

SPERMATOGENİK HÜCRELERDE BETA1 İNTEGRİN VE FİBRONEKTİN DAĞILIMI

Emel Nacar*, Ahmet Nacar**

* Öğretim Görevlisi, Mustafa Kemal Üniversitesi Hatay Sağlık Yüksekokulu, Hatay, e-posta:nacaremel@yahoo.com

** Doç. Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Hatay

Geliş Tarihi: 25.05.2010, Onay Tarihi: 13.06.2010

ÖZET

Hücreler arası etkileşime aracılık eden fibronektin, hücre dışı matrisin önemli bir bağlayıcı bileşenidir. Fibronektin, reseptörü olan $\beta 1$ integrinlerle etkileşerek hücre adhezyonu, hücre göçü ve çoğalması gibi yaşamsal olaylara katılırlar.

Bu çalışmada çeşitli gelişim dönemlerindeki testis dokularında fibronektin ve laminin reseptörü olan $\beta 1$ integrin dağılımı literatür ışığında değerlendirildi.

Sonuç olarak testiste fibronektinin hücre-hücre etkileşiminden çok hücre-bazal membran ve bazal membran-interstisyel doku etkileşiminde işlevsel olduğu; $\beta 1$ integrinin ise daha çok hücre-hücre etkileşiminde ve dolayısıyla spermatogeneziste etkin olabileceği kanısına varıldı.

SUMMARY

Fibronectin takes place in cell-cell interaction and is an important connective component of extracellular matrix. Fibronectin interacts with its receptor, $\beta 1$ integrin, and takes place in cell adhesion, migration and proliferation.

In this study, we examined the distribution of fibronectin and $\beta 1$ integrin of testis tissues in different developmental stages in the light of literature.

As a result, we can conclude that fibronectin in testis is more functional in cell-basement membrane and basement membrane-interstitial tissue interaction than cell-cell interaction; and $\beta 1$ integrin is essential in cell-cell interaction and spermatogenesis.

İletişim Adresleri;

* Öğretim Görevlisi, Mustafa Kemal Üniversitesi Hatay Sağlık Yüksekokulu, Hatay, e-posta:nacaremel@yahoo.com

GİRİŞ

Spermatogenezis, puberte sonrası seminifer tübüllerde, ilkel germ hücreleri olan spermatogonyumlardan başlayarak olgun spermium oluşuncaya değin geçen çoğalma, büyüme, olgunlaşma ve farklanma evrelerini içeren gelişim sürecidir (1). Spermatogeneziste hücreler arası bağlantı ve iletişim son derece önemlidir. Bunu sağlayan etkenin gelişim evrelerindeki germ hücreleri yüzeyinde bulunan adhezyon molekülleri ve hücre dışı matriks bileşenleri arasındaki etkileşimler olduğu düşünülmektedir (2-5).

Bu nedenlerle bu derlemede, öncelikle seminifer epitelyum ve hücre dışı matriks bileşenleri hakkında genel bilgiler verildikten sonra, etkileşimin iki önemli bileşeni olan fibronektin ve $\beta 1$ integrinin spermatojenik hücrelerdeki dağılımları literatür verileri ışığında değerlendirilecektir.

SEMİNİFER EPİTELYUMUN HİSTOLOJİK YAPISI

Seminifer epitel, başlıca iki hücre tipi içermektedir. Bunlar Sertoli hücreleri ile çeşitli olgunlaşma aşamalarında bulunan, spermatojenik seriyi oluşturan hücrelerdir. Spermatojenik seri hücreleri bazal lamina ve tübül lümenini arasını dolduracak şekilde 4 ile 8 kat halinde düzenlenmişlerdir (6,7).

Testiste seminifer tübülleri dıştan saran doku, hücreli ve hücreli katman halinde gözlenir ve lamina propria (tunica propria) adını alır. Bu doku tübül epitelinin sınırlayan bazal lamina ile birlikte "peritübüler doku" olarak da tanımlanır. Bazal lamina dışında değişik yönlere seyreden kollagen lifler bulunur. Bunu 3-5 kat yassı myoit hücrelerden (peritübüler kontraktıl hücreler) oluşan katman izler (8,9). Peritübüler hücreler ve Sertoli hücreleri birlikte salgıladıkları proteinlerle bazal membranı yaparlar. Laminin ve tip I, IV kollagenler Sertoli hücrelerince salgılanırken; fibronektin ve yine tip I kollagen peritübüler hücrelerce salgılanır (10).

