

HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ: NEKTİN Cell Adhesion Molecule: Nectin

Derya AKKUŞ¹, Mehmet Fatih SÖNMEZ²

Özet: Adezyon molekülleri, birbirleriyle veya ekstraselüler sıvıdaki moleküllerle etkileşim gösteren, hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks bağlantısını sağlayan protein molekülleridir. Hücre adezyon molekülleri hücre aktivasyonu, göçü, büyümesi, farklılaşması ve ölümü gibi bir çok olayın düzenlenmesinde rol oynar. Nektin'ler Ca^{2+} -bağımsız immunoglobulin-benzeri hücre adezyon molekülüdür, nektin-1, nektin-2, nektin-3, ve nektin-4 olmak üzere dört üyeden oluşan bir ailedir. Nektin'ler kaderinler'den bağımsız ya da kaderin işbirliği ile hareket ederek çeşitli hücre-hücre bağlantılarının oluşumuna katkıda bulunurlar ve homofilik ve heterofilik trans-etkileşimleri ile hücre-hücre adezyonuna sebep olurlar. Nektin-1, nektin-2 ve nektin-3 fibroblastlar, epitelyal hücreler ve nöronları içeren çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilmektedir. Nektin-4 ise başlıca plasentada eksprese edilmektedir. Bu derlemede nektin molekülünün morfolojik yapısı ve fonksiyonu anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bağlantı kompleksleri, hücre adezyon molekülleri, nektin

Çok hücreli organizmalardaki hücreler büyüme, farklılaşma, çoğalma ve göç gibi olaylarda çeşitli hücreler molekülleri kullanarak komşu hücreleri ile birbirlerine tutunur ve hücrelerarası bağlantılar oluşur (1). Hücrelerarası bağlantılar oluşurken genellikle hücre iskeleti elemanlarıyla ilişki kurulur ve bu ilişki hücreler arası adezyonlar ile kuvvetlendirilir

¹ Doktora Öğr.Erc.Ün.Sağlık Bil.Ens. Histoloji-Embriyoloji AD, Kayseri

²Doç.Dr.Erc.Ün.Tıp Fak, Histoloji-Embriyoloji AD, Kayseri

Geliş Tarihi : 13.12.2011

Kabul Tarihi : 22.11.2012

Abstract: Adhesion molecules are protein molecules, which interact with each other or the extracellular fluid molecules, cell-cell and cell-extracellular matrix protein molecules that provide their connection. Cell adhesion molecules play a role in the regulation of many events such as cell activation, migration, proliferation, differentiation and death. Nectins are Ca^{2+} -independent immunoglobulin-like cell adhesion molecules which comprise a family of four members, nektin-1, nektin-2, nektin-3, and nektin-4. Nectins contribute to the formation of a variety of cell-cell junctions, acting cooperatively with or independently of cadherins and these cause cell-cell adhesion with homophilically and heterophilically trans-interact. Nektin-1, nektin-2 and nektin-3 are expressed in a variety of cells, including fibroblasts, epithelial cells and neurons. Human nektin-4 is expressed mainly in the placenta. In this review, morphologic structure and function of nektin molecule have been discussed.

