

ÜREME FİZYOLOJİSİ VE ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Cem S. Atabekoğlu* Yaprak Engin** Yusuf Üstün** Ruşen Aytaç***

ÖZET

Hücreler arası adhezyon molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Üreme fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Artık, implantasyonun endometrial integrin ve selektinleri ile ilgili adhezyon molekülleri yardımıyla kabul edilmektedir. Bu kadar geniş kapsamlı rolleri olan hücre adhezyon moleküllerinin biyolojik ve patolojik durumlarda fonksiyonları hakkında daha detaylı araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Üreme Fizyolojisi, Adhezyon Molekülleri.

SUMMARY

Reproductive Physiology And Adhesion Molecules

Cellular adhesion molecules found on the surface of cells are protein molecules which provide cell-cell and cell-extracellular matrix interaction. Cellular adhesion molecules have been identified in virtually all tissues associated with reproductive physiology. Implantation involves a whole collection of adhesion molecules, including integrins and selectins. Functions of cellular adhesion molecules in biology and in pathological states are needed to investigate.

Key Words: Reproductive Physiology, Adhesion Molecules.

Hücreler arası adhezyon molekülleri (CAM), hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Etkilerini reseptörleri üzerinden gerçekleştirirler ve üç ana grupta incelenirler (Tablo-1).

Tablo-1: Hücreler arası adhezyon molekülleri

İmmüoglobulin (Ig) ailesi

İntegrin ailesi

Selektin ailesi

*AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Uzman Doktor

**AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Araştırma Görevlisi, Doktor

***AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Öğretim Görevlisi, Doçent Doktor

İMMÜNOGLOBULİN ADHEZYON MOLEKÜLLERİ AİLESİ

Transmembran glikoproteinlerdir (Tablo-2).

Tablo-2: İmmünoglobulin adhezyon molekülleri ailesi

Inter Cellular Adhesion Molecule; ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 (CD50)
Vascular cell adhesion molecule; VCAM-1 (VCAM-1, CD106, INCAM-110)
Platelet endothelial cell adhesion molecule; pECAM-1/CD31
MadCAM-1 'den oluşurlar.

İNTEGRİN ADHEZYON MOLEKÜL AİLESİ

Tüm insan hücrelerinde bulunan, hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks ilişkilerine katılan bir adhezyon molekül sınıfıdır. Son yıllarda hücreler ile onu çevreleyen ekstrasellüler matriks (ECM) protein komponentleri arası ilişki, integrin adı verilen ECM reseptörlerinin izole edilmesi ve nitelenmesinden sonra daha açık hale gelmiştir.^{1,2} İntegrin denilen bu reseptörler ekstrasellüler adhezyon proteinlerinin hücre iskeletine sıkıca tutunmasını sağlayan integral membran glikoproteinleridir.^{2,3} İntegrinler farklı α ve β subünitlerinden oluşan hetero-dimerlerdir ve fibronektin, kollajen, laminin, ICAM, VCAM'lar için hücre yüzey reseptörleri içerirler. İntegrinler kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlanmış olan α ve β subünitlerinden oluşmaktadır. İntegrin ailesi en az 14 α subünit, 8 veya daha fazla β subünitinden oluşmaktadır.^{2,3,4} β -1 ve β -3 subgrupları fibronektin, kollajen ve laminini kapsayan ECM komponentleri ile gerçekleşen adhezyondan sorumlu bulunurken, β -2 sub grubu çoğunlukla hücre-hücre adhezyonla ilişkili bulunmuştur.^{1,3}

Hücreler sıklıkla özel ECM protein ligandlarıyla ilişkili çok sayıda integrin sergilerken, bazı durumlarda, iki integrin bir ligandı, ligand molekülünün farklı noktalarından tanıyabilir veya iki farklı integrin aynı ECM protein bölgesinden bağlanabilir. Yani çoğu integrin, adhezif ligandlar için çok spesifik değildir. Bununla birlikte iki integrinin bir ligandın aynı bölgesine bağlanması

mutlaka aynı fonksiyona yol açacakları anlamına gelmez.^{2,5,6}

Bu integrinler arasında $\alpha 3\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 1$ integrinler ve daha zayıf şekilde $\alpha 1\beta 1$ ve $\alpha 2\beta 1$ integrinler laminin reseptörü olarak fonksiyon görür. $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 5\beta 1$ integrinler de fibronektinin farklı serilerini tanıır. $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ ve $\alpha 3\beta 1$ ise kollajen reseptörüdür.^{3,7-10}

SELEKTİN AİLESİ

Selektin ailesinde L-selektin, P-selektin ve E-selektin bulunur.

