

调控纤连蛋白表达的信号通路

李亚楠 李京宝 商 澎 蹇爱荣*

(西北工业大学生命学院, 空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室, 特殊环境生物物理学研究所, 西安 710072)

摘要 纤连蛋白(fibronectin, Fn)作为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中重要的黏附分子之一, 通过与细胞膜上的整合素受体结合, 在调节细胞黏附、迁移、增殖等过程中发挥着重要作用。Fn的异常表达与伤口愈合、肿瘤转移、组织器官纤维化等密切相关。Fn的表达受到复杂的细胞信号通路网络调控, 其中包括MAPK、TGF- β 1/Smad、PKC、JAK/STAT及JNK/NF- κ B/NADPH/ROS等。该文对调控Fn表达的信号通路及分子作一综述, 旨在全面了解Fn参与机体对环境变化的适应机制及与Fn表达异常相关疾病的分子机理。

关键词 纤连蛋白; 信号通路; 调控因子

The Signal Pathways Involved in Regulating the Expression of Fibronectin

Li Yanan, Li Jingbao, Shang Peng, Qian Airong*

(Key Laboratory for Space Biosciences & Biotechnology, School of Life Sciences, Institute of Special Environmental Biophysics, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract Fibronectin (Fn), as one of the most important adhesion molecules of extracellular matrix (ECM), regulates a series of cellular processes, including adhesion, migration and proliferation, by binding to the integrin receptor on the cell membrane. The abnormal expression of Fn is closely related to wound healing, tumor metastasis, tissue and organ fibrosis. Many signaling pathways can regulate Fn expression, such as MAPK, TGF- β 1/Smad, PKC, JAK/STAT and JNK/NF- κ B/NADPH/ROS. Here, we review several signal pathways of regulating Fn expression, which will be helpful to comprehensively understand the mechanism of Fn's involvement in the organism's adaptation to diverse environments and related diseases.

Key words fibronectin; signaling pathway; regulation factors

1 引言

纤连蛋白(fibronectin, Fn)是一种细胞外基质中的高分子量糖蛋白, 主要以三种形式存在, 即由肝细胞或内皮细胞生成的血浆Fn, 由成纤维细胞、早期间充质细胞分泌合成的细胞Fn, 以及胎盘、羊膜组织中的胎儿Fn^[1]。

Fn由两个亚基通过C末端的二硫键交联形成,

每个亚基的分子量为220~250 kDa, 整个分子呈V型。Fn的每个亚基有数个结构域, 它们由三种重复的模块(modular structures)组成, 其中包括: 12个FnI型重复位点(FnI), 2个FnII型重复位点(FnII), 15-17个FnIII型重复位点(FnIII), 还有2个选择性剪接位点(EIIIA和EIIIB)以及1个可变区(V)。以上各种模块组成了Fn纤连蛋白的功能性结构域, 其中包

收稿日期: 2012-07-30 接受日期: 2012-10-15

国家自然科学基金(批准号: 31100667)、陕西省自然科学基金(批准号: 2011JQ4002)和西北工业大学基础研究基金(批准号: NPU-FFR-JC201162)资助的课题

*通讯作者。Tel: 029-88491671, E-mail: qianair@nwpu.edu.cn

Received: July 30, 2012 Accepted: October 15, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31100667), the Natural Science Basic Research Plan in Shaanxi Province (Grant No.2011JQ4002) and the Northwestern Polytechnical University (NPU) Foundation for Fundamental Research (Grant No.NPU-FFR-JC201162)

*Corresponding author. Tel: +86-29-88491671, E-mail: qianair@nwpu.edu.cn

括: N末端的70 kDa结构域(FnI1-9), 120 kDa的中心结合结构域(central binding domain, CBD; FnIII1-12), 以及肝素结合结构域(heparin-binding domain, HepII; FnIII12-14)^[1-2]。2个FnIII通过可变剪接生成ED(extradomain)A与B(血浆Fn没有EDA和EDB, 但细胞Fn含有数量可变的EDA或EDB)。在血浆Fn的二聚体中, 只有一个亚基包含可变区V, 而绝大多数的细胞Fn都含有可变区V。Fn通过FnIII10上的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(Arg-Gly-Asp, RGD)识别整合素异二聚体并与其结合, 进而影响细胞黏附、迁移等。Fn分子也具有其他黏附位点, 分别与胶原、纤维蛋白、肝素等结合, 共同决定了细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的稳定性^[3]。

