

Ankara Tavşanı Derisinde S100 proteini ve Altüniteler S100 α ile S100 β 'nin İmmunohistokimyasal Lokalizasyonu

Feyzullah BEYAZ

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji Embriyoloji ABD, Kayseri

Özet: S100 proteinleri, farklı hedef proteinlerle etkileşime girerek bir çok hücreyel olayda görev alan kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir. Ankara tavşanı derisinde S100 proteini ve bu proteinin altüniteleri olan S100 α ve S100 β 'nin varlığı ve hücreyel lokalizasyonları ile ilgili herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmada materyal olarak on adet sağlıklı, erişkin, beyaz Ankara tavşanından alınan sırt derileri kullanıldı. S100 proteinlerinin lokalizasyonunun belirlenmesi amacıyla strept-ABC immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. İmmunohistokimyasal boyamalarla, Langerhans hücrelerinin, melanositlerin, dermal dendritik hücrelerin, kıl follikülü iç katmanını oluşturan hücrelerin, kıl bulbusundaki bazı hücrelerin ve kan damarlarının S100 β alt ünitesini, dermiste bulunan musculus arrector pili ve çizgili kasların ise S100 α alt ünitesini içerdikleri gözlemlendi. Bununla birlikte, sinir teli demetlerinin her iki molekülü de içerdikleri, keratinositlerin ise içermedikleri dikkati çekti. S100 proteini ve bu proteinin alt ünitesi olan S100 α ile S100 β 'nin Ankara tavşanı derisindeki varlığı ve proteinlerin hücreyel lokalizasyonları ilk kez bu çalışmayla ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ankara tavşanı, deri, immunohistokimya, S100 proteinleri.

Immunohistochemical Localization of S100 Protein and Subunits S100 α and S100 β in the Skin of Angora Rabbit

Summary: S100 proteins are calcium binding proteins, which play significant roles in various cellular activities, via interacting with different target cellular proteins. There is no available information about the localization of S100 proteins in the skin of Angora rabbit. In this study, the skin patterns taken from back region of ten healthy adult white Angora rabbits were used as a material. To determine of the localization of S100 proteins, a strept-ABC immunohistochemical staining procedure was applied. The Langerhans cells, melanocytes, dermal dendritic cells, inner cells of hair follicles, some cells in hair bulby, blood vessels and neural structures contained the subunit S100 β whereas the arrector pili muscle and striated muscle cells in the dermis contained the subunit S100 α . Both molecules were expressed by neural fibers but not the keratinocytes. The authors claim that the presence and cellular localization of S100 protein and its subunits S100 α and S100 β in the skin of Angora rabbit have been firstly elucidated in this study.

Key Words: Angora rabbit, immunohistochemistry, S100 proteins, skin.

Giriş

S100 proteinleri, molekül ağırlıkları 9-13 kiloDalton arasında değişen ve çeşitli dokularda dağılım gösteren asidik tip EF-el yapısına sahip kalsiyum (Ca²⁺) bağlayıcı proteinlerdir (8, 9, 12, 14, 15). Bu proteinler, ilk defa 1965 yılında Moore tarafından sığır beyininden izole edilmiştir (8, 9, 31). Uzun yıllar boyunca sinir sistemine ait moleküller olarak düşünülmüşse de, daha sonra yapılan immunohistokimyasal ve biyokimyasal çalışmalar sonucunda bu proteinlerin deri, testis, böbrek, kalp ve iskelet kaslarında da bulunduğu anlaşılmıştır (6, 10, 13, 23).

S100 proteini, alfa (S100 α) ve beta (S100 β) olmak üzere iki alt ünitenin birleşmesi ile oluşmaktadır. Bu iki alt ünitenin farklı kombinasyonları ile çeşitli hücre tipleri tarafından seçici olarak eksprese edilen dimerik yapıda S100b ($\beta\beta$ homodimeri),