Ayrıca fonksiyonel olarak CAM olarak klasifiye edilen bir tip adhezyon molekülü de CD44'tür. CD44 bir integral membran glikoproteinidir, hiyaluronik asit reseptörü olarak fonksiyon görür. CD44 epitelyal, mezenşimal, lenfoid ve glial hücrelerde eksprese olur. CD44 genomik olarak 20 ekzondan oluşur, ilk beş ve son beşi sabittir; diğer 10 ekzonun farklı yerleşimi ile izoformları oluşur (molekül çapları 85-230 kDa arasında değişen en az 20 bilinen izoformu vardır).¹¹ En küçük CD44 molekülü (85-95 kDa); değişken olan bölgeyi içermez, standard CD44 (CD44s) olarak bilinir. Değişken bölgenin, son üçünde ekzon içeren CD44 isoformu CD44V8-10; epitelyal CD44 ya da CD44E olarak bilinir ve tercihen epitelyal hücrelerden salgılanır. En uzun CD44 isoformu, CD44V3-10 olan değişken bölgede ardarda dizilmiş 8 ekzondan oluşur ve keratinsitlerde bulunur. Hiyaluronik asit (HA), ekstrasellüler matriksin (ECM) önemli kompartmanını oluşturur, CD44'ün başlıca ligandıdır ama tek ligandı değildir. Diğer CD44 ligandları; ECM komponentlerinden kollajen, fibronektin, laminin, ve kondroitin sülfattır.¹¹

Kadherin de kalsiyum bağımlı hücre-hücre aracılı transmembran adhezyon molekülüdür. E-kadherin ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epitelyal hücrelerde eksprese edilir.¹² Kadherinin onun üzerinde sub grubu mevcuttur. E-(epitelyal), N-(nöral), P-(plasental) kadherin başlıca tipleridir. E-kadherin epitelyal hücreler arasında adhezyon oluşmasında ve onları bir arada tutmada anahtar role sahiptir.¹³ E-kadherin homojenik tipte bağlanma göstermektedir, yani bu molekülü yüzeyinde taşıyan iki hücre birbirine bağlanmaktadır.¹⁴ Kadherin ile sitop-

lazmik moleküller arası iletişim hücre zarı altında bulunan katenin molekülü ile gerçekleştirilmektedir. Kadherinin hücre içi bağlandığı kateninde delesyon veya fonksiyonel değişme olması E-kadherinin hücre-hücre adhezyon gerçekleştirme yeteneğini kaybettirmektedir. Üç tip katenin molekülü vardır. Bunlardan γ ve β katenin E-kadherinin sitoplazmik uzantılarına direk olarak bağlanır, α katenin ise bu moleküllerle hücre iskeletindeki aktin mikrofamentleri arasında bağlantı sağlar.¹⁵

FOLLİKÜLER ATREZİ, LUTEOLİZ VE ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Doğum sırasında milyonlarca ifade edilen sayıda follikül overde mevcut iken, reproduktif dönemde bunlardan çok az miktarı dominant follikül haline gelmekte, geri kalan çoğu apoptozis sonucu atreziye uğramakta ve sonuçta dejenerasyon olmaktadır. Follikülü oluşturan yapılar arasında ilk olarak apoptozise katılan kısım granüloza hücreleridir.¹⁶ Folliküler dejenerasyon ya da korpus luteum regresyonu hücre-hücre arası adhezyon bölgelerinde kayıplara eşlik ettiğinden, hüresel adhezyon moleküllerinin granüloza hücre yaşam ve ölümüne katıldığı hipotezi ileri sürülmüştür.¹⁷ Hücre-hücre arası temasın granüloza hücrelerinde sürviyi arttırdığı, tek hücreli durumda, apoptozisin iki kat fazla olduğu in vitro olarak izlenmiştir.¹⁸ Primordial, primer, sekonder ve antral folliküllerdeki granüloza hücrelerinin birbirlerine N-kadherin aracılı şekilde tutundukları ifade edilmiştir. Yine luteal hücrelerin, erken luteal fazda N-kadherin için kuvvetli bir şekilde pozitif boyanırken, geç luteal fazda N-kadherin ile zayıf şekilde boyandıkları izlenmiştir.¹⁸ Folliküllerin dejenerasyon sürecinde N-kadherin ekspresyonu azalmakta ve granüloza hücreleri sonuçta birbirlerinden ayrılmaktadır. Makrigianakis ve arkadaşları, N-kadherin antikoru kullandıkları çalışmalarında bu ajanın yalnızca granüloza hücrelerinin agregasyonunu bozmadığını, aynı zamanda bu hücrelerde apoptozis olayını da arttırdığını göstermişlerdir.¹⁷

