

# EKSTRASELÜLER MATRİKS

**Doç. Dr. Sinan Özkavukcu**

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi Laboratuvar Sorumlusu

[sinozk@gmail.com](mailto:sinozk@gmail.com)

# Ekstraselüler matriks

- Bağı dokusu içindeki hücreleri saran ve destekleyen, karmaşık, giriftir bir ağdır.
- İçinde **elastik ve kollajen lifleri** barındırır.
- Ek olarak; ara maddeyi oluşturan şu 3 grup maddeyi içerir:
  - **Proteoglikanlar** (agrekkan, sindekan)
  - **Çoklu-yapışkan glikoproteinler** (fibronektin, laminin)
  - **Glikozaminglikanlar** (dermatan sulfat, keratan sulfat, hyaluronan)

# Ekstraselüler matriks

- Her dokuda ekstraselüler matriks bileşimi farklı olabilir. Kıkırdak, kemik, gevşek bağ dokusu bileşenleri aynı değildir. Dokuya özgü şekilde hücrelerce salgılanır.
- Görevi mekanik ve yapısal destek ile hücreler arasında iletişimdir.
- Hücrelerin metabolik fonksiyonlarını düzenler ve yerlerini belirler. Migrasyon için gerekli yolları sağlar.
- Hücre-ESM bağlantı kompleksleri hücreleri sabitler.
- Embriyonik gelişim ve farklılaşma için regüle edilebilir görevleri vardır. Büyüme faktörleri bağlanır ve tutulur.

# Ara madde

- Yüksek su içerikli, berrak, visköz, kaygan kıvamlı bir maddedir.

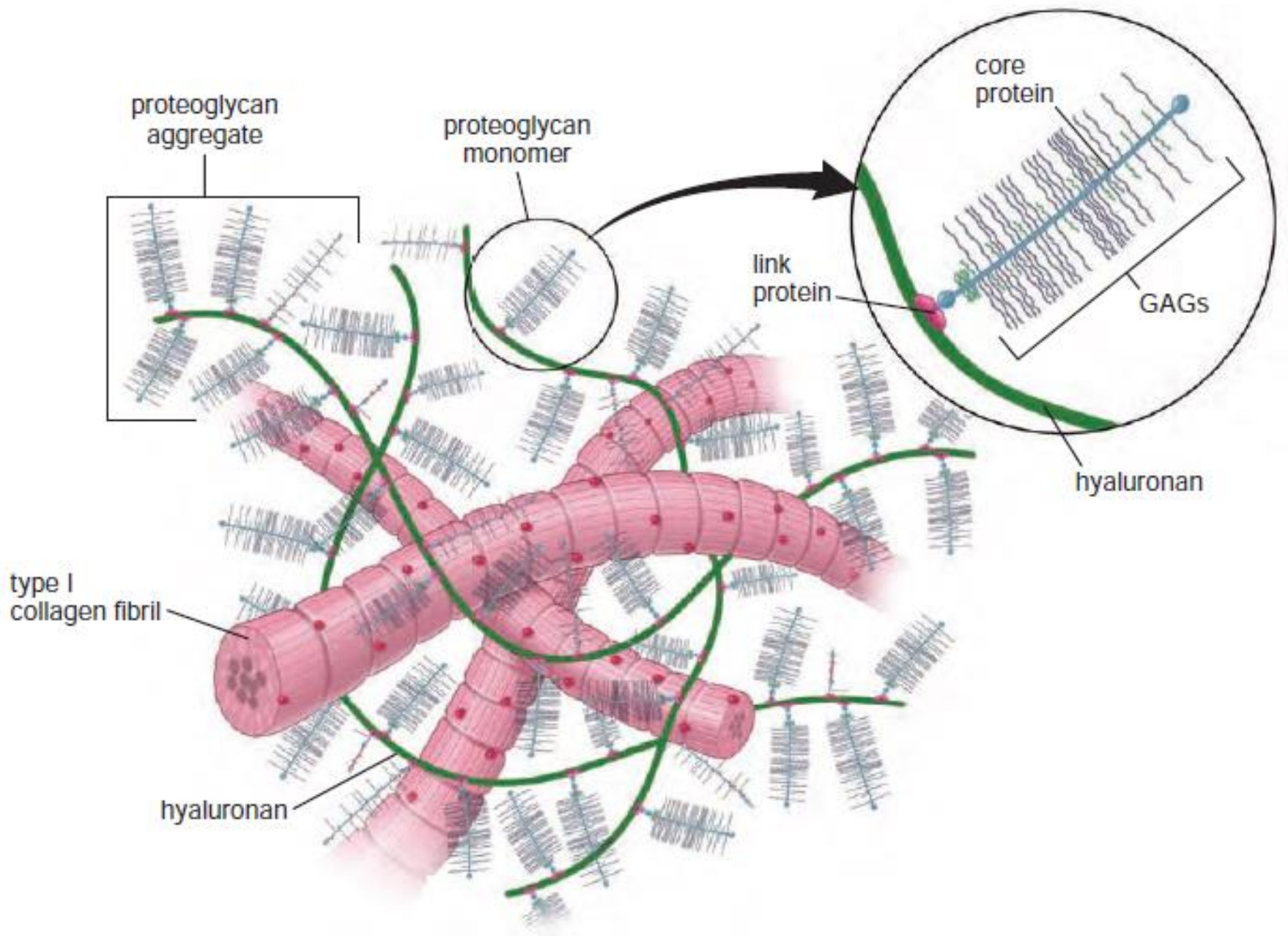
# Glikozaminoglikanlar (GAG)

