

Hücre Adezyon Molekülleri

Erhan ŞENSOY¹, Yasemin ÖZNURLU¹✉

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya

ÖZET: Organizmada hücreler arası uyum, yaşamın devamlılığının temel kuralını oluşturmaktadır. Bu uyum, çeşitli hücre içi ve hücre dışı faktörler yardımıyla gerçekleştirilmektedir. Bu faktörlerin bir grubunu hücre adezyon molekülleri oluşturur. Hücre adezyon molekülleri; integrinler, selektinler, immunoglobulin süper ailesi ve kaderinler olmak üzere 4 grupta toplanır. Prenatal ve postnatal dönemlerde hücrede meydana gelen gelişim aşamaları; hücresel proliferasyon, göç, farklılaşma ve olgunlaşmada görev alırlar. Hücre hareketlerinin organizasyonunda, immun ve inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasında da oldukça önemli rolleri vardır. Bu derlemede adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve bu özelliklere bağlı olarak hücreler arası etkileşimdeki fonksiyonları değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: *Hücre adezyon molekülleri, İmmunglobulin süper ailesi, Integrinler, Kaderinler, Selektinler.*

Cell Adhesion Molecules

SUMMARY: The harmony between the cells in an organism is one of the main principles for their survival. This harmonic position is determined by various intracellular and extracellular factors. The adhesion molecules are categorised into 4 groups as; integrins, selectins, Ig super family and cadherins. They are also effective for carrying out the cell functions in addition to their roles in cellular proliferation, migration, differentiation and maturation at prenatal and postnatal developmental stages. In particular, the organisation of cellular actions and the maintenance of immune and inflammatory responses have very important roles. In the present review; the structure of adhesion molecules and the functions they gain depending on these features are criticised.

Key words: *Cell-adhesion molecules, Immunoglobulin super family, Integrins, Cadherins, Selectins*

GİRİŞ

Biyolojik yapılarda hücre birlikteliğini sağlayan moleküler yapıstırıcılar "Hücre Adezyon Molekülleri (Cell Adesion Molecules; CAM)" olarak adlandırılır. Adezyon molekülleri; hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesinde rol alan membran bağımlı proteinlerdir (Barlow ve Huntley, 2000; Ergüler ve ark., 2002).

Hücre adezyon moleküllerinin en önemli fonksiyonları; hücre-hücre bağlantısı (embriyonal gelişim ve morfogenez), hücre hareketi (lökosit göçü ve immun cevap) ve hücreler arası haberleşme

(sinaptik bağlantı kurulması) şeklinde sıralanabilir. Bu fonksiyonların yanısıra; allerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez, yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı, şok, ateroskleroz, kollajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, tümör büyümesi, metastaz, transplantasyon, rejeksiyon ve diyabetes mellitus gibi birçok olayda da rol oynarlar (Rahman ve Meilsp, 1997; Saygılı ve Gültekin, 1999). Ayrıca; hücrelerin çoğalması ve göçü gibi önemli hareketlerin başlatılması, akciğerlerde doku bütünlüğünün sağlanması, endotel ve epitel hücrelerinin seçici bir bariyer oluşturması da adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleştirilir (Mackay ve Imhof, 1993;

Peach ve ark., 1993; Ergüler ve ark., 2002). Adezyon molekülleri, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre dört gruba ayrılırlar (Kasper ve Rasmussen, 2000; Bauer ve ark., 2001; Ergüler ve ark., 2002).

- 1- İntegrinler
- 2- Selektinler
- 3- İmmunglobulin süper ailesi
- 4- Kaderinler

Tablo 1. Hücre adezyon moleküllerinin sınıflandırılması
Table 1. Classification of Cell Adhesion Molecules

<i>İntegrinler</i>	<i>Selektinler</i>	<i>İmmunglobulin Süper Ailesi</i>		<i>Kaderinler</i>
*β-1 İntegrinler	*L-Selektin	*L1-CAM	*VCAM	*E-Kaderin
*β-2 İntegrinler	*E-Selektin	*NCAM	*PECAM	*P-Kaderin
*β-3 İntegrinler	*P-Selektin	*ICAM	*LFA	*N-Kaderin

L-Selektin: Lökosit- Selektin, E-Selektin: Endotelial -Selektin , P-Selektin: Trombosit –Selektin
L1-CAM: L1₁-Hücre adezyon molekülü, NCAM: Sinirsel hücre adezyon molekülü, ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü, VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü, PECAM: Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü, LFA: Lökosit fonksiyonlu adezyon molekülü
E-Kaderin: Epitelial kaderin, P-Kaderin: Plasental kaderin, N-Kaderin: Nöronal kaderin

1. İntegrinler

İntegrinler bir hücrenin diğer bir hücreye entegre olmasını sağlayan moleküllerdir (Önder ve Nalbantgil, 1997; Saygılı ve Gültekin, 1999). İntegrinler transmembran adezyon molekülleri olup, birbirlerine nonkovalent olarak bağlanan heterodimerik α ve β zincirlerinden oluşmaktadırlar (Sims ve Dustin, 2002; Aytekin ve İkincioguları, 2004). Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özgülüğünün β alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Hemler, 1990; Hogervorst ve ark., 1991; Atabekoğlu ve ark., 2002; Hynes, 1992; Ergüler ve ark., 2002).