S100ao ($\alpha\alpha$ homodimeri) ve S100a ($\alpha\beta$ heterodimeri) izotipleri meydana gelir (8, 9, 13, 14, 31). Sığır beyininden izole edilen ilk S100 proteini bu üç dimerik yapının bir karışımından ibarettir (9, 12, 15). Bununla birlikte, insanlarda S100 proteinin yirmi beş farklı alt tipinin olduğu belirlenmiştir (20, 29). Memelilerde, S100 β 'nin glia hücrelerinde, Schwann hücrelerinde, melanositlerde, Langerhans hücrelerinde, kondrositlerde, dendritik hücrelerde ve adipositlerde, S100 α 'nın ise iskelet ve kalp kası hücreleri ile böbrek hücrelerinde bol olarak bulunduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur (6, 7, 10, 12, 13). S100 proteinleri, farklı hedef proteinlerle etkileşimlere girerek protein fosforilasyonu, immün yanıt, hücre büyüme ve çoğalması, farklılaşma, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, sekresyon, apoptozis ve Ca²⁺ homeostazisi gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli görevler alırlar (9, 10, 15, 29, 32).

Ankara tavşanı (*Oryctolagus cuniculus*), bilinen en eski tavşan ırkı olup, yününden iplik elde edilen tek tavşan türüdür. Ankara tavşanından elde edilen

yüne "Angora" adı verilmektedir. Angora elyafı, medullalı olduğu için oldukça hafif ve yüksek ısı tutma özelliği olan bir yündür. Günümüzde, Angora saf olarak gerekse diğer liflerle karıştırılarak iplik haline getirilerek iç ve dış giysilerin üretiminde kullanılmaktadır (19).

S100 proteinlerinin lokalizasyonları ile ilgili olarak özellikle insan derisi üzerinde yapılmış olan çok sayıda araştırma bulunmaktadır (3, 4, 6, 11, 18). Buna karşın, hayvan derisi üzerindeki araştırmalar sınırlıdır (1, 24). Çeşitli hücresel fonksiyonlara sahip S100 proteinlerinin, Ankara tavşan derisinde varlığı ve dağılımına dair herhangi bir kaynağa rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, S100 proteini ile alt üniteler S100 β ve S100 α 'nın Ankara tavşanı derisindeki varlığı ve farklı hücre tiplerinde dağılım ve lokalizasyonlarını immunohistokimyasal yöntemle ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada materyal olarak, etik kurul onayı alınmış (ERÜ Veteriner Fakültesi Etik kurulu, 09.04.2003 tarihli, 24 toplantı sayılı, 25 karar nolu araştırma) farklı bir çalışmada kullanılan on adet sağlıklı, erişkin, beyaz Ankara tavşanına ait deri örneği kullanıldı. Tavşanların sırt bölgesi traş edildikten sonra yatay ve dikey doğrultularda 1 cm uzunluğunda deri örnekleri alındı. Alınan deri parçaları, Bouine tespit solüsyonunda 12 saat süreyle tespit edildi. Dokular sırasıyla dereceli alkoller, metil benzoat ve benzol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Parafin bloklardan adhesivli lamlara alınan 5 μ m kalınlığında kesitlere S100 proteinlerinin lokalizasyonunun belirlenmesi amacıyla strept-ABC immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Kesitler, endojen peroksidazın inaktivasyonu amacıyla metanolde hazırlanan % 3'lük hidrojen peroksitte 20 dakika süreyle tutuldu. Antijen retrieval işlemi uygulanmadan %10'luk keçi serumu (Labvision, Ultravision kit, TR-125-HL) ile 5 dakika muamele edildi ve takiben monoklonal mouse anti-S100 (1/200, Thermo Scientific Kat No. MS-296-P, Klon; 4C4.9), monoklonal mouse anti-S100 β (1/400, Sigma, SH-B1) ve monoklonal mouse anti-S100 α (1/400, Sigma, SH-A1) primer antikorları ile oda ısısında 1 saat süreyle inkubasyona bırakıldı. Daha sonra, 20 dakika süreyle biotinli anti-mouse sekonder antikor (Labvision, Ultravision kit, TR-125-HL) ve 20 dakika süreyle avidin-peroksidaz solüsyonları (Labvision, Ultravision kit, TR-125-HL) ile muamele edildi. Antijen-antikor reaksiyonun görüntülenebilmesi için 5-10 dakika süreyle AEC kromojeni (Labvision), ardından da zemin boyaması için 2-3 dakika süreyle

Gill'in hematoksileni uygulandı. Yıkamalar PBS (Phosphate buffer saline, 0.01 M, pH;7.4) ile yapılırken, tüm boyama işlemleri bir nem kamerası (Shandon) içerisinde gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak, S100 proteinleri için tavşanların beyin (S100 ve S100 β) ve kalp (S100 α) kesitleri kullanıldı. Negatif kontrol için primer antikorların yerine non-spesifik immun serum damlatılarak geri kalan boyama işlemlerine devam edildi.

