yapıştırıcı (adhezyon) proteinler (Fibronektin, laminin, tenaskin, vitronektin, integrin) olarak sınıflandırılır. Yapılan bu çalışma ile hücrelerin yapısı ve hareketini etkileyen, hücre gelişme ve farklılaşmasını etkileyen, su ve mineral tutan, büyüme faktörünü etkileyen ekstrasellüler matriks molekülünün yapısı ve bu yapıda bulunan proteinlerin görevlerinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: ECM, Glikoaminglikanlar (GAGs), Fibröz proteinler, Proteoglikanlar

Extracellular Matrix Structure and Tasks

Abstract: The extracellular matrix (ECM) is a complex structure located between and supporting cells within mammalian tissues. The ECM is secreted by cells in contact or contact. Extracellular matrix (ECM) is traditionally classified as glycosphingolipids and fibrous proteins. In glycosphingolipids, they are divided into two groups: non-sulfated proteins (hyaluronic acid) and sulfated proteins (chondroitin sulfate, keratin sulphate I and II, heparin, heparan sulfate and dermatan sulphate). Fibrous proteins are classified as structural proteins (collagen, elastin) and adhesion proteins (fibronectin, laminin, tenascin, vitronektin, integrin). This work deals with the structure of the extracellular matrix molecule affecting cell growth and differentiation, affecting cell growth and differentiation, water and minerals affecting the growth factor, and the proteins involved in this structure.

Keywords: ECM, Glycosaminoglycans (GAGs), Fibrous proteins, Proteoglycans

1. GİRİŞ

İnsan vücudu hiyerarşik biçimde düzenlenmiş kompleks bir yapıdadır. İnsan vücudu sistemlerden, sistemler organlardan, organlar dokulardan, dokular ise hücreler ve hücre dışı matristen (ECM) oluşmaktadır (Gümüşderelioğlu vd., 2007). Doku mühendisliği; amaca uygun doku ve organ oluşturmak üzere canlı hücrelerin, genellikle polimerlerden oluşan doku iskelesi (scaffold), üzerinde bu hücrelerin ve dokunun biyolojik işleyiş ve organizasyonunun

* İbrahim ÜÇGÜL Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Tekstil Mühendisliği Bölümü Isparta

** Sultan ARAS Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı /Isparta

*** Ufuk ELİBÜYÜK Süleyman Demirel Üniversitesi Keçiörlü Meslek Yüksekokulu Elektrik ve Enerji Prg. Isparta

İletişim Yazarı: Ufuk ELİBÜYÜK (ufukeyk@gmail.com)

oluşturulmasına yönelik bir multidisipliner bilim dalıdır (Uslu ve Arbak, 2010). Doku mühendisliğinde oluşturulan doku iskeleleri ECM'yi taklit edecek biçimde tasarlanmaktadır.

Bir hücre ile çevresi veya diğer hücreler arasındaki etkileşimler, hücre yüzey proteinleri tarafından yönetilir (Wong, 2009). Hücreler biyolojik ortamlarında nanofiber formdaki proteinlerden oluşan bir ekstraselüler matris (ECM) içerisinde bulunmaktadır (Bayram, 2012). Ekstraselüler matris, çok hücreli bir organizmada bazı hücreler tarafından salgılanan, hücreler arasını dolduran ve tanımlanmış bir alanda hücreleri tutan bağlayıcı madde olarak işlev gören çeşitli proteinler ve polisakkaritler için genel bir terimdir (Wong, 2009; Şen, 2012; Yiğit ve diğ., 2016).

Ekstraselüler matris, başlangıçta asal bir iskelet olarak düşünülmüş ve ana rolü mekanik kuvvet sağlamak iken, günümüzde biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde, fiziksel koruma ve sinyallerin sağlanmasında, çoğalma, farklılaşma, oryantasyon gibi hücre davranışlarının yönlendirilmesi ve kolaylaştırılması için aktif bir rol oynayarak, hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan üç boyutlu bir yapı olarak kabul edilmektedir (Järveläinen ve diğ., 2009; Onofri, 2016).

Temel olarak, ECM molekülleri; su, polisakkaritler ve proteinlerden oluşur ancak her doku fibroblastlar, epitel ve yağ hücreleri, proteinler gibi farklı hücreler arasındaki doku gelişimi sırasında ortaya çıkan dinamik etkileşimlerin sonucu spesifik bir kompozisyona ve topolojiye sahip olurlar (Frantz ve diğ., 2010). Yani ECM molekülleri farklı organlarda farklı miktarlardadır. Beyin ve spinal kanalda çok az bulunurken kemik ve kıkırdakta çok fazla bulunmaktadır. ECM molekülleri her dokuda dokunun fonksiyonel özelliklerine göre farklı özellik taşımaktadırlar; kemik ve dişte kalsifiye (kireçleşmiş) olmuştur. Kornea da şeffaf, tendonlarda ip gibidir ve çok sağlamdır (Ulutin, 2015).

Bu derlemede, doku iskelesi oluşturmak için bilinmesi gereken önemli ECM bileşenlerinin moleküler kompozisyonu ve yapısal düzeni ayrıca belirgin hücreler aktivitelemlerinin modülasyonundaki rollerine vurgu yapılacaktır.

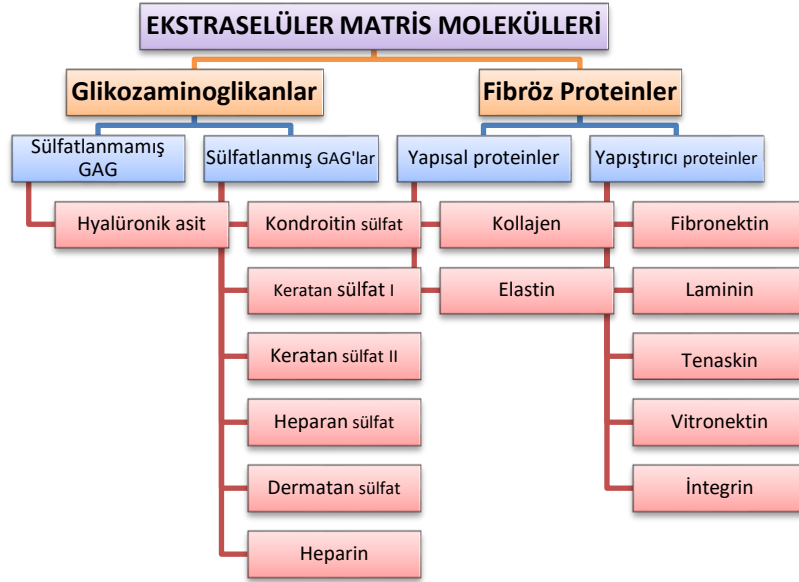
2. EKSTRASELÜLER MATRİKSİN YAPISI

Matriksi oluşturan başlıca iki temel ekstraselüler protein vardır. Bunlar fibröz ve proteoglikanlardır (Seyfeli, ve diğ., 2001; Çavdar, 2008). Proteoglikanlar, kovalent bağlı glikozaminoglikanlar içeren peptid zincirleridir. Yapılarında % 95 karbonhidrat, % 5 oranında protein içerirler. Hyalüronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat I ve II, heparin, heparan sülfat ve dermatan sülfat olmak üzere yedi çeşit glikozaminoglikan (GAG) vardır (Çavdar, 2008). Fibröz proteinler yapısal proteinler (kollajen ve elastin) ve yapıştırıcı proteinler (fibronektin, laminin, tenaskin, vitronektin, integrin) olmak üzere iki çeşittir (King, 2017a).