ADHEZYON MOLEKÜLLERİ VE OVULASYON

E-kadherin, L-selektin, ICAM-1, NCAM, VCAM-1 gibi hüresel adhezyon moleküllerinin oositlerde bulunduğu ve oositlerin integrinleri de

içerdikleri Campell ve arkadaşları tarafından ifade edilmiştir.¹⁹

İmmünohistokimyasal ve immüno blotting yöntemler, immatür overlerde E-kadherinin teka ve interstisiyal hücrelerde eksprese olduğunu göstermiştir. E-kadherin granüloza hücrelerinde overin iç bölgelerine yerleşmiş preantral folliküller hariç tespit edilememiştir. Alfa ve beta-katenin, tüm ovarian komponentlerde eksprese olur. hCG verilmesi sonrası alfa-katenin ve E-kadherin ekspresyonunda azalma izlenmiştir. Alfa-kateninin granüloza hücrelerinde ve alfa-katenin ve E-kadherinin her ikisinin ovulatuvar folliküllerin teka hücrelerinde azalmasının, ovulasyon ve luteinizasyon olayları ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.²⁰

Çözülebilir intrasellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeyi follikül çapı ve aspire edilen oosit sayısı ile korele bulunmuştur. Çözülebilir ICAM-1'in granüloza hücrelerinden salgılanabileceği ve bazı ovarian fonksiyonlara katılabileceği ileri sürülmüştür.²¹

FERTİLİZASYON VE ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Fertilizasyon olayı hücre-hücre ve hücre-matriks arası ilişkiler yumağını içeren bir süreçtir; sperm zona pellüsidağa bağlanır, oosit büyük miktarda extrasellüler matriks proteinini çevresinde bulundurur.²² Bu ilişki akrozom reaksiyonunu tetikler, böylece sperm oosit içine penetre olur. İnsan spermatozoalarının baş kısmında immünohistokimyasal yöntem ile fibronektin tespit edilmiştir.²³ Bu bölge fertilizasyon sırasında spermin oosit plazma membranı ile ilk ilişki kurduğu bölgedir.²⁴ Henkel ve arkadaşları, aynı sperm sayısı ve spermogram parametrelerine sahip kişilerden adhezyon molekül ekspresyonu az olanlarda (fibronektin, very late antigen integrin) spermin oosit penetrasyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir.²⁵

Yeni çalışmalar integrin ligandlarının sperm yüzeyinde bulunabileceğine işaret etmektedir. Aslında sperm yüzey antijeni olan fertilinin, integrine bağlanan bölgeler içerdiği ve sperm-oosit arası bağlanma ve füzyon olayına iştirak ettiği kabul edilmektedir.^{26,27} Bütün memeli örneklerinde oosit yüzeyinde $\alpha\beta 1$ integrin bulunduğu ko-

nusunda görüş birliği vardır. Alfa-6 integrine karşı geliştirilen blokan antikolar kullanıldığında sperm-oosit bağlanması gerçekleşmemektedir. $\alpha 6\beta 1$ integrinin oosit-sperm bağlanmasında hücre-hücre adhezyon reseptörü olarak aracılık ettiği ifade edilmiştir.²⁷

Kadherinler ve kadherine eşlik eden moleküller testiste, germinal hücrelerde, ejaküle olmuş spermatozoada, daha da ötesi oosit üzerinde saptanmıştır ve sperm oosit ilişkisinin kadherin aracılığı olabileceği ileri sürülmüştür. Goodwin ve arkadaşları, N-kadherin monoklonal antikolarınca tanımlanan sperm baş bölgesinde, diffüz olarak dağılmış antijenik epizotlar tespit etmişlerdir.²⁸

