

اهمیت فیبرونکتین در تکوین، ترمیم و درمان: مقاله مروری

چکیده

آرش عبدالملکی

محمد باقر غیور

مسعود فریدونی*

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

دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۲/۲۲ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۴/۱۵

فیبرونکتین یک جزو ضروری و موجود در ماتریکس خارج سلولی است. نقش آن به عنوان تنظیم‌کننده فعالیت‌های سلولی و یک داربست مهم پروتئینی برای حفظ بافت است. در واقع فیبرونکتین یک گلیکوپروتئین دایمر پیوست‌شده دی‌سولفیدی با ضریب رسوب حدود ۱۳ S و جرم مولکولی ۴۴۰ کیلودالتون است که در بسیاری از ماتریکس‌های خارج سلولی و در پلاسما با غلظتی در حدود ۳۰۰ $\mu\text{g/ml}$ وجود دارد که در طول ترمیم بافت‌های بدن در یک سری از مراحل به شدت تنظیم شده عمل می‌کند تا اینکه به سرعت بافت آسیب‌دیده را بازسازی کند. همچنین فیبرونکتین دارای دُمین‌هایی برای پیوند به سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی 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 Elsevier، NCBI، PubMed، 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 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.

کلمات کلیدی: فیبرونکتین، ترمیم، ماتریکس خارج سلولی، تکوین.

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

مقدمه

ضریب رسوب حدود ۱۳ S و جرم مولکولی ۴۴۰ کیلودالتون است که در بسیاری از ماتریکس‌های خارج سلولی و در پلاسما با غلظتی در حدود ۳۰۰ $\mu\text{g/ml}$ وجود دارد.^۱ فیبرونکتین با نام‌های دیگری شامل گلوبولین نامحلول سرد، فاکتور آنتی‌ژلاتین و پروتئین سطح سلول شناخته شده است. ساختمان آن حاوی سه ناحیه‌ی پپتیدی مشابه و تکراری است.^۱ بخش‌هایی از نواحی خارجی آن سبب می‌شود که فیبرونکتین چسبندگی سلول به سلول یا سلول به غشاء داشته باشد،

در سال ۱۹۷۳ پروتئینی 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.^۱ در واقع فیبرونکتین یک گلیکوپروتئین دایمر پیوست‌شده دی‌سولفیدی با

فیبرونکتینی رشته‌ای به شکل کابل را ایجاد می‌کنند که سبب پیوندهای سلولی می‌شود و همچنین سبب مهاجرت سلول‌ها از جمله فیبروبلاست‌ها، نوروها، ماکروفاژها 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 به صورت مرتب قرار می‌گیرند.^{۳۳}

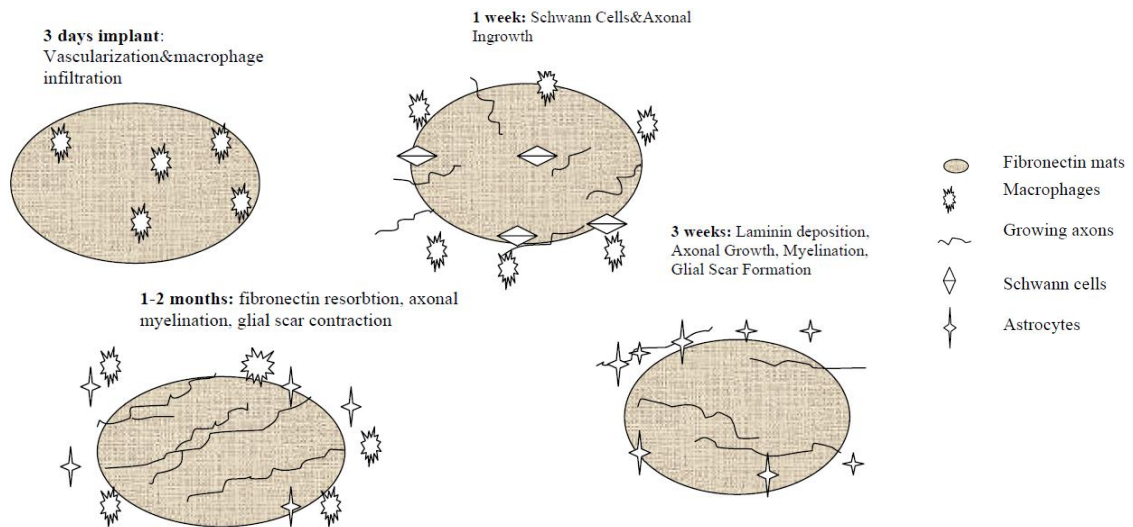
بسترهای فیبرونکتین و ترمیم نخاع: در تلاش برای تقلید بافت طبیعی، ماتریکس‌هایی به وجود آمده‌اند که وقتی همراه با سلول‌های کشت‌شده روی آن درون بدن کاشت می‌شوند، سبب رشد دوباره بافت اصلی می‌شوند. یک جایگزین مناسب برای گرافت‌های عصبی طبیعی استفاده از مواد مصنوعی برای ساخت کانال‌های هدایت‌کننده اعصاب می‌باشد. یکی از این ماتریکس‌ها، بسترهای فیبرونکتین است که می‌تواند به عنوان سوبسترا برای سلول‌ها عمل کند 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 به علت بودن توالی RGD در ساختار فیبرونکتین است.^{۳۹،۴۰}

