

Общая организация и роль фибронектина в норме и при патологии

Н. В. Лутай, А. З. Бразалук, А. Б. Пелешенко, А. И. Шевцова

Днепропетровская государственная медицинская академия
Ул. Дзержинського, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

Представлены данные о структуре, функциях и клинико-диагностической значимости фибронектинов (ФН). ФН — это высокомолекулярный гликопротеин, присутствующий в экстрацеллюлярном матриксе и в разных жидкостях тела, в том числе и в плазме. Существует несколько изоформ ФН, образованных повторяющимися субъединицами, из которых состоят функциональные домены, связывающие разные лиганды крови и экстрацеллюлярного матрикса. ФН участвует в разнообразных биологических процессах, таких как клеточная миграция, дифференциация, гемостаз, опсонизация, заживление ран, онкогенная трансформация. Изменение уровня концентрации ФН в биологических жидкостях и его экспрессии в тканях может быть информативным показателем при диагностике различных патологических состояний.

Структурная организация фибронектинов (ФН). ФН — мультифункциональный гликопротеин, присутствующий в экстрацеллюлярном матриксе и различных биологических жидкостях, включая плазму [1]. ФН обычно состоит из двух почти идентичных полипептидных цепей А и В, ковалентно связанных на С-концах парой дисульфидных связей. Молекулярная масса отдельной полипептидной цепи ФН составляет 220—280 кДа [2, 3]. Субъединицы ФН содержат повторяющиеся фрагменты полипептидных цепей, получивших название модулей. ФН содержит 12 модулей I типа, два модуля II типа и (в зависимости от альтернативного сплайсинга) 15—17 модулей III типа (рисунок).

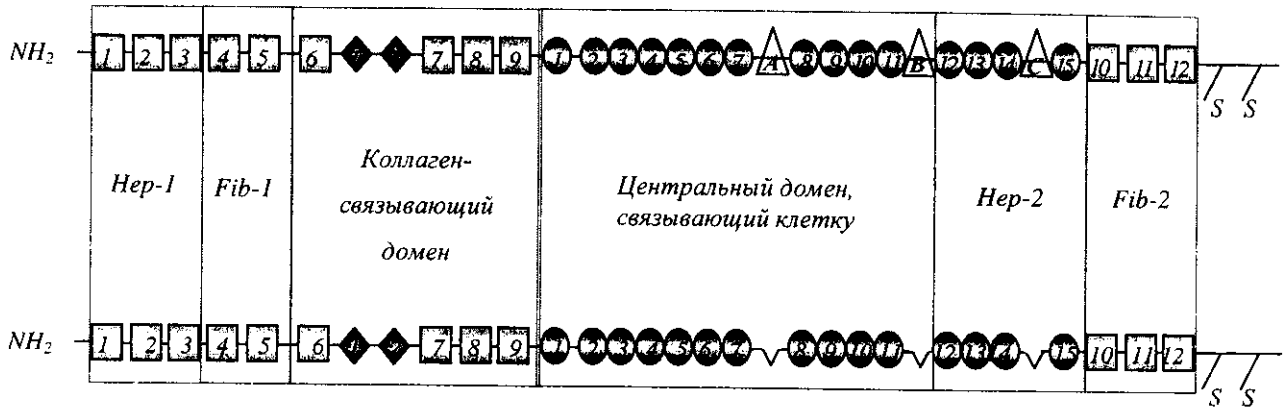
Повторы I типа содержат около 40 аминокислотных остатков (а. о.) и имеют две дисульфидные связи; повторы II типа включают примерно 60 а. о. и две внутрицепочечные дисульфидные связи; повторы III типа — около 90 а. о. без дисульфидных связей [2]. Примечательно, что фибронектиновые модули входят в состав и других молекул. Например, повторы, гомологичные повторам I типа, обнаружены у тканевого активатора плазминогена, а повторы III типа — у тенасцина и Ng-CAM

(одной из форм нейроспецифических молекул клеточной адгезии) [4].

Хотя ФН кодируется единственным геном, известно несколько его изоформ, являющихся результатом альтернативного сплайсинга пре-мРНК, из которой возможно образование до 20 вариантов ФН. Основной участок — пептидный фрагмент, варьирующий в результате альтернативного сплайсинга, — повторы III типа (III₇ и III₁₅). Благодаря альтернативному сплайсингу возможно включение или исключение так называемых экстрадоменов: ED-A (локализован между модулями III₇ и III₈) и ED-B (локализован между модулями III₁₁ и III₁₂) [5]. Подобные экстрадомены характерны для фибронектинов многих позвоночных, таких как *Xenopus*, цыпленок, крыса и человек (рисунок).

Ген, кодирующий ФН, имеет относительно большой размер. Каждый из модулей I и II типов кодируется одним экзоном, для повтора III типа требуется участие двух экзонов; для повторов альтернативного сплайсинга (ED-A, ED-B) необходимо по одному экзону [4, 6].

