جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله آموزشی

ملکول‌ها و مسیرهای سیگنالینگ در فرایند مهاجرت لکوسیت‌ها از میان سلول‌های اندوتلیال

فاطمه منتظری*، سهیلا رهگذر، کامران قائدی

چکیده

فرایند مهاجرت لکوسیت ها از میان سلول های اندوتلیال (دیاپدز) نقش مهمی در پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی بازی می کند. این فرایند از چندین مرحله تشکیل شده است، که با هم همپوشانی دارند و عبارتند از: فعال سازی لکوسیت ها، برقراری اتصالات سست و جابجایی آنها در طول دیواره اندوتلیوم، ایجاد اتصالات محکم تر ونهایتاً مهاجرت لکوسیت ها. اگرچه ملکول های مورد استفاده توسط لکوسیت ها و سلول های اندوتلیال در خلال دیاپدز بخوبی شناخته شده‌اند، ولی تاکنون مکانیسم تنظیم کننده و ارتباط دهنده این ملکول ها به طور کامل مورد شناسایی قرار نگرفته است. در این مقاله ضمن معرفی برخی از ملکول های شرکت کننده در مهاجرت لکوسیتی به بررسی مکانیسم هایی که در این فرایند ایفای نقش می‌کنند می پردازیم.

واژه‌های کلیدی: مهاجرت لکوسیتی، اندوتلیوم، دیاپدز، مسیرهای سیگنالی، اختلالات ژنتیکی

مقدمه

سیستم عروقی از مجموعه‌ای از رگها تشکیل شده که مانند لوله‌هایی برای انتقال مواد غذایی، ماکروملکولها و سلولهای خونی به سرتاسر بدن عمل می کنند. آستر داخلی دیواره رگ‌ها تک لایه ای از سلول های اندوتلیال می باشد، که این لایه به صورت سدی فیزیکی حد فاصل خون و بافت های بدن قرار دارد. اتصالات سلولی بین سلولهای اندوتلیوم مجاور نقش مهمی در تنظیم نفوذپذیری اندوتلیوم و عبور انتخابی و اختصاصی سلول‌های خونی و ایمنی و ماکروملکول ها ایفا می کند (۱). لذا می توان نتیجه گرفت که لایه اندوتلیوم و باز و بسته شدن کنترل شده اتصالات بین سلولهای آن، نقش مهمی در تنظیم عملکرد شبکه عروقی در فرایندهای مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک به عهده دارند (۱).

هر دو نوع پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی، به عبور لکوسیت‌ها از میان سلولهای اندوتلیال بستگی دارند. فرایند مهاجرت لکوسیت ها از خلال دیواره سلول های اندوتلیال[1] (TEM) یاد می شود، دیاپدز نیز لقب گرفته است. این فرایند در ترمیم و بازسازی مجدد بافت‌های آسیب دیده، بهبود زخم و حذف ارگانیسم‌های خارجی نیز نقش مهمی دارد (۵-۲).

TEM یک فرایند چند مرحله‌ای است و در مقالات مختلف به شیوه‌های

1. Transendothelial Migration

* فاطمه منتظری
بخش سلولی ملکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
تاریخ دریافت: ۸۸/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۸۹/۲/۱۰

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مختلفی آنرا تقسیم بندی می‌کنند؛ ولی اغلب این مراحل با هم همپوشانی دارند، و بطور کلی شامل موارد زیر می‌باشند: ۱- به حرکت درآمدن لکوسیت‌ها توسط جریان خون، ۲- فعال شدن لکوسیت ها ۳- اتصال سست لکوسیت ها به دیواره رگ‌ها ۴- غلتیدن و جابجایی لکوسیت ها در طول دیواره رگ ۵- برقراری اتصالات محکمتر متعاقب یکسری سیگنالها و به کمک اتصالات پی درپی بین رسپتورهای اختصاصی لکوسیتی و لیگاندهای اندوتلیالی که به به دام افتادن لکوسیت ها در جایگاه ویژه دیاپدز می‌انجامد ۶- ایجاد یکسری تغییرات مورفولوژیکی در لکوسیت ها که منجر به عبور آنها از سد اندوتلیال و رسیدن به محل التهاب می‌شود. تمامی مراحل ذکر شده تا قبل از رخداد دیاپدز برگشت پذیرند، و اغلب لکوسیت‌هایی که در محل التهاب بتوانند با دیواره مویرگ تماس یابند می‌توانند به جریان خون باز گردند. اما زمانیکه دیاپدز صورت گرفت، لکوسیت‌ها به هیچ وجه نمی‌توانند به جریان خون باز گردند (۴و ۸-۶).

TEM غالباً در کناره‌های سلولهای اندو تلیالی[2] و از بین اتصالات سلولی رخ میدهد ولی مشاهده شده است که نوتروفیل‌ها قادر به عبور از میان بدنه سلولهای اندوتلیومی نیز می‌باشند (۳و۴).

مطالعات متعدد طی سالهای گذشته نشان دادند که علاوه بر اتصالات سست یا محکم هموفیلیک یا هتروفیلیک موجود بین ملکولهای سطحی لکوسیتی و اندوتلیالی که برای کموتاکسی لکوسیت‌ها و کمک به آنها برای عبور از سد اندوتلیوم لازم است، یکسری سیگنالهای متوالی و نیروهای مکانیکی نیز در انجام یک TEM کارامد درگیر هستند (۷و۸).

اگرچه بسیاری از ملکولهای شرکت کننده در TEM شناسایی شده‌اند، ولی مکانیسم‌هایی که این فرایند را تنظیم می‌کنند هنوز مورد سئوال هستند (۴و۸).

در این مقاله برآنیم، تا به معرفی برخی از شناخته شده ترین ملکول‌های درگیر در TEM پرداخته و مکانیسم های تنظیم کننده این فرایند را بررسی نماییم، باشد تا با جمع آوری این اطلاعات بتوان درک بهتری از این فرایند مهم و حیاتی کسب کرد. برای مطالعه راحت‌تر مقاله را به دو بخش تقسیم می‌کنیم، که در بخش اول با ملکولها و پروتئین‌های درگیر در این فرایند آشنا می‌شویم، و در بخش بعدی به معرفی مکانیسم‌ها، مسیرهای سیگنالی و عوامل تنظیم کننده این مسیرها می‌پردازیم. در بخش آخر اختلالات ژنتیکی مربوط به مهاجرت لکوسیتی مورد بحث قرار می‌گیرند.

I- ملکولهای درگیر در تنظیم و فعال سازی مهاجرت لکوسیت ها از خلال دیواره اندوتلیال

محققین برای شناسایی این ملکولها از تکنیک‌های مختلفی استفاده می‌کنند، که در این میان می توان به موارد زیر اشاره کرد: استفاده ازآنتی بادی‌های شاهد[3]، قطعات Fab [4]، ملکولهای اتصالی نوترکیب محلول[5]، استفاده از RNA های کوچک تداخل کننده[6] و یا حذف ژنتیکی[7] (۴و۵). جدول ۱، فهرستی از ملکول های شرکت کننده در فرایند TEM را بهمراه خلاصه‌ای از ساختار، محل تجمع و عملکرد آنها معرفی می نماید.

۱- PECAM[8] (CD31)

اولین ملکولی که مشخص شد، بدون آنکه در اتصال لکوسیت‌ها به سلولهای اندوتلیال درگیر باشد، نقش مهم و منحصر بفردی در دیاپدز بعهده دارد PECAM-1 یا به عبارتی CD31 می باشد (۲). این گلیکوپروتئین اینتگرالی از سوپر خانواده ایمنوگلوبولین‌هاست که دردیواره کناری سلول‌های اندوتلیال تجمع می‌یابد، و همچنین در پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها نیز بیان می‌شود (۳و۴). CD31 در فرایند مهاجرت لکوسیتی از طریق نواحی ایمونوگلوبولین مانند خود در اتصالات هموفیلیک یا هتروفیلیک با واسطه اینتگرین‌ها ایفای نقش می‌کند. CD31 همچنین در فرایند آپوپتوزیس نقش دارد، و در تنظیم هموستاز کلسیم بین سلولی هم موثر است (۹).