Oosit hücresi klasik üç kadherin türünü de içerir: E- (epithelial), P- (placental) and N- (neural) kadherinler. Bu moleküller dominant olarak plazma membranında bulunurken sitoplazmada çok az miktarda tespit edilmişlerdir. Sperm hücresi eriyiği ise E-kadherin içerir ancak N-kadherin içermez. Spermatozoa hüresi P-kadherin, N-kadherin ve E-kadherin antikoları için birkaç farklı boyanma gösterir ve çoğu spermin baş bölgesinde sınırlanmıştır. Rufas ve arkadaşları, kadherin molekülünün hem insan spermatozoa hem de oosit plazma membranında bulunduğunu ve bunun da gamet füzyonu öncesi karmaşık olan tanıma sürecinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.²⁹

Oehninger ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada insan sperm hücresinde selektin ligandlarına bağlanabilen farklı bir zona-binding proteinin varlığını göstermişlerdir.³⁰ Geng ve arkadaşları da, domuz zona pellusidasında P-selektin ligandlarının eksprese olduklarını göstermiştir. Yine domuz sperm akrozomal membranında P-selektin varlığı bu çalışmada gösterilmiştir. P-selektine karşı geliştirilen P-selektin reseptör globülün vb antikolarla in vitro olarak sperm oosit bağlanması engellenmiştir.³¹ Fusi ve arkadaşları, P-selektinin oolemmada ve sperm akrozomunun ekvatorial bölgesinde sperm adhezyonu sonrası eksprese olduklarını göstermişlerdir.³²

ENDOMETRİUM, ADHEZYON MOLEKÜLLERİ VE İMPLANTASYON

İnsan endometriumu farklı hücrelerden oluşur (Endometrial bezler, stromal hücreler, fibroblast-

lar, endotelial hücreler, lenfoid hücreler, endometrium duvarını çevreleyen düz kas hücreleri). Endometriumun bu kompleks yapısı kuşkusuz hücre dağılımına, hücre trafiğine ve hücreler arası iletişime katkıda bulunan farklı hücrelerin düzenlenişini sağlayan fibronektin, laminin vb. başka molekülleri gerektirir.³³⁻³⁵ Menstrüel siklus sırasında endometrium implantasyona hazırlanmak için bir seri dikkate değer değişiklikler gösterir ve bu değişiklikler erken gebelik döneminde de devam eder. Siklik endometrial yenilenme, implantasyon, gebelik ve doğum, spesifik hücre-hücre veya hücre-ekstrasellüler matris arası etkilere gerek duyabilir.

Kadherin epitelyal hücrelerde intersellüler birleşimin sağlanmasında çoğu organda majör role sahiptir. E-kadherin ve onun mRNA 'sı periimplantasyon fazında endometriumda eksprese olur.³⁶ E-kadherin, α ve β -katenin mRNA'sının proliferatif endometriumdaki düzeyi sekretuar fazla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Sonuçta endometriumun adhezif fonksiyonu ovulasyon sonrası aktive oluyor gibi gözükmemektedir ve en azından nidasyon olayının bir parçasını oluşturduğu Fujimoto ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür.³⁷

MacCalman ve arkadaşlarının çalışmasında, kadherin-6 ve kadherin-11'in menstrüel siklus boyunca endometrial stromada değişken şekilde eksprese olduğu ve maksimum kadherin-11 mRNA düzeyinin erken gebelik desiduasında gözlemlendiği, fakat termde azaldığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmada plasentada kadherin-11'in sınıyotroblast ve ekstrasellüler sitotroblast sütunlarında eksprese olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, kadherin-6 yüksek derece invazif ekstrasellüler sitotroblastlarda predominant kadherin subtipi olarak bulunmaktadır. Kadherin-11 ve kadherin-6'nın insan endometriumu ve plasentasının formasyon ve organizasyonunda merkezi rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.³⁸

