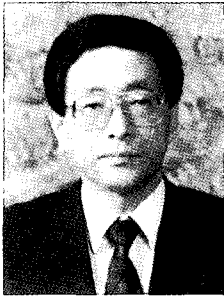


동 · 물 · 학 · 논 · 단

연골세포 분화 연구의 현황과 추진 전략



강 신 성

1965. 3.~1969. 2 서울대학교 문리대 동물학과(학사)
 1969. 3.~1971. 2 서울대학교 대학원 동물학과(석사)
 1972. 3.~1976. 2 가톨릭대학교 의대 대학원
 생화학과(박사)
 1979. 12.~1981. 4 미국 사우스캐롤라이나 의대
 면역·미생물학과(Post-Doc)
 1982. 12.~1984. 6 미국 켄터키대 생화학과 연구원
 1976. 11.~현재 경북대학교 자연대 생물학과 교수

I. 서 론

미분화 단계의 세포들이 증식과 분화 과정을 거쳐 성숙된 특정 세포들로 형성되어가는 세포 분화의 규명은 현대 생물학 분야의 중심적 연구 과제의 하나이다. 세포의 분화는 궁극적으로 유전자의 형질발현 조절에 귀결되므로, 이러한 연구는 유전자 수준에서 이루어져야 되겠지만, 고등동물의 세포분화 연구에 있어서는 이에 앞서서 분화의 유도원인 또는 억제요인의 물질적 분석이 선행되어야 할 것이다. 따라서 미분화 상태에 있는 균질의 세포군을 얻어 이들이 기능적으로 성숙된 세포로 분화되는 과정에서, 외부로부터 오는 신호 전달물질의 성장과 이들에 의해 세포내에서 야기되는 변화들을 탐색해 나가는 것이 세포 분화연구의 관건이라 할 수 있겠다.

이와같은 세포 분화기구의 해명을 위하여 많이 사용되는 연구재료의 하나가 발생과정 중의

계배 limb bud에 있는 간충직 세포이다 (Ahrens *et al.*, 1977; Knudson and Toole, 1985). 계배 limb bud의 발생 초기 단계에서 중요한 과정은 세포의 응축이다. 즉 Hamburger-Hamilton stage 23/24의 간충직 세포들이 증식 후 성장함에 따라 세포외 기질(extracellular matrix, ECM) 성분이 급격히 증가하면서 limb bud의 central core 부위에 응집하게 되고, 일정 밀도의 세포가 모이게 되면 응축과정을 거쳐 연골원성 세포로부터 연골세포로의 분화가 된다. 본 연구실에서도 연골원 세포의 분화 조절에 관련된 일련의 연구를 추진해 온 바, 연골세포 분화기구 해명을 위한 미세 세포배양법 및 배양 연골세포들의 형태 형성과정의 추적과 분화도 측정법을 정립하였다(Park *et al.*, 1990). 이어서 연골원 세포의 분화에 미치는 여러가지 분화 유도인자와 세포내 이차 신호전달자에 대한 연구를 진행 중에 있다. 이 글에서는 지금까지 알려진 연골원 세포의 분화에 관련된 신호전달 체계와 본 연구실에서 수행한 연구 결과에 대해 소개하고, 앞으로의 연구 추진 전략에 대하여 소개하고자 한다.

II. Transforming Growth Factor에 의한 연골 세포 분화의 조절

세포의 성장과 분화에 영향을 미치는 성장인자로 가장 널리 알려져 있는 것 중의 하나가 transforming growth factor- β (TGF- β)로서, 이 분자는 정상 분화과정의 여러 조직세포의 성장을 조절하거나 손상조직의 회복에도 관여할 뿐만 아니라 그 조절작용(저해 또는 촉진)이 세포 종류에 따라 다르다는 것이 보고되어 있다 (Massague *et al.*, 1986; Seyedin *et al.*, 1987; Sporn *et al.*, 1987; Rosen *et al.*, 1988; Kimchi *et al.*, 1988). TGF- β 는 분자량 25kDa의 hom-

odimer로서 disulfide bond로 연결되어 있고 현재까지 5가지 subgroup이 알려져 있다. 세포성장 인자, 분화인자 또는 호르몬 같은 단백질들의 대부분은 protein kinase activity를 갖는 세포표면 receptor와 결합하여 그 receptor를 활성화시키므로써 그들의 다양한 활성을 증대하는 것으로 알려져 있는데, TGF- β 역시 세포막 표면에 분자량이 각각 65, 80-95, 250-350 kDa의 receptor가 있는 것으로 보고되었다(Massague, 1985; Massague and Like, 1985; Cheifetz *et al.*, 1988; Danielpour *et al.*, 1989).

