اهمیت فیبرونکتین در تکوین، ترمیم و درمان: *مقاله مروری*

آرش عبدالملکی
محمد باقر غیور
مسعود فریدونی*

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۱۵ پذیرش: ۱۳۹٤/۰۲/۲۲ آنلاین: ۱۳۹٤/۰٤/۱۵

چکیده

فیبرونکتین یک جزو ضروری و موجود در ماتریکس خارج‌سلولی است. نقش آن به‌عنوان تنظیم‌کننده فعالیت‌های سلولی و یک داربست مهم پروتیینی برای حفظ بافت است. در واقع فیبرونکتین یک گلیکوپروتیین دایمر پیوست‌شده دی‌سولفیدی با ضریب رسوب حدود S ۱۳ و جرم مولکولی ٤٤۰ کیلودالتون است که در بسیاری از ماتریکس‌های خارج‌سلولی و در پلاسما با غلظتی در حدود µg/ml ۳۰۰ وجود دارد که در طول ترمیم بافت‌های بدن در یک‌سری از مراحل به‌شدت تنظیم‌شده عمل می‌کند تا اینکه به‌سرعت بافت آسیب‌دیده را بازسازی کند. همچنین فیبرونکتین دارای دُمین‌هایی برای پیوند به سایر اجزای ماتریکس خارج‌سلولی است. در پژوهش حاضر نقش‌های مهم فیبرونکتین در فرایندهای تکوین، ترمیم به‌ویژه در سیستم عصبی و درمان برخی بیماری‌ها مرور شده است. مطالعه حاضر با استفاده از پایگاه‌های داده‌ی PubMed، NCBI، Elsevier، EBSCO و Nature به بررسی ۷۷ مقاله منتشر شده پرداخته است تا عملکردهای کلیدی و مهم فیبرونکتین را در سیستم‌های بیولوژیکی شرح دهد. پژوهش‌های انجام‌شده فراوان نشان داده‌اند که فیبرونکتین دارای نقش‌های گوناگونی از جمله چسبندگی سلولی، تمایز جنینی، گردهم‌آوری ماده‌ی زمینه‌ی برون سلولی، پیوند و رشد سلولی، تغییر شکل و مهاجرت سلولی می‌باشد که هر یک از نقش‌های آن به محل فعالیت فیبرونکتین بستگی دارد. با توجه به اهمیت فیبرونکتین در ایجاد چسبندگی سلول‌های سرطانی به لامینای پایه و روند گسترش نئوپلاسم، ترمیم بافت و همچنین تشکیل ماتریکس خارج‌سلولی، شناسایی بهتر ویژگی‌ها و عملکردهای فیزیولوژیک فیبرونکتین موجود در بافت‌ها و مایعات بیولوژیک بدن موجودات زنده می‌تواند درک بهتری از مکانیسم‌های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی اثرات متقابل سلول‌ها بر یکدیگر را فراهم آورده و راهکارهای جدیدی را برای درمان بسیاری از بیماری‌ها بگشاید.

کلمات کلیدی: فیبرونکتین، ترمیم، ماتریکس خارج‌سلولی، تکوین.

* نویسنده مسئول: مشهد، میدان آزادی، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی
تلفن: ۰۵۱۱-۸۸۰۲۰۰۰
E-mail: fereidoni@um.ac.ir

مقدمه

در سال ۱۹۷۳ پروتیینی با وزن مولکولی زیاد به نام فیبرونکتین، در سطح محیط کشت فیبروبلاست‌های طبیعی یافت شد. فیبرونکتین، توسط فیبروبلاست‌های طبیعی تولید شده و وارد محیط کشت می‌شود. فیبروبلاست‌های تغییرشکل‌یافته فاقد فیبرونکتین هستند.[1] در واقع فیبرونکتین یک گلیکوپروتیین دایمر پیوست‌شده دی‌سولفیدی با ضریب رسوب حدود S ۱۳ و جرم مولکولی ٤٤۰ کیلودالتون است که در بسیاری از ماتریکس‌های خارج‌سلولی و در پلاسما با غلظتی در حدود µg/ml ۳۰۰ وجود دارد.[1] فیبرونکتین با نام‌های دیگری شامل گلوبولین نامحلول سرد، فاکتور آنتی‌ژلاتین و پروتیین سطح سلول شناخته شده است. ساختمان آن حاوی سه ناحیه‌ی پپتیدی مشابه و تکراری است.[2] بخش‌هایی از نواحی خارجی آن سبب می‌شود که فیبرونکتین چسبندگی سلول به سلول یا سلول به غشاء داشته باشد،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

همچنین نقش پاتوژنی داشته و به سلول‌های پستانداران و ماتریکس خارج‌سلولی پیوست می‌گردد و در پاتوژنز عفونت‌ها نقش دارد.[۱] مشخص شده است که فیبرونکتین در ایجاد چسبندگی سلول‌های سرطانی به لامینای پایه نیز نقش دارد.[۲]

همچنین معلوم شده است، روند گسترش نئوپلاسم به بیان ژن فیبرونکتین ارتباط دارد.[۳و٤] فیبرونکتین به دو شکل محلول و غیرمحلول وجود دارد که فرم غیرمحلول آن به‌عنوان ماتریکس خارج‌سلولی است. ماتریکس‌های فیبرونکتین مسیرهای مهاجرت را در طی تکوین فراهم می‌کنند و مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها را به‌دنبال آسیب بافتی تسهیل می‌نمایند. فیبرونکتین محلول در جراحات تجمع می‌یابد، باقیمانده مواد تجمع یافته را برای فاگوسیتوز اپسونیزه می‌کند و رگ‌زایی را تحریک می‌کند. نشان داده شده است که فیبرونکتین ترشح‌شده با فیبروبلاست‌های زخم، آستروسیت‌های زخم و سلول‌های اندوتلیال تجمع می‌یابد و همچنین به درون محل جراحت پس از آسیب نخاع ترشح می‌شود.[۵-۷]

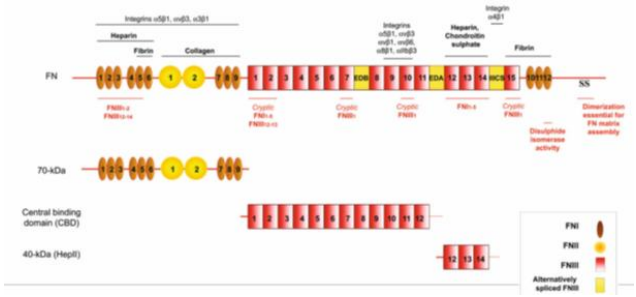
خصوصیات فیبرونکتین کشت سلولی مشابه فیبرونکتین پلاسماست است با این تفاوت که نسبت به فیبرونکتین پلاسما در محلول فیزیولوژیکی سالین کمتر محلول است. فیبرونکتین محلول یک دایمر دی‌سولفیدی باند شده از زیرواحدهای ۲۰۰ تا ۲۵۰ کیلو دالتونی است. فیبرونکتین ترشح‌شده به‌وسیله سلول‌ها در محیط کشت نسبت به فیبرونکتین پلاسما کمی بزرگتر است.[۸-۱۰] فعل و انفعالات فیبرونکتین با کلاژن، هپارین، فیبرین و گیرنده‌های سطح سلول از خانواده اینتگرین در بسیاری از فرایندها شامل چسبندگی سلولی، مورفولوژی، مهاجرت، تروموبوز و تمایز جنینی نقش دارند. کاهش ماتریکس فیبرونکتینی منجر به تغییر در مورفولوژی سلول، پیام‌رسانی سلولی و تکثیر سلولی می‌شود.[۱۱و۱۲] دایمر فیبرونکتین پیوست به دو اینتگرین راهی برای انقباض سلول به‌واسطه نیروهایی که می‌تواند ساختار فیبرونکتین را تحت‌تاثیر قرار دهد فراهم می‌کند.[۱۳و۱٤]

ویژگی‌های فیبرونکتین:

ساختار فیبرونکتین و ایزوفرم‌های آن: فیبرونکتین یک گلیکو-پروتیین چندین دامنه‌ای است که از یک سری ساختارهای تکرار شده تشکیل شده است که شامل: ۱۲ تکرار فیبرونکتین نوع I، ۲ تکرار فیبرونکتین نوع II، ۱۵ تکرار فیبرونکتین نوع III و یک متغیر غیرهومولوگ (V) یا ناحیه قطعه‌ی پیونددهنده است.[۱۵و۱۶] واحدهای فیبرونکتین نوع III شامل محل‌های پیوند برای گیرنده‌های غشایی مختلف و اجزای ماتریکس خارج‌سلولی است که در ساخت ماتریکس خارج‌سلولی نقش دارد.