Yakın zamanlarda bazı integrinlerin siklik tarzda ortaya çıkışlarının hücre adhezyon molekülleri ailesinin implantasyon aşamasında moleküler olaylar silsilesine katılabileceği ifadeleri yoğun spekülasyonlara yol açmıştır.³⁹⁻⁴¹ Alfa ve β integrin subünitleri menstrüel siklusun farklı

devrelerinde farklı dağılım gösterirler, işte bu dağılım paternindeki değişiklikler, infertilitenin bazı tiplerinden sorumlu olabilir.³⁹⁻⁴¹ Beta-1 integrinlerin insan endometriumunda bulunduğu ve menstrüel siklusla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁹⁻⁴⁰ Beta-1 integrinlerin ekspresyonu sekretuar fazda belirgindir. Beta-1 integrinler erken proliferatif fazda sadece glandüler epitelde sınırlı iken, mid-sekretuar fazda stromal hücreler de β -1 integrin eksprese etmektedir. Yeni çalışmalarda β -1 integrin ekspresyonunun insan endometriumunda implantasyona uyan zamanda arttığı gösterilmiştir.^{39,42,43} İmplantasyon sırasında, trofoblastlar uterin luminal epitel hücre apikal yüzeylerine temas eder. Moleküler anatomik çalışmalarda, insanlardan, farelerden ve diğer eksperimental modellerden elde edilen datalarda birkaç adhezyon molekülünün bu süreçte rol alabileceği ileri sürülmüştür. Beta-1 integrinlerin implantasyonun geç fazında ve plasentasyon sırasında önemli rolü vardır.⁴⁴

Vitronektin, reseptörü spesifik bir integrin olup α v β 3, menstrüel siklusun 19. günü endometrial epitelde belirlemektedir. Bu ekspresyonun başlangıcı varsayılan açık implantasyon penceresine denk gelmektedir, bu da bu integrinin implantasyonda önemli rol oynadığı sonucunu göstermektedir.³⁹ Bu alıılmamış epitelyal integrin, birbirleriyle benzer yüzey integrinleri taşıyan hücreler arasında yaygın ligandlara bağlanarak hücre-hücre arası ilişkileri katılır.

Trofinin bir intrinsek membran proteindir ve homofilik kendi kendine bağlanma olayına aracılık eder. Tactin ise bir tip sitoplazmik proteindir ve trofininin hücresel adhezyon molekülü olarak fonksiyon görmesi için gereklidir. Trofinin ve taction normal olarak her tip insan hücresinde bulunmaz, maymun blastokistlerinin trofoektodermal yüzeylerinde güçlü ekspresyonu görülmüştür. Ayrıca insan endometriumunda implantasyon penceresine uyan erken sekretuar fazda bu moleküllerin ekspresyonu izlenmiştir.⁴⁵

ICAM-1, in vivo olarak glandüler epitelin apikal yüzeyinde, vasküler endoteliumda ve endometrial stromal hücrelerde menstrüel siklus boyunca bulunmaktadır. Northern-blotting tekniği ile ICAM-1 mRNA'sının izole endometrial gland-

larda bulunduğu teyid edilmiştir. ICAM-2 mRNA vasküler endotelde eksprese olurken endometrial bezlerde eksprese olmaz. ICAM-1'in insan endometriumunda yaygın olarak dağılımı bu molekülün menstrüasyon dahil pek çok olayda etkili olduğunu düşündürmektedir.⁴⁶ Kültüre endometrial stromal hücreler yüzeylerinden sürekli olarak ICAM-1 salarlar ve proliferatif fazda sekretuar fazdakinden yüksek bulunmuştur (16.93 ± 2.2 'ye karşı 7.7 ± 1.76 ng/ml).⁴⁷

CEACAM1 (CD66a, C-CAM, BGP) karsinembriyonik antijen ailesinden bir adhezyon molekülüdür ve endometrial ve glandüler hücreleri de içeren epitelyal hücrelerin apikal yüzeylerinde normal olarak eksprese olduğu gösterilmiştir. Gebelik endometriumu epitelyal hücrelerinde maternal-fetal birleşim yerinde, küçük endometrial damarlarda olduğu gibi maternal tarafta CEACAM1 eksprese olur. Fetal tarafta implantasyon bölgesinde CEACAM1 kuvvetli olarak intermediate trofoblastlarda eksprese olur ve trofoblastların endometriumu invazyonu olayına katıldıkları ifade edilmiştir.⁴⁸

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE VE İNTEGRİNLER

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada a4b1 integrinlerin fertil kadınlarda müspet iken, açıklanamayan infertil kadınlarda tespit edilemediği saptanmıştır. Feinberg ve arkadaşları, endometrial α 4 β 1 integrinlerin trofoblastik dokuyu tanıma sürecine katılabileceği ve onkofetal fibronektin için reseptör rolü gösterebileceğini demonstre etmişlerdir.⁴⁹

İntegrinlerin α 4 ve β 3 subünitlerinin uterin reseptivitenin maksimum olduğu dönemde birlikte eksprese oldukları görülmüştür.^{35,42,43,49} Özellikle α 4 β 3 integrinler implantasyon zamanı açık pencere dönemi için çok daha güvenilir bir belirleyicidirler ve bunların ekspresyonları erken gebelik dönemine uzanır.