Помимо экстрадоменов ED-A и ED-B есть еще один район альтернативного сплайсинга, названный V, или IIICS районом. У большинства позвоночных, за исключением *Xenopus*, этот район может содержаться не только полностью, но и частич-



Модульная и доменная организация субъединиц плазменного и клеточного фибронектина. Прямоугольниками, ромбами и кругами обозначены модули I, II и III типов соответственно; треугольники — модули альтернативного сплайсинга: экстрадомены А, В и участок ШСS; Hep-1 и Fib-1 — N-концевые гепарин- и фибрин-связывающие домены соответственно; Hep-2 и Fib-2 — C-концевые гепарин- и фибрин-связывающие домены

но. Например, у ФН человека найдено до пяти различных вариантов V района [2]. Присутствие альтернативных участков сплайсинга в составе мРНК ФН коррелирует с периодами клеточной миграции и морфогенеза [6].

Достаточно известны две основные изоформы ФН: плазменный — хорошо растворимый ФН, циркулирующий в крови, и клеточный — малорастворимый, откладывающийся в виде фибрилл в экстрацеллюлярном и межклеточном матриксах. Плазменный ФН синтезируется гепатоцитами, а клеточный — локально продуцируется в тканях. ED-A и ED-B домены почти не встречаются у плазменного ФН, в то время как V район может либо присутствовать, либо отсутствовать. Клеточный ФН может содержать как оба типа экстрадоменов (ED-A и ED-B), так и один из них. Следует также отметить, что у плазменного ФН домен ШСS содержит только одна субъединица, а у клеточного ФН — обе [2, 7, 8].

Кроме структурных, в каждой полипептидной цепи ФН различают серию функциональных доменов, определенных с помощью протеолитической фрагментации и анализа рекомбинантных ДНК. Первым таким доменом, идентифицированным у ФН, был коллаген-связывающий домен. Хотя для этого домена первоначально было выявлено связывание с нативным коллагеном, модельные исследования показали, что ФН взаимодействует более эффективно с денатурированным коллагеном (т. е. желатином), вероятно, за счет разворачивания участков тройной спирали коллагена. Скорость связывания ФН с нативным коллагеном повышается в присутствии гепарина. Иммуноцитохимические исследования тканей продемонстрировали, что коллаген и ФН локализируются совместно. Полагают, что ФН, контактируя с коллагеном и клеточной повер-

хностью, обеспечивает связывание клетки с окружающим ее матриксом [7].

Исследование деградации ФН под действием различных протеаз показало, что коллаген-связывающий домен находится в 42 кДа фрагменте, имеющем модульный состав $I_6II_{1-2}I_{7-9}$. В нем можно выделить два субфрагмента: $I_6II_{1-2}I_7$ и I_{8-9} , способных в изолированном состоянии связываться с желатином, но с аффинностью, в 10 раз меньшей, чем у 42 кДа фрагмента. Дальнейшая деградация $I_6II_{1-2}I_7$ пепсином приводит к образованию фрагментов I_6II_1 , имеющего слабую аффинность к желатину, и II_2I_7 , который не связывается с желатином. Этот факт свидетельствует о том, что сайт связывания коллагена и желатина может находиться на I_{7-9} [9].

Связывание ФН с клеткой осуществляется через интегрины — структурно и функционально родственные гетеродимерные рецепторы поверхности клетки, связывающие экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) с внутриклеточным цитоскелетом. Многие интегрины взаимодействуют с ФН, один из них — классический фибронектиновый рецептор $\alpha_5\beta_1$ интегрин [8]. Каждая из субъединиц ФН содержит, по крайней мере, шесть сайтов, обеспечивающих адгезию клеток. Эти сайты обнаружены в составе трех доменов: центральном — связывающем клетку домене, ШСS-области и C-концевом гепарин-связывающем домене (рисунок). В связывающем клетку домене различают центральный участок, состоящий из модулей III_8 , III_9 , III_{10} [4].

Очень важной для взаимодействия с клеткой является последовательность Arg-Gly-Asp (RGD) модуля III_{10} , которая распознается $\alpha_5\beta_1$ и $\alpha_{IIb}\beta_3$ интегринными клетками [2, 4, 10]. О ее функциональной значимости свидетельствует тот факт, что делеция RGD-последовательности или замена Asp

на Glu приводит к потере почти всей адгезивной активности ФН. Распознавание трипептидной последовательности — сложный процесс, зависящий от такого фактора, как пространственное расположение соседних аминокислотных остатков. Например, синергический сайт PHSRN модуля III₉, расположенный в непосредственной близости от RGD-последовательности модуля III₁₀, обеспечивает специфическое связывание ФН с $\alpha_3\beta_1$ интегрином [2, 11].

ФН содержит два гепарин-связывающих домена, взаимодействующих с гепарансульфатсодержащими протеогликанами. Эти домены расположены на противоположных концах субъединицы ФН и различаются по аффинности и чувствительности к Ca^{2+} . Гепарин-связывающий домен на С-конце молекулы ФН (Нер-2, $M_r \sim 30$ кДа) состоит из модулей III₁₂₋₁₄.