基于其结构的复杂性与特殊性, Fn在多种生理、病理过程中承担着重要的作用。Fn参与调节软骨细胞分化^[4], 促进成骨细胞基质矿化与成熟^[5]; Fn的含量与肿瘤转移密切相关, 其含量的减少意味着肿瘤恶性程度增高^[6]; 糖尿病肾病的发病也与细胞Fn、血浆Fn的异常增多有关^[7]; Fn还可促进组织器官纤维化, 肺纤维化患者的肺泡灌洗液中Fn的含量增高, 同时肺泡巨噬细胞和间质成纤维细胞的Fn表达量也显著上升^[8]。Fn含量的升高也促进了伤口愈合, 在炎症反应、伤口净化、肉芽组织生长、上皮覆盖等过程中, Fn均有参与^[9]。总之, Fn在细胞、组织、器官等多个层面, 对调节生物个体的生理、病理状态体现了重要作用, 因此研究参与调节Fn表达变化的信号通路也显得尤为必要。本文对调控Fn表达变化的信号通路及分子作一综述, 旨在为临床诊断、治疗与Fn表达异常的疾病奠定理论基础与依据。

2 参与调节Fn表达的信号通路

2.1 MAPK信号通路对Fn的调节作用

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 参与调控细胞迁移、增殖、分化、凋亡、周期等。MAPK家族包括: 细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)以及p38 MAPK。其中, ERK信号通路被认为是经典的MAPK细胞信号转导途径^[10]。B-Raf是Ras信号通路下游的调控因子, 属于Raf家族的丝氨酸/苏氨酸激酶。Raf蛋白被激活

后, 引起包括MAPK/ERK激酶(MAPK/ERK kinase, MEK)、MAPK、ERK1、ERK2在内的信号级联反应, 最终通过激活核心转录因子来调控细胞的生长、分化等^[11]。

许多细胞通过自分泌的方式生成肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), 调控细胞分裂。现已发现部分肿瘤细胞也可产生HGF, 通过MAPK信号通路调控Fn的表达。如: 黑色素瘤细胞生成的HGF, 激活了Raf蛋白, 进而依次活化MEK与ERK, 最终刺激核转录因子Egr1(early growth response protein 1)与Fn的启动子区域结合, 引起Fn表达升高^[12-14]。相似的结果在犬肾细胞MDCK与肝脏星形细胞(hepatic stellate cells, HSCs)中也可得到^[14-16]。

2.2 TGF- β 1/Smad信号通路对Fn的调节作用

转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)能够刺激基质蛋白合成和抑制基质降解, 是一种强力的致纤维化因子^[17]。TGF- β 1可以刺激细胞合成并分泌细胞外基质组分, 如Fn、胶原等, 并且还可以改变基质降解酶成分的活性, 直接加剧ECM的沉积^[18]。TGF- β 1在信号转导过程中能与受体I、II复合物结合, 引起信号转导因子Smad 2(contraction of Sma and Mad 2)、Smad 3的磷酸化, 进而与伴同的Smad 4一起进入细胞核, 结合DNA或其它转录因子调节一些基因的表达(如Fn等基因的大量激活以及基质金属蛋白酶等基因的表达抑制^[19]), 从而调控细胞增殖、炎症反应以及致纤维化作用^[20]。Smad 6、Smad 7是TGF- β 1受体I的拮抗蛋白, 阻止TGF- β 1对Smad 2、Smad 3的磷酸化, 可以调节TGF- β 1对靶基因的作用^[21]。