İntegrinler hücre matriksine dıştan bağlanan heterofilik transmembran yüzey glikoproteinleri olup; ekstraselüler matriks ile intraselüler matriks arasında entegrasyonu sağlarlar. Ayrıca, hücrelerin ekstraselüler matrikse tutunmasını ve ekstraselüler matriksten hücreye bilgi

akışını sağlarlar (Sims ve Dustin, 2002; Aytekin ve İkincioguları, 2004). Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlayan (Etzioni, 1996; Güç, 2004) integrinler, dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar (Malik ve Lo, 1996; Güç, 2004). Embriyolojik gelişim, homeostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. İntegrinler, bazı büyüme faktörlerinin (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor ve EGF; Epidermal Growth Factor) reseptörüdür. Bu şekilde sinyal iletiminde rol oynarlar. Bu moleküller hücre içi etkilerini protein kinazlar aracılığıyla gerçekleştirirler.

İntegrinler yapılarında buldukları β alt ünitelerine göre; β -1, β -2 ve β -3

integrinler olarak adlandırılırlar (Luscinskas ve Lawler, 1994; Güç, 2004).

1.1. β -1 İntegrinler (*Very late antigen proteins; VLA*)

En geniş grup olup lenfosit yüzeyinde aktivasyonu izleyerek 2 ile 4 hafta gibi geç bir sürede ortaya çıktıklarından, Very Late Activation Antigen (VLA) olarak da bilinirler. Lenfositlerde, renal hücrelerde ve perifer sinirlerde bulunurlar (Schmid-Schonbein, 2006; Terekeci ve ark., 2008). En sık görülen integrinlerdir ve hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanmasıyla ilişkilidirler. Ligandı endotel hücresi üzerinde vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)'dür. İntegrinlerin β -1 ve β -3 alt grupları; fibronektin, kollajen ve laminini kapsayan ekstraselüler komponentler ile gerçekleşen adezyondan sorumludurlar ve yara iyileşmesinde rol oynarlar (Ruoslahti ve Pierschbacher, 1987; Hynes, 1992; Atabekoğlu ve ark., 2002). Hücre-matriks ve hücre-hücre adezyonundaki rollerine ek olarak β -1 integrinler, çeşitli virüslerin (HIV tip-1 gibi) ve bakterilerin memeli hücrelerine girmelerini de kolaylaştırırlar (Terekeci ve ark., 2008).

1.2. β -2 İntegrinler (*Lymphocyte function association; LFA*)

Lökosit adezyonundan ve lökositlerin, endotel veya diğer hücrelere bağlanmasından sorumludurlar. İmmünoglobulin süper ailesinden ICAM (Inter Cellular Adesion Molecule) molekülleri ile birleşebilme özelliğinde olan β -2 integrinler; lökositlerin inflamasyon alanına göçünde, NK (Natural Killer) ve sitotoksik T-lenfositlerin hedef hücreleri öldürmesinde görev alırlar (Horstmann ve ark., 2004; Terekeci ve ark., 2008). β -2 integrinler heterodimerik glikoproteinler olup, sadece lökositlerin yüzeylerinde bulunurlar. Sabit bir β zinciri ve değişken α zincirinden oluşurlar. β -2

subgrupunun çoğunlukla hücre-hücre adezyonuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ruoslahti ve Pierschbacher, 1987; Hynes, 1992; Atabekoğlu ve ark., 2002). β -2 integrinler; tüm lenfositlerden eksprese edilirler. Destek hücrelerinin de endotelial hücrelere daha sıkı bağlanmasını sağlarlar. Bu nedenle de; hücrenel göçte önemli rollere sahiptirler (Bauer ve ark., 2001)

β -2 integrinin; LFA-1 (Lymphocyte Function Associated Molecule-1), Makrofaj antijen-1(Mac-1) ve p-150/95 olarak bilinen üç heterodimeri mevcuttur. LFA-1; lökositlerde bulunur ve lökosit transmigrasyonunda rol oynar. Mac-1; myeloid kökenli hücreler ile granulosit ve nötrofil yüzeyinde bulunur, kemoatraktif maddeler ile aktive olur. P-150/95 ise doku makrofajlarında yüksek oranlarda mevcuttur. LFA grubunun hücrenel eksikliğinde "Lökosit Adezyon Yetmezliği (LAD) sendromu" oluşur. Kontrol edilemeyen ve tekrarlayan infeksiyonlar görülen LAD sendromlu hastalarda lökositlerin endotele yapışmaması nedeniyle periferik kanda lökositoz olmasına karşın, dokulardaki infeksiyon bölgesine lökosit göçü yeteri kadar gerçekleşmemektedir (Huo ve Ley, 2001; Aytekin ve İkinçioğulları, 2004; Terekeci ve ark., 2008).

1.3. β -3 İntegrinler (*Sitoadezinler*)

β -3 integrinlerin glikoprotein 26/3a kompleksi içerenleri, megakaryosit ve trombositlerde; vitronektin reseptörü içerenleri ise mezenşim hücrelerinin çoğunda bulunurlar (Saygılı ve Gültekin, 1999). Bu moleküller trombosit agregasyonunda rol oynar ve genetik eksiklikleri "Glanzman Trombastenisi"ne neden olur. Adezyon moleküllerinin yara yerine yapışmalarına (adezyon) ve kümelenmelerine (agregasyon) olanak sağlayan yüzey reseptörlerinin eksiklikleri Glanzman Trombastenisi olarak tanımlanır (Alon ve

Etzioni 2003; McDowall ve ark., 2003; Aytekin ve İkinciogulları, 2004).