Sertoli hücrelerinin peritübüler doku ile etkileşimi spermatogenezisde son derece önemlidir. Bu etkileşimler de esas olarak integrinler aracılığı ile gerçekleşmektedir.

Sertoli hücreleri, destekleyici hücreler olarak da bilinirler. Bazal membran üzerine oturan,

uzun piramidal şekilli, apikal ve yan yüz farklılaşmalar içeren hücrelerdir. Sertoli hücreleri uzun apikal ve lateral uzantıları ile çevrelerindeki spermatogonik hücrelere uzanıp ve bunlar arasındaki boşlukları doldururlar (6,9,11,12).

Komşu Sertoli hücrelerinin yan yüzleri birbirleriyle sıkı bağlantılar (zonula okludens) yapar. Böylece seminifer tübüller, bazal ve adluminal olarak iki bölme (kompartman) ayrılırlar. Bölmeler spermatogenezis için bir mikro çevre sağlarlar (6,7,8,13,14).

Germ hücreleri yada spermatojenik hücreler, Sertoli hücreleri ile birlikte seminifer tübül epitelinin oluşturan, düzenli olarak çoğalan ve olgun spermiumlara farklılaşan hücrelerdir (44). Olgunlaşma aşamalarındaki bu hücreler bazaldan lümenine doğru spermatogonyum, primer spermiosit, sekonder spermiosit, spermatisit ve spermium olarak sıralanır (8).

Spermiyogenezis, lümenine yakın sitoplazma köprüleriyle birbirine bağlı spermatisit hücre gruplarının, spermium oluşturmak için geçirdiği bir seri değişikliktir (7).

Sonuçta bir spermatogonyumdan 4 olgun spermium oluşur. Bu süreç yaklaşık 70 gün sürer. Spermatisit spermiyogenezis aşamasını Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma katlantılarında geçirir. Olgun spermium spermiyasyon denilen olayla tübül lümenine verilir (6).

HÜCRE ADHEZYON MOLEKÜLLERİ VE SPERMATOGENEZİS

Hücre-hücre ve hücre-matriks adhezyonu, çok hücreli gelişmiş canlılarda doku düzenlenmesini sağlayan en önemli etkenlerdendir. Moleküller düzeyinde yapılan araştırmalar bu etkileşimlerin embriyogenezis ve organogenezis gibi gelişimsel süreçlerin yanısıra; yara iyileşmesi gibi pek çok patolojik olayda da önemli olduğunu göstermiştir (4).

Hücre adhezyon molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan hücrelerin birbirine ve hücre dışı matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Etkilerini bağlanma bölgeleri aracılığı ile gerçekleştirirler. Adhezyon molekülleri; kadherinler, selektinler, immunglobulin süper ailesi ve integrinler olarak dört esas grupta toplanan, karmaşık bir ligant – reseptör topluluğudur (15-17).

Yaşla birlikte peritübüler dokunun kalınlaşması spermiyum üretiminde ve seminifer tübül kalınlığında azalmaları da beraberinde getirir. Bunun sonucunda da infertilite gerçekleşebilir (8,9,18). Santoro ve arkadaşlarının erişkin varikoselinde bazal membran yapısını inceledikleri çalışmalarında, varikoselde bazal lamina kalınlığının arttığı ve bu artışın kollagen artışına bağlı olduğu görülmüştür (19).

Magnanti ve ark. kültürdeki peritübüler myoit hücrelerde (PTMH) integrin dağılımını incelemişler ve bu hücrelerin α 1, 2, 3, 6 ve β 1, 3, 4 integrin altbirimlerini eksprese ettiklerini bildirmişlerdir. Yine Magnanti'nin çalışmasında peritübüler hücrelerde α 4, α 2 ve β 7 alt birimlere ise hiç rastlanmamıştır. Aynı çalışmada kültür ortamına anti-beta1 antikorlarının ekilmesi sonucunda peritübüler hücrelerin kasılma yeteneklerini yitirdikleri gözlemlenmiştir (4).

Chen ve ark. α 6 β 1 integrinin yumurta yüzeyinde sperm reseptörü olarak işlev gördüğünü ve dolayısıyla hücre-hücre etkileşimlerinde de etkin olabileceğini öne sürülmüştür (20).

