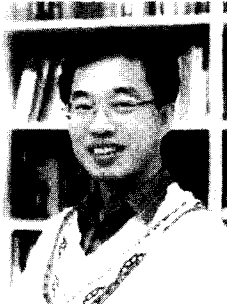


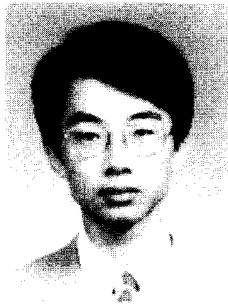
동물학 논문

Integrin and Signal Transduction Pathway



송우근

1982년 서울대 분자생물학과 (이학사)
 1984년 서울대 분자생물학과 (이학석사)
 1992년 University of Illinois at Urbana-Champaign (이학박사)
 1992-1993년 University of Illinois, (박사후연구원)
 1993-1994년 서울대학교 세포분화연구센터 (박사후연구원)
 1994-현재 광주과학기술원 생명과학과 조교수, 부교수



권민성

1991-1995년 한국외국어대학교 미생물학과 (이학사)
 1995-1997년 광주과학기술원 생명과학과 (이학석사)
 1997-현재 광주과학기술원 생명과학과 (박사과정)

1. 서론

Integrin은 세포표면에서 발현되어 세포외기질 (extracellular matrix; ECM) 또는 다른 세포들과의 adhesion에 관여하는 세포막수용체로서, 세포의 발생 (development), 세포이동 (cellular movement), 세

포의 골격형성 (cytoskeleton formation)과 증식 (proliferation), 세포사멸 (apoptosis) 등과 같은 다양한 생물학적 기능에 관여하고 있다. 특히 암세포전이 (metastasis), 염증질환 (Inflammation)과 같은 병리학적인 현상들 역시 integrin의 기능과 깊은 관계를 가지고 있다. 따라서, 최근 integrin에 대한 연구는 다양한 세포 내 반응들을 매개하는 integrin mediated signal transduction 기작을 규명하는 데 그 초점을 두고 있다.

지금까지 integrin은 16 α subunit과 8 β subunit이 존재하는 것으로 알려져 있으며, 이들에 의하여 형성되는 20종 이상의 $\alpha\beta$ heterodimer가 알려졌다. 더욱이 α subunit과 β subunit는 alternative splicing을 통하여 더욱 다양한 ligand specificity와 affinity를 가지게 된다. 이러한 integrin과 결합하는 ligand의 종류로는 fibronectin, collagen, vitronectin과 같은 세포외기질, fibrinogen과 같은 soluble ligand, 그리고 intracellular adhesion molecules (ICAM)과 같은 인접한 cell의 counter-receptor가 있다 (Bazzoni et al., 1998). 이러한 integrin ligand들은 세포표면에서 integrin과 결합을 통하여 integrin을 clustering 시키거나 cross-linking 시켜준다. integrin clustering과 ligand 결합은 integrin에 의한 세포 내 신호전달 및 세포의 반응 (cellular response)을 일으키기 위한 필수적 단계이며, 이러한 두 기작에 의해 세포내에서는 cytoskeleton의 재배열을 일으켜 focal adhesion을 형성하게 된다. Focal adhesion site에서 integrin의 cytoplasmic domain은 talin, vinculin, actin과 같은 cytoplasmic protein과 결합하여 세포를 ECM에 부착시키는 구조적 기능을 가지게 된다. 또한 ECM과 같은 ligand와의 결합은 세포 내 pH와 Ca^{2+} 의 증가, protein kinase의 활성화, lipid metabolism과 gene expression의 변화와 같은 다양한 세포 내 신호전달을 활성화하게 된다 (Clark et al., 1995).