- Ara maddenin fiziksel özelliklerini oluşturur
- En yüksek miktardaki heteropolisakkarittir
- Uzun zincirli, dallanmayan, tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşan polisakkarittir.
- Disakkarit birimleri 2 modifiye şekerden birini: **N-asetilgalaktozamin (GalNAc)** ya da **N-asetilglukozamin (GlcNAc)** ve bir **üronik asitten (glukuronat ya da iduronat)** meydana gelir
- Negatif şarjlı oldukları için (sülfat ve karboksil grupları) bazik boyaları alırlar
- Bulunduğu ortama su çekerler, jöle kıvamlı bir ortam oluştururlar

- Glikozaminoglikan molekülünde bir çok negatif radikal bulunduğundan (polianyon) çok sayıda katyonla birleşebilmektedir.
- Glikozaminoglikana en çok bağlanan katyon **sodyumdur**.
- **Glikozaminoglikanlar** yukarıda sözü edilen özelliklerinden dolayı bağ dokusundaki su miktarının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptirler.
- Ara maddede bulunan suyun hemen hepsi glikozaminoglikanlara bağlı olması sebebiyle vücut posturunun değiştirilmesiyle bağ dokusunda bulunan su hareket etmez.

# Hyaluronan (Hyaluronik asit)

- Binlerce şeker molekülünden oluşan, çok uzun, rijit bir GAG'dır\*
- Hücre yüzeyindeki enzimlerle üretilirler, post translasyonel modifikasyona uğramazlar\*
- Çok yoğun miktarda su tutma kapasitesi vardır
- Sulfat içermez\*
- Proteinlere bağlı bulunmaz, serbesttir, o yüzden proteoglikan oluşturmazlar
- Proteoglikanlar, hyaluronana bağlanarak «proteoglikan agregatlar» oluşturabilirler. Bunlar kırıkta çok aborbansı için önemlidir.
- Bir çok büyüme faktörü için bağlanma bölgesi oluşturur.
- Difüzyonu sınırlar ve makromoleküllerin geçişlerine engel olur (örn plasma proteinleri)



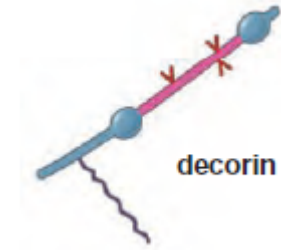


## GAG'lar

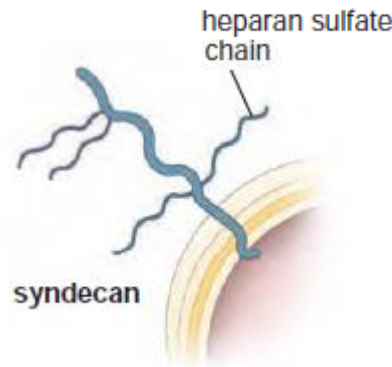
- Su tutma
- Lubrikan
- Şok emici
- Madde alışverişi
- Büyüme faktörü bağlama