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که PECAM-1 احتمالاً متعاقب فسفریلاسیون تیروزین موجود در برخی از نواحی تشکیل دهنده ملکول و نیز با برقراری اتصالاتی با اسکلت سلولی از طریق β و γ - کاتنین[9]، در مسیرهای سیگنالی درگیر در TEM نقش دارد (۹). متعاقب تغییرات ساختاری در ژن این ملکول و محصولات پروتئینی آن تا کنون چندین ایزوفرم مختلف از PECAM-1 در انسان گزارش شده‌اند، که بدنبال ویرایش‌های جایگزین[10] در این ژن ایجاد می‌شوند (۹).

مسدود کردن نواحی انتهای آمین این ملکول، که مسئول تعاملات هموفیلیک بین PECAM-1 لکوسیتی و اندوتلیالی است، مهاجرت لکوسیت‌ها از میان سلولهای اندوتلیال را (چه در داخل بدن و چه در محیط آزمایشگاه) مهار می‌کند. گویی که لکوسیت‌ها مرتباً در جستجوی محل مهاجرت، در امتداد دیواره مویرگ‌ها جابجا می شوند و این اتصالات ملکولی قطع و وصل می شوند (۴). باید توجه داشت که مهار این اتصالات در برخی از رگ‌ها مانند شبکه مویرگی عروق ریوی[11] تاثیری بر دیاپدز ندارد (۳).

گزارش شده است که حدود ۳۰٪ از کل PECAM-1 موجود در سلول‌های

2. Borders of endothelial cells
3. Control antibody
4. fragments Fab or F(ab)2
5. Soluble recombinant adhesion molecules
6. Small interfering RNA
7. Genetic deletion
8. Platelet/endothelial cell adhesion molecule
9. β- γ -Catenin
10. Alternative splicing
11. pulmonary microcirculation

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول ۱: فهرستی از ملکول های شرکت کننده در TEM بهمراه ساختار محل تجمع و عملکرد آنها.

ملکول‌های شرکت کننده در TEM	واژه های اختصاری	ساختار	محل تجمع	عملکرد
PECAM-1	Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1	گلیکو پروتئینی اینتگرال از خانواده Ig	دیواره کناری اندوتلیال سل، بصورت پراکنده درپلاکت ولکوسیت	بواسطه تعاملات همو و هتروفیلیک در پیشبرد TEM نقش دارد.
CD99	Cluster of differentiation 99	گلیکو پروتئین تک زنجیره غشایی اینتگرال	دیواره کناری سلولهای اندوتلیال، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها	از طریق تعاملات هموفیلیک و پس از اتصالات PECAM نقش مهمی در TEM ایفا میکند.
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1	حاوی نواحی غنی از tetraspanin در سطح مجرایی اندوتلیال سل	دردیواره کناری سلول های اندوتلیال و لکوسیت ها	بدنبال اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم این نواحی درهم ادغام شده باعث استحکام این اتصالات می‌شوند.
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule	پروتئینی حاوی ۱۹ اسیدآمینه با توالی (S-X-V-COOH) که به نوع I نواحی PDZ متصل می‌شوند.	ICAM-1 و VCAM-1 در ساختارهای قلاب مانند غنی از اکتینی که قبل از مهاجرت کامل لکوسیت تشکیل میشوند متمرکزاند.	تجمع توده ای آن در مراحل نهایی دیاپدز سیگنالهایی القا می کند که این فرایند را تسهیل می‌کند.
JAM-A/-C	Junctional adhesion molecule-A/-C	پروتئین غشایی حاوی یک اسیدآمینه متصل شونده به PDZ در پایانه C	دردیواره کناری سلول های اندوتلیال تجمع می یابند.	با افزایش انقباض و نفوذپذیری اندوتلیال سل و تحریک رگزایی به عبور لکوسیت کمک می کنند.
ESAM	Endothelial cell–selective adhesion molecule	پروتئین غشایی دارای یک ناحیه سیتوپلاسمی طویل و ناحیه متصل شونده به نوع I نواحی PDZ	در محل اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال و نیز در پلاکت‌های فعال شده حضور دارند.	فقدان آن بواسطه اختلال در RhoA دیاپدز نوتروفیل‌ها را مهار می‌کند ولی لمفوسیت‌ها را خیر.
VE-cadherin	Vascular endothelial cell–specific cadherin	پروتئین غشایی که از طریق ناحیه سیتوزولی خود با اسکلت سلولی در تماس است.	در اتصالات چسبنده سلول‌های اندوتلیال تجمع می یابند.	از طریق تعاملات همو فیلیک مهاجرت لکوسیتی را بطور منفی تنظیم می‌کند. در فرایند رگ زایی و نیز در مسیرهای سیگنالی نقش دارد.
ALCAM	Activated leukocyte cell adhesion molecule	پروتئین غشایی حاوی ۵ ناحیه Ig خارج سلولی ، یک دمین ترنس ممبرین منفرد و یک انتهای سیتوزولی کوتاه	در بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیوم بیان می‌شود.	در نفوذ سلول های اندوتلیال بدرون غضروف، پیوند بلاستوسیت ها، رشد اکسون ها و هجوم سلول های سرطانی نقش دارد.
CLM-9 (Nepmucin)	CMRF35-like molecule 9	یک سیالو موسین حاوی دمین Ig	در محل اتصالات سلول‌های اندوتلیال و ساختارهای LBRC متمرکز هستند.	از طریق تعاملات همو و هتروفیلیک عبور مونوسیت‌ها را تنظیم می‌کند.
P-/E-selectin	Platelet/E-selectin	گلیکو پروتئین تک زنجیره غشایی اینتگرال	در سلول های اندوتلیال فعال شده با سیتوکین‌ها بیان می شوند.	فعال کردن یکسری کینازها و فسفریلاسیون پروتئین‌های متصل شونده به اکتین شده و نهایتاً القای دیاپدز.
CD47(IAP)	Cluster of differentiation 47 (Integrin-associated protein)	پروتئین وابسته به اینتگرین حاوی یک دمین Ig در انتهای آمین، ۵ قطعه ترنس ممبرین و پایانه کوتاه سیتوزولی	در بیشتر انواع سلول‌ها با غلظت فراوان بیان می شود.	در مهاجرت سلول‌های T نقش به سزایی دارد.

اندوتلیال در بخش‌هایی بنام LBRC[12] (شبکه‌ای از ساختارهای وزیکول مانند که با یکدیگر در ارتباطند و نزدیک به دیواره‌های سلول های اندوتلیال قرار دارند) حضور دارند. تعاملات هموفیلیک بین PECAM-1 های لکوسیتی و اندوتلیالی موجب جابجایی هدفمند غشا از این بخش‌های LBRC می‌شوند، و مشاهده شده که در غیاب این جابجایی‌های غشایی مهاجرت لکوسیت‌ها از بین سلول‌های اندوتلیال امکان پذیر نمی باشد (۲و۱۰).

