

## Fibronektin ve Fibronektin Reseptörü

Asuman H. GÜLER\*

### ÖZET

Hücre dışı matriks elemanlarından olan fibronektin (F), bir glikoproteindir. Son yıllarda çeşitli hücreyel olaylarda (hücrelerin tutunması, yayımı, fagositoz ve hücre morfolojisi) önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. Hücre-hücre, hücre-substrat ilişkilerinde, adeta bir aracı görevi yaparak ilişkiyi sağlar.

Bu derlemede F'in tipleri, sentezi, işlevleri, ligandlarıyla olan ilişkilerinden ve kısaca molekül yapısından söz edildi. Ayrıca hücre ile ilişkisinin reseptör düzeyinde olduğu ve 140.000 daltonluk bir intrinsek zar proteininin fibronektin reseptörü olarak işlev gördüğü belirtildi.

### SUMMARY

#### Fibronectin and Fibronectin Receptor

Fibronectins are a group of large extracellular glycoproteins. In recent years, it is understood that fibronectin has important effects on several cellular phenomena. Such as it can mediate cell attachment, spreading and phagocytosis and it has numerous effects on cell morphology. It acts as a mediator in the interactions of cell to cell and cell to substrate.

In this review F's types, synthesis, functions, interactions of it with various ligands and its molecule structure are mentioned shortly. In addition we mentioned briefly about the fibronectin receptor. It is a

\* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

140.000 dalton protein, embedded in the membrane (an intrinsic protein). Fibronectins interact with the cells by means of this specific cell-surface fibronectin receptor.

## GİRİŞ

Fibronektin "lif bağlayıcı" (fibre = fiber + nectere = bağlamak) anlamında bir kelimedir. Molekül ağırlık (MA) ları 210-250.000 dalton arasında değişen çeşitli büyüklükte hücre dışı matriks glikoproteinleridir. Yapısal olarak birbirine benzer alt birimlerden oluşmuşlardır<sup>1</sup>.

### FİBRONEKTİN TIPLERİ<sup>2</sup>:

1- Plazma fibronektini: Hepatositler tarafından sentezlenir. A ve B olmak üzere 2 polipeptid zincirinden oluşmuş bir heterodimerdir. Plazmada yaklaşık 0.3 g/L düzeyinde bulunur.

2- Hüresel fibronektin: Fibroblast ve bazı epitel hücreleri tarafından sentezlenir. Genellikle multimerdir.

3- Amniyotik hücrelerde sentezlenen fibronektin: Karbonhidrat içeriği açısından farklıdır.

3- Melanoma fibronektin'i: Sülfatlanmış zincirleri farklıdır.

Fibronektinlerin yapı ve işlevleri birbirine çok benzer ama özdeş değildirler. Farklı oldukları yerler: Çözünürlükleri, MA'ları, N-bağlı oligosakkarit bileşenleridir. Örneğin; plazma F'inde fukoz bulunmaz. Hüresel F'de ise daha fazla miktarda sialik ait mevcuttur. F'lerin birbirlerine benzeme sebepleri ise, aynı genin ürünleri olmalarından ileri gelmektedir.

### FİBRONEKTİN SENTEZİ<sup>3</sup>:

cdNA çalışmaları sonucunda, tek bir F geninin olduğu saptanmıştır. Bu genin transkripsiyonu değişik yerlerde kesilince, F kodlayan değişik mRNA'lar meydana gelir. Sıçan karaciğerinde plazma F'i kodlayan 3 tane değişik F mRNA'sı bulunmuştur. Plazma F'inin alt birimleri farklı büyüklüktedir. İşte bunun sebebi, F geninin transkripsiyonunun değişik yerlerde sonlanması ve sonuçta değişik mRNA'ların oluşmasıdır.

### FİBRONEKTİN'İN İŞLEVLERİ<sup>4</sup>:

1- F çeşitli substratlarla hücrelerin ilişkisini sağlayan aracı bir moleküldür. Hücre-F-substrat ilişkisi kurulur. F molekülünde çeşitli substratlara özgün bağlayıcı kısımlar vardır. Örneğin; heparin, kollajen v.b. substratlar F molekülünde

kendilerine özgün ve ayrı yerlere bağlanırlar. Böylece hücrelerin bu substratlarla ilişkili çeşitli aktiviteleri gerçekleştirilmiş olur. Örneğin; hücre adhezyonu, tutunması, yayımı gibi. Diğer bir deyişle F, hücrelerin hücre dışı matriks elemanları ile ilişkisini düzenler.