Последовательность IDAPS модуля III₁₄ распознается интегрином $\alpha_3\beta_1$. Нер-2 проявляет большее сродство по отношению к гепарину/гепарансульфату, чем N-концевой домен Нер-1 [12]. Этот домен также регулирует образование фокальных контактов адгезии, формирование стрессовых фибрилл актина и, следовательно, играет важную роль в распластывании и миграции клеток, а также в фибрилlogenезе ФН [7]. Связывание Нер-1 с гепарином/гепараном регулируется концентрацией Ca^{2+} во внеклеточном пространстве. При увеличении содержания Ca^{2+} в крови наблюдается ингибирование связывания [4].

Другие гликозаминогликаны, с которыми взаимодействуют гепаринсвязывающие домены ФН, — это дерматансульфат, хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота. Отмечено, что клеточный ФН с гиалуронатом связывается намного лучше, чем плазменный ФН. Это объясняется кооперативным многоточечным взаимодействием положительно заряженных доменов фибриллярного ФН с полианионным гликозаминогликаном [13].

Во взаимодействии с фибрином вовлечены два сайта: N-концевого домена Fib-1/Нер-1 и С-концевого Fib-2 домена. Эти домены состоят исключительно из модулей I типа. Желатин-связывающий домен тоже содержит этот тип модулей и связывается с иммобилизованным фибрином, но только при низкой температуре, в то время как Fib-1 и Fib-2 связываются при 25 и 37 °С соответственно. Благодаря способности связываться с фибрином плазменный ФН участвует в процессе формирования кровяного сгустка, а также в стимуляции заживления ран [4].

ФН может образовывать полимеры, которые откладываются в ЭЦМ. Процесс агрегации молекул

ФН происходит в несколько стадий. Первоначально протомеры ФН связываются с клеточной поверхностью через центральный связывающий клетку домен и N-концевой 70 кДа район, содержащий Fib-1 и желатин-связывающий домены. На этой стадии агрегация ФН является обратимой. Следующая стадия — превращение протомерного ФН в мультимерную форму, стабилизированную дисульфидными связями. Нативный растворимый протомер ФН имеет глобулярную форму, а при полимеризации в фибриллы он принимает вытянутую форму. Образование фибриллярного матрикса ФН приводит к необратимому разворачиванию его молекулы, при этом некоторые домены ФН, скрытые у его растворимой формы, при полимеризации становятся доступными для связывания с другими молекулами ЭЦМ, а также с интегринными клетками. Именно поэтому иммобилизованный на субстрате ФН имеет большее сродство к рецепторам клетки, чем его циркулирующая форма [7, 14].

Характеристика изоформ ФН. ФН существует в виде нескольких изоформ, образующихся в результате альтернативного сплайсинга и проявляющих тканевую специфичность (таблица).

Недавно описана изоформа ФН — $(V + C)^-$, у которой отсутствует не только V-домен, но и модули III₁₅ I₁₀. В составе $(V + C)^-$ может обнаруживаться домен ED-B, но не ED-A. [2, 15]. Данная изоформа составляет 50—80 % от общего числа фибронектинов у хондроцитов артикулярного хряща взрослых, она существует не только как гомодимер, но также в виде мономера и не образует гетеродимеров с другими изоформами ФН. При остеоартрите отмечено возрастание содержания изоформы $(V + C)^-$ в составе хряща и синовиальной жидкости на фоне увеличения количества общего ФН [15].

ФН, содержащий домен ED-B (B-ФН), присутствует в фетальных и опухолевых тканях, а также обнаруживается во время ангиогенеза. В частности, экспрессия B-ФН выявлена у эмбрионов на ранних этапах развития, в плаценте, где он синтезируется трофобластами, в постпролиферативных областях путей инвазии трофобластов в матку, в очагах заживления ран, в строме карциномы простаты. Наличие ED-B домена в составе молекулы ФН приводит к изменению конформации центральной части молекулы, вследствие чего становятся открытыми криптические последовательности молекулы, которые, очевидно, связаны с участием ФН в клеточной адгезии [6, 16, 17].

Другая изоформа ФН, содержащая домен ED-A, характерна для фолликулов яичника. Уровень A-ФН наиболее высок в фазе пролиферации зерни-

Характеристика изоформ фибронектина (ФН)

Изоформа	Наличие доменов альтернативного сплайсинга			Углеводный компонент	Место синтеза	Литературный источник
	ED-A	ED-B	Участок ИСКС (V)			
Плазменный ФН	-	-	±	Биантенные сialiрированные N-гликаны комплексного типа	Гепатоциты	[2, 3]
ФН ED-B ⁺	-	+	+	N-гликаны комплексного типа	Клетки карциномы простаты, карцинома молочной железы, колоректальная карцинома, эндотелий кровеносных сосудов	[5]
ФН ED-A ⁺	+	-	+	N-гликаны комплексного типа	Фолликулы яичника, клетки карциномы печени	[7]
Онкофетальный ФН	+	+	+	Би-, три-, тетраантенные незначительно сialiрированные N-гликаны комплексного типа, сialiрированный O-гликан	Трофобласт	[3, 26]
ФН (V + C) ⁻	-	±	-	N-гликаны сложного типа	Хондроциты суставного хряща	[13]
Высокомолекулярный ФН (ACC-FN)	+	+	+	Незначительно сialiрированные N-гликаны комплексного типа, сialiрированный O-гликан	Железисто-кистозный рак слюнных желез	[1]

Примечание. «+» — наличие, «-» — отсутствие домена.