اکنون به‌خوبی ثابت شده است که برخی فعل و انفعالات حیاتی حاصل پیوند فیبرونکتین نوع III به اینتگرین‌ها، به دیگر مولکول‌های فیبرونکتین و هپارین/ هپاران است. فیبرونکتین نوع III شامل محل پیوند اینتگرین است که به‌وسیله توالی RGD (که یک تری پپتید ساخته شده از L آرژنین، گلیسین و L- آسپارتیک اسید است که در ساختار فیبرونکتین حضور دارد و پیوند سلولی را تنظیم می‌کند) مشخص شده است.[۱۷و۱۸]

ساختار چند زیرواحدی و نواحی بین زیرواحدها اجازه انعطاف-پذیری مولکول فیبرونکتین که در تنظیم عملکرد آن درگیر است را می‌دهد. این زیرواحدها درون دامنه‌های کاربردی سازمان یافته‌اند که شامل: یک دامنه ۷۰ کیلودالتونی انتهایی آمینی، دامنه پیونددهنده مرکزی ۱۲۰ کیلودالتونی و دامنه پیونددهنده هپارینی ٤۰ کیلودالتونی است. دامنه‌های خاص فیبرونکتین می‌توانند با بخش‌های پیونددهنده چندگانه شامل دیگر اجزای ماتریکس خارج‌سلولی و گیرنده‌های سطح سلول واکنش دهند.[۱۹] فیبرونکتین ترشح‌شده به‌عنوان یک دایمر به‌وسیله دو پیوند دی‌سولفیدی (S-S) در انتهای کربوکسیلی‌اش حفظ می‌شود (شکل ۱).[۲۰]



شکل ۱: فیبرونکتین و توالی‌های آن.

فیبرونکتین از یک سری از تکرارهای فیبرونکتین نوع I بیضی‌های قهوه‌ای‌رنگ، تکرارهای فیبرونکتین نوع II دایره‌ها، تکرارهای فیبرونکتین نوع III مستطیل‌های قرمزرنگ و تکرارهای فیبرونکتین نوع III مستطیل‌های زردرنگ تشکیل شده است.[۸]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

فیبرونکتین پلاسمایی: فیبرونکتین پلاسمایی توسط سلول‌های کبدی سنتزشده و به درون پلاسمای خون ترشح می‌شود. فرم پلاسمایی فیبرونکتین به‌عنوان پروتیین پلاسما، از سال ۱۹۴۸ تحت عنوان گلوبولین غیرمحلول سرد، به‌دلیل واکنش آن با کرایوفیبرینوژن شناسایی شده است.[۲۱] فیبرونکتین محلول در پلاسما تنها دارای یک زیرواحد متغیر غیرهومولوگ (V دُمین) است و زیرواحدهای EIIIA و EIIIB وجود ندارد،[۲۲] فقط سطوح بسیار کمی از فیبرونکتین دارای زیرواحدهای EIIIA و EIIIB در پلاسمای خون وجود دارند،[۲۳] اما نشان داده شده است سطوح پلاسمایی آن به‌دنبال تروماهای مهم و در نتیجه آسیب بافت عروقی پس از التهاب و در بیماری‌هایی مانند تصلب شرایین، بیماری ایسکمیک قلبی و سکته مغزی افزایش می‌یابد.[۲۴و۲۵]

فیبرونکتین سلولی: فیبرونکتین سلولی توسط بسیاری از انواع سلول از جمله فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های غضروفی، سلول‌های سینوویال و میوسیت‌ها ساخته می‌شود.[۲۶] فیبرونکتین سطح سلولی و پلاسمایی خیلی به‌هم شبیه هستند اما درباره خصوصیات آنها داده‌های کمی وجود دارد.[۲۷] فیبرونکتین جزو ترکیبات تشکیل‌دهنده سطح سلولی بسیاری از سلول‌های طبیعی است اما در سطح سلول‌های تغییرشکل‌یافته‌ی ویروسی یا شیمیایی و در بسیاری از سلول‌های سرطانی مقدار آن کاهش یافته یا وجود ندارد. فیبرونکتین غیرمحلول در بافت‌های همبند و در ارتباط با غشای پایه نیز یافت شده است.[۲۸] فیبرونکتین سلولی ترکیبی از ایزوفرم‌های فیبرونکتین است. ویرایش متناوب زیرواحدهای مختلف فیبرونکتین در طول رونویسی فیبرونکتین سلولی اجازه بیان ایزوفرم‌های مختلف فیبرونکتین را در بافت‌های مختلف می‌دهد،[۲۹و۳۰] در انسان ۲۰ ایزوفرم فیبرونکتین می‌تواند تولید شود.[۳۱]

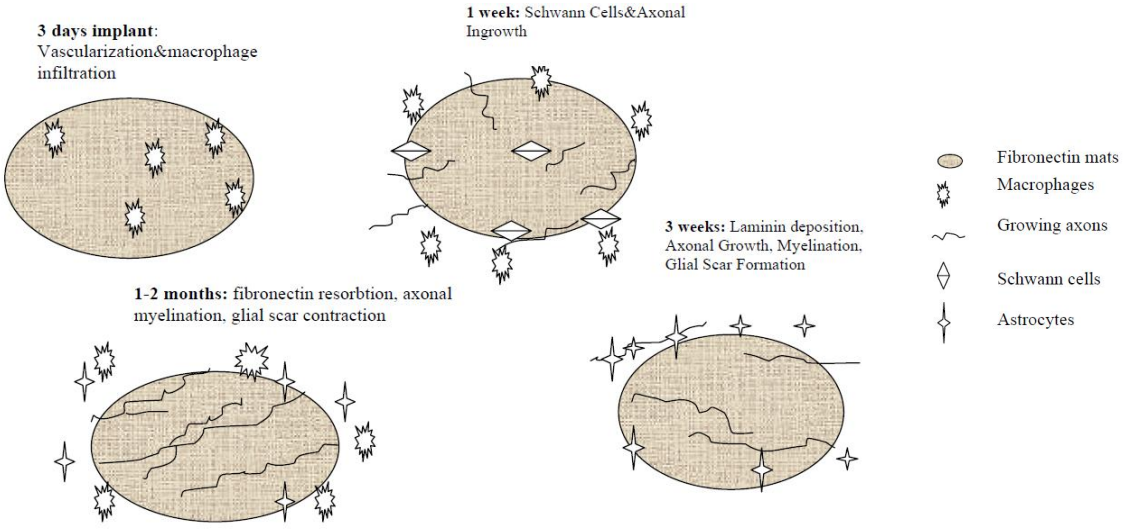
نقش ترکیبات فیبرونکتین در بازسازی عصب: ترکیبات فیبرونکتینی تهیه‌شده از پلاسمای خون در اشکال مختلف به‌عنوان سوبسترا در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفته است. در دهه ۱۹۹۰ ترکیبات هدایت‌کننده راهنمای عصب از فیبرونکتین پلاسما سنتز شده است.[۳۲و۳۳] این ترکیبات قادر به جهت‌یابی سلول‌ها از جمله فیبروبلاست‌ها، نورون‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های شوان است بر روی بسترهای فیبرونکتینی می‌باشد.[۳۴] برای این منظور تجمعات پروتیینی محلول باید به ساختارهای فیبری غیرمحلول تبدیل شود. این ترکیبات فیبرونکتینی رشته‌ای به‌شکل کابل را ایجاد می‌کنند که سبب پیوندهای سلولی می‌شود و همچنین سبب مهاجرت سلول‌ها از جمله فیبروبلاست‌ها، نورون‌ها، ماکروفازها و سلول‌های شوان می‌شود و در ترمیم اعصاب محیطی یا ضایعه نخاعی مورد استفاده قرار می‌گیرد.[۳۵-۳۷] علاوه بر فراهم کردن ترکیبات هدایت‌کننده راهنمای عصب برای ترمیم اعصاب نشان داده شده است که بسترهای فیبرونکتین یک وسیله مناسب برای انتقال فاکتورهای رشد عصبی (NGF) است همچنین یک ماتریکس مناسب برای ترمیم آکسون‌ها را فراهم می‌کند.[۳۸]