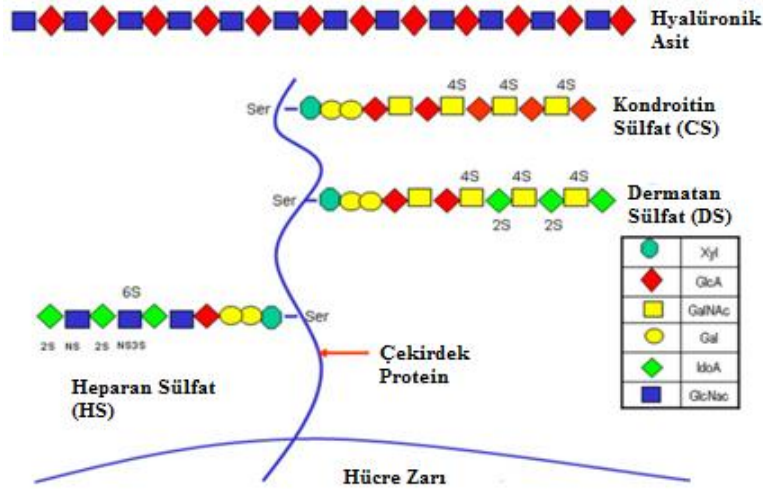
2.1. Glikoaminoglikanlar (GAGs)

Bağ dokusunda, proteoglikanlar (PGs), lifli proteinleri gömerek jelatinimsi ve hidratlı bir madde oluştururlar. Proteoglikanlar, bir veya daha fazla polisakkarite bağlı, glikozaminoglikanlar (GAGs) olarak adlandırılan merkezi bir proteinden oluşur (Pelosi ve diğ., 2007). Glikozaminoglikanlar uzun, doğrusal ve tekrar eden disakkarid birimlerini içeren heterojen polisakkaritlerdir. Bu disakkarid birimleri, galaktoz, galaktosamin, N-asetilgalaktosamin-4-sülfat ve galakturonik asittir. İki temel GAG türü vardır. Bunlardan birincisi sülfatlanmamış GAG (hyalüronik asit), ikincisi ise sülfatlanmış GAG'lar (heparan sülfat, heparin, kondroitin sülfat, dermatan sülfat ve keratan sülfat)'dır. Hyalüronik asit haricinde, GAG'lar genellikle proteoglikanlar olarak adlandırılan genel bir yapı oluşturan bir protein çekirdeğine kovalent olarak bağlanırlar. (Scott, 1992; Souza-Fernandes ve diğ., 2006; Pelosi ve diğ., 2007). GAG zincirleri ekstraselüler boşlukların çoğunu doldurur ve dokuya

mekaniksel desteklik vermekle beraber aynı zamanda suda çözünebilen moleküllerin hızlı difüzyonunu ve hücrelerin göçünü de sağlar (Seyfeli, ve diğ., 2001).



Şekil 1:
Ekstaselüler Matris(ECM) Moleküller



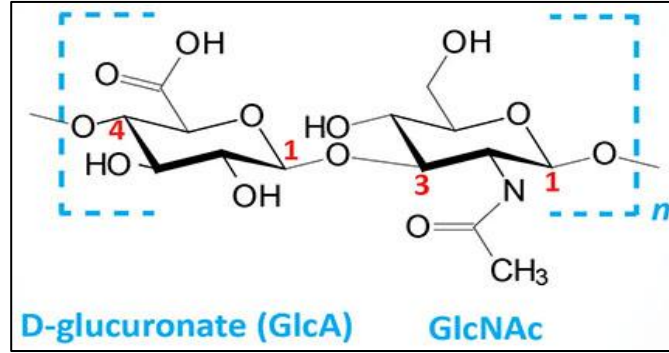
Şekil 2:
Glikozaminoglikan ve Proteoglikanın Şematik Yapısı (Souza-Fernandes ve diğ., 2006)

Şekil 2’de de görüldüğü gibi hyalüronik asidin bir protein çekirdeği ile bağlantısı yoktur. Heparan sülfat, dermatan sülfat ve kondroitin sülfat, bir serin tortusu vasıtasıyla proteoglikana bağlanır.

2.1.1. Sülfatlanmamış glikoaminglikan: hyalüronik asit

Hyalüronik asit, ECM'deki en bol miktarda bulunan sülfatlanmamış GAG'dır. Hyalüronik asit, diğer GAG'lardan farklıdır, çünkü hücre zarından dışarı atılır, Golgi yoluyla salgılanır ve

çok büyüktür. Hyalüronik asit, esnek ve sargılı bir konfigürasyona sahip, bir N-asetilglukozamine kovalent bağlı bir üronik asit kalıntısı tarafından oluşturulan 10.000'e kadar disakaritten, doğal olarak oluşan doğrusal bir polisakarittir (Gerdin ve Hällgren, 1997). Öncelikle, bağ dokusu matrisinin ve gevşek bağ dokusunun önemli bir stabilize edici bileşeninin toplanması için gerekli bir molekül olan mezenkimal hücreler tarafından sentezlenir. Hyalüronik asidin değişken fonksiyonlarıyla ilgisi olan benzersiz bir özelliği, yüksek bir anyon yüküdür ve bu da büyük bir çözünme hacmi çekmektedir; Bu hyalüronik asit doku hidrasyonunun önemli bir belirleyicisi haline getirir (Tammi, ve diğ., 2002; Turino ve Cantor, 2003) ve doku onarımı, enfeksiyonlar ve proteolitik granülosit enzimlere karşı korunma sağlamak gibi çeşitli diğer işlevlerde bulunurlar (Li ve diğ., 2000; Cantor ve diğ., 2000).



Şekil 3:

D-glukuronat (GlcA) ve GlcNAc'den Oluşan Hyalüronik Asit Yapısı (King, 2017a)

2.1.2. Sülfatlanmış glikozaminoglikanlar

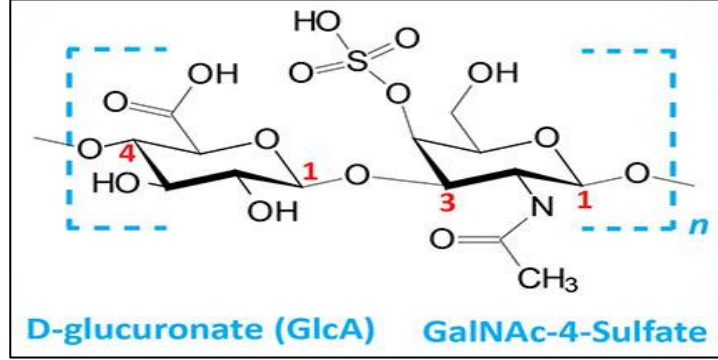
Bu tür glikozaminoglikanlar hücre içine salgılanan sülfat ile sentezlenir ve kovalent olarak proteoglikanlara bağlıdır. Bu tür GAG'lar, üronik asit (veya galaktoz) ve heksosaminlerden ve yinelenen disakaritlerden oluşan sülfatlı polisakaritlerdir. GAG'ların polianyonik doğası, proteoglikan moleküllerinin fiziksel özelliklerinin ana belirleyicisidir ve sıkıştırma kuvvetlerine direnç ve aynı anda doku hidrasyonunu sürdürmesine izin verir. Bunlar hyalüronik aside göre çok daha küçüktür, genellikle sadece 20 ila 200 şeker tortusu uzunluğundadırlar (Souza-Fernandes ve diğ., 2006).