стых клеток. В развивающихся небольших фолликулах синтез А-ФН стимулируется $TGF\beta$, а в зрелых фолликулах он ингибируется фолликулостимулирующим гормоном, действующим через cAMP, появление которого приводит к подавлению синтеза ED-A-содержащей изоформы ФН. Существуют сведения, что А-ФН обладает митогенной активностью по отношению к зернистым клеткам. Экспериментально показано, что подавление синтеза А-ФН в присутствии $TGF\beta$ в культуре зернистых клеток коровы снимает митогенный эффект, который совершенно не свойствен плазменному ФН [18].

Для еще одной изоформы — онкофетального ФН (оФН) — характерны следующие отличия: во-первых, она содержит ED-B-домен и, во-вторых, ее ИСКС-область O-гликозилирована (содержит O-гликан, локализованный на C-концевом гепарин-связывающем домене А-цепи). Данная изоформа идентифицируется в плаценте, амниотической жидкости, тканях плода и малигнизированных клетках. оФН в норме отсутствует в плазме крови взрослых и появляется только в фетальных тканях и новообразованиях [19]. Обнаружено, что оФН содержится в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом, но не в их плазме крови. Его экспрессия стимулируется $TGF\beta$ [20].

ФН амниотической жидкости (аФН) содержит три типа углеводов: N-гликаны сложного типа,

лактозаминогликаны и O-гликаны. На одну молекулу аФН приходится от двух до трех би-, три- и тетраантенных N-гликанов, причем отношение последних двух форм к биантенной изменяется [21]. Экспериментально установлено, что O-гликаны полностью сialiрированы у ФН плода и только частично — у ФН амниотической жидкости. ФН амниотической жидкости имеет значительно более низкую аффинность к гепарину и желатину, чем плазменный ФН. Более того, в период поздней гестации рассматриваемый ФН с меньшим сродством взаимодействует с этими двумя лигандами, чем при ранней гестации. Плазменный ФН плода с желатином связывается хуже плазменного ФН взрослых [22, 23]. Содержание лактозаминогликанов у плацентарного ФН почти в два раза выше, чем у плазменного ФН, что, вероятно, обеспечивает большую устойчивость к действию протеаз. Имеются сведения, что наличие большого количества полилактозаминных остатков у плацентарного ФН приводит к ослаблению его взаимодействия с коллагеном [24, 25]. В отличие от N-гликанов плазменного ФН взрослых, которые содержат только следы фукозы и являются полностью сialiрированными, N-гликаны амниотического ФН фукозилированы и только частично сialiрированы. Кроме того, они включают до 0,1 моль полилактозаминных остатков [22].

Выявлено, что углеводы влияют на чувстви-

тельность ФН к протеолитической деградации. Негликозилированный ФН, синтезирующийся обработанными туникамицином фибробластами цыпленка, деградировал при действии проназы, термолизина, трипсина и химотрипсина быстрее, чем гликозилированный. Более того, углеводы способны модулировать взаимодействие ФН с коллагеном и незначительно влиять на связывание с клеткой. Так, увеличение гликозилированности ФН вызывает уменьшение его авидности к коллагену. Олигосахаридный состав ФН изменяет его растворимость, чувствительность к протеазам и связывающую активность с другими молекулами ЭЦМ [1, 26—28].

Недавно изучен ФН из железисто-кистозного рака слюнных желез (ACC-FN). Эта изоформа имеет молекулярную массу 315 кДа, что обусловлено, с одной стороны, наличием доменов ED-A, ED-B и III CS, с другой, — дополнительной гликозилированностью N- и O-олигосахаридами. Количество N-гликанов у данного ФН такое же, как и у плазменного ФН, большая молекулярная масса объясняется наличием три- и тетраантенных углеводных структур. N-гликаны ACC-FN незначительно сиалированы, что не характерно для плазменного и плацентарного ФН [1].

Таким образом, различные формы ФН отличаются не только по аминокислотному, но и по углеводному составу, что свидетельствует о наличии гликоформ этого белка [29].

Роль ФН в процессах эмбриогенеза и дифференцировки тканей. Известно, что ФН играет важную роль в прикреплении клеток к субстрату, регулирует их передвижение, участвует в образовании цитоскелета, обуславливая форму клеток. ФН является хемоаттрактантом для фибробластов эндотелиоцитов и моноцитов, вызывает пролиферацию фибробластов. Наблюдение за развитием тканей показывает, что ФН накапливается преимущественно в тех областях, где осуществляется наиболее интенсивная миграция клеток [30].

При изучении преимплантационного развития эмбриона мыши выявлено, что ФН не обнаруживается на стадии морулы. С ранней по позднюю стадию морулы бластоцисты наблюдается увеличение экспрессии ФН в трофобласте, где он локализуется преимущественно в полярном и медиальном районах [31].