따라서 본 논문에서는 최근에 이루어지고 있는 integrin의 신호전달체계를 중심으로 세포와 ECM간

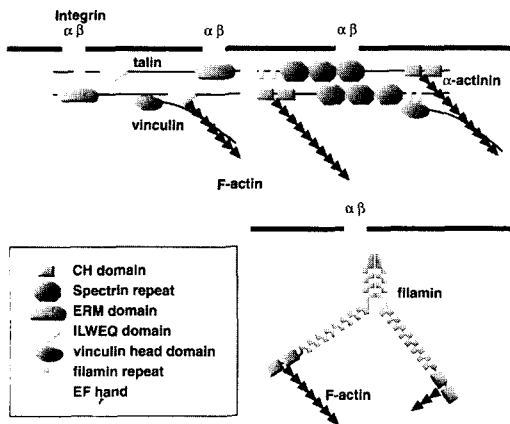


Fig. 1. Models of the physical links between integrins and F-actin

의 상호작용 및 세포 내에서 이루어지는 integrin과 세포 내 신호전달물질, 그리고 cytoskeleton간의 상호작용에 대해서 살펴보고자 한다.

2. Integrin cytoplasmic domain과 cytoskeleton

Integrin의 α subunit (평균 1,200개 amino acid)와 β subunit (평균 800개 amino acid)는 짧은 cytoplasmic domain (평균 50개 이하의 amino acid)을 지니며 효소적 기능은 없으나 cytoskeleton 혹은 신호전달물질을 위한 결합부위를 지니고 있다 (Green *et al.*, 1998). 최근 chimeric integrin과 mutant integrin α , β subunit의 분석을 통하여 β cytoplasmic domain은 integrin의 focal adhesion targeting에 관여하고, α cytoplasmic domain은 ligand specificity를 조절한다고 알려졌다. 특히 α subunit의 경우 세포막에 인접하여 KXGFFKR motif를 지니고 있어, 이 motif와 calreticulin으로 알려진 Ca^{2+} -binding protein과의 결합을 통하여 integrin의 affinity가 조절된다 (Vignoud *et al.*, 1997; Coppolino *et al.*, 1995).

Integrin은 세포막에서 ECM과 cytoskeleton 및 actin filament를 연결하는 기능을 수행한다. In vivo localization 및 in vitro binding study를 통하여 focal adhesion에서 integrin이 actin-binding protein인 α -actinin, talin, vinculin, tensin과 같은 위치에서 발견됨이 보고되었고, 이 중 talin, α -actinin은 β subunit

와 직접적으로 결합하고 있다. Actin filament의 경우도 이러한 actin-binding protein을 통하여 integrin과 결합하게 된다 (Fig. 1). 구조단백질(structural protein)로 알려진 이러한 단백질들과 integrin의 결합을 통하여 세포는 세포부착의 안정화와 세포형태의 조절 및 이동을 조절하게 되며, 이러한 구조단백질들의 뼈대에 신호전달물질들이 결합하여 integrin에 의한 cellular behavior를 조절하게 된다 (Calderwood, *et al.*, 2000; Vuori, 1998).

3. Integrin-dependent signaling pathway

Integrin에 의해 활성화되어지는 신호전달체계의 규명은 integrin clustering시 유발되는 생화학적 변화 혹은 focal adhesion에 위치하는 단백질의 동정을 통하여 이루어졌다. 여느 다른 신호전달체계와 마찬가지로 integrin에 의한 신호전달 역시 신호전달 초기에 단백질 인산화 현상이 일어난다. 혈소판 활성화시 integrin에 의하여 tyrosine 인산화가 일어나는 현상이 최초로 보고된 이래, 이러한 단백질 인산화 현상은 대부분의 세포나 조직에서 일어남이 관찰되었다.