2. Selektinler

Selektinler; endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde bulunan transmembran yapısında yüzey glikoproteinleridir. Ligandları genellikle glikoprotein yapısındadır. Diğer adezyon moleküllerinde protein-protein bağlanması gibi bir gereklilik olmasına karşın, selektinler karbonhidratlara bağlanabilirler. Selektinler, lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda görev alırlar (Ehrhardt ve ark., 2004; Mousa, 2004; Terekeci ve ark., 2008).

Selektinler, lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda, lökositlerin damar endoteline yapışma ve geçiş öncesinde yavaşlayıp, yuvarlanma hareketi yapmalarında görevli moleküllerdir. Yuvarlanmadan sonra ortamda sitokin ve lipid moleküllerinin artması sonucu, aktive olan inflamatuvar hücrenin üzerindeki L-selektinler, bu aktivasyonu takiben dökülür ve bunların yerine daha kuvvetli bağlanmayı sağlayan integrin grubu adezyon molekülleri ortaya çıkar (Murohara ve ark., 1996; Ergüler ve ark., 2002).

Buldukları hücre çeşidine göre; Lökosit (L)-Selektin, Endoteliyal (E)-Selektin ve Trombosit (P)-Selektin olarak isimlendirilirler (Saygılı ve Gültekin, 1999; Terekeci ve ark., 2008).

2.1. L-selektinler (CD62L): (Leukocyte endothelial cell adesion molecule-1; LECAM-1)

Bu ailenin ilk tanımlanmış üyesidir. Lökositlerde yapısal olarak bulunur ve endotel hücresindeki ligandı ile etkileşir. En küçük selektin molekülüdür. L-selektin; kemik iliğinden, protimosit, doğal T ve B hücreleri, bellek hücrelerinin bir alt grubu, monosit ve granülositler üzerinde yapısal

olarak eksprese edilir (Ehrhardt ve ark., 2004). Nötrofillerin inflamasyon bölgesine toplanması için gerekli yuvarlanma safhasından sorumludur. L-selektinin diğer selektinlerden farkı, hücre aktive olduktan sonra diğer selektinlerden daha hızlı bir şekilde hücre membranında yer almasıdır (Rudloff ve Kunz, 1995; Brand ve ark., 1997; Saygılı ve Gültekin, 1999).

2.2. E-selektinler (CD62E): (Endothelial leukocyte adesion molecule-1; ELAM-1)

Endotel hücre yüzeylerinde; endotoksin, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ya da İnterlökin-1 uyarısı sonucu eksprese edilirler. Lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlarlar (Fassbender ve ark., 1995; Somay ve ark., 2007). P-selektinle birlikte nötrofil adezyonunda ve lökosit göçünde görev yaparlar. E-selektin sadece endotel hücrelerinden salınıp, monosit ve granülositlerin adezyonunu kolaylaştırır (Gearing ve Newman, 1993; Erdem ve Alper, 1997).

2.3. P-selektinler (CD62P): (Granule membrane protein-140; GMP-140/Platelet activation dependent granule to external membrane; PADGEM)

P-Selektinler, trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar ve E-selektinlerle birlikte lökositlerin endotel üzerine gevşek olarak tutunmalarını sağlarlar (Haznedaroğlu ve Benekli, 1998; Saygılı ve Gültekin, 1999). P-Selektinler en büyük selektin molekülüdür. Nötrofiller, monositler, T bellek hücrelerinin bir alt grubu, akciğer, meme ve kolon kaynaklı çeşitli karsinomlar P-selektin bağlayan ligandları eksprese eder. P-Selektin ekspresyonu, trombin ve histaminle uyarılarak çok hızlı bir şekilde belirir (Erdem ve Alper, 1997). Bu gruptaki selektinler; trombin, histamin ve

kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılabilir. Ancak endotel hücrelerine özgün Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan α granüllerinde P-selektinler hazır olarak da buldukları için; α granüllerin membrana füzyonu ile P-selektinler çok hızlı olarak eksprese olabirler (Frenette ve ark., 1996; Kansas, 1996; Jung ve Ley, 1999; Güç, 2004).

Her üç grup selektin de, lökositlerin endotele yapışarak yuvarlanmasında rol alır. Her selektin yuvarlanmaya farklı hız karakterlerinde aracılık eder. L-selektin akım halindeki hücrelerin yakalanmasında en etkili rolü oynarken, E-selektinin durağan yuvarlanmada etkili olduğu, P-selektinin ise her ikisini de başlatıp yuvarlanmayı devam ettirebildiği gösterilmiştir (Jung ve Ley, 1999; Güç, 2004). Bu genlerin fonksiyonları farelerde analiz edilerek belirlenmiştir. L-selektin eksikliğinde lenfositlerin lenf nodüllerine yerleşimi ortadan kalkmakta, P-selektin eksikliğinde lökositler normal kan damarları üzerinde yuvarlanma yeteneğini yitirirken, inflamasyon alanında yuvarlanmaktadır. E-selektinden eksikliğinde ise benzer anormalliklerin saptandığı bildirilmektedir (Frenette ve ark., 1996; Güç, 2004).