ارزیابی ویژگی‌های in vitro ترکیبات فیبرونکتین: کشت سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان و سلول‌های شوان برای سه هفته روی رشته‌های فیبرونکتین چسبیده شده به ظرف کشت نشان داده که سلول‌های کشت‌شده به دو انتهای رشته‌های فیبرونکتین مهاجرت می‌کنند، همچنین برخی سلول‌ها در کنار رشته‌های فیبرونکتین به‌صورت مرتب قرار می‌گیرند.[۳۳]

بسترهای فیبرونکتین و ترمیم نخاع: در تلاش برای تقلید بافت طبیعی، ماتریکس‌هایی به‌وجود آمده‌اند که وقتی همراه با سلول‌های کشت‌شده روی آن درون بدن کاشت می‌شوند، سبب رشد دوباره بافت اصلی می‌شوند. یک جایگزین مناسب برای گرافت‌های عصبی طبیعی استفاده از مواد مصنوعی برای ساخت کانال‌های هدایت‌کننده اعصاب می‌باشد. یکی از این ماتریکس‌ها، بسترهای فیبرونکتین است که می‌توانند به‌عنوان سوبسترا برای سلول‌ها عمل کنند و سبب جهت‌گیری صحیح سلول‌ها هم در شرایط in vivo و هم در شرایط in vitro گردند، که این جهت‌گیری درست و پیوندهای سلولی فیبرونکتین به‌علت بودن توالی RGD در ساختار فیبرونکتین است.[۳۲و۳۹]

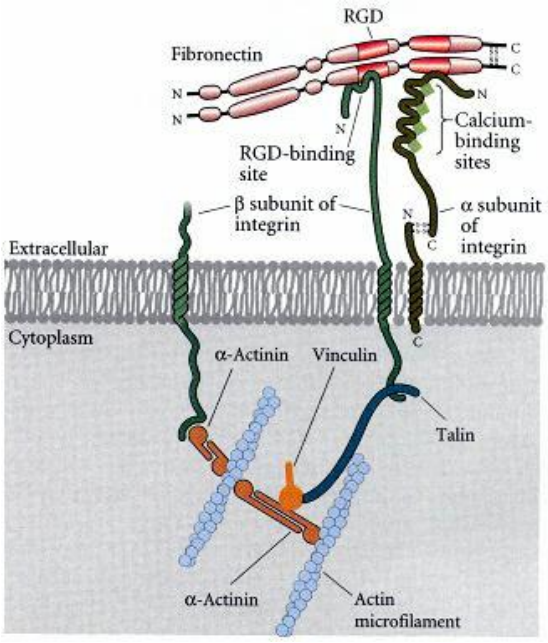
استفاده از فیبرونکتین به‌عنوان سوبسترا در مدل in vivo از ترمیم نخاعی نشان داد که رشد نوریت‌ها (آکسون‌ها یا دندریت‌هایی که از یک جسم سلولی رشد می‌کنند) در نخاع با مهاجرت سلول‌های شوان به درون پیوند و حضور آستروسیت‌ها در سطح آن همراه است.[۴۰] در دو هفته اول کاشت بسترهای فیبرونکتین در نخاع آسیب‌دیده تعداد زیادی از سلول‌ها و عناصر سلولی در بستر فیبرونکتین جایگزین می‌شود، اولین سلول‌هایی که به درون بستر فیبرونکتین نفوذ می‌کنند ماکروفاژها هستند (شکل ۲). نشان داده شده است که گیرنده‌های اینتگرین α4/β1 و α5/β1 که روی ماکروفاژها وجود دارند، چسبندگی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]



شکل ۲: دوره زمانی نفوذ سلولی و غیرسلولی به بستر فیبرونکتین کاشته شده در نخاع

سه روز پس از کاشت نفوذ ماکروفاژ بسیار متراکم و همچنین شروع رگزایی دیده می‌شود. یک هفته پس از جراحی فیبرونکتین‌های کمتری در محل کاشت وجود دارد (اگرچه هنوز تعداد آنها زیاد است) و رشد گسترده آکسون‌ها و سلول‌های شوان غیرمیلینه دیده می‌شود. سه تا چهار هفته پس از جراحی ماکروفاژهای خیلی کمی درون محل کاشت باقی می‌مانند، میزان نفوذ آکسون‌ها و سلول‌های شوان افزایش یافته است و بسیاری از آکسون‌ها و سلول‌های شوان با توبول‌های لامینین در این زمان همراه است و یک اسکار گلیال متراکم اطراف کاشت تشکیل می‌شود. یک تا دو ماه پس از جراحی آکسون‌ها در محل کاشت باقی می‌مانند و به‌وسیله سلول‌های شوان میلینه می‌شوند، همچنین آستروسیت‌ها به محل کاشت مهاجرت می‌کنند.[۱۷]



شکل ۳: طرح فرضی گیرنده سلولی فیبرونکتین.

اینتگرین‌ها گیرنده‌های پروتیینی هستند که از عرض غشا عبور کرده و در سطح خارجی سلول به فیبرونکتین و در سطح داخلی به پروتیین‌های اسکلت سلولی پیوست می‌شوند.[۵۰]

را تنظیم می‌کنند و مهاجرت در طول بسترهای فیبرونکتین را تحریک می‌کنند.[۴۱و۴۲] بسترهای فیبرونکتین به‌طور مستقیم مهاجرت ماکروفاژها را تحریک می‌کنند. وجود گیرنده‌های اینتگرین روی سلول‌های شوان یک مکانیسم مشابه را پیشنهاد می‌کند که مسئول نفوذ گسترده سلول‌های شوان به درون بستر فیبرونکتین است. عنصر اصلی دیگر که در طی ماه اول به‌دنبال لانه‌گزینی جایگزین بستر فیبرونکتین می‌شود لامینین است که به‌طور عمده در اطراف عروق خونی داخل بسترهای فیبرونکتین بیان می‌شود (شکل ۲). ارتباط فضایی نزدیک بین توبول‌های لامینین و سلول‌های شوان نشان می‌دهد که این توبول‌ها توسط سلول‌های شوان ذخیره شده‌اند، پس از گذشت سه تا چهار ماه از کاشت بستر فیبرونکتین وقتی لامینین به‌طور گسترده از محل ناپدید می‌شود، سلول‌های شوان در فنوتیپ میلینه‌شان باقی می‌مانند (شکل ۲). همچنین بیان لامینین در بسترهای فیبرونکتین مجزا، به‌نظر می‌رسد به‌خوبی هم‌جهت با توبول‌های لامینین است، این نشان می‌دهد که بسترهای فیبرونکتین با رسوب لامینین به‌وسیله سلول‌های شوان برای تولید یک ماتریکس درون‌زاد برای هدایت آکسونی مورد استفاده قرار می‌گیرد.[۴۱و۴۳]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