2- Hücre morfolojisi üzerine etkileri vardır.

3- Makrofajlarda, fagositozis'i hızlandırır. Ayrıca "haptotaksis" ve "kemotaksis" esaslarına göre hücre hareketlerini uyarır. Bu embriyonik gelişim ve yara iyileşmesi esnasında görülen "hücre göçü" olaylarında önemlidir.

### **FİBRONEKTİN'İN LİGANDLARI VE İLİŞKİLERİ:**

F molekülü genelde kıvrılmış asimetrik yapıdadır. Ama yapısı elektrostatik ilişkilerin değişmesiyle genişleyip açılabilen özelliktedir. Bu değişim ligandlara bağlanma açısından önemlidir.

#### **1- Hücre İle İlişkileri:**

Hücre bağlayıcı bölge F molekülünün orta kısmında bulunur. Bu bölgenin 4 aminoasitten oluştuğu saptanmıştır (Arg-Gly-Asp-Ser = RGDS bölgesi denir). F hücre yüzeyindeki F reseptörüne bu bölge ile tutunur.

#### **2- Kollajen'le İlişkileri:**

F kollajen tip I, II, III, IV ve V'e bağlanabilir. Hücrelerin kollajene bağlanmasını F düzenler. Doğal üçlü heliks yapısındaki kollajenlere kıyasla, denatüre olmuş kollajenlere F daha çok affinite gösterir. F'in denatüre kollajene daha fazla ilgi göstermesi kollajenöz debriserin RES tarafından temizlenmesinde yardımcı olur.

#### **3- Fibrin'le İlişkileri:**

F fibrine, daha az olarak da fibrinojene bağlanır. Ayrıca F, faktör IIIa transglutaminaz aracılığıyla fibrin ve fibrinojene çapraz kovalan bağla da bağlanabilir. Böylece F, fibrine 2 yerden bağlanmış olur. Böyle kovalan çapraz bağlar fibrin pıhtısının sertliğini artırır.

F-fibrin ilişkisi yara iyileşmesi esnasında önemlidir. F, yara içine göç eden fibroblastların onarım işlemini başlatmaları için fibrinle birleşerek uygun bir substrat oluşturur<sup>5</sup>.

F ve fibrinojen soğukta çökelirler. Önceleri F'e "cold-insoluble globulin" adı verilmiştir. Ama bugün tek başına F'in soğukta çökmediği artık biliniyor. Saflaştırmanın tam olmadığı fibrinojenle kontamine F çözeltileri ancak soğukta çökelirler.

#### 4- Glikozaminoglikanlar'la İlişkileri<sup>6</sup>:

##### a) Heparin ve heparan sülfat'lar:

F-heparin bağlanması, F'in diğer ligandlarla olan bazı ilişkilerini etkiler.

Örneğin:

- Makrofajların F'le ilişkili olarak bazı maddeleri almaları uyarılır.
- F'in doğal ve denatüre kollajenlere bağlanması hızlanır.
- Fibroblastların kollajen tabakalarına tutunması bozulur.
- Heparin dokulardan F salınımını hızlandırır.

F-heparin bağlanması, özgün, doyurulabilir ve elektrostatik özelliğindedir. Heparin'in F'e bağlanması kısmen lokal kalsiyum konsantrasyonu ile düzenlenmektedir.

##### b) Hiyaluronik asit:

F-hiyaluronik asit bağlanması, hiyaluronik asidin hücre ve hücre dışında bulunan diğer maddelerle ilişkilerini etkiler.

Hiyaluronik asidin F'de kendisine özgün bir bağlanma kısmı vardır. Hiyaluronik asit F'e bağlanmışsa, hücreler F'e daha fazla bağlanmaktadır. Ayrıca hiyaluronik asit hücrelere bir reseptör aracılığıyla doğrudan da bağlanmaktadır.

##### c) Kondroitin sülfat proteoglikanları:

Bunlar F'le birleşince adhezyonu inhibe ederler. Ayrıca F'in kollajene bağlanmasını artırır. Özetle; bu proteoglikanlar F-hücre, F-hücre dışı matris ilişkilerini düzenlerler.