Name	Molecular Weight (kDa)	Disaccharide Composition	Localization	Function
Hyaluronan	100–10,000	D-Glucuronic acid + N-acetylglucosamine	Synovial fluid, vitreous humor, ECM of connective tissues	Large polymers of hyaluronan can displace a large volume of water. Thus this polymer is excellent lubricant and shock absorber
Chondroitin 4-sulfate	25	D-Glucuronic acid + N-acetylgalactosamine 4-sulfate	Cartilage, bone, heart valves	Chondroitin sulfates and hyaluronan are fundamental components of aggrecan found in articular cartilage. Aggrecan confers on articular cartilage shock-absorbing properties
Chondroitin 6-sulfate	25	D-Glucuronic acid + N-acetylgalactosamine 6-sulfate		
Dermatan sulfate	35	L-Iduronic acid + N-acetylgalactosamine 4-sulfate	Skin, blood vessels, heart valves	Dermatan sulfate proteoglycans have been implicated in cardiovascular disease, tumorigenesis, infection, wound repair, fibrosis, and as a modulator in cell behavior
Keratan sulfate	10	Galactose or galactose 6-sulfate + N-acetylglucosamine 6-sulfate	Bone, cartilage, cornea	Keratan sulfate proteoglycans function in cellular recognition of protein ligands, axonal guidance, cell motility, corneal transparency, and embryo implantation
Heparan sulfate	15	Glucuronic acid or L-iduronic acid 2-sulfate + N-sulfamylglucosamine or N-acetylglucosamine	Basal lamina, normal component of cell surface	Facilitates interactions with fibroblastic growth factor (FGF) and its receptor
Heparin	40	Glucuronic acid or L-iduronic acid 2-sulfate + N-sulfamylglucosamine or N-acetylglucosamine 6-sulfate	Limited to granules of mast cells and basophiles	Functions as an anticoagulant, facilitates interactions with FGF and its receptor

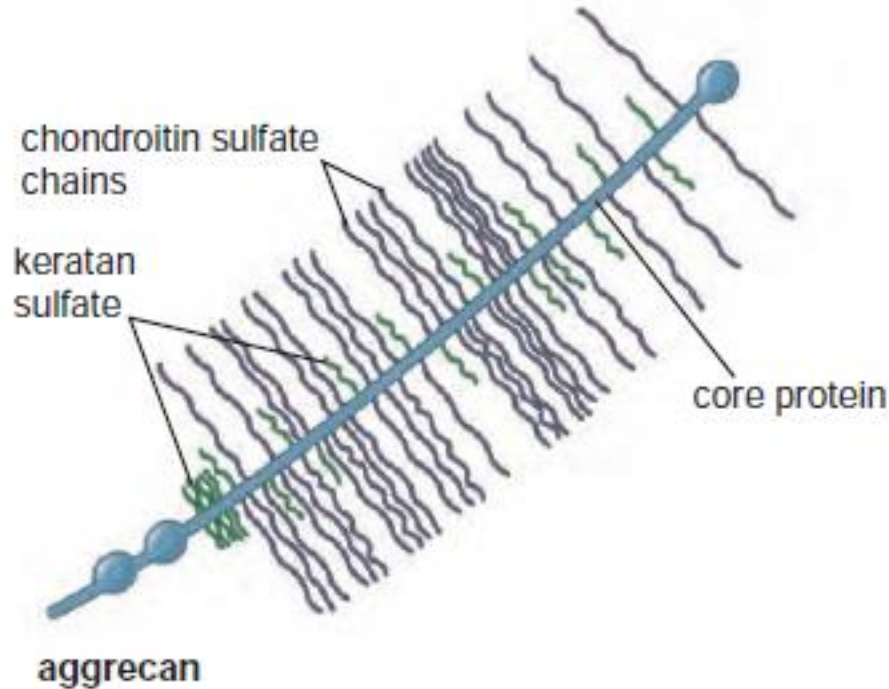
# Proteoglikanlar



- Bir protein merkeze bağlı tek (*dekorin*) ya da çok sayıda GAG'dan ibarettir.
- GAG'lar tek tip olabileceđi gibi (figroglikan veya versikan), farklı GAG'lardan ibaret de olabilir (aggrekan, sindekan)
- **Sindekan** transmembran bir proteoglikandır. Hücreleri ESM'e bağlar. (rn. B lenfositler ve plasma hc.)