ماده زمینه‌ی برون‌سلولی به‌عنوان سرچشمه پیام‌های تکوینی: ماده زمینه‌ی برون‌سلولی از ماکرومولکول‌های ترشح‌شده از سلول‌ها به محیط اطرافشان تشکیل شده است. این ماکرومولکول‌ها ناحیه‌ای از مواد غیرسلولی را در فاصله بین‌سلول‌ها تشکیل می‌دهند. ماده زمینه‌ی برون‌سلولی یک ناحیه حیاتی برای تکوین بیشتر جانوران می‌باشد. چسبندگی سلولی، مهاجرت سلولی و تشکیل صفحات و مجراهای اپیتلیالی همه به توانایی سلول‌ها در ایجاد پیوند با ماده زمینه‌ی برون‌سلولی بستگی دارد. در برخی موارد مثل تشکیل اپی‌تلیال، این پیوندهای بی‌نهایت محکم هستند. در موارد دیگر مثل وقتی که سلول‌ها مهاجرت می‌کنند، پیوندها ایجاد، شکسته و دوباره ایجاد می‌شوند. گاهی ماده زمینه‌ی برون‌سلولی تنها به‌عنوان یک ماده نفوذپذیر برای پیوند یا مهاجرت سلول‌ها در برخی موارد به‌عنوان یک هادی جهت حرکت سلول‌ها یا پیامی برای یک رویداد تکوینی عمل می‌کند.

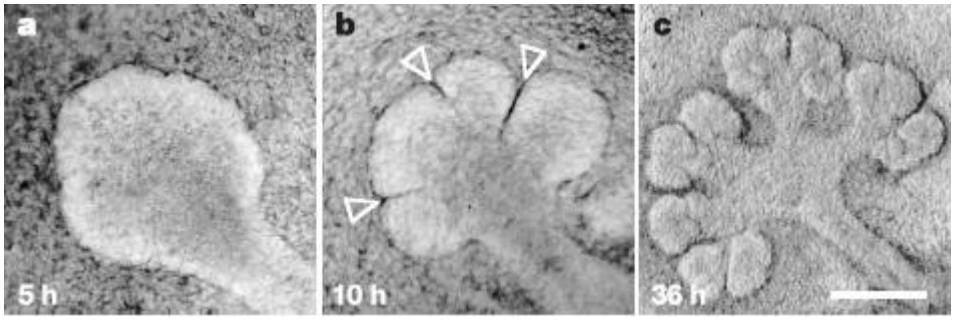
ماده زمینه‌ی برون‌سلولی ترکیبی از کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها و مجموعه‌ای از مولکول‌های گلیکوپروتیینی تخصص‌یافته مثل فیبرونکتین و لامینین می‌باشد. این گلیکوپروتیین‌های بزرگ مسئول سازمان‌دهی ماده زمینه‌ای و سلول‌ها در یک ساختار منظم می‌باشند. پروتئوگلیکان‌ها در دریافت عامل‌های پاراکراین نقش مهمی ایفا می‌کنند. این مولکول‌های بزرگ یک هسته پروتیینی دارند که زنجیره‌های جانبی پلی ساکاریدی گلیکوز آمینوگلیکان‌ها به‌طور کوالان به آن پیوست شده‌اند. مهمترین و عمده‌ترین پروتئوگلیکان‌ها، هپاران سولفات و کندرویتین سولفات می‌باشند. جهش‌هایی که از سنتز پروتیین یا کربوهیدرات پروتئوگلیکان‌ها جلوگیری می‌کند مهاجرت، ریخت‌زایی و تمایز طبیعی سلول‌ها را متوقف می‌نماید.[۴۴]

فیبرونکتین یک دایمر گلیکوپروتیینی بسیار بزرگ است که توسط انواع زیادی از سلول‌ها ساخته می‌شود. فیبرونکتین به‌عنوان یک مولکول چسبندگی عمومی باعث ارتباط سلول‌ها با یکدیگر و با سایر مواد مانند کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها می‌شود. فیبرونکتین چندین جایگاه پیوند متمایز دارد که برهمکنش آنها با مولکول‌های مناسب منجر به آرایش درست سلول‌ها در ماده زمینه‌ی برون‌سلولی اطرافشان می‌شود. فیبرونکتین در مهاجرت سلولی نقش مهمی به‌عهده دارد. مسیرهایی که سلول‌های مهاجرت‌کننده در طول آنها حرکت می‌کنند از این پروتیین پوشیده شده است. این مسیرهای فیبرونکتینی سلول‌های زایا را به‌سمت غدد جنسی و سلول‌های قلبی را به‌سمت محور میانی بدن جنین هدایت می‌کنند. اگر آنتی‌بادی فیبرونکتین به جنین جوجه تزریق شود، سلول‌های تشکیل‌دهنده قلب توانایی رسیدن به محور میانی بدن را نداشته و دو قلب به‌صورت جداگانه تکوین خواهند یافت.[۴۵و۴۶] لامینین و کلاژن نوع IV از اجزای اصلی نوعی ماده زمینه‌ی برون‌سلولی به نام غشای پایه هستند. تمایل سلول‌های اپی‌تلیالی جهت پیوند به لامینین بسیار بیشتر از تمایل پیوند سلول‌های مزانشیمی به فیبرونکتین است. لامینین نیز مانند فیبرونکتین در گردهم‌آوری ماده زمینه‌ی برون‌سلولی، پیوند و رشد سلولی، تغییر شکل و مهاجرت سلولی نقش دارد.[۴۷] از آنجا که مولکول‌های موجود در ماتریکس خارج‌سلولی مری مانند کلاژن، الاستین، لامینین و فیبرونکتین موجود در لایه بازال، نقش به‌سزایی در القای چسبندگی و قطبیت و ایجاد مسیرهایی برای مهاجرت سلول‌ها ایفا می‌کنند.[۴۸و۴۹]

توانایی یک سلول در پیوند به گلیکوپروتیین‌های چسبنده به وجود گیرنده‌های غشایی در محل پیوند سلول به این سلول‌های بزرگ بستگی دارد. با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی که مانع از پیوند سلول به فیبرونکتین می‌شوند، گیرنده‌های اصلی این پروتیین شناخته شده‌اند.[۵۰و۵۱] گیرنده سلولی فیبرونکتین علاوه بر پیوند به فیبرونکتین در سطح خارجی غشاء در داخل سلول نیز به پروتیین‌های اسکلت سلولی پیوست می‌شود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که این کمپلکس از غشای سلولی عبور کرده و ماده زمینه‌ی برون و درون‌سلولی را به‌هم پیوست می‌کند. این کمپلکس در سطح خارجی سلول به فیبرونکتین ماده زمینه‌ی برون‌سلولی و در سطح داخلی سلول به ریز رشته‌های اکتین پیوست می‌شود (شکل ۳).