#### 5- Fibronektin'in Diğer İlişkileri:

##### a) Sitoskeletal Proteinler:

F'ler "aktin"e bağlanabilirler. Ayrıca miyosin, tropomiyosin,  $\alpha$ -aktinin ve vinkülin'le de ilişkiye girerler. Yalnız, aktin denatüre ise F'e bağlanmaktadır. Bu da makrofajların aktini fagosite etmelerini sağlar. Aynı kollajenöz debriserin temizlenmesinde olduğu gibi, F hücre içi proteinleri bağlayarak bunların kandan temizlenmesinde görev yapmaktadır.

##### b) Amin ve Poliaminler:

Bunlar F'le bağlanınca F'in hemaglutinasyon aktivitesini ve hücre-kollajen tutunmasını inhibe ederler.

##### c) Fibronektin-Fibronektin ilişkisi:

F-F ilişkisi sonucu, hücre yüzeyinde F fibrilleri meydana gelir. F'in polimerizasyonunu heparin ve poliaminler hızlandırmaktadır. Ama polimerizasyonun mekanizması ve amacı henüz tam olarak açıklanamamıştır.

#### d) Bakterilere Bağlanma:

F hem streptokok hem de stafilokoklara bağlanır. Bu bakterilerde de F reseptörü olduğunu göstermektedir. Bu ilişki makrofajlar tarafından bakterilerin fagositozunu hızlandırır. Ama diğer yandan F ve diğer hücre dışı matriks elemanlarına bağlanan bakterinin enfeksiyonu başlatması da kolaylaşır.

Görüldüğü gibi F molekülü üzerinde, çeşitli alt birimlerde özel bir şekilde yerleşmiş bulunan özgün fonksiyonel bölgeler, F'in birçok ligand bağlayıcı ve biyolojik aktivitelerini açıklamaktadır. Sonuç olarak hücre yüzeyi ile çeşitli ligandların ilişkileri ve hücre dışı matriksin yapısal organizasyonunda F çok önemli bir moleküldür diyebiliriz.

### FİBRONEKTİN RESEPTÖRÜ<sup>7</sup>:

F molekülünde RGDS tetrapeptidi, hücre bağlayan kısımdır. İşte bundan yararlanarak sentetik RGDS tetrapeptidleri ile, hücre yüzey reseptörünün varlığı araştırılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda, hücre yüzeyinde bu tetrapeptidi tanıyan bir proteinin varlığı saptanmıştır. MA 140.000 dalton olan bu protein zara gömülü intrinsek bir proteindir. Hücre yüzeyinde "fibronektin reseptörü" olarak görev yapar. F bu reseptöre RGDS tetrapeptidi ile bağlanır. Böylece hücre-F-substrat ilişkisi kurulmuş olur. Reseptörün bağlanma katsayısı, reseptör sayısı/hücre ve reseptörün diğer matriks ve serum bileşenlerine karşı özgünlüğü henüz araştırma aşamasındadır.

### KAYNAKLAR

1. AKIYAMA, S., YAMADA, K.M.: Fibronectin and disease. In *Connective Tissue and Diseases of Connective Tissue* (eds. B. Wagner, R. Fleischmajer). Williams and Wilkins, Baltimore 1983, p. 210.
2. ROCCO, M.: Models of fibronectin. *EMBO J.*, 6(8): 2343-9, 1987.
3. LIOTTA, L.A., RAO, C.N., WEWER, U.M.: Biochemical interactions of tumor cells with the basement membrane. *Ann. Rev. Biochem.* 55: 1037-57, 1986.
4. HUGES, R.C., PENA, S.D.J., VISCHER, P.: *Cell Adhesion and Motility* (eds. A.S.G. Curtis, J.D. Pitts). Cambridge Univ. Press. London 1980, p. 329-56.
5. KAISER, M.R.: Fibronectin, wound contraction and epithelialisation. *Arch. Dermatol.*, 124(8): 1183-4, 1988.

6. ROLLINS, B.J., CATHCART, M.K., CULP, L.H.: The Glycoconjugates (ed. M. I. Horowitz). Academic Press, New York, 1982, p. 289.
7. YAMADA, K.M.: Cell surface interactions with extracellular matrix. Ann. Rev. Biochem., 52: 761-99, 1983.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

U.Ü. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Görüle - BURSA