CD99[13]

CD99 ملکول منحصر بفردی است که با پارالوگ CD99L2 [14] واقع در ژنوم انسان وابستگی دارد، و احتمالاً ژن هر دو از یک ژن اجدادی مشترک نشأت می‌گیرند (۴). این ملکول هم در دیواره کناری سلولهای اندوتلیالی بیشترین تجمع را دارد (۲). همانند PECAM-1، اتصالات هموفیلیک بین CD99 های لکوسیتی و اندوتلیالی برای پیشبرد فرایند دیاپدز ضروری بوده و در واقع گام بعدی و تکمیل کننده این فرایند محسوب می‌شود (۳و۴).

ICAM-1[15] و VCAM-1[16]

محل قرار گرفتن پروتئین های ICAM-1 و VCAM-1 منحصر به دیواره‌های کناری سلول‌های اندوتلیال نبوده، علاوه بر وقایع ابتدایی دیاپدز

12. Lateral border recycling compartment
13. Cluster of differentiation 99
14. CD99-like molecule 2
15. Intercellular adhesion molecule
16. Vascular cell adhesion molecule

در مکانیسم های دیگری نیز درگیر هستند. این دو ملکول در اتصالات قوی لکوسیت‌ها با سطح مجرایی[17] سلول‌های اندوتلیال نقش دارند و از طریق ملکول‌های خاصی که در سطح لکوسیتها قرار دارند این اتصالات را وساطت می کنند، این رسپتورهای لکوسیتی عبارتند از CD11a/CD18 و/ یا CD11b/CD18که با ICAM-1 تعامل دارند و CD49a/CD29 که به VCAM-1 متصل می شوند (۴).

بدنبال اتصال لکوسیت‌ها به دیواره سلولهای اندوتلیال، میکرو دمین های[18] موجود در سطح مجرایی غشای سلولهای اندوتلیال در هم ادغام می شود. این مساله باعث بکارگیری ICAM-1 و VCAM-1 و در نتیجه افزایش این لیگاندها شده و متعاقباً چسبندگی لکوسیت‌ها را استحکام می بخشد. برای حفظ چنین چسبندگی‌های محکمی، اتصال این ملکول‌ها به اکتین سیتواسکلتی نیز حائز اهمیت است. پیوندهای متقاطع بین تجمعات توده‌ای[19] ICAM-1 ، باعث ارتباط آنها به کورتاکتین شده و همچنین فسفریلاسیون تیروزین را از طریق فعال سازی Src، القا می کند (۱۰). علاوه بر کورتاکتین، مشخص شده است که ملکول های ICAM-1 در ارتباط نزدیک با اعضای پروتئین‌های ERM [20] هستند، که این پروتئین‌ها ICAM-1 را به سمت میکروویلی‌های غشایی هدایت می‌کنند. تجمع موضعی ملکول‌های ICAM-1 روی میکروویلی‌ها از طریق بخش مشخصی از نواحی بین سلولی آنها انجام می گیرد و بکارگیری موتانهای ICAM-1 در آزمایشهای انجام شده مشخص می‌کند که این نواحی بین سلولی در چسبندگی و مهاجرت لکوسیت‌های خون محیطی انسان نقش بسزایی ایفا می کنند (۱و۸).

اخیراً مشخص شده است که فیلامین B (پروتئین ۲۸۰ کیلودالتونی متصل شونده به اکتین) به طور مستقیم با نواحی بین سلولی ملکول های ICAM-1 در ارتباط است، و این ارتباط با تجمعات توده‌ای ICAM-1 تقویت می‌شود. اثراتی مشابه در رابطه با فیلامین A هم مشاهده شده است (۸).

تجمع توده‌ای VCAM-1 در مراحلی که نهایتاً به دیاپدز منجر می‌شود، مشاهده شده است (۴). این تجمعات سیگنالهایی را در سلولهای اندوتلیال القا می‌کنند که دیاپدز را تسهیل می‌کند. متاسفانه در مورد پروتئین‌های پذیرنده[21] VCAM-1 اطلاعات کمی موجود است. ناحیه بین سلولی این پروتئین فقط حاوی ۱۹ اسیدآمینه است که به اسیدآمینه‌ای منتهی می شود (S–X–V–COOH) که به نوعI نواحی PDZ متصل می گردد. لذا به نظر می رسد تحقیق روی پروتئین‌هایی که حاوی یک ناحیه PDZ هستند، روش مفیدی برای شناسایی پروتئین‌های متصل شونده به VCAM-1باشد (۸).

هر دو پروتئین ICAM-1 وVCAM-1 در ساختارهای قلاب مانند [22] غنی از اکتینی که قبل از مهاجرت ترنس اندوتلیالی تشکیل می‌شوند، به وفور وجود دارند (۴).

ICAM-2 که لیگاند دیگر رسپتور لکوسیتی CD11a/CD18 می‌باشد، بطور مستمر بر روی سلول‌های اندوتلیال بیان شده و در دیواره های کناری این سلول‌ها تمرکز می‌یابد. آنتی‌بادی‌های ضد آن در محیط آزمایشگاه، اثر زیادی بر روی فرایند دیاپدز ندارند. ولی در برخی از مدل های in vivo ، استفاده از آنتی‌بادی‌های مسدود کننده و یا حذف‌های ژنتیکی ICAM-2 ، مهاجرت نوتروفیل‌ها را از سد اندوتلیومی مهار می‌کند (۴).

JAM–A[23] و JAM–C

این ملکول‌ها نیز در دیواره های کناری سلول های اندوتلیال تمرکز دارند (۴). اعضای خانواده JAM نیز مشابه VCAM-1، یک اسیدآمینه متصل شونده به PDZ را در پایانه C حمل می‌کنند. اما با وجودیکه مشخص شده است که این ملکول‌ها با پروتئین‌های قطبی مثل AF-6/ afadin ، ZO-1 و PAR-3 تعامل دارند، چنین اتصالاتی هنوز برای VCAM-1 مشاهده نشده است (۸).

JAM–C می‌تواند در اتصالات هموفیلیک یا هتروفیلیک با JAM–B یا CD11b/CD18 شرکت کند. مطالعاتin vitro و in vivo نشان داده‌اند اتصالات هتروفیلیک JAM–C در مهاجرت لکوسیت‌ها از سد اندوتلیوم نقش دارد (۴). فقدان JAM–C انقباض ناشی از اکتو–میوزین و نفوذپذیری پایه را کاهش داده و منجر به پایداری (وابسته به Rap-1) اتصالات سلول–سلول ایجاد شده بواسطه VE–cadherin می‌شود. بعلاوه پدیده رگ‌زایی در in vivo نیز تحت تاثیر پروتئین محلول JAM–C قرار دارد، لذا این ملکول نفوذپذیری اندوتلیالی را افزایش می‌دهد (۳و۸).

هر چند که JAM–A بصورت طبیعی در اتصالات هموفیلیک نقش دارد، ولی در هنگام التهاب می‌تواند به CD11a/CD18 لکوسیت‌ها متصل شود. مولر وهمکارانش در یک آزمایش in vitro مشاهده کردند که بلوکه کردن JAM–A در سلول‌های اندوتلیال انسان توسط آنتی بادی‌های پلی کلونال باعث کاهش TEM می شود. اگرچه سایر محققین چنین تاثیری را در مطالعات آزمایشگاهی مشاهده نکردند، اما مطالعات in vivo نشان داد که مهار این ملکول منجر به کاهش عبور لکوسیت‌ها از دیواره سلول های اندوتلیال و نیز کاهش التهاب می‌شود (۴).