نیاز به فیبرونکتین برای شاخه‌های مورفوژنز: بسیاری از اندام‌ها از جمله غدد بزاقی، ریه و کلیه در طی رشد و نمو جنینی توسط انشعابات از مجاری پوشیده با سلول‌های اپی‌تلیال شکل می‌گیرد. در انشعابات مورفوژنز تشکیل اندام‌ها به‌وسیله ایجاد شکاف و همچنین ایجاد جوانه‌های اپی‌تلیالی شکل می‌گیرد (شکل ٤).[۵۲-۵٤] وجود فیبرونکتین در ماتریکس خارج‌سلولی برای ایجاد جوانه در آغاز انشعاب اپی‌تلیال ضروری است.[۵۵و۵۶] کاهش تجمع فیبرونکتین با استفاده از RNA های مزاحم کوچک (SiRNA) و مهار به‌وسیله آنتی‌بادی‌های ضد فیبرونکتین و ضد لامینین تشکیل شکاف و انشعاب را بلوک می‌کند در عوض فیبرونکتین اگزوژن تشکیل شکاف و انشعاب را سرعت می‌بخشد (شکل ٤). اثرات مشابه از منع، سرکوب و افزایش فیبرونکتین در رشد

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]



شکل ٤: نقش و اهمیت فیبرونکتین ماتریکس خارج سلولی در ایجاد انشعاب به‌ترتیب پس از ۵، ۱۰ و ۳۶ ساعت پس از کشت غدد تحت فکـی (Submandibular glands) **در محیط کشت**[۵۲]

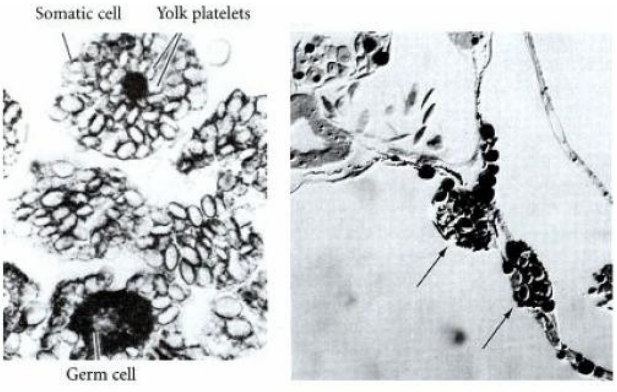
و نمو کلیه و ریه مشاهده شده است. پژوهش‌ها نشان داده است که فیبرونکتین رشته‌ای می‌تواند چسبندگی ماتریکس سلولی را روی سلول‌های کشت‌شده اپی‌تلیالی بزاق انسان با یک کاهش موضعی کادهرین (Cadherin) در پیوندهای سلول–سلول القا کند. بنابراین بیان فیبرونکتین برای تشکیل شکاف در انشعاب مورفوژنز همراه با تبدیل پیوندهای سلول–سلول به پیوندهای سلول ماتریکس نیاز است.[۵۷] اگرچه اجزای غشای پایه‌ی اپی‌تلیال مانند لامینین و پروتئوگلیکان‌ها برای انشعاب بزاق و عملکردهای اپی‌تلیالی مورد نیاز است. به‌طور کلی شناسایی پروتیین‌هایی که به‌صورت موضعی در اپی‌تلیوم سنتز شده و به‌طور مستقیم محل‌ها و مراحل انشعاب را تنظیم می‌کند از اهمیت بالایی برخوردار است. کلاژن نوع III در شکاف‌ها تجمع می‌یابد و تشکیل فیبرهای کلاژن نوع III می‌تواند به‌وسیله فیبرونکتین کنترل شود.[۵۸و۵۹] این پروتیین چسبندگی سلولی، مهاجرت و سیگنالینگ سلولی را افزایش می‌دهد و به‌طور گسترده‌ای در بافت‌های در حال توسعه از جمله اندام‌های منشعب بیان شده است.[۶۰و۶۱]

نقش فیبرونکتین در مهاجرت سلول‌های زایا: در بسیاری از جانوران مانند حشرات، کرم‌های حلقوی و مهره‌داران از همان مراحل اولیه سلول‌های زایا و انواع سلول‌های سوماتیک به‌طور روشنی از هم مجزا می‌شوند. اما در برخی دیگر از شاخه‌های جانوران و در سرتاسر سلسله گیاهان این اشتقاق به‌خوبی صورت نگرفته است. در این گونه‌ها که شامل شانه‌داران، کرم‌های پهن و تونیکات‌ها هستند، سلول‌های سوماتیک حتی در موجود زنده بالغ به‌سهولت می‌توانند به سلول‌های زایا تبدیل شوند.[۶۲] در آن دسته از موجوداتی که دودمان زایای آشکاری وجود دارد و سلول‌های زایا در مراحل اولیه تکوین از سلول‌های سوماتیک جدا می‌شوند، این سلول‌های زایا درون غدد جنسی به‌وجود نمی‌آیند. بلکه پیش‌سازهای آنها یعنی سلول‌های زایای بدوی (PGCs) در جای دیگری به‌وجود می‌آیند و به‌سوی غدد جنسی در حال تکوین مهاجرت می‌کنند، در بسیاری از گونه‌ها نقش اصلی در مهاجرت سلول‌های زایای بدوی به‌عهده فیبرونکتین می‌باشد.[۶۳]

مهاجرت سلول‌های زایا در دوزیستان: PGC های زنوپوس با ایجاد فیلوپودیای منفرد حرکت می‌کنند. ابتدا فیلوپودیا (انشعابات سیتوپلاسمی بلند و باریکی هستند که در زمان مهاجرت سلول‌ها در حاشیه سلول به‌وجود می‌آیند) را به‌سمت جلو فرستاده سپس سیتوپلاسم‌شان را به درون آن هُل می‌دهند و همزمان دمشان را جمع می‌کنند. در این مهاجرت به‌احتمال، هدایت تماسی نقش دارد، زیرا هم PGC ها و هم ماده زمینه‌ای برون‌سلولی که PGC ها روی آن مهاجرت می‌کنند در مسیر مهاجرت آرایش یافته‌اند. افزون بر آن می‌توان با تیمار روده بند با آنتی‌بادی‌های ضدفیبرونکتین زنوپوسی، چسبندگی و مهاجرت PGC ها را مهار نمود. بنابراین به‌نظر می‌رسد مسیر مهاجرت سلول‌های زایا در این قورباغه‌ها شامل ماده زمینه‌ای برون‌سلولی حاوی فیبرونکتین جهت‌دار است (شکل ۵). فیبریل‌هایی که PGC ها روی آنها حرکت می‌کنند بلافاصله پس از آنکه مهاجرت تمام می‌شود قطبیت خود را از دست می‌دهند.[۶۴و۶۵]

مهاجرت سلول‌های زایا در پستانداران: توانایی نشاندار کردن سلول‌های زایـای بدوی موش با پروتیین فلورسنت سبز (GFP) برای

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]



شکل ۵: فلش‌ها نشان‌دهنده مهاجرت سلول‌های زایا بر روی ماده زمینه‌ی برون‌سلولی حاوی فیبرونکتین از روده به‌سمت گنادها می‌باشد. تصویر ب نشان‌دهنده موقعیت سلول‌های زایا در بلاستوسل می‌باشد[۵۳]

مشاهده مهاجرت این سلول‌های زنده باعث شد که مسیر مهاجرت سلول‌های زایای پستانداران به‌طور کامل بررسی شود. به‌نظر می‌رسد PGC های پستانداران، همچون PGC های زنوپوس ارتباط نزدیکی با سلول‌هایی که روی آنها مهاجرت می‌کنند داشته باشند و با گسترش فیلوپودها روی سطح سلولی زیرین حرکت می‌کنند. همچنین PGC های پستانداران توانایی نفوذ به لایه‌های سلولی را داشته و از طریق صفحات سلولی مهاجرت کنند. مکانیسمی که به‌وسیله آن این مسیر کوتاه شناسایی می‌شود هنوز ناشناخته است. احتمال دارد که فیبرونکتین سهم مهمی در مهاجرت PGC ها داشته باشد، چرا که سلول‌های جنسی فاقد گیرنده اینتگرین برای این پروتیین‌های ماده زمینه‌ای برون‌سلولی، نمی‌توانند به غدد جنسی مهاجرت نمایند. به‌احتمال هدایت مهاجرت در طی مراحل بعدی توسط شیب ایجاد شده در پروتیین‌های محلول به‌سمت هدف صورت می‌گیرد.[۶۶]

