

Adezyon Moleküllerinin Yapısal Özellikleri ve Fonksiyonları

STRUCTURAL PROPERTIES AND FUNCTIONS OF ADHESION MOLECULES

Gamze ERGÜLER*, Necdet DEMİR**, Ramazan DEMİR***

* Arş.Gör.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD,

*** Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, ANTALYA

Özet

Organizmada hücreler arası uyum, yaşamın devamlılığının temel kuralını oluşturur. Bu uyum, çeşitli hücre içi ve hücre dışı faktörler yardımıyla sağlanmaktadır. Bu faktörlerin bir grubunu adezyon molekülleri oluşturmaktadır. Adezyon molekülleri; reseptör protein tirozin fosfatazlar, Ig süperailisi, kadherinler, integrinler, hiyalürinat reseptörleri ve selektinler olmak üzere 6 grupta toplanmaktadır. Prenatal ve postnatal dönemlerde meydana gelen gelişim basamaklarında; hücresel proliferasyon, göç, farklılaşma ve olgunlaşmada rol aldıkları gibi, erginde doku ve organ bütünlüğünün sürdürülmesinin yansısı hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesinde de etkili olmaktadır. Bu moleküller çeşitli organ ve dokularda ortaya çıkış zamanları ve tipleri bakımından değişkenlik gösterdiğinden, işlevsel farklılıklar sergilerler. Özellikle merkezi sinir sisteminde hücresel oluşum ve farklılaşma basamaklarının gerçekleşmesi; fonksiyonel bağlantıların kurulmasında önemli görevler üstlendiği gibi hücre içi ya da hücreler arası sinyal iletiminin düzenlenmesinde, hücre hareketlerinin organizasyonunda, immün 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. Bunlara dayanılarak organizmada, sistemler bazında izlenen anormalliklerde adezyon moleküllerinin sorumluluğu sorgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri, Bronş inflamasyonu, Multipl skleroz, İmplantasyon

T Klin J Med Sci 2002, 22:313-327

Yaşamsal görevlerin farklı hücrelerce paylaşılması, uyumlu ve amaca yönelik olarak yerine getirilmesi, çok hücreli bir organizmada bütünlüğün korunmasıyla mümkündür. Bu bütünlük, moleküler düzeyden başlanarak makro düzeyde gelişmiş bir organizma olarak yansımaktadır.

Biyolojik objelerde birlikteliği sağlayan moleküler yapıştırıcılar "Adezyon molekülleri" olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarla yapısal özellikleri, tipleri ve fonksiyonları çeşitli organizmalarda belirlenmiştir.

Adezyon molekülleri; hücre yüzeyinde yapısal olarak

Summary

The harmony between the cells in an organism is one of the main principles in their survival. This harmonic position is determined by various intracellular and extracellular factors. The adhesion molecules are categorized into 6 groups as; receptor protein tyrosine phosphatases, Ig superfamily, cadherins, integrins, hyaluronate receptors and selectins. They are also effective in carrying out the cell functions in addition to their roles in cellular proliferation, migration, differentiation and maturation at prenatal and postnatal developmental stages. Because the types and the appearance times of these molecules show variation, they exhibit functional differences. Particularly the occurrence of cellular formation and differentiation steps in the central nervous systems has a precise role in the establishment of functional interaction and it also has very important roles in the regulation of intracellular or intercellular signal transduction, the organization of cellular actions and the maintenance of immune and inflammatory responses. In this review; the structure of adhesion molecules and the functions they gain depending on these features are criticised. According to these evidence, the responsibilities of adhesion molecules in the abnormalities at the system level is examined.

Key Words: Adhesion molecules, Bronch inflammation, Multiple sclerosis, Implantation

T Klin J Med Sci 2002, 22:313-327

varolan, bazı uyanlarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesinde rol alan moleküllerdir (1). Hücre-hücre etkileşimi, iki hücrenin birbirine yapışmasıyla gerçekleşir; bu anlamda en iyi yapışma, iki hücre arasındaki bağlantı bölgelerinde "kilit" şeklinde gözlenir. Buna en iyi örnek desmozomlardır. Hücre-hücre yapışması; aynı türde iki hücre arasında, "homofilik" veya iki farklı tip hücre arasında; "heterofilik" bağlanmalarla, ekstraselüler bağlayıcı bir molekül aracılığıyla olur (2). Hücre-matriks yapışmasında ise; adezyon molekülleri, kontak bölgelerinde "fokal adezyonlar" oluştururlar (2). Fokal adezyonlar, hücre ve ekstraselüler matriks arasında adezyonunun kurulduğu yerlerdir.

Adezyon molekülleri; hücre korunmasında, yara

iyileşmesinde, doku bütünlüğünün sağlanmasında görev alırlar. Örneğin; akciğerlerde doku bütünlüğünün sağlanmasında; adezyon molekülleri hücrelerin birbirlerine ve hücre dışı matrikse bağlanmasını sağlayarak işlev görürler. Hücrelerin çoğalması ve göçü gibi önemli hareketlerin başlatılması, endotel ve epitel hücrelerinin seçici bir bariyer oluşturması, hücrelerin birbirlerine ve matrikse bağlanması, adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleştirilir (3,4). Ayrıca bu moleküller, hücre içi ya da hücreler arası sinyal iletiminin düzenlenmesinde de etkin roller üstlenmektedirler. Tüm bunlara ek olarak, hücre iskeleti aracılığıyla hücre hareketinin organizasyonunda önemli görevleri vardır. Hücre adezyon molekülleri ve onların ligandları; gelişim, farklılaşma, göç, tümör oluşumu ve metastazı gibi olayların gelişmesinde organizmadaki çeşitli kontrol fonksiyonlarına sahiptirler (5). Adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriks arasındaki ilişkilerin; hücre aktivasyonu, proliferasyonu, tümör oluşumu ve apoptozda önemli olduğu gösterilmiştir (6). Tümör yayılması, ekstraselüler matriks ile kötü huylu hücrelerin ilişkilerine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Yaygın tümör görüntüsünde de bazı adezyon reseptörlerinin ekspresyonu gösterilmiştir. İntegrin süperailisi, VLA (çok geç aktivasyon antijenleri) 20 αβ altbirimli transmembran hete-rodimerik proteinleri ve ekstraselüler matriksin bağlanma komponentlerini kapsamaktadır. İntegrinlerin; invazif ve metastatik tümör hücrelerinde VLA yüzey ekspresyonu aracılığıyla yayılma basamaklarını engelledikleri gösterilmiştir (7). Adezyon moleküllerinin immun ve inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasında da önemli görevleri olduğu bilinmektedir. Lökositler buldukları bölgeyi; bakteri, virus, tümör hücreleri gibi yabancı hücrelerden korumak için, damar dışına çıkıp, ara dokuya geçme ve hedef hücreye yapışıp sitotoksik etkiyle bu hücreyi parçalama işini adezyon molekülleri sayesinde gerçekleştirmektedir (3,4).

Amaç: Güncel konulardan biri olan adezyon molekülleri hakkında toplu en yeni kaynak bilgileri içeren bu derlemenin amacı, konuya ilgi duyan bilim insanlarına, genç akademisyenlere bazı katkılar yapmaktır.

Adezyon Moleküllerinin Sınıflandırılması

Adezyon molekülleri yapısal ve fonksiyonel özellikleri göz önünde tutularak 6 grup altında toplanabilir.

Bu gruplandırmaya rağmen grup üyeleri yapısal ve fonksiyonel olarak benzerlikler gösterirler. Bu ailelerden ilk dört tanesi protein-protein arasındaki etkileşime dayanırken, daha sonrakiler protein-karbonhidrat arasındaki etkileşime sahiptir. Hücre adezyon molekülleri, (HAM) buldukları hücrenin tipine göre isimlendirilebilirler.

1- Reseptör protein tirozin fosfatazlar,

Tablo 1. Ig süperailisi

Nöral Spesifik IgCAM	Sistemik IgCAM
L1CAM (L1 Cell Adhesion Molecule)	ICAM-I,II,III (Intercellular Cell Adhesion Molecule)
NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule)	PECAM (Platelet Cell Adhesion Molecule)
MAG (Myelin Associated Protein)	VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule)
NrCAM (Ng-Related Cell Adhesion Molecule)	BLCAM (CD22, Adhesion Protein)
OBCAM (Acidic lipids)	ALCAM (Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule)
P0 protein	CD44 (Adhesion Protein)
PMP-22 (Peripheral Myelin Protein-22)	MHC (Major Histocompatibility Complex)
	T Hücre Reseptörü

- 2- Ig süperailisi,
- 3- Kadherinler,
- 4- İntegrinler,
- 5- Hyalürinat reseptörleri,
- 6- Selektinler

1- Reseptör protein tirozin fosfatazlar: Hücre-matriks kontak alanlarında lokalize olmuş bu moleküller, hücre-hücre yapışmasında etkin reseptörler olarak tanımlanmaktadır. Reseptör protein tirozin fosfatazlar; katalitik aktiviteye sahiptirler (8). Hücre bağlayıcı rollerine rağmen, çalışma mekanizması ve fizyolojik özellikleri henüz tam olarak açıklanamamıştır (9).

2- Ig süperailisi: Yapısal olarak Ig'lere benzediği için bu adı almışlardır. Bu aile molekül çeşitliliği bakımından oldukça zengindir. Yapısal olarak bir transmembran kısım ile sitoplazmik kuyruktan meydana gelir. Bağlanabildikleri ligandları çoğunlukla integrinlerdir. Bu ailenin üyeleri lökosit adezyonunda, nörit büyümesi ve miyelinizasyonunda önemli görevler başarırlar (10). Ig süperailisi; nöral spesifik ve sistemik olmak üzere 2 grup altında toplanmaktadır (11) (Tablo 1).

L1CAM; Adezyon moleküllerinden L1 ailesi, birçok hayvanın sinir sisteminin gelişim sürecinde gözlemlenmiştir. L1 adezyon molekülü, Ig süperailisinin 200-220kDa ağırlığındaki membran glikoproteinidir. Nöronal hücre göçü, akson büyümesi, öğrenme ve hafızanın oluşumuyla ilgili nöral işlemlerde önemli rol oynamaktadır (12). L1 normal nörolojik gelişim için önemli bir moleküldür (13). L1; büyüme konilerinde postmitotik nöronların gelişen uzantılarında bulunmaktadır ve bu bölgelerde hücre adezyonu, nörit büyümesi ve akson kümelenmesini yönetmektedir (14). L1 molekülü farklı laboratuvarlarda keşfedildiği için farklı isimler altında toplanmıştır. Değişik laboratuvarların bulguları

toparlanmış ve molekülün değişik isimlendirmeleri birarada sunulmuştur. Bu ayırmada (/) işareti farklı isimlendirmeyi (;) işareti de farklı formlarını ifade etmektedir.