Akciğer parankimi içinde en bol sülfatlanmış GAG heparan sülfattır ve vücuda hemen hemen her hücrede eksprese olan ve toplam endotelial PG'lerin% 50 ila% 90'ını oluşturan bir polisakarittir. Başlangıçta hücre yüzeyine bağlı bir biçimde üretilmesine rağmen, aynı zamanda çözünür bir GAG olarak da bırakılabilir. Heparan sülfatın etki mekanizması, proteinin topoğrafik hedefini, yarı ömrünü ve biyoaktivitesini etkileyen çeşitli proteinler ile spesifik ve kovalent olmayan bir etkileşimi içerir. Ayrıca, heparan sülfat, morfogenez, gelişme ve organogenez üzerine etki eder. Heparan sülfat ayrıca hücre-matris etkileşimleri ve kemokinlerin, enzimlerin ve büyüme faktörlerinin aktivasyonu da dâhil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde de yer alır (Whitelock ve Iozzo, 2005).

Heparin, heparan sülfatın modifiye edilmiş şeklidir. Bu GAG heparan sülfatın aşırı sülfatlı bir hücre içi varyantı olarak düşünülebilir ve hastalarda yaygın olarak antikoagülan bir ilaç olarak kullanılır (Whitelock ve Iozzo, 2005; Souza-Fernandes ve diğ., 2006). Heparin ve heparan sülfat birçok yapısal ve işlevsel faaliyeti birlikte yapmaktadırlar. Akciğer, zengin bir yerli heparin kaynağıdır. Akciğerde heparinin bolluğu, akciğerin mast hücrelerinden zengin olması ve heparinin üretildiği tek orijinal hücresi olmasından dolayı açıklanabilir. Mast hücresinde heparin, salgı granüllerinde bulunur; burada, GAG zincirlerinin çoğu, çekirdek proteine (serglükisin) bağlanır ve ticari heparinden çok daha büyük makromoleküler PG'ler oluşturur. Bu, heparinin fizyolojik etkisinin sadece hücrelerde meydana geldiği anlamına

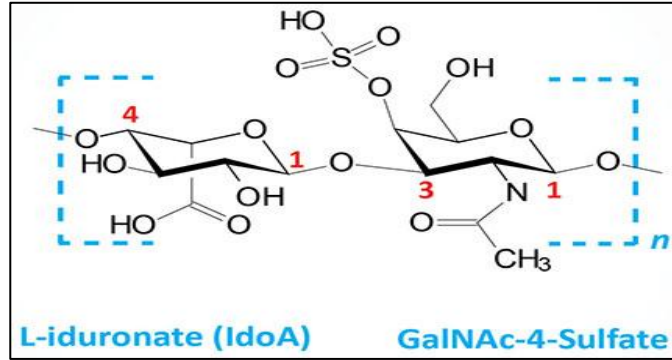
gelmez, çünkü uyarılmış mast hücreleri hücrenin dışına histamin, kimaz ve triptaz gibi granüle bağlı araçlar ile birlikte heparin salgırlar (Ruoss ve diğ., 1991).

Kondroitin sülfat, dönüşümlü bağlarla birbirine bağlı alternatif bir D-glukuronat ve N-asetil-D-galaktozamin-4/6-sülfat tortusundan (Şekil 4) oluşur (Şimáneek ve diğ., 2005). Eklem kıkırdağında bulunandaki proteoglikanlarda en çok bulunan GAG'dır (Akgün ve Öğüt, 2002). Bağ dokusu hücre dışı matrisinin hiyalin kıkırdak da dahil olmak üzere elastikiyetini ve diğeri işlevlerini sağlayan önemli bir bileşendir. Kondroitin sülfat, nispeten yüksek moleküler ağırlık ve yük yoğunluğu ile heterojen glikosaminoglikanlar ailesine aittir (Tuan, 2004).



Şekil 4:
Kondroitin 4- ve 6- Sülfat Yapısı (King, 2017b)

Dermatan sülfat (DS), sülfatlanmış bir glikosaminoglikan olarak sınıflandırılmış olan ve proteoglikanların çekirdek proteinlerine kovalent olarak bağlanan doğrusal bir polisakarittir (Lozzo, 1998; Mizumoto,2015; Mizumoto, 2017). PG'ler hücre dışı matrislerde ve hücre yüzeylerinde yaygın olarak bulunur DS-PG'ler ciltde, kıkırdakta ve aortta bol miktarda bulunurlar. Buralar dışında, beyin, karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp gibi çeşitli dokularda bulunmaktadır. DS zincirleri, 50-200 tekrar içeren L-iduronik asit (IdoUA) ve N-asetil-D-galaktozamin (GalNAc) kalıntılarını içeren değışen disakarit birimlerini içermektedir (Şekil 5).

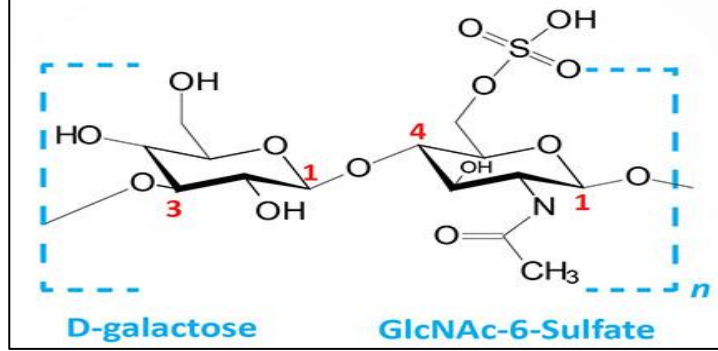


Şekil 5:
Dermatan Sülfat Yapısı (King, 2017b)

DS zincirleri, DS içeren geniş bir biyolojik olay yelpazesinde yapısal bir temel oluşturan IdoUA ve GalNAc artıklarındaki C-2 ve C-4 konumlarındaki sülfatasyon ile modifiye edilirler; hücre dışı matrislerin toplanması, bağlama yoluyla sinyal iletimi, büyüme faktörleri, yara iyileşmesi ve pıhtılaşma görevleri bulunmaktadır (Trowbridge ve Gallo, 2002; Neill ve diğ., 2015; Mizumoto, 2017).

Keratan sülfatlar, oldukça sülfatlanmış bir poli- N- asetil-laktozamin zincirinden [Galβ (1 → 4) GlcNAc] oluşur. Keratan terimi başlangıçta GAG yapısının kornea içinde tanımlandığı

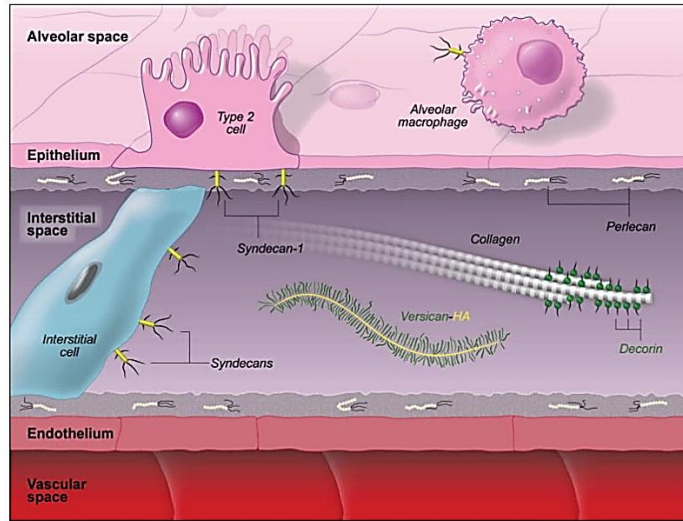
gerçeğine dayanarak üretilmiştir. Ancak benzer bir polisakarit de kıkırdağın içinde bulunmuştur. İki dokudaki Keratan sülfat, polimer ile proteini birbirine bağlayan oligosakkaritlerde farklılık göstererek keratan sülfat I ve II'yi belirtirler (Funderburgh, 2000; Funderburgh, 2002).