نقش‌های درمانی فیبرونکتین:

نقش فیبرونکتین در ترمیم زخم: زخم به‌عنوان یک ضایعه و شکست در سطح پوست، ناشی از صدمات فیزیکی یا حرارتی تعریف می‌گردد، که نیاز به درمان پزشکی دارد. مکانیسم‌های چندگانه به فیبرونکتین اجازه می‌دهد تا در ماتریکس فیبرینی شرکت کند، همچنین فیبرونکتین با فعال شدن آبشار انعقادی خون شامل فاکتور فعال XIIIa به‌طور کوالان به فیبرین پیوست می‌شود.[۶۷و۶۸] بهبود زخم در انسان و حیوانات تکامل‌یافته با یک مکانیسم به‌طور کامل پیچیده و پیشرفته در نتیجه گذر از مراحل مختلفی از جمله التهاب، تکثیر، ترمیم و بازسازی صورت می‌پذیرد. عوامل بسیار زیادی در سرعت و چگونگی روند ترمیم زخم موثرند که از آن میان می‌توان به اندازه زخم، ذخیره خونی محل، سن، وضعیت سلامت، وضعیت تغذیه و ترکیباتی مانند فیبرونکتین پلاسمایی اشاره نمود.[۶۹و۷۰] فیبرونکتین پلاسمایی جزو اصلی لخته فیبرینی است. همچنین فیبرونکتین پلاسمایی سبب فعال‌شدن پلاکت‌ها می‌گردد که برای عملکردهای مختلف پلاکت‌ها از جمله چسبندگی، مهاجرت و تجمع مهم است.[۷۱-۷۳] آغاز فرایند ترمیم با تکثیر و مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیالی همراه است. سلول‌های مهاجر از لبه‌های زخم، فولیکول‌ها و غدد سباسه منشا می‌گیرند. در روند ترمیم فیبرونکتین‌ها مهاجرت سلولی را تقویت می‌کنند، همچنین سبب تحریک برخی از فاکتورهای رشد، تقسیم و مهاجرت سلولی می‌گردند.[۷۴]

نقش فیبرونکتین در درمان بیماری‌های عفونی: در بیماران عفونی، مجروح آسیب دیده و دچار سوختگی فیبرونکتین پلاسمایی به‌علت نقش اُپسونیک آن مصرف شده و کاهش می‌یابد، بنابراین اندازه‌گیری غلظت فیبرونکتین پلاسمایی در این بیماران می‌تواند به‌عنوان یک مارکر عمل نماید و در کنار درمان‌های متداول، جایگزین کردن آن از طریق تزریق می‌تواند موجب تسریع در امر بهبودی گردد.

نقش فیبرونکتین در درمان بیماری‌های ناشی از زخم قرنیه: یکی از علل اصلی کوری و اختلال دید در سراسر دنیا تشکیل سیکاتریکس ناشی از زخم قرنیه است. زخم تروفیک استرومایی که یکی از عوارض زخم‌های قرنیه است با نقص اپی‌تلیالی مقاوم مشخص می‌شود به‌گونه‌ای که در لبه‌های زخم، این سلول‌ها روی هم جمع شده و قادر به پوشاندن سطح زخم نمی‌باشند. در صورت عدم درمان سریع و کامل، این وضعیت منجر به تخریب سریع و شدید استروما و عفونت باکتریایی یا قارچی ثانویه می‌شود. در مواردی که با درمان‌های رایج بهبودی حاصل نشود می‌توان از قطره چشمی فیبرونکتین برای درمان استفاده کرد که به‌طور تقریبی در تمام موارد منجر به بهبودی می‌گردد.[۷۵]

نقش فیبرونکتین در درمان زخم‌های بستر: یکی از مشکلاتی که بسیاری از بیماران گریبان‌گیر آن می‌باشند زخم بستر است. زخم بستر زخم‌هایی هستند که در اثر فشار ایجاد می‌شوند و می‌توانند پوست، عضله، بافت نرم، غضروف و استخوان را درگیر کند. این زخم‌ها بر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

روی بخش‌های برجسته استخوانی به‌صورت نواحی قرمز رنگ بدون تغییر پوست یا به‌صورت نواحی با از دست رفتن اپیدرم و درم دیده می‌شود و ممکن است به بافت‌های زیرجلدی، عضلات و استخوان گسترش یابد. هر بافتی که در معرض سطح سختی باشد و تحت فشار قرار بگیرد، ممکن است دچار زخم شود، که این زخم‌ها با محیط فیزیکی و فاکتورهای بدن میزبان در ارتباط هستند.[۷۶و۷۷] پژوهش‌ها نشان داده‌اند که افزودن فیبرونکتین در محل پانسمان زخم می‌تواند موجب تسریع در التیام زخم گردد که این مسئله در درمـان زخم‌های بستر از اهمیـت زیـادی برخوردار است.[۷۸] ساختار چندزیرواحدی مولکول فیبرونکتین سبب انعطاف‌پذیری بالای این مولکول می‌شود که تنظیم عملکردهای مختلف را به‌عهده دارد، همچنین با توجه به اهمیت فیبرونکتین در ایجاد چسبندگی سلولی، مهاجرت سلولی، تمایز جنینی، ترمیم بافت و تشکیل ماتریکس خارج سلولی شناسایی بهتر ویژگی‌ها و عملکردهای فیزیولوژیک فیبرونکتین موجود در بافت‌ها و مایعات بیولوژیک بدن موجودات زنده می‌تواند درک بهتری از مکانیسم‌های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی اثرات متقابل سلول‌ها بر یکدیگر را فراهم آورده و راهکارهای جدیدی را برای درمان بسیاری از بیماری‌ها بگشاید.