Предполагают, что он причастен к регуляции мезенхимально-эпителиальных взаимоотношений, способствует обеспечению правильной ориентации и адгезии клеток. Доказано, что в эмбриогенезе сердечно-сосудистой системы ФН индуцирует миграцию клеток и обеспечивает становление межклеточных

точных контактов. Значимость ФН в процессах эмбриогенеза определяется его способностью создавать оптимальные условия для миграции клеток. Установлено, что внеклеточный матрикс, по которому мигрируют развивающиеся клетки, насыщен ФН. Кроме того, в активно мигрирующих клетках ФН обнаружен вдоль всей клеточной поверхности, а также в цитоплазме [30].

ФН — обязательный компонент базальных мембран. В небольших количествах он появляется в базальных мембранах на ранних стадиях эмбриогенеза; по мере дифференцировки тканей его содержание постепенно возрастает. В местах контакта эпидермиса и мезенхимы наблюдаются специфические комплексы ФН с гликозаминогликанами. Установлена определенная динамика присутствия ФН в базальных мембранах кровеносных сосудов и окружающей соединительной ткани в процессе вторичного ангиогенеза. ФН способен связываться с коллагеном на стадии фибриллогенеза, выступая ингибитором роста коллагеновых волокон и таким образом регулируя плотность коллагенового каркаса [32].

В плаценте молекулы ФН определяются в тканях амниона, базальной мембране, хориальной пластинке, оболочке матки, фибриноиде плаценты, пупочном канатике. Показано, что участки тонких фибриллярных сетей фибриноида матриксного типа реагировали с клеточной и онкофетальной изоформами ФН. Эти молекулы, особенно онкофетальная изоформа, очевидно, играют определенную роль в дифференцировании трофобластических клеток из пролиферативного в инвазивный субтип. Выявлено, что эпителиальные клетки амниона секретируют клеточную и онкофетальную изоформы ФН, входящие в состав экстрацеллюлярного матрикса. Было также отмечено, что онкофетальный ФН, для которого характерен O-гликан на III CS-домене, обнаруживается в оболочке матки только тогда, когда имеет место инвазия клеток трофобласта. Присутствие изоформ ФН в участках контакта мать—плод, вероятно, способствует усилению адгезии трофобластов к материнским тканям, их миграции и выживанию [33—36].

Клиническая значимость фибронектина. Концентрация ФН в плазме крови здоровых людей не постоянна и зависит от пола и возраста, возможно, от массы тела, гормонального статуса, функции печени и других факторов. У мужчин уровень ФН в плазме крови выше, чем у женщин, и составляет в среднем около 250—300 мкг/мл. При старении организма уровень плазменного ФН постепенно повышается, находясь почти в линейной зависимости от возраста [37].

Предполагают, что ФН обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы и играет определенную роль в ее дисфункции. Повышение содержания ФН в сосудистой ткани выявлено при сосудистой патологии: на ранней стадии развития атеросклеротического поражения стенки сосудов и в свежих тромбах. У больных с обструкцией периферических артерий и заболеваниями вен отмечается низкая концентрация ФН в плазме. По имеющимся данным, у больных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) наблюдается снижение уровня ФН, обусловленное отложением ФН во внутрисосудистом тромбе [38].

Определение уровня ФН может иметь значение при заболеваниях органов дыхания. В случае болезни легких, сопровождающейся синдромом дыхательных расстройств, отмечен низкий уровень плазменного ФН. Существует мнение, что снижение содержания ФН способствует повышению роницеваемости легочных капилляров и ухудшает течение и прогноз заболевания. Выявлена значительная роль тканевого ФН в патогенезе фиброза легкого. Имеются данные, свидетельствующие об усилении синтеза ФН альвеолярными макрофагами и накоплении в базальной мембране альвеол при идиопатическом фиброзе легкого [39].

При заболеваниях печени определение ФН имеет дифференциальнодиагностическое и прогностическое значение. У больных острым и хроническим гепатитом уровень ФН в плазме повышен. А при циррозах печени в отсутствие асцита уровень ФН плазмы тоже увеличивается. В биопсийном материале печени ФН распределяется лишь в местах пролиферации соединительной ткани; на поверхности гепатоцитов он не обнаруживается. У больных с обширными метастазами в печени найдены пониженные величины концентрации ФН плазмы, а у больных с обструктивной желтухой вследствие карциномы поджелудочной железы — более высокие показатели ФН, чем у здоровых людей. Развитие хронической почечной недостаточности приводит к падению уровня ФН плазмы. Снижение содержания плазменного ФН может свидетельствовать о начинающемся кризе отторжения пересаженной почки [40].

Концентрация ФН в плазме крови больных ревматоидным артритом не отличается от нормы. Напротив, в синовиальной жидкости содержание ФН в два раза повышается [38].