Integrin β subunit는 cytoskeleton 이외에도 integrin의 기능과 integrin-mediated signal transduction을 조절하는 세포 내 단백질들과도 상호작용을 하고 있다. 이러한 기능을 지니는 신호전달물질로서 β subunit에 직접 결합하는 integrin-linked kinase (ILK), $\beta 3$ -endonexin, focal adhesion kinase (FAK) 등이 알려져 있다 (Dedhar *et al.*, 1996; Wu, 1999). 그 중 FAK이 integrin 신호전달에서 가장 중요한 기능을 수행한다고 보고되었다. FAK은 C-terminal FAT (focal adhesion targeting sequence)을 통하여 integrin $\beta 1$ subunit의 C-말단 (C-terminal)의 791-799 또는 756-768 amino acid와 결합하여 integrin clustering시 tyrosine kinase의 활성을 나타내게 된다. 이러한 FAK의 활성화는 integrin 신호전달의 downstream에 위치하는 세포 내 Ca^{2+} 증가와 PKC 활성화를 유도하게 되는 trigger로서 작용하게 된다. 더욱이 FAK의 tyrosine kinase 기능의 활성화 시 autophosphorylation을 일으켜 SH2, SH3 domain을 지닌 Src family kinase들과 단백질들의 결합을 유도하게 되는데,

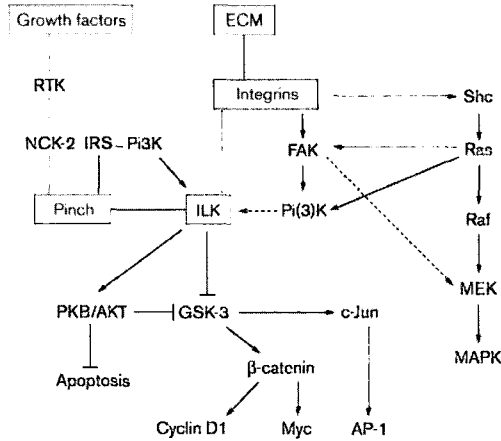


Fig. 2. Diagram of signaling pathways activated by ECM and growth factor

FAK과 직접 결합하는 물질로는 Src kinase, Cas, Grb2 등이 알려져 있으며, 이들이 다시 paxillin, Crk 등과 같은 다양한 신호전달물질들과 결합을 통하여 FAK으로부터 전달된 다양한 신호를 세포 내로 전달하게 된다. FAK에 의하여 활성화되는 신호전달은 크게 Ras/MAP kinase 경로와 lipid metabolism을 조절하는 PI3 kinase, PLC 경로로 나눌 수 있다 (Fig. 2). 이러한 FAK의 신호전달은 결국 FAK에 의해 활성화되는 Syk (p72^{sk} nonreceptor tyrosine kinase)를 통하여 유전자의 발현하게 되는데, NF-κB와 같은 단백질의 nuclear translocation을 유도하여 유전자의 발현을 조절한다. 결국 ECM에 의하여 cytoplasmic and cytoskeleton-associated pathway를 통하여 유전자의 발현이 조절되어짐을 의미한다 (Hughes *et al.*, 1998; Schlaepfer *et al.*, 1998).

Integrin α subunit의 경우 β subunit에 비해 isoform의 종류가 많음에도 불구하고 아직까지 isoform 특이적으로 결합하는 단백질이 동정되지 못했다. 예외적으로 α2 subunit의 경우 F-actin과 직접 상호작용하는 것으로 알려져 있으며, 세포막에 인접한 KXGFFKR motif를 통하여 calreticulin과 결합하는 것으로 알려져 있다 (Michalak *et al.*, 1999).

4. Inside-out Signaling Pathway

Integrin에 의한 세포의 adhesion은 세포표면에서

의 integrin의 발현정도와 발현된 integrin의 ligand affinity에 의하여 조절되며, integrin의 affinity는 세포표면의 다른 receptor에 의하여 활성화된 cytoplasmic signal에 의해 조절된다 (Fig. 2). Integrin β1, β2, β3 family들은 공통적으로 ligand에 대한 affinity가 높아지는 “activation”이라는 과정을 겪게 된다. 이러한 activation은 세포내 신호전달에 의해 integrin의 cytoplasmic domain이 반응하여 conformational change를 일으켜 extracellular ligand binding site의 affinity가 증가하는 것으로, 이러한 기작을 “inside-out signaling”이라 부른다 (Williams *et al.*, 1994). 이러한 inside-out signaling에 참여하는 신호전달물질로는 serine/threonine kinase, phosphatase, Small G protein인 Ras와 Rho, calreticulin 등이 알려져 있다 (Dedhar *et al.*, 1996).

