

Molecule de adeziune

Adhesion molecules

Florica Enache, Ioana Berindan Neagoe*

**Institutul Oncologic "Prof.Chiricuță" Cluj*

Rezumat

Moleculele celulare care au proprietatea de a interacționa cu moleculele altor celule formează grupa moleculelor de adeziune. Datorită tehnicilor de biologie moleculară, au fost secvențializate și clonate numeroase molecule de adeziune aparținând diferitelor clase biochimice: integrine, caderine, imunoglobuline, selectine, H-MAC (CD44), ADAM, adezine (vasculare).

Abstract

The cellular molecules which are able to interact with molecules of other cells represent the group of adhesion molecules. Due to the methods of molecular biology, many adhesion molecules belonging to different biochemical classes were sequentialized and cloned: integrins, caderins, immunoglobulins, selectins, H-MAC (CD44), ADAM, adenzins (vascular).

Introducere

Țesuturile organelor animale sunt constituite din celule a căror organizare este dependentă de interacțiunile moleculelor de suprafață cu moleculele celulelor din vecinătatea lor sau de la distanță, precum și cu matricea extracelulară.

Localizarea celulelor este dirijată de interacțiunile receptorilor de adeziune de pe suprafața celulară cu moleculele complementare. Legarea acestor receptori la molecule sau domenii intracelulare poate transmite semnale ce modifică diferențierea și răspunsul funcțional la nivelul interacțiunilor celulare.

Familii omoloage de receptori de adeziune relevă relații între moleculele sistemului imun

și ale sistemului nervos, precum și alte tipuri de structuri tisulare între celulă-celulă și celule care joacă rol de receptori ai matricei extracelulare.

Molecule de adeziune

Moleculele de adeziune sunt esențiale pentru dezvoltarea, organizarea tisulară și funcțională a tuturor organismelor multicelulare. Aceste molecule sunt glicoproteine identificate în următoarele domenii:

- extracelular,
- transmembranar,
- intracitoplasmatic.

Domeniul extracelular cu o grupare NH_2 -terminală se află la suprafața membranei celulare.

Aceeași celulă poate exprima simultan mai multe molecule de adeziune celulară, asigurându-se astfel o mai bună funcționalitate a celulei, garantându-se implicit coerența mecanismelor de adeziune.

Adeziunea poate fi :

- homotipică - între celule de același tip;
- heterotipică - între celule de tip diferit;
- homofilă - între moleculele unei celule cu cele de același fel de pe celulele adiacente;
- heterofilă - între moleculele unei celule cu tipuri diferite de molecule de pe celulele adiacente;
- receptorii de pe suprafața celulelor adiacente se pot lega între ei prin intermediul unei molecule polivalente extracelulare.

Adeziunea celulară apare în toate stadiile dezvoltării, fiind deosebit de importantă în arhitectura structurilor organismelor pluricelulare. S-au clonat și secvențializat până acum mai mult de o sută de molecule de adeziune celulară.

Un rol important în funcționalitatea mecanismelor de adeziune îl au proteinele de atașare intracelulară care cuprind α , β , γ (plakoglobină) – caderine, vinculina și actinina.

Matricea extracelulară

Matricea extracelulară reprezintă totalitatea moleculelor secretate în exteriorul celulelor. Matricea este formată dintr-o rețea de proteine și polizaharide aflate în spațiile intercelulare. Structurile celulare sunt bordate de o membrană bazală și sunt înglobate de o matrice interstițială sau stromă. Matricea interstițială este formată în special de fibre de collagen (I și III), fibronectină, elastină, glicosaminoglicani și proteoglicani.

Macromoleculele ce compun matricea extracelulară se pot grupa în două mari clase :

- Glicozaminoglicani (GAG) legați covalent la o proteină, formând proteoglicani;
- Proteinele fibroase care, funcțional, sunt de două feluri :
 - collagen și elastină - proteine structurale;

- fibronectina și laminina – proteine adezive.

Fibronectina

Fibronectina este un component major al moleculelor de adeziune. Ea este formată dintr-un grup de glicoproteine derivate din două surse: plasmatică și celulară. Aceste glicoproteine sunt implicate în funcțiunile celulare de tipul adeziunii celulare, morfologice, a organizării citoscheletului, migrării, diferențierii, transformării oncogenice, fagocitozei, hemostazei și în diferite faze ale proceselor inflamatorii și reparării tisulare.

Fibronectina a fost descoperită în urma cercetărilor începând cu anul 1970, făcându-se studii pe fibroblaști, fibrinogen și alte proteine ale coagulării sângelui. În acest fel s-au evidențiat un număr mare de fibronectine. Activitatea lor este abilitată să interacționeze cu celulele, promovând astfel funcția lor de adezivitate.

Fibronectina se poate lega la un număr mare de alte proteine, majoritatea semnificative: collagen, glicozaminoglicani, proteoglicani, fibrinogen, în scopul promovării constituirii matricei extracelulare al cheagului de sânge.

Fibronectina este prima dintre proteinele adezive de tip necolagenic, cu o structură caracteristică formată din mai multe domenii, cu situsuri specifice pentru legarea altor proteine ale matricei și pentru receptorii de pe suprafața celulelor.

