

동물학논단

Cadherin, Catenin, and Cancer



전 병 훈

- 1986년 원광대학교 한의과대학 한의학과 (한의학사)
- 1988년 원광대학교 한의과대학 대학원 한의학과 (한의학석사)
- 1991년 원광대학교 한의과대학 대학원 한의학과 (한의학박사)
- 1988-1992 원광대학교 의과대학 연구원
- 1998-2000 미국 국립보건연구원 (NIH) 객원교수
- 1994-현재 원광대학교 한의과대학 전임강사, 조교수, 부교수
- 2000-현재 원광대학교 한의과대학 한의학과 학과장

요 약

여러 분야에 걸쳐 수많은 논문을 인용하면서, 현재 나의 연구 분야와 관련된 특이한 점을 발견할 수 있었다. 즉, 수 천 편의 관련 논문이 출판되었으면서도 1990년 이전의 참고문헌을 찾아볼 수 없었고, 아울러 최근 3-4년 동안 대부분의 관련 논문이 출판되었다는 점이다. 이는 전세계적으로 수많은 과학자들이 본 연구분야와 관련하여 학문적 중요성을 인식하고, 최근에 이 분야의 연구 자료를 한꺼번에 쏟아 부은 결과일 것이다. 이 연구분야의 관심이 세계적으로 증가하면서 4년 전에는 관련 과학자들의 모임이 미국에서부터 시작되어 현재는 소규모의 학회 성격을 띠고 있다. 그런데 최근에 학문적 성격이 부각되어 많은 과학자들이 앞다투어 이 분야의 연구에 뛰어들고 있는 시점에서 국내에서는 아직 많은 결과물이 나오지 않고 있으며, 그 관련 학자들의 인적 구성조차도 미미한 실정이다. 그래서 보다 많은 국내 연구진들이

이 분야에 관심을 가지고 토의함으로써 국내에서도 연구 분위기가 활성화될 수 있기를 기대하면서 본 논단을 review 형식으로 접하고자 한다. 전체적인 이해를 돕고자 catenin과 관련된 연구의 시대적 흐름을 먼저 설명하고, 그 다음 구체적인 내용을 설명하고자 한다.

서 론

1993년에 일본의 국립연구소 및 동경대학에서는 다세포 구조를 이루기 위한 세포들의 형성에 대한 연구가 있었으며, 그 연구 과정 동안 세포간 또는 세포와 기질간 접착을 일으키는데 있어서 beta-catenin의 기능을 세포막 단백질과 관련시켜 밝혔으며, 1994년 독일의 여러 연구소 (Max-Delbruck-Centrum, Max-planck-Institute)에서는 암세포에 있어서 beta-catenin과 Epidermal Growth Factor Receptor와의 상호 연관관계를 규명하였고, 1995년에는 독일의 같은 연구소에서 beta-catenin이 없으면 쥐의 발생과정에서 낭배 형성이 일어나지 않는다는 결과를 밝혀 beta-catenin이 세포 성장에 있어서 중심적인 신호전달자 역할을 함을 보고하였다. 1995년 미국 캘리포니아 대학에서는 암유전자인 beta-catenin이 암억제유전자인 APC에 의해서 조절되어 진다는 결과를 밝혔다. 아울러 1996년 일본의 오사카대학에서 세포 주기 형성과 신경 형성에 APC-beta-catenin 복합체가 관련되어 있음을 밝혀 그 결과를 Science (vol:272, 1020-1023) 학회지에 보고하였다. 1996년 일본의 가고시마대학과 미국의 예일대학에서는 혈액암 세포에서도 beta-catenin이 존재하며 이것의 기능이 세포 접착과 관련되어 있음을 보고하였다. 1996년 미국의 인디애나 의과대학에서 beta-catenin이 세포질 속에서 GSK-3B와 상호 작용하여 세포 내에서 그 기능이 조절되어 진다는 결과를 Science (vol:272, 1023-1026) 학회지에 보고