3. İmmunglobulin Süper Ailesi

Yapısal olarak immunglobulinlere (Ig) benzediği için bu isim verilmiştir. Bu aile molekül çeşitliliği bakımından oldukça zengindir. Homofilik ve heterofilik etkileşimleri vardır. Disülfit bağları ile birbirlerine bağlanırlar. Yapısal olarak bir transmembran kısım ile sitoplazmik kuyruktan meydana gelir. Ig süper ailesi; nöral spesifik ve sistemik olmak üzere 2 grup altında toplanmaktadır (Freemont, 1995; Ergüler ve ark., 2002). Ig süper ailesinin üyeleri; morfojen, inflamasyon,

hemostaz ve immünite sırasında hücrelerin tanınması olaylarında önemli rol oynarlar. Ig üyeleri paraziter veya viral proteinler için bir reseptör olarak da hizmet eder (Behar ve ark., 1996; Terekeci ve ark., 2008).

İmmunglobulin süper ailesinin üyeleri buldukları hücre çeşidine göre; L₁-hücre adezyon molekülü, sinirsel hücre adezyon molekülü, hücreler arası adezyon molekülü, vasküler hücre adezyon molekülü, trombosit endotelial hücre adezyon molekülü ve lökosit fonksiyonu adezyon molekülü olmak üzere altı grupta incelenir (Deeths ve Mescher, 1999; Abbas ve Lichtman, 2003; Güç, 2004).

3.1. L₁-Hücre adezyon molekülü (L₁-Cell adesion molecule; L₁-CAM)

Birçok hayvanın sinir sisteminin gelişim sürecinde gözlemlenen L₁ ailesi, 200–220 kDa ağırlığında olan membran glikoproteindir. Nöronal hücre göçü, akson büyümesi, öğrenme ve hafızanın oluşumuyla ilgili nöral işlemlerde önemli rol oynamaktadır (Demyanenko ve ark., 19; Balaian ve Moehler, 2000; Oleszewski ve Gutwein, 2000; Ergüler ve ark., 2002 (Demyanenko ve ark., 1999; Ergüler ve ark., 2002). L₁ adezyon molekülü; bağırsak ve ürogenital bölgenin epitel hücrelerinde görülmesine rağmen, en yoğun eksprese edildiği yer merkezi ve periferik sinir sistemidir (Fukuda ve ark., 1997; Ergüler ve ark., 2002).

3.2. Sinirsel hücre adezyon molekülü (Neural cell adesion molecule; NCAM, CD56)

Nöral dokularda ve kas hücrelerinde bulunan sinirsel hücre adezyon molekülü; sinir sisteminde sentezlenir, sinir sisteminin gelişiminde, yenilenmesinde, hafıza ve öğrenmeyle ilgili olaylarda anahtar rol oynar (Crossin ve Krushel, 2000; Kasper ve Rasmussen, 2000; Ergüler ve ark., 2002).

Bununla birlikte; embriyogenezde normal doku gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontak inhibisyonuna katılırlar (Güç, 2004). Ayrıca, homofilik ilişkiler aracılığıyla adezyon ve hücre-hücre tanınmasında aracılık ederler. Hücreye yapışmada hem homofilik hem de heterofilik etki gösteren membran glikoproteinleridir (Wiley ve Sons, 1996).

NCAM'ın miktarı ve yayılım özelliklerinin hücre göçü, sinaps oluşumu ve hafıza ile ilgili bazı oluşumlarda meydana gelebilecek aksaklıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Hoffman ve ark., 2001; Ergüler ve ark., 2002). NCAM molekülü hücre adezyonu ve sinyal taşınmasına yardımcı olarak gelişen sinir sisteminde nörit büyümesi, demetlenme ve hedefin tanınmasında önemli rol oynamaktadır (Ronn ve Berezin, 2000; Ergüler ve ark., 2002). Merkezi sinir sistemi gelişirken, elektriksel aktiviteler ve miyelinizasyonun düzenlenmesinde adezyon molekülleri önemli rol oynamaktadırlar. Gelişen merkezi sinir sisteminde, büyüyen tüm lif yollarında bol miktarda NCAM bulunduğu belirtilmiştir (Lubetzki ve Charles, 2000; Ergüler ve ark., 2002) Bu anlamda NCAM, akson-glia hücre ilişkilerini düzenleyen önemli bir molekül olarak tanımlanabilir (Cremer ve Chazal, 2000; Ergüler ve ark., 2002).

3.3. Hücreler arası adezyon molekülü (Inter cellular adesion molecule; ICAM)

Hücreler arası adezyon molekülleri; endotelyal hücrelerden, mononükleer hücrelerden ve granülositlerden salınır. Lökositlerin yapışmasında, migrasyonunda, immün ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda önemli role sahiptir. Yapı ve görevleri bakımından üç alt grupta değerlendirilirler (Shyu ve ark., 1997; Somay ve ark., 2007).