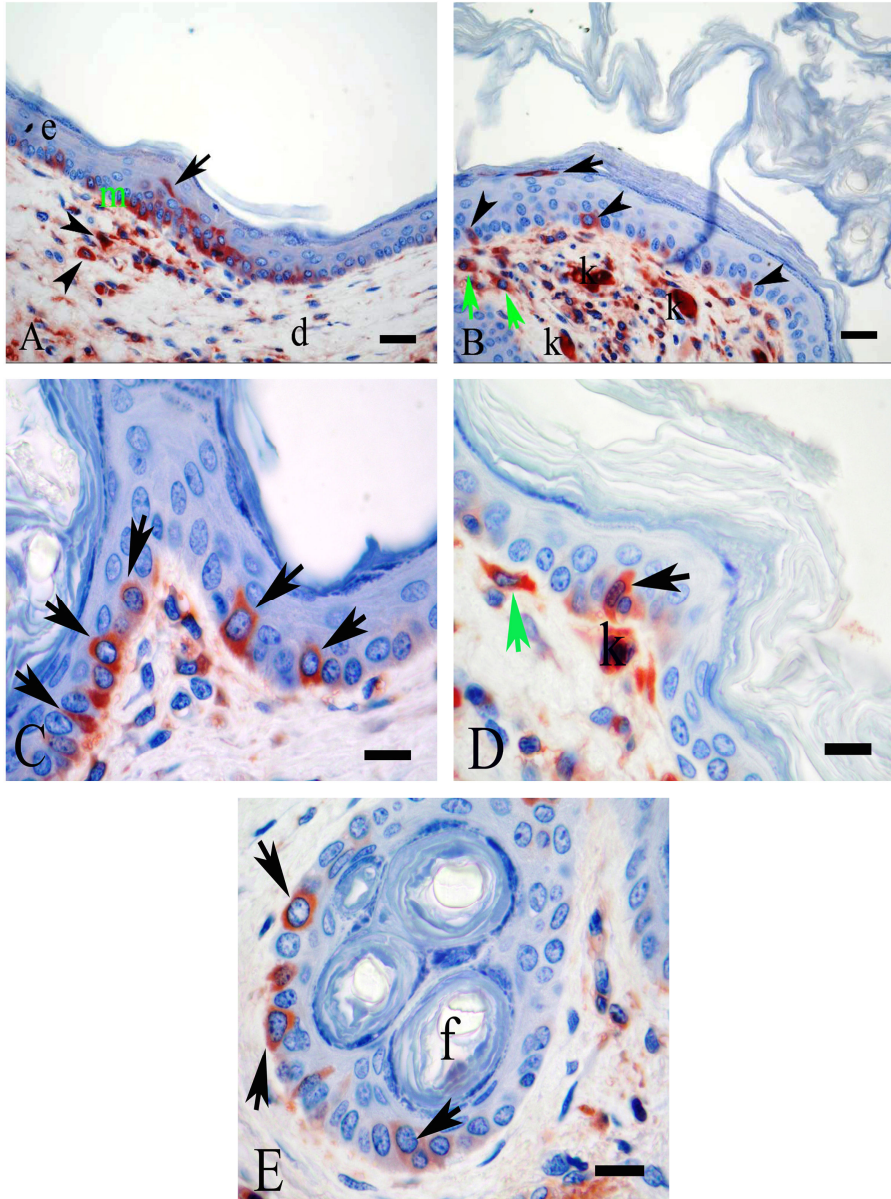
Bulgular

Anti-S100 ve anti-S100 β primer antikorları için yapılan immunohistokimyasal boyamalarda, epiderminin stratum bazale, stratum spinosum ve stratum granulozum katmanlarında immunopozitif hücrelere rastlanıldı (Şekil 1A-E). Stratum bazalede çok az sayıda Langerhans hücresi olduğu bilindiğinden burada gözlenen tüm immunopozitif hücreler melanositler, epiderminin diğer katmanlarında görülen hücreler ise Langerhans hücreleri olarak değerlendirildi. Epiderminin hemen altındaki yüzlek dermiste de immunopozitif hücreler görüldü (Şekil 1A, B ve D). Bu hücrelere dermis içerisinde lenf damarları yakınlarında ve derminin çeşitli bölgelerinde rastlanıldı. Ayrıca, kan damarlarının (Şekil 1B), kıl bulbusundaki bazı hücrelerin (Şekil 2A), kıl folliküllerinin iç hücre katmanındaki hücrelerin (Şekil 2B) ve sinir teli demetlerinin (Şekil 2C) de bu iki primer antikorla pozitif immunreaksiyon verdiği dikkati çekti. İmmunboyanmaların özellikle sitoplazmik olduğu, çekirdekte ise reaksiyonun olmadığı gözlemlendi.