Keywords: Junctional complex, cell adhesion molecules, nektin

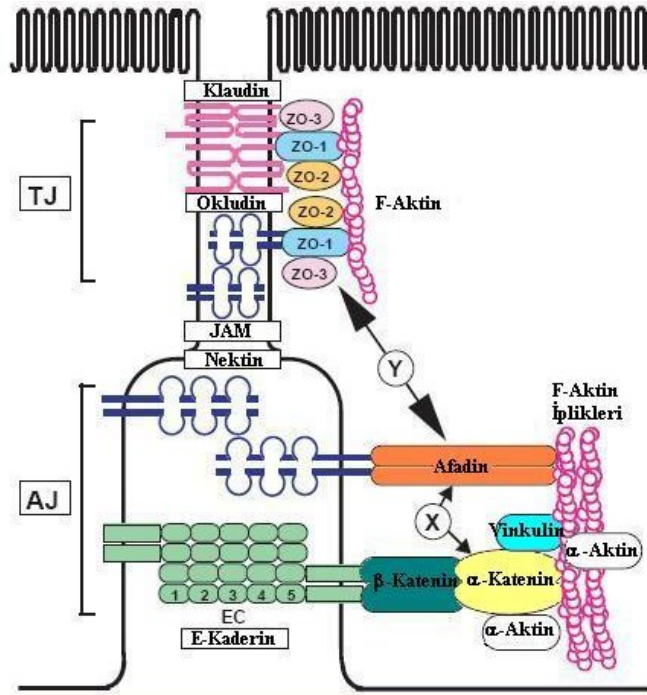
(2). Epitelyal hücreler, hücre-hücre arası adezyon oluşumunda özel bir membran yapısı olan sıkı bağlantı kompleksi (TJ), hücre-hücre yapıştırma bağlantısı adherens kompleksi (AJ) ve desmozomlar (DS) olarak bilinen bağlantı komplekslerinden oluşur (3,4). Bu bağlantı kompleksleri tipik olarak aynı hizada apikal ve bazalde bulunurken, DS başka bölgelerde de bulunabilmektedir (3,5).

Hücre-hücre arası bağlantılar hem bu komplekslerde hem de ayrıca bulunabilen hücre adezyon molekülleri (CAMs) tarafından oluşturulur (1). Yapısal benzerliklerine dayanılarak hücre adezyon mole-

külleri farklı aileler halinde gruplandırılır. Bunlar; Selektinler, integrinler, immunoglobulin benzeri süper ailesi ve kaderinlerdir (6). Bu hücreler arası bağlantılarda kaderin süperailesi anahtar rol oynar (2). Kaderinler 80 üyeden oluşan Ca^{+2} -bağımlı hücre adezyon molekülleridir (7,8). E-kaderin epitelyal hücrelerin AJ komplekslerinde eksprese edilen kaderin ailesi üyesidir (2,7). E-kaderin AJ kompleksinde lokalize ve α -katenin, β -katenin, α -aktin ve vinkulin içeren periferal membran proteinleri vasıtasıyla hücre iskeleti elemanı olan aktin ile ilişkilidir (9). Son zamanlarda, epitelyal hücrelerin AJ komplekslerinde kaderin-katenin sistemi ile

birlikte bulunan ve daha yüksek konsantrasyonda bir başka hücre-hücre adezyon sistemi tanımlanmıştır. Bu NAP adı verilen adezyon sistemi nektin, afadin ve ponsin'den oluşur (3). Nektin ve afadin çeşitli hücrelerarası birleşmelerde birbirleriyle işbirliği kurarak ya da birbirlerinden bağımsız olarak kaderin'le ilişki içerisindedir (2). Bu hücre-hücre adezyon sistemi E-kaderin bağlı AJ kompleksi oluşumunda ve epitelyal hücrelerdeki kladin-bağlı TJ kompleksi oluşumunda rol oynar (Şekil 1) (2,9).

Nektin poliovirüs reseptör-ilişkili proteine benzeyen Ca^{+2} -bağımsız immunoglobulin-benzeri hücre



Şekil 1. Epitelyal hücrelerde AJ ve TJ kompleksinde görevli olan proteinler görünmektedir. TJ kompleksinde okludin, kladin ve JAM proteinleri görev almakta iken AJ kompleksinde E-kaderin ve Nektin proteinleri hücre-hücre yapışmasında görev alan önemli adezyon molekülleridir. Afadin ve α -katenin arasında ilişki sağlayan molekül 'X' ile, Afadin ve ZO-1 arasındaki tanımlanamayan molekül ise 'Y' olarak isimlendirilmektedir (TJ; sıkı bağlantı kompleksi, AJ; adherens kompleksi, ZO-1,ZO-2 ve ZO-3; sıkı bağlantı kompleksi periferal membran proteinleri, JAM; bağlantı adezyon molekülü) (2).