Structura polipeptidică fibronectinei sugerează o evoluție a genelor acesteia prin modificări ale altor gene, împrumutând domeniile preexistente și duplicând subsecvențele acestor domenii. Astfel, domeniile unității de tip I din fibronectină se găsesc în activatorul plasminogenului, în factorul XII al coagulării. Omologii de tip II se găsesc în protrombină, plasminogen, urokinază și într-un grup de proteine plasmatiche seminale.

Diferențele structurale nu par să explice diferențele funcționale între fibronectina plasmatică și cea celulară.

Superfamilia integrinelor

Receptori celulari pentru matricea extracelulară

Legătura fundamentală cu celulele are nevoie de proteine transmembranare care atașează matricea la citoscheletul cortical al celulei. Aceste proteine, receptori majori pentru legarea proteinelor extracelulare, sunt integrinele.

Receptorii mai sus amintiți reacționează cu fibronectina la siturile celulelor de atașament RGD (Arg –Gly – Asp). Superfamilia integrinelor a fost identificată, cu ajutorul cromatografiei de afinitate, pe fragmentele celulelor de atașare ale fibronectinei. Integrinele au mai fost identificate și cu ajutorul anticorpilor care inhibă atașarea celulelor la fibronectină.

Rolul principal al integrinelor este crearea de punți de legătură între citoschelet și matricea extracelulară.

Integrinele sunt compuse din două subunități de tip glicoproteine transmembranare legate noncovalent. Subunitățile sunt formate dintr-un lanț α și respectiv dintr-un lanț β .

Integrinele sunt molecule de adeziune dependente de Ca^{2+} sau Mg^{2+} . Ele se leagă de liganzii lor prin cationi bivalenți aflați în porțiunea extracelulară a moleculei. Liganzii se mai numesc și contrareceptori și fac parte din suprafamilia imunoglobulinelor.

Au fost identificate peste 20 de integrine, în funcție de tipul de subunitate α sau β , din punct de vedere structural. De exemplu, $\alpha_5 \beta_1$ este receptor pentru fibronectină, $\alpha_6 \beta_1$ este receptor pentru laminină. Lanțurile β_2 se identifică numai pe suprafața leucocitelor, cu rol în eradicarea infecțiilor.

Integrina β_3 mediază adeziunea celulară a componentelor matricei extracelulare și adeziunea intracelulară asupra agregatelor trombocitare și a interacțiunii celulă tumorală-trombocit, cu formare de emboli.

Unul din cei mai importanți reprezentanți ai clasei integrinelor, LFA-1 (leucocyte function associated antigen-1) se asociază cu subunități α

omoloage, dar distincte. Ultimele cercetări în biologia moleculară se axează pe folosirea anticorpilor anti-adeziune pentru a reduce inflamația acută și rejecția transplantului.

Superfamilia selectinelor

Selectinele sunt molecule de adeziune Ca^{2+} dependente; ele mediază adeziunea tranzitorie în fluxul sanguin.

Reprezentanții acestei familii sunt :

- E-selectina
- P-selectina
- L-selectina

Superfamilia CD44 (MAC Hermes)

Molecula de adeziune CD44 este o glicoproteină transmembranară, care are un rol important în interacțiunea celulă-celulă și celulă-matrice.

Superfamilia imunoglobulinelor

Imunoglobulinele (Ig) sunt proteine care mediază adeziunea intercelulară. Moleculele ce le compun prezintă în structura lor unul sau mai multe domenii Ig caracteristice anticorpilor.

Superfamilia ADAM (a disintegrin and metalloprotease)

Această grupare este cunoscută și identificată recent. Ea este formată din proteine membranare ancorate la suprafața celulei.

Superfamilia caderinelor

Acestea reprezintă un grup de molecule de adeziune Ca^{2+} dependente, implicate în adeziunea celulă-celulă din țesuturile vertebrale. În funcție de țesutul în care au fost localizate, poartă următoarele denumiri:

- E-caderina (celule epiteliale);
- N-caderina (celule nervoase, cardiace, cristalin);
- P-caderina (placentă, epidermă).

Domeniul intracelular al caderinelor interacționează cu citoscheletul de actină prin proteinele de atașare celulară nominalizate anterior: α , β , γ – caderine.

Rolul foarte important al acestei grupe de molecule adezive privește embriogeneza și gena supresoare tumorală.

Concluzii

Anumite caracteristici ale moleculelor de adeziune celulară (MAC) specifice sistemului imun pot avea aplicabilitate în biologia interacțiunilor, fie între celule, fie cu matricea extracelulară.

Anumiți receptori transmit informații în

ambele direcții, mediind astfel un dialog între spațiul intra- și extracelular.

Moleculele de adeziune celulară au un rol deosebit de important în menținerea organizării tisulare, a migrării celulare, a reglării proliferației, diferențierii, invaziei tumorale și a metastazării.

Bibliografie

1. Ilford P.: E-catherin germline mutations familial gastric cancer, *Nature*, 392, 2102, 1998.
2. Bogenrieder T. et col. : Axis of evil, molecular mechanisms of cancer gastric, *Oncogene*, 22, 6524, 2003
3. Berindan-Neagoe I.: Rolul unor molecule de adeziune în oncologie, Teză de doctorat 1998
4. Berindan-Neagoe I.: E-caterine : molecule Ca^{2+} dependente, *Radioterapia și Oncologia Medicală*, 2, 153, 2002.