Salanova ve ark., spermatozoidlerin bazal kompartmandan adluminal geçişlerinde integrin ekspresyonunun önce kaybolduğunu ve sonra yeniden görüldüğünü bildirmişlerdir (21). Palombi ve ark. ise integrin ekspresyonundaki bu kaybın apikal ektoplazmik özelleşmenin dağılması ve spermatoidlerin lümene verilmesiyle eş zamanlarda gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir (22). Bu bildirimler β 1 integrin ekspresyonunun, spermatogenezdeki önemli evrelerle yakından ilişkili olduğunu ve dolayısıyla tutulum farklılıkları görülebileceğini ortaya koymaktadır.

Bugüne değin integrinlerle ilişkili iki kinaz tanımlanmıştır; fokal adhezyon kinaz (FAK) ve integrin bağımlı kinaz (İBK). Bu yapılar integrinlerin sitoplazmik kuyruklarıyla yakın ilişkiindedir ve sinyallerin hücre iskeletine iletimine aracılık ederler (19,23,24,25).

Mulholland ve ark. seminifer epitelde β 1 integrin ve İBK dağılımlarına bakmışlardır. Çalışmalarının sonucunda beta1 integrin ve İBK tutulumlarının özellikle Sertoli-germ hücre ve Sertoli-Sertoli hücre etkileşim bölgelerinde yoğun olduğunu bildirmişlerdir (26).

Yine Mulholland ve ark., uzamış spermatoidlerin dorsal yüzlerinde hem integrin hem de İBK boyanmasının çok belirgin olduğunu,

ve β 1 integrinin eksprese edilmediği bölgelerde İBK ekspresyonunun görüldüğünü de bildirmişlerdir. Sonuç olarak Beta1integrin/İBK kompleksinin bağlantı bölgelerinin sürekliliğinde ve spermatozoidlerin bazal bağlantı birimlerine doğru hareketinde işlevsel olduğunu söylemişlerdir (26).

Giebel ve arkadaşlarının sıçan testisinde integrin β 1, α 1, α 5 ve α 9 alt birimlerinin yerleşimine baktıkları çalışmalarında β 1, α 1 ve α 9 birimlerin bazal membranlarda ve/veya bütün seminifer tübüllerde Sertoli hücre bazal bölmelerinde eksprese edildiği bildirilmiştir (27)

Giebel çalışmasında, Sertoli hücre bazal sitoplazmasına ek olarak beta1, alfa1 ve alfa5 integrin alt birimlerinin seminifer tübüllerin ara ve adluminal bölmelerinde de yerleştiklerini ve bu ekspresyonun spermatogenez döngüye bağlı olduğunu bildirmiştir. (27) Spermatid maturasyonu ve integrin ekspresyonu arasındaki bu yakın ilişki, integrinlerin spermatogenez sırasında gerekli olduğunu düşündürmektedir (3).

Rune ve ark., lamininin Sertoli hücrelerinin kordon şeklinde düzenlenimine aracılık ettiğini bildirmişlerdir (28), Suarez-Quian ve ark. ise lamininin Sertoli hücre kutuplaşması ve kolumnar şekil almasında önemli olduğunu göstermişlerdir (29).

Mather ve ark., Sertoli hücrelerinin fizyolojik erklerinin ECM üzerinde kültüre edildiklerinde arttığını saptamışlardır. Bu çalışmalar Sertoli hücrelerinin normal işlev görmesinin altta yatan matrikse, özellikle de laminine, bağlı olduğunu göstermektedir (30).

Palombi ve ark. epitelin bazal bölgesinde beta1 integrin olmadığını ve dolayısıyla VLA integrinlerin Sertoli hücre-bazal membran etkileşiminde yer almadığını bildirmişlerdir (22). Ancak Giebel ve ark., ise Sertoli hücre-bazal membran etkileşiminde VLA integrinlerin önemli işlevleri olduğunu bildirmişlerdir (27). Schaller ve ark. insan testisinde beta1 integrin ekspresyonunu incelemişler ve seminifer tübül bazal membranında, spermatozoidlerde, spermatidlerde ve testiküler spermatozoalarda beta1 integrinlerin beta zincirine karşı reaksiyon izlemişlerdir. Aynı çalışmada spermatogonyalarda ise tutulum görülmemiştir (5).

Glander ve Schaller sağlıklı bireylerde ve infertil hastalarda ejaküle edilmiş

spermatozoalarda beta1 integrin dağılımına bakmışlardır. İlk kez bu çalışmada beta1 integrinler insan spermatozoasında saptanmıştır. Patolojik semen örneklerinde ise zayıf Beta1 integrin tutulumu izlenmiştir (31).