Calreticulin의 binding motif인 KXGFFKR 서열은 integrin α subunit에 매우 잘 보존되어져 있으며, 이 motif가 제거된 mutant integrin의 경우 constitutively active receptor를 형성하게 된다. 특히 최근의 보고에 따르면 KXGFFKR motif에 있어서 2개의 phenylalanine이 integrin-calreticulin complex 형성에 매우 중요하며, 마지막 arginine의 경우 counterpart인 β subunit의 aspartic acid와 salt bridge를 이루어 default inactive state를 유지하기 위해 필요하다는 사실이 알려졌다. 즉 integrin의 activation을 위해서는 α, β subunit사이에 형성되어져 있는 salt bridge 파괴가 필수적이며, 이 단계에서 calreticulin의 α subunit에의 결합은 salt bridge의 방해를 유도하는 것으로 보인다. 이외에도 phosphatase inhibitor인 okadaic acid에 의해 세포의 부착 및 calreticulin-integrin 상호작용이 감소하는 사실을 볼 때 calreticulin의 KXGFFKR motif 결합을 위해서는 탈인산화 (dephosphorylation) 기작 역시 필요함을 알 수 있다 (Fig. 3; Coppolino *et al.*, 1999).

Calreticulin이나 인산화 과정과는 별도로 small G protein인 R-Ras 역시 integrin의 activation을 유도하는데, 아직까지 어떠한 경로를 통하여 조절되는지는 밝혀지지 않았지만, constitutively active R-Ras를 세포에서 발현시키면 integrin의 affinity가 증가하여 세포의 ECM 부착이 증가하는 현상이 나타나며, 이와 반대로 dominant negative R-Ras의 경우 세포의 부착이 감소하는 현상이 나타난다. 이는 내재하는

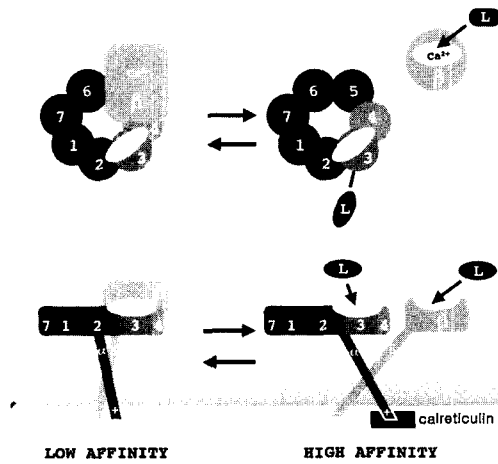


Fig. 3. Top (upper) and side (lower) views of a model of the ligand binding sites on integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Interaction between integrin with calreticulin is dependent on the activation-state of the integrin.

R-Ras 역시 세포 내에서 integrin의 ligand affinity를 조절하고 있음을 보여준다 (Zhang *et al.*, 1996).

Integrin activation의 또 다른 특징은 fibronectin matrix assembly에서 찾아볼 수 있다. integrin cytoplasmic domain과 cytoskeleton과의 상호작용을 통하여 integrin의 affinity가 증가하게 되면 fibronectin과의 결합이 증가할 뿐만 아니라 fibronectin matrix의 형성 역시 증가하게 된다 (Wu *et al.*, 1995). 특히 fibronectin matrix의 경우 embryonic development, wound healing, malignant cell behavior 등을 결정하는 중요한 기능을 지니고 있으므로 생리적 중요성이 매우 크다. 이러한 사실은 integrin이 단순히 세포 밖의 ECM과 결합하는 것뿐만이 아니라 능동적으로 세포주변의 ECM을 변화시킴을 의미한다.

