

HÜCRE ADEZYON SİSTEMİ

Emin KANSU

Cell adhesion system.

Son on yıl içerisinde hücre biyolojisinde en önemli gelişmelerden bir tanesi adezyon kavramının anlaşılmasına yönelik araştırmaların çok hızlı bir şekilde artmasıdır. Embriyogenez, organ gelişimi ve dokuların oluşması sürecinde vücudun değişik bölgelerine farklı hücre tiplerinin göç etmesinde adezyonun önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır. Yanısıra, matürasyonu tamamlamış doku ve organizmalarda adezyon proteinleri ile reseptörlerinin çok sayıda fizyolojik sürecin regülasyonunda önemli olduğu görülmektedir. Hücre adezyon molekülleri günümüzde üç sınıfa ayrılmaktadır:

1. İntegrinler
2. Selektinler
3. İmmunglobulin-benzeri süper aile.

Bu üç ayrı sınıfta bulunan adezyon moleküllerini başlıklar altında ayrı olarak incelemekte yarar vardır.

1. İNTEGRİNLER

İntegrinler hücre adezyonuna yardım eden hücre yüzey proteinlerinin bir ailesidir. İntegrinler temel yapı olarak membranda bulunurlar ve glikoprotein yapısındadırlar. İntegrinlerin moleküler yapıları alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki subüniteden oluşmaktadır. İntegrinlerin hücre dışında kalan ve ligandlara bağlanan bölümünde her iki subünite görev almaktadır ve bu bölümlerin sitoplazmik uçları hücre-içi iskeleti (cyto-skeleton) ile birleşmiş durumdadır. Bu yapısal özellikleri nedeniyle integrinler hücre-içi iskeleti ile ekstrasellüler matriks arasında çok sağlam bir bağ kurabilmektedir.

İntegrinlerin yapısına giren onbir adet alfa (α) subünitesi ve altı beta (β) subünitesi tanımlanmış durumdadır. Alfa ve beta subüniteleri çeşitli kombinasyonlar oluşturmak suretiyle en az 16 ayrı tipte integrin ortaya çıkmaktadır. Daha fazla sayıda integrin molekülünün keşfi ileriki yıllarda mümkün görünmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda her bir beta subünitesinin birden fazla alfa subüniteleri ile birlikte olabileceği ve tek bir alfa subünitesinin de birden fazla beta subünitesi ile beraber olabileceği anlaşılmaktadır. Alfa_v (α_v) subünitesi çok değişken-uyabilir bir yapı göstermektedir ve alfa_v (α_v) ayrı yapıdaki beta subüniteleri ile kombine olmaktadır ve dört ayrı integrini oluşturabilmektedir.

İntegrin reseptör ailesi içinde en başta yer alan LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1) hücreler arası ilişkilerin kurulması amacıyla T-lenfositleri yüzeyinde beliren ve hedef hücre üzerinde her ikisi de birer immünglobulin-benzeri süpergen ailesinden olan ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1) ve ICAM-2 ligandlarına bağlanmaktadır. İntegrin ailesinde LFA-1'den başka Mac-1, p150.95, VLA-1 (Very Late Activation), VLA-2, VLA-3, VLA-4, VLA-5 ve VLA-6 bulunmaktadır. Son yıllarda anımlanan LPAM-2 (CD49b) ile CD51/CD29 ve

CD51/CD61 molekülleri de integrin ailesine katılmışlardır. CD51/CD29'un counter-reseptörü (ligand görevi) fibronektin, CD51/CD61'in ise vitronektin, Faktör-VIII, fibrinojen ve trombospondin olarak tanımlanmıştır.

Alfa ve beta subünitelerinin değişik sayılarında birleşim gösteren integrin ailesinin üyeleri ile bağlandığı bilinen ligandları ve fonksiyonları tablo 1'de özellenmiştir. Beta₁ ailesindeki moleküller "Very Late Activation" şeklinde kısaca VLA olarak ifade edilmişlerdir, çünkü bunlar arasında VLA-1 ve VLA-2 lenfositlerin in-vitro aktivasyonundan 2 ile 4 hafta sonra lenfositler üzerinde belirlenmektedir. VLA-1, VLA-2, VLA-3 ve VLA-5'in lökositler üzerindeki ekspresyonunun lökositlerin endoteli geçtikten sonra olması, lökositlerin inflamasyondaki lokalizasyonunu kontrol yönünden önem taşımaktadır.

Tablo 1. İntegrin reseptör ailesi.