TGF- β 1以浓度和时间依赖的方式诱导Smad 2的磷酸化和向核内定位, 并且Fn的表达和 α -平滑肌肌动蛋白均有不同程度的升高。将Smad 7基因转入小管上皮细胞内后, Smad 2的激活便受到抑制, 同时Fn的生成以及 α -平滑肌肌动蛋白的聚集也显著减少^[22]。但是TGF- β 1的致纤维化效应主要由Smad 3介导, 缺乏Smad 3的成纤维细胞不被TGF- β 1所诱导, 也不能分泌TGF- β 1, Fn的表达也受到抑制, 这种现象在缺乏Smad 2的细胞中不会发生^[23]。

2.3 PKC信号通路对Fn的调节作用

蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)是一种钙/磷依赖的丝氨酸或苏氨酸激酶。有研究者认为, PKC信号通路的抑制剂可以减少TGF- β 1诱导的Fn的表

达,提示PKC信号通路参与到这一过程中^[24]。在表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)作用下,PKC信号通路也可直接参与诱导Fn mRNA的转录以及蛋白质的翻译过程^[25]。此外,在研究乙醛诱导HSCs胶原及Fn基因表达的相关信号通路的作用时发现,PKC信号通路直接调控Fn的转录过程中^[26]。

醛糖还原酶基因可能是TGF- β 1在大鼠系膜细胞中的相关反应性基因^[21]。Huang等^[24]推测,PKC和醛糖还原酶都参与了TGF- β 1诱导的Fn的表达过程,主要机制是TGF- β 1作用于系膜细胞后,导致醛糖还原酶的活性增高,从而引起PKC的活性增加,引起Fn的表达升高。同时,PKC活性的增加又会对醛糖还原酶的活性起到正向调控作用,进一步提高醛糖还原酶的活性。

值得一提的是,葡萄糖诱导Fn表达的过程中,MAPK信号通路与PKC信号通路均有参与,且相互调节(crosstalk)。细胞在高浓度葡萄糖环境中,PKC信号通路被激活,诱导细胞产生内皮素endothelin-1(ET-1),使得MAPK信号级联反应被活化,在核转录因子NF- κ B(nuclear factor-kappa B)、AP-1(activator protein-1)的作用下,Fn的表达上调^[16]。从上述结果可以注意到,虽然MAPK信号通路参与调控Fn的表达,但在不同的诱导条件下,涉及其中的核转录因子也不相同。

2.4 JAK信号通路对Fn的调节作用

JAK-STAT信号通路是一条由细胞因子刺激的信号转导通路,参与到细胞增殖、分化、凋亡及免疫调节等许多生物学过程中。酪氨酸激酶JAK(janus kinase, JAK)是一类非跨膜型的酪氨酸激酶, JAK蛋白家族共包括4个成员: JAK1、JAK2、JAK3以及Tyk2。信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)在信号转导和转录激活中发挥了关键作用。目前已发现,STAT家族有6个成员,即STAT1-STAT6。研究证实,在高糖条件下肾小球系膜细胞(glomerular mesangial cell, GMC)的JAK2的酪氨酸残基发生磷酸化,伴随这一过程的是STAT1和STAT3的酪氨酸/丝氨酸残基磷酸化,从而在TGF- β 1调控Fn的表达过程中共同发挥作用,提高Fn的表达水平^[27]。

有学者在尼古丁诱导Fn表达,进而刺激肺癌细胞生长的研究中指出,尼古丁通过与烟碱乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 结合,进而引起磷脂酰肌醇-3-激酶(phos-