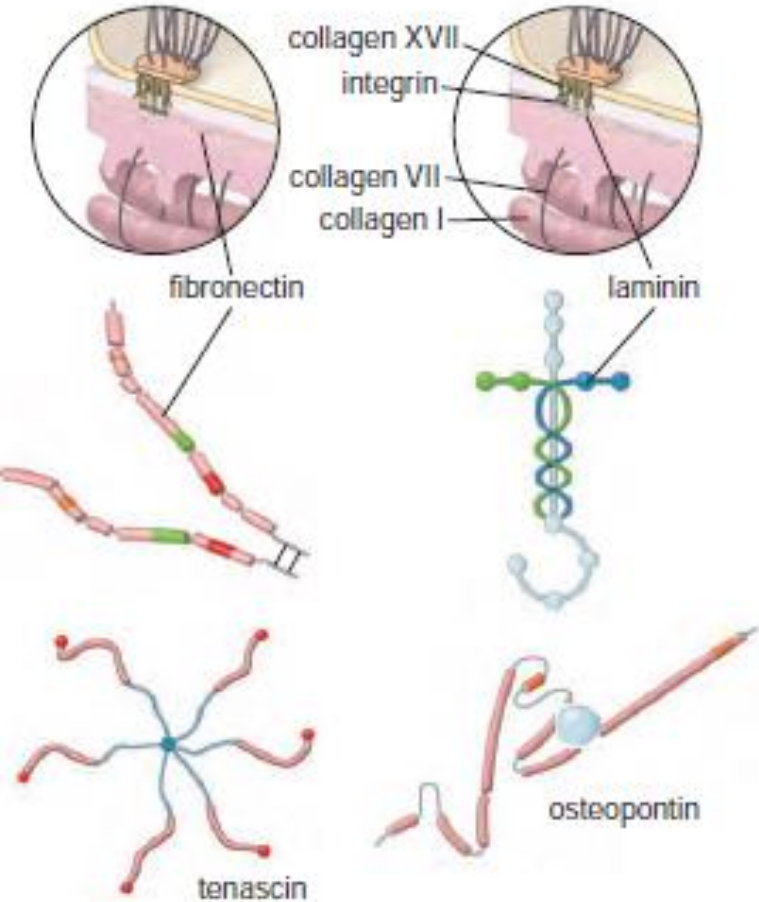
- Aggrekan diđer bir önemli ekstraselüler proteoglikandır.
- Molekülleri, hyaluronan zincirine non-kovalent bağlanır
- Her aggrekan merkezine **kondroitin sülfat** ve **keratan sülfat** bağlanır



## PROTEOGLIKANLAR

Name	Molecular Weight (kDa)	Molecular Composition	Localization	Function
Aggrecan	250	Linear molecule; binds via a link protein to hyaluronan; contains 100 to 150 molecules of keratan sulfate and chondroitin sulfate chains	Cartilage, Chondrocytes	Responsible for hydration of extracellular matrix of cartilage
Decorin	38	Small protein that contains only one chondroitin sulfate or dermatan sulfate chain	Connective tissue, fibroblasts, cartilage, and bone	Functions in collagen fibrillogenesis; by attaching to neighboring collagen molecules, helps to orient fibers. Regulates the thickness of the fibril and interacts with transforming growth factor $\beta$ (TGF- $\beta$ )
Versican	260	Associated with a link protein; contains main and 12–15 chains of chondroitin sulfate attached to core protein	Fibroblasts, skin, smooth muscle, brain, and mesangial cells of the kidney	Possesses EGF-like domains on the core protein; participates in cell-to-cell and cell-to-extracellular matrix interactions; binds to fibulin-1
Syndecan	33	Family of at least four different types of transmembrane proteoglycans, containing varying amounts of both heparan sulfate and chondroitin sulfate molecules	Embryonic epithelia, mesenchymal cells, developing lymphatic tissue cells, lymphocytes, and plasma cells	The extracellular domain binds collagens, heparin, tenascin, and fibronectin, intracellular domain binds to cytoskeleton via actin

# Çoklu-yapışkan glikoproteinler



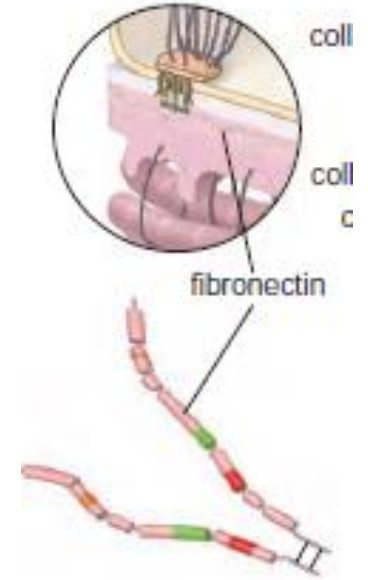
- ESM'in stabilizasyonu ve hücre zarlarına bağlanma görevlerini üstlenirler.
- Hem ESM elemanlarına (PG, GAG, kollajen), hem hücrelere bağlanırlar (integrin).