استفاده از فیبرونکتین به عنوان 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.^{۴۱} 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 اینترگرین $\alpha 5/\beta 1$ و $\alpha 4/\beta 1$ که روی ماکروفاژها وجود دارند، چسبندگی

فیبرونکتین پلاسمایی: فیبرونکتین پلاسمایی توسط سلول‌های کبدی سنتز شده و به درون پلاسمای خون ترشح می‌شود. فرم پلاسمایی فیبرونکتین به عنوان پروتئین پلاسمای، از سال ۱۹۴۸ تحت عنوان گلوبولین غیرمحلول سرد، به دلیل واکنش آن با کرایوفیبرینوژن شناسایی شده است.^{۴۱} فیبرونکتین محلول در پلاسمای تنها دارای یک زیرواحد متغیر غیرهومولوگ (V ذمین) است و زیرواحدهای EIIIA و EIIIB وجود ندارد،^{۴۲} فقط سطوح بسیار کمی از فیبرونکتین دارای زیرواحدهای EIIIA و EIIIB در پلاسمای خون وجود دارند،^{۴۳} اما نشان داده شده است سطوح پلاسمایی آن به دنبال تروماهای مهم و در نتیجه آسیب بافت عروقی پس از التهاب و در بیماری‌هایی مانند تصلب شرایین، بیماری ایسکمیک قلبی و سکنه مغزی افزایش می‌یابد.^{۲۴،۲۵}

فیبرونکتین سلولی: فیبرونکتین سلولی توسط بسیاری از انواع سلول از جمله فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های غضروفی، سلول‌های سبنویال و میوسیت‌ها ساخته می‌شود.^{۴۶} فیبرونکتین سطح سلولی و پلاسمایی خیلی به هم شبیه هستند اما درباره خصوصیات آنها داده‌های کمی وجود دارد.^{۴۷} 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.^{۴۸} 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،^{۲۹،۳۰} در انسان ۲۰ ایزوفرم فیبرونکتین می‌تواند تولید شود.^{۳۱}

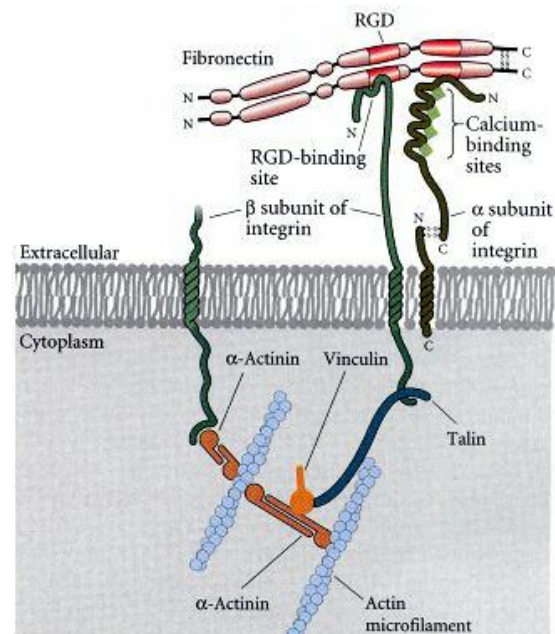
نقش ترکیبات فیبرونکتین در بازسازی عصب: ترکیبات فیبرونکتینی تهیه‌شده از پلاسمای خون در اشکال مختلف به عنوان سوبسترا در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفته است. در دهه ۱۹۹۰ ترکیبات هدایت‌کننده راهنمای عصب از فیبرونکتین پلاسمای سنتز شده است.^{۳۲،۳۳} این ترکیبات قادر به جهت‌یابی سلول‌ها از جمله فیبروبلاست‌ها، نوروها، ماکروفاژها و سلول‌های شوان است بر روی بسترهای فیبرونکتینی می‌باشد.^{۳۴} برای این منظور تجمعات پروتئینی محلول باید به ساختارهای فیبری غیرمحلول تبدیل شود. این ترکیبات