3.3.1. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (Inter cellular adesion molecule-1; ICAM-1, CD54)

Bilinen en önemli adezyon molekülleri arasında yer alan ICAM-1'in bir N terminal ucu bir de C terminal ucu bulunmaktadır. İlk olarak Seth ve arkadaşları tarafından 1991 yılında, serumda immunoblotting yöntemiyle gösterilmiştir (Ergüler ve ark., 2002). Damar endotel hücreleri ve lökositler tarafından eksprese edilir (Tanaka ve ark., 2001; Ergüler ve ark., 2002). ICAM-1 düzeyleri inflamasyon, infeksiyon, kanser, HIV infeksiyonu ve pek çok tümörün karaciğer metastazında artar. ICAM-1 adezyon molekülü olmanın yanı sıra; antijen presentasyonu, T-hücre stimülasyonu ve T-hücre sitotoksitesinde rol alır (Erdem ve Alper, 1997).

ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T-lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidirler (Crockard ve Boylan, 1998). ICAM-1, malarya etkeni olan *Plasmodium falciparum* ve soğuk algınlığının önemli nedeni olan rinovirüsler için reseptör görevi üstlenmiştir (Deeths ve Mescher, 1999). Enflamasyonun erken evresinde önemli immünolojik parametrelerden biri olan ICAM-1, sepsisin erken tanısında önemli bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır (Deveci ve ark., 2002).

3.3.2. Hücreler arası adezyon molekülü-2 (Inter cellular adesion molecule-2; ICAM-2, CD102)

55-65 kDa büyüklüğünde ve 2 adet Ig benzeri domain içeren olan ICAM-2, ligand olarak CD11a/CD18'e bağlanmaktadır. ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır. Monositlerde ve lenfositlerde bulunan bu molekülün inflamasyondaki fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir (Horstmann ve ark., 2004; Brevetti ve ark., 2006; Terekeci ve ark., 2008).

3.3.3. Hücreler arası adezyon molekülü-3 (*Inter cellular adesion molecule-3; ICAM-3,CD2*)

120–160 kDa büyüklüğünde ve 5 adet Ig benzeri domain içeren ICAM-3; T-hücrelerinin antijen sunan hücrelere bağlanmasını (CD11a/CD18) sağlar. ICAM-1 ile %48 oranında benzerlik gösterir. İmmun yanıtın başlangıcında rol aldığı düşünülmektedir (Erdem ve Alper, 1997). Lökosit infiltrasyonunda görev almaz, yalnız aktif olmayan lökositler üzerinde bulunur (Malik ve Lo, 1996; Güç, 2004).

3.4. Vasküler hücre adezyon molekülü (*Vascular cell adesion molecule; VCAM*)

VCAM; aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritlerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. T-lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonu ile görevlidir (Akoğlu, 1996; Foster, 1996; Ergüler ve ark., 2002).

3.5. Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (*Platelet endothelial cell adesion molecule; PECAM, endoCAM, CD31*)

130 kDa ağırlığındaki molekül 711 aminoasit uzunluğundadır (Newman ve ark., 1990; Ergüler ve ark., 2002). Altı adet Ig benzeri domain içerir. Polimorfonükleer hücreler, monosit, trombosit, nötrofil, ve endotel hücresi üzerinden eksprese olur (Murohara ve ark., 1996; Ergüler ve ark., 2002). Özellikle endotel hücreleri üzerinde bulunan hücre-hücre adezyon molekülüdür. PECAM in-vivo şartlarda lökositlerin endotelden transmigrasyonunu sağlar (Behar ve ark., 1996; Terekeci ve ark., 2008). İnflamasyon, integrin aktivasyonu, transendotelial nötrofil, monosit, ve T-hücre göçüne aracılık ederler (Güç, 2004).

3.6. Lökosit fonksiyonlu adezyon molekülü (*LFA*)

Yaklaşık 50 kDa ağırlığında olup, 2 adet Ig benzeri domain içerir. Lökosit, eritrosit, endotel, epitelyal hücreler ve fibroblastlar üzerinden eksprese olurlar. Üç alt gruptan oluşurlar (Etzioni, 1996; Ilan ve Madri, 2003; Aytekin ve İkinciogulları, 2004).

3.6.1. Lökosit fonksiyonlu adezyon molekülü-1 (*LFA-1*)

Adezyona bağlı lenfosit fonksiyonları için gerekli moleküldür. Antijenler yardımıyla T-hücre uyarılması, sitotoksik T-hücre fonksiyonu ve lenfositin endotele tutunması için gereklidir (Roos ve Law, 2001; Bazzoni, 2003; Aytekin ve İkinciogulları, 2004).

3.6.2. Lökosit fonksiyonlu adezyon molekülü-2 (*LFA-2; Cluster of differentiation-2, CD2*)

LFA-3'e bağlanarak T-hücresinin hedef hücreye adezyonu, T-hücrelerin aktivasyonuna katılırlar (Güç, 2004). LFA-2, tüm lenfositlerde, NK (natrual killer) hücrelerinde ve timositlerde bulunur (Horstmann ve ark., 2004).

3.6.3. Lökosit fonksiyonlu adezyon molekülü-3 (*LFA-3; Cluster of differentiation-3, CD58*)

İki adet Ig benzeri domain içerir. LFA-2'ye bağlanarak; T-hücresinin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, eritrositler ile adezyonuna (rozet oluşumu) aracılık ederler (Feldmann, 1996; Güç, 2004).