Sonuç olarak, üreme fizyolojisinde hücre adhezyon moleküllerinin çeşitli aşamalarda rolü olduğu saptanmıştır. Bu kadar geniş kapsamlı rolleri olan hücre adhezyon moleküllerinin biyolojik ve patolojik durumlarda fonksiyonlarının daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspective in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 1987;238:491-7.
2. Hemler ME. VLA proteins in the integrin family: structures, functions, and their role on leukocytes. *Annu Rev Immunol* 1990;8:365-400.
3. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69:11-25.
4. Hogervorst F, Kuikman I, van Kessel AG, Sonnenberg A. Molecular cloning of the human $\alpha 6$ integrin subunit: alternative splicing of $\alpha 6$ mRNA and chromosomal localization of the $\alpha 6$ and $\beta 4$ genes. *Eur J Biochem* 1991;199:425-33
5. Guan JL, Hynes RO. Lymphoid cells recognize an alternatively spliced segment of fibronectin via the integrin receptor $\alpha 4/\beta 1$. *Cell* 1990;60:53-61.
6. Hall DE, Reichardt LF, Crowley E, Holley B, Moezzi H, Sonnenberg A et al. The $\alpha 6/\beta 1$ integrin heterodimers mediate cell attachment to distinct sites on laminin. *J Cell Biol* 1990;10:2175-84.
7. Sonnenberg A. Laminin receptors in integrin family. *Pathol Biol* 1992;40:773-8.
8. Aumailley M, Timpl R, Sonnenberg A. Antibody to integrin $\alpha 6$ subunit specifically inhibits cell-binding to laminin fragment 8. *Exp Cell Res* 1990;188:55-60.
9. Akiyama SK, Olden K, Yamada KM. fibronectin and integrin in invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1995; 14:173-89.
10. Cheresh DA. Structural and biologic properties of integrin-mediated cell adhesion. *Cell* 1992; 12: 217-37.
11. Naot D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997;71:241-319.
12. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251: 1451-5.
13. Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996;77:1605-13.
14. Shapiro L, Fannon AM, Kwong PD, Thompson A, Lehmann MS et al. Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins. *Nature* 1995; 374: 327-37.
15. Wijnhoven BPL, Dinjens WN, Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *British J Surgery*. 2000;87:992-1005.
16. Breckwold M. Expression of Ad4-BP/cytochrome 450 sidechain cleavage enzyme and induction of cell death in long term cultures of human granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 1996;6:391-400.
17. Makrigiannakis A, Coukos G, Blaschuk O, Coutifaris C. Follicular atresia and luteolysis evidence of a role for N-cadherin. *Ann NY Acad Sci*. 2000;900:46-55.
18. Makrigiannakis A, Coukos G, Christofidou-Solomidou M, Gour BJ, Radice GL, Blaschuk O, Coutifaris C. N-cadherin-mediated human granulosa cell adhesion prevents apoptosis: a role in follicular atresia and luteolysis? *Am J Pathol* 1999;154:1391-406.
19. Campbell S, Swann HR, Seif MW, Kimber SJ, Aplin JD. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod* 1995;10:1571-8
20. Sundfeldt K, Piontkewitz Y, Billig H, Hedin L. E-cadherin-catenin complex in the rat ovary: cell-specific expression during folliculogenesis and luteal formation. *Int J Cancer* 1997;74:275-80.
21. Vignani P, Fusi F, Gaffuri B, Bonzi V, Ferrari A, Vignali M. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in ovarian follicles: production by granulosa luteal cells and levels in follicular fluid. *Fertil Steril* 1998;69:774-9.
22. De Felici M, Camaioni A, Russo MA, Siracusa. Selective binding of mouse and human spermatozoa to beads coated with extracellular matrix component. *Mol Reprod Dev* 1990;27:337-43.
23. Glander HJ, Herrmann K, Haustein UF. The equatorial fibronectin band on human spermatozoa: a diagnostic help for male fertility? *Androlog* 1987;19:456-9.
24. Yanagimachi R. Mammalian fertilization. In: Knobil E, Neil J, Ewing LL, Greenwald GS, Market CL, Pfaff DW (eds). *The physiology of reproduction*. Newyork: Raven Press, 1988.
25. Henkel 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.
26. Blobel CP, Wolfsberg TG, Turck CW, Myles DG, White JM. A potential fusion peptide and an integrin ligand domain in a protein active in sperm-egg fusion. *Nature* 1992; 356: 248-52.