Şekil 6:
Keratan Sülfat Yapısı (King, 2017b)

2.1.3. Proteoglikanlar

Akciğerde ana PGs aileleri, GAG kompozisyonu, moleküler ağırlık ve fonksiyona göre ayırt edilebilir: kondroitin sülfat içeren PG (CS-PG: Versikan), heparan sülfat içeren PG'ler (HS-PGs: Perlekan ve Glypikan), Kondroitin ve heparan sülfat içeren PG'ler (CS-HS-PGs: Syndekan) ve dermatansülfat içeren PG'ler (DS-PG: Dekorin) (Pelosi ve diğ., 2007). Bunlar ECM'nin farklı alanlarında bulunurlar (Şekil 7). Bu GAG kompozisyonunda heparan sülfat (% 40-60), bunu takiben kondroitin sülfat / dermatan sülfat (% 31), hyalüronan (% 14) ve heparin (% 5)'dir (Gill ve diğ., 2010).



Şekil 7:
Normal akciğerlerde bulunan protoglikanlar (Gill ve diğ., 2010)

Versikan büyük fibroz proteinleri kollajen ve elastin tarafından işgal edilmemiş bölgelerdeki akciğer fibroblastları ve kan damarlarının etrafında bulunan büyük bir moleküldür (> 1000 kDa). Hyalüronik asit ile agregat oluşturur. Versikanın tam işlevi açık değildir ancak doku hidrasyonuna dâhil olduğu düşünülmektedir. Hyalüronik asit, fibronektin ve çeşitli kolajenlerle birlikte hücre-matris etkileşiminde önemli bir rol oynayan agregatları oluşturur.

Versikan solunum yolları ve akciğer damarları duvarlarında düz kas hücreleri ile bağlantılıdır, hücre-matris yapışmasını, mezenkimal hücrelerin farklılaşmasını düzenler ve yara iyileşmesinde belirli bir rol oynar (Lozzo ve Murdoch, 1996).

Perlekan akciğerdeki en büyük PG'dir ve çekirdeği yaklaşık 4400 amino asit içerir. Perlekan vasküler bazal membranın tipik bir bileşenidir (Yurchenco ve Schittny, 1990) ancak bazı dokuların ECM'lerinde bazal zara yakın olarak da tanımlanmıştır. Gerçekten de, karmaşık çekirdek proteininin çok sayıda protein ile etkileşme potansiyeli vardır. Bazal membranlarda, kolajen IV ile etkileşen ve iki doku bölgesi arasındaki makromoleküllerin veya hücrelerin akışını sınırlayan filtreleme ve bariyer görevi görür. Aynı zamanda, temel fibroblast büyüme faktörü (FGF) ile reseptörü arasındaki etkileşimi düzenler ve doku metabolizmasını modüle eder (Pelosi ve diğ., 2007).

Syndekan ve glypikan hücre yüzeyinde yoğun olarak düzenlenmiştir (Zhao ve diğ., 1999). Sendromun fonksiyonu heparan sülfat zincirleri ve heparin bağlayıcı büyüme faktörleri veya fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler proteinlerle olan etkileşimi ile sıklıkla bağlantılıdır ve yara iyileşmesinde rol oynamaktadır (Turnova ve diğ., 2000).

Dekoran, PG içeren en küçük dermatan sülfattır. Dekoran varlığı, fibril oluşum kinetiğini ve ortaya çıkan fibrilin çapını değiştirir (Zhao ve diğ., 1999), doku yenileme modülasyonuna etki eder. Elektron mikroskopu altında incelendiğinde kolajen fibrillerinin yüzey dekorasyonunda bulunduğu görülmüştür.

2.1.4. Glikozaminoglikanların ana özellikleri

Yukarıda anlatılmış sülfatlanmamış GAG ve sülfatlanmış GAG'ların yapısı, bulunduğu bölgeler ve görevleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Glikozaminoglikanların ana özellikleri ve karakteristikleri

GAG	Yapısı	Bulunduğu Yer	İşlevleri (Referanslar)
HA	D-glukuronat + GlcNAc	Sinoviyal sıvı, Eklem, Kıkırdak, Deri, Vitreus humoru, Gevşek bağ dokusu ECM'si	Bağ dokusunun stabilizasyonu (Gerdin ve Hällgren, 1997)
			ECM'nin organizasyonu (Gerdin ve Hällgren, 1997)
			Nemlendirme ve su homeostazi (Gerdin ve Hällgren, 1997)
			Reseptör aracılı sinyalizasyon (Tammi ve diğ., 2002)
			Morfogenez ve doku homeostazi (Sköld ve diğ., 1996; Liv ve diğ., 2000)
			Enflamatuar cevabın düzenlenmesi (Cantor ve diğ., 2000)
			Doku modelleme ve yeniden şekillendirme (Toole, 1990)
			Hücre göç ve fagositoz (Turino ve Cantor, 2003)
DS	L-iduronat + GalNAc-4-sülfat	Cilt, Kan Damarları, Kalp Kapakları, Tendonlar, Akciğer	Kollajen organizasyonu (Handel ve diğ., 2005)
			TGF- β aktivitesinin düzenlenmesi (Turino ve Cantor, 2003)
			Bazal membranın stabilizasyonu (Handel vd., 2005)
			Hücre ve hücre-matris etkileşimlerinin düzenlenmesi (Turino ve Cantor, 2003)

Tablo 1(devamı) . Glikozaminoglikanların ana özellikleri ve karakteristikleri

CS	D-glukuronat + GalNAc-4- veya 6-sülfat	Kıkırdak, Kemik, Kalp valfleri	Enflamasyonun önlenmesi (Takagaki vd., 2002)
			Bağışıklık modülasyonu
			Kıkırdak yapısının ve fonksiyonunun bakımı (Takagaki vd., 2002)
			Kıkırdak şok emici özellikler (Takagaki vd., 2002)
			ECM'ye hücre yapışmasının düzenlenmesi (Takagaki vd., 2002)
HS	D-glukuronat-2-sülfat (veya idonat-2-sülfat) + N -sülfo-D-glukosamin-6-sülfat	Taban zarları, Hücre yüzeyinin bileşenleri	Sitokinler, kemokinler ve interlökinler ile etkileşim (Aviezer vd., 1999; Kreuger vd., 2002; Handel vd., 2005)
			Morfogenezis, gelişim ve organogenez (Whitelock ve Iozzo, 2005)
			Çeşitli reseptör tirozin kinazları için korelptörler (Miserocchi vd., 2001)
Heparin	D-glukuronat-2-sülfat (veya idonat-2-sülfat) + N -sülfo-D-glukosamin-6-sülfat	Akciğer, Karaciğer ve cildin arterlerini astarlayan mast hücrelerinin hücre içi granülleri	Antikoagülan etkiler (Whitelock ve Iozzo, 2005)
			Bazı mast hücre triptazlarının stabilizasyonu (Ruoss vd., 1991)
			Çeşitli mast hücre kimazlarının aktivitesinin modülasyonu (Green vd., 1993)
			Enflamatuar cevabın düzenlenmesi (Page, 1997)
			Astımdaki hava yolu duvarının yeniden modellenmesi (Tyrrell, 1995)
KS	Galaktoz + GlcNAc-6-sülfat	Kornea, Kemik, Kıkırdak,	Doku hidrasyonu (Monzon vd., 2006)
			Hücre biyolojisi (Monzon vd., 2006)
			Hava yolu sekresyonunda en bol GAG (Matsushita vd., 2005)

2.2. Fibröz Proteinler

Fibröz proteinler 2 çeşittir. Birincisi yapısal proteinler olan kollajen ve elastindir. İkincisi yapıstırıcı proteinler olan fibronektin, laminin, tenaskin ve vitronektin ve integrindir.