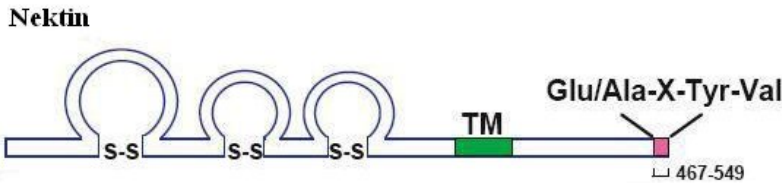
adezyon molekülüdür (3). Bu molekül çeşitli hücrelerarası bağlantıların birbirleri ile temasına katkıda bulunur. Bunu kaderin'lerden bağımsız olarak ya da kaderin'lerle işbirliği içinde gerçekleştirir (1,9). Afadin ise F-aktin'i kullanarak nektin'in sitoplazmik bölgesine aktin bağlar yani nektin ile aktinin bağlanmasına yardımcı olur (Şekil 1) (2,3). Afadin'in l-afadin ve s-afadin olmak üzere 2 formu vardır (3). Ponsin ise vinkulin'e l-afadin bağlayıcı bir proteindir (10) ve vinkulin vasıtasıyla kaderin-katenin kompleksine nektin-afadin kompleksinin bağlanmasını sağlar (3,11). Hücre adezyonunda nektin ile etkileşim göstererek ya da nektin'lerden bağımsız olarak hücre adezyonu, göçü ve proliferasyonunda rol oynayan, Ca^{+2} -bağımsız Ig-benzeri bir başka hücre adezyon molekülü olan nektin-benzeri moleküller (Nect) yakın zamanda tanımlanan yeni moleküllerdir (8,12).

Nektinin Moleküler Özellikleri: Nektin'ler Ca^{+2} -bağımsız Ig-benzeri CAM'dür ve nektin-1, nektin-2, nektin-3, nektin-4 olmak üzere dört üyeden oluşur (1,2,9,13). Nektin-4 hariç diğer tüm üyeler nektin-1 (nektin-1 α , nektin-1 β , nektin-1 γ), nektin-2 (nektin-2 α , nektin-2 δ), nektin-3 (nektin-3 α , nektin-3 β , nektin-3 γ) iki veya üç çeşit alt tipe sahiptir (2,9,14). Nektin-1 γ haricindeki diğer nektin üyeleri üç Ig-benzeri alan içeren bir ekstrasellüler bölge, tek bir transmembran bölgeye ve son bir sitoplazmik bir bölgeye sahiptir (Şekil 2). Nektin-1 γ 'nın transmembran bölgesi eksik bir proteindir (2,9). Nektin-1 β , nektin-1 γ , nektin-3 γ ve nektin-4 haricindeki diğer üyeler karboksil ucunda dört amino asitin (Glu/Ala-X-Tyr-Val) bulunduğu korunmuş motife sahiptir. Bu korunmuş bölge vasıtasıyla aktin'e nektin'in, nektin'e ise afadin'in bağlanması

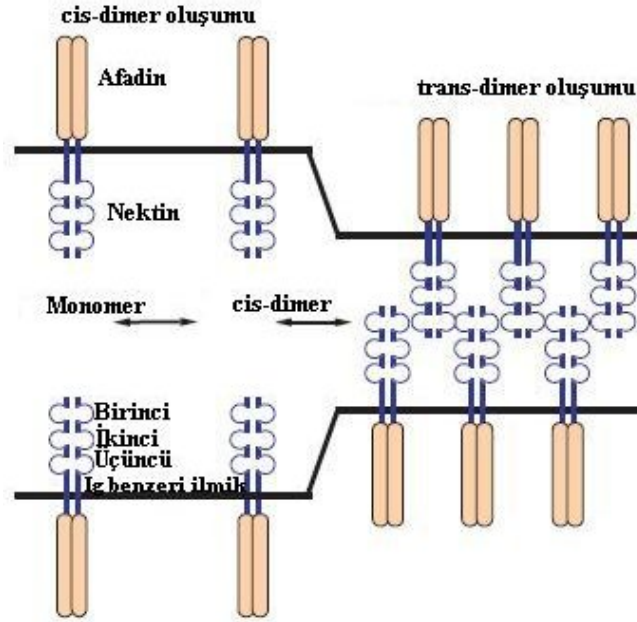
sağlanır (9).