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 می‌ماند، میزان نفوذ آکسون‌ها و سلول‌های شوان افزایش یافته است و بسیاری از آکسون‌ها و سلول‌های شوان با توپول‌های 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 می‌ماند و به وسیله سلول‌های شوان میلینه می‌شوند، همچنین آستروسیت‌ها به محل کاشت مهاجرت می‌کنند.^{۱۷}

را تنظیم می‌کنند و مهاجرت در طول بسترهای فیبرونکتین را تحریک می‌کنند.^{۴۲،۴۱} بسترهای فیبرونکتین به‌طور مستقیم مهاجرت ماکروفاژها را تحریک می‌کنند. وجود گیرنده‌های ایتگرین 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 به دنبال 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 توپول‌های لامینین و سلول‌های شوان نشان می‌دهد که این توپول‌ها 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 می‌ماند (شکل ۲). همچنین بیان لامینین در بسترهای فیبرونکتین مجزا، به‌نظر می‌رسد به‌خوبی هم‌جهت با توپول‌های 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.^{۴۳،۴۱}



شکل ۳: طرح فرضی گیرنده سلولی فیبرونکتین.

ایتگرین‌ها گیرنده‌های پروتئینی هستند که از عرض غشا عبور کرده و در سطح خارجی سلول به فیبرونکتین و در سطح داخلی به پروتئین‌های اسکلت سلولی پیوست می‌شوند.^{۴۰}

هدایت می‌کنند. اگر آنتی‌بادی فیبرونکتین به جنین جوجه تزریق شود، سلول‌های تشکیل‌دهنده قلب توانایی رسیدن به محور میانی بدن را نداشته و دو قلب به صورت جداگانه تکوین خواهند یافت.^{۴۶،۴۵} 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 خارج سلولی 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.^{۴۹،۴۸}

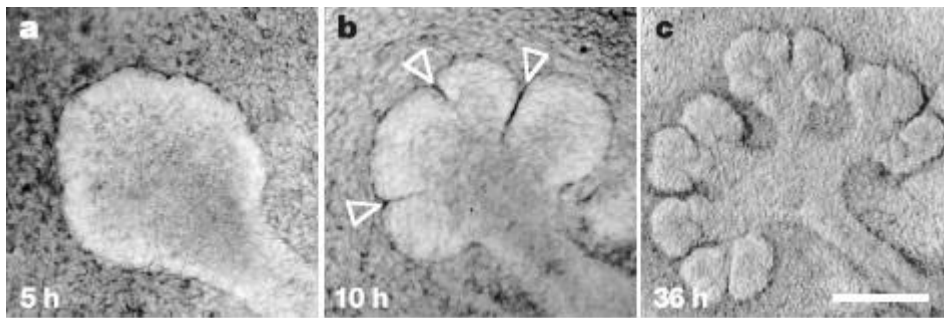
توانایی یک سلول در پیوند به گلیکوپروتئین‌های چسبنده به وجود گیرنده‌های غشایی در محل پیوند سلول به این سلول‌های بزرگ بستگی دارد. با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی که مانع از پیوند سلول به فیبرونکتین می‌شوند، گیرنده‌های اصلی این پروتئین شناخته شده‌اند.^{۵۱،۵۰} گیرنده سلولی فیبرونکتین علاوه بر پیوند به فیبرونکتین در سطح خارجی غشاء در داخل سلول نیز به پروتئین‌های اسکلت سلولی پیوست می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که این کمپلکس از غشای سلولی عبور کرده و ماده زمینه‌ی برون و درون سلولی را به هم پیوست می‌کند. این کمپلکس در سطح خارجی سلول به فیبرونکتین ماده زمینه‌ی برون‌سلولی و در سطح داخلی سلول به ریز رشته‌های اکترین پیوست می‌شود (شکل ۳).