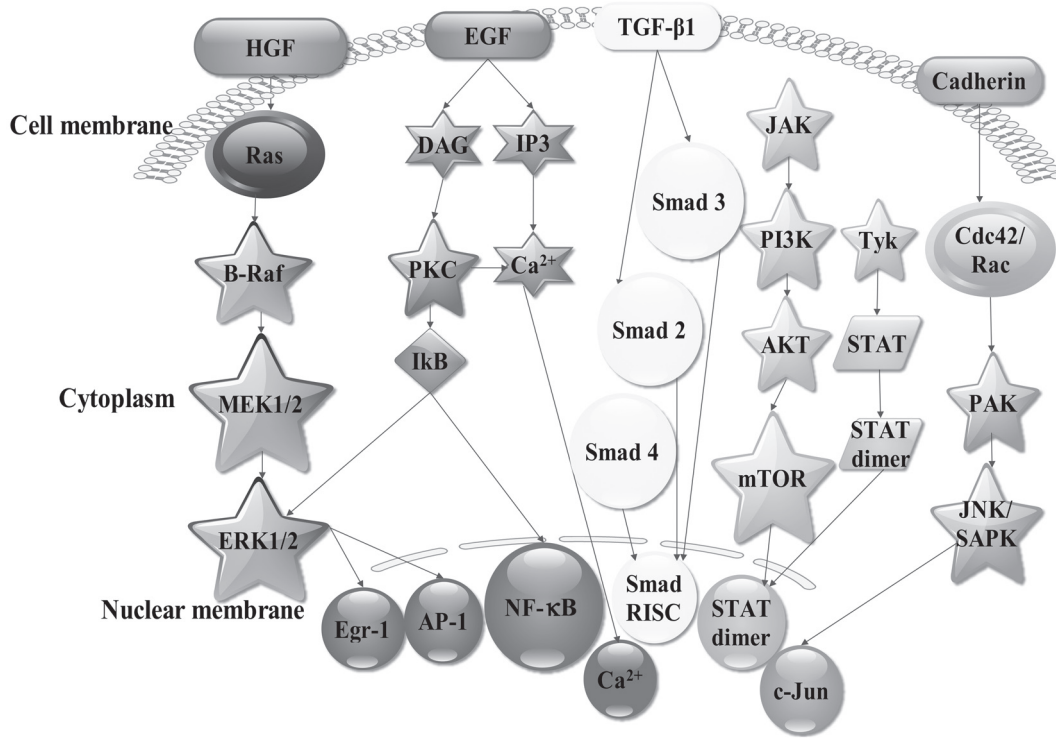
phatidy-linositol-3-kinase, PI3K)和ERK磷酸化激活,PI3K随后使得AKT磷酸化,磷酸化的AKT使哺乳动物雷帕霉素靶蛋白mTOR(mammalian target of rapamycin)磷酸化,最终磷酸化的ERK与mTOR上调了Fn的表达^[28]。由此看到, JAK的下游信号通路——PI3K信号通路一方面参与了调控STAT的入核过程,继而调控Fn的表达,另一方面也参与到尼古丁诱导Fn表达的过程中。

2.5 JNK/NF- κ B/NADPH/ROS信号通路对Fn的调节作用

需氧细胞在代谢过程中产生一系列活性氧(reactive oxygen species, ROS),包括: $O_2^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 及 HO_2^{\cdot} 、 $\cdot OH$ 等,可激活PKC、MAPK以及转录因子NF- κ B,影响细胞外基质蛋白基因的表达^[29]。NADPH氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase)是ROS产物的主要来源。正常情况下, NADPH氧化酶的Nox和p22^{phox}亚基分布在细胞膜上, p47^{phox}、p67^{phox}、p40^{phox}亚基组成复合体存在于细胞质中。细胞一旦被激活,复合体就迁移到细胞膜上与Nox和p22^{phox}亚基结合^[30]。硬皮病的重要特征之一就是包括Fn、胶原在内的ECM蛋白过度沉积,伴随这一特征而来的就是ROS的增高^[31]。从绿茶中提取的天然抗氧化剂EGCG(epigallo-catechin-3-gallate)可抑制ROS的生成。同时指出,EGCG可以减少Fn的合成,以及直接抑制ERK1/2、JNK、NF- κ B的表达^[32]。由此,我们推测,ROS促进Fn合成的主要途径是ROS激活了ERK、JNK等信号分子,从而通过某些核内转录因子上调了Fn的表达。

前文已提到,葡萄糖诱导细胞表达Fn是通过PKC与MAPK两条信号通路共同作用完成的;同时研究发现,高浓度葡萄糖环境诱导了NADPH氧化酶p22^{phox}和p47^{phox}亚基的表达,促进NADPH氧化酶的胞质亚基向细胞膜转移,从而激活了NADPH氧化酶,诱导细胞产生ROS,促进Fn的表达^[33]。可以看到,在葡萄糖诱导Fn表达的过程中,虽然不同信号通路作用机制并不同,但都起到重要作用,共同促进Fn的含量升高。