Hücre-Hücre Adezyon Aktivitesi: Hücre adezyon moleküllerinin adezyon aktivitesi ortamda bulunan Ca^{+2} iyonuna bağlı olup olmamasına göre Ca^{+2} bağımlı ve Ca^{+2} bağımsız adezyon molekülleri olarak gruplandırılmaktadır. Bu açıdan nektin'lerin hücre-hücre adezyon aktivitesi Ca^{+2} -bağımsızdır (2,12). Her üyenin hücre-hücre adezyonunda ilk olarak homofilik cis-dimer formu ve daha sonra homofilik ya da heterofilik trans-dimer formu (trans etkileşimlerde) gerekir (10). Nektinlerin ekstrasellüler alanı aynı hücrelerin yüzeyinde ilk olarak cis-dimer forma bağlanır ve daha sonra hücre-hücre temaslarında destekleyiciler Ca -bağımsız olarak homofilik ya da heterofilik trans-dimer formu oluşturur (Şekil 3) (12). Nektin aile üyesinin çoğu homo-cis-dimer formda iken hetero-cis-dimer formda değildir. Sadece nektin-2 α ve nektin-2 γ hetero-cis-dimer formlara da sahiptir. Ayrıca, her nektin homo-trans-dimer forma sahiptir (2). Nektin'in birinci Ig-benzeri ilmiği trans-dimer form oluşumu için, ikinci Ig-benzeri ilmiği cis-dimer oluşumu için gereklidir. Üçüncü Ig-benzeri ilmiğin fonksiyonu ise henüz bilinmemektedir (2,9). Hücre-hücre yapışmasında heterofilik trans-dimer formun, homofilik trans-dimer formdan daha güçlü olduğu belirlenmiştir. Heterofilik etkileşimler nektin-2-nektin-3, nektin-1-nektin-3 ve nektin-1-nektin-4 arasında gerçekleşir (12).

Epitelyal Hücrelerdeki Bağlantı Komplekslerinde Nektin'in Rolü: Nektin-bağlı hücre-hücre bağlantıları hem CAMs'nin işbirliği ile hem de bunlardan bağımsız olarak gerçekleşir. Örneğin, nektin-bağlı hücre-hücre adezyonu nöronlarda sinaptik bağlantılar, epitelyal hücreler ve fibroblastlarda AJ



Şekil 2. Nektin'in moleküler yapısı. Üç Ig-benzeri ilmiği (S-S) içeren ekstrasellüler bölge, TM; Transmembran bölge, karboksil ucunda korunmuş dört aminoasit (Glu/Ala-X-Tyr-Val) içeren sitoplazmik bölgeye sahiptir (9).



Şekil 3. Nektin'in hücre-hücre adezyonuna sebep olan homo-cis-dimer ve homo- veya hetero-trans-dimer oluşumu (2).

kompleksinin oluşumu kaderin iş birliği ile gerçekleşir. Her nektinin sitoplazmik kısmı afadin ile direkt etkileşim kurmakta, F-aktin ve hücre kutup proteini Par-3, α -katenin, ZO proteinleri, annexin II ve IQGAP gibi birçok membran proteini ile indirekt ilişki kurmaktadır. Nektin ile bu proteinlerin etkilişimi AJ ve TJ komplekslerinin oluşumu için gereklidir (10). Nektin'ler AJ kompleksi oluşumu boyunca ya da oluşumundan sonra bağlantı adezyon molekülleri (JAMs) ile işbirliği yapar (10,17). JAMs'nin bağladığı hücre kutup proteinleri (Par-3, Par-6 ve aPKC) TJ kompleksinin oluşumu için gereklidir. Örneğin, AJ kompleksinin apikal tarafında kladin'ler okludin'i takip ederek E-kaderin ile işbirliği yapar ve böylece TJ kompleksinin oluşumuna katılmış olur (10). Fare ince bağırsak epitel hücrelerindeki AJ kompleksinde yüksek oranda nektin-1, nektin-2, nektin-3 ve afadin bulunurken, TJ kompleksi ve DS'larda bulunmamaktadır (15,18). İmmunoelektron mikroskopunda kaderin-bağlı AJ komplekslerine bakıldığında, nektin-2'nin var olduğu ve nektin-2'nin altında yığın şeklinde F-aktin olduğu gözlenmiştir (15). Epitelyal hücrelerde nektin-afadin ve E-