Anti-S100 α primer antikoru için yapılan immunohistokimyasal boyamada, anti-S100 β primer antikor ile pozitif boyanan oluşumların, anti-S100 α primer antikoru ile sinir teli demetleri hariç negatif boyandığı görüldü. Bununla birlikte, muskulus arrektor pili kası ve derminin derinlerinde gözlenen çizgili kaslarda anti-S100 α primer antikoru karşı kuvvetli pozitif immunreaksiyon olduğu halde (Şekil 2D), anti-S100 primer antikoru karşı daha zayıf bir reaksiyonun bulunduğu dikkati çekti. Bununla birlikte, epidermisteki keratinositler her üç primer antikora karşı negatif immunreaksiyon sergiledi.

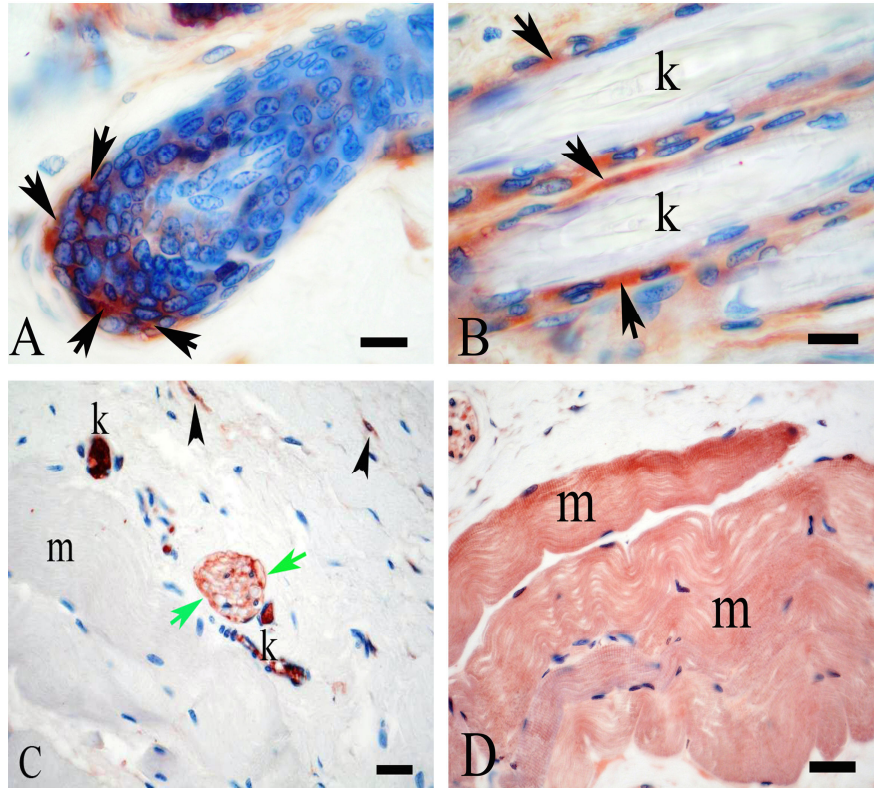
Tartışma ve Sonuç

S100 proteinlerinin insan derisindeki immunohistokimyasal lokalizasyonları ile ilgili olarak çok sayıda araştırma bulunmaktadır (4, 6, 11, 25, 28). Buna karşın, S100 moleküllerinin Ankara tavşanı derisinde bulunduğu dair herhangi bir literatür bilgisi yoktur. Yapılan bu çalışmayla, S100 proteini ve bu



Şekil 1. Epidermis ve dermiste S100 immunreaktivitesi, immunperoksidaz, AEC.