也有研究者提出,在胰腺癌细胞中,Fn通过激活NADPH氧化酶刺激了ROS的合成,如果使用NADPH氧化酶的抑制剂减少ROS的合成,就会刺激胰腺癌细胞的凋亡。进而推测NADPH氧化酶通过ECM蛋白保护肿瘤细胞逃避凋亡^[34]。但是Fn是通过何种方式或信号通路对NADPH进行逆向调节作用,



图中椭圆形代表GTP结合蛋白,五角星代表激酶,六角形代表第二信使,圆形代表转录因子,平行四边形代表磷酸酶,菱形代表抑制因子。
Oval represents GTP binding protein, pentagram represents kinase, hexagram represents the second messenger, roundness represents transcription factor, parallelogram represents phosphatase, rhombus represents inhibiting factor.

图1 调控Fn表达的信号通路

Fig.1 The signal pathways involved in regulating the expression of fibronectin

到目前为止未见报道。现将调控Fn表达的信号通路总结如下(图1)。

3 展望

由于Fn在许多生理病理过程中都发挥重要作用,所以调节Fn变化的因素也多种多样。关于细胞信号通路对于Fn调控的研究逐渐明朗,但是在某些物理环境的刺激下Fn的表达也会受到显著影响,人成骨样细胞MG-63在抗磁悬浮模拟失重(0 g)环境下培养24 h后,Fn的mRNA含量显著增高^[35]。同时,在随机指向仪(random position machine, RPM)和抗磁悬浮培养条件下,可溶性Fn含量升高,且在超重条件下降低^[36]。在4天的太空飞行后,大鼠成骨细胞Fn的表达略微上调^[37];甲状腺乳头状癌细胞在随机回转过程中Fn的表达提高^[38]。这些结果均表明,失重环境可以调控Fn的表达,但涉及其中的信号转导通路到目前为止仍未明确,还需要进一步研究。

已有文献提示我们,Fn的表达变化可能与细胞

对(微)环境的适应性调节密切相关,若明确了在某种生理/病理状态下参与调节Fn变化的细胞信号通路,就可针对该通路,用特异性的抑制剂或激活剂调控Fn的表达变化,从而避免病理性损害的发生。例如,由血管紧张素II引起的Fn表达量上调可被他汀类药物作用于相关信号通路而抑制。体外实验证实,他汀类药物可抑制肾小管上皮细胞、系膜细胞、肾间质成纤维细胞增生^[39],抑制TGF-β mRNA的表达,抑制MAPK信号旁路的激活及NF-κB mRNA的表达,结果导致包括Fn在内的ECM合成减少,降解增加^[39-40],所以他汀类药物已广泛用于治疗由Fn异常表达引起的肾脏纤维化疾病。

对调控Fn表达信号通路的深入研究,将有助于进一步阐明Fn参与机体对环境变化的适应机制及与Fn表达异常相关疾病的分子机理,为维持人体的正常生理功能,促进健康提供理论依据。

参考文献 (References)