kaderin-katenin sistemleri fiziksel ve fonksiyonel olarak ilişki kurmaktadır. Bu ilişki ilk olarak vahşitip Madin Darby Köpek Böbrek (MDCK) hücrelerinde TJ ve AJ komplekslerinin oluşumu sırasında nektin-1-bağlı bağlantılarda E-kaderin ile afadin'in kolokalizasyonu ve iş birliğinin yanı sıra ekzojen nektin-1 (nektin-1-MDCK) hücrelerinde eksprese edilmiştir (13). Yapılan bir çalışmada, tek molekül görüntü analizinde fare memeli tümör hücrelerinde plazma membranının serbest yüzünde nektin-2'nin E-kaderin'den daha hızlı hareket ettiği gösterilmiştir (2). Bu sonuçlar nektin-afadin ve E-kaderin-katenin sistemlerinin AJ komplekslerinde ortak bir şekilde organize olduğunu gösterir. Sonuç olarak epitelyal hücrelerdeki nektin-afadin ve E-kaderin-katenin sistemlerinin moleküler mekanizması, fibroblastlardaki moleküler mekanizmaya benzerdir (2). TJ kompleksi oluşumunun, E-kaderin bağlı AJ kompleksinin oluşumuna bağlı olmasına kanıt olarak bu oluşumunda nektin-afadin sisteminin bulunduğu öne sürülmektedir (19). Nektin-1-MDCK hücrelerindeki AJ ve TJ komplekslerinin oluşumunda, afadin ve ZO-1'in lokalize olduğu bölgede kladin, okludin ve JAMs yer alır. Bunlar

nektin-1 bağlı bağlantıların apikal tarafında işbirliği içerisinde. Sonra bu yapılar işbirliği oluşturarak kendi apikal taraflarına nektin-1 bağlı bağlantılardan ZO-1 transfer etmektedirler (20).

Sinaps Oluşumunda Nektin'in Rolü: Sinapslarda birbirinden farklı fonksiyonları bulunan iki tip hücrelerarası bağlantı tanımlanmıştır. Bunlar sinaptik bağlantı (SJ) ve punkta bağlantı (PJ) kompleksleridir. SJ komplekslerinin nörotransmisyon bölgesinde Ca^{+2} kanalları ve kaynaşmış halde sinaptik veziküller bulunurken, postsinaptik yoğunlukta ise nörotransmitter reseptörler bulunmaktadır. PJ komplekslerinde ise, epitelyal hücrelerin AJ komplekslerine benzer bir yapısı bulunmaktadır (21). PJ kompleksleri nöronal hücrelerin mekaniksel adezyon bölgelerinde hareket eder ve SJ kompleksi oluşumunda nörotransmisyon düzenleyicilerine katılırlar (12). Yapılan bir çalışmada, nektin-1 ve nektin-3 sinapslardaki PJ komplekslerinin presinaptik ve postsinaptik bölgelerinde asimetrik olarak lokalize olduğu ortaya çıkarılmış, sinapsların oluşumunda nektin-afadin sisteminin önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (21).