2.2.1. Yapısal proteinler

Kollajen; fibroblastlar, kondroblastlar, osteoblastlar ve odontoblastlar gibi bağ dokusu hücreleri tarafından sentezlenen lifli proteinlerden oluşan ve ekzositoz yoluyla ECM'ye salgılanan bir proteindir (Pereira, 2011). Deri ve kemiğin ana bileşeni olan kollajen, toplam memeli protein kütesinin yaklaşık% 30'unu oluşturan en bol ECM elementidir. Kollajen, çekme mukavemetinden, hücre adezyonunun düzenlenmesinden ve doku gelişiminin yönetiminden sorumludur (Rozario ve DeSimone, 2010).

Kollajenler, uzatılmış bir çubuk şeklinde üçlü sarmal bir yapıya sahip olan bir protein ailesini kapsamaktadır. Bu monomer yapısı her üç konumda glisin (%33,5) ve yüksek yoğunluğa sahip amino asitler olan prolin (%12) ve hidroksiprolin (%10) son derece karakteristik bir dizilimine bağlıdır. Kollajen fibrillerini meydana getirmek üzere polimerize olan protein birimi, tropokollajendir. Tropokollajen uzunluğu 280 nm, genişliği 1,5 nm olan uzamış moleküldür. Tropokollajen üçlü bir sarmal halinde örülmüş üç polipeptid zinciri alt biriminden oluşur. Bu polipeptid zincirlerinin kimyasal yapısındaki farklılıklar kollajenin

değişik tiplerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Seyfeli ve diğ., 2001). Günümüzde, 28 farklı tipte kollajen tanımlanmıştır; bu kollajenlerden tip I, ciltte, tendonlarda ve bağ dokuda mevcut olduğu için insan vücudunda en bol miktardadır (Alovskaya ve diğ., 2007; Wilusz ve diğ., 2014).

Bir diğer yapısal bileşen olan elastin, hücre dışı uzayabilir fiberler oluşturan, gerilebilirlik ve dokuların esnekliğinden sorumlu olan yaklaşık 830 aminoasit dizisi içeren bir hidrofobik proteindir (Debelle ve Tamburro 1999). Elastin, kan akımına yardımcı olmak için basınç dalgası yayılımı için bir araç olarak önemli bir işleve sahiptir ve özellikle aort gibi geniş elastik kan damarlarında bol miktarda bulunur (Pereira, 2011). Elastin ayrıca akciğerlerde ve elastik kıkırdakta da çok önemlidir. Elastin, düz kas hücrelerinde ve az miktarda fibroblastlarda sentezlenir. Elastini parçalayan elastazlar, polimorf nüveli lökositlerde ve pankreasta bulunur (Ölmez, 2014).

2.2.2. Yapıştırıcı proteinler

Fibronektin, ilk olarak düşük sıcaklıkta çözünemeyen plazma fibrinojeni için bir kirletici olarak 1948'de keşfedildi ve "soğukta çözünmeyen globulin" olarak adlandırıldı. Fibronektin, yüksek molekül ağırlıklı dimerik glikoprotein (dimer başına ~ 450 kDa) olup (Xu ve Mosher, 2011), endotel, düz kas ve fibroblastlarca üretilen, tüm omurgalıların dokularında yaygın olarak bulunan ve çoğu hücre tipi için potansiyel bir bağlayıcı görevinde olan proteindir. Fibronektin, ECM'de polimerik fibriler ağı ve vücut sıvıları içinde çözünür protomerler olarak mevcuttur. Bu protomerler, C-termini'ndeki bir çift disülfür köprüsü ile antiparalel bir şekilde bağlanmış iki alt birimi kapsamaktadır. Fibronektin mozaik proteininin iyi bir örneğidir, çünkü temel olarak tüm birincil dizisi V segmenti hariç, üç tip yinelenen aminoasit motifinden oluşur. Fibronektin moleküllerin çok farklı fonksiyonları vardır, bunlardan bazıları; ECM'lerdeki zamansal ve mekansal çökeltme, dokuların oluşumu, bakımı ve yeniden şekillenmesi, lenfosit devridaimi, tromboz oluşumu, tümör oluşumu ve metastaz gibi çeşitli normal ve patolojik süreçlerdir. (Johansson ve diğ., 1997).

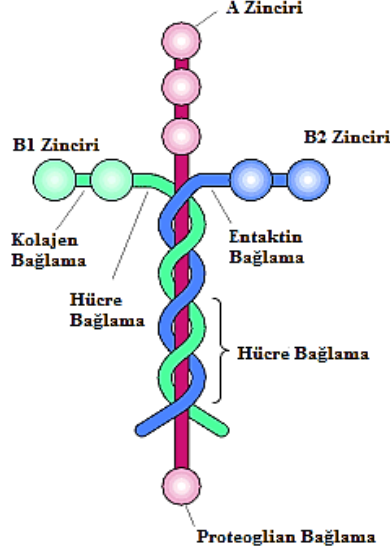
Laminin, temel zarların önemli glikoprotein bileşeni, iyi bir yapışma molekülü olarak bilinir. Bununla birlikte, bu protean molekülü aynı zamanda hücre fonksiyonunun güçlü bir modülatörüdür. Laminin'e hücre bağlanması, büyük ve giderek daha fazla bilinen fizyolojik olayları başlatır. Bunlar, hücre büyümesinde ve hücre hareketlerinde değişiklikler, epitel farklılaşması, lökosit fagositozunun artırılması ve nevrit büyümesinin uyarılmasını içerir. Bu işlemlerin tümü için kritik olay, lamininin belirli bir hücre yüzeyi reseptör setine bağlanmasıdır (Mercurio ve Shaw, 1991).

Laminin, disülfid bağlarıyla, bir uzun ve üç kısa kol içeren bir çapraz şekilli moleküle birleştirilen, B1 (Mr = 222,000), B2 (MI = 210,000) ve A (M = 400,000) olmak üzere üç zincirden (Şekil 8) oluşur (Sasaki ve diğ., 1988). Tek bir gen tarafından kodlanan ve alternatif bağlanma yoluyla varyantlar üreten fibronektinden farklı olarak, çoklu genler, farklı laminin varyant kombinasyonlarında bir araya gelebilen üç laminin alt biriminin her birini kodlamaktadır (Xu ve Mosher, 2011).

Tenaskin, embriyonik dokularda, özellikle de epitelial mezenkimal kavşaklarda bulunan hücre dışı matristeki çok fonksiyonlu büyük bir glikoproteindir. Muhtemelen epitelial mezenkimal indüksiyon ve hücre göçünde rol oynamaktadır. Tenascin, bağ dokuları, epitel organlarının mezenkimi ve ayrıca merkezi ve periferik sinir sistemleri gibi birçok gelişmekte olan organda geçici olarak eksprese edilir ve birçok tümörün stromasında tekrar ortaya çıkar (Chiquet-Ehrismann, 1990; Gürbüz ve diğ., 2006).