연골원 세포에 TGF- β 를 처리하면 세포의 증식에는 영향을 미치지 않고, 응축시기에 세포외기질 및 세포외기질 수용체인 integrin의 합성을 유도하여 세포분화를 촉진시킨다(Kulyk *et al.*, 1989; Leonard *et al.*, 1991, Jung *et al.*, 1995). 하지만 TGF- β 처리시 세포내 신호 전달자인 cAMP, protein kinase A(PKA), protein kinase C(PKC)의 활성도에는 변화를 주지는 않는다(Jung *et al.*, 1996). 현재까지는 이러한 TGF- β 에 의한 연골원세포의 분화촉진이 어떤 신호 경로를 통하는지 아직은 잘 모르지만, TGF- β 에 의해 serine/threonine kinase 활성도를 가지는 type II receptor의 발현이 증가되는 것으로 보아 또 다른 경로를 통하여 분화촉진을 유도하리라 생각되며, 이의 해명이 요구된다.

III. Cyclic AMP 신호계

연골원 세포의 성장과 분화, 특히 초기 응축과정에서 세포와 세포간의 상호영향을 미치는 여러 신호 전달물질 중 하나가 cyclic AMP(cAMP)이다. 예를 들면, 연골세포 배양중 세포내 cAMP의 농도를 증가시키는 인자를 처리하거나 혹은 세포내로 유입이 가능한 cAMP 유도체를 첨가하면 분화가 촉진되고(Kosher and Savage, 1980; Solursh *et al.*, 1982; Smales and Biddulph, 1985; Shin *et al.*, 1994), 분화시기에 따른 세포질내 cAMP의 농도를 측정해보면 분화초기에 급격히 증가하여 분화가 진행됨에 따라 정체하거나 다소 감소하는 것으로 나타난다(Solursh *et al.*, 1982; Kosher and Gay,

1985; Biddulph *et al.*, 1988). 또한 PKA의 활성도도 배양 연골세포 전 시기에 걸쳐 나타나며(Smales and Biddulph, 1985), cAMP 처리시 세포외기질 단백질인 type II collagen, fibronectin, proteoglycan의 발현이 증가되는데, 이는 chromatin-binding protein의 인산화와 밀접한 관련성이 있을 것으로 보고되었다(Kosher *et al.*, 1986; Leonard and Newman, 1987).

cAMP 신호에 의한 연골세포 분화에 미치는 영향은 PKC와는 다른 별개의 독립적인 신호전달 경로를 거치는 것으로 알려져 있는데(Biddulph and Dozier, 1989; Kulyk, 1991), 최근에 본 연구실에서 연골세포내 cAMP의 농도 증가로 인하여 인산화가 유도되는 40kDa 단백질의 존재를 확인하였고, 이 40kDa 단백질은 핵분획에 존재하며 PKA에 의해 특이적으로 인산화되는 것을 확인하였다(Park *et al.*, 1995).

이러한 cAMP 신호 경로에서 최종 단계의 유전자 발현 조절자로 가장 많이 알려진 것이 핵분획에 존재하는 cAMP response element binding protein(CREB)으로서(Montminy and Bilezikjian, 1987; Gonzalez *et al.*, 1989), 특정 유전자의 promotor에 결합하여 그 유전자들의 전사를 조절한다(Karpinski *et al.*, 1992; Muro *et al.*, 1992; Kim *et al.*, 1993). 이 CREB 또한 연골세포내 존재하며 분자량은 40-kDa 인산화 단백질과 유사하나, 항체로 확인한 결과 별개의 단백질로 밝혀졌다. 아직 cAMP 신호 경로에 의한 연골세포내 유전자 발현조절에 대한 보고는 없으나, 세포외 기질 성분인 human fibronectin의 promotor부위에 CREB 결합부위가 존재한다는 사실(Muro *et al.*, 1992) 등으로 미루어 연골원 세포 분화에 CREB와 40kDa 단백질과 상호 연관되어 세포분화를 유도하는 한 인자로 작용할 것으로 사료된다.