Örneğin;

Drosophila: Nöroglan

Çekirge (Schistocerca): Nöroglan

Güve (Manduca): Nöroglan / 3B11

Zebrafish: L1CAM; L2CAM

Tavuk: NgCAM / G4 / 8D9 ; Nörofascin; NrCAM / BRAVO

Fare: Neurofascin ; L1CAM ; NrCAM

Sıçan: Neurofascin / ABGP ; NILE ; NrCAM

İnsan: L1CAM ; Nörofascin ; NrCAM

L1CAM; bağırsak ve ürogenital bölge epitel hücrelerinde görülmesine rağmen en yoğun eksprese edildiği yer merkezi ve periferik sinir sistemidir (15). Sinir sisteminin dışında L1; lökosit, melanosit ve böbrek epitelyal hücrelerinde tanımlanmıştır (16). Bu ailenin tüm üyeleri benzer yapı planıyla ayrılır. N-terminalinde 6 ekstraselüler Ig domeyini içerir. Bunlar, fibronektin benzeri bölge ve transmembran segmenti içerirler. Bu molekülün sitoplazmik kısmı 85-147 aminoasit ile sınırlıdır. İnsanda asıl "homofilik" (L1-L1) bağlilik yeri 2. Ig domeyininde kaydedilmiştir. İnsanda nörit büyümesi ancak farklı hücre-hücre yapışmasıyla gerçekleşebildiğinden, nörit büyümesinde L1 çok önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca, kallosal nöronlarda da eksprese edilmişlerdir. Bunun yanı sıra, homofilik L1 etkileşimlerinin, FGF reseptörlerini aktive edici etkisi de belirlenmiştir (17). Miyelinizasyonun erken basamaklarında L1'in rolü gösterilmiştir (18). Merkezi sinir sisteminin aksonlarının miyelinizasyonunun oligodendrositler tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir. L1 bu miyelinizasyon basamaklarında bulunan bir moleküldür (19). L1; aksonların büyümesinde etkindir ve gelişen akson demetlerinde önemli derecede görülmesine rağmen, yetişkinlerde serebellumun moleküler tabakasında, koku yollarında ve retinanın optik lif tabakasında miyelinsiz aksonlarda bulunmuştur (20). Yetişkin sıçanlarla yapılan çalışmalarda serebellum ve beyin sapında aksonal büyüme ve yenilenme ile ilgili bir molekül olduğu ileri sürülmüştür (21). İnsan fetusunun serebral korteksinde yapılan çalışmalarda sinir liflerinin bulunduğu alanlarda L1 immunoreaktivitesi yoğun olarak gözlenmiş ve nörit büyümesinde L1'in yanı sıra diğer (NCAM, N-cadherin gibi) adezyon moleküllerinin de etkili olduğu belirlenmiştir (22,23).

L1CAM geni insan X kromozomu üzerinde yerleşiktir ve oluşan mutasyonlarla aşağıdaki önemli nörolojik sendromlar görülmektedir (24).

a) X'e bağlı hidrosefali: Serebrumda 3. ve 4. beyin ventriküllerini bağlayan, epandim hücrelerden oluşan, "Aquaductus sylvius" da meydana gelen stenoz sonucu akışın engellenmesiyle nöral doku üzerinde büyümeyi engelleyici baskı oluşturur (25, 26).

b) MASA sendromu: Mental retardasyon, spastik parapleji, afazi yapar (27).

c) Korpus kallosumda agenez veya disgeneze neden olur (28).

NCAM; Membran glikoproteinleri olarak tanımlanmıştır. Hücreye yapışmada hem homofilik hem de heterofilik etki gösterir (29). NCAM geni insanda 11. kromozom üzerinde yerleşiktir. Bu adezyon molekülü de sinir sisteminde sentezlenir ve nöronal gelişim, rejenerasyon ve öğrenmede etkili olduğu ileri sürülmektedir. Nöronal agregasyona da aracılık eder ve membrana tutunurken glikosil fosfatidil inositolun yardımına ihtiyaç duyarlar. 3 farklı formu tanımlanmıştır; NCAM-140, NCAM-180 ve NCAM-120 (30). NCAM-180 ve NCAM-140; tek hidrofobik α heliks tarafından membrana bağlanırken, NCAM-120 fosfolipid içeren inositol fosfat kompleksi tarafından bağlanır. Sitoplazmik domainlerinin uzunlukları da farklılık göstermektedir (30). Nöral tüpteki temel fonksiyonel gelişimde esas olan nöron-nöron kontaklıdır. N kadherin ve NCAM bunu sağlayan önemli iki faktördür. Nöral tüp ve nöral krista hücrelerinin morfogenezi sırasında N kadherin ve NCAM'lar görülmesine rağmen bu iki molekül; göç sırasında nöral krista hücrelerinde kaybolurlar. Gangliyonlar oluştuğunda ve göç durduğunda hücreler yeniden ortaya çıkarlar. NCAM'lar farklılaşan kaslarda, gliya ve sinir hücrelerinde izlendiği gibi retinal nöronlarda da görülürler (30). Böylece, merkezi sinir sistemi dışında yerleşen nöral elemanlarda da ve efektör yapılarda da etkili oldukları ileri sürülmektedir.

Ig süperailisinin bir üyesi olan NCAM molekülü, homofilik ilişkiler aracılığıyla adezyon ve hücre-hücre tanınmasında aracıdır. Sinir sisteminin gelişiminde, yenilenmesinde, hafıza ve öğrenmeyle ilgili sinaptik değişkenlikle anahtar rol oynarlar (31,32). NCAM'ın miktarı ve yayılım özellikleri; hücre göçü, sinaps oluşumu ve hafıza ile ilgili bazı oluşumlarda meydana gelebilecek aksaklıklarla ilişkilendirilmektedir (33). NCAM molekülü hücre adezyonu ve sinyal taşınmasına yardımcı olarak gelişen sinir sisteminde nörit büyümesi, demetlenme ve hedefin tanınmasında önemli rol oynamaktadır (34). Merkezi sinir sistemi gelişirken, elektriksel aktiviteler ve miyelinizasyonun düzenlenmesinde adezyon molekülleri önemli rol oynamaktadırlar. Gelişen merkezi sinir sisteminde, büyüyen tüm lif yollarında bol miktarda bulunmuştur (35). Bu anlamda NCAM akson-glia hücre ilişkilerini düzenleyen önemli bir molekül olarak tanımlanabilir. NCAM sadece göç, aksonal büyüme gibi

yapısal değişiklikleri gerçekleştirmekle kalmaz ayrıca, ortaya çıkan değişiklikleri de yönlendirir (36).

“Siyalik asit” tarafından NCAM’lar uzun zincirler halinde düzenlenir ve böylece negatif olarak şeker yüklenirler. Yetişkin dokularda sadece %13 kadarken, embriyonik dokularda “polisialik asit”, total NCAM’ın %25’inden daha fazlasını oluşturur. Güçlü hücre-hücre adezyonlarının NCAM’ın glikolizasyonu yoluyla sağlandığı belirtilmiştir. Ayrıca, N terminali yakınındaki heparan sülfat proteoglikanlarını bağlayarak da hücre-hücre adezyonunu gerçekleştirirler (30).

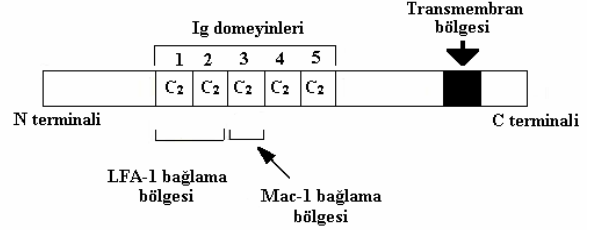
ICAM; ICAM-1 damar endotelial hücreleri ve lökositler tarafından eksprese edilen Ig süper ailesinin bir üyesidir (37). Değişik hücrelerde yapısal olarak bulunmakla birlikte, iltihabi dokularda IFN γ , IL-1 ve TNF α gibi para-inflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla hücre yüzeyinde yoğunluğu artmaktadır. Uyarı sonucu, ICAM-1’in hücre yüzeyinde belirmesi, 2-4 saatte başlar ve 12-16 saat süreyle plato çizer. Ortamda sitokin varlığında ise, 24-72 saat kadar devam eder. ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidirler (38). Ayrıca ICAM-1, β 2 integrinlerden, LFA-1 ve Mac-1’in karşı hücrede bağlandığı ligandır. Bu moleküller monoklonal antikolarla bloke edilecek olursa, bu hücrelerin endotele yapışmadığı ve inflamasyon bölgesinde birikmediği görülmüştür (38). ICAM-1’in fonksiyonu; antijen sunan hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkilerde önemli bir sinyal mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu nedenle ICAM-1’in karşıt ligandı LFA-1 ile ilişkisi allerjik astım, arthritıs, nefritıs ve pnömoni gibi çok sayıda inflamatuvar hastalıklarda önemlidir (37).

ICAM-III’e CD50 de denilmektedir. 120 kDa ağırlığındaki molekülün (39) ergin formu 518 aminoasit uzunluktadır. Bunun 456 aminoasitlik kısmı ekstraselüler segmentte, 25 aminoasitlik kısmı transmembran bölgesinde, 37 aminoasitlik kısmı ise sitoplazmik kısımda bulunur. İntrinsik tirozin kinaz aktivitesi olmamasına rağmen, sitoplazmik tirozin kinazlarla bağlantı kurabilme yeteneğine sahiptirler (40). ICAM-III için, β 2 integrinlerden LFA-1 ve α D β 2 ligand olarak bilinmektedir (40,41). LFA-1 molekülü, T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller ve monositlerde bulunurken, α D β 2 molekülü; aktif granülositler, makrofajlar ve monositlerde bulunmaktadır (41,42). ICAM-III’ün, fonksiyonel olarak erken T hücre etkileşimlerinde, özellikle dinlenmekte olan T hücrelerinde önemli roller oynadığı bilinmektedir (43).

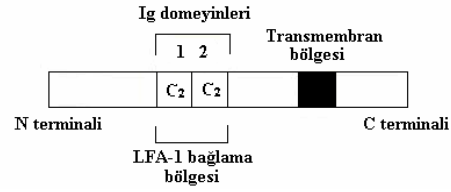
ICAM’ın moleküler yapısı incelendiğinde, tüm moleküllerin aynı karaktere sahip olduğu görülür. Her üçünde genel yapı özelliği olarak bir N terminal ucu bir de C terminal ucu bulunmasına rağmen bazı farklılıklara rastlanılmaktadır. ICAM-2 molekülünün domeyin sayısı

İnsan ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3 yapıları

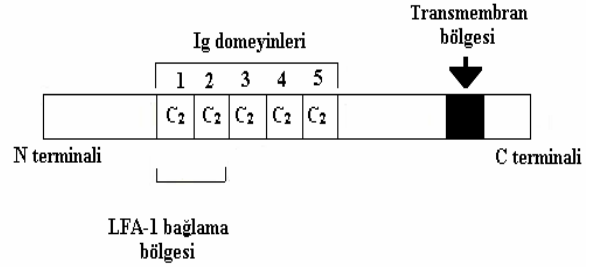
A) ICAM-1



B) ICAM-2



C) ICAM-3



Şekil 1.

A) ICAM-1, bir amino ucu ve bir de karboksil ucu içermektedir. Karboksil ucunun olduğu yerde transmembran bölgesi bulunur. 5 Ig domeyini vardır. Bu domeyinlerden de ilk ikisi; LFA-1 için bağlanma bölgesidir. Üçüncü domeyin ise; Mac-1’in bağlanma bölgesini oluşturur.

B) ICAM-2, ICAM-1 gibi bir amino, birde karboksil ucu bulunur ve karboksil ucunda transmembran bölgesi vardır. Ancak ICAM-1’den farkı 2 Ig domeyini içermesidir. Bu 2 domeyin bölgesi de ICAM-1 de olduğu gibi LFA-1 bağlanma bölgesini oluşturur. ICAM-2’nin Mac-1 bağlanma bölgesi o domeyini olmadığından bulunmamaktadır.