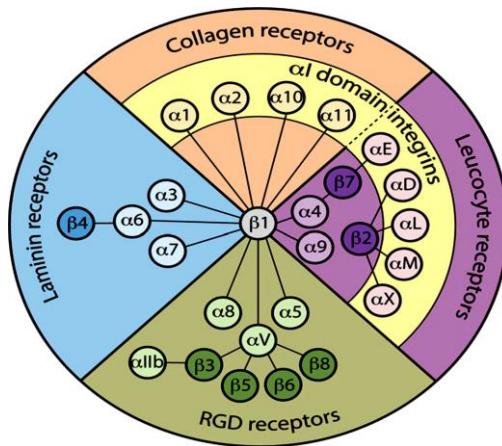
Vitronektin başlangıçta insan serumunda bir hücre bağlanma faktörü olarak tanımlanan bir glikoproteindir. Aynı zamanda, belirli memeli hücrelerinin hücre dışı matrisinde (ECM) bulunur. Bu çok fonksiyonlu protein hücre adezyonuna aracılık eder, trombinin inaktivasyona karşı antitrombin III ile korur ve gözlemci hücrelerini tamamlayıcı olarak sitolizden korur.

Vitronektin, hem hücre membranına hem de ECM'ye bağlandığı için hücre-ECM yapışmasına aracılık eder. Vitronektin, ECM'yi, integrinler olarak bilinen plazma membran reseptörlerinin bir alt kümesi aracılığıyla hücre içi ağa bağlar (Zhu ve diğ., 1994; Peake ve diğ., 1996).



Şekil 8:
Laminin Şematik Gösterimi (Perdom, 2008)

İntegrinler, hücre dışı matrise (ECM) bağlanmaya aracılık eden ve hücre göçü ve proliferasyon da dâhil olmak üzere hücre fizyolojisinin kritik regülatörleri olan hemen hemen her hücre tipinde ifade edilen trans membran proteinlerin bir ailesidir. Dinamik membran trafiği (endositoz ve geri dönüşüm), hücrenin göçü sırasında hücre dışı matrise kuvvet-üreten adezyonların oluşumu ve aktin sitoskeletonunun birleştirilmesi de görev alır. (Ata ve Antonescu, 2017). İntegrinler, kovalent olarak ilişkili α ve β alt birimlerinin heterodimerleridir. Omurgalılarda, farklı bağlanma özellikleri ve farklı doku dağılımı ile 24 farklı reseptöre bağlanabilen 18 α ve 8 β altbirimleri bulunmaktadır (Hynes 2002; Barczyk ve diğ., 2010; Campbell ve Humphries, 2011).



Şekil 9:
İntegrin Ailesi (Gullberg, 2003)

α ve β alt birimleri, aralarında esnek bağlayıcılar bulunan birkaç alandan oluşturulmuştur. Her bir alt birim, tek bir membrana uzanan helezona ve genellikle kısa bir yapılandırılmamış sitoplazmik kuyruğa sahiptir. Bu yapısal özellikleri nedeniyle integrinler hücre içi iskeleti ile ECM arasında çok sağlam bir bağ kurabilmektedir. Her alt birimin boyutları farklıdır ancak tipik bir α alt birimi 1000, β alt birimi ise 750 aminoasit içerir (Kansu, 1996; Campbell ve Humphries, 2011).

3. SONUÇ

Uzun yıllardır, ekstraselüler matrisin (ECM), doku mimarisinin korunması için yalnızca hücreler için yapısal bir destek olarak kullanılması düşünülmüştür. Günümüzde, ECM'nin, zaman ve mekân mimari ipuçlarını tek tek hücrelere sağlayarak, birçok enzimin, peptitlerin, büyüme ve farklılaşma faktörlerin biyo yararlarını modüle eden önemli bir hücre davranışı modülatörü olduğu ortaya çıkmıştır.

ECM, hücreleri çevreleyen ve destekleyen kompleks bir moleküler ağıdır. ECM, gerilme mukavemeti ve elastikiyet sağlayan lifli proteinler, yapışkan glikoproteinler, sıkıştırma kuvvetlerine karşı dirençli bir hidratlanmış jel sağlamak için diğer ECM bileşenleri ile etkileşime giren proteoglikanlardan oluşmuştur. Bu molekül kompleksi aynı zamanda büyüme ve farklılaşma faktörleri, sitokinler ve matris bozucu enzimler (matris metalloproteazlar gibi) ve bunların inhibitörleri gibi birçok molekülü de tutmaktadır. Bu moleküllerin dağılımı ve organizasyonu, doku işlevine etkisi ve dokudan dokuya yetişkin yaşam boyunca veya embriyonik gelişim sırasında farklılık gösterebilirler. ECM kemik ve kıkırdak dokularının en önemli unsurlarından biridir iken, beyin ve omuriliğin küçük elementidir.

Günümüzde, hücrenin çevrelediği mikro ortamın hücrenel aktiviteler tarafından nasıl modüle edildiğini anlamak için büyük bir çaba harcanmaktadır. Ayrıca doku iskelesi üretimi için seçilecek malzemelerin gerek kimyasal gerekse fiziksel yapısı bakımından ECM'nin yapısının ve biyolojik işlevlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu derlemede, önemli ECM bileşenlerinin moleküler kompozisyonu ve yapısal düzeni ayrıca belirgin hücrenel aktivitelerin modülasyonundaki rollerine vurgu yapılmıştır.

Teşekkür

4894-YL1-17 No'lu Proje ile çalışmamızı maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Akgün, I., Ögüt, T., (2002) Oral Glukozamin ve Kondroitin Sülfatın Osteoartrit Tedavideki Yeri. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi, 1(2), 66-70.
2. Alovskaya, A., Alekseeva, T., Phillips, J.B., King, V., Brown, R., (2007) Fibronectin, collagen, fibrin-components of extracellular matrix for nerve regeneration. Topics in Tissue Engineering, 3, 1-26.
3. Ata, R., Antonescu, C.N., (2017) Integrins and Cell Metabolism: an Intimate Relationship Impacting Cancer. International Journal of Molecular Sciences, 18(189), 1-31. doi:10.3390/ijms18010189
4. Aviezer, D., Safran, M., Yayan, A., (1999) Heparin Differentially Regulates the Interaction of Fibroblast Growth Factor-4 with FGF Receptors 1 And 2. Biochemical and Biophysical Research Communications, 263(3), 621-626. doi: 10.1006/bbrc.1999.1434
5. Barczyk, M., Carracedo, S., Gullberg, D., 2010. Integrins. Cell Tissue Research, 339, 269-280. doi: 10.1007/s00441-009-0834-6.