References

1. Proctor RA. Fibronectin: a brief overview of its structure, function, and physiology. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 4:S317-21.
2. Kuratsu J, Ishimaru Y, Uemura S. Possible roles of adhesive factor, stromal fibronectin, and peanut agglutinin receptor in subarachnoid dissemination of brain tumor cells. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1989;29(2):84-7.
3. David L, Nesland JM, Holm R, Sobrinho-Simões M. Expression of laminin, collagen IV, fibronectin, and type IV collagenase in gastric carcinoma. An immunohistochemical study of 87 patients. *Cancer* 1994;73(3):518-27.
4. Sambrook J, Fritsch E, Maniatis T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 2nd ed. New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
5. Chen J, Leong SY, Schachner M. Differential expression of cell fate determinants in neurons and glial cells of adult mouse spinal cord after compression injury. *Eur J Neurosci* 2005;22(8):1895-906.
6. Niquet J, Jorquera I, Ben-Ari Y, Represa A. Proliferative astrocytes may express fibronectin-like protein in the hippocampus of epileptic rats. *Neurosci Lett* 1994;180(1):13-6.
7. Jiang B, Liou GI, Behzadian MA, Caldwell RB. Astrocytes modulate retinal vasculogenesis: effects on fibronectin expression. *J Cell Sci* 1994;107 (Pt 9):2499-508.
8. Mosher DF, Furcht LT. Fibronectin: review of its structure and possible functions. *J Invest Dermatol* 1981;77(2):175-80.
9. Mosesson M, Amrani D. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980;56(2):145-58.
10. Green D. Progress in Hemostasis and Thrombosis. *JAMA* 1983;249(24):3386-7.
11. Bourdoulous S, Orend G, MacKenna DA, Pasqualini R, Ruoslahti E. Fibronectin matrix regulates activation of RHO and CDC42 GTPases and cell cycle progression. *J Cell Biol* 1998;143(1):267-76.
12. Lorenz HP, Longaker MT. Wounds: Biology, pathology, and management. In: Norton JD, editor. Essential Practice of Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York, NY: Springer Verlag; 2003. p. 77-88.
13. McKeown-Longo PJ, Mosher DF. Interaction of the 70,000-mol-wt amino-terminal fragment of fibronectin with the matrix-assembly receptor of fibroblasts. *J Cell Biol* 1985;100(2):364-74.
14. Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(6):1031-7.
15. Baneyx G, Baugh L, Vogel V Fibronectin extension and unfolding within cell matrix fibrils controlled by cytoskeletal tension. *Proc Natl Acad Sci USA*;99(8):5139-43.
16. Baneyx G, Baugh L, Vogel V. Coexisting conformations of fibronectin in cell culture imaged using fluorescence resonance energy transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(25):14464-8.
17. Alovskaya A, Alekseeva T, Phillips JB, King V, Brown R. Fibronectin, collagen, fibrin-components of extracellular matrix for nerve regeneration. In: Ashammakhi N, Reis R, Chiellini E, editors. Topics in Tissue Engineering. Vol. 3. Pennsylvania: CiteSeer; 2007. p. 1-26.
18. Ingham KC, Brew SA, Huff S, Litvinovich SV. Cryptic self-association sites in type III modules of fibronectin. *J Biol Chem* 1997;272(3):1718-24.
19. Pickford AR, Campbell ID. NMR studies of modular protein structures and their interactions. *Chem Rev* 2004;104(8):3557-66.
20. Karuri NW, Lin Z, Rye HS, Schwarzbauer JE. Probing the conformation of the fibronectin III1-2 domain by fluorescence resonance energy transfer. *J Biol Chem* 2009;284(6):3445-52.
21. Engvall E, Ruoslahti E. Binding of soluble form of fibroblast surface protein, fibronectin, to collagen. *Int J Cancer* 1977;20(1):1-5.
22. Magnusson MK, Mosher DF. Fibronectin: structure, assembly, and cardiovascular implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(9):1363-70.
23. Chauhan AK, Kisucka J, Cozzi MR, Walsh MT, Moretti FA, Battiston M, et al. Prothrombotic effects of fibronectin isoforms containing the EDA domain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(2):296-301.
24. Peters JH, Loredo GA, Chen G, Maunder R, Hahn TJ, Willits NH, et al. Plasma levels of fibronectin bearing the alternatively spliced EIIIB segment are increased after major trauma. *J Lab Clin Med* 2003;141(6):401-10.
25. Castellanos M, Leira R, Serena J, Blanco M, Pedraza S, Castillo J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35(7):1671-6.
26. Mao Y, Schwarzbauer JE. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol* 2005;24(6):389-99.
27. Akiyama SK, Yamada KM. The interaction of plasma fibronectin with fibroblastic cells in suspension. *J Biol Chem* 1985;260(7):4492-500.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

28. Bolmer SD, Wolf G. Stimulation of fibronectin production by retinoic acid in mouse skin tumors. *Cancer Res* 1982;42(11):4465-72.
29. Corbett SA, Lee L, Wilson CL, Schwarzbauer JE. Covalent cross-linking of fibronectin to fibrin is required for maximal cell adhesion to a fibronectin-fibrin matrix. *J Biol Chem* 1997;272(40):24999-5005.
30. Tressel T, McCarthy JB, Calaycay J, Lee TD, Legesse K, Shively JE, et al. Human plasma fibronectin. Demonstration of structural differences between the A- and B-chains in the III CS region. *Biochem J* 1991;274 (Pt 3):731-8.
31. Ffrench-Constant C. Alternative splicing of fibronectin: many different proteins but few different functions. *Exp Cell Res* 1995;221(2):261-71.
32. Phillips JB, King VR, Ward Z, Porter RA, Priestley JV, Brown RA. Fluid shear in viscous fibronectin gels allows aggregation of fibrous materials for CNS tissue engineering. *Biomaterials* 2004;25(14):2769-79.
33. Ahmed Z, Underwood S, Brown R. Nerve guide material made from fibronectin: assessment of in vitro properties. *Tissue Eng* 2003;9(2):219-31.
34. Wojciak-Stothard B, Denyer M, Mishra M, Brown RA. Adhesion, orientation, and movement of cells cultured on ultrathin fibronectin fibers. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1997;33(2):110-7.
35. King VR, Phillips JB, Hunt-Grubbe H, Brown R, Priestley JV. Characterization of non-neuronal elements within fibronectin mats implanted into the damaged adult rat spinal cord. *Biomaterials* 2006;27(3):485-96.
36. King VR, Henseler M, Brown RA, Priestley JV. Mats made from fibronectin support oriented growth of axons in the damaged spinal cord of the adult rat. *Exp Neurol* 2003;182(2):383-98.
37. Priestley JV, Ramer MS, King VR, McMahon SB, Brown RA. Stimulating regeneration in the damaged spinal cord. *J Physiol Paris* 2002;96(1-2):123-33.
38. Whitworth IH, Terenghi G, Green CJ, Brown RA, Stevens E, Tomlinson DR. Targeted delivery of nerve growth factor via fibronectin conduits assists nerve regeneration in control and diabetic rats. *Eur J Neurosci* 1995;7(11):2220-5.
39. Underwood S, Afoke A, Brown RA, MacLeod AJ, Shamlou PA, Dunnill P. Wet extrusion of fibronectin-fibrinogen cables for application in tissue engineering. *Biotechnol Bioeng* 2001;73(4):295-305.
40. Ahmed Z, Brown RA. Adhesion, alignment, and migration of cultured Schwann cells on ultrathin fibronectin fibres. *Cell Motil Cytoskeleton* 1999;42(4):331-43.
41. Panetti TS, Hannah DF, Avraamides C, Gaughan JP, Marcinkiewicz C, Huttenlocher A, et al. Extracellular matrix molecules regulate endothelial cell migration stimulated by lysophosphatidic acid. *J Thromb Haemost* 2004;2(9):1645-56.
42. Cukierman E, Pankov R, Stevens DR, Yamada KM. Taking cell-matrix adhesions to the third dimension. *Science* 2001;294(5547):1708-12.
43. Fawcett JW. Spinal cord repair: from experimental models to human application. *Spinal Cord* 1998;36(12):811-7.
44. Naderi S, Akbarzadeh M, Mahdavi Shahri N, Matin MM, Fereidoni M, Haghighitalab A. Characterization of rat esophagus decellularized scaffold inductive effect on arrangement of human adipose derived mesenchymal stem cells. *J North Khorasan Univ Med Sci* 2013;5(1):139-46.
45. Giancotti FG, Ruoslahti E. Elevated levels of the alpha 5 beta 1 fibronectin receptor suppress the transformed phenotype of Chinese hamster ovary cells. *Cell* 1990;60(5):849-59.
46. Linask KK, Lash JW. A role for fibronectin in the migration of avian precardiac cells. I. Dose-dependent effects of fibronectin antibody. *Dev Biol* 1988;129(2):315-23.
47. Schuppan D, Cantaluppi MC, Becker J, Veit A, Bunte T, Troyer D, et al. Undulin, an extracellular matrix glycoprotein associated with collagen fibrils. *J Biol Chem* 1990;265(15):8823-32.
48. Fereidoni M, Abbasi Z. The function of uncoupling proteins in various tissues. *J Isfahan Med Sch* 2013;31(241):903-22.
49. Fereidoni M, Moghimi A, Bahrami A, Namini M, Naderi S, Kheirabadi M, et al. Preparation of decellularized three dimentional scaffolds as the model for tissue engineering and their functional assessments in vitro application of blastema tissue. *J Gorgan Univ Med Sci* 2014;15(4):8-17.
50. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48(4):549-54.
51. Menko AS, Boettiger D. Occupation of the extracellular matrix receptor, integrin, is a control point for myogenic differentiation. *Cell* 1987;51(1):51-7.
52. Davies JA. Do different branching epithelia use a conserved developmental mechanism. *BioEssays* 2002;24(10):937-48.
53. Gilbert SF, Opitz JM, Raff RA. Resynthesizing evolutionary and developmental biology. *Dev Biol* 1996;173(2):357-72.
54. Metzger RJ, Krasnow MA. Genetic control of branching morphogenesis. *Science* 1999;284(5420):1635-9.
55. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10(4):383-93.
56. Glaser B, Grutzner F, Willmann U, Stanyon R, Arnold N, Taylor K, et al. Simian Y chromosomes: species-specific rearrangements of DAZ, RBM, and TSPY versus contiguity of PAR and SRY. *Mamm Genome* 1998;9(3):226-31.
57. Makova KD, Li WH. Strong male-driven evolution of DNA sequences in humans and apes. *Nature* 2002;416(6881):624-6.
58. Aradhya S, Bardaro T, Galgóczy P, Yamagata T, Esposito T, Patlan H, et al. Multiple pathogenic and benign genomic rearrangements occur at a 35 kb duplication involving the NEMO and LAGE2 genes. *Hum Mol Genet* 2001;10(22):2557-67.
59. Rochette CF, Gilbert N, Simard LR. SMN gene duplication and the emergence of the SMN2 gene occurred in distinct hominids: SMN2 is unique to Homo sapiens. *Hum Genet* 2001;108(3):255-66.
60. Jackson JA, Fink GR. Gene conversion between duplicated genetic elements in yeast. *Nature* 1981;292(5821):306-11.
61. Deeb SS, Jorgensen AL, Battisti L, Iwasaki L, Motulsky AG. Sequence divergence of the red and green visual pigments in great apes and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(15):7262-6.
62. Berrill N, Liu C. Germplasm, Weismann, and Hydrozoa. *Quarterly Rev Biol* 1948;23(2):124-32.
63. Buss G, Ma G, Chen P, Tolin S. Registration of V94-5152 soybean germplasm resistant to soybean mosaic potyvirus. *Crop Sci* 1997;37(6):1987-8.
64. Whitington PM, Dixon KE. Quantitative studies of germ plasm and germ cells during early embryogenesis of Xenopus laevis. *J Embryol Exp Morphol* 1975;33(1):57-74.
65. Gomperts M, Garcia-Castro M, Wylie C, Heasman J. Interactions between primordial germ cells play a role in their migration in mouse embryos. *Development* 1994;120(1):135-41.
66. Donovan PJ, Stott D, Cairns LA, Heasman J, Wylie CC. Migratory and postmigratory mouse primordial germ cells behave differently in culture. *Cell* 1986;44(6):831-8.
67. Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 2002;115(Pt 20):3861-3.
68. Armstrong PB, Armstrong MT. Intercellular invasion and the organization stability of tissues: a role for fibronectin. *Biochim Biophys Acta* 2000;1470(2):9-20.
69. Ghaderi R, Afshar M, Akhbarie H, Golalipour MJ. Comparison of the efficacy of honey and animal oil in accelerating healing of full thickness wound of mice skin. *Int J Morphol* 2010;28(1):193-8.
70. Ghaderi R, Afshar M. Topical application of honey for treatment of skin wound in mice. *IJMS* 2004;29(4):185-8. [Persian]
71. Watson SP. Platelet activation by extracellular matrix proteins in haemostasis and thrombosis. *Curr Pharm Des* 2009;15(12):1358-72.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