5. Outside-in Signaling Pathway

Integrin은 세포 내 신호전달을 통한 activation 외에도 ECM과의 상호작용을 통하여 외부의 신호를 세포 안으로 전달하는 세포막수용체로서의 기능을 가지고 있으며, 이를 통하여 세포의 분화 및 증식, morphogenesis, 이동 등의 기능을 수행하게 되는데 이를 "outside-in signaling"이라 부른다. 이러한 기능

은 integrin이 ligand-induced conformational change (LICC)를 지니고 있기 때문에 일어나게 된다. 이러한 사실은 active integrin만을 특이적으로 인식하는 항체를 이용하여 확인되었다 (Tshchida *et al.*, 1988). Integrin의 outside-in signaling은 β subunit와 결합하고 있는 FAK의 tyrosine 인산화를 통하여 세포 내로 전달된다. 세포내로 전달된 integrin의 신호는 PKC, Na^+/H^+ antiporter, Ha-Ras 활성화, phosphoinositide (PI)의 분해, 세포내 자유 Ca^{2+} 의 증가와 같은 신호 전달을 일으키며, 특히 integrin의 신호전달에서는 tyrosine 인산화가 중요하게 작용하는데, 만약 tyrosine 인산화가 저해되면 integrin의 활성화에 따라 나타나는 유전자 발현변화 및 새로운 focal adhesion의 형성과 같은 다양한 생리적 현상이 사라지게 된다.

세포와 ECM의 상호작용은 세포의 생존을 위해 필수적인 것으로 만약 이러한 상호작용이 파괴되면 상피세포 (epithelial cell), 내피세포 (endothelial cell)는 세포사멸 (apoptosis)을 일으키고, 섬유아세포 (fibroblast)는 세포주기의 G1 phase에서 성장을 멈추게 된다 (Meredith *et al.*, 1993; Frisch *et al.*, 1994; Guadagno *et al.*, 1993). 마치 growth factor receptor 처럼 integrin 역시 세포사멸과 세포주기를 조절하는 기능을 지니고 있다 (Fig. 2). 최근의 보고에 따르면 integrin의 신호전달은 growth factor나 serum과는 다른 신호전달경로를 통하여 Cyclin D1의 발현을 증가시키고, Cyclin D1-Cdk4 (cyclin dependent kinase 4), cyclin E-Cdk2의 활성을 증가시켜 세포주기를 조절한다는 사실이 밝혀졌다. 이러한 세포주기와 관련된 신호전달경로는 MAP kinase, ILK, 그리고 cytoskeleton reorganization이 관련되어 있다 (Dadgar, 2000; Zhu *et al.*, 1995).

Integrin과 ECM과의 상호작용은 세포의 분화와도 밀접한 상관관계가 있다. 쥐의 유선세포 (mammary epithelial cell)의 경우를 살펴보면 laminin에 의해 우유단백질인 β casein과 whey acidic protein (WAP)의 합성이 증가된다. 즉 laminin과 integrin의 상호작용이 세포 내에서 AP-1, STAT5 transcription factor를 활성화시켜 유전자의 발현을 일으키는 것이다. (Fig. 2; Streuli *et al.*, 1995). 또한 fibronectin에 의한 integrin $\alpha\text{5}\beta\text{1}$ 의 활성화의 경우를 살펴보면 integrin에 의하여 AP-1, PEA3 transcription factor의 활성화가 유도되어 collagenase의 발현이 증가되고, collagenase