ESAM [24]

ESAM ملکولی مرتبط با اعضای خانواده JAM می‌باشد، اما دارای یک ناحیه سیتوپلاسمی طویل است. این پروتئین محدود به اتصالات محکم[25]

17. Apical surface
18. Micro domain
19. Clustering
20. Ezrin-Radixin-Moesin
21. Adapter proteins
22. Docking structure
23. Junctional adhesion molecule
24. Endothelial cell–selective adhesion molecule
25. Thight junctions

موجود در سطح سلول های اندوتلیال است، اما در پلاکت های فعال شده نیز بیان می‌شود. ESAM دارای یک اسیدآمینه متصل شونده به دمین PDZ نوع I است و به یک پروتئین پذیرنده در ناحیه اتصالات محکم تحت عنوان[۲۶] MAGI-1 متصل می‌شود. کاهش بیان این ملکول (بوسیله siRNA) فعالیت گوانین‌تری فسفاتازی برخی ملکولها مانند Rho A را کاهش می‌دهد، اما بر فعالیت ملکول هایی چون Cdc42 ، Rac-1 و Rap-1 تاثیری ندارد. فقدان ESAM صرفاً دیاپدز نوتروفیل‌ها را مهار می‌کند وبر روی دیاپدز لمفوسیت‌ها تاثیری ندارد (۴و۸).

VE-cadherin [۲۷] (cadherin 5)

این ملکول اصلی‌ترین ملکول در گیر در اتصالات چسبنده[۲۸] محسوب می‌شود. از اعضای خانواده کادهرین های کلاسیک بوده، که مسئول اتصالات هموفیلیک با واسطه کلسیم می باشد. VE-cadherin در محل اتصالات چسبنده سلول- سلول، بواسطه پایانه سیتو پلاسمی از یک طرف به همراه پروتئین‌های سیتوزولی کاتنین -γ ،β ،α و از طرف دیگر همراه با رشته‌های اکتین سیتو اسکلتی در تعامل با وینکولین و آلفا اکتینین کمپلکسی تشکیل می‌دهند، که در تنظیم TEM نقش اساسی دارد (۵و۱۳-۱۱). این ملکول مهاجرت ترنس اندوتلیالی را بطور منفی تنظیم می‌کند، و استفاده از آنتی‌بادی‌های مسدود کننده این ملکول در in vivo باعث افزایش فرایند مهاجرت لکوسیتی به محل عفونت گردد. ایجاد جهش در پایانه سیتوپلاسمی این ملکول، و یا ایجاد موتاسیون در ملکول های β- کاتنین و p120 ، که مانع از میانکنش VE-cadherin با این ملکول‌ها می شود، تثبیت VE-cadherin را در ناحیه اتصالات چسبنده مختل نموده و مهاجرت ترنس اندوتلیالی لکوسیت ها را مهار می‌کند (۴). VE-cadherin یک پروتئین غشایی است که در اندوتلیوم رگ‌ها بیان می‌شود و در عملکرد اندوتلیوم به عنوان یک سد دفاعی[۲۹] ، و نیز در فرایند رگ‌زایی و مسیرهای سیگنالی نقش دارد (۱۱).

ALCAM [۳۰] (CD 166)

ALCAM یک ملکول اتصالی از خانواده ایمونوگلوبولین هاست که متشکل از ۵ دومین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی، یک ناحیه بین غشایی منفرد و یک پایانه سیتوزولی کوتاه تشکیل شده است. این ملکول توسط سلول‌های مختلفی از جمله سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود و نام‌های متعددی مثل BEN و HB2 دارد. ALCAMدر مونوسیت‌های خون محیطی وجود ندارد، ولی بیان آن در مونوسیت‌های فعال شده طی دیاپدز افزایش می‌یابد. رابطه عملکردی ALCAM و نحوه القای بیان آن هنوز مشخص نیست. این ملکول همچنین در نفوذ سلول‌های اندوتلیال بدرون غضروف، پیوند بلاستوسیت‌ها، رشد اکسون‌ها و هجوم سلول‌های سرطانی نقش دارد (۳و۴).

Nepmucin (CLM-9)

از ملکول‌های اتصالی اندوتلیالی و در واقع یک سیالوموسین حاوی ناحیه ایمونوگلوبولینی می‌باشد، و از طریق این ناحیه در یکسری اتصالات هموفیلیک و هتروفیلیک شرکت می کند. Nepmucin مانند CD31 ، در محل اتصالات بین سلول‌های اندوتلیال و ساختارهای وزیکول مانند LBRC در دیواره های کناری این سلول ها تجمع می یابد. تسهیل عبور لمفوسیت ها از خلال سلول های اندوتلیال در دو مرحله انجام می گیرد؛ ابتدا لمفوسیت‌ها از طریق تعاملاتی بین Nepmucin هایی که روی سلول های اندوتلیال قرار دارند و لیگاندهای Nepmucin موجود بر لمفوسیت، به سطح مجرایی سلول های اندوتلیال متصل می شوند. و سپس عبور لمفوسیت ها از میان سلول های اندوتلیال انجام می‌شود (۱۳). آنتی‌بادی های مونوکلونال ضد نپموسین دو نوع اتصالات هموفیلیک و هتروفیلیک را مهار می کنند و طبق گزارشات بدست آمده آنتی بادی‌های مهارکننده اتصالات هموفیلیک باعث مسدود شدن TEM می شوند، حال آنکه تاثیری بر اتصالات لکوسیتی ندارند. این مسئله نشان میدهد که ۱) نپموسین در مهاجرت لکوسیتی نقش اساسی دارد ۲) مسیرهای سیگنالینگ بسیار متنوعی در جریان مهاجرت لکوسیتی دخیل می¬باشند که نپموسین از راههای مختلف می تواند این مسیرها را فعال کند (۱۴).

E- selectin و P-

مشاهده شده است که اولین شاخص های آنتی ژنیکی که بر روی سلولهای اندوتلیال فعال شده با سیتوکین‌ها بیان می شوند علاوه بر E- selectin و P-، لیگاندهای سلکتین مانند CD34 و PSGL-1 می باشند. گرچه اطلاعات موجود در مورد سیگنال‌های ایجاد شده بواسطه P-selectin کم هستند، ولی مطالعات زیادی در مورد سیگنال های با واسطه E-selectin در سلول‌های اندوتلیال انجام شده است، که مشخص کننده رابطه این ملکول با رشته های اکتین سیتو اسکلتی می باشد. با استناد به این یافته‌ها مطالعات دیگری برای اثبات این رابطه که آیا پروتئین های متصل شونده به اکتین، به E-selectin هم متصل می شوند صورت گرفت. نتیجه این بود که در حقیقت پروتئین‌هایی که به عنوان پروتئین های متصل شونده به اینتگرین در اتصالات مهم بین این سلول ها مطرح هستند، با E-selectin هم در ارتباط می باشند. از جمله این پروتئین ها می‌توان به پاکسیلین[۳۱]، فیلامین[۳۲]،

26. Membrane-associated guanylate kinase with inverted orientation-1
27. Vascular endothelial cell–specific cadherin (cadherin 5)
28. Adherens junctions
29. Barrier function
30. Activated leukocyte cell adhesion molecule
31. Paxilin
32. Filamin

وینسولین[33]، آلفا اکتین[34] و همچنین کینازهای مربوط به کانون اتصالات[35] (FAK) اشاره کرد. E-selectin ها هم مانند اینتگرین‌ها بوضوح باعث القای سیگنال‌هایی در سلول‌های اندوتلیوم می‌شوند، و مهار آنها توسط انتی بادی منجر به انقباض سلول‌های اندوتلیوم و ایجاد منافذ بین سلولی در آنها می‌شود (۸).