72. Ni H, Papalia JM, Degen JL, Wagner DD. Control of thrombus embolization and fibronectin internalization by integrin alpha IIb beta 3 engagement of the fibrinogen gamma chain. *Blood* 2003;102(10):3609-14.
73. Ni H, Yuen PS, Papalia JM, Trevithick JE, Sakai T, Fässler R, et al. Plasma fibronectin promotes thrombus growth and stability in injured arterioles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(5):2415-9.
74. Ghaderi R, Afshar M. Novel advancements in wound healing. *J Birjand Univ Med Sci* 2014;21(1):1-19.
75. Kulkarni A, Patil SA, Badami PS. Synthesis, characterization, DNA cleavage and in vitro antimicrobial studies of La(III), Th(IV) and VO(IV) complexes with Schiff bases of coumarin derivatives. *Eur J Med Chem* 2009;44(7):2904-12.
76. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81(5):637-47.
77. Reihani H, Haghiri A. Determination of bed sore risk factors in craniospinal trauma patients in intensive care units. *Arak Univ Med Sci J* 2007;10(2):39-46.
78. To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011;4:21.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]

TUMJ Tehran University Medical Journal, August 2015; Vol. 73, No. 5: 313-323 Review Article

The importance of fibronectin in development, regeneration and treatment: *review article*

Arash Abdolmaleki Ph.D. Candidate
Mohammad Bagher Ghayour Ph.D. Candidate
Masoud Feridoni Ph.D.*

Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Abstract

Received: 06 Sep. 2014 Accepted: 12 May 2015 Available online: 06 Jul 2015

Fibronectin (FN) is one of the essential component of the extra cellular matrix and their important role is as regulator of cellular activities and also fibronectin is an important scaffold for maintaining tissue. Fibronectin conformational changes expose additional binding sites that participate in fibril formation and in conversion of fibrils into a stabilized, insoluble form. In fact fibronectin is a connected glycoprotein disulfide dimer with sedimentation coefficient of approximately S 13 and 440 kDa molecular mass which is exist in many extracellular matrix and plasma with concentration of approximately 300 µg/ml that during the regeneration body tissues acts in severely regulated stages until regenerate the damaged tissue. Fibronectin has domains for interacting with other extra cellular matrix proteins, cell surface receptors, glycosaminoglycans (GAGs), and other FN molecules. This combination of domains allows FNs to bind simultaneously to cells and to molecules within the surrounding matrix. Also fibronectin have binding sites for collagen/ gelatin, heparin, fibrinogen, and other molecules. In the present study important roles of fibronectin in development, regeneration especially in nerves system and important role of it in treatment of some diseases have been reviewed. Present study has reviewed 77 publications by using of PubMed, NCBI, Elsevier, EBSCO and Nature databases for describing the important roles of fibronectin in biological systems. Studies have shown that fibronectin has diverse roles such as: cellular adhesion, embryonic differentiation, assembly of extra cellular matrix, connecting and cell growth, transformation as well as cell migration that each of this roles depends to fibronectins action site. Considering the important role of fibronectin in attachment of cancer cells to basal lamina, spread neoplasm, tissue regeneration and formation of extra cellular matrix better identification the properties as well as physiological applications of fibronectin in tissues and bodies of animals can provide the better understanding of physiological mechanisms and pathophysiological effects of cells on each other, and also provides the new ways for treatment a variety of diseases.

Keywords: development, extracellular matrix, fibronectins, regeneration.

* Corresponding author: Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Azadi Sq., Mashhad, Iran.
Tel: +98-511-8802000
E-mail: fereidoni@um.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-04]