- A)** Anti-S100 immunpozitif melanositler (m), Langerhans hücresi (ok) ve dermal dendritik hücreler (ok başları), e; epidermis, d; dermis, Bar; 25 µm.
- B)** Anti-S100β immunpozitif melanositler (ok başları), Langerhans hücresi (ok) ve dermal dendritik hücreler (yeşil oklar) ve kan damarları (k), Bar; 25 µm.
- C)** Stratum bazale'de anti-S100β immunpozitif melanositler (oklar), Bar; 10 µm.
- D)** Anti-S100β immunpozitif melanosit (ok), dermal dentritik hücre (yeşil ok) ve kan damarı (k), Bar; 10 µm.
- E)** Anti-S100β immunpozitif melanositler (oklar), f; kıl kesitleri, Bar; 10 µm.



Şekil 2. Derinin farklı yapılarında S100 immunreaktivitesi, immunperoksidaz, AEC.

- A)** Kıl bulbusunun dip kısmındaki hücrelerde anti-S100 immunreaktivitesi (oklar), Bar; 10 µm.
B) Kılın (k) iç hücre katmanındaki hücrelerde anti-S100β immunreaktivitesi (oklar), Bar; 10 µm.
C) Dermiste sinir teli enine kesitinde anti-S100β immunreaktivitesi (yeşil oklar) ve immunpozitif dermal hücreler (ok başları) ve kan damarı (k, m; anti-S100β immunnegatif çizgili kas hücreleri, Bar; 10 µm.
D) Dermiste çizgili kas hücrelerinde (m) ve sinir teli enine kesitinde anti-S100α immunreaktivitesi, Bar; 10 µm.

proteinin S100β ve S100α alt tiplerinin Ankara tavşanı derisindeki varlığı gösterilmiş ve hücrel lokalizasyonu ve dağılımı strept-ABC immunohistokimyasal boyama yöntemiyle ortaya konulmuştur.

S100 proteini, S100β ve S100α alt ünitelerin birleşmesi ile oluşur ve bu alt ünitelerin kombinasyonlarıyla S100b (homodimer ββ), S100ao (homodimer αα) ve S100a (heterodimer αβ) olmak üzere 3 farklı dimerik S100 izotip meydana gelir (8, 9, 13, 14, 31). Beyinden izole edilen S100 proteini, S100β alt ünitesini içeren izotiplerin (S100b ve S100a) sadece S100α içeren izotipe (S100ao) göre daha baskın olarak bulunduğu üç dimerik yapının bir karışımıdır (9, 12, 15). Yapılan çalışmada, beyinden izole edilmiş S100 proteinine ve bu proteine dimerik yapı kazandıran S100β ve S100α alt ünitelerine karşı ayrı ayrı hazırlanmış 3 farklı ticari primer antikor kullanılmıştır. Böylece, beyinden izole edilen S100 proteini ve bu mole-

külün beta ile alfa alt gruplarının Ankara tavşanı derisindeki hücrel dağılımları incelenmiştir.

İnsan (6, 7, 13, 17, 18), sığır (24) ve koyun (1) derisi üzerinde yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda Langerhans hücrelerinin, melanositlerin ve dermal dendritik hücrelerin anti-S100 ve anti-S100β primer antikorlarına karşı pozitif, keratinositlerin ise negative immunoreaksiyon gösterdiği bildirilmiştir. Sunulan çalışmada, araştırmacıların sonuçları ile uyumlu olarak epidermiste Langerhans hücreleri ve melanositler, dermiste dermal dendritik hücreler ve sinir teli demetleri bu primer antikorlara karşı immunpozitif reaksiyon gösterdiler. Ayrıca bu antikorlar için kıl foliküllerinin iç hücre katmanlarındaki bazı hücrelerde de immunoreaksiyon belirlendi. Buna karşın, anti-S100α primer antikoru için muskulus arrektor pili kası ve dermiste derinliklerindeki çizgili kaslarda yapılan araştırmalarla (6, 7, 10, 12, 13) uyumlu olarak pozitif, epidermis ve kıl folikülünü oluşturan