6. Bayram, C., 2012. Hücre ve Doku Mühendisliği Araştırma Grubu. Nanoteknoloji ve Nanotıp Bilim Dergisi (N@nobülten), 18-27.
7. Bosman, F., ve Stamenkovic, I., (2003) Functional Structure and Composition of the Extracellular Matrix. *Journal of Pathology*, 200(4), 423-428. doi: 10.1002/path.1437
8. Campbell I.D., Humphries, M.J., (2011) Integrin Structure, Activation, and Interactions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3, 1-14. doi: 10.1101/cshperspect.a004994
9. Cantor, J.O., Shteyngart, B., Cerreta, J.M., Liu, M., Armand, G., Turino, G.M., (2000) The Effect of Hyaluronan on Elastic Fiber Injury in Vitro and Elastaseinduced Airspace Enlargement in Vivo. *Experimental Biology and Medicine*, 225(1), 65– 71.
10. Chiquet-Ehrismann, R., (1990) What distinguishes tenascin from fibronectin? *FASEB Journal*, 4(9), 2598-2604.
11. Çavdar, Z., (2008) Kolon ve Rektum Kanserlerinde Endostatin'in Matriks Metalloproteinaz-2 Üzerine Gösterdiği Etkinin Araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 144s., İzmir.
12. De Medeiros Matsushita M., Da Silva, L.F., Dos Santos, M.A., Fernezlian, S., Schruppf, J.A., Roughley, P., Hiemstra, P.S., Saldiva, P.H., Mauad, T., Dolhnikoff, M., (2005) Airway Proteoglycans are Differentially Altered in Fatal Asthma. *The Journal of Pathology*, 207(1), 102-110. doi: 10.1002/path.1818
13. Debelle, L., Tamburro, A.M., (1999) Elastin: Molecular Description And Function. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 31(2), 261-272. doi.org/10.1016/S1357-2725(98)00098-3
14. Frantz, C., Stewart, K.M., Weaver, V.M., (2010) The Extracellular Matrix at a Glance. *Journal of Cell Science*, 123(24), 4195-4200. doi: 10.1242/jcs.023820
15. Funderburgh, J.L., (2000) Keratan sulfate: structure, biosynthesis and function. *Glycobiology*, 10, 951-958. doi.org/10.1093/glycob/10.10.951
16. Funderburgh, J.L., (2002) Keratan Sulfate Biosynthesis. *IUBMB Life*, 54,187–194. doi: 10.1080/15216540214932
17. Gerdin, B., Hällgren, R., (1997) Dynamic Role of Hyaluronan (HYA) in Connective Tissue Activation and Inflammation. *Journal of Internal Medicine*, 242(1), 49–55. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00173.x
18. Gill, S., Wight, T.N., Frevert, C.W., (2010) Proteoglycans: Key Regulators of Pulmonary Inflammation and the Innate Immune Response to Lung Infection. *Anat Rec (Hoboken)*, 293(6), 968-981. doi: 10.1002/ar.21094
19. Green, W.F., Konnaris, K., Woolcock, A.J., 1993. Effect of Salbutamol, Fenoterol, and Sodium Cromoglycate on the Release of Heparin from Sensitized Human Lung Fragments Challenged with Dermatophagoides Pteronyssinus Allergen. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 8(5), 518-521. doi: 10.1165/ajrcmb/8.5.518
20. Gullberg, D., (2003) I domains in integrins. vol 1. Landes Bioscience, Georgetown, Texas. pp 1–185. doi:10.1007/978-94-017-9153-3
21. Gümüşderelioğlu, M., Maviş, B., Karakeçili, A., Kahraman, A.S., Çakmak, S., Tıgılı, S., Demirtaş, T., Aday, S., 2007. Doku Mühendisliğinde Nanoteknoloji. *Bilim ve Teknik Dergisi*, Yeni Ufuklara Eki, Ekim Sayısı.

22. Gürbüz, Y., Aydın, Ö., Almaç, A., (2006) Tenascin Expression Patterns Of Salivary Gland Tumors: An Immunohistochemical And Comparative Study. *KBB-Forum Dergisi*, 5(1), 35-40.
23. Handel, T.M., Johnson, Z., Crown, S.E., Lau, E.K., Proudfoot, A.E., (2005) Regulation of Protein Function by Glycosaminoglycans-as Exemplified by Chemokines. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 385-410. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161747
24. Hynes, R.O., (2002) Integrins: Bidirectional, Allosteric Signaling Machines. *Cell*, 110, 673-687. doi:10.1016/S0092-8674(02)00971-6
25. Järveläinen, H., Sainio, A., Koulu, M., Wight, T.N., Penttinen, R., (2009) Extracellular Matrix Molecules: Potential Targets in Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 61(2), 198-223. doi: 10.1124/pr.109.001289
26. Johansson, S., Svineng, G., Wennerberg, K., Armulik, A., Lohikangas, L., (1997) Fibronectin-Integrin Interactions. *Frontiers in Bioscience* 2, 126-146.
27. Kansu, E., 1996. Hücre Adhezyon Sistemi. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 10(3), 314-317.
28. King, M.W., (2017) Extacellular Matrix. Erişim Adresi: <https://themedicalbiochemistrypage.org/extracellularmatrix.php> (Erişim Tarihi: 03.06.2017)
29. King, M.W., (2017) Glycosaminoglycans. Erişim Adresi: <https://themedicalbiochemistrypage.org/glycans.php> (Erişim Tarihi: 12.06.2017)
30. Kreuger, J., Matsumoto, T., Vanwildemeersch, M., Sasaki, T., Timpl, R., Claesson-Welsh, L., Spillmann, D., Lindahl, U., (2002) Role of Heparan Sulfate Domain Organization in Endostatin Inhibition of Endothelial Cell Function. *The EMBO Journal*, 21(23), 6303-6311. doi:10.1093/emboj/cdf638
31. Li, Y., Rahmanian, M., Widström, C., Lepperdinger, G., Frost, G.I., Heldin, P., (2000) Irradiation-Induced Expression of Hyaluronan (HA) Synthase 2 and Hyaluronidase 2 Genes in Rat Lung Tissue Accompanies Active Turnover of HA and Induction of Types I and III Collagen Gene Expression. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 23(3), 411-418. doi: 10.1165/ajrcmb.23.3.4102
32. Lozzo, R.V., (1998) Matrix Proteoglycans: From Molecular Design to Cellular Function. *Annual Review of Biochemistry*, 67, 609-652. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.609
33. Lozzo, R.V., Murdoch, A.D., (1996) Proteoglycans of the Extracellular Environment: Clues From the Gene and Protein Side Offer Novel Perspectives in Molecular Diversity and Function. *The FASEB Journal*, 10(5), 598-614.
34. Mercurio, A.M., Shaw, L.M., (1991) Laminin Binding Proteins. *BioEssays*, 13(9), 469-474. doi: 10.1002/bies.950130907
35. Miserocchi, G., Negrini, D., Passi, A., De Luca, G., (2001) Development of Lung Edema: Interstitial Fluid Dynamics and Molecular Structure. *News in Physiological Sciences*, 16, 66-71.
36. Mizumoto, S., Yamada, S., Sugahara, K., (2015) Molecular Interactions Between Chondroitin-Dermatan Sulfate And Growth Factors/Receptors/Matrix Proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 34, 35-42. doi: 10.1016/j.sbi.2015.06.004
37. Mizumoto S., Kosho, T., Yamada, S., Sugahara, K., (2017) Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. *Pharmaceuticals*, 10(34), 1-15. doi: 10.3390/ph10020034