Sertoli hücre-Spermatid Bağlantıları Oluşumunda Nektin'in Rolü: Testisdeki Sertoli hücreleri komşu sertoli hücreleri ile TJ kompleksleri ve tek tabakalı bir epitel oluşturmaktadır (22,23). Diğer taraftan spermatogenik hücrelerin spermatogenezis boyunca Sertoli hücreleri tarafından gelişimi ve olgunlaşması sağlanır. Spermiogenezin ikinci yarısı boyunca spermatidler Sertoli hücreleri ile Sertoli hücre-spermatid adı verilen hücreler arası bağlantı yapıları oluşturur ve spermatozoa olan hücreler serbest bırakılır. Sertoli-Sertoli hücre bağlantıları AJ kompleksinin yanı sıra TJ komplekslerinden de oluşur ve kan-testis bariyeri olarak görev yapar (22). Testisdeki TJ komplekslerinin 3 fonksiyonu vardır. Birinci fonksiyonu, komşu hücreler arasında çözünen maddelerin parasellüler yolla hareketini kısıtlayarak bir bariyer oluşturması ve kompartimentalizasyon sağlamasıdır. İkinci fonksiyonu, farklı protein ve lipid bileşimleri hücrenin bazolateral ve apikal alanları arasında bir sınır oluşturur. Böylece endotelial ve epitelyal hücre kutuplaşmasının oluşmasını ve korunmasını sağlar. Bu iki rolü TJ komplekslerinin

bariyer ve parmaklık fonksiyonu olarak nitelendirilir. Üçüncü fonksiyonu ise kan-testis bariyeri ile germ hücre yüzeyi üzerinde sistemik sirkülasyondan belirli antijenleri ayrı tutarak immünolojik bir bariyer oluşturmaktır (23). Sertoli-Sertoli hücre bağlantılarının yanı sıra Sertoli-spermatid bağlantılarının oluşumunun moleküler mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. AJ komplekslerinde kaderin-katenin sisteminin varlığı açıklanmış olmasına rağmen Sertoli hücre-spermatid bağlantılardaki varlığı henüz tam bir netlik kazanmamıştır (22,23). Fakat yapılan son çalışmalarda Sertoli hücre-spermatid bağlantılarında kaderin-katenin sisteminin lokalize olduğu öne sürülmektedir (23). Klaudin-11, okludin, N-kaderin ve nektin-2 Sertoli-Sertoli hücre bağlantılarında bulunmaktadır (22,23). Nektin-2^{-/-} farelerde yapılan bir çalışmada, erkeğe özgü infertilite, sperm gelişim basamaklarında bozukluk, anormal mitokondri dağılımı ve çekirdek biçiminin bozulduğu bildirilmiştir (24,25). Ayrıca nektin-2^{-/-} fare spermatozoalarının zona pellusidaya bağlanması ve oosit penetrasyonunda da bozukluk olduğu gözlenmiştir (26). Bir başka çalışmada ise, nektin-3^{-/-} fare testisinde Sertoli hücre-spermatid bağlantılarında bulunan nektin-3 eksikliğine bağlı olarak nektin-2 ekspresyonu da gözlenmemiştir. Sertoli hücre-spermatid bağlantılarında nektin-2 ekspresyonu gözlenmezken, Sertoli-Sertoli hücre bağlantılarında görülmektedir. Bu sonuçlar Sertoli hücre-spermatid bağlantılarında nektin-2'nin lokalizasyonu için nektin-3'ün var olması gerektiğini gösterirken, Sertoli-Sertoli hücre bağlantısında böyle bir durum söz konusu değildir. Böylece nektin-2'nin Sertoli hücre-spermatid bağlantılarının oluşumu ve bakımı için temel bir faktör olduğu anlaşılmaktadır (22).

α -Herpes Virüslerinde Bir Reseptör Olarak Nektin'in Rolü: İlk olarak PRR-1 adı verilen nektin-1, poliovirüs reseptör (PVR) ilişkili protein (27), PRR-2 adı verilen nektin-2 insan PVR'nün faredeki homoloğu olarak izole edilmiştir (28). Ne PRR-1 ne de PRR-2'nin PVR olarak hizmet ettiği görülmemektedir. PRR-1 ve PRR-2'nin daha sonra α -herpes virüsü için reseptör olarak görev yaptığı, hücrelerarası yayılma ve girişin kolaylaştırılmasında görev aldığı anlaşılmıştır. Bu nedenle nektin-1 HveC, nektin-2 HveB olarak adlandırılmıştır

(29,30). Nectin-3 ve nektin-4'ün virüs için reseptör olarak hizmet edip etmediği bilinmemektedir. İnsan nektin-1, herpes simplex virüs (HSV) tip-1, HSV tip-2 ve pseudorabies virüs dahil olmak üzere yapılan testlerde HSV girişine izin verdiği anlaşılmıştır. İnsan nektin-2 ise HSV girişine sınırlı arabuluculuk yapmaktadır (2).