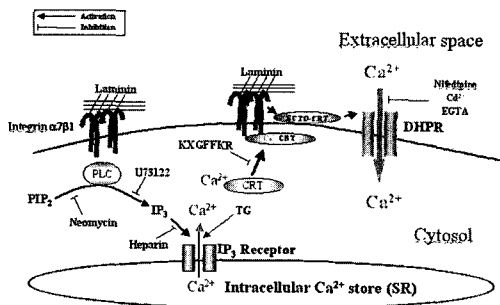


Fig. 4. Hypothesis of integrin-mediated Ca^{2+} signaling: Calreticulin couples calcium release and calcium influx

에 의하여 세포주변의 collagen이 분해되어 세포주변의 ECM을 바꾸게 된다 (Tremble *et al.*, 1995). 즉 integrin에 의한 세포의 adhesion은 transcription factor의 조절을 통하여 유전자의 발현을 조절하고 결국 세포의 증식 및 분화를 조절하게 된다.

6. Coupling of Inside-out and Outside-in signaling

최근까지 이루어진 많은 연구들은 integrin의 activation에 따른 inside-out signaling 혹은 ECM과의 상호작용에 의해 유발되어지는 세포 내 신호전달 체계분석을 통하여 integrin의 outside-in signaling을 밝히는데 주력해왔다. 하지만 integrin의 신호전달은 integrin의 ECM affinity를 통하여 서로 밀접한 상관 관계를 가지고 있으므로 서로 분리된 기작으로 보기에는 무리가 있다.

최근 본 실험실에서는 근세포에서 calreticulin에 의하여 integrin의 inside-out, outside-in signaling이 coupling되어 있음을 밝혔다. integrin 신호전달의 coupling에는 2차 신호전달물질로 알려진 Ca^{2+} 의 참여 하에 calreticulin과 integrin의 상호작용을 변화시킴으로써 이루어진다 (Fig. 4; Kwon *et al.*, 2000). 간략히 그 기작을 살펴보면, integrin clustering에 의해 FAK, PLC- ν 등의 활성화가 일어나고, 활성화된 PLC- ν 에 의하여 형성된 IP_3 에 의하여 endoplasmic reticulum (ER), sarcoplasmic reticulum (SR)의 IP_3 receptor channel이 열리게 되어 국지적으로 세포막 근처에서 세포내 Ca^{2+} 의 농도가 증가하게 된다. 증

가된 Ca^{2+} 은 세포질에 존재하는 endocalreticulin (세포내 존재하는 calreticulin)과 결합하여 calreticulin의 integrin 결합을 일으킨다. 그 결과 integrin은 conformational change를 일으켜 endocalreticulin (세포표면의 calreticulin)과 결합한다. 그 후 integrin-calreticulin complex는 세포표면의 Ca^{2+} channel인 DHPR (dihydropyridine receptor)을 열어 세포 외부의 Ca^{2+} 을 세포내부로 들어가게 한다. 즉 calreticulin은 세포 내 Ca^{2+} release에 의한 integrin의 activation을 유도할 뿐만 아니라 (inside-out), DHPR과 같은 channel을 조절함을 통하여 세포내로의 Ca^{2+} influx와 같은 신호전달 (outside-in)을 매개함을 통하여 integrin 신호전달을 coupling시키고 있다.

7. 맺음말

위에서 밝힌 것처럼 integrin에 대한 많은 연구가 최근 10여 년 간 수행되어져 왔음에도 불구하고 아직까지 많은 부문이 해명되지 못하고 있다. 이는 integrin의 기능이 단순히 세포의 adhesion을 수행하는 구조적인 역할 외에 growth factor receptor처럼 세포외부의 신호를 세포 내로 전달시키는 이중적인 기능을 지니고 있기 때문이다. 더욱이 integrin의 경우 다양한 α , β subunit이 존재하며, 이들의 조합에 의해 더욱 다양한 $\alpha\beta$ heterodimer가 형성되며 alternative splicing을 통해 또 다른 부가적인 조절이 일어나기 때문에 그 기능의 복잡성이 매우 크기 때문이다.