اخیراً دریافته‌اند که E-selectin، واسطه فسفریلاسیون پروتئین و فعالسازی MAPK [36]می باشد. اتصال کورتاکتین[37] به تجمعات توده‌ای این ملکول باعث القای فسفریلاسیون آن توسط Src می‌شود، و متعاقباً Src، تجمع توده‌ای E-selectin را افزایش می‌دهد. بعلاوه این ملکول نه تنها به پروتئین‌های پذیرنده متصل به اکتین باند می‌شود، بلکه از طریق تیروزین(Y603) به تیروزین فسفاتاز SHP2 نیز مرتبط می‌شود. این فسفاتاز نیز باعث ارتباط E-selectin به کمپلکس Shc-Grb2-Sos می‌شود، که منجر به کنترل فعال سازی MAPK و تنظیم فرایند c-fos می‌گردد. لذا ملکول های E-selectin پس از تجمع منجر به فراخواندن یکسری پروتئین های متصل شونده به اکتین و نیز کینازهای FAK ، SHP2 و Src به مسیر انتقال پیام شده، از این جهت به عنوان یک گیرنده غشایی موثر در پیام های سلولی مطرح می‌شوند (۸).

CD47 [38] (IAP)

CD47 یک پروتئین وابسته به اینتگرین است، که به ابر خانواده ایمونوگلوبولین‌ها تعلق دارد. این پروتئین غشایی در بیشتر انواع سلول ها با غلظت فراوان بیان می‌شود، و دارای وزن ملکولی ۵ کیلو دالتون بوده، از یک پایانه آمین خارج سلولی ایمونوگلوبولینی، ۵ قطعه گذرنده از غشای هیدروفوب ویک پایانه کوتاه سیتوزولی تشکیل شده است. لیگاندهای سلولی مهم این پروتئین، ملکولهای تنظیم کننده سیگنال[39] یا SIRPγ و SIRPα می باشند که در اتصال و مهاجرت سلولی نقش دارند. واکنش CD47 با SIRPα مهاجرت ترنس اندوتلیالی نوتروفیل ها را در in vitro وساطت می‌کند. SIRPγ در اغلب سلول های T و در ۲۰-۸۰٪ از سلول های B بیان می شود، گزارش‌های اخیر نشان داده‌اند که ارتباط این ملکول ها با CD47 در مهاجرت سلول های T نقش به سزایی دارد (۱۵).

II- مکانیسم و مسیرهای سیگنالی درگیر در مهاجرت ترنس اندوتلیال

همانطور که قبلاً هم اشاره شد، دیاپدز از مراحل متوالی مختلفی تشکیل شده است که با هم همپوشانی دارند و عبور از هر مرحله نیازمند یکسری سیگنال‌های القاکننده است. قبل از هر چیز بدنبال یک آسیب بافتی یا هجوم ارگانیسم‌های پاتوژن سیستم ایمنی فراخوانده می‌شود. سپس یکسری ملکول‌ها باید وارد عمل شوند تا لکوسیت‌ها را تحریک کنند.

در مطالعه‌ای که در واسکولیت[40] بر روی مکانیسم های ملکولی درگیر در تعاملات بین سلول های اندوتلیال و لکوسیت ها انجام گردید، مشخص شد که احتمالاً سیتوکین ها لکوسیت های در گردش را تحریک کرده و تعاملات آن‌ها را با سلول های اندوتلیال القا می کنند (۴). در واقع سیگنال های کلیدی در به دام انداختن لکوسیت ها در اندوتلیوم، متعاقب اتصال یکسری لیگاندها ازجمله سیتوکین ها، کموکین ها و جاذب های شیمیایی لیپیدی[41] به رسپتورهای زوج شده با G – پروتئینهای[42] موجود در سطح لکوسیت ها، ایجاد می شوند. این لیگاندها علاوه بر نقشی که در پلاریزاسیون و کموتاکسی لکوسیت ها دارند، بیان گیرنده های GPCR را بر سطح لکوسیت ها افزایش داده، لذا منجر به القای اتصالات محکم تر لکوسیتی با دیواره سلول های اندوتلیال می شود. همچنین بازآرایی مجدد شبکه فیلامنتهای حد واسط و رشته‌های اکتین اسکلت سلولی لکوسیت‌ها توسط لیگاند های GPCR قرارگرفتن لکوسیت ها در جایگاه مهاجرت وعبورآنها از عرض اندوتلیوم را تسهیل می کند (۶).

پس از هدایت لکوسیت‌ها به محل دیاپدز ، لازم است که اتصالات سست و ناپایدار آن ها با سلول های اندوتلیال مستحکم تر شوند، از جمله ملکول‌های درگیر در این مرحله رسپتورهای Fcγ و اینتگرین β2 لکوسیتی و لیگاند های مرتبط به آنها که بر سطح سلول های اندوتلیال قرار دارند، می باشند (۳و۱۳).

تجمع توده‌ای ملکول‌های سطحی

مرحله چسبندگی[43] که در مراحل ابتدایی مسیر دیاپدز رخ می‌دهد، پیش شرط لازم برای پیشبرد این فرایند می‌باشد، و تصور می‌شود وقایعی که در این مرحله رخ می‌دهند، از جمله سیگنال های اولیه برای وقوع TEM باشند. هنگام نزدیک شدن لکوسیتها به کناره‌های سلول های اندوتلیالی، ملکولهای VCAM-1 و ICAM-1 (۴)، PECAM (۲) وE-selectin (۸) بصورت توده‌ای تجمع می یابند. شکل‌گیری این تجمعات منجر به فسفریلاسیون وابسته به Src کورتاکتین شده، سپس به دسته بندی های رشته‌های اکتینی می انجامد. از طرف دیگر فعال شدن این ملکول‌ها و تجمع توده‌ای شان متقابلاً باعث القای فسفریلاسیون وابسته به Src کورتاکتین می‌شود. تجمع این ملکول‌ها

33. Vinculin
34. α-actinin
35. Focal adhesion kinase
36. Mitogen-assotiated protein kinase
37. Cortactin
38. Integrin-associated protein
39. Signal regulatory proteins
40. Vasculitis
41. lipid chemo attractants
42. GPCR: G-protein coupled receptors
43. Adhesion

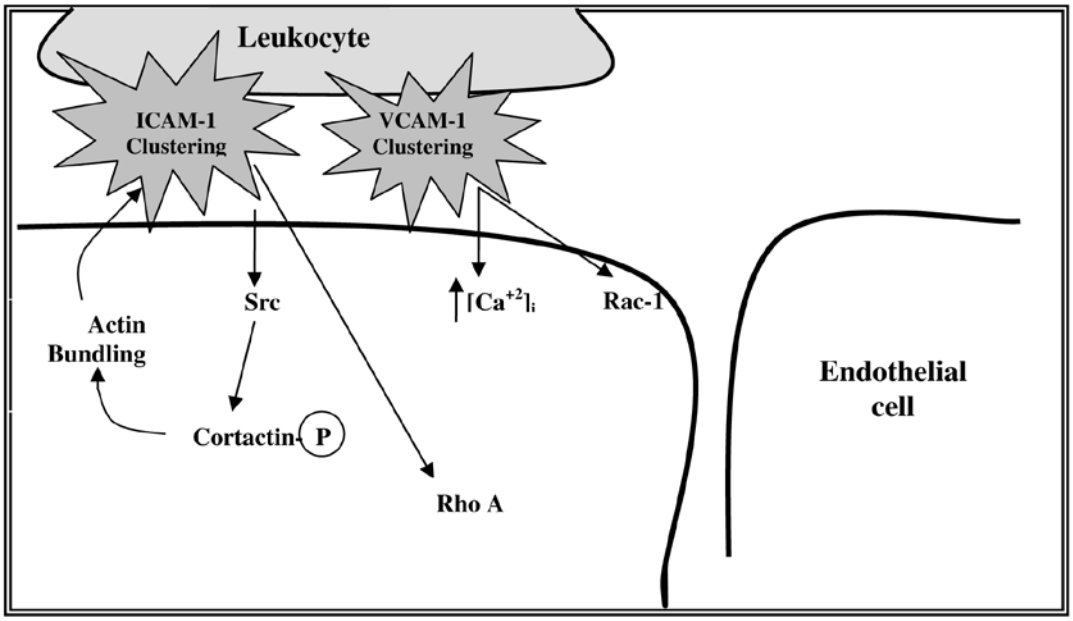
سیگنال‌هایی را در سلولهای اندوتلیال فعال می‌کنند که باعث پیشرفت دیاپدز می‌شوند. که از آن جمله می توان به فعال شدن ژنهای Rho A و Rac-1 و افزایش سطح سیتوزولی کلسیم اشاره نمود (شکل۱). تجمعات VCAM-1 و ICAM-1 ممکن است بصورت سه بعدی تشکیل شوند (۴).