Sağlıklı bireylerin spermatozoalarının beta1 integrin zincir antikorlarıyla inkübe edildiği başka bir çalışmada spermatozoaların sadece küçük bir bölümünde adhezyon moleküllerinin eksprese edildiği görülmüştür. Yani spermatozoanın oosite integrin aracılı tutunması sadece bu küçük bölüm ile gerçekleşmektedir (32).

Yoshimura ve ark. bazı integrinlerin siklik tarzda ortaya çıkışlarının, hücrel adhezyon molekülleri ailesinin implantasyon aşamasında oluşan moleküler olaylar dizgesine katılabileceğini bildirmişlerdir (33).

Lessey ve ark. beta1 integrinlerin insan endometriyumunda bulunduğunu ve menstürel döngüyle ilişkili olarak ekspresyonun değiştiğini göstermişlerdir (34). Yeni çalışmalarda beta1 integrinlerin ekspresyonun insan endometriyumunda implantasyona uyan zamanda arttığı ve beta1 integrinlerin implantasyonun geç evresinde ve plasentasyon sırasında önemli rolü olduğu saptanmıştır (35-37).

1993'te yapılan bir çalışmada fibronektin tutulumu seminifer tübül bazal membranında ve germinal hücrelerde belirgin olarak izlenmiştir. Spermatozoid ve spermatozoidlerde ve spermatozoaların özellikle baş kısımlarında kuvvetli reaksiyon görülmüştür. Fibronektinin bu bölgelerde saptanması onun spermatogenezde hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde etkin olabileceğini düşündürmektedir (5,31).

Miranda ve Tezon'un çalışmasında, epididimide sentez edilen fibronektinin spermatozoa'ya epididimal geçiş sırasında aktarıldığı ve ancak kapasitasyondan sonra saptanabildiği bildirilmiştir (38).

Henkel ve ark., aynı spermium sayısı ve spermogram parametrelerine sahip kişilerden fibronektin ekspresyonu az olanlarda spermiumun oosite girmesinde azalma olduğunu göstermişlerdir (39).

Trübner ve ark., sağlıklı bireylerin semen örneklerini incelemişler ve incelenen tüm örneklerde, spermatozoalarda fibronektin tutulumu saptanmıştır. Tutulumun özellikle sperm başında

ekvatoryal membranda ve boyun bölgesinde olduğunu bildirmişlerdir (32).

Glander ve ark., in-vitro fertilizasyon için toplanmış semen örneklerinde spermatozoalardaki adhezyon moleküllerini incelemişlerdir. Oositleri fertilize eden spermatozoalarda, akrozom reaksiyonu öncesinde, kontrol grubuna oranla daha belirgin fibronektin tutulumu saptanmıştır (40).

Sıçan testisindeki yaşa bağımlı değişiklikleri inceleyen Morales ve ark. yaşla birlikte lamina propria kalınlığının arttığını bildirmişlerdir. Fibronektin immün reaktivitesi kan damarları ve lamina propriada belirgin izlenmiş ve yaşla birlikte tutulumun arttığı izlenmiştir (41).

Santamaria ve ark., epinefrin kullanarak testiküler atrofi gerçekleştirmişler ve bazı adhezyon moleküllerinin dağılımını incelemişlerdir. Epinefrin uygulanan grupta fibronektin tutulumu artmış bulunmuştur (42).

Azospemik hastalarda yapılan bir çalışmada , peritübüler ve interstisyel hücrelerde belirgin fibronektin tutulumu; Sertoli hücrelerinde orta ve az derecede tutulum saptanmıştır (43).

Richardson ve ark. yaşlanmanın seminifer tübül üzerine etkilerini araştırmışlar ve yaşa bağlı bazal membran kalınlığında artış ve seminifer tübüllerde atrofi saptamışlardır. Bazal membran kalınlığındaki artışın bazal membran bileşenlerini kodlayan gen ekspresyonunda bir artışla ilişkili olup olmadığını anlamak için Northern blot analizi yapmışlardır. Sonuçta laminin, fibronektin ve tip IV kollagen gibi bazal membran bileşenlerini kodlayan gen ekspresyonunda bir artış saptanmıştır (18).