C) ICAM-3, ICAM-1’e çok benzer ancak tek farkı 3. Ig domeyinine Mac-1 bağlanamaz. Geri kalan tüm yapısal özellikleri birbirinin aynıdır (90).

ICAM-1 ve ICAM-3’den farklıdır. ICAM-I ve ICAM-3’ün 5 Ig domeyin bölgesi bulunurken ICAM-II’nin 2 Ig domeyin bölgesi bulunmaktadır. ICAM-I’in 3. Ig domeyininde Mac-1 bağlanma bölgesi yer alırken ICAM-3’de bu domeyinde Mac-1 bağlanma bölgesi yoktur. Her üçünde de LFA-1’in bağlandığı domeyin bölgeleri birinci

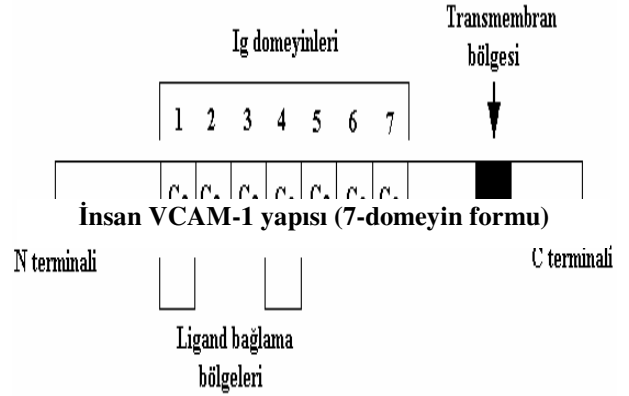
ve ikinci domeyinlerdir. ICAM-III ve ICAM-I birbiriyle aynı yapıdadır (Şekil 1A-B ve 1C).

Ig süperailisinin diğer ferdi VCAM molekülüdür ve endotel hücrelerinde gözlenir. Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. IL-1, IL-4 ve TNF α gibi sitokinlerin uyarısıyla 2-4 saat sonra hücre yüzeyinde belirir. IL-4 seçici olarak VCAM-1'in belirmesine sebep olur ve VLA-4 aracılığıyla eozinofillerin ortamda birikmesini sağlar (44). VCAM molekülü, damar endotelial duvarında lökositlerin göçü ve adezyonunu sağlarlar (45). ICAM-1 ve VCAM-1'in her ikisi de immün yanıt ve iltihap durumlarında hayati rol oynarlar. VCAM-1 birçok hücre tipi tarafından eksprese edilebilen immunglobulin benzeri bir transmembran proteindir. Damar endotelial hücreleri ve folliküler dendritik hücreler tarafından eksprese edilirler. VCAM-1'in bağlandığı karşı ligandı VLA-4'dür ve nötrofiller hariç tüm lökositlerde bulunurlar. VCAM-1 / VLA-4 yolu, çeşitli allerjik ve iltihap hastalıklarına ilaveten otoimmün hastalıkların patojenik işlemlerinde de anahtar rolü oynamaktadır (46).

VLA-4 ekspresyonuyla birlikte T hücrelerinde reseptörlerin fonksiyonel rollerinde önemli bilgiler sağlanabilir. Birçok deneysel çalışmada T hücrelerinin çoğalması, büyümesi, farklılaşması ve tanınmasında fibronektin çift reseptör ligandı VLA-4'ün yapışma rolü gösterilmiştir. İmmunolojik reaksiyonlarda VLA integrinlerinin fonksiyonel rolleri önemli derecede değerlendirilmiştir (5). VLA integrinleri; fibronektin, laminin, kollajen ve diğerleri gibi ekstraselüler matriks komponentlerine bağlanan reseptörler olarak belirtilirler ve çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edilirler. Ancak; diğer bir ligand VLA-4 için; aktif endotelde VCAM-1 molekülü belirlenmiştir (47).

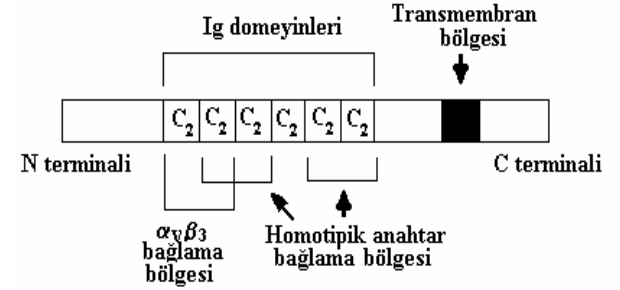
VCAM'ın 6 ve 7 domeyin içeren formları bulunmaktadır. Ancak her iki formunda da 4. domeyin ligand bağlanma bölgesidir (90) (Şekil 2).

PECAM; PECAM molekülü "endoCAM" olarak da adlandırılmasının yanısıra insan CD31'i olarak da isimlendirilmektedir. 130kDa ağırlığındaki (48) molekül 711 aminoasit uzunluğunda olup, 574 aminoasitlik kısmı ekstraselüler bölgeyi, 19 aminoasitlik kısmı transmembran segmentini ve 118 aminoasitlik kısmı da sitoplazmik bölgeyi oluşturmaktadır. Ekstraselüler bölgenin en çarpıcı özelliği, Ig süperailisinin C2 bölgelerine benzerlik gösteren 6 adet Ig homoloğu üniten bulunmasıdır (49,50). Fare PECAM aminoasit seviyesi insan PECAM'ına %63 oranında benzer bulunmuştur (51). Endotelial hücrelerde ve interselüler bağlantılarda bulunması nedeniyle tip-1 transmembran glikoproteini olarak bilinirler ve lökositlerin endotel içinden göçünde rol oynarlar. Bağlanmaları da "homofilik" ve "heterofilik" özellik gösterir. β 1 ve β 2 integrinlerin düzenlenmesini stimüle



Şekil 2. İnsan VCAM-1 yapısı 6 ve 7 domeyinli olmak üzere 2 formda bulunur. Bu iki form da, yapı olarak birbirine benzer özelliktedir. Ancak tek farkları 6 domeyinli formda 4. Ig domeyinin olmamasıdır. Bu durumda 6 domeyinli formunda tek ligand bağlanma bölgesi 1. Ig domeyindir (90).

İnsan CD31 (PECAM-1) yapısı



Şekil 3. İnsan CD31'inin yapısında bir karboksil grubu ve bir de amino grubu bulunurken karboksil grubunun olduğu bölgede transmembran bölgesi bulunmaktadır. 6 Ig domeyini içermektedir. Bu domeyin bölgelerinden ilk ikisi $\alpha_v\beta_3$ bağlanma bölgesidir. Aynı şekilde 2. ve 3. domeyinlerin olduğu bölgeler ve 5. ve 6. domeyinleri içeren bölgeler de homotipik bağlanma bölgeleridir (90).

eder ve bazal membranı eritip, nötrofillerin ekstraselüler matriks içine göçünde yardımcı olurlar. Bunu; integrinleri ICAM veya VCAM ile birleştirerek sağlar. PECAM; endotelial hücreler, bazofiller, nötrofiller, megakaryositler, CD34(+) hemopoietik progenitorleri, monositler, B hücreleri, NK hücreleri tarafından sentezlenmektedir (52). PECAM monoklonal antikorları türe özel rapor edilirken, poliklonal antikorları türlerde çapraz aktivite

göstermiştir. İnsan ve fare PECAM'larının her iki türde de aktif olup olmadığı belli değildir (53). İkinci Ig benzer domeyinin ortak bağlantısıyla glikozaminoglikanlara bağlanabilirler ve bu bağlanma heparin ya da kondroitin sülfatla inhibe edilebilir (30). NK hücrelerinde PECAM aktivitesi, $\beta 2$ integrin seviyesini düzenleyerek, hücre bölünmesine neden olup böylece sitoplazmik düzenlenmeyi de sağlamaktadır (10). Ayrıca, hematopoiez ve damar gelişiminde de önemli rolleri belirlenmiştir. PECAM'ın endotelial hücreler arasında katılmasıyla diyapedez basamaklarının da başladığı bildirilmektedir (54).

PECAM'ı yapısal olarak incelersek 6 Ig domeyin bölgesine sahip olduğunu görürüz. 1 ve 2. domeyinleri $\alpha\beta 3$ bağlanma bölgesiyken; 2,4 ve 6, 7 Ig domeyin bölgeleri de homotipik bağlanma bölgelerini göstermektedir (90) (Şekil 3).

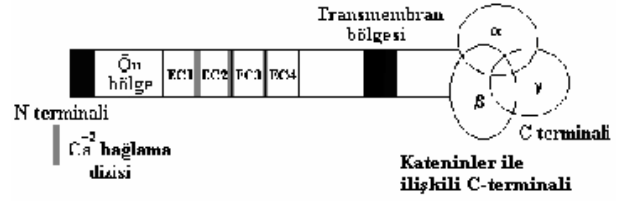
3- Kadherinler;

Adezyon moleküllerinin diğer ailesi kadherinler; yapılarında buldukları Ca^{+2} dan dolayı bu adı alırlar. Hem adezyon hem de Ca^{+2} bağlayıcı bölge içerirler (55). Doku farklılaşmasında, özellikle de embriyonun preimplantasyonunda önemli rolleri olduğu ileri sürülmektedir. Embriyon henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücre bütünlük, kadherinler sayesinde gerçekleşir. Bu olayda özellikle E kadherin etkindir. Kadherinler, morfogenez ve farklılaşmayı hızlandıran moleküllerdir (38). Beyin gelişiminin erken basamaklarında da gösterilmiştir. Kadherin ailesinin bu ekspresyon yolları embriyonik fare beyininde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (56,57). Temel kadherin yapısı ise; N ve C terminali içeren iki bölgeden oluşur. Ancak C terminalinin bulunduğu bölgesi; diğer adezyon moleküllerinden farklı olarak kateninlerle ilişkisini sağlayacak şekilde özelleştirilmiştir. 4 ekstraselüler bölgesi bulunurken bu bölgeler arasında da kalsiyum içeren alanlar yer almaktadır (90) (Şekil 4).

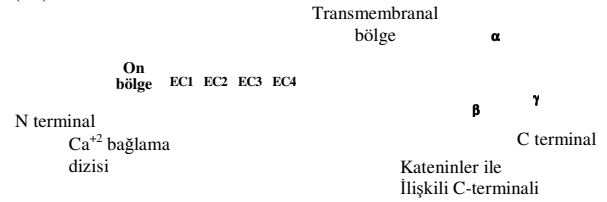
Buldukları bölgelere göre 5 farklı gruba ayrılmaktadırlar.

i- E kadherin (epitelyal); Uvomorulin de denilen E kadherin; embriyonun preimplantasyon döneminde morula ve blastosist, hücre-hücre bağlanma bölgelerinde yoğun olarak izlenir. Epitel bütünlüğünü sağlayan interselüler bir yapıştırıcı olarak işlev görür. Zonula adherenslerde yoğun olarak bulunur ve kateninlerin bağlandığı sitoplazmik bölgeleriyle aktin filamentlerine yapışmayı sağlarlar (58). E kadherin eksikliğinde, tümör hücrelerinin invazif olarak yayılma eğiliminde oldukları ileri sürülmektedir. Böylece, E kadherinin metastazı baskılayıcı bir görev yaptığı düşünülmektedir (29).