در محل اتصال لکوسیت ها به سلول های اندوتلیال استطاله های انگشت مانندی در سطح مجرایی غشای سلول‌های اندوتلیال گزارش شده‌اند، که مملواز ملکول‌های ICAM-1 ، PECAM-1 و VCAM-1 می باشند. سیتوپلاسم سلولی در این نواحی غنی از رشته های اکتین و پروتئین های متصل شونده به اکتین می باشند (۴). وجود ساختارهایی مشابه در محل عبور نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها از سدهای اندوتلیالی گزارش شده است. این ساختارها را فنجان‌های مهاجرتی[44] نامیده‌اند (۲و۴و۸و۱۶). همانطور که گفته شد رشته‌های اکتین برای تجمع توده‌ای ملکول‌های سطح اندوتلیال و عملکرد مناسب آنها ضروری هستند. اتصال این ملکول ها به اکتین سیتوپلاسمی توسط پروتئین‌های ERM صورت می گیرد (۸).

سست شدن اتصالات

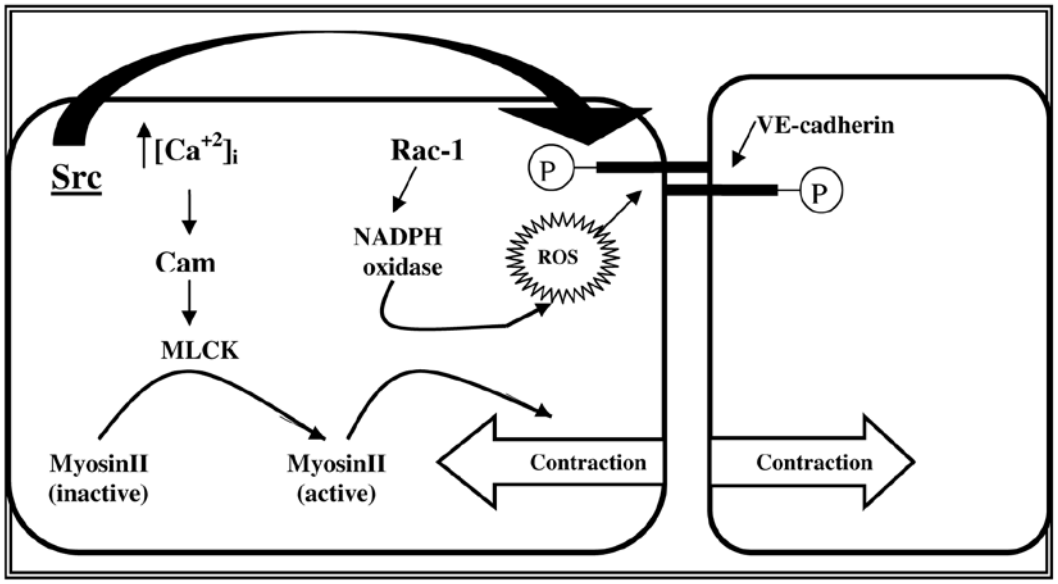
شواهد متعددی سست شدن اتصالات سلول‌های اندوتلیالی را برای یک مهاجرت کارا لازم می‌دانند. همانطور که قبلاً متذکر شدیم تجمع توده ای ملکول های سطحی سلول‌های اندوتلیال باعث افزایش یون‌های کلسیم سیتوزولی آزاد می‌شود. افزایش یون کلسیم باعث فعال سازی MLCK [45] و در نتیجه انقباض فیبرهای اکتومیوزین می‌شود، که متعاقباً منجر به سست شدن اتصالات بین سلولی و جدا شدن سلول‌های اندوتلیال از یکدیگر می شود (۴) (شکل ۲).

از طرفی فعال شدن ICAM-1 منجر به فسفریلاسیون VE-cadherin شده ، این فرایند شرط لازم برای از هم گسیخته شدن اتصالات چسبنده می باشد. کینازهای Src و PyK2 ، ملکول VE-cadherin را در محل تیروزین های ۶۵۸ (محل اتصال VE-cadherin با کاتنین p120) و ۷۳۱ (محل اتصال VE-cadherin با β-کاتنین) فسفریله می کنند، و در نتیجه باعث مهار اتصال این پروتئین ها به VE-cadherin می شوند. ازآنجا که اتصالات ملکولی نامبرده جهت اتصال دو سلول اندوتلیال مجاور ضروری است، این فرایند (فسفریلاسیون) باعث ناپایداری اتصالات سلولی می شود (۱و۴). چنانچه قبلاً ذکر شد تجمعات توده ای VCAM-1 بر سطح سلول های اندوتلیال باعث فعال شدن Rac-1 می شود. Rac-1 NADPH ، - اکسیداز را فعال نموده باعث افزایش رادیکالهای فعال اکسیژن (ROS)[46] می شود. ROS اتصالات VE-cadherin را در محل اتصالات سلول- سلول مختل نموده منجر به فسفریلاسیون تیروزین‌های α- کاتنین، فعال شدن متالوپروتئازها و نهایتاً سست شدن اتصالات سلولی می شود (۱و۴).



شکل۱: تجمع توده‌ای ICAM-1 و VCAM-1 منجر به آغاز فعالسازی RhoA ، Src و Rac-1 و همچنین افزایش کلسیم آزاد سیتوزولی می‌شود (برگرفته از منبع ۹ با دخل و تصرف).

44. Transmigratory cups
45. Myosin light chain kinase
46. ROS: Reactive Oxygen Species



شکل۲: سیگنال های متعاقب افزایش کلسیم منجر به فعالسازی MLCK شده که همراه با Src از طریق فسفریلاسیون VE–cadherin منجر به سست شدن اتصالات و تحریک انقباضات شده، از طرفی ROS تولید شده در این مسیر سست شدن این اتصالات را تسهیل می کند، (برگرفته از منبع ۹ با دخل و تصرف).

نقش LBRC در مهاجرت لکوسیتی

حتی در شرایط پایدار که سلول تحت هیچ تحریکی قرار ندارد، میزان قابل توجهی از جابجایی‌های غشایی در نواحی کناری سلول‌های اندوتلیالی رخ می‌دهند. غشا بطور مداوم بداخل کشیده می‌شود وتوسط یک شبکه LBRC بازسازی می‌گردد. بنظر می‌رسد LBRC ارگانلی منحصر بفرد است که از شبکه‌ای از ساختارهای توبولو- وزیکولار تشکیل شده که در زیر غشای پلاسمایی کناره‌های سلول‌های اندوتلیال قرار دارند. این شبکه با سیستم‌های وزیکولار اندوسیتوزی شناخته شده کاملاً متفاوت است. LBRC حاوی بسیاری از ملکول های اتصالی در گیر در دیاپدز می باشد که از آن جمله میتوان CLM-9، CD99، PECAM-1 و JAM-A را نام برد. لازم به ذکر است که VE–cadherin در این نواحی مشاهده نشده است (۲و۴و۱۰).