SONUÇ

Bugüne değin yapılan çalışmalarla testiste beta 1 integrin ve fibronektin varlığı belirlenmiştir. Fibronektinin hücre-hücre etkileşiminden çok hücre-bazal membran ve bazal membran-interstisyel doku etkileşiminde işlevsel olduğu; β 1 integrinin ise daha çok hücre-hücre etkileşiminde ve dolayısıyla spermatogenezde etkin olabileceği görülmüştür.

Bu moleküllerin ekspresyonunda görülen yaşlanmaya koşut değişiklikler ve spermatogenezdeki çok önemli işlevleri nedeniyle daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Tanyolaç A. Özel Histoloji. Ankara: Yorum Basın Yayın Sanayi, 1999.
2. Brown E, Dejana E. Cell to cell contact and extracellular matrix editorial overview: Cell-cell and cell-matrix interactions – running, jumping, standing still. *Current Opinion in Cell Biology*. 2003;15:505-8.
3. Giebel J, Löster K, Rune GM. Localization of integrin $\beta 1$, $\alpha 1$, $\alpha 5$ and $\alpha 9$ subunits in the rat testis. *International Journal of Andrology*. 1997;20:3-9.
4. Magnanti M, Gismondi A, Gandini O, Rossi FM, Michetti PM, Santtiemma V, Morrone S. Integrin pattern and effect on contraction in cultured testicular peritubular myoid cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2001;45:21-7.
5. Shaller J, Glander, HJ, Dethloff J. Evidence of $\beta 1$ integrins and fibronectin on spermatogenic cells in human testis. *Human Reproduction*. 1993;8:1873-8.
6. Gartner PL, Hiatt JL. *Color Text Book of Histology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001.
7. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*. Prof. Dr. Yener Aytekin, Doç. Dr. Seyhun Solakoğlu Çeviren. 8. Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi, 1998.
8. Erbençi T. *Histoloji II*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1990.
9. Ross MH, Kaye GI, Pawlina, W. *Histology, A Text and Atlas*. Philadelphia: Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 2003.
10. Skinner MK. Cell-Cell Interactions in the testis. *Endocrine reviews*. 1991;12: 45-77.
11. Garcia AJ, Boettiger D. Integrin- fibronectin interactions at the cell-material interface: initial integrin binding and signaling. *Biomaterials*. 1999;20: 2427-33.
12. Iczkowski KA, Sun EL, Gondos B. Morphometric study of the prepubertal rabbit testis: germ cell number and seminiferous tubule dimensions. *The American Journal of Anatomy*. 1991;190:266-72.
13. Karaöz E. Özel Histoloji. Isparta: SDÜ Yayın Evi, 2002.
14. Alper D, Erdem F. Adhezyon molekülleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 1997;17:75-7.
15. Flier A, Sonnenber, GA. Function and interaction of integrins. *Cell Tissue Res*. 2001;305:285-8.
16. Hynes, RO. Cell Adhesion: old and new questions. *Trends Cell Bio*. 1999;12:33-7.
17. Richardson LL, Kleinman HK, Dym M. The effects of aging on basement membrane in the testis. *J Androl*. 1995;16:118-26.
18. Schaller MD, Parson JT. Focal adhesion kinase and associated proteins. *Curr Opin Cell Biol*. 1994;6:705-10.
19. Chen M S, Almeida EA, Huovila AP, Takahashi Y, Shaw LM, Mecurio, AM, White JM. Evidence that distinct states of the integrin $\alpha 6 \beta 1$ interact with laminin and an ADAM. *J Cell Biol*. 1999;144:549-61.
20. Salanova M, Ricci G, Boitani C, Stefanini M, De Grossi S, Palombi F. Junctional contacts between Sertoli cells in normal and spermatogenic rat seminiferous epithelium contain $\alpha 6 \beta 1$ integrin in their formation in controlled by follicle-stimulating hormone. *Biol Reprod*. 1998;58:371-8.
21. Salanova M, Ricci G, Boitani C, Stefanini M, De Grossi S, Palombi F. Junctional contacts between Sertoli cells in normal and spermatogenic rat seminiferous epithelium contain $\alpha 6 \beta 1$ integrin in their formation in controlled by follicle-stimulating hormone. *Biol Reprod*. 1998;58:371-8.
22. Palombi F, Salanova M, Taron G, Garini D, Stefanini M. Distribution of $\beta 1$ -integrin sub unit in rat seminiferous epithelium. *Biol Reprod*. 1992;47:1173-82.
23. Dedhar S, Hannigan G. Integrin cytoplasmic interactions and bidirectional transmembrane signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 1996;8:657-69.
24. Hannigan GE, Leung-Hagesteijn C, Fitz GL, Coppolino M., Radeva G, Filmus J, Bell J, Dedhar S. Regulation of cell adhesion and anchorage-dependent growth by a new B1 integrin-linked protein kinase. *Nature*. 1996;379:91-6.
25. Ilic D, Damsky C, Yamamoto T. Focal adhesion kinase: at the cross-roads of signal transduction. *J Cell Sci*. 1997;110:401-7.
26. Mulholland DJ, Dedhar S, Vogl AW. Rat Seminiferous Epithelium Contains a Unique (Ectoplasmic Specialization) with Signaling Properties Both of Cell/Cell and Cell/Matrix Junctions. *Biology of Reproduction*. 2001;64:396-407.