İnsan kadherin yapısı



Şekil 4. Kadherinlerin yapısında da 2 uç bulunmaktadır. Karboksil ucunda; α , β ve γ denen 3 bölge yer alır. Bu bölgeler kateninlerin, kadherine bağlanabilmesi için özelleştirilmiş bölgelerdir. Kateninler bu bölgelerden kadherinlerle kontak kurabilirler. Amino ucunda ise ilk bağlanma bölgesi bulunmaktadır ve bu bölgeye ön bölge denilir. 4 ekstraselüler bölge arasında da Ca^{+2} bağlama dizileri yer almaktadır (90).



ii- N kadherin (nöral); Sinir sistemi, kalp, akciğer, lens, embriyonik mezoderm ve nöral ektoderimde bulunur. N kadherin; Sağ-sol asimetrisinin kurulmasında adezyon ve sinyal mekanizmalarında, büyüme konilerinin adezyonu ve rehberliğinde önemli rol oynar (41,59).

iii- P kadherin (plasental); Trofoblast, kalp, akciğer, sindirim kanalı hücrelerinde bulunur.

iv- R kadherin (retinal); Retinal nöronlarda ve gliya hücrelerinde bulunur.

v- M kadherin (kas); Miyoblast ve iskelet kası hücrelerinde bulunur.

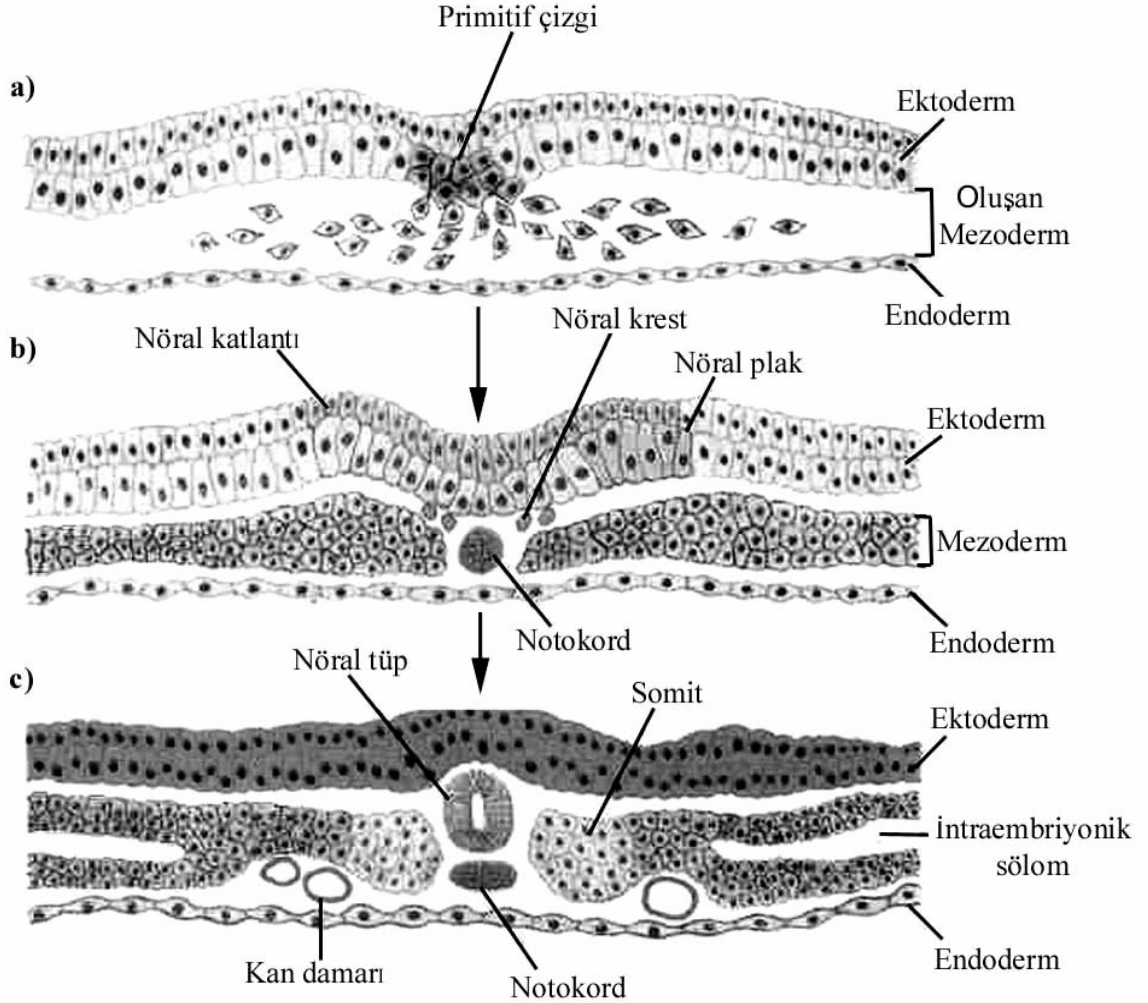
Nöral tüpün oluşumu sırasında da adezyon moleküllerinden kadherinler önemli roller üstlenirler. Bunların değişen ekspresyon düzeyleri sayesinde nöralasyon tamamlanmaktadır (60). Embriyonun ektoderm ve endoderm tabakaları başlangıçta E kadherin içerirler. Ancak, orta bölgede E kadherini kaybeden hücreler mezoderme göç etmeye başlarlar. Hücre bölünmelerinden sonra, ektodermal hücre yüzeyindeki başka bir segment, orta hat boyunca içeriye doğru katlanarak nöral oluşu oluşturur. Nöroektodermal hücrelerde E kadherin ekspresyonu azalır. Sonunda bu hücreler N kadherin sentezlemeye başlarlar. Ektodermal hücreler de E ve P kadherini sentezlerler. Notokord yapısında ise, hem P hemde N kadherin sentezlenir. Mezodermal hücrelerde, N kadherin ekspresyonu somitlerin merkezine doğru yoğunlaşır. Bu şekildeki kadherin dağılımıyla nöralasyon tamamlanır (30) (Şekil 5).

Fare ve tavuk beyinlerinde yapılan çalışmalarda birçok kadherin molekülü tanımlanmıştır (60). Kadherin

bakımından pozitif olan beyin nükleusları, beynin erken gelişim basamaklarında gösterilmiştir (57). Ayrıca kadherinler; aktin hücre iskeletiyle etkileşenler, desmozomla ilgili olanlar (desmogleinler ve desmocollinler) ve protokadherinler olarak da sınıflandırılmaktadır (29). Son yıllarda bulunan yeni bir kadherin de *H kadherin*dir. E kadherine %25 benzerlik gösteren bu molekülün meme kanserinin gelişiminde rolü olduğuna inanılmaktadır (29).

İki nöronun birbiriyle bağlantı kurduğu ve uyarının bir nörondan diğerine geçirildiği ya da inhibe edildiği yerler olan sinapslarda adezyon molekülleri ailesinden kadherinleri görmekteyiz. Sinaptogenez basamakları adezyon molekülleri sayesinde ilerlemektedir. Sinaptogenez sırasında ortaya çıkacak olası fonksiyonlar 3 farklı adezyon sistemiyle belirlenmiştir.

- Kadherin/katenin sistemi (N-Kadherin, α N-katenin,



Şekil 5. Nörolasyon sırasında adezyon moleküllerinin nasıl rol aldığını göstermektedir.

- a) Başlangıçta embriyo 2 tabaka içerirken ortalarında mezoderm tabakasının oluşabilmesi için; epiblastlardan E kadherin ekspresyonunu kaybedenler ara bölgeye göç ederler.
 b) Mezoderm şekil aldıktan sonra nöral tüp oluşumu gözlenmeye başlanır. Burada da E kadherin ekspresyonu azalmış yerini N kadherin ekspresyonunun artışı karşılamıştır.
 c) Ektoderm tabakası son halinde E ve P kadherin ekspresyonunu yoğun olarak içermektedir. Somitler ise N kadherini yoğun olarak içerirler. Notokordda da, P ve N kadherin ekspresyonu yoğun olarak bulunmuştur (91).

- CNR sistemi (Cadherin related neuronal receptors system)

- β -Nöroksin / Nöroligin sistemi (61)

β -katenin)

İki nöronun birbiriyle bağlantı kurduğu yerde ilk bağlantıyı sağlayan yapılar, ortamda bulunan kadherin molekülleridirler. Bu moleküller sayesinde iki nöronun

birbiriyle olan ilk kontağı gerçekleştirilir. Kadherin moleküllerinin birbirleriyle olan trans pozisyonları sayesinde nörotransmitterin salınacağı aktif zon bölgesinin sınırları çizilir (62). Kadherinler bir başka kadherinle N terminallerindeki birinci ekstraselüler domeyinleri aracılığıyla homofilik bağlatılar kurarlar. Hücre içinde katenin moleküllerine ve kateninlerin de aktin sitoskeletine bağlanmasıyla oluşan kompleks yapı, iki nöron arasındaki ayrılmaz bir bütünlüğü meydana getirmektedir. Bunun sayesinde iki nöron arasında salınan nörotransmitterin aktif zonda salınması ve buradaki moleküler mekanizmaları başlatması sağlanır. İkinci sistem olan CNR sistemi de; aktif zon bölgesinde uyarının salındığı alanda bazı moleküler mekanizmaların başlatılmasında önemlidir (63). 3. sistem olan β -Nöroksin / Nöroligin sisteminde pre ve postsinaptik nöronlar arasında bağlantı kurulur. Nörotransmitterin salınacağı zon olan aktif zon bölgesinde, moleküler bazı basamakların işlemesine yardımcı olurlar. Bunlar aracılığıyla uyarının bir nörondan diğerine geçişi rahatlıkla gerçekleşmektedir (63,64).

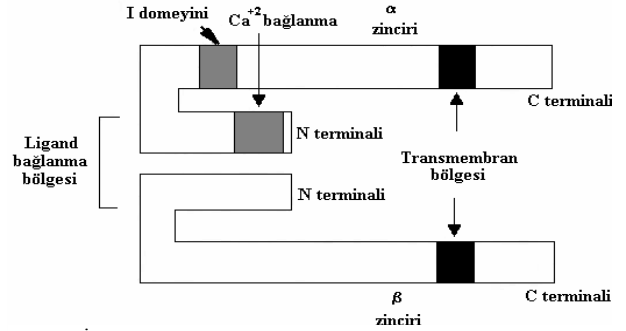
Merkezi sinir sisteminde kadherinlerin akson büyümesinde, demetlenmesinde, hedef hücrenin tanınmasında, sinaptik hücre adezyonunda, sinaptogenez basamakları sırasında önemli roller oynadıkları gösterilmiştir (65).

4- İntegrinler: İntegrinler transmembran adezyon molekülleri olup α ve β olmak üzere 2 alt birimi vardır. 14α ve 8β alt birimi tanımlanmış olup toplam 22 "heterodimerik" birimden oluşurlar. Bu iki alt birim birbirlerine "kovalent olmayan" bağlarla bağlıdır. İntegrin ligand bağlanmasında, Ca^{+2} ve Mg^{+2} 'a ihtiyaç duyulmaktadır (42).