hücrelerde ise negatif reaksiyon belirlendi. Sunulan çalışmada, anti-S100 ve anti-S100 β primer antikorumlarına karşı pozitif, anti-S100 α primer antikorumuna karşı ise negatif reaksiyon gösteren Langerhans hücrelerinin, melanositlerin, dermal dentritik hücrelerin, kıl folikül iç katman hücrelerinin, kıl bulbus hücrelerinin ve kan damarlarının S100 proteininin sadece beta alt ünitesini içerdikleri, anti-S100 primer antikoru ile çok zayıf, anti-S100 β primer antikoru ile negatif ve anti-S100 α primer antikoru ile pozitif boyanan musculus arrektor pili ve dermisen derinlerinde gözlenen çizgili kasların ise S100 proteininin ise sadece alfa alt ünitesini, sinir teli demetlerinin ise her iki molekülü de içerdikleri sonucuna varıldı.

Kutanöz dendritik hücreler, epidermal Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler olmak üzere iki tiptir (30). Kemik iliğinden köken alan Langerhans hücreleri, dendritik hücreler olarak da anılan antijen sunan hücre ailesinin önemli bir üyesidir (21, 22). Bunlar, epidermiste yerleşim gösterirler ve dış çevreden epidermis içerisine geçen antijenleri yakalayarak işlerler. Daha sonra dermise geçerek afferent lenf damarlarıyla en yakın lenf düğümlerine giderler ve parakorteks bölgesindeki T lenfositlere yüzeylerindeki MHC-II molekülleri yardımı ile işledikleri antijenleri sunarak bir immun yanıt oluşmasına neden olurlar (16, 26, 27, 30). Dermal dendritik hücrelerin de, dermis içerisindeki T lenfositlere işlenmiş antijenleri sundukları ve immun yanıt oluşmasına katkıda buldukları bilinmektedir (30). Bu özellikleri nedeniyle, Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler, deri ile ilişkili lenfoid dokunun (SALT) en önemli hücreleridir (21, 22, 30). Yapılan çalışmada, epidermis içerisinde tipik lokalizasyonları ile S100 β immunpozitif Langerhans hücreleri ile epidermisen hemen altındaki yüzlek dermis bölgesinde ve dermisen derinlerindeki bazı lenf damarları etrafında S100 β immunpozitif dermal dendritik hücreler gözlemlendi. Bununla birlikte sunulan çalışmada özellikle lenf damarları yakınında gözlenen S100 β pozitif hücrelerin, epidermiste yakalanan antijenleri lenf damarları ile lenf düğümlerine taşımaya çalışan hareket halindeki Langerhans hücreleri olabileceklere düşünüldü.

Melanositler embriyonik dönemde krista nöyralisten köken alan ve epidermisen stratum bazale katmanında yerleşim gösteren hücrelerdir. Deriyi morötesi ışınlardan koruyan melanin pigmentini sentezleyerek dallanan uzantıları yardımıyla bunları epidermisen bazal katman hücrelerine aktarırlar (2). İnsan derisinde melanositlerin Langerhans hücreleri gibi S100 β proteinini içerdikleri daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (4,

5, 6, 7, 11, 18). Bu özellikten yararlanılarak, melanosit kökenli melanoma gibi deri hastalıklarının ayırıcı teşhisi yapılmaktadır (3, 4, 5, 17, 25, 28). Sunulan çalışmada, insan derisi için bildirilenlerle (6, 7, 11, 17) uyumlu olarak, Ankara tavşanı epidermisenin stratum bazale katmanında bulunan melanositlerin anti-S100 ve anti-S100 β primer antikorumları ile kuvvetli pozitif reaksiyon verdiği tespit edildi. Bu sonuç tavşan deri hastalıklarının ayırıcı tanısında anti-S100 ve anti-S100 β antikorumlarının güvenilir bir şekilde kullanılabilirliğini göstermektedir.