نیاز به فیبرونکتین برای شاخه‌های مورفوژن: بسیاری از اندام‌ها از جمله غدد بزاقی، ریه و کلیه در طی رشد و نمو جنینی توسط انشعابات از مجاری پوشیده با سلول‌های اپی‌تلیالی شکل می‌گیرد. در انشعابات مورفوژن تشکیل اندام‌ها به وسیله ایجاد شکاف و همچنین ایجاد جوانه‌های اپی‌تلیالی شکل می‌گیرد (شکل ۴).^{۵۲-۵۱} وجود فیبرونکتین در ماتریکس خارج سلولی برای ایجاد جوانه در آغاز انشعاب اپی‌تلیالی ضروری است.^{۵۶،۵۵} کاهش تجمع فیبرونکتین با استفاده از RNA های مزاحم کوچک (siRNA) و مهار به وسیله آنتی‌بادی‌های ضد فیبرونکتین و ضد لامینین تشکیل شکاف و انشعاب را بلوک می‌کند در عوض فیبرونکتین آگروژن تشکیل شکاف و انشعاب را سرعت می‌بخشد (شکل ۴). اثرات مشابه از منع، سرکوب و افزایش فیبرونکتین در رشد

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 بین سلول‌ها 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 اپی‌تلیالی، 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 گلیکوپروتئینی تخصص‌یافته مثل فیبرونکتین و لامینین می‌باشد. این گلیکوپروتئین‌های 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 پروتئینی دارند که زنجیره‌های جانبی پلی ساکاریدی گلیکوز آمینوگلیکان‌ها به‌طور کوالان به آن پیوست شده‌اند. مهمترین و عمده‌ترین پروتئوگلیکان‌ها، هیپران سولفات و کندرویتین سولفات می‌باشند. جهش‌هایی که از سنتز پروتئین یا کربوهیدرات پروتئوگلیکان‌ها جلوگیری می‌کند مهاجرت، ریخت‌زایی و تمایز طبیعی سلول‌ها را متوقف می‌نماید.^{۴۴}

فیبرونکتین یک دایمر گلیکوپروتئینی 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 پروتئین پوشیده شده است. این مسیرهای فیبرونکتینی سلول‌های زایا را به سمت غدد جنسی و سلول‌های قلبی را به سمت محور میانی بدن جنین



شکل ۴: نقش و اهمیت فیبرونکتین ماتریکس خارج سلولی در ایجاد انشعاب به ترتیب پس از ۵، ۱۰ و ۳۶ ساعت پس از کشت غدد تحت فکی (Submandibular glands) در محیط کشت^{۵۲}

زیای آشکاری وجود دارد و سلول‌های زیای در مراحل اولیه تکوین از سلول‌های سوماتیک جدا می‌شوند، این سلول‌های زیای درون غدد جنسی به وجود نمی‌آیند. بلکه پیش‌سازهای آنها یعنی سلول‌های زیای بدوی (PGCs) در جای دیگری به وجود می‌آیند و به سوی غدد جنسی در حال تکوین مهاجرت می‌کنند، در بسیاری از گونه‌ها نقش اصلی در مهاجرت سلول‌های زیای بدوی به عهده فیبرونکتین می‌باشد.^{۶۳}

مهاجرت سلول‌های زیای 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 به وجود می‌آیند) را به سمت جلو فرستاده سپس سیتوپلاسم‌شان را به درون آن هل می‌دهند و همزمان دمشان را جمع می‌کنند. در این مهاجرت به احتمال، 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 ضد فیبرونکتین زنوپوسی، چسبندگی و مهاجرت PGC ها را مهار نمود. بنابراین به نظر می‌رسد مسیر مهاجرت سلول‌های زیای 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.^{۶۴ و ۶۵}

مهاجرت سلول‌های زیای در پستانداران: توانایی نشاندار کردن سلول‌های زیای بدوی موش با پروتئین فلورسنت سبز (GFP) برای

و نمو کلیه و ریه مشاهده شده است. پژوهش‌ها نشان داده است که فیبرونکتین رشته‌ای می‌تواند چسبندگی ماتریکس سلولی را روی سلول‌های کشت‌شده اپی‌تلالی 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 پایه‌ای اپی‌تلالی مانند لامینین و پروتئوگلیکان‌ها برای انشعاب بزاق و عملکردهای اپی‌تلالی مورد نیاز است. به‌طور کلی شناسایی پروتئین‌هایی 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.^{۵۸ و ۵۹} این پروتئین چسبندگی سلولی، مهاجرت و سیگنالینگ سلولی را افزایش می‌دهد و به‌طور گسترده‌ای در بافت‌های در حال توسعه از جمله اندام‌های منشعب بیان شده است.^{۶۰ و ۶۱}