İntegrin tipi	Bağlandığı ligand	Bilinen fonksiyonu
LFA-1 (CD11a/CD18)	ICAM-1, ICAM-2	Lökosit adezyonu
Mac-1 (CD11b/CD18)	C3bi, ICAM-1	C3b reseptörü, monosit ve nötrofil adezyonu
VLA-1 (CD49a/CD29)	Laminin, kollagen	
VLA-2 (CD49b/CD29)	Laminin, kollagen	
VLA-3 (CD49c/CD29)	Laminin, kollagen, fibronektin	
VLA-4 (CD49d/CD29)	Fibronektin, VCAM-1	
VLA-5 (CD49e/CD29)	Fibronektin	
VLA-6 (CD49f/CD29)	Laminin	

İntegrinlerin hücre iskelet yapıları ile bağlantıları ligandlara bağlanmaları ile düzenlenmektedir. İntegrinler hücrelerin dışından içine bilgi aktarımı sağlamaktadırlar. Birçok bağ dokusu ve sinir sistemi hücrelerinin büyüme ve farklılaşmaları integrinler aracılığı ile oluşmaktadır. Örneğin, T-hücre proliferasyonunda LFA-1, VLA-5, VLA-4 ve VLA-6 tipi integrinler önemli rol oynamaktadır. İntegrinler, LFA-1'de öncelikle tanımlandığı üzere içeriden-dışarıya (inside-out) sinyal veren bir sistemin reseptörleridir. Sitosolde oluşan sinyaller membranı geçerek hücre-dışı fonksiyonlar görmek üzere dışarıya iletilirler ve örneğin hücre yapışma fonksiyonu (adezyonu) gerçekleştirilmiş olur.

Doku iyileşmesi sürecindeki hücreyel iletişimler integrin aracılığı ile gerçekleşmektedir. Örneğin, normal insan derisinden taze izole edilen keratinositler fibronektin reseptörleri eksprese etmez iken, yara dokusundan izole edilen veya uzun süreli kültürlerde üretilen keratinositlerin fibronektine bağlanmalarını sağlayan fibronektin reseptörleri taşıdıkları gösterilmiştir. Yara iyileşmesi sırasında yaranın kapanmasını sağlayan keratinositler fibronektin ihtiva eden matris içine hareket etmekte ve yara iyileşmesinde fibronektin-reseptörlerini kullanmaktadırlar.

Doku zedelenmesi ve inflamatuvar olaylar sırasında lökositlerin yüzeylerinde bulunan integrinler lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmaları (adezyonları) ile hücre-dışı matris proteinlerine yapışmalarını sağlamaktadır. Doku zedelenmesi sırasında lökositler aktive olmakta ve lökosit yüzeyindeki Beta₂ tipi integrinler

aktivasyon göstermektedir. Endotel hücreleri fazla miktarlarda ICAM-1 eksprese etmektedirler. Mac-1 integrin molekülü (CD11b/CD18) fibrinojene bağlanmaktadır.

Beta₂ integrinlerin önemli rolünü kanıtlayan en iyi örneklerden biri herediter özellik gösteren lökosit-adezyon yetmezliği (leukocyte adhesion deficiency) hastalığıdır. Bu hastalık, LFA-1, Mac-1 ve p150/95 integrin yapılarının ortak subünitesi olan Beta₂ subünitesinin eksikliği sonucu gelişmektedir. Glanzman tromboastenisi hastalığında gpIIb/IIIa yapısındaki trombosit yüzey integrini eksiktir. Normal hücreler çevrelerine fibronektin, laminin, kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks komponentleri depolamaktadırlar. Hücreler bu matriks yapılarına kendi hücre yüzey integrinleri ile yapışmaktadırlar.

2. SELEKTİNLER

İkinci grup adezyon molekülleri selektin ailesi olarak bilinmektedir. Bu grupta yer alan selektin üyeleri, daha önce kullanılan terminoloji, selektinleri yüzeylerinde eksprese eden hücreler ve selektin reseptörlerinin bağlandıkları-hedef hücrelerin bir özeti tablo 2'de verilmiştir.

Tablo2. Selektin ailesinin özellikleri.

Selektin tipi	CD	Eski isimleri	Bulunduğu hücreler	Hedef hücreleri
L-Selektin (Leukocyte-Selectin)	-	MEL-14,LAM-1, LEU-8, LECAM-1	Nötrofiller, mono- sitler, lenfosit alt grupları	Yüksek endotel hücre venülleri, sistemik aktive endotel hücreleri
E-Selektin (Endotel-Selectin)	-	ELAM-1	Sitokinle aktive endotel hücreleri	Nötrofiller, mono- sitler, lenfosit alt grupları
P-Selektin (Platelet-Selectin)	CD62	GMP-140,PADGEM	Trombositler*, hızlı aktive endotel hücreleri	Nötrofiller, mono- sitler, lenfosit alt grupları

* P-Selektin: Trombositlerin alfa-granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimleri içerisinde bulunmaktadır.