27. Giebel J, Löster K, Rune GM. Localization of integrin $\beta 1$, $\alpha 1$, $\alpha 5$ and $\alpha 9$ subunits in the rat testis. *International Journal of Andrology*. 1997;20: 3-9.
28. Rune GM, Pretzer D, De Souza P, Bollman U, Merker HJ. Ultrastructure of adult juvenile marmoset (*Callitrix jacchus*) Sertoli cells in vivo and in vitro. *Journal of Andrology*. 1992;13:560-70.
29. Suarez-Quian CA, Hadley, MA, Dym M. Effect of substrate on shape of Sertoli cells in vitro. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1985;438:417-34.
30. Mather JP, Wolpe SD, Gunsalus GL, Bardin CW, Philips DM. Effect of purified and cell-produced extracellular matrix components on Sertoli cells functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1984;438:572-5.
31. Glander HJ, Herrman K, Haustein UF. The equatorial fibronectin band on human spermatozoa: a diagnostic help for male fertility?. *Androlog*. 1987;19:456-9.
32. Trubner M, Glander HJ, Shaller J. Localization of adhesion molecules on human spermatozoa by fluorescence microscopy. *Andrologia*. 1997;29:253-60.
33. Yoshimura Y, Shiokawa S, Nagamatsu S, Sawa H, Hanashi H, Oda T. Effect of beta 1 integrins in the process of implantation. *Horm Res*. 1995;44:36-41.
34. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum AJ, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest*. 1992;90:188-95.
35. Hu Alpin JD. Adhesion molecules implantation. *Rev Reprod*. 1997;2:4-97.
36. Klentzeris LD, Bulmer JN, Trejdosiewicz LK, Morrison L, Cooke ID. Beta 1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile woman. *Hum Reprod*. 1993;8:1223-30.
37. Miranda PV, Tezon, JC. Characterization of fibronectin as a marker for human epididymal sperm maturation. *Mol Reprod Dev*. 1992;33:443-50.
38. Sahin E, Petrunkina AM, Ekhlesi-Hundrieser M, Hettel C, Waberski D, Harrison RA, Töpfer-Petersen E. Fibronectin type II-module proteins in the bovine genital tract and their putative role in cell volume control during sperm maturation. *Reprod Fertil Dev*. 2009;21(3):479-88.
39. Hencel R, Schaller J, Glander HJ, Schill WB. Low expression of adhesion molecules and matrix proteins in patients showing poor penetration in zona-free hamster oocytes. *Mol Hum Reprod*. 1996;2:335-9.
40. Glander HJ, Shaller J, Weber, W, Alexander H, Haake KW. In vitro fertilization: increased VLA (Very Late Antigen) integrins and fibronectin after acrosome reaction. *Archives of Andrology*. 1996;36:177-85.
41. Morales E, Horn R, Pastor LM, Santamaria L, Pallares J, Zuasti A, Ferrer C, Canteras M. Involution of seminiferous tubules in aged hamsters: an ultrastructural, immunohistochemical and quantitative morphological study. *Histol Histopathol*. 2004;19: 445-55.
42. Santamaria L, Martin R, Codesal J, Ramirez R, Paniagua R. Immunohistochemical quantitative study of the peritubular lamina propria after induction of testicular atrophy induced by epinephrine. *Int J Androl*. 1995;18:295-306.
43. Gülkesen KH, Erdoğan T, Sargin CF, Karpuzoğlu G. Expression of extracellular matrix proteins and vimentin in testes of azoospermic man: an immunohistochemical and morphometric study. *Asian J Androl*. 2002;4:55-60.