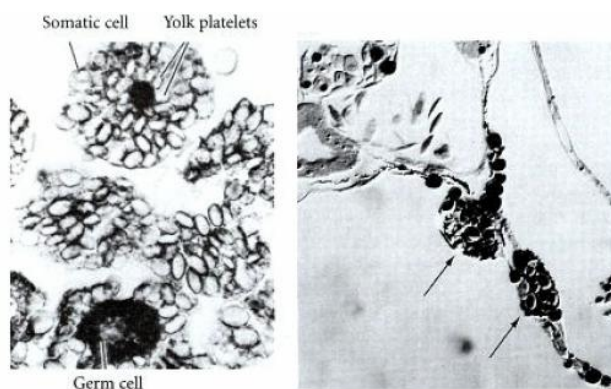
نقش فیبرونکتین در مهاجرت سلول‌های زیای: در بسیاری از جانوران مانند حشرات، کرم‌های حلقوی و مهره‌داران از همان مراحل اولیه سلول‌های زیای و انواع سلول‌های سوماتیک به‌طور روشنی از هم مجزا می‌شوند. اما در برخی دیگر از شاخه‌های جانوران و در سرتاسر سلسله گیاهان این اشتقاق به‌خوبی صورت نگرفته است. در این گونه‌ها که شامل شانه‌داران، کرم‌های پهن و تونیکات‌ها هستند، سلول‌های سوماتیک حتی در موجود زنده بالغ به‌سهولت می‌توانند به سلول‌های زیای تبدیل شوند.^{۶۲} در آن دسته از موجوداتی که دودمان

حیوانات تکامل یافته با یک مکانیسم به طور کامل پیچیده و پیشرفته در نتیجه گذر از مراحل مختلفی از جمله التهاب، تکثیر، ترمیم و بازسازی صورت می پذیرد. عوامل بسیار زیادی در سرعت و چگونگی روند ترمیم زخم موثرند که از آن میان می توان به اندازه زخم، ذخیره خونی محل، سن، وضعیت سلامت، وضعیت تغذیه و ترکیباتی مانند فیبرونکتین پلاسمایی اشاره نمود.^{۷۰، ۷۱} فیبرونکتین پلاسمایی جزو اصلی لخته فیبرینی است. همچنین فیبرونکتین پلاسمایی سبب فعال شدن پلاکت ها می گردد که برای عملکردهای مختلف پلاکت ها از جمله چسبندگی، مهاجرت و تجمع مهم است.^{۷۱-۷۳} آغاز فرایند ترمیم با تکثیر و مهاجرت سلول های اپی تلیالی همراه است. سلول های مهاجر از لبه های زخم، فولیکول ها و غدد سباسه منشا می گیرند. در روند ترمیم فیبرونکتین ها مهاجرت سلولی را تقویت می کنند، همچنین سبب تحریک برخی از فاکتورهای رشد، تقسیم و مهاجرت سلولی می گردند.^{۷۴}

نقش فیبرونکتین در درمان بیماری های عفونی: در بیماران عفونی، مجروح آسیب دیده و دچار سوختگی فیبرونکتین پلاسمایی به علت نقش آپسونیک آن مصرف شده و کاهش می یابد، بنابراین اندازه گیری غلظت فیبرونکتین پلاسمایی در این بیماران می تواند به عنوان یک مارکر عمل نماید و در کنار درمان های متداول، جایگزین کردن آن از طریق تزریق می تواند موجب تسریع در امر بهبودی گردد.

نقش فیبرونکتین در درمان بیماری های 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 زخم های قرنیه است با نقص اپی تلیالی مقاوم مشخص می شود به گونه ای که در لبه های زخم، این سلول ها روی هم جمع شده و قادر به پوشاندن سطح زخم نمی باشند. در صورت عدم درمان سریع و کامل، این وضعیت منجر به تخریب سریع و شدید استروما و عفونت باکتریایی یا قارچی ثانویه می شود. در مواردی که با درمان های رایج بهبودی حاصل نشود می توان از قطره چشمی فیبرونکتین برای درمان استفاده کرد که به طور تقریبی در تمام موارد منجر به بهبودی می گردد.^{۷۵}

نقش فیبرونکتین در درمان زخم های بستر: یکی از مشکلاتی که بسیاری از بیماران گریبان گیر آن می باشند زخم بستر است. زخم بستر زخم هایی هستند که در اثر فشار ایجاد می شوند و می توانند پوست، عضله، بافت نرم، غضروف و استخوان را درگیر کند. این زخم ها بر



