

Ekstraselüler matriks ve hücre adezyonu için yeni roller

Ekstraselüler matriks (ECM), hücre iskeleti ve integrine bağlanan fokal adezyonlar; morfogenez, anjiyogenez, tümör metastazı, immünite ve yara iyileşmesinde önemli roller oynar. Hücre ile ECM arasındaki fokal adezyona aracılık yapanlar, kompleks bir transmembran integrin ağı ve sitoplazmik proteinlerdir.

Morfogenez, immünite ve yara iyileşmesi için hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanmaları gerekir.

Fokal adezyonlar çok fonksiyonlu olup;

Hücre-ekstraselüler matriks adezyonuna aracılık eder.

Kuvvet iletimi yapar.

Hücre iskeleti regülasyonuna katılır.

Sinyal iletiminde rol alır.

Fokal adezyonlar multilaminar moleküler bir yapıya sahip kompleks bir ağ şeklindedir. Burada transmembran integrinler ve sitoplazmik proteinler 200 nm'den daha az kalınlıkta bir plak oluşturup ECM'yi aktin hücre iskeletine bağlarlar.

Fokal adezyonun kompozisyonundaki karmaşıklık ve bunun dinamiği bu yapıların çok incelikli bir moleküler makine olduğunu göstermektedir. Ancak henüz moleküler düzeyde yapı bilinmemektedir.

Üç boyutlu süper-resolution flörosans mikroskobu ile nanoölçekte protein organizasyonu anlaşılmaya çalışılmıştır.

İntegrinle aktin arasında yaklaşık 40 nm'lik fokal adezyon kor bölgesi yer alır. Bu bölge de kendi içinde çoklu protein spesifik katmanlar içeren bir yapıya sahiptir.

Membrana bağlı integrin sinyalleşme katmanı. İntegrin sitoplazmik kuyrukları, fokal adezyon kinaz ve paxillin içerir.

Talin ve vinkülin içeren kuvvet iletim katmanı.

Zinkin, vazodilatör-uyarıcı fosfoprotein ve α -aktinin içeren aktin regülatör katmanı.

Göç eden hücrelerde adezyon dinamikleri

Hücre göçü sırasında hem içerik hem de morfolojik olarak fokal adezyon değişimleri görülür.

Fokal adezyonun oluşumu ve çözülmesi hücre göçünde merkezi bir rol oynar.

Başlangıçta fokal kompleks olarak adlandırılan küçük fokal adezyonlar hücrenin ön tarafındaki lamellipodia da oluşur. İntegrin, talin ve paxilin gibi bazı adaptör proteinler burada rol oynar.

Fokal adezyonların önemli bir kısmı lamellipodia çekilirken çözülür ve olgunlaşma fırsatı bulamaz.

Ancak bazı fokal kompleksler olgunlaşarak daha büyük ve kararlı fokal adezyonlar haline gelirler.

Bunu zyxin gibi bazı proteinleri o bölgeye çekerek yaparlar.

Fokal adezyonla hücre ECM'e tutunduktan sonra oradan destek alarak ilerler. Ön taraftaki tutunmaları ile kendini çeker ve arka taraftakilerle de iter.

Hücrenin ilerlemesi devam ettikçe fokal adezyon noktası iyice arkada kalır ve en son noktada oradaki fokal adezyon çözülür. Çözülmezse hücre ilerleyemez.

Kalsiyum bağımlı bir proteaz olan kalpain bu mekanizmada rol oynayabilir.

Fokal adezyonlar daha çok kalpain substratları arasında görülür ve kalpain fokal adezyon komponentlerini çözerek fokal adezyonun bırakılmasına yardımcı olur.

Kalpain inhibisyonu fokal adezyon-ECM çözülmesini inhibe eder.

Durađan (hareketsiz) hücrelerde fokal adezyonlar normal şartlarda çok kararlı olur. Ancak hücre harekete geçtiğinde bu kararlılık azalır. Çünkü hücre ön tarafta fokal adezyon oluştururken arka taraftaki fokal adezyonları çözüyor. Bunun önemli rolünün bir örneği immün sistemde görülür. Burada lökositler bağ doku endoteli boyunca ilerlerken hücre sel sinyalleri takip ederek hasarlı dokuya ulaşırlar.