Bir integrin heterodimerinin COOH uçları hücre iskelet proteinlerinden talin ve α aktininle bağlanırken, NH_2 uçları da ekstraselüler matriksi (ESM) proteinlerine ve hücrelere bağlanırlar (66). İki zincirden meydana gelen integrinlerin α zincirinin bulunduğu bölgede kalsiyumun bağlanabileceği N terminali yer almaktadır. Ligandların bağlanabileceği bölge ise, her iki zincirinin de birbirine homolog olan bölgelerinde görülmektedir (Şekil 6). Bağlanmanın olabilmesi için, minimal sayıda düşük afiniteli integrinin belli bir yerde, yeterli afinitiyi oluşturabilecek şekilde kümelenmiş olması gerekmektedir. Fokal adezyon, başta integrinler olmak üzere, protein kinaz, tensin, α aktinin, vinkulin, talin ve sitoplazmik plak proteinleriyle ilişkilidir. Bu proteinler de kontak yüzeyine aktin filamentlerinin yapışmasını sağlarlar (30).

İntegrinler; interselüler ligandlar (talin, α aktinin) yanında laminin, fibronektin, kollajen tip I,II, IV gibi ortak ligandlarla ve spesifik Ig süperailleleriyle bağlantı kurabilirler (30).

İnsan temel integrin yapısı



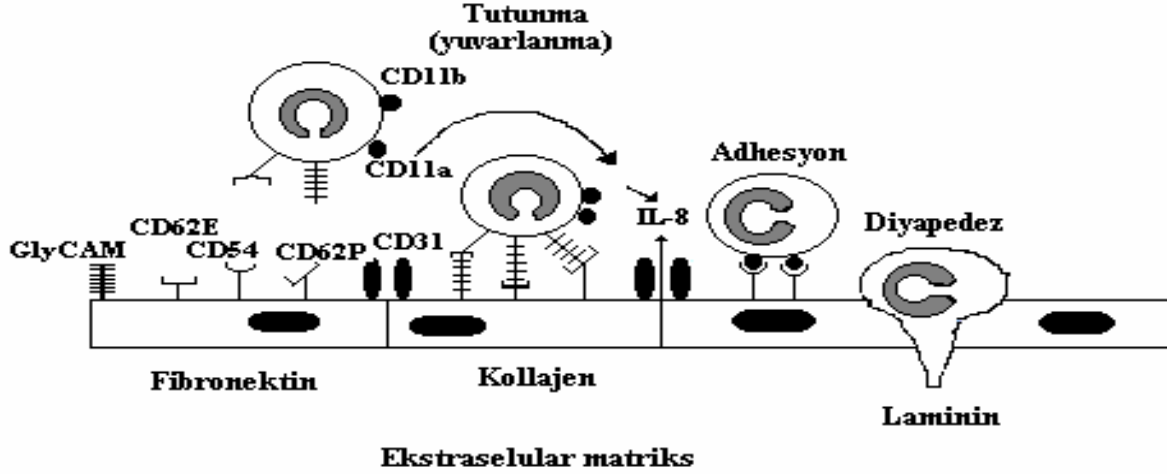
Şekil 6. İnsan integrin yapısında 2 zincir bulunmaktadır. Bunlar α ve β zincirleridir. Bu 2 zinciri birbirine bağlayan ise ligand bağlanma bölgesidir. Birbirlerine yakın olan uçları N terminallerini oluştururken; C terminallerinde de transmembran bölgeleri bulunmaktadır. I domeyini sadece α zincirinde bulunur ve buraya da Ca^{+2} bağlanabilmektedir (90).

Adezyon moleküllerinin, bazı otoimmün hastalıklar ve önemli enfeksiyonlarda rol oynadıkları gösterilmiştir. Özellikle; hücrel göç sırasında $\beta 2$ integrinlerin rolü, insanlarda LAD-1 sendromu tarafından gösterilmiştir. $\beta 2$ integrinler; tüm lenfositlerde eksprese edilirler. Destek hücrelerinin de endotelial hücrelere daha sıkı bağlanmasını sağlarlar. Bu nedenle de; hücrel göçde önemli rollere sahiptirler (67).

Genetik olarak $\beta 2$ integrin altbiriminin sentezlenememesine lökosit adezyonunun eksikliği ("*LAD*) *Leukocyte adhesion deficiency*" denir. Bu sendrom; tekrar eden bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarla karakterizedir. Bir hipoteze göre bu sendromda; lenfositler yada endotelial hücrelerde hücre adezyon moleküllerinin değişen ekspresyonuyla hücrel trafikte değişiklikler görülebilmektedir (67).

Bu hastalıkta nötrofil, B lenfosit ve T lenfositlerinde bulunan 3 önemli molekülün (İKompleman (C3b) reseptörü, LFA-1; lenfosit yapışma proteini-1, Yapışma glikoproteini-p^{150,95}) ortak olan β zincirleri yapılamamaktadır (68). Bu durumda, lökositler enfeksiyon bölgesinde birikemez, etkili savunma gerçekleştirmezler. LAD'da hastalara kemik iliği transplantasyonu yapılmazsa sonucu ölümdür. Bu olay, in vivo olarak adezyon moleküllerinin lökosit dağılımındaki rolünün önemini gösteren en can alıcı örneklerden birisidir.

5- Hyalürinat reseptörleri: Ekstraselüler matrikste bulunan bir sakkarit komponentidir. Tümör gelişimi ve iltihaplı durumlar gibi çeşitli patolojik dokularda önemli roller oynadığına inanılmaktadır. Kıkırdak, sinoviyal sıvılar gibi karakteristik olarak az hücreli jeller içinde



Şekil 7. Lökositlerin migrasyonu sırasında ekstraselüler matris proteinlerinin etkili olduğunu gösteren detaylı çizim. Lökositlerin tutunma, yuvarlanma, adezyon ve diyapedez basamakları ve bu basamaklarda sırasında adezyon moleküllerinin görevleri belirtilmiştir (91).

izlenirler. Embriyogenez ve hücre büyümesinde etkin rol oynadıkları bildirilmiştir (4,10).

6- Selektinler; Molekülün N terminalinde "lektin" benzeri bir yapı vardır. Bu yüzden bu gruba selektinler denilmektedir. Endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde bulunur ve heterofilik etkileşimler gösterirler. Bağlanmayı gerçekleştirdikleri ligandları, sialyl Lewis-X ve SleA gibi sialize glikanlardır (52). Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ilk başlatan moleküller selektinlerdir. Bunu takip eden damar duvarına gerçek yapışma basamağını sağlayanlar integrinlerle Ig süper ailesinin üyelerinden olan ICAM'ın etkileşmesidir (69,70).

Selektinler, inflamasyon bölgesinde 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 (70). Böylece lökositler inflamatuvar hücreye tutunup onu etkisizleştirirler.

Lökosit göçünde adezyon molekülleri

Lökositler dinlenmekte olan endotel hücrelerine zayıf bir biçimde bağlanma eğilimindedirler. Ancak, inflamasyon sırasında endotelin fenotipi dramatik olarak değişir ve bu değişiklik endotel hücrelerinin alarm veren sitokinlerle temasından kaynaklanmaktadır. Bu durumda kan damarlarının endotelinde selektinlerin ekspresyonu artar. Selektinlerle endotel-lökosit ilişkisi kurulduğunda lökositte de yuvarlanma başlar (71). Yuvarlanma sırasında lökositlerin hareketleri yavaşlar ve endotel üzerinde farklı

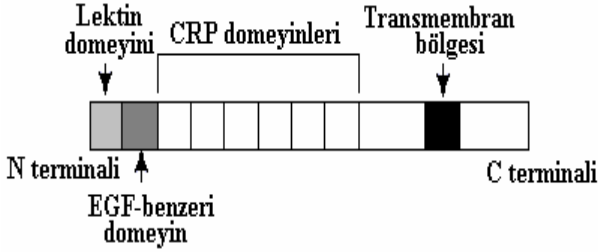
mediyatörlerle karşılaşma şansları da artar (72). Ortamda sitokinlerin artmasıyla hücre yüzeyindeki selektinler dökülür ve bunların yerini integrinler alır (9). İntegrinlerle ICAM arasındaki bağlantı çok daha sıkıdır ve asıl adezyon burada gerçekleşir. Adezyondan sonra yuvarlanma hareketi de durur. Sadece birkaç dakika içinde bazal membrana ulaşılır ve göç gerçekleşmiş olur (70) (Şekil 7). Endotelial hücreler tarafından adezyon moleküllerinin sentezlenmesi, iltihap reaksiyonlarında aktif bir rol oynamaktadır (73).

Selektinlerin 3 alt grubu tanımlanmıştır.

1- *E selektin (Endotel lökosit adezyon molekülü);* Endoteliumda bulunur, iltihap reaksiyonlarında mediyatörler tarafından upregüle edilebilirler. Bakteri endotoksini ve IL-1, TNF α gibi sitokinlerin uyarısıyla endotel hücresinde 30 dakika içinde belirmeye başlar ve 2-4 saatte zirveye ulaşırlar. E selektinin yapısal olarak birinci ekstraselüler domeyini lektin içerirken; ikinci domeyini de EGF-benzeri (Epidermal büyüme faktörü-benzeri) domeyine sahiptir. Ayrıca 6 tane de CRP (Compleman regulator protein) domeyini bulunmaktadır (90) (Şekil 8).

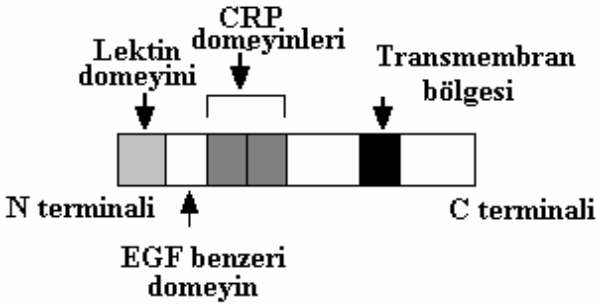
2- *L selektin (Lektin adezyon molekülü);* Eozinofil, nötrofil ve lenfosit üzerinde bulunur. L Selektin (LAM-1, LECAM-1, LECCAM-1, mLHR (fare), gp⁹⁰MEL (fare), gp¹⁰⁰MEL (fare), gp¹¹⁰MEL (fare), CD62L) isimleriyle de bilinmektedir. L selektin; NH₂-terminal lektin tip C domeyini, EGF benzeri domeyin, 2 komplement kontrol domeyini, 15 aminoasitlik kalıntı alan, transmembran sırası ve kısa sitoplazmik bölge içerir (74,51,8). İnsan ve kemirgenlerde L selektinlerinin yapısı, %77 aynı aminoasit düzeyi ve %79 aynı nükleotid düzeyi gösterirler (51). L selektin de yapısal olarak E selektine çok benzerdir. Ancak

İnsan E-Selektin yapısı



Şekil 8. İnsan E selektinin yapısında amino ucunda lektin domeyini yer almaktadır. Hemen ikinci domeyini ise EGF benzeri domeyindir. 6 tane kompleman reseptör domeyini (CRP) bulunmaktadır. Karboksil ucunda da transmembran bölgesi yer alır (90).

İnsan L-Selektin yapısı



Şekil 9. İnsan L selektinin yapısı da E selektinin yapısına çok benzer ancak 2 tane CRP domeyini bulunur. İlk domeyini lektin domeyini ve ikinci domeyini de FGF benzeri domeyindir (90).

2 tane CRP domeyini bulunmaktadır (Şekil 9).