27. Almelda EAC, Huovila A-pj, Sutherland AE, Stephens LE, Calorca PG, Shaw LM. Mouse integrin $\alpha 6 \beta 1$ functions as a sperm receptor. *Cell* 1995;81:1095-104.
28. Goodwin LO, Karabinus DS, Pergolizzi RG. Presence of N-cadherin transcripts in mature spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 2000;6:487-97.
29. Rufas O, Fisch B, Ziv S, Shalgi R. Expression of cadherin adhesion molecules on human gametes. *Mol Hum Reprod* 2000;6:163-9.
30. Oehninger S. Molecular basis of human sperm-zona pellucida interaction. *Cells Tissues Organs* 2001;168:58-64.
31. Geng JG, Raub TJ, Baker CA, Sawada GA, Ma L, Elhammer AP. Expression of a P-selectin ligand in zona pellucida of porcine oocytes and P-selectin on acrosomal membrane of porcine sperm cells. Potential implications for their involvement in sperm-egg interactions. *J Cell Biol* 1997;137:743-54.
32. Fusi FM, Montesano M, Bernocchi N, Panzeri C, Ferrara F, Villa A, Bronson RA. P-selectin is expressed on the oolemma of human and hamster oocytes following sperm adhesion and is also detected on the equatorial region of acrosome-reacted human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1996; 2:341-7.
33. Wewer UM, Damjanov A, weiss J, liotta LA, Damjanov I. Mouse endometrial stromal cell produce basement-membran components. *Differentiation* 1986;32:49-58.
34. Tabibzadeh S. Distinct subsets of stromal cells confined to unique microenvironments in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26:5-10.
35. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endocr Rev* 1991;12:272-90.
36. Dawood MY, Lau M, Khan-Dawood FS. E-cadherin and its messenger ribonucleic acid in periimplantation phase human endometrium in normal and clomiphene-treated cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:996-1001.
37. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Alteration of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNA expression in human uterine endometrium during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:187-91.
38. MacCalman CD, Getsios S, Chen GT. Type 2 cadherins in the human endometrium and placenta: their putative roles in human implantation and placentation. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:96-107.
39. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992;90:188-95.
40. Shiokawa S, Yoshimura Y, Nagamatsu S, Sawa H, Hanashi H, Oda T et al. Expression of beta 1 integrins in human endometrial stromal and decidual cell. *Human Reprod* 1996;81:1533-40.
41. Yoshimura Y, Shiokawa S, Nagamatsu S, Hanashi H, Sawa H, Koyama N et al. Effect of beta 1 integrins in the process of implantation. *Horm Res* 1995;44:36-41.
42. Klentzeris LD, Bulmer JN, Trejdosiewicz LK, Morrison L, Cooke ID. Beta1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile woman. *Hum Reprod* 1993;8:1223-30.
43. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowel CW, Sun J. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62:497-506.
44. Hu Aplin JD. Adhesion molecules implantation. *Rev Reprod* 1997;2:84-93.
45. Fukuda MN, Sato T, Nakayama J, Klier G, Mikami M, Aoki D, Nozawa S. Trophinin and tasin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation. *Genes Dev* 1995;9:1199-210.
46. Expression of intercellular adhesion molecules ICAM-1 and ICAM-2 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999;5:64-70.
47. Somigliana E, Vigano P, Gaffuri B, Guarneri D, Busacca M. Human endometrial stromal cells as a source of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules. *Hum Reprod* 1996;11:1190-4.
48. Bamberger AM, Sudahl S, Loning T, Wagener C, Bamberger CM, Drakakis P, Coutifaris C, Makrigiannakis A. The adhesion molecule CEACAM1 (CD66a, C-CAM, BGP) is specifically expressed by the extravillous intermediate trophoblast. *Am J Pathol* 2000;156:1165-70.
49. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537-43.