Integrin에 의한 신호전달에 α , β subunit의 cytoplasmic domain이 관여하는 것은 의심할 바 없지만 아직까지 해명되지 못한 두 가지 문제가 남아있다. 그중 하나는 integrin에 의해 어떻게 signal이 형성되며 세포 내로 전달되는가에 대한 문제이며, 다른 하나는 다양한 integrin heterodimer에 의해 형성되는 integrin signaling의 특이성에 대한 문제이다. 전자의 경우는 integrin과 상호작용하는 단백질을 동정하여 기존에 알려진 signaling pathway와의 상관관계를 밝힘으로써 규명되어 가고 있으며, FAK과 ILK와 같은 integrin binding protein kinase의 경우 이러한 integrin 신호전달의 coupling 기능을 수행하는 대표적인 예이다. 하지만 아직까지 FAK과 ILK 상호간의 조절에 대해서는 알려진 바가 없다. 후자

의 경우는 integrin-specific signaling에 관한 문제이다. 현재까지 밝혀진 바에 따르면 integrin clustering에 의하여 FAK의 tyrosine 인산화가 유발되어 integrin signaling이 유발된다고 알려져 있다. 하지만 세포에서 다양한 ECM에 의하여 integrin이 clustering되어질 경우 일어나는 FAK과 paxillin의 인산화는 보편적으로 일어나는 현상으로 보고되어져 있으며, 이로 인해 integrin heterodimer에 따라 특이적으로 결합하는 단백질이 존재할 것이라고 여기고 있다. 이는 integrin $\alpha 6 \beta 1$ 이 활성화될 때 일어나는 단백질인산화가 integrin $\alpha 3 \beta 1$ 이 활성화 시 나타나는 양상과 다름을 통하여 밝혀졌다. (Jewell *et al.*, 1995) 하지만 아직까지 어떠한 종류의 신호전달물질들에 의해 이러한 일들이 일어나는지 밝혀지지 않고 있다. 따라서 integrin의 신호전달체계의 확립을 위해서는 무엇보다도 integrin signaling의 specificity가 어떻게 형성되는가에 대한 문제해결이 선행되어야 할 것이다. 그리고 더 나아가서 growth factor signaling과 같이 다른 receptor에 의한 신호전달과 integrin signaling이 어떠한 식으로 cross-talk을 하는지에 대한 문제 역시 해결되어야 할 과제이다.

참 고 문 헌

- Bazzoni G, Hemler ME, 1998, Are changes in integrin affinity and conformation overemphasized? *TIBS* **23**: 30-34.
- Calderwood DA, Shattil SJ, Ginsberg MH, 2000, Integrin and actin filaments: reciprocal regulation of cell adhesion and signaling. *J. Biol. Chem.* **275**: 22607-22610.
- Clark EA, Brugge, JS, 1995, Integrins and signal transduction pathways: The road taken. *Science* **268**: 233-239.
- Coppolino MG, Dedhar S, 1999, Ligand-specific, transient interaction between integrins and calreticulin during cell adhesion to extracellular matrix proteins in dependent upon phosphorylation/dephosphorylation events. *Biochem J.* **340**: 41-50.
- Coppolino M, Leung-Hagesteijn C, Dedhae S, Wilkins S, 1995, Inducible interaction between integrin $\alpha 2 \beta 1$ with calreticulin: dependence on the activation-state of the integrin. *J. Biol. Chem.* **270**: 23132-23138.
- Dedhar S, 2000, Cell-substrate interactions and signaling through ILK. *Curr. Opin. Cell Biol.* **12**: 250-256.
- Dedhar S, Hannigan GE, 1996, Integrin cytoplasmic and bidirectional transmembrane signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* **8**: 657-669.
- Frisch SM, Francis H, 1994, Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J. Cell Biol.* **124**: 619-626.
- Green LJ, Mould AP, Humphries MJ, 1998, The integrin β subunit. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **30**: 179-184.
- Guadagno TM, Ohtsubo M, Roberts JM, Assoian RK, 1993, A link between cyclin A expression and adhesion-dependent cell cycle progression. *Science* **262**: 1572-1575.
- Hughes PE, Pfaff M, 1998, Integrin affinity modulation. *Trends Cell Biol.* **8**: 359-364.
- Kwon MS, Park CS, Choi KR, Park CS, Ahnn JH, Kim JI, Eom SH, Kaufman SJ, Song WK, 2000, Calreticulin couples calcium release and calcium influx in integrin-mediated calcium signaling. *Mol. Biol. Cell* **11**: 1433-1443.
- Jewell K, Kapron-Bras C, Jeevaratnam P, and Dedhar S, 1995, Stimulation of tyrosine phosphorylation of distinct proteins in response to antibody-mediated ligation and clustering of $\alpha 3$ and $\alpha 6$ integrins. *J. Cell Sci.* **108**: 1165-1174.
- Meredith J, Bazeli B, Schwartz M, 1993, The extracellular matrix as a survival factor. *Mol. Cell Biol.* **4**: 953-961.
- Michalak M, Corbett EF, Mesaeli N, Nakamura K, Opas M, 1999, Calreticulin: one protein, one gene, many functions. *Biochem. J.* **344**: 281-292.
- Mulrooney J, Foley K, Vineberg S, Barreuther M, Grabel L, 2000, Phosphorylation of the $\beta 1$ integrin cytoplasmic domain: Toward an understanding of function and mechanism. *Exp. Cell Res.* **258**: 332-341.
- Schlaepfer DD, Hunter T, 1998, Integrin signalling