S100 proteinlerinin, farklı hedef proteinlerle etkileşimlere girmek suretiyle protein fosforilasyonu, immun yanıt, hücre büyüme farklılaşması, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, sekresyon, apoptozis ve Ca²⁺ homeostazisi gibi çeşitli hücre fonksiyonlarında önemli görevler aldıkları bilinmektedir (10, 15, 23, 29, 31, 32). Bununla birlikte, S100 proteinlerinin melanositler ve Langerhans hücrelerindeki kesin fonksiyonları tam olarak açıklık kazanmamıştır (10, 11, 29). Bu moleküllerin tüm olası fonksiyonları düşünüldüğünde, sunulan çalışmada S100 proteininin Langerhans hücreleri ve dermal dentritik hücrelerde hareketi sağlamak için hücre iskeleti değişikliği ve immun yanıt oluşturma fonksiyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ankara tavşanlarının albino özelliğe olmaları ve epidermisteki melanositlerin melanin üretememesi nedeniyle S100 proteininin bu hücrelerde enzim aktivitesi ve salgılama fonksiyonlarından ziyade hücre morfolojisi ile ilgili olabileceği sanılmaktadır. Bununla birlikte kaliteli ve sürekli kıl üretiminin üst düzeyde olduğu Ankara tavşanı derisinde kıl bulbuslarındaki hücrelerde ve kıl foliküllerini çevreleyen iç katman hücrelerinde belirlenen S100 proteinlerinin özellikle büyüme ve farklılaşma ile ilgili fonksiyonlarla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

İnsan kromozomlarında S100 proteininin klonlanmasından sorumlu yirmi beş farklı gen bulunmuştur (S100A1, S100A2, S100A3, S100A4, S100A5, S100A6, S100A7, S100A7A, S100A7L2, S100A7P1, S100A7P2, S100A8, S100A9, S100A10, S100A11, S100A11P, S100A12, S100A13, S100A14, S100A15, S100A16, S100B, S100P, S100G ve S100Z) (21, 26). Günümüzde bu yirmi beş gen için uygun primer antikorumlar üretilmesi ve bunların araştırmalarda kullanılmasıyla insan dokusu üzerinde S100 proteinleriyle ilgili çalışmalar daha kapsamlı olarak yapılabilmektedir. Bunun sonucunda, S100 protein ailesinden on üç tanesinin (S100A2, S100A3, S100A4, S100A7, S100A8, S100A9, S100A10, S100A12, S100A15, S100B ve S100P) insan derisinde bulunduğu yapı-

lan çalışmalarla ortaya konulmuştur (4, 5, 11, 25). Bununla birlikte, insan için hazırlanmış ticari primer antikorların hayvan derilerine uygulanabilirliği ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Bu çalışmada, S100 proteini ve bunun alt üniteleri S100 β ve S100 α 'nın Ankara tavşanı derisindeki varlığı ve bu moleküllerin hücrel lokalizasyonları immunohistokimyasal yöntemle ortaya konulmuştur. Elde edilen sonuçların, bu konuda daha sonra yapılacak olan histolojik, patolojik ve moleküler çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyim.