Endotelial hücreler üzerinde L selektinin 3 ligand formu belirlenmiştir. İlk ligand; GlyCAM'dır (69). İkinci ligand, sgp90'dur. Bu ligand CD34 olarak da tanımlanmaktadır. Lenfoid olmayan dokularda da geniş bir yayılım göstermektedirler. L selektin için üçüncü ligand MadCAM-1; yüksek endotelial epitelde mukozal lenf düğümünde bulunur (75).

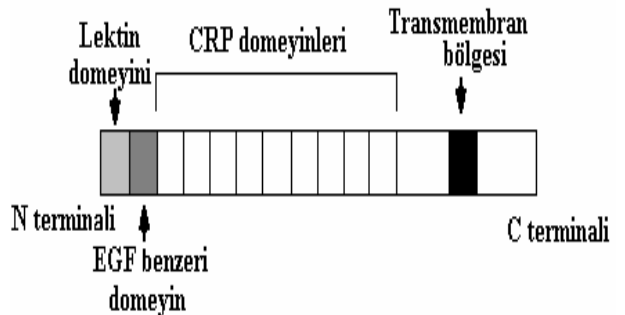
L selektin endotelial hücrelerle lökosit etkileşiminin ilk basamağını oluşturan adezyon molekülleridir.

3- *P selektin*; GMP-140, LECAM-3, PADGEM, CD62, CD62P olarak da adlandırılırlar.

Bir yüzey glikoproteindir ve doku içinde lenfositlerin göçünde kritik rol oynamaktadırlar (74,76). Uyarılmamış endotel içerisinde, Weibel Palade cisimcikleri denen granüllerde bulunurlar. Histamin ve PAF gibi inflamatuvar mediyatörlerle endotel hücresinin uyarılmasını takiben hücre yüzeyinde birkaç dakika içinde belirirler (44). Miyeloid hücrelerden ve endotelyumda aktif olan B ve T hücrelerinden etkilenirler. P selektinde de diğer selektinlerden farklı olarak 9 CRP domeyini bulunmaktadır (Şekil 10).

P selektinin ligandı; tetrasakkarit sialyl LewisX (sLeX)'dir. P selektinin murine miyeloid hücreler üzerinde bulunan 160kDa ağırlığındaki glikoproteini bağladığı bildirilmektedir. Kan nötrofilleri, monositler ve P selektin glikoprotein ligand-I diye adlandırılan (PSGL-I) lenfositler, E selektini bağlar (77,78,3). Yuvarlanan lökositlere aracılık eden P selektin, PSGL-I için spesifik monoklonal antikorlar tarafından tamamıyla inhibe edilebilir. İn vitro şartlar altında P selektin çeşitli glikoproteinleri bağlayabilmesine rağmen; bu türde fizyolojik bağlayıcılar oldukça sınırlıdır (3). P selektin, monosit ve nötrofillerin adezyonunu da kapsar ve pıhtı içindeki nötrofil birikiminde merkezi rol oynar (77).

P ve L selektin ilk etkileşimde zayıf bir bağlantı oluştururlar. Güçlü bağlantılar ise E selektin'i içerir ve iltihaplı bölgede, lenfoid doku içinde kan damarları boyunca lökosit rehberlik eder (77,78). P selektin, plazma içinde normal şartlarda ng/ml konsantrasyonlarında bulunur. Görünüm olarak değerlendirildiğinde; dolaşan P selektin, doğal P selektinden biraz daha küçük görülür (79).



Şekil 10. İnsan P selektinin yapısında da diğer selektinler gibi lektin domeyini içeren bir bölge, EGF benzeri domeyin içeren 2. bölge bulunur CRP domeyinlerinin sayısı ise 9 tanedir. Karboksil ucunda da transmembran bölgesi yer almaktadır (56).

Bronş İnflamasyonunda Adezyon Molekülleri

Bronşiyal astımda önemli olan mekanizma antijen spesifik immün yanıtıdır. Bu yanıtın gelişmesi; alveolar makrofaj ya da bronş epitelindeki m hücreleri (microfold-mikrokatlantılı hücreler) tarafından antijen tutulur ve CD4(+) lenfositlerine sunulur.

Antijen sunulması işlevinde, antijen sunan hücrelerin

İnsan P-Selektin Yapısı

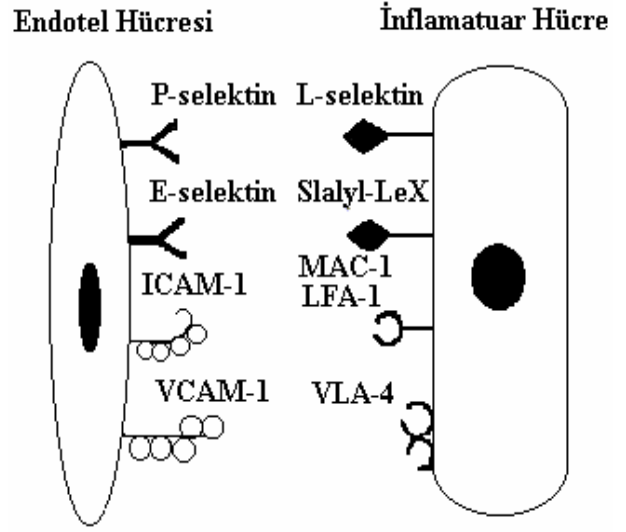
(dendritik hücreler ve makrofajlar) yüzeyinde eksprese edilen MHC sınıf II ve ICAM-1 adezyon reseptörleri, yardımcı T hücrelerinin yüzeyindeki TCR (T hücre reseptörü) ve LFA-1 ile etkileşime girer. Burada monoklonal antikorlar kullanılarak adezyon molekülleri bloke edilirse; T hücre aktivasyonunu başlatan antijenin dozunun 100 kat daha artırılması gerekmektedir. Bu bulgular T lenfosit aktivasyonunda adezyon moleküllerinin önemini gösterir (69).

Bronşiyal astımda inflamasyon bölgesine (bronş mukozasında) inflamatuvar hücrelerin birikmesinde (eozinofiller) ve bu hücrelerin aktivasyonunda adezyon moleküllerine önemli görevler düşer. Normalde dolaşımda bulunan eozinofiller; bronş postkapiller venüllerinde kapiller endoteline rastgele temas ederek akıp giderler. Henüz aktive olmamış bu eozinofillerde selektin grubu adezyon molekülleri (L selektin) yapısal olarak bulunur.

Değişik uyarılar sonucunda inflamasyon bölgesinde; diğer inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan IFN γ , TNF α , IL-1, IL-4, IL-5 ve PAF gibi mediyatörler; endotel üzerinde E selektin ve P selektin belirmesine sebep olurlar.

Eozinofiller de yapılarındaki L selektin ve Sialyl-LeX aracılığıyla E ve P selektine bağlanırlar. Bu bağ zayıf ve geri dönüşümlüdür. Bu arada da ICAM-1; Mac-1 ve LFA-1 ile bağlantı kurmaktadır. Ek olarak da VCAM-1'in VLA-4 ile bağlanması inflamatuvar hücre ve endotel arasındaki bağı kuvvetlendirmektedir (69) (Şekil 11).

Böylece hızla akan eozinofiller yavaşça kayıp endotelde yuvarlanmaya başlarlar. Giderek de hızları azalır. Bu arada da mediyatörlerle karşılaşma süreleri de uzar. Ortamdaki sitokinler eozinofillerin aktivasyonunu sağlarlar. Bu aktivasyonla da hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinden selektin grubu dökülür. Bunların yerine β 2 integrinler (LFA-1, Mac-1) endoteldeki ICAM-I ve ICAM-II'ye bağlanır. Bu bağlanma selektinlerinkine göre daha sıkıdır. Ig superailisinin hücrelerinin uyarılmasından sonra bağ daha da sıkılaşır. Th2 ve mast hücrelerinden açığa çıkan IL-4, IL-5 gibi sitokinler; β 1 integrinlerinden VLA-4'ün hücre yüzeyinde belirmesine sebep olurlar. VLA-4, VCAM-1'e bağlanır. (Nötrofillerde β 1 integrini VLA-4 olmadığı için ve yapışma da yoktur). Daha sonra eozinofiller endoteli geçerek interstisyel alana ulaşırlar.



Şekil 11. İnflamasyon sırasında inflamatuvar hücre ile endotel hücresi arasında adezyon molekülleri aracılığıyla kurulabilecek ilk bağlantının şeması gösterilmektedir. Burada ilk bağlantıyı kuranlar selektin ailesinin üyeleridirler. Daha sonraki adım da ise Ig super ailesinin üyeleri kendi aralarında kontak kurarlar. Böylelikle tutunma mekanizmasının ilk adımı atılmış olur (90).

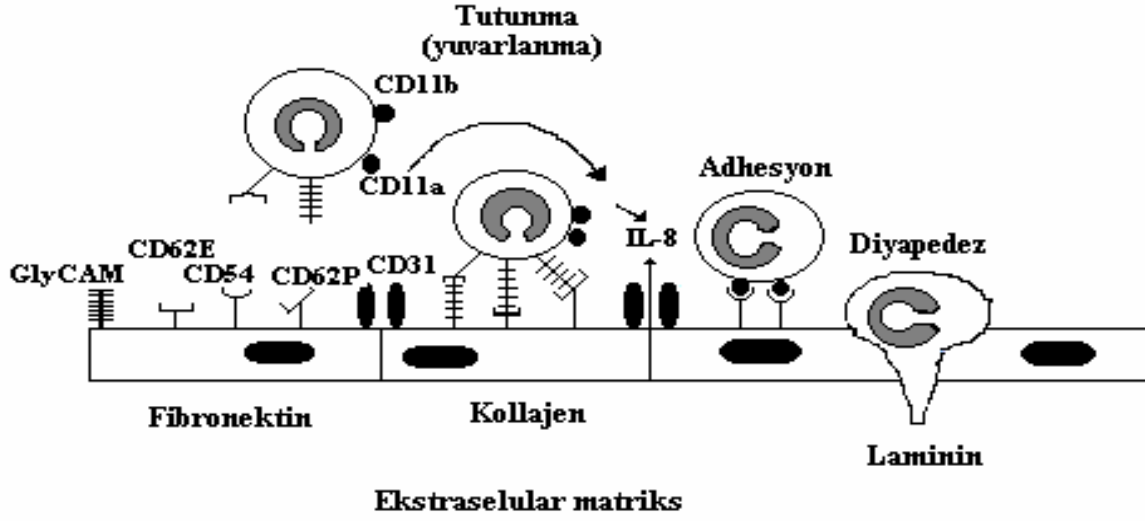
Burada ECM'e bağlanırlar. Tekrarlayan adezyon ve deadezyonlarla eozinofiller interstisyel alana hareket ederler. Eozinofillerin inflamasyon bölgesine göçünde kemoatraktantlar, kemokinler önemli roller oynarlar. İnterferon gamma başta olmak üzere, IL-1, TNF α , IL-4 gibi sitokinler epitelde ICAM-1 belirmesine sebep olurlar (80). Epitele gelen eozinofiller LFA-1, Mac-1 aracılığıyla ICAM-1'e bağlanırlar. Bu bağlanma sonucu açığa çıkan temel proteinler ve O₂ metabolitleri adezyon moleküllerini parçalayarak epitelin dökülmesine neden olurlar. Böylelikle eozinofiller transepitelyal migrasyonla bronş lümenini geçerek.

İşte hastalarda; balgamda ve bronş lavajında saptanan hücreler bu eozinofillerdir (81). Sonuç olarak; bronşiyal astımda havayolu inflamasyonunun oluşmasında hemen hemen her aşamada adezyon molekülleri önemli görevler üstlenirler (Şekil 12).