IV. PKC 신호계

Protein kinase C (PKC)가 세포분화와 관련이 있음은 널리 알려져 있는 사실이다(Nishizuka, 1988; Wooten *et al.*, 1992). PKC는 원래 Ca^{2+} 과 인지질 의존성 효소로 밝혀져 있으나 Ca^{2+} 과

무관한 그룹들도 발견되었으며 현재까지 적어도 10가지의 subtype이 PKC family에 포함되어 있고, 모든 종류의 PKC는 regulatory domain 과 catalytic domain으로 구성되어 있다. 암유발 물질의 하나인 phorbol ester는 regulatory domain에 안정적으로 결합하여 PKC를 활성화시켜 다음 단계의 세포내 신호전달 경로를 거치거나, 지속적으로 결합하고 있으면 PKC를 translocation시켜 어떤 isoform을 down regulation 시키기도 한다(Wada *et al.*, 1989). 또한 세포분화에 따라 PKC isotype들의 발현이나 활성변화가 다르게 나타난다. 즉, PKC 활성제인 phorbol myristate acetate(PMA)는 PKC isotypes에 따라 다른 효과를 보이고(Crabos *et al.*, 1991; Jelkman *et al.*, 1991), PKC- β 는 오랜 PMA처리에도 down regulation 되지 않는 것으로 알려져 있다(Ways *et al.*, 1992). 또 신경아 세포종 세포에서는 분화 경과에 따라 PKC 특정 isotypes이 down regulation 됨이 보고 되어 있으므로(Wada *et al.*, 1989), 각각의 PKC isotype들이 분화과정 경과에 따라 서로 다른 작용을 할 것으로 생각된다.

배양 계배 limb bud 간충직 세포에서 PMA는 type II collagen의 발현 및 세포분화를 억제한다는 것이 보고되었고(Kulyk, 1991), PKC 억제제인 staurosporine은 연골원 세포의 분화를 촉진할 뿐 아니라 PMA에 의한 분화 억제효과를 회복할 수 있음이 밝혀졌다(Kang *et al.*, 1991; Kulyk, 1991). 또한 배양 연골원세포의 분화과정에서 PKC의 활성이 증가함을 보였고(Sonn and Solush 1993; Sonn and Kang, 1995), 최근에 본 연구실에서 보고한 바와 같이 계배 연골원 세포에서는 PKC α , γ , ϵ , ζ , λ 및 ι isotype들이 발현이 되고, 이들 중 α , γ , ϵ isotype은 분화가 진행됨에 따라 증가한 반면 다른 isotype들은 변화가 없었다(Choi *et al.*, 1995). 이와같은 연구결과와 PKC 경로의 down stream에 존재하는 Raf, Erk 등이 연골원세포에 다량 존재하는 것으로(unpublished data) 확인이 된 점으로 보아 PKC가 연골 세포의 분화에 밀접한 관계가 있을 것으로 추정되나 아직 그 상세한 조절기구에 대하여서는 밝혀진 바 없다.

V. Calcium 신호계

연골원세포의 분화 조절인자로 또 다른 한 요인은 세포내 Ca^{2+} 이온의 농도 변화이다. 세포내 Ca^{2+} 은 세포대사, 세포분화 및 유전자의 발현 등 여러가지 필수적인 기능에서 매우 중요한 조절인자로 작용하며 그 조절기구는 세포종류에 따라 달라진다(Tsien and Tsien, 1990; Kang, 1991). 연골원세포 분화에 있어서 Ca^{2+} 은 세포 응집시기에 세포간의 접촉을 유도할 뿐만 아니라, 세포내 Ca^{2+} 농도가 분화 단계에 따라 달라지기도 한다(San Antonio and Tuan, 1986; Bee and Jeffries, 1987). 또한 배양 초기에 Ca^{2+} 이 세포 내로 유입됨이 관찰되었고 배양 연골원 세포에 Ca^{2+} 을 처리하면 세포분화가 촉진되는 것으로 보아 Ca^{2+} 신호계가 연골원세포 분화 조절에 관련있을 것으로 추정된다(Kim *et al.*, 1991). 또한 연골원 세포 분화에서 calmodulin dependent protein kinase II(CaM kinase II) 억제물질의 하나인 KN-62를 처리해 본 결과 세포분화가 억제되고 연골원 세포 분화가 진행됨에 따라 CaM kinase II의 활성이 증가되므로(unpublished data), Ca^{2+} /CaM kinase II 신호계 또한 연골원 세포 분화조절에 한 신호경로로 생각된다.