Исследования, касающиеся содержания ФН у больных опухолевыми заболеваниями, имеют, как правило, два аспекта: определение содержания ФН в плазме и экспрессия этого белка на поверхности

трансформирующейся клетки. Есть сведения, что экспрессия ФН в опухолевой клетке существенно снижена, метастазирующие клетки теряют способность адсорбировать ФН на своей поверхности. Существует мнение, что продукты деградации ФН активно влияют на процессы трансформации клетки и могут служить опухолевыми маркерами [30]. Опухоли мезенхимной эпителиальной природы четко разделяются по химическому составу и структуре перицеллюлярного матрикса. Опухолевые клетки мезенхимной природы (фибросаркомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы) продуцируют интерстициальный проколлаген типа I, III и ФН в соответствии с гомологичной нормальной тканью; остеосаркома — проколлаген I, III и незначительное количество ФН. Меланома продуцирует только проколлаген V. ФН, по-видимому, участвует в ранних стадиях метастазирования, создавая строму для миграции опухолевых клеток [40].

Большой интерес представляют исследования ФН при поздних токсикозах беременных. В патогенезе позднего токсикоза ведущая роль принадлежит сосудистым нарушениям, сопровождающимся волемическими расстройствами, ДВС крови, что обуславливает и основные клинические проявления (гипертония, протеинурия, отеки). Выявлено, что содержание ФН в плазме крови у беременных с поздним токсикозом значительно превышает его концентрацию в плазме здоровых беременных. Установлено, что уровень ФН тесно коррелирует со степенью тяжести позднего токсикоза, достигая при тяжелых формах 1000 мкг/мл и более, а через 6 месяцев после родов он соответствует исходному уровню [37]. Имеются сведения о заметном увеличении содержания ФН уже на самых ранних стадиях возникновения позднего токсикоза и даже на доклиническом уровне.

Относительно недавно разработана тест-система по определению фетального ФН в цервиковагинальном секрете для диагностирования развития преждевременных родов или угрозы разрыва плодовых оболочек. Она позволяет с большой точностью детектировать возникновение патологии как у симптоматических, так и у асимптоматических беременных [41, 42].

Предполагают, что преждевременным родам предшествует активация клеток шейки матки, оболочки матки и амниохориальных клеток через локальные медиаторы стрессов, инфекций и кровоизлияний. Ответом на эти медиаторы может быть продукция децидуального прогестерона, приводящая к инициации сокращений матки и/или высвобождению протеаз, которые вызывают деградацию экстрацеллюлярного матрикса шейки и разрушение

хориально-децидуальной границы с разделением и разрывом мембран. Поэтому определение цервикальных, децидуальных и хориональных белков ЭЦМ или протеаз, участвующих в деградации матрикса имеет значение в определении риска преждевременных родов. оФН — компонент ЭЦМ на границе раздела оболочки матки и хориона. При активации протеаз и деградации ЭЦМ наблюдается высвобождение оФН в цервикагинальный секрет. Так как его углеводная часть отличается от таковой у плазменного ФН, предлагают использовать лектин *Maackia amurensis* или же FDC-6 антитела для его определения [3, 28].

Таким образом, исследование структуры ФН и его биологической активности имеет немаловажное практическое значение при диагностике и прогнозировании течения патологических процессов, в которых непосредственно участвует данный гликопротеин.

N. V. Lutay, A. Z. Brazaluk, A. B. Peleshenco, A. I. Shevtsova

General organization of fibronectins and their role in norm and pathology

Summary

The data on structure and functions of fibronectins and their diagnostic significance in clinics are reviewed. Fibronectin is a high molecular glycoprotein present in the extracellular matrix and in various body fluids including plasma. Fibronectin exists in a number of isoforms composed of repeating subunits which create functional domains involved in binding different ligands of blood and extracellular matrix. Fibronectin is implicated in a variety of biological processes such as cell migration, differentiation, hemostasis, opsonization, wound healing, oncogenic transformation. Alterations in the fibronectin level in biological fluids and changes in its expression in tissues can be used in diagnostics of various pathological conditions.

Н. В. Лутай, О. З. Бразалук, Г. Б. Пелешенко, А. І. Шевцова

Загальна організація фібронектинів і їхня роль у нормі та при патології

Резюме

Зроблено огляд даних щодо структури, функцій і клініко-діагностичної значущості фібронектинів (ФН). ФН — це високомолекулярний глікопротеїн, присутній в екстрацелюлярному матриксі та в різних рідинах тіла, у тому числі в плазмі. Існує декілька ізоформ ФН, утворених повторюваними субодинацями, які складають функціональні домени, що зв'язують різні ліганди крові та екстрацелюлярного матриксу. ФН бере участь у різноманітних біологічних процесах, таких як клітинна міграція, диференціювання, гемостаз, опсонізація, загоєння ран, онкогенна трансформація. Зміна рівня концентрації ФН у біологічних рідинах та його експресії у тканинах може бути інформативним показником у діагностиці різноманітних патологічних станів.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Toyoshima K., Kimura S., Cheng J., Oda Y., Mori K. J., Saku T. High-molecular-weight fibronectin synthesized by adenoid