- **Fibronektin**
- **Laminin**
- **Tenaskin**
- **Osteopontin**

# Glikoproteinler

- **Fibronektin:**

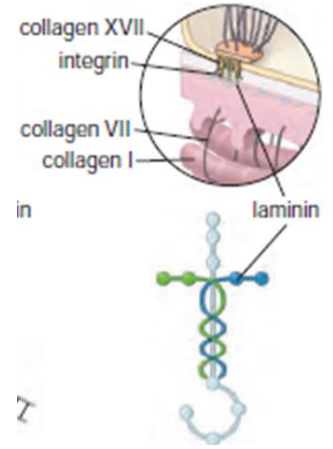
- Bağ dokusunda **en yoğun** bulunan glikoproteindir. Dimer yapısındadır.
- Üzerinde değişik ESM elemanlarına bağlanmak için bir çok merkez bulunur (heparan sülfat, kollajen tip I, II, III, fibrin, hyaluronan, fibronektin)
- Hücrelerde integrine bağlanır.
- Yirmiye yakın çeşidi tanımlanmıştır
- Hücre yüzeyine bağlanmasıyla aktive olarak telcik yapısı oluşturur.

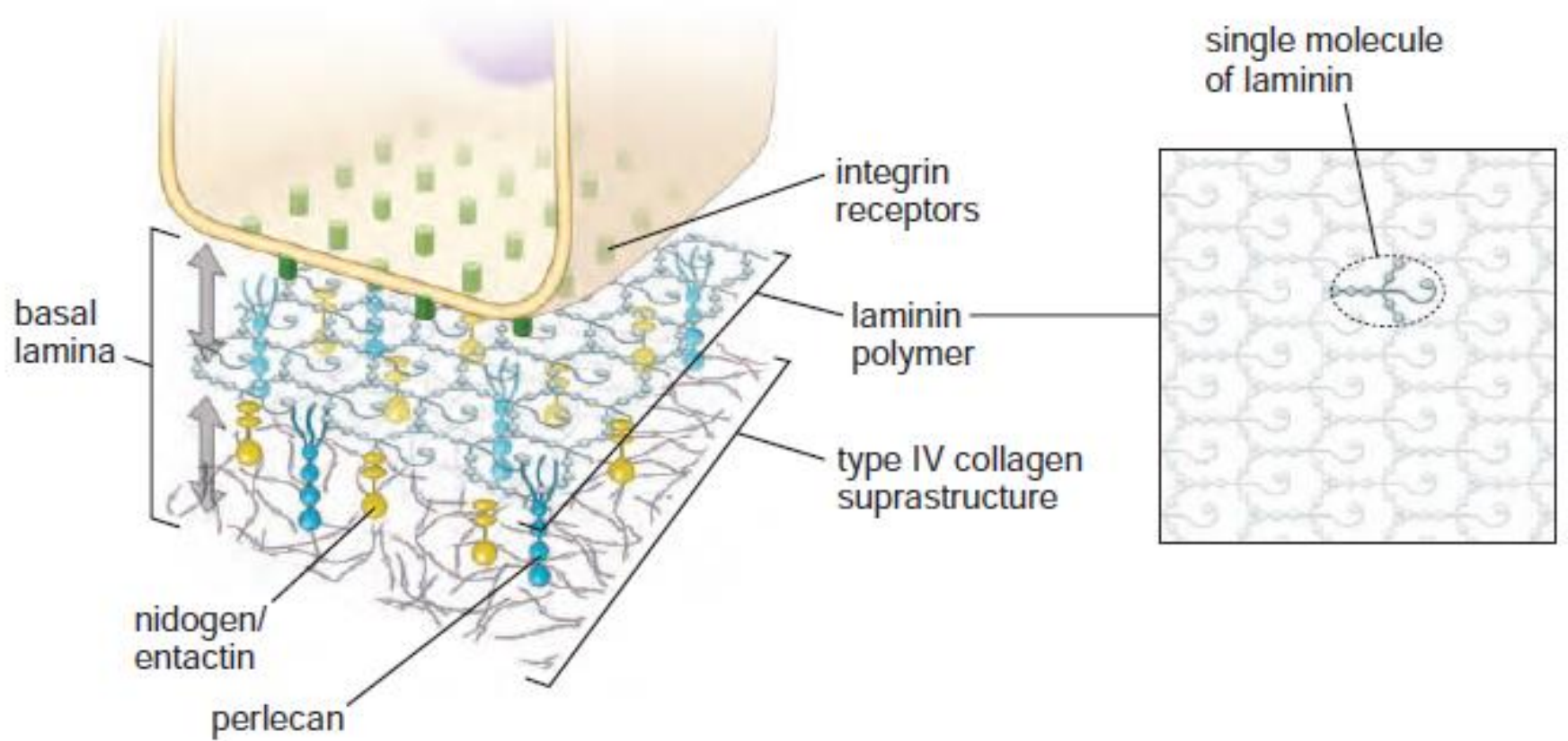


# Glikoproteinler

- **Laminin:**

- Bazal ve eksternal laminada yer alır.
- Bağlanma noktaları: hücrede lamininin,
  - Kollajen tip IV
  - heparan sulfat
  - Heparin
  - Entaktin
  - Hücre yüzeyindeki laminin reseptörleri



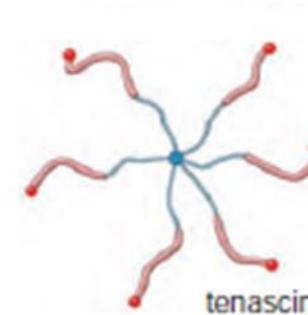




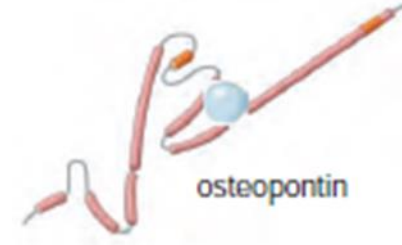
# Glikoproteinler

- **Tenaskin:**

- Embriyogenezde aktif rol oynar, dokuların olgunlaşmasıyla sentezi sona erer.
- Yara iyileşmesinde rol alır
- Kas-tendon birleşim bölgesinde ve malign tümörlerde yer alır
- Bağlandığı moleküller:
  - Fibrinojen
  - Heparin
  - EGF benzeri büyüme faktörleri
- ESM'e hücre bağlanmasını sağlar
- Amino ucuna 6 zincirin bağlı olduğu, disülfide bağlı dimer molekül



# Glikoproteinler



- **Osteopontin:**
- Kemik ESM'nde önemli rol oynar.
- Osteoklastları bağlar ve onları kemik yüzeyine yapıştırır.
- Kalsiyumun açığa çıkmasında ve kalsifikasyonda önemli bir rol oynar