Multipl Sklerozda Adezyon Molekülleri

Yapılan araştırmalar sonucunda multipl sklerozda (MS) da adezyon moleküllerinin etkili olduğu bulunmuştur. MS, bir beyin ve omurilik hastalığı olup beyin ve omurilikteki sinir liflerinin etrafını saran miyelin tabakasının bozulmasıyla ortaya çıkar.

Hastalığın atak döneminde, miyelin iltihaplanır ve o bölgedeki sinir üzerindeki normal iletim aksar. Eğer iltihaplanma hafif atlatılırsa, iyileşme olabilir. Ancak ağır



Şekil 12. Bronş inflamasyonunda adezyon moleküllerinin fonksiyonu hem damar içinde hem de ekstraselular matriks içinde ifade edilmektedir (80).

geçerse, sert bir plaka oluşur ve sinir sistemiyle organlar arasında iletimi engeller. Bu plakalar birden çok sinir lifi üzerinde oluşabildiğinden multipl skleroz (çoklu doku sertleşmesi) olarak adlandırılır.

Plak şeklindeki bu sert dokunun oluşmasındaki ilk adım, kan-beyin bariyerinin bozulmasıdır. Başta lenfositler olmak üzere çeşitli iltihabi hücre elemanları bu bariyeri geçerek venlerin çevresinde birikir. Daha sonra, bu bölgeye gelen makrofajlar etkin hale gelmiş olan T lenfositleriyle birlikte miyelin tabakasına saldırır ve salgıladıkları maddelerle miyelin kılıfını hasara uğrattırır. Miyelin kılıfı tipik bir soğan zarı şeklini alarak dejenere olmaya başlar, Schwann hücresi ödemli bir görünüm kazanır (82). Ancak içindeki sinir lifinin yapısı bozulmaz, fakat işlevini yerine getirebilmek için miyelin kılıfı kayb olduğundan görev yapamaz hale gelir (82). Miyelin elektriksel uyarımın şiddetinin düşürülmeden iletimini sağlar. Doku sertleşince hızlı iletiler engelenir ya da aksamaya başlar. Bu sert plak giderek inceler ve sinir lifi çıplak kalır. Bu durumda iletim söz konusu olamaz. MS de adezyon moleküllerinin önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir. Tüm gelişen lezyonlarda lökositlerin kan beyin bariyerinden geçme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (82).

Bu noktada çözülebilir ICAM-I, L selektin, VCAM-I ve ICAM-III'ün serum düzeyleri MS'li hastalarda anlamlı bir artış gösterirler.

MS'li hastalarda integrin $\beta 4$ subunitleri ve laminin için immünoaktivite bazal laminada, hem Schwann hücrelerinde hem de damar duvarlarının yapısında gösterilmiştir (82).

Elde edilen sonuçlara göre, çözülebilir adezyon molekülleri bir feedback inhibitörü olarak iltihabi hücre infiltrasyonunun sınırlarını belirleyen bir faktör gibi değerlendirilebilir (83).

İmplantasyonda Adezyon Molekülleri

Blastosistin implantasyonu esnasında, hem endometriyumda hem de blastosistin yüzeyinde bir takım moleküler değişimler gözlenir. Endometriyum, adezyon moleküllerinden integrinlerce zengin bir bölgedir. Bazı integrin adezyon molekülleri, proliferatif ve luteal fazlarda farklı endometriyal elemanlar tarafından sentezlenmektedir (84). Kullanılan immunohistokimyasal teknikler ve monoklonal antikorlar $\beta 1$ integrinlerden $\alpha 2 \beta 1$, $\alpha 3 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 1$ hem bez epitelinde hem de lümen epitelinde bulunmaktadır. $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 4 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$ 'de stromal hücreler tarafından eksprese edilirler (85). $\beta 5$ altbirimi bez epiteli ve lümen epitelinin apikal sitoplazmasında bulunmuştur. Sekretuar fazda ise; $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 6$ bez epitelinde, $\alpha 5$ ise lümen epitelinde bulunur. $\alpha 4 \beta 1$; proliferatif endometriyumda bulunmazken, ovulasyonun 14. gününde bez epitelinde izlenmeye başlanır; 24. günde ise, azalmaya başladığı gözlenmiştir. Fibronektini bağlayan $\alpha 4 \beta 1$; trofoblast tarafında da bulunur. Bez ve lümen epitelindeki $\alpha 4$ eksikliği, embriyonun maternal tanınmasını engelliyor olabilir (86).

Sıçanlarda gebeliğin 4. gününde; laminin reseptörü integrin $\beta 4$ 'ün immünoaktivitesi, lümen ve bez epiteli ile desidual reaksiyon olmayan alanlardaki hücrelerde yoğun; desidual reaksiyon yoğun olan alanlarda ise oldukça zayıf

gözlenmiştir (86). Diğer taraftan integrin $\alpha 5$ desidual reaksiyon alanlarında bez ve lümen epitelinde yoğunken desidual reaksiyon olmayan alanlarda da çok zayıf immünoreaktivite gözlenmiştir (86). İntegrin $\beta 4$ lümen epitelinde ve desidual reaksiyon olmayan alanlarında, integrin $\alpha 5$ ise desidual reaksiyon alanlarında ve lümen epitelinde kuvvetli bir şekilde boyanmıştır (86). İnsanda; implantasyon penceresi açılırken 19. günden sonra $\alpha 5\beta 3$; ekspresyonu bez epitelinde görülmeye başlar. 24. günde ise ilk defa lümen epitelinde sentezlenir.

$\alpha 1\beta 1$; 15-28. günlerde sentezlenir. $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$ 'ün her üçünün de görülmesi ise sadece 4 gün sürer (20-24. günler arasında).

$\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 5\beta 3$ yetersiz sentezi sonucunda; düşükler, endometriozis, luteal faz defekti ve implantasyonda başarısızlık görülür (76). Endometriyal stroma ve blastosist yüzeyindeki integrinler; adezyon reseptörleri olarak fertilizasyon, implantasyon ve embriyogenezde önemli rollerinin olduğu özellikle de $\beta 1$ integrinin desidual hücre farklılaşmasında rol aldığı rapor edilmiştir (87,88). Desidualizasyon süresince ekstraselüler matriksin yeniden modellenmesinde, hücrel modifikasyonlara paralel olarak adezyon moleküllerinde dinamik ve geçici bir ekspresyon modeli gösterdikleri bildirilmiştir (89). Blastosist integrinleri; $\alpha 5\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 1$ iç hücre kitlesi ve yüzey kavitesi arasında ekspre edilirler. Blastosistin dış yüzeyinde büyüyen $\alpha V\beta 3$ integrinin varlığı ilk adezyonda aracıdır (85).

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 anomalilikler organizmada oldukça olumsuz klinik tablolar oluşturmaktadır. Özellikle hücre-hücre, hücre-ESM etkileşimine bağlı mekanizmalarda aksamalar yarattığından doku ve dolayısıyla organ fonksiyonları etkilenmekte ve oldukça dramatik sonuçlarla karşılaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Barlow JZ, Huntley GW. Developmentally regulated expression of Thy-1 in structures of mouse sensory-motor system. *The Journal of Comparative Neurology* 2000; 421:215-33.
- Cooper GM. *The Cell*, Oxford University Press N.Y 1997; Chapter 12:510.
- Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today* 1993; 14(3):99-102.
- Peach, RJ., Hollenbaugh, D., Stamenkovic, I., Aruffo, A.: Identification of hyaluronic acid binding sites in the extracellular domain of CD44. *J Cell Biol* 1993; 122(1):257-64.
- Karaöz E, Ilgaz C, Erdoğan D, Dağdeviren A; The expression of VLA integrins in the human tonsilla palatina: *Ann Anat* 1997; 179: 149-56.
- Carracedo J, Ramirez R, Martin-Malo A, Rodriguez M, Madueno J, and Aljama P. Role of adhesion molecules in mononuclear cell apoptosis induced by cuprophan hemodialysis membranes. *Nephron* 2001; 89(2):186-93.
- Meyer N, Duensing S, Anastassiou G, Nunez FB, Grosse J, Ganser A, Atzpodien J. Altered expression of $\beta 1$ integrins in renal carcinoma cell lines exposed to vinblastine.: *Anticancer research* 1999; 19: 1509-12.
- Baumhueter S, Zeigler FC, Bennett BD, Jordan CT, Spencer SD, Carroll KJ, Hooley J, Bauer K, Matthews W. Cellular and molecular characterization of the role of the flk-2/flt-3 receptor tyrosine kinase in hematopoietic stem cells. *Blood*; 1994; 15;84(8):2422-30.
- Bevilacqua MP. Endothelial leukocyte adhesion molecules. *Annu. Res Immunol* 1993; 11:767-804.
- Yang B, Zahang L, Turley EA. Identification of two hyaluronan binding domains in the hyluronon reseoptor RHAMM. *J. Biol. Chem* 1993; 268: 8617-23.
- Freemont AJ. The significance of adhesion molecules in diagnostic histopathology. *Current Diagn Path* 1995; 2:101-10.
- Oleszewski M, Gutwein P. Characterization of the L1-neurocan binding site. Implications for L1-L1 homophilic binding. *J Biol Chem* 2000; 275(44): 34478-85.
- Balaian LB, Moehler T. The human neural cell adhesion molecule L1 functions as a costimulatory molecule in T cell activation. *Eur J Immunol* 2000; 30(3): 938-43.
- Demyanenko G, Tsai AY, Maness PF. Abnormalities in neuronal process extension, hippocampal development and the ventricular system of knockout mice. *The Journal of Neuroscience* 1999; 19(12): 4907-20.
- Fukuda T, Kawano H, Ohyama K, Li H-P, Takeda Y, Oohira A, Kawamura K. Immunohistochemical localization of neuroCAM and L1 in the formation of thalamocortical pathway of developing rats. *J Comp Neurol* 1997; 382:141-52.
- Joosten E, Bar D. Axon guidance of outgrowing corticospinal fibres in the rat. *J Anat* 1999; 194:15-32.
- Fujimori KE, Takeuchi K, Yazaki T, Uyemura K, Nojyo Y, Tamamki N. Expression of L1 and TAG-1 in the corticospinal, callosal and hippocampal commissural neurons in the developing rat telencephalon as revealed by retrograde and insitu hybridization double labeling.; *The Journal of Comparative Neurology* 2000; 417:275-88.
- Haney C, Sahenk Z, Lemmon V, Roder J, trapp BD. Heterophilic binding of L1 on unmyelinated sensory axons mediates Schwann cell adhesion and is required for axonal survival. *J Cell Biol* 1999; 146:1173-83.
- Lubetzki C, and Stankoff B. Role of axonal signals in myelination of the central nervous system. *Pathol Biol* 2000; 48(1): 63-9.
- Miller PD, Chung W-W, Lagenaur CF, Dekosky ST. regional distribution of NCAM and L1 in human and rodent hippocampus. *The Journal of comperative Neurology* 1993; 327: 341-9.
- Chaisuksunt V, Zhang Y. Axonal regeneration from CNS neurons in the cerebellum and brainstem of adult rats: correlation with the patterns of expression and distribution of messenger RNAs for L1, CHL1, c-jun and growth-associated protein 43. *Neuroscience* 2000; 100 (1): 87-108.
- Tsuru A, Mizuguchi M, Uyemura K, Takashima S. Immunohistochemical expression of cell adhesion molecule L1 during development of the human brain. *Early Human development* 1996; 45:93-101.
- Doherty P, Williams G. CAMs and axonal growth: a critical evaluation of the role of calcium and the MAPK cascade. *Mol Cell Neurosci* 2000; 16(4): 283-95.
- Moulding HD, Martuza RL. Clinical mutations in the L1 neural cell adhesion molecule affect cell-surface expression. *J Neurosci* 2000; 20(15): 5696-702.