Sonuç: Nectin, Ca⁺²-bağımsız Ig-benzeri hücre adezyon molekülüdür (2). Nectin ve afadin çeşitli hücrelerarası birleşmelerde birbirleriyle işbirliği kurarak ya da birbirlerinden bağımsız olarak kaderin'le ilişki içerisindedir (2). Bu molekül çeşitli hücrelerarası bağlantıların birbirleri ile temasına katkıda bulunur (1,8). Sonuç olarak, nektin ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalarda, dokudaki bağlantı kompleksleri olan AJ, TJ ve DS'larda nektin'in hücre adezyon molekülü olarak görev yaptığı anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sakisaka T, Takai Y. *Biology and pathology of nectins and nectin-like molecules. Current Opinion in Cell Biology* 2004; 16: 513–552.
2. Takai Y, Nahanishi H. *Nectin and afadin: novel organizers of intercellular junctions. Journal of Cell Science* 2003; 116: 17-27.
3. Ikeda W, Nakanishi H, Miyoshi J, et al. *Afadin: A Key Molecule Essential for Structural Organization of Cell–Cell Junctions of Polarized Epithelia during Embryogenesis. The Journal of Cell Biology* 1999; 146: 1117–1131.
4. Farquhar MG, Palade GE. *Junctional complexes in various epithelia. The journal of cell biology* 1963; 17: 375-412.
5. Tsukita S, Furuse M, Itoh M. *Multifunctional strands in tight junctions. Molecular cell biology* 2001; 2: 285-293.
6. Darka Ö. *Hücre adezyon molekülleri ve enflamasyondaki rolleri. Türkiye Klinikleri Mikrobiyoloji Enfeksiyon Dergisi* 2003; 2: 36-43.
7. Angst BD, Marcozzi C, Magee AI. *The cadherin superfamily: diversity in form and function. Journal of Cell Science. Milan* 2001; 114: 629-664.
8. Kuramitsu K, Ikeda W, Inoue N, et al. *Novel role of nectin: implication in the colocalization of JAM-A and claudin-1 at the same cell–cell adhesion membrane domain. Genes to Cells* 2008; 13: 797–805.
9. Takai Y, Irie K, Shimizu K, et al. *Nectins and nectin-like molecules: Roles in cell adhesion, migration, and polarization. Cancer Sci* 2003; 94: 655–667.
10. Sakisaka T, Ikeda W, Ogita H, et al. *The roles of nectins in cell adhesions: cooperation with other cell adhesion molecules and growth factor receptors. Current Opinion in Cell Biology* 2007; 19: 593–602.
11. Mandai K, Nakanishi H, Satoh A, et al. *Ponsin/SH3P12: An l-Afadin– and Vinculin-binding Protein Localized at Cell–Cell and Cell–Matrix Adherens Junctions. The Journal of Cell Biology* 1999; 144: 1001-1017.
12. Miyoshi J, Takai Y. *Nectin and Nectin-Like Molecules: Biology and Pathology. Am J Nephrol* 2007; 27: 590–604.
13. Honda T, Shimizu K, Kawakatsu T, et al. *Antagonistic and agonistic effects of an extracellular fragment of nectin on formation of E-cadherin-based cell-cell adhesion. Genes to Cells* 2003; 8: 51–63.
14. Satoh-Horikawa K, Nakanishi H, Takahashi K, et al. *Nectin-3, a New Member of Immunoglobulin-like Cell Adhesion Molecules That Shows Homophilic and Heterophilic Cell–Cell Adhesion Activities. The Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 10291–10299.
15. Takahashi K, Nakanishi H, Miyahara M, et al. *Nectin/PRR: An Immunoglobulin-like Cell Adhesion Molecule Recruited to Cadherin-based Adherens Junctions through Interaction*