- cystic carcinoma cells of salivary gland origin // Jap. J. Cancer Res.—1999.—90.—P. 308—319.
2. Pankov R., Yamada K. M. Fibronectin at a glance // J. Cell Sci.—2002.—115.—P. 3861—3863.
3. Hampel D. J., Kottgen B., Dudenhausen J. W., Kottgen E. Fetal fibronectin as a marker for an imminent (preterm) delivery. A new technique using the glycoprotein lectin immunosorbent assay // J. Immunol. Meth.—1999.—224.—P. 31—42.
4. Yamada K. M. Fibronectin and other cell interactive glycoproteins.—New York: Plenum press, 1991.—P. 113.
5. Santas A. J., Peterson J. A., Halbleib J. L., Craig S. E., Humphries M. J., Pesciotta D. M. Alternative splicing of the IIICS domain in fibronectin governs the role of the heparin II domain in fibrillogenesis and cell spreading // J. Biol. Chem.—2002.—277, N 16.—P. 13650—13658.
6. Albrecht M., Renneberg H., Wennemuth G., Moschler O., Janssen G., Aumuller G., Konrad L. Fibronectin in human prostatic cells *in vivo* and *in vitro*: expression, distribution, and pathological significance // Histochem. Cell Biol.—1999.—112.—P. 51—61.
7. Magnusson M. K., Mosher D. F. Fibronectin: structure, assembly, and cardiovascular implications // Arterioscler. Throm.—1998.—18.—P. 1363—1370.
8. Manabe R., Oh-e N., Maeda T., Fukuda T., Sekiguchi K. Modulation of cell-adhesive activity of fibronectin by the alternative spliced ED-A segment // J. Cell Biol.—1997.—139, N 1.—P. 295—307.
9. Ingham K. C., Shelesa B. A., Novokhatny V. V. Influence of carbohydrate on structure, stability, and function of gelatin-binding fragments of fibronectin // Arch. Biochem. and Biophys.—1995.—316, N 1.—P. 235—240.
10. Beumer S., Heijnen-Snyder G. J., Ijseldijk M. J. W., Groot P. G., Sixma J. J. Fibronectin in an extracellular matrix of cultured endothelial cells supports platelet adhesion via its ninth type III repeat // Arterioscler. Throm.—2000.—20.—P. 16—25.
11. Aota S., Nagai T., Yamada K. M. Characterization of regions of fibronectin besides the arginine-glycine-aspartic acid sequence required for adhesive function of the cell-binding domain using site-directed mutagenesis // J. Biol. Chem.—1991.—266, N 24.—P. 15938—15943.
12. Lyon M., Rushton G., Askari J. A., Humphries M. J., Gallagher J. T. Elucidation of the structural features of heparan sulfate important for interaction with the Hep-2 domain of fibronectin // J. Biol. Chem.—2000.—275, N 7.—P. 4599—4606.
13. Yamada K. M., Kennedy D. W., Kimata K., Pratt R. M. Characterization of fibronectin interactions with glycosaminoglycans and identification of active proteolytic fragments // J. Biol. Chem.—1980.—255, N 13.—P. 6055—6063.
14. Bultmann H., Santas A. J., Pesciotta D. M. Fibronectin fibrillogenesis involves the heparin II binding domain of fibronectin // J. Biol. Chem.—1998.—273, N 5.—P. 2601—2609.
15. Burton-Wurster N., Gendelman R., Chen H., Gu D., Tetreault J. W., Lust G., Schwarzbauer J. E., Macleod J. N. The cartilage-specific (V+C) fibronectin isoform exists primarily in homodimeric and monomeric configurations // Biochem. J.—1999.—341.—P. 555—561.
16. Fattorusso R., Pellecchia M., Viti F., Neri P., Neri D., Wuthrich K. NMR structure of the human oncofetal ED-B domain, a specific marker for angiogenesis // Structure.—1999.—7.—P. 381—390.
17. Marty C., Odermatt B., Schott H., Neri D., Ballmer-Hofer K., Klemenz R., Schwender R. A. Cytotoxic targeting of F9