Kaynaklar

1. Aisa J, Lahoz M, Serrano P, Perez-Castejon MC, Junquera C, Martinez-Criano MC, Pes N, Vera-Gil A, 2004. S-100 protein immunoreactivity in the upper eyelid of the sheep *Ovis aries*. *J Molecular Histol*, 35: 457-462.
2. Boulais N, Misery L, 2008. The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol*, 18(2): 119-127.
3. Böni R, Heizmann CW, Doguoglu A, Ilg EC, Schafer BW, Dummer R, Burg G, 1997. Ca²⁺-binding proteins S100A6 and S100B in primary cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol*, 24(2): 76-80.
4. Böni R, Burg G, Doguoglu A, Ilg EC, Schafer BW, Müller B, Heizmann CW, 1997. Immunohistochemical localization of the Ca²⁺-binding S100 proteins in normal human skin and melanocytic lesions. *British J Dermatol*, 137(1): 39-43.
5. Broome AM, Ryan D, Eckert RL, 2003. S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. *J Histochem Cytochem*, 51(5): 675-885.
6. Cocchia D, Michetti F, Donato R, 1981. Immunochemical and immuno-cytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. *Nature*, 294: 85-87.
7. Dean NR, Brennan J, Haynes J, Goddard C, Cooter RD, 2002. Immunohistochemical labeling of normal melanocytes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 10(3): 199-204.
8. Donato R 1999. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *BBA*, 1450(3): 191-231.
9. Donato R, 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*, 33(7): 637-668.
10. Donato R, 2003. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech*, 60(6): 540-551.
11. Eckert RL, Broome AM, Ruse M, Robinson L, Ryan D, Lee K, 2004. S100 proteins in the epidermis. *J Invest Dermatol*, 123(1): 23-33.
12. Fano G, Biocca S, Fulle S, Mariggio MA, Belia S, Callisano, P, 1995. The S100: A protein family in search of a function. *Prog Neurobiol*, 46(1): 71-82.
13. Haimato H, Hosoda S, Kato K, 1987. Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest*, 57(5): 489-498.
14. Heizmann CW, Cox J, 1998. A new perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca²⁺, Zn²⁺ and Cu²⁺ binding protein family. *BioMetals*, 11: 383-397.
15. Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW, 2002. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*, 1(7): 1356-1368.
16. Iwasaki A, Kelsall BL, 1999. Mucosal immunity and inflammation I. Mucosal dendritic cells: their specialized role in initiating T cell responses. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 276(5): 1074-1078.
17. Jaunalksne I, Romanova T, Nikiforenko J, Sarkova G, Donina Simona, Nuke I, Engele L, 2005. S100 protein and melanoma. *Acta Med Lituanica*, 12(3): 75-77.
18. Kahn HJ, Baumal R, Marks A, 1984. The value of immunohistochemical studies using antibody to S100 protein in dermatopathology. *Int J Dermatol*, 23(1): 38-44.
19. Leader JD, McGregor BA, Steadman RG, 1998. Properties and performance of goat fibre – A review and interpretation of existing research results. RIRDC (Rural Industries Research and Development Corporation). Publication No. 98/22.
20. Marenholz I, Lovering RC, Heizmann CW, 2006. An update of the S100 nomenclature. *BBA*, 1763(11): 1282-1283.
21. Merad M, Manz MG, Karsunky H, Wagers A, Peters W, Charo I, Weissman IL, Cyster JG, Engleman EG, 2002. Langerhans cells renew

- in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nature immunol*, 3(12): 1135-1141.
22. Misery L, 1998. Langerhans cells in the neuro-immuno-cutaneous system. *J Neuroimmunol*, 89: 83-87.
 23. McNutt NS, 1998. S100 family of multipurpose calcium-binding proteins. *J Cutan Pathol*, 25 (10): 521-529.
 24. Oliveria-Sequeira TCG, Bachi CE, Lello E, 2000. S-100 dendritic cells in normal and dermatobia hominis infested cattle skin. *Braz J Vet Res Anim Sci*, 37(4): 299-303.
 25. Park HM, Min SK, 2003. Expression of S100A2 and S100B proteins in epithelial tumours of the skin. *J Cutan Pathol*, 30(6): 373-378.
 26. Rowden G, Boudreau S, Higley H, 1985. Langerhans cells and extra-epidermal dendritic cells. *Scand J Immunol*, 21: 471-478.
 27. Ruco LP, Uccini S, Baroni CD, 1989. The Langerhans' cells. *Allergy*, 44: 27-30.
 28. Shrestha P, Muramatsu Y, Kudeken W, Mori M, Takai Y, Ilg EC, Schafer BW, Heizmann CW, 1998. Localization of Ca²⁺-binding S100 proteins in epithelial tumours of the skin. *Virchows Arch*, 432(1): 53-59.
 29. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS, 2006. Calcium dependent and – independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J*, 396: 201-214.
 30. Valladeau J, Sealand S, 2005. Cutaneous dendritic cells. *Semin Immunol*, 17(4): 273-283.
 31. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W, 1995. The S100 protein family: History, function and expression. *Brain Res Bull*, 37(4): 417-429.
 32. Zimmer DB, Sadosky PW, Weber DJ, 2003. Molecular mechanism of S100-target protein interactions. *Microsc Res Tech*, 60(6): 552-559.

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Feyzullah BEYAZ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Histoloji Embriyoloji ABD.
Barış Manço Cad. No.1 38090
Kocasinan KAYSERİ
e-mail: fbeyaz@erciyes.edu.tr