- 1 Singh P, Carraher C, Schwarzbauer JE. Assembly of fibronectin

- extracellular matrix. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 397-419.
- 2 To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: Distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 21.
 - 3 Ohashi T, Erickson HP. Fibronectin aggregation and assembly the unfolding of the second fibronectin typeIII domain. *J Biol Chem* 2011; 286(45): 39188-99.
 - 4 Oh JH, Kim HJ, Kim TI, Baek JH, Ryoo HM, Woo KM. The effects of the modulation of the fibronectin-binding capacity of fibrin by thrombin on osteoblast differentiation. *Biomaterials* 2012; 33(16): 4089-99.
 - 5 Brunner M, Millon-Frémillon A, Chevalier G, Nakchbandi IA, Mosher D, Block MR, *et al.* Osteoblast mineralization requires $\beta 1$ integrin/ICAP-1-dependent fibronectin eposition. *J Cell Biol* 2011; 194(2): 307-22.
 - 6 Sood AK, Coffin JE, Schneider GB, Fletcher MS, DeYoung BR, Gruman LM, *et al.* Biological significance of focal adhesion kinase in ovarian cancer: Role in migration and invasion. *Am J Pathol* 2004; 165(4): 1087-95.
 - 7 Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF- $\beta 1$ as the major mediator. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1 Suppl 1): S55-7.
 - 8 Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: Pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol* 2009; 2(2): 103-21.
 - 9 Bielefeld KA, Amini-Nik S, Whetstone H, Poon R, Youn A, Wang J, *et al.* Fibronectin and β -catenin act in a regulatory loop in dermal fibroblasts to modulate cutaneous healing. *J Biol Chem* 2011; 286(31): 27687-97.
 - 10 Shin SY, Rath O, Choo SM, Fee F, McFerran B, Kolch W, *et al.* Positive- and negative-feedback regulations coordinate the dynamic behavior of the Ras-Raf-MEK-ERK signal transduction pathway. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 3): 425-35.
 - 11 Steelman LS, Franklin RA, Abrams SL, Chappell W, Kempf CR, Bäsecke J, *et al.* Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy. *Leukemia* 2011; 25(7): 1080-94.
 - 12 Gaggioli C, Robert G, Bertolotto C, Baillet O, Abbe P, Spadafora A, *et al.* Tumor-derived fibronectin is involved in melanoma cell invasion and regulated by V600E B-Raf signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2006; 127(2): 400-10.
 - 13 Moriya K, Sakai K, Yan MH, Sakai T. Fibronectin is essential for survival but is dispensable for proliferation of hepatocytes in acute liver injury in mice. *Hepatology* 2012; 56(1): 311-21.
 - 14 Liu Z, Greco AJ, Hellman NE, Spector J, Robinson J, Tang OT, *et al.* Intracellular signaling via ERK/MAPK completes the pathway for tubulogenic fibronectin in MDCK cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353(3): 793-8.
 - 15 Zhang XL, Liu JM, Yang CC, Zheng YL, Liu L, Wang ZK, *et al.* Dynamic expression of extracellular signal-regulated kinase in rat liver tissue during hepatic fibrogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(39): 6376-81.
 - 16 Khan ZA, Chakrabarti S. Glucose-induced cellular signaling in diabetic retinopathy. In: Tombran-Tink J, Barnstable CJ, Gardner TW, eds. *Visual Dysfunction in Diabetes: the Science of Patient Impairment and Health Care*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012, 211-32.
 - 17 Ma FY, Tesch GH, Ozols E, Xie M, Schneider MD, Nikolic-paterson DJ. TGF- $\beta 1$ -activated kinase-1 regulates inflammation and fibrosis in the obstructed kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(6): F1410-21.
 - 18 Zhang Y, Huang P, Jiang T, Zhao J, Zhang N. Role of aldose reductase in TGF- $\beta 1$ -induced fibronectin synthesis in human mesangial cells. *Mol Biol Rep* 2010; 37(6): 2735-42.
 - 19 Ding WX, Ni HM, Chen X, Yu J, Zhang L, Yin XM. A coordinated action of Bax, PUMA and p53 promotes MG132-induced mitochondria activation and apoptosis in colon cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(3): 1062-9.
 - 20 Ka SM, Yeh YC, Huang XR, Chao TK, Hung YJ, Yu CP, *et al.* Kidney-targeting Smad7 gene transfer inhibits renal TGF- β /MAD homologue (SMAD) and nuclear factor κB (NF- κB) signalling pathways, and improves diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia* 2012; 55(2): 509-19.
 - 21 Kolosova I, Nethery D, Kern JA. Role of Smad2/3 and p38 MAP kinase in TGF- $\beta 1$ -induced epithelial-mesenchymal transition of pulmonary epithelial cells. *J Cell Physiol* 2011; 226(5): 1248-54.
 - 22 Lan HY. Tubular epithelial-myofibroblast transdiferentiation mechanisms in proximal tubule cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(1): 25-9.
 - 23 Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor- β and Smad signaling in kidney diseases. *Nephrology* 2005; 10(1): 48-56.
 - 24 Huang P, Zhang Y, Jiang T, Zeng W, Zhang N. Aldose reductase is a potent regulator of TGF- $\beta 1$ induced expression of fibronectin in human mesangial cells. *Mol Biol Rep* 2010; 37(7): 3097-103.
 - 25 Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K, *et al.* Epidermal growth factor induces fibronectin expression in human dermal fibroblasts via protein kinase C signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2004; 122(6): 1390-8.
 - 26 Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Sario AD, Saccomanno S, Bendia E, Benedetti A, *et al.* Intracellular signaling pathways involved in acetaldehyde-induced collagen and fibronectin gene expression in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 33(5): 1130-40.
 - 27 Wang X, Shaw S, Amiri F, Eaton DC, Marrero MB. Inhibition of the JAK/STAT signaling pathway prevents the high glucose-induced increase in TGF- $\beta 1$ and fibronectin synthesis in mesangial cells. *Diabetes* 2002; 51(12): 3505-9.
 - 28 Zheng Y, Ritzenthaler JD, Roman J, Han S. Nicotine stimulates human lung cancer cell growth by inducing fibronectin expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(6): 681-90.
 - 29 Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovas Ther* 2012; 30(1): 49-59.
 - 30 El-Benna J, Dang PM, Gougerot-Pocidallo MA, Marie JC, Braut-Boucher F. p47phox, the phagocyte NADPH oxidase/NOX2 organizer: Structure, phosphorylation and implication in diseases. *Exp Mol Med* 2009; 41(4): 217-25.
 - 31 Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(3): 134-44.
 - 32 Dooley A, Shi-Wen X, Aden N, Tranah T, Desai N, Denton CP, *et al.* Modulation of collagen type I, fibronectin and dermal fibroblast function and activity, in systemic sclerosis by the antioxidant epigallocatechin-3-gallate. *Rheumatology* 2010; 49(11): 2024-36.
 - 33 Zhang L, Pang S, Deng B, Qian L, Chen J, Zou J, *et al.* High