VI. Integrin과 연계된 세포내 신호계

세포외기질(extracellular matrix, ECM)은 fibronectin, laminin, collagen, vitronectin, proteoglycan 등의 여러가지 부착 당단백질들로 구성되어 있으며, 세포막의 수용체를 통하여 세포내부와 연결되어 세포의 형태유지, 분화, 발생 등을 조절한다. 특히 fibronectin(FN)을 통한 부착은 세포이동 및 분화를 지시하는 positional signal을 제공하는 것으로 알려져 있으므로 중요한 의미를 갖는다고 하겠다(Yamada, 1989; Hynes, 1990, 1992). 일반적으로 대부분의 세포막에는 결합 당단백질에 대한 수용체가 존재하여 세포외기질을 세포내의 cytoskeleton에 연결시켜 준다.

FN과 세포의 결합은 세포막에 존재하는 FN

receptor(FNR, integrin family)에 의해 이루어지며, 포유류 세포의 integrin은 세포막 내외를 관통하며 α 와 β 두개의 subunit가 결합된 heterodimer로서 (Hynes, 1987, 1992), β -subunit의 종류에 따라 크게 3종류의 subfamily로 나뉘며 각 α -subunit가 여러 종류의 β -subunit 중 하나와 결합하여 약 20여 종류의 integrin이 현재 알려져 있다(Takada *et al.*, 1987; Hemler *et al.*, 1988; Springer, 1989; Hynes, 1992). 이와같은 FN과 세포와의 상호작용은 단지 cytoskeleton과의 물리적인 결합만이 아닌 Na^+/H^+ antiport의 변화(in platelet), Ca^{2+} signal 유도(in endothelial cell and neutrophil), 특정 유전자의 발현(in monocyte), integrin의 clustering에 의한 tyrosine kinase의 활성화(in epidermal carcinoma cell), 등 세포내에 다양한 signal을 유도하는 것으로 알려져 있다(Ingber *et al.*, 1990; Kornberg *et al.*, 1991; Jaconi *et al.*, 1991; Yorchko *et al.*, 1992; Leavesley *et al.*, 1993).

연골원 세포에서도 세포외기질 단백질과 그 수용체인 integrin이 다량 존재하며 그들의 발현이 분화가 진행됨에 따라 증가하였다(Shin *et al.*, 1994). 특히 β -subunit는 변화가 없으나 α -subunit는 증가하는 양상을 보이며, 분화를 촉진하는 인자를 처리한 경우 분화 초기 단계에 급격히 증가하여 down regulation되는 것으로 확인되었다(Shin *et al.*, 1994; Jung *et al.*, 1996).

그리고 세포막 integrin/세포외기질의 결합으로 세포내 연결고리인 cytoskeletal protein들인 talin, vinculin, tubulin들의 발현이 확인되었고 분화가 진행됨에 따라 이들의 발현이 증가하는 것으로 보아(unpublished data), 이들이 연골세포의 형태형성에 관여할 뿐아니라 분화단계에 있어서 신호전달의 한 경로로 여겨진다.

VII. 결 론

이상의 연구결과들을 종합해 볼 때 연골원 세포의 분화경과에 따라 세포외기질 물질과 그 대응 수용체를 통한 세포내 신호계에서의 조절기

구, 그리고 분화유도 인자에 의해 야기되는 세포내 변화 및 특이 유전자의 발현을 위한 여러 신호 전달계의 조절 기구 규명이 이루어져야만 세포 분화조절의 일면이 설명될 수 있을 것으로 본다.

이러한 세포의 분화 조절 기구에 관한 연구는 현대 생물학의 가장 큰 연구과제의 하나로서, 세포생물학, 유전학, 발생학, 생리학 및 생화학 등의 여러분야에서 다각적으로 연구되고 있는 중요한 연구과제이다. 그 이유는 하나의 수정란으로부터 시작하여 세포분열을 거듭하면서 각 세포내 유전자의 시간적 공간적 형질발현이 절묘하게 조절되면서 고도로 분화된 체계를 갖춘 개체로 성숙되는 과정은 생명현상의 가장 특징적이면서도 기본이 되는 현상이기 때문이다.

최근 연골원 세포의 증식과 분화의 조절에 관한 몇가지 성장 인자들이 발견되고 또한 분화 조절물질들이 알려지고 있으나, 생체 연골세포의 성장과 분화과정에서의 이들의 작용기작에 대한 것은 거의 밝혀져 있지 않다. 이들 여러가지 인자들이 어느 한 세포에만 선택적으로 작용하거나, 어느 한가지 생리현상만을 조절하는 것은 아니다. 따라서 이러한 인자들간의 상호작용, 상승효과 및 억제작용 등의 분석 결과는 생리현상을 이해하는데 매우 중요하다고 할 수 있다. 또한 이 현상을 알아보기 위한 첫 단계로 세포내 신호전달계가 복잡한 외부 신호에 어떤 반응을 하는지 알아보는 것이 순서라 하겠다.