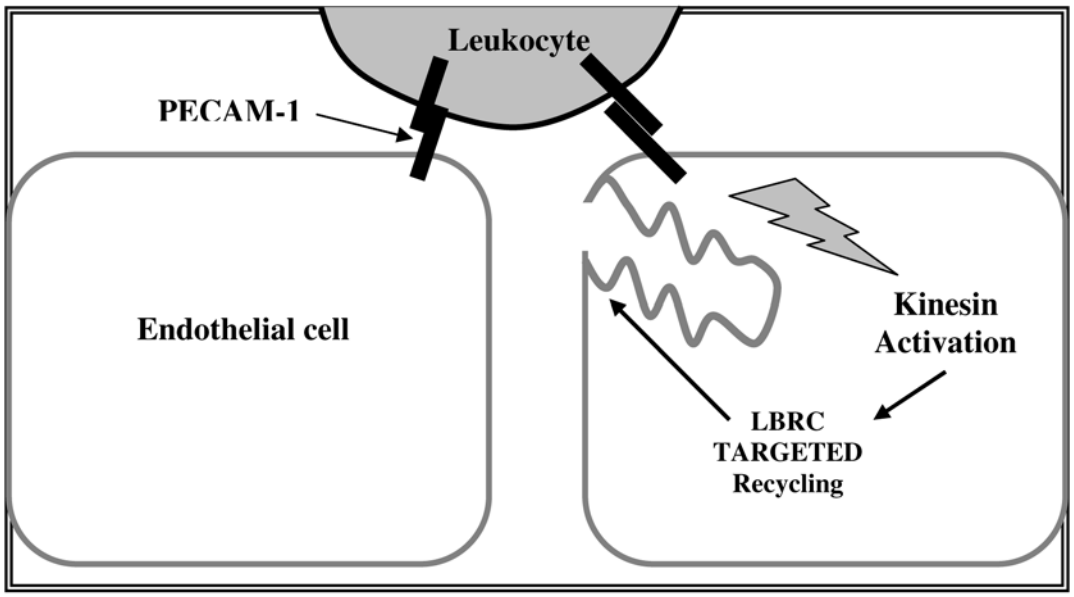
LBRC به محل اتصالات سلولی، جائیکه لکوسیت در حال مهاجرت است جهت گیری می‌شود. قرار گرفتن این شبکه وزیکولی در دیواره های کناری سلول اندوتلیال باعث گسترش سطح غشای سلول های اندوتلیال برای جای دادن لکوسیت در حال مهاجرت می‌شود. همچنین این ساختار سلولی می تواند بعنوان منبعی از CD99، PECAM-1 و JAM-A، لیگاندهای مورد نیاز جهت برقراری اتصال سلولی بین سلول های اندوتلیال و لکوسیت را تامین نموده، عبور لکوسیت ها را از خلال اندوتلیوم تسهیل نماید. علاوه بر این تجمع PECAM های غیر متصل، یا دیگر لیگاندهای موجود در LBRC ، در نزدیکی لکوسیت ایجاد یک گرادیان هاپتوتاکتیک[47] می کند که مسیر لکوسیت را جهت پیدا کردن محل عبور از دیواره اندوتلیال هدایت می کند (۲و۴).

کینازهای خانواده Src و همچنین موتورهای ملکولی کاینزین که در بخش بعدی بیشتر در مورد آنها توضیح خواهیم داد، در جایگیری هدفمند شبکه LBRC در مجاورت لکوسیت در حال مهاجرت نقش اساسی دارند (شکل۳). همچنین مشخص شده است که ملکول‌های PECAM که در ناحیه تیروزین فسفریله شده‌اند بطور انتخابی در این شبکه جای می‌گیرند. این مسئله می تواند بیانگر نقش تنظیمی فسفریلاسیون تیروزین در مهاجرت لکوسیت‌ها باشد (۲و۴و۱۰).

نقش میکروتوبول‌ها و موتورهای کاینزین در مهاجرت لکوسیتی

ممدوح و همکارانش مشاهده کردند که دپلیمریزاسیون میکروتوبول ها و مهار عملکرد موتورهای کاینزین[48] دقیقاً اثری مشابه مسدود کردن PECAM بوسیله آنتی بادی، روی فرایند TEM داشته و این فرایند را به یک اندازه مهار می کند. این مشاهده نشان می دهد که این اختلالات همگی TEM را از طریق مسیر عملکردی مشابهی متوقف می کنند. از آنجا که نمی توان نقش اساسی میکروتوبول ها و موتور ملکولی کاینزین را در TEM نفی کرد، پیشنهاد شده است که احتمالاً تعاملات بین PECAM لکوسیتی

47. Haptotactic gradient
48. Kinesin motor



شکل۳: برخی سیگنال های ناشی از لکوسیت و نیز اتصالات هموفیلیک PECAM-1 باعث فعال شدن موتورهای کاینزین و جابجایی هدفمند LBRC می‌شود. بطوریکه لکوسیت را در بر گرفته و عبور آنرا تسهیل می نماید. برگرفته از منبع ۹ با دخل و تصرف.

و اندوتلیالی، سیگنالهایی می‌فرستند که بازآرایی هدفمند غشا از LBRC به طرف جایگاه دیاپدز را تحریک می کنند، که این بازآرایی غشایی نیازمند یک مسیر انتقالی بر پایه میکروتوبول ها و وابسته به کاینزین[۴۹] می‌باشند. همچنین مشاهده شده است ثبات میکروتوبول‌ها با استفاده از تاکسول نیز این فرایند را مهار می کند. لذا نتیجه می‌شود احتمالاً بجای میکروتوبول های ثابت، وجود انواع دینامیک میکروتوبول برای بازآرایی هدفمند غشایی از LBRC ضروری می باشد (شکل۳) (۲).

تاثیر نفوذپذیری سیستم عروقی در مهاجرت لکوسیتی

مطالعات مختلف نشان دادند که ترکیبات وازواکتیو مانند ترومبین، هیستامین و VEGF [۵۰] با تاثیر بر میزان بیان، محل تجمع و پایداری پروتئین های اتصالی، ساختار شکاف های اندوتلیالی را تغییر می دهند. گاهی این تاثیر از طریق القای فسفریلاسیون این پروتئین ها اعمال می شود. همچنین ممکن است برخی مسیرهای سیگنالی مانند تولید ROS، را فعال کنند، یا بواسطه تغییر فعالیت گوانین‌تری فسفاتازهای کوچکی مثل Rho و Rac منجر به تغییرات تاثیر گذار روی اسکلت سلولی می گردد. بطور خلاصه این ترکیبات با تاثیر روی نفوذپذیری اندوتلیوم مهاجرت لکوسیتی را تسهیل می کنند (۱).

نیروهای مکانیکی القاشده در مهاجرت لکوسیتی

در تحقیقی که به تازگی انجام گرفته است آنالیز نیروهای مکانیکی شرکت کننده در دیاپدز نوتروفیل، توالی دقیقی از حوادث را آشکار کرد. وقایع اولیه مربوط به اتصال نوتروفیل به سطح اندوتلیوم با نفوذ آنها در فضای بین سلولی دنبال می‌شود. با وجود اینکه این مرحله با از هم گسستگی اتصالات و تشکیل منافذی در آنها همراه است. جالب است بدانیم که نیروهای اندازه‌گیری شده در ابتدای دیاپدز مقادیر پائینی را نشان می‌دهند، که این مقادیر در ضمن عبور نوتروفیل از میان سلولهای اندوتلیال به مراتب افزایش می یابد. ماکزیمم نیروی مشاهده شده در یک تحقیق مربوط به جابجایی نوتروفیل در فضای بین سلولی سلول های اندوتلیال می اشدکه میزان آن nN ۲۵۰ اندازه گیری شده است. داده های فوق نشان می دهد که نیرویی که نوتروفیل به هنگام عبور از میان دیواره های سلولی صرف می کند نقش اساسی در گسستن اتصالات بین سلول های اندوتلیال دارد (۷).