4. Kaderinler

Moleküler ağırlıkları 120.000–140.000 kDa arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{+2} 'a bağımlı, genellikle 110

aminoasitten oluşan transmembran glikoproteinleridir (Behrens, 1994). Yapılarında buldukları Ca^{+2} dan dolayı bu adı alırlar. Hem adezyon bölgesi, hem de Ca^{+2} bağlayıcı bölge içerirler (Takeichi, 1990). Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için kaderinler gereklidir. Kaderinler, morfogenez ve farklılaşmayı hızlandıran moleküllerdir. Embriyo henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücresel bütünlüğün sağlanması özellikle E-kaderin tarafından gerçekleştirilir (Crockard ve Boylan, 1998; Ergüler ve ark., 2002).

Kaderin yapısı, N ve C terminali içeren iki bölgeden oluşur. Ancak C terminalinin bulunduğu bölgesi; diğer adezyon moleküllerinden farklı olarak kateninlerle ilişkisini sağlayacak şekilde özelleşmiştir (Wilson, 1996; Ergüler ve ark., 2002). Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar α , β ve γ katenindir (Kemler, 1992; Güç, 2004). E-kaderinin sitoplazmik uzantılarına direk olarak bağlanırken; α katenin bu moleküllerle hücre iskeletindeki aktin mikrofilamentleri arasındaki bağlantıyı sağlar (Wijnhoven ve ark., 2000; Atabekoğlu ve ark., 2002). Kaderinler, homofiliktir yani hem reseptör, hem de ligand görevi görürler (Nagafuchi ve ark., 1987).

Hücrelerin birbirlerine bağlandıkları noktalarda yoğun şekilde bulunan kaderinler, görevlerini yerine getirebilmek için sitoplazmik proteinlerle (örneğin aktin) ilişki halinde olmalıdırlar. Kaderin ekspresyonu hücre differansiyasyonu ile dinamik bir şekilde değişir (Takeichi, 1991; Pilewski ve Albelda, 1993; Erdem ve Alper, 1997). Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur. Kaderinlerin hücre

yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır (Lee, 1996).

Kaderinler üzerinde buldukları dokulara göre 3 gruba ayrılırlar (Alattia ve ark., 2002).

4.1. E-kaderinler (Epitelial, Uvomorulin)

Epitel hücreleri başta olmak üzere ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epitelial hücrelerden ekspres edilir. E-kaderin; embriyonun preimplantasyonu döneminde morula ve blastosist ile hücre-hücre bağlanma bölgelerinde yoğun olarak izlenir. Epitel bütünlüğünü sağlayan interselüler bir yapıştırıcı olarak işlev görür (Takeichi, 1991; Nathke ve ark., 1994; Saygılı ve Gültekin, 1999; Ergüler ve ark., 2002).

4.2. P-kaderinler (Placental)

Embriyogenezde görev alan P-kaderinler, embriyonik dokulardan, plasenta ve epitelden, belirli dönemlerde trofoblast, kalp, akciğer ve sindirim kanalı hücrelerinden salındığı bildirilmiştir. (Rahman ve Meilsp, 1997; Aydınтуğ, 1998; Saygılı ve Gültekin, 1999).

4.3. N-kaderinler (Nöronal)

Nöral dokulardan, akciğerden, kas hücrelerinden, merkezi sinir sisteminden, lens, iskelet ve kalp kasından ekspres olurlar (Saygılı ve Gültekin, 1999). N-kaderinler; nöronların gelişimi, sağ-sol asimetrisinin kurulması ile adezyon ve sinyal mekanizmalarında önemli rol oynarlar (Vieren ve ark., 1995; Pathre ve ark., 2001).

Sonuç olarak; adezyon molekülleri organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için

gerekli mekanizmaların çalışmasında, hücre-hücre davranışlarının belirlenmesinde, dolayısıyla fonksiyonlarını yerine getirebilmesinde oldukça önemli görevler yüklenmektedirler. Bu moleküllerin ekspresyonlarında ortaya çıkan anormallikler organizmada birçok olumsuz durumun meydana gelmesine neden olur. Özellikle hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matris etkileşimine bağlı mekanizmalarda aksamalar meydana getirdiğinden, doku ve dolayısıyla organ fonksiyonları etkilenmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbas AK., Lichtman AH., (eds). 2003. Maturation, activation and regulation of lymphocytes. In Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. London: WB Saunder Company, 127-241.
- Akoğlu E. 1996. Glomerulo nefritlerde T hücrelerinin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin rolü. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3, 92-96.
- Alattia JR., Tong KI., Takeichi M., Ikura M. 2002. Cadherins. Methods Mol. Biol., 172, 199-210.
- Alon R., Etzioni A. 2003. LAD-III, a novel group of leukocyte integrin activation deficiencies. Trends Immunol., 24, 561-566.
- Atabekoğlu CS., Engin Y., Üstün Y., Aytaç R. 2002. Üreme fizyolojisi ve adhezyon molekülleri. A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, 55, 85-92.
- Aydınтуğ O. 1998. Hücre adezyon molekülleri. Güncel Gastroenteroloji, 2, 11, 128-134.
- Aytekin C., İkinçioğulları A. 2004. Lökosit adezyonu ve lökosit adezyon defekti sendromları. Astım Allerji İmmunoloji, 2, 157-166.
- Balaian LB., Moehler T. 2000. The human neural cell adhesion molecule L1 functions as a costimulatory molecule in T-cell activation. Eur. J. Immunol., 30, 938-943.
- Barlow JZ., Huntley GW. 2000. Developmentally regulated expression of Thy-1 in structures of mouse sensory-motor system. J. Comp. Neurol., 421, 215-233.
- Bauer EM., Perks P., Lightman SL., Shanks N. 2001. Are adhesion molecules involved in stress induced changes in lymphocyte distribution? Life Sci., 69, 1167-1179.
- Bazzoni G. 2003. The JAM family of junctional adhesion molecules. Curr. Opin. Cell Biol., 15, 525-530.
- Behar E., Chao NJ., Hirake DD. 1996. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft versus host disease. N. Engl. J. Med., 334, 286-291.
- Behrens J. 1994. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. Acta. Anat., 149, 165-169.
- Brand M., Derner G., Boeke K. 1997. Anti-rejection prophylaxis by blocking selectin dependent cell adhesion after rat allogeneic and xenogeneic transplantation. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 12, 781-786.
- Brevetti G., Schiano V., Chiariello M. 2006. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. Vasc. Med., 11, 39-47.
- Cremer H., Chazal G. 2000. PSA-NCAM an important regulator of hippocampal plasticity. Int. J. Dev. Neurosci., 18, 213-220.
- Crockard AD., Boylan MT. 1998. Corticosteroids effects on neutrophil adhesion molecules. Int. J. Clin. Lab. Res., 28, 110-115.
- Crossin KL., Krushel AL. 2000. Cellular signaling by neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. Dev. Dyn., 218, 260-279.
- Deeths MJ., Mescher MF. 1999. ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD8+T cells while CD4+T cells are poorly costimulated by ICAM 1. Eur. J. Immunol., 29, 45-53.
- Demyanenko G., Tsai AY., Maness PF. 1999. Abnormalities in neuronal process extension, hippocampal development and the ventricular system of knockout mice. J. Neurosci., 19, 4907-4920.