25. Minana R, Climent E. Alcohol exposure alters the expression pattern of neural cell adhesion molecules during brain development. *J Neurochem* 2000; 75(3): 954-64.
26. Willems PJ, Brouwer OF, Dijkstra I, Wilmsink J. X-linked hydrocephalus. *Am J Med Genet* 1987; 27(4):921-8.
- 27.
28. Alvarez-Dolado M, Cuadrado A, Navarro-Yubero C, Sonderegger P, Furley AJ, Bernal J, Munoz A. Regulation of the L1 cell adhesion molecule by thyroid hormone in the developing brain.; *Molecular and Neuroscience* 2000; 16, 499-514.
29. Wiley J, and Sons, Inc. *Cell and Molecular Biology/ Gerald Corp Canada*, 1996.
30. Darnell J, Lodish H, Baltimore D. *Molecular Cell Biology*, Second Edition; Scientific American Books, 1990: Chapter 23. 924-9.
31. Kasper C, Rasmussen H. Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nat Struct Biol* 2000; 7(5): 389-93.
32. Crossin KL, Krushel AL. Cellular signaling by neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. *Dev Dyn* 2000; 218(2): 260-79.
33. Hoffman KB, Murray BA, Lynch G, Munirathinam S, Bahr BA. Delayed and isoform specific effect of NMDA exposure on neural cell adhesion molecules in hippocampus. *Neuroscience Res* 2001; 39(2):167-73.
34. Ronn LC, Berezin V. The neural cell adhesion molecule in synaptic plasticity and ageing. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18(2-3): 193-9.
35. Lubetzki C, Charles P. Pivotal role of axonal adhesion molecules in central nervous system myelination. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34(3 Suppl): 41-4.
36. Cremer H, Chazal G. PSA-NCAM: an important regulator of hippocampal plasticity. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18(2-3): 213-20.
37. 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. Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1: *Planta Med* 2001; 67.
38. Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids Effects on Neutrophil Adhesion Molecules. *Int J Clin Laboratuvar Res* 1998; 28:110-5.
39. Fawcett J, Holness CL, Needham LA, Turley H, Gatter KeMason DY, Simmons DL. Molecular Cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leukocytes. *Nature* 1992; 3; 360(6403): 481-4.
40. Skubitz KM, Ahmed K, Campbell KD, Skubitz AP. CD50 (ICAM-3) is phosphorylated on tyrosine and is associated with tyrosine kinase activity in human neutrophils. *J Immunol* 1995; 15;154 (6):2888-95.
41. Van der Vieren M, Le Trong, H, Wood CL, Moore PF, St John T, Staunton DE, Gallatin WM. A novel leukointegrin, alpha d beta 2, binds preferentially to ICAM-3. *Immunity*; 1995; 3(6):683-90.
42. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 3; 69(1):11-25.
43. Hernandez-Caselles T, Rubio G, Campanero MR, delPazo MA, Muro M, Sanchez-Madrid F, Aparicio P. ICAM-3, the third LFA-1 counterreceptor, is costimulatory molecule for both resting and activated T lymphocytes. *Eur Jour Immunol* 1993; 23(11): 2799-806.
44. Foster CA. VCAM-1 / Alfa 4 integrin adhesion pathway; therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(6Pt2):5270-7.
45. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tired L and Meyer J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 18; 104 (12):1336-42.
46. Foster CA. VCAM-1/4 integrin adhesion pathway: Therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 98: 270-7.
47. Karaöz E, Ilgaz C, Erdoğan D, Dağdeviren A; The expression of VLA integrins in the human thymus. *Ann Anat* 1996; 178:33-40.
48. Newman PJ, Berndt MC, Gorski J, White GC, Lyman S, Paddock C, Muller WA. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. *Science* 1990; 9;247(4947):1219-22.
49. Stockinger H, Gadd SJ, Eher R, Majdic O, Schreiber W, Kasinrerck W, Strass B, Schnabl E, Knapp W. Molecular characterization and functional analysis of the leukocyte surface protein CD31. *J Immunol* 1990; 1;145(11):3889-97.
50. Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily-domains for cell surface recognition. *Annu Rev Immunol* 1988; 6:381-405.
51. Xie Y, Muller WA. Molecular cloning and adhesive properties of murine platelet/endothelial cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 15; 90(12):5569-73.
52. Szekanecz Z, Haines GK, Harlow LA, Shah MR, Fong TW, Fu R, Lin SJ, Koch AE. Increased synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b, and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol*; 1995; 76(2):180-6.
53. Moore KL, Patel KD, Bruehl RE, Li F, Johnson DA, Lichenstein HS, Cummings RD, Bainton DF, McEver RP. P-selectin glycoprotein ligand-1 mediates rolling of human neutrophils on P-selectin. *J Cell Biol* 1995; 128(4):661-71.
54. Siemiakowski A. and Kosel J. Adhesion molecules and their role in organ response after trauma. *Pol Merkuriusz Lek* 2001; 10(60):465-8.
55. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Ann Rev Biochem* 1990; 59:237-52.
56. Fushimi D, Arndt K, Takeichi M, Redies C. Cloning and expression analysis of cadherin-10 in the CNS of the chicken embryo. *Dev Dyn* 1997; 209:269-85.
57. Yoon MS, Puelles L, Redies C. Formation of cadherin expressing brain nuclei in diencephalic alar plate subdivisions. *J Comp Neurol* 2000; 421:461-80.
58. Nathke IS, Hinck L, Swedlow JR, Rapkoff J, Nelson WJ. Defining interactions and distributions of cadherin and catenin complexes in polarized epithelial cells. *J Cell Biol* 1994; 125(6):1341-52.
59. Pathre P, Arregui C, Wampler T, Kue I, Leung TC, Lilien J and Balsamo J. PTP1B regulates neurite extension mediated by cell-cell and cell-matrix adhesion, molecules. *J Neurosci Res* 2001; 15; 63(2):143-50.
60. Redies C, Ast M, Nakagawa S, Takeichi M, Martinez-De-La-Torre M, Puelles L. Morfologic fate of diencephalic prosomers and their subdivisions revealed by mapping cadherin expression. *The Jour Comp Neuro* 2000; 421:481-514.
61. Brose N. Synaptic cell adhesion proteins and synaptyogenesis in the mamalian central nervous system. *Naturwissenschaften* 1999; 86: 516-24.
62. Redies C. Cadherins in the central nervous system. *Progress in neurobiology* 2000; 61: 611-48.
63. Yagi T, Takeichi M. Cadherins superfamily genes: functions, genomic organization and neurologic diversity. *Genes and Development* 2000; 14: 1169-80.
64. Garner CC, Nash J, Haganir RL. PDZ domains in synapse assembly and signalling. *Trends in Cell Biology* 2000; 10: 274-9.
65. Ranscht B. Cadherins: Molecular codes for axon guidance and synapse formation. *Int. J. Dev. Neuroscience* 2000; 18: 643-51.
66. Imhof BA, Dunon D. Basic mechanism of leukocyte migration. *Horm Metab Res* 1997; 29(12):614-21.
67. Bauer EM, Perks P, Lightman SL, Shanks N. Are adhesion

- molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution?. *Life Sciences* 2001; 69: 1167-79.
68. Yeğin O. Temel İmmunoloji ve İmmun Eksiklik Hastalıkları, Akdeniz Üniversitesi basımevi; Yayın no: 45, 1992.
69. Lasky LA. Selectins: interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. *Science* 1992; 6; 258(5084):964-9.
70. Murohara T, Delyani JA, Albelda SM, Lefer AM. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats. *J Immunol* 1996; 1;156(9):3550-7.
71. Barclay AN "CD62" in *The Leukocyte Antigen Facts Book*. Academic Press 1993; 240.
72. Ley K. Pathways and bottlenecks in the web of inflammatory adhesion molecules and chemoattractants. *Immunol Res* 2001; 24(1):87-95.
73. McDouall RM, Farrar MW, Khan, S, Yacoub MH and Allen SP. Unique sensitivities to cytokine regulated expression of adhesion molecules in human heart derived endothelial cells. *Endothelium* 2001; 8(1):25-40.
74. Pigott R, Power C. "L selectin" in *The Adhesion Molecule Facts Book*, Academic Press, 1993; 100.
75. Beckman G, Bork P. An adhesive domain detected in functionally diverse receptors. *Trends Biochem Sci* 1993; 18:40-1.
76. Klentzeris, LD. The role of endometrium in implantation. *Hum Reprod* 1997; 12(11 Suppl):170-5.
77. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995; 9(10):866-73.
78. Roche WR, Montefort S, Baker J, Holgate ST. Cell adhesion molecules and the bronchial epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(suppl):79-82.
79. Gearing AJ, Newman W. Circulating Adhesion Molecules in Disease. *Immunol Today* 1993; 14(10): 506-12.
80. Zhang L, Radington AE, Holgate ST. RANTES: a novel mediator of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:899-904.
81. Jouet M, Strain L, Bonthron D, Kenrick S. Discordant segregation of Xq28 markers and a mutation in the L1 gene in a family with X linked hydrocephalus. *J Med Genet* 1996; 33(3):248-50.
82. İdiman E, Demir G, Kayışlı UA, Şengün İŞ, Demir N, Demir R. Distribution of some extracellular matrix proteins and ultrastructural findings in sural nerve biopsy in demyelinating disease. *Turk J Med Sci* 2001; 31:155-61.
83. Duran EM. Immunological Profile of Patients With Primary Progressive Multiple Sklerosis; Expression of Adhesion Molecules. *Brain* 1999; 122; 2297-2307.
84. 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(1):188-95.
85. Kimber SJ. Molecular interactions at the maternal embryonic interface during the early phase of implantation. *Sem in Reproduc. Med.* 2000; 18(3):237-53.
86. Kayışlı UA, Asar M, Demir R. Distributions and possible roles of laminin, fibronectin and their receptor subunits integrin $\beta 4$ and $\alpha 5$ in remodelling of extracellular matrix during decidualization in rats. *Turk J Biol* 2000; 24:379-95.
87. Sueka K, Schiokawa S, Miyazaki T, Kuji N, Tanaka M, Yosimura Y. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis and implantation. *Fertil. Steril.*, 1997; 67:799-811.
88. Yoshimura Y. Integrins: expression, modulation and signaling in fertilization, embryogenesis and implantation. *Keio J Med* 1997; 46:16-24.
89. Fazleabas AT, Bell SC, Fleming S, Sun J, Lessey BA. Distribution of integrins and the extracellular matrix proteins in the baboon endometrium during menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod* 1997; 56:348-56.
90. Wilson GA. *Cell Adhesion Molecules Fundamental Facts, R&D Systems*, 1996.
91. R&D Systems 1996 Catalog. Reviews and Technical Notes.

Geliş Tarihi: 15.05.2001

Yazışma Adresi: Dr.Gamze ERGÜLER
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
07070, Kampüs, ANTALYA
erguler@med.akdeniz.edu.tr