III–مهاجرت لکوسیتی در ارتباط با برخی از بیماری های ژنتیکی

مهاجرت لکوسیتی مکانیسمی ضروری در حفظ ایمنی کل بدن بوده و هرگونه اختلال ژنتیکی در ملکول ها و مسیرهای سیگنالی درگیر در این فرایند می تواند به بیماری های عدیده ای منتهی گردد و یا اینکه یک فاکتور خطر ژنتیکی برای دیگر بیماری ها محسوب شود. از جمله نقایص ژنتیکی در رابطه

49. Kinesin-mediated microtubule-based transport
50. Vascular endothelial growth factor

با TEM می توان به سندرم LAD [51] اشاره کرد، مجموعه ای از اختلالات بالینی و ایمونولوژیک است که از طریق لکوسیتوزیس، التهاب لثه و بافت پیرا دندانی، جدا شدن تاخیری بند ناف، آسیب پذیری به عفونت ها و تاخیر در بهبود زخم قابل شناسایی است (۱۷). یک مورد از این بیماری در پسر بچه ایرانی در سال ۲۰۰۵ در بخش دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی گزارش شد، که التهابات پیرا دندانی بصورت عفونت سیستمیک در او تظاهر یافته بود (۱۸). سندرم LAD به سه فرم دیده می شود و در هر سه مورد علت نوعی نقص ژنتیکی در ملکول ها ومسیرهای درگیر در فرایند TEM می باشد. در LADI جهش در ژن ITGB2 ، کدکننده اینتگرین CD18 2β ، که مسئول چسبندگی لکوسیت به اندوتلیوم است، نقش اصلی را در ایجاد بیماری دارد. LADII، یک بیماری اتوزومی مغلوب ناشی از بیوسنتز ناقص لیگاندهای سلکتینی فوکوزیله شده است. و در LADIII فعال شدن غیرطبیعی اینتگرین های لکوسیتی و پلاکتی باعث خونریزی های شدید و افزایش گلبول های سفید می شود (۱۹،۱۷) .

همچنین چندین مطالعه نشان دادند که پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی Ser 563 Asn (G1688A) و Leu 125 Val (C373G) در توالی کد کننده ملکول PECAM-1 بعنوان یک فاکتور خطر مستقل در رابطه با انفارکتوس قلبی مطرح می باشد (۲۲-۲۰). چند پلی‌مورفیسم نیز در کموکین ها، از ملکول های درگیر در مهاجرت لکوسیتی، گزارش شده است که آنها نیز فاکتور خطری برای بیماری های قلبی- عروقی محسوب می شوند، مانند پلی‌مورفیسم V۲۴۹I و T۲۸۰M در کموکین CX3CR1 انسانی. همچنین این نقص در افراد هموزیگوس برای CX3CR1-I249M280 یک فاکتور خطر ژنتیکی برای پیشروی سریعتر عفونت HIV طلقی می شود (۲۳).

القای بیان تعدادی از ژن های درگیر در TEM نیز در بیماران DMD [52] مشاهده شده است، از جمله می توان به ژن اینتگرین A_4 ، β_1 ،پاکسیلین، α- کاتنین، PKC و ROCK کرد. ROCK در مهاجرت لکوسیت ها، اینتگرین ها در چسبندگی آنها و کاتنین ها در محل اتصالات چسبنده ایفای نقش می کنند (۲۴).

نتیجه‌گیری

همانطور که دیدیم فرایند عبور لکوسیت‌ها از میان اتصالات اندوتلیالی از مراحل همپوشان متعددی که بطور متوالی رخ می‌دهند تشکیل شده است. ملکول‌ها و سیگنال‌های زیادی در تنظیم و پیشبرد این مراحل درگیر هستند. در این خصوص تا کنون اتصالات سلولی متعدد و مسیرهای انتقال پیام مختلف شناسایی شده اند. چگونگی ارتباط این مسیرهای سیگنالی، تقدم و تاخر داشتن و یا رخداد همزمان این وقایع به موازات یکدیگر، تاثیرات فیدبکی که هریک از این ملکول‌ها یا سیگنال‌ها روی سایرین دارند و کشف سایر ملکول‌ها یا پیامبرهای ثانویه درگیر در این فرایند، مباحثی هستند که همچنان می¬توانند عنوان تحقیق بسیاری از مطالعات آینده قرار گیرند.

References

1. Aghajanian A, Wittchen ES, Allingham MJ. Endothelial cell junctions and the regulation of vascular permeability and leukocyte transmigration. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008;6:1453-60.

2. Mamdouh Z, Kreitzer GE, Muller WA. Leukocyte transmigration requires kinesin-mediated microtubule-dependent membrane trafficking from the lateral border recycling compartment. The Journal of Experimental Medicine 2008;951-66.

3. Masedunskas A, King JA, Tan F. Activated leukocyte cell adhesion molecule is a component of the endothelial junction involved in transendothelial monocyte migration. FEBS Letters 2006;580:2637–645.

4. Muller WA. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. Circulation Research 2006;105:223-30.

5. Muller WA, Luscinskas FW. Assays of transendothelial migration in vitro. Methods Enzymol 2008;443:155-76.

6. Cinamon G, Alon R. A real time in vitro assay for studying leukocyte transendothelial migration under physiological flow conditions. Journal of Immunological Methods 2003;273:53-62.

7. Rabodzey A, Alcaide P, Luscinskas FW. Mechanical forces induced by the transendothelial migration of human neutrophils. Biophysical Journal. 2008;95:1428-38.

8. van Buul JD, Hordijk PL. Endothelial adapter proteins in leukocyte transmigration. Thromb Haemost 2009;101:649-55.

9. Wei H, Song J, Fang L. Identification of a novel

51. Leukocyte Adhesion Deficiency
52. Duchenne muscular dystrophy

transcript of human PECAM-1 and its role in the transendothelial migration of monocytes and Ca2+ mobilization. Biochemical and Biophysical Research Communications 2004;320:1228-35.
10. Dasgupta B, Muller WA. Endothelial Src kinase regulates membrane recycling from the lateral border recycling compartment (LBRC) during leukocyte transendothelial migration (TEM). Eur J Immunol. 2008;38:3499-507.
11. Luscinskas FW, Maa S, Nusrat A. Leukocyte transendothelial migration: a junctional affair. Seminars in Immunology. 2002;14:105-13.
12. Alcaide P, Newton G, Auerbach S. p120-Catenin regulates leukocyte transmigration through an effect on VE-cadherin phosphorylation. Blood 2008; 112:2770-9.
13. Jin A, Umemoto E, Tanaka T. Nepmucin/ CLM-9, an Ig domain-containing sialomucin in vascular endothelial cells, promotes lymphocyte transendothelial migration in vitro. FEBS Letters. 2008;582:3018–24.
14. Stefanidakis M, Newton G, Lee WY. Endothelial CD47 interaction with SIRP_ is required for human T-cell transendothelial migration under shear flow conditions in vitro. Blood. 2008;112:1280-9.
15. Nolan SL, Kalia N, Nash GB. Mechanisms of ANCA-mediated leukocyte-endothelial cell interactions in vivo. J Am Soc Nephrol. 2008;19:973-84.
16. Reymond N, Imbert AM, Devilard E. DNAM-1 and PVR regulate monocyte migration through endothelial junctions. J Exp Med. 2004; 199:1331–41.