- Deveci U., Ayaz S., Ayaz A., Eevli M. 2002. Sepsisli çocuklarda serum interselüler adezyon molekülü-1 düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 45, 162–168.
- Ehrhardt C., Kneuer C., Bakowsky U. 2004. Selectins-an emerging target for drug deliver. *Pharmacol. Res.*, 56, 527–549.
- Erdem F. and Alper D. 1997. Adhezyon molekülleri. *T. Klin. J. Med. Sci.*, 17, 75–77.
- Ergüler G., Demir N., Demir R. 2002. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları., *T. Klin. J. Med. Sci.*, 22, 313–327.
- Etzioni A. 1996. Adhesion molecules their role in health and disease. *Ped. Res.*, 39, 191–198.
- Fassbender K., Mossner R., Motsch L. 1995. Circulating selectin and immunoglobulin type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 26, 1361–1364.
- Feldmann M. 1996. Intercellular adhesion molecules. Eds; Roitt I., Brastaffl J., Male D. *Immunology*, Barcelona.
- Foster CA. 1996. VCAM–1/4 Integrin adhesion pathway: Therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 98, 270–277.
- Freemont AJ. 1995. The significance of adhesion molecules in diagnostic histopathology. *Current. Diagn. Path.*, 2, 101–110.
- Frenette PS., Denisa D., Wagner DD. 1996. Adhesion molecules-part II. *N. Engl. J. Med.*, 335, 43–45.
- Fukuda T., Kawano H., Ohyama K., Li HP., Takeda Y., Oohira A., Kawamura K. 1997. Immunohistochemical localization of neuroCAM and L1 in the formation of thalamocortical pathway of developing rats. *J. Comp. Neurol.*, 382, 141–152.
- Gearing AJH., Newman W. 1993. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol. Today*, 14, 506–512.
- Güç D. 2004. Adezyon molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji*, 2, 95–102.
- Haznedaroğlu IC., Benekli M. 1998. Adezyon molekülleri. *Turkish J. Hematol. and Oncology*, 4, 252–254.
- Hemler ME. 1990. VLA proteins in the integrin family: Structures, functions, and their role on leukocytes. *Annu. Rev. Immunol.*, 8, 365–400.
- Hoffman KB., Murray BA., Lynch G., Munirathinam S., Bahr BA. 2001. Delayed and isoform specific effect of NMDA exposure on neural cell adhesion molecules in hippocampus. *Neuroscience Res.*, 39, 167–173.
- Hogervorst F., Kuikman I., Kesel AG., Sonenberg A. 1991. 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.*, 199, 425–433.
- Horstmann LL., Jimenez JJ., Ahn YS. 2004. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front. Biosci.*, 9, 1118–1135.
- Huo Y., Ley K. 2001. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta. Physiol. Scand.*, 173, 35–43.
- Hynes RO. 1992. Integrins versatility modulation and signalling in cell adhesion. *Cell*, 69, 11–25.
- Ilan N., Madri JA. 2003. PECAM–1: Old friend new partners. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 15, 515–524.
- Jung U., Ley K. 1999. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J. Immunol.*, 162, 6755–6762.
- Kansas GS. 1996. Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. *Blood*, 88, 3259–3287.
- Kasper C., Rasmussen H. 2000. Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nat. Struct. Biol.*, 7, 389–393.
- Kemler R. 1992. Classical cadherins. *Stem Cell. Biol.*, 3, 149–155.
- Lee SW. 1996. H-cadherin a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer. *Nature Med.*, 2, 776–782.
- Lubetzki C., Charles P. 2000. Pivotal role of axonal adhesion molecules in central nervous system myelination. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 34, 41–44.