38. Monzon, M.E., Casalino-Matsuda, S.M., Forteza, R.M., (2006) Identification of Glycosaminoglycans in Human Airway Secretions. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biogoly*, 34(2), 135-141. doi: 10.1165/rcmb.2005-0256OC
39. Neill, T., Schaefer, L., Iozzo, R.V., (2015) Decoding The Matrix: Instructive Roles of Proteoglycan Receptors. *Biochemistry*, 54, 4583–4598. doi: 10.1021/acs.biochem.5b00653
40. Onofri, F., (2016) Development of an Extracellular Matrix Hydrogel For Intestine Tissue Engineering. *Università Degli Studi di Padova, Dipartimento di Ingegneria Industriale, Tesi di Laurea Masitrale*, 75 p., Padova/Italy.
41. Ölmez, Ü., (2014) Kas-İskelet Sisteminin Yapı ve Fonksiyonları. Erişim Adresi: <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Kas-%C4%B0skelet-Sisteminin-Yap%C4%B1-ve-Fonksiyonlar%C4%B1.pdf> (Erişim Tarihi: 20.06.2017)
42. Page, C.P., (1997) Proteoglycans: the "Teflon" of the Airways?. *Thorax*, 52(10), 924-925. doi.org/10.1136/thx.52.10.924
43. Peake, P.W., Greenstein, J.D., Pussell, B.A., Charlesworth, J.A., (1996) The Behaviour Human Vitronectin in Vivo: Effects of Complement Activation, Conformation and Phosphorylation. *Clinical & Experimental Immunology*, 106, 416-422. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-833.x
44. Pelosi, P., Rocco, P.R.M., Negrini, D., Passi, A., (2007) The Extracellular Matrix of the Lung And its Role in Edema Formation. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 79(2), 285-297. doi.org/10.1590/S0001-37652007000200010
45. Pelosi, P., Severgnini, P., Rocco, P.R.M., (2007) The Extracellular Matrix of the Lung. *Intensive Care Medicine*, Spinger Press, 1040 s., Germany. doi: 10.1007/978-3-540-49433-1_29
46. Perdom, G., (2008) Laminin and the Cross Is There a Connection. *Answers in Depth*, 3, 83-84. Erişim Adresi: <https://assets.answersingenesis.org/doc/articles/aid/v3/laminin-cross.pdf> (Erişim Tarihi: 05.07.2017)
47. Pereira, I.O., (2011) Design and Construction of a Decellularization Cell. *Faculdade de Engenharia, Mestrado Integrado em Bioengenharia*, 87 p., Porto.
48. Rozario, T., DeSimone, D.W., (2010) The Extracellular Matrix in Development and Morphogenesis: A Dynamic View. *Developmental Biology*, 341(1), 126-140. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.10.026
49. Ruoss, S.J., Gold, W.M., Caughey, G.H., (1991) Mast Cell Exocytosis: Evidence That Granule Proteoglycan Processing is not Coupled to Degranulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 179(1), 140-146. doi.org/10.1016/0006-291X(91)91346-E
50. Sasaki, M., Kleinman, H.K., Hubert, H., Deutzmann, R., Yamada, Y., (1988) Laminin, a Multidomain Protein. *The Journal Of Biological Chemistry*, 263(32), 16536-16544.
51. Scott, J.E., (1992) Supramolecular Organization of Extracellular Matrix Glycosaminoglycans, in Vitro and in The Tissues. *The FASEB Journal*, 6(9), 2639-2645.
52. Seyfeli, S., Üstünel, İ., Değer, N., Demir, R., (2001) Ekstrasellüler Matriks ve Bazı Kardiovasküler Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*, 14(6), 359-369.

53. Šimánek, V., Křen, V., Ulrichová, J., Gallo, J., (2005) The Efficacy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis: Are These Saccharides Drugs or Nutraceuticals. *Biomedical Papers*, 149(1), 51-56.
54. Sköld, C.M., Blaschke, E., Eklund, A., (1996) Transient Increases in Albumin and Hyaluronan in Bronchoalveolar Lavage Fluid After Quitting Smoking: Possible Signs of Reparative Mechanisms. *Respiratory Medicine*, 90(9), 523-529.
55. Souza-Fernandes A.B., Pelosi, P. Rocco, P.R.M., (2006) The Role of Glycosaminoglycans in Respiratory Disease. *Critical Care*, 10(6):237, 1-16. doi: 10.1186/cc5069
56. Şen, F., (2012) Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) Gen Polimorfizminin Akut Miyokard İnfarktüsüne Olası Etkileri. Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 104 s., Mersin.
57. Takagaki, K., Munakata, H., Kakizaki, I., Iwafune, M., Itabashi, T., Endo, M., (2002) Domain Structure of Chondroitin Sulfate E Octasaccharides Binding to Type V Collagen. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(11), 8882-8889. doi: 10.1074/jbc.M106479200
58. Tammi, M.I., Day, A.J., Turley, E.A., (2002) Hyaluronan and Homeostasis: A Balancing Act. *The Journal of Biological Chemistry*, 277, 4581-4584. doi: 10.1074/jbc.R100037200
59. Toole, B.P., (1990) Hyaluronan and its Binding Proteins, the Hyaladherins. *Current Opinion in Cell Biology*, 2(5), 839-844. doi.org/10.1016/0955-0674(90)90081-O
60. Trowbridge, J.M., Gallo, R.L., (2002) Dermatan Sulfate: New Functions From an Old Glycosaminoglycan. *Glycobiology*, 12, 117R–125R. doi.org/10.1093/glycob/cwf066
61. Tuan, R.S., (2004) Biology of Developmental and Regenerative Skeletogenesis. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 427, 105-117. doi: 10.1097/01.blo.0000143560.41767.ee
62. Turino, G.M., Cantor, J.O.,(2003) Hyaluronan in Respiratory Injury and Repair. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(9), 1169-1175. doi: 10.1164/rccm.200205-449PP
63. Turnova, S., Woods, A., Couchman, J.R., (2000) Heparan Sulfate Proteoglycans on the Cell Surface: Versatile Coordinators of Cellular Functions. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 32(3), 269-288. doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00116-8
64. Tyrrell, D.J., (1995) Therapeutic Uses of Heparin Beyond its Traditional Role as an Anticoagulant. *Trends in Pharmacological Sciences*, 16(6), 198-204. doi.org/10.1016/S0165-6147(00)89022-7
65. Ulutin, T., (2015) Ekstraselüler Matris Ders Notları. Erişim Adresi: http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/turgut-ulutin/Ekstraseluler_Matriks.pdf (Erişim Tarihi: 12.08.2015)
66. Uslu, B., Arbak, S., 2010. Doku Mühendisliğinde Kitosanın Kullanım Alanları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(3), 128-135.
67. Wilusz, R.E., Sanchez-Adams, J., Guilak, F., (2014) The Structure and Function of the Pericellular Matrix of Articular Cartilage. *Journal of the International Society for Matrix Biology*, 39, 25-32. doi: 10.1016/j.matbio.2014.08.009
68. Wong, E.V., (2009) *Cells: Molecules and Mechanisms*. Axolotl Academic Publishing Company, 271 p., Louisville, Kentucky/USA.
69. Xu, J., Mosher, D., (2011) *Fibronectin and Other Adhesive Glycoproteins. The Extracellular Matrix: an Overview, Biology of Extracellular Matrix*, Mecham, R. (Ed), 426, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

70. Yiğit, A., Yiğit, B., Koşar, Aslan, P., Savaş, H.B., Korkmaz, M., 2016. Doku Mühendisliğinde Deselülerizasyon Metotları ile Ekstraselüler Matriks (ECM) Eldesi ve Tıbbi Tedavide Uygulama Alanları. *Kimya ve Sanayi Dergisi*, 2(6), 29-43.
71. Yurchenco P.D., Schittny, J.C., (1990) Molecular Architecture of Basement Membranes. *The FASEB Journal*, 4(6), 1577-1590.
72. Zhao, J., Sime, P.J., Bringas, P., Gauldie, J., Warbuton, D., (1999) Adenovirus-Mediated Decorin Gene Transfer Prevents TGF- β -Induced Inhibition of Lung Morphogenesis. *American Journal of Physiology*, 277(2), 412-422.
73. Zhu, J.K., Damsz, B., Kononowicz, A.K., Bressan, R.A., Hasegawa, P.M., (1994) A Higher Plant Extracellular Vitronectin-like Adhesion Protein Is Related to the Translational Elongation Factor-1 α . *American Society of Plant Physiologists*, 6, 393-404. doi: 10.1105/tpc.6.3.393