Lökosit selektini olarak isimlendirilen L-Selektin, bütün lökositler üzerinde bulunmaktadır ve lökositlerin aktivasyonu sırasında transmembran kısmının dışında kalan bölgesi hücre yüzeyinden proteolitik enzim etkisi ile ayrılarak dökülmektedir. İnflamatuvar süreçler esnasında salınan interleukin-1, tümör-nekroze-edici faktör (TNF) ve bazı diğer sitokinler nötrofilleri ve endotel hücrelerini aktive etmektedir.

Endotel-Selektini olan E-Selektin, TNF ve IL-1 veya LPS varlığında aktive olan endotel hücrelerinden salınmaktadır. Daha önce ELAM-1 (Endothelial-Leukocyte-Adhesion-Molecule-1) olarak bilinen E-Selektin, aktive olmuş endotel üzerinde belirlemekte ve nötrofiller, monositler ile lenfosit alt gruplarının endotel üzerine yapışmasını kolaylaştırmaktadır. L-Selektin, endotel hücrelerini inflamatuvar bir uyarıcı veya IL-1 stimülasyonundan takriben 2 ila 8 saat sonra endotel üzerinde belirlemektedir.

P-Selektin (eski adı PADGEM veya GMP-140), trombositler ve endotel hücrelerinin yüzeylerinde trombin aktivasyonu sonucunda çok hızlı bir şekilde belirlemektedir. P-Selektin trombin aktivasyonu sonrasında endotel hücrelerine nötrofiller ile monositlerin yapışmalarını sağlamaktadır. P-Selektinlerin damar

ağında, pıhtılaşma sistemi ve inflamasyondaki fizyopatolojik değişimlerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Selektinler, glikolizasyonu oldukça fazla olan glikoproteinlerdir. Moleküllerin küçük bir kısmı sitoplazmik ve transmembranöz iken hücre dışında kalan bölümde "lektin kısmı", "Epidermal-Büyüme-Faktörü (EGF-Domain)" ile "C3b-C4b Regülatuar Protein" kısımları yer almaktadır.

3. İMMÜNGLOBULİN-BENZERİ SÜPERGEN AİLESİ

Adezyon molekülleri ailesi içinde yer alan bu grupta bulunan yapıların isimleri ile bağlandıkları karşı-reseptörlerin bir listesi tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. İmmünglobulin-benzeri süpergen ailesi.

Adezyon molekülü	Bağlandığı reseptörü
CD2	LFA-3
LFA-3 (CD58)	CD2
ICAM-1 (CD54)*	LFA-1, Mac-1
ICAM-2, ICAM-3	LFA-1
VCAM-1**	VLA-4
NCAM (CD56)***	NCAM
PECAM-1 (CD31)****	Bilinmiyor

* ICAM : Intercellular adhesion molecule

** VCAM : Vascular cell adhesion molecule

*** NCAM : Neural cell adhesion molecule

**** PECAM: Platelet/endothelial cell adhesion molecule

İnflamasyonda ve bakteriyel uyarıların etkisi altında endotel üzerinde intersellüler adezyon molekülü, ICAM-1 ve ICAM-2, ekspresyonu artmaktadır. ICAM-1, lenfositlerin yüzeyindeki LFA-1 (integrin yapısında) molekülüne yapışmaktadır. ICAM-1 ve ICAM-2 gibi ligandlara LFA-1 (CD11a/18) veya Mac-1 (CD11b/18) moleküllerin bağlanması sonucunda hücre-içinde fosfoinositol dönüşümü hızlanmakta, intrasellüler kalsiyum miktarı artmaktadır. Sonuçta hücre proliferasyon, nötrofillerde granül ekzositozu ile T-hücrelerinde farklılaşma gibi hücre değişimleri olmaktadır. Fare fetal timus-organ kültürlerinde yapılan çalışmalarda, kültüre anti-LFA-1 veya anti-ICAM-1 eklenecek olursa kültürde CD4⁻ CD8⁻ fenotipindeki hücrelerin CD4⁺ CD8⁺ şekle dönüşmedikleri izlenmiştir. Bu bulgular, ICAM-1 gibi reseptörlerin LFA-1 grubu integrinler ile temasta olmalarının T-hücre farklılaşmasında önemi olduğuna işaret etmektedir. ICAM-1 antijen-presentation (APC) hücre membranı üzerinde belirlemekte ve T-hücre yüzeyindeki LFA-1 molekülüne yapışmaktadır, böylece T-antijen reseptörü (TCR) ile "MHC molekülleri+antijen" kompleksinin sıkı ilişkisi daha etkin bir şekilde gerçekleşmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Ruoslahti E: Integrins, *J Clin Invest* 87: 1 (1991).
- 2- Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S: Lymphocyte interactions with endothelial cells, *Immunol Today* 13: 106 (1992).
- 3- Springer TA: Adhesion receptors of the immune system, *Nature* 346: 425 (1990).