- Luscinskas FW., Lawler J. 1994. Integrins as dynamic regulators of vascular function. *Faseb. J.*, 8, 929-938.
- Mackay CR., Imhof BA. 1993. Cell adhesion in the immune system. *Immunol. Today*, 14, 99-102.
- Malik AB., Lo SK. 1996. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol. Res.*, 48, 213-229.
- McDowall A., Inwald D., Leitinger B. 2003. A novel form of integrin dysfunction involving $\beta 1$, $\beta 2$, and $\beta 3$ integrins. *J. Clin. Invest.*, 111, 51-60.
- Mousa SA. 2004. Cell adhesion molecules: Potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods. Mol. Med.*, 93, 157-174.
- Murohara T., Delyani JA., Albelda SM., Lefler AM. 1996. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats. *J. Immunol.*, 156, 3550-3557.
- Nagafuchi A., Shirayoshi Y., Okazaki K. 1987. Transformation of cell adhesion properties by exogeneously introduced E-cadherin cDNA. *Nature*, 329, 341-343.
- Nathke IS., Hinck L., Swedlow JR., Rapkoff J., Nelson WJ. 1994. Defining interactions and distributions of cadherin and catenin complexes in polarized epithelial cells. *J. Cell Biol.*, 125, 1341-1352.
- Newman PJ., Berndt MC., Gorski J. 1990. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. *Science*, 247, 1219-1222.
- Oleszewski M. and Gutwein P. 2000. Characterization of the L1-neurocan binding site implications for L1-L1 homophilic binding. *J. Biol. Chem.*, 275, 34478-34485.
- Önder MR., Nalbantgil I. 1997. Hücre adezyon molekülleri endotel ve fonksiyonları. Bristol-Myers Squibb.
- Pathre P., Arregui C., Wampler T., Kue I., Leung TC., Lilien J., Balsamo J. 2001. PTP1B regulates neurite extension mediated by cell-cell and cell-matrix adhesion molecules. *J. Neurosci. Res.*, 15, 143-150.
- Peach RJ., Hollenbaugh D., Stamenkovic I., Aruffo A. 1993. Identification of hyaluronic acid binding sites in the extracellular domain of CD44. *J. Cell Biol.*, 122, 257-264.
- Pilewski H., Albelda SM. 1993. Adhesion molecules in the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148, 31-37.
- Rahman J., Meilsp J. 1997. Dynamic exercise leads an to increase in circulating ICAM-1 further evidence per adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain Benav. Immun.*, 11, 343-351.
- Ronn LC., Berezin V. 2000. The neural cell adhesion molecule in synaptic plasticity and ageing. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 18, 193-199.
- Roos D., Law SKA. 2001. Hematologically important mutations leukocyte adhesion deficiency. *Blood Cells Mol. Dis.*, 27, 1000-1004.
- Rudloff S., Kunz C. 1995. Variations of intercellular adhesion molecules. *Eur. J. Med. Res.*, 1, 171-172.
- Ruoslahti E., Pierschbacher MD. 1987. New perspective in cell adhesion: RGD and integrins. *Science*, 238, 491-497.
- Saygılı Ö., Gültekin F. 1999. Hücre adezyon molekülleri. *T. Klin. Tıp. Bil.*, 19, 362-365.
- Schmid-Schonbein GW. 2006. Analysis of inflammation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 8, 93-131.
- Shyu KG., Chang H., Lin CC. 1997. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with ischemic stroke. *J. Neurol.*, 244, 90-93.
- Sims TN., Dustin ML. 2002. The immunological synapse: Integrins take the stage. *Immunol. Rev.*, 186, 100-117.
- Somay G., Bulkan M., Mısırlı H. 2007. Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs Crp'nin serum seviyeleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*, 13, 41-49.
- Takeichi M. 1990. Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Ann. Rev. Biochem.*, 59, 237-252.

- Takeichi M. 1991. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science*, 251, 1451–1455.
- Tanaka S., Sakata Y., Morimoto K., Tambe Y., Watanabe Y., Honda G., Tabata M., Oshima T., Masuda T., Umezawa T., Shimada M., Nagakura N., Kamisako W., Kashiwadw Y., Ikeshiro Y. 2001. Influence of naturel and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules ICAM–1 and VCAM–1. *Planta Med.*, 67–69.
- Terekeci H., Şahan B., Top C. 2008. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med.*, 10, 1–7.
- Vieren M., Le Trong H., Wood CL., Moore PF., St John T., Staunton DE., Gallatin WM. 1995. A novel leukointegrin alpha-beta 2, binds preferentially to ICAM–3. *Immunity*, 3, 683–690.
- Wijnhoven BPL., Dinjens WN., Pignatelli M. 2000. E-cadherin/catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br. J. Surg.*, 87, 992–1005.
- Wiley J., Sons K. 1996. *Cell and molecular biology*. Gerald Corp., Canada.
- Wilson GA. 1996. *Cell adhesion molecules fundamental facts*. R&D Systems.

✉ **Yazışma Adresi**

Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÖZNURLU
Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Kampüs/KONYA, 42031
Tel: 0 332 2233571, Fax: 0 332 2410063
E-posta: yasmin_ozkan@hotmail.com