- with Afadin, a PDZ Domain-containing Protein. *The Journal of Cell Biology* 1999; 145: 539-549.
16. Reymond N, Fabre S, Lecocq E, et al. Nectin4/PRR4, a New Afadin-associated Member of the Nectin Family That Trans-interacts with Nectin1/PRR1 through V Domain Interaction. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 43205-43215.
 17. Shimizu K, Takai Y. Roles of the Intercellular Adhesion Molecule Nectin in Intracellular Signaling. *J Biochem* 2003; 134: 631-636.
 18. Mandai K, Nakanishi H, Satoh A, et al. Afadin: A Novel Actin Filament-binding Protein with One PDZ Domain Localized at Cadherin-based Cell-to-Cell Adherens Junction. *The Journal of Cell Biology* 1997; 139: 517-528.
 19. Gumbiner BM. Cell Adhesion: The Molecular Basis of Tissue Architecture and Morphogenesis *Cell* 1996; 84: 345-357.
 20. Fukuhara A, Irie K, Nakanishi H, et al. Involvement of nectin in the localization of junctional adhesion molecule at tight junctions. *Oncogene* 2002; 21:7642-7655.
 21. Mizoguchi A, Nakanishi H, Kimura K, et al. Nectin: an adhesion molecule involved in formation of synapses. *The Journal of Cell Biology* 2002; 156: 555-565.
 22. Inagaki M, Irie K, Ishizaki H, et al. Role of cell adhesion molecule nectin-3 in spermatid Development. *Genes to Cells* 2006; 11: 1125-1132.
 23. Cheng CY, Mruk DD. Cell Junction Dynamics in the Testis: Sertoli-Germ Cell Interactions and Male Contraceptive Development. *Physiol Rev* 2002; 82: 825-874.
 24. Ozaki-Kuroda K, Nakanishi H, Ohta H, et al. Nectin Couples Cell-Cell Adhesion and the Actin Scaffold at Heterotypic Testicular Junctions. *Current Biology* 2002; 12: 1145-1150.
 25. Bouchard MJ, Dong Y, Brian M, et al. Defects in Nuclear and Cytoskeletal Morphology and Mitochondrial Localization in Spermatozoa of Mice Lacking Nectin-2, a Component of Cell-Cell Adherens Junctions. *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 2865-2873.
 26. Mueller S, Rosenquist TA, Takai Y, et al. Loss of Nectin-2 at Sertoli-Spermatid Junctions Leads to Male Infertility and Correlates with Severe Spermatozoan Head and Midpiece Malformation, Impaired Binding to the Zona Pellucida, and Oocyte Penetration. *Biology of Reproduction* 2003; 69: 1330-1340.
 27. Lopez M, Eberlé F, Mattei M G, et al. Complementary DNA characterization and chromosomal localization of a human gene related to the poliovirus receptor-encoding gene. *Gene* 1995; 155: 261-265.
 28. Morrison ME, Racaniello VR. Molecular Cloning and Expression of a Murine Homolog of the Human Poliovirus Receptor Gene. *Journal of Virology* 1992; 66: 2807-2813.
 29. Cocchi F, Lopez M, Menotti L et al. The V domain of herpesvirus Ig-like receptor (HIgR) contains a major functional region in herpes simplex virus-1 entry into cells and interacts physically with the viral glycoprotein D. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 15700-15705.
 30. Cocchi F, Menotti L, Dubreuil P, et al. Cell-to-cell spread of wild-type herpes simplex virus type 1, but not of syncytial strains, is mediated by the immunoglobulin-like receptors that mediate virion entry, nectin1 (PRR1/HveC/HIgR) and nectin2 (PRR2/HveB). *J Virol* 2000; 74: 3909-3917.