- and tyrosine phosphorylation: Just the FAKs? *Trends Cell Biol.* **8**: 151-157.
- Streuli CH, Schmidhauser C, Bailey N, Turchenco P, Skubitz APN, Roskelley C, Bissell MJ, 1995, Laminin mediates tissue-specific gene expression in mammary epithelia. *J. Cell Biol.* **129**: 591-603.
- Tremble P, Damsky CH, Werb Z, 1995, Components of the nuclear signaling cascade that regulate collagenase gene expression in response to integrin-derived signals. *J. Cell Biol.* **129**: 1707-1720.
- Tsuchida J, Ueki S, Takada Y, Saito Y, Takagi J, 1998, The ligand-induced conformational change of $\alpha 5 \beta 1$ integrin relocation of $\alpha 5$ subunit to uncover the $\beta 1$ stalk region. *J. Biol. Sci.* **111**: 1759-1766.
- Vignoud L, Albiges-Rizo C, Frachet P, Block MR, 1997, NPXY motifs control the recruitment of the $\alpha 5 \beta 1$ integrin in focal adhesions independently of the association of talin with the $\beta 1$ chain. *J. Cell Sci.* **110**: 1421-1430.
- Vuori K, 1998, Integrin signaling: Tyrosine phosphorylation events in focal adhesions. *J. Membrane Biol.* **165**: 191-199.
- Williams MJ, Hughes PE, O'Toole TE, Ginsberg MH, The inner world of cell adhesion: integrin cytoplasmic domains. *Trends Cell Biol.* **4**: 109-112.
- Wu C, 1999, Integrin-linked kinase and PINCH: partners in regulation of cell-extracellular matrix interaction and signal transduction. *J. Cell Sci.* **112**: 4485-4489.
- Wu C, Keivens VM, O'Toole TE, McDonald JA, Ginsberg MH, 1995, Integrin activation and cytoskeletal interaction are essential for assembly of a fibronectin matrix. *Cell* **83**: 715-724.
- Zhang Z, Vuori K, Wang M, Reed JC, Ruoslahti E, 1996, Integrin activation by R-Ras. *Cell* **85**: 61-69.
- Zhu X, Assoian RK, 1995, Integrin-dependent activation of MAP kinase: a link to sharp-dependent cell proliferation. *Mol. Biol. Cell.* **6**: 273-282.