شکل ۵: فلش ها نشان دهنده مهاجرت سلول های زایا بر روی ماده زمینه ای برون سلولی حاوی فیبرونکتین از روده به سمت گنادها می باشد. تصویر ب نشان دهنده موقعیت سلول های زایا در بلاستوسل می باشد.^{۵۳}

مشاهده مهاجرت این سلول های زنده باعث شد که مسیر مهاجرت سلول های زایای پستانداران به طور کامل بررسی شود. به نظر می رسد PGC های پستانداران، همچون PGC های زنوپوس ارتباط نزدیکی با سلول هایی که روی آنها مهاجرت می کنند داشته باشند و با گسترش فیلوپودها روی سطح سلولی زیرین حرکت می کنند. همچنین PGC های پستانداران توانایی نفوذ به لایه های سلولی را داشته و از طریق صفحات سلولی مهاجرت کنند. مکانیسمی که به وسیله آن این مسیر کوتاه شناسایی می شود هنوز ناشناخته است. احتمال دارد که فیبرونکتین سهم مهمی در مهاجرت PGC ها داشته باشد، چرا که سلول های جنسی فاقد گیرنده اینتگرین برای این پروتئین های ماده زمینه ای برون سلولی، نمی توانند به غدد جنسی مهاجرت نمایند. به احتمال هدایت مهاجرت در طی مراحل بعدی توسط شیب ایجاد شده در پروتئین های محلول به سمت هدف صورت می گیرد.^{۶۶}

نقش های درمانی فیبرونکتین:

نقش فیبرونکتین در ترمیم زخم: زخم به عنوان یک ضایعه و شکست در سطح پوست، ناشی از صدمات فیزیکی یا حرارتی تعریف می گردد، که نیاز به درمان پزشکی دارد. مکانیسم های چندگانه به فیبرونکتین اجازه می دهد تا در ماتریکس فیبرینی شرکت کند، همچنین فیبرونکتین با فعال شدن آبشار انعقادی خون شامل فاکتور فعال XIIIa به طور کوالان به فیبرین پیوست می شود.^{۶۸، ۶۷} بهبود زخم در انسان و

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 فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک اثرات متقابل سلول‌ها بر یکدیگر را فراهم آورده و راهکارهای جدیدی را برای درمان بسیاری از بیماری‌ها بگشاید.

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 میزان در ارتباط هستند.^{۷۷،۷۶} پژوهش‌ها نشان داده‌اند که افزودن فیبرونکتین در محل پانسمان زخم می‌تواند موجب تسریع در التیام زخم گردد که این مسئله در درمان زخم‌های بستر از اهمیت زیادی برخوردار است.^{۷۸} ساختار

References

- Proctor RA. Fibronectin: a brief overview of its structure, function, and physiology. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 4:S317-21.
- 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.
- 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.
- Sambrook J, Fritsch E, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2nd ed. New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mosher DF, Furcht LT. Fibronectin: review of its structure and possible functions. *J Invest Dermatol* 1981;77(2):175-80.
- Mosesson M, Amrani D. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980;56(2):145-58.
- Green D. Progress in Hemostasis and Thrombosis. *JAMA* 1983;249(24):3386-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pickford AR, Campbell ID. NMR studies of modular protein structures and their interactions. *Chem Rev* 2004;104(8):3557-66.
- Karuri NW, Lin Z, Rye HS, Schwarzbauer JE. Probing the conformation of the fibronectin III-2 domain by fluorescence resonance energy transfer. *J Biol Chem* 2009;284(6):3445-52.
- Engvall E, Ruoslahti E. Binding of soluble form of fibroblast surface protein, fibronectin, to collagen. *Int J Cancer* 1977;20(1):1-5.
- Magnusson MK, Mosher DF. Fibronectin: structure, assembly, and cardiovascular implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(9):1363-70.
- 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.
- Peters JH, Loreda 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.
- 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.
- Mao Y, Schwarzbauer JE. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol* 2005;24(6):389-99.
- Akiyama SK, Yamada KM. The interaction of plasma fibronectin with fibroblastic cells in suspension. *J Biol Chem* 1985;260(7):4492-500.

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. Tresselt 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, Haghightalab 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 dimensional 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, Galgoczy 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. Whittington 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, Gholipour 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.

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.

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.

* 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

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.