세포의 증식과 분화는 세포가 갖는 근본적인 생리현상으로서 이에 대한 분자 수준에서의 해명은 분자생리학 분야의 기초학문적 지표가 되는 이론 확립을 위해 반드시 필요한 연구라 생각된다. 또한 세포의 증식과 분화에서의 이상은 생명체에 치명적인 질병이나 기형등을 초래할 수 있으므로 이들의 예방이나 치료에 관련된 응용연구에도 필수적인 기초 연구라 사료된다.

VIII. 참고문헌

- Ahrens, P.B., M. Solursh, and R.S. Reiter, 1977. *Dev. Biol.* 60:69-82.
Bee, J.A. and R. Jeffries, 1987. *Development*

- 100:78-84.
- Biddulph, D.M., L.M. Sawyer, and M.M. Dozier, 1988. *J. Cell. Physiol.* 136:81-87.
- Biddulph, D.M., and M.M. Dozier, 1989. *Exp. Cell Res.* 185: 541-545.
- Cheifetz, S., J.L. Andres, and J. Massague, 1988. *J. Biol. Chem.* 263:16984-16991.
- Choi, B., J.S. Chun, Y.S. Lee, J.K. Sonn, and S.S. Kang, 1995. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 216: 1034-1040.
- Crabos, M., R. Imber, T. Woodtli, D. Fabbro, and P. Erne, 1991. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178:878-883.
- Danielpour, D., L.L. Dart, K.C. Flanders, A.B. Roberts, and M.B. Sporn, 1989. *J. Cell Physiol.* 138:79-86.
- Gonzalez, G.A., K.K. Yamamoto, W.H. Fischer, D. Karr, P. Menzel, W. Biggs, W.W. Vale, and M.R. Montminy, 1989. *Nature* 337: 749-752.
- Hemler, M.E., C. Crouse, Y. Takada, and A. Sonnenberg, 1988. *J. Biol. Chem.* 263:7660-7665.
- Hynes, R.O., 1987. *Cell* 48:549-554.
- Hynes, R.O., 1990. *Fibronectin*(R.O. Hynes, ed.) Springer-Verlag, Berlin: pp.200-229.
- Hynes, R.O., 1992. *Cell* 69:11-25.
- Ingber, D.E., D. Prusty, J.V. Frangioni, E.J. Cragoe, C. Lechene, and M.A. Schwartz, 1990. *J. Cell Biol.* 110:1803-1811.
- Jaconi, M.E.E., J.M. Theler, W. Schlegel, R.D. Appel, S.D. Wright, and P.D. Lew, 1991. *J. Cell Biol.* 112:1249-1257.
- Jelkman, W., A. Huwiler, J. Fandrey, J. Pfeilschifter, 1991. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179:1441-1448.
- Jung, J.C., J.K. Sonn, T.K. Park, and S.S. Kang, 1995. *Kor. J. Zool.* 38: 20-25.
- Jung, J.C., Y.S. Lee., and S.S. Kang, 1996. (submitted)
- Kang, S.-S., 1991. *News Lett.(The Korean Society of Zoology)* 8:27-33.
- Kang, S.-S., C.-D. Jun, J.C. Jung, H.-T. Chung, and T.K. Park, 1991. *Mol. Cells* 1:475-481.
- Karpinski, B.A., G.D. Morle, J. Huggenvik, M.D. Uhler, and J.M. Leiden, 1992. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89: 4820-4824.
- Kim K.-S., M.K. Lee, J. Carroll, and T.H. Joh, 1993. *J. Biol. Chem.* 268: 15689-15695.
- Kim, S.D., J.K. Sonn, T.K. Park, and S.-S. Kang, 1991. *Kor. J. Zool.* 34:460-468.
- Kimchi, A., X-F. Wang, R.A. Weiberg, S. Cheifetz, and J. Massague, 1988. *Science* 240: 196-198.
- Knudson, C.B., and B.P. Toole, 1985. *Dev. Biol.* 112: 308-318.
- Kolb, A., S. Busby, H. Buc, S. Garges, and S. Adhya, 1993. *Annu. Rev. Biochem.* 62:749-795.
- Kornberg, L.J., H.S. Earp, C.E. Turner, and C. Prockop, 1991. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88: 8392-8396.
- Kosher, R.A. and M.P. Savage, 1980. *J. Embryol. Exp. Morph.* 56:91-105.
- Kosher, R.A. and S.W. Gay, 1985. *Cell Differenten.* 17:159-167.
- Kosher, R.A., W.W. Gay, J.R. Kamanitz, W. M. Kulyk, B.J. Rogers, S. Sai, T. Tanaka and M.L. Tanzer, 1986. *Dev. Biol.* 118:112-117.
- Kulyk, W.M., 1991. *Dev. Biol.* 146:38-48.
- Kulyk, W.M., B.J. Rodgers, K. Green, and R.A. Kosher, 1989. *Dev. Biol.* 135:424-430.
- Leavesley, D.I., M.A. Schwartz, M. Rosenfeld, and D.A. Chersh, 1993. *J. Cell Biol.* 121:163-170.
- Leonard, C.M., H.M. Fuld, D.A. Frenz, S.A. Downie, J. Massague, and S.A. Newman, 1991. *Dev. Biol.* 145:99-109.
- Leonard, C.M., and S.A. Newman, 1987. *Dev. Biol.* 120:92-100.
- Massague, J., 1985. *J. Biol. Chem.* 260:7059-7066.