- tetracarcinoma tumors with anti-ED-B fibronectin scFv antibody modified liposomes // *Brit. J. Cancer.*—2002.—87.—P. 106—112.
18. *Colman-Lerner A., Fischman M. L., Lanuza G. M., Bissell D. M., Kornblihtt A. R., Baranao J. L.* Evidence for a role of the alternatively spliced ED-1 sequence of fibronectin during ovarian follicular development // *Endocrinology.*—1999.—140, N 6.—P. 2541—2548.
 19. *Kratz E., Kiysek A., Prastowska I.* Oncofetal fibronectin // *Adv. Clin. and Exp. Med.*—2002.—9, N 4.—P. 377—382.
 20. *Kosmehl H., Berndt A., Katenkamp D.* Molecular variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects // *Virchows Arch.*—1996.—429, N 6.—P. 311—322.
 21. *Sato S., Hughes R. C.* Binding specificity of a baby hamster kidney lectin for H type I and II chains, polylectosamine glycans, and appropriately glycosylated forms of laminin and fibronectin // *J. Biol. Chem.*—1992.—267, N 10.—P. 6983—6990.
 22. *Kottgen E., Hell B., Muller C., Kainer F., Tauber R.* Developmental changes in the glycosylation and binding properties of human fibronectins. Characterization of glycan structure and ligand binding of human fibronectins from adult plasma, cord blood and amniotic fluid // *Biol. Chem. Hoppe Seyler.*—1989.—370.—P. 1285—1294.
 23. *Zhu B. C., Laine R. A.* Developmental study of human fetal placental fibronectin: alterations in carbohydrates of tissue fibronectin during gestation // *Arch. Biochem. and Biophys.*—1987.—252, N 1.—P. 1—6.
 24. *Zhu B. C., Fisher S. F., Pande H., Calaycal J., Shively J. E., Laine R. A.* Human placental (fetal) fibronectin: increased glycosylation and higher protease resistance than plasma fibronectin. Presence of polylectosamine glycopeptides and properties of a 44-kilodalton chymotryptic collagen-binding domain: difference from human plasma fibronectin // *J. Biol. Chem.*—1984.—259, N 6.—P. 3962—3970.
 25. *Zhu B. C., Laine R. A.* Polylectosamine glycosylation on human fetal placental fibronectin weakens the binding affinity of fibronectin to gelatin // *J. Biol. Chem.*—1985.—260, N 7.—P. 4041—4045.
 26. *Olden K., Pratt R. M., Yamada K. M.* Role of carbohydrate in biological function of the adhesive glycoprotein fibronectin // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1979.—76, N 7.—P. 3343—3347.
 27. *Jones G. E., Arumugham R. G., Tanzer M. L.* Fibronectin glycosylation modulates fibroblast adhesion and spreading. // *J. Cell Biol.*—1986.—103.—P. 1663—1670.
 28. *Fukuda M., Levery S. B., Hakomori S.* Carbohydrate structure of hamster plasma fibronectin // *J. Biol. Chem.*—1982.—257.—P. 6856—6860.
 29. *Paul J. I., Hynes R. O.* Multiple fibronectin subunits and their post-translational modifications // *J. Biol. Chem.*—1984.—259, N 21.—P. 13477—13487.
 30. *Романенко А. М., Дранник Г. Н., Ена Я. М.* Фибронектин, его роль в процессах тканевой дифференцировки, регенерации и опухолевой трансформации // *Эксперим. онкология.*—1987.—9, № 4.—С. 8—13.
 31. *Morin N., Sullivan R.* Expression of fibronectin and a fibronectin-binding molecule during preimplantation development in the mouse // *Hum. Reprod.*—1994.—9.—P. 894—901.
 32. *George E. L., Georges-Labouesse E. N., Patel-King R. S., Rayburn H., Hynes R. O.* Defects in mesoderm, neural tube and vascular development in mouse embryos lacking fibronectin // *Development.*—1993.—119, N 4.—P. 1079—1091.
 33. *Demir A. Y.* Fibronectin isoforms in the extracellular matrices of human term placenta // *Early Pregnancy.*—2003.—6.—P. 214—234.
 34. *Demir A. Y.* Distribution of different fibronectin isoforms in the extracellular matrices of human term placenta // *Turk. J. Med. Sci.*—2002.—32.—P. 445—456.
 35. *Matsuura H., Greene T., Hakomori S.* An alpha-N-acetylgalactosaminylation at the threonine residue of a defined peptide sequence creates the oncofetal peptide epitope in human fibronectin // *J. Biol. Chem.*—1989.—264, N 18.—P. 10472—10476.
 36. *Huppertz B., Kertschanska S., Frank H., Gaus G., Funayama H., Kaufmann P.* Extracellular matrix components of the placental extravillous trophoblast: immunocytochemistry and ultrastructural distribution // *Histochem. Cell Biol.*—1996.—106, N 3.—P. 291—301.
 37. *Сибко Т. В., Алиев В. А.* Фибронектин и беременность // *Клиническая медицина.*—1991.—№ 2.—С. 46—49.
 38. *Дранник Г. Н., Романенко А. М., Ена Я. М.* Биологические свойства и клиническое значение плазменного фибронектина // *Врачебное дело.*—1988.—№ 3.—С. 102—106.
 39. *Яглов В. В., Лоццлов Ю. А., Бабок А. А.* Роль фибронектина в развитии фиброзов // *Вестн. АМН СССР.*—1991.—№ 2.—С. 50—52.
 40. *Ена Я. М., Коноплева Л. Ф., Чаяло А. А., Сушко Е. А., Шехтер И. Е.* Клиническая ценность определения фибронектина при внутренних болезнях // *Клиническая медицина.*—1991.—№ 2.—С. 24—30.
 41. *Honest H., Bachmann L. M., Gupta J. K., Kleijnen J., Khan K. S.* Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review // *Brit. Med. J.*—2002.—325.—P. 301—304.
 42. *Colombo D. F.* Predicting spontaneous preterm birth // *Brit. Med. J.*—2002.—325.—P. 289—290.
 43. *Kaczmarek J., Castellani P., Nicolo G., Spina B., Allemanni G., Zardi L.* Distribution of oncofetal fibronectin isoforms in normal, hyperplastic and neoplastic human breast tissues // *Int. J. Cancer.*—1994.—59, N 1.—P. 11—16.
 44. *Carsons S., Clausen H., Wolf J.* Expression of a developmentally regulated epitope on fibronectins from the synovial fluid of patients with rheumatic disease // *J. Rheumatol.*—1994.—21, N 10.—P. 1888—1891.

УДК 577.112.85:616-006
Надійшла до редакції 14.07.03