- glucose induces renal mesangial cell proliferation and fibronectin expression through JNK/NF- κ B/NADPH oxidase/ROS pathway, which is inhibited by resveratrol. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44(4): 629-38.
- 34 Edderkaoui M, Hong P, Vaquero EC, Lee JK, Fischer L, Friess H, *et al.* Extracellular matrix stimulates reactive oxygen species production and increases pancreatic cancer cell survival through 5-lipoxygenase and NADPH oxidase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289(6): G1137-47.
- 35 Qian A, Zhang W, Weng Y, Tian Z, Di S, Yang P, *et al.* Gravitational environment produced by a superconducting magnet affects osteoblast morphology and functions. *Acta Astronaut* 2008; 63(7): 929-46.
- 36 Li J, Wang L, He G, Luo M, Qian A, Shang P. Fibronectin is involved in gravity-sensing of osteoblast like cell. *J Jpn Soc Microgravity Appl* 2011; 28(2): S36-40.
- 37 Kumei Y, Morita S, Katano H, Akiyama H, Hirano M, Oyha K, *et al.* Microgravity signal ensnarls cell adhesion, cytoskeleton, and matrix proteins of rat osteoblasts: Osteopontin, CD44, osteonectin, and alpha-tubulin. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1090(Pt A): 311-7.
- 38 Infanger M, Kossmehl P, Shakibaei M, Bauer J, Kossmehl-Zorn S, Cogoli A, *et al.* Simulated weightlessness changes the cytoskeleton and extracellular matrix proteins in papillary thyroid carcinoma cells. *Cell Tissue Res* 2006; 324(2): 267-77.
- 39 Song Y, Li C, Cai L. Fluvastatin prevents nephropathy likely through suppression of connective tissue growth factor mediated extracellular matrix accumulation. *Exp Mol Pathol* 2004; 76(1): 66-75.
- 40 Schaafsma D, McNeill KD, Mutawe MM, Ghavami S, Unruh H, Jacques E, *et al.* Simvastatin inhibits TGF β 1-induced fibronectin in human airway fibroblasts. *Resp Res* 2011; 12(1): 113-22.