- Massague, J., S. Cheifetz, T. Endo, and B. Nadal-Ginard, 1986. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83:2438-2442.
- Massague, J., and B. Like, 1985. *J. Biol. Chem.* 260:2636-2645.
- Montminy, M.R., and L. M. Bilezikjian, 1987. *Nature* 328:175-178.
- Muro, A.F., V.A. Bernath, and A.R. Kornblihtt, 1992. *J. Biol. Chem.* 267:12767-12774.
- Nishizuka, Y., 1988. *Nature* 334:661-665.
- Park, S.Y., J.C. Jung, S.D. Kim, Y.S. Lee, T.K. Park, and S.S. Kang, 1995. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 212:16-20.
- Park, T.K., J.K. Sonn, J.A. Yoo, B.J. Yoo, and S.-S. Kang, 1990. *Kor. J. Zool.* 33:310-321.
- Rosen, D.M., S.A. Stempien, A.Y. Thompson, and S.M. Seyedin, 1988. *J. Cell. Physiol.* 134:337-346.
- San Antonio, J.D., and R.S. Tuan, 1986. *Dev. Biol.* 115:313-324.
- Seyedin, P.R., P.R. Segarini, D.M. Rosen, A.Y. Thompson, H. Bentz, and J. Graycar, 1987. *J. Biol. Chem.* 262: 1946-1949.
- Shin, Y.S., S.R. Seo, J.C. Jung, Y.S. Lee, T.K. Park, and S.-S. Kang, 1994. *Mol. Cells* 4:515-518.
- Smales, W.P. and D.M. Biddulph, 1985. *J. Cell. Physiol.* 122:259-265.
- Solursh, M., K.L. Jensen, C.T. Singley, T.F. Linsenmayer, and R.S. Reiter, 1982. *Dev. Biol.* 94: 311-325.
- Sonn, J.K., and S.S. Kang, 1995. *Kor. J. Zool.* 38:286-293.
- Sonn, J.K., and M. Solursh, 1993. *Differentiation* 53:155-162.
- Sporn, M.B., A.B. Roberts, L.M. Wakefield, and B. Crombrughe, 1987. *J. Cell Biol.* 105: 1039-1045.
- Springer, T.A., 1989. *In progress in Immunology* VIII:121-235.
- Takada, Y., C. Huang, and M.E. Hemler, 1987. *Nature* 326:607-619.
- Tsien, R.W., and R.Y. Tsien, 1990. *Ann. Rev. Cell Biol.* 6:715-760.
- Wada, H., S. Ohno, K. Kubo, C. Taya, S. Tsuju, S. Yonehara, and S. Suzuki, 1989. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 165:533-538.
- Ways, D.K., P.P. Cook, C. Webster, and P.J. Parker, 1992. *J. Biol. Chem.* 267:4799-4805.
- Wooten, M.W., M.L. Seibenhener, Y. Soh, S.J. Ewald, K.R. White, E.D. Lloyd, A. Oliver, and P.J. Parker, 1992. *FEBS Lett.* 298:74-78.
- Yamada, K.M., 1989. *Fibronectin*(Mosher E.D. ed.) pp.47-121.
- Yurochko, A.D., D.Y. Liu., D. Eierman, and S. Haskill, 1992. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89:9034-9038.