- Pek çok malign tümörün gelişiminde rol oynar

## Çoklu-yapışkan glikoproteinler

Name	Molecular Weight (kDa)	Molecular Composition	Localization	Function
Fibronectin	250–280	Dimer molecule formed from two similar peptides linked by a disulfide bond	Present in the ECM of many tissues	Responsible for cell adhesion and mediate migration; possesses binding sites for integrins, type IV collagen, heparin, and fibrin
Laminin	140–400	Cross-shaped molecule formed from three polypeptides ( $\alpha$ chain and two $\beta$ chains)	Present in basal laminae of all epithelial cells and external laminae of muscle cells, adipocytes, and Schwann cells	Anchors cell surfaces to the basal lamina. It possesses binding sites for collagen type IV, heparan sulfate, heparin, entactin, laminin, and integrin receptors on the cell surface
Tenascin	1,680	Giant protein formed from six chains connected by disulfide bonds	Embryonic mesenchyme, perichondrium, periosteum, musculotendinous junctions, wounds, tumors	Modulates cell attachments to the ECM; possesses binding sites for fibronectin, heparin, EGF-like growth factors, integrins, and CAMs
Osteopontin	44	Single-chain glycosylated polypeptide	Bone	Binds to osteoclasts; possesses binding sites for calcium, hydroxyapatite, and integrin receptor on the osteoclast membrane
Entactin/ Nidogen	150	Single-chain rodlike sulfated glycoprotein	Basal lamina-specific protein	Links laminin and type IV collagen; has binding sites for perlecan and fibronectin