하면서 beta-catenin의 또 다른 기능이 있음을 시사하였다. 1996년 독일의 울름대학과 미국의 하버드 대학에서 공동연구로 beta-catenin이 핵 속에서 전사인자인 Lef-1과 결합한다는 분자적인 기작을 규명하여 Nature (vol:382, 638-642) 학회지에 보고함으로써 beta-catenin의 기능에 대한 새로운 관심을 불러 일으켰다. 1997년에 이르러 영국의 병원연구소에서 직장암 세포에 대한 beta-catenin의 돌연변이 정도를 조사하여 보고하였고, 미국 국립 보건 연구원에서 피부암 세포를 대상으로 beta-catenin의 변이성 정도를 밝히고 그로 인해 기능의 향진을 보이는 결과를 Science (vol:275, 1790-1792) 학회지에 보고하였다. 이와 동시에 미국의 존 홉킨스 대학에서 beta-catenin의 변이성으로 인해 이미 밝혀진 beta-catenin 관련 단백질들과의 상호 연관 관계가 저해됨으로서 핵 속으로 이동할 수 있는 beta-catenin의 양이 증가하고 또 이들의 기능이 밝혀져 Science (vol:275, 1787-1790) 학회지에 보고하였다. Beta-catenin의 변이성 외에 아미노산이 나타내는 기능성에 대하여 여러 가지 세포를 이용하여 보고하기 시작하였는데 일본의 가나가와 암 연구센터, 프랑스의 파빌롱병원, 미국 조지타운대학의 램바디 암 연구센터 등에서 이루어졌다. 1997년에 또 다른 흐름은 세포 내에서 정상적인 세포의 세포 주기와 관련된, 또는 암세포에서 생리적 사멸이 일어나는 동안 신호 전달 과정에서의 beta-catenin을 조절하는 가수 분해 효소들에 대한 연구가 여러 가지 부착 세포들을 이용하여 시작되었다. 이스라엘의 와이즈만 연구소에서는 3종류의 부착 세포를 이용하여, 독일의 Max-Planckgesellschaft에서는 사람 및 쥐의 4종류 부착 세포를 이용하여 모두 beta-catenin과 proteasome 가수분해 효소와의 관련성을 밝혔다. 이와 달리 미국의 와싱턴대학에서 1종류의 부착 세포를 이용하여, 이탈리아의 디우딘 대학에서는 또 다른 2종류의 사람 부착 세포를 이용하여 beta-catenin과 caspase 분해 효소와의 관련성을 밝혔다. 지금까지 밝혀진 이러한 연구 결과들을 토대로 1997년에 영국 왈레스대학의 Stephen Hiscox는 beta-catenin에 대한 종합적인 review paper를 쓰기도 하였다. 1998년에 존 홉킨스 대학의 연구진에 의하여 암화유전자인 c-MYC의 발현이 암

억제유전자인 APC에 의해서 억제되며 beta-catenin에 의해서 촉진된다는 새로운 beta-catenin의 기능과 아울러 신호 전달 경로를 밝혀 Science (vol: 281, 1509-1512) 학회지에 보고하였다. 1998년에 여러 연구진 (일본의 규슈대학, 히로시마대학, 미국의 캘리포니아대학)에 의하여 beta-catenin의 기능과 신호 전달 경로에 있어서의 또 다른 조절 양상을 보이는 것을 Wnt signaling pathway를 통하여 획기적으로 밝혔다. 이는 분비 단백질인 Wnt에 의해서 이의 수용체 (frizzled 단백질)가 결합되면 세포 내 다른 여러 가지 단백질, 즉 Axin, GSK3B, APC, Dvl 등에 변화를 일으켜 beta-catenin이 핵 속에서 전사인자와 결합하여 세포의 성장과 발생을 조절한다는 내용이 PNAS (vol: 96, 1603-1608), EMBO Journal (vol: 17, 1371-1384), Molecular and Cellular Biology (vol: 16, 2128-2134) 등에 보고되었다. 이러한 내용은 현재 beta-catenin과 관련되어 연구하는 사람들의 주요 관심사가 되었으며 1999년에도 계속하여 여러 연구진에 의하여 관련 논문 (Nature, vol:398, 431-436; Gene and Development, vol:13, 1768-1773; EMBO Journal, vol:18, 2823-2835; Journal of Cell Biology, vol:146, 855-867 등)들과 review 논문들이 출판되고 있으며, 이제는 이 연구 분야와 관련되어 독자적인 과학자들의 모임도 생겼다. 많은 연구자들에 의해서 학문적인 연구가 수행되어왔고 계속해서 수행될 것이지만 아직까지 혈액암 세포 즉 부유 세포에 있어서 beta-catenin의 기능이 알려져 있지 않고 있으며 생리적 사멸을 일으키는 과정에 있어서 beta-catenin의 운명도 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 이러한 beta-catenin의 기능 및 세포 내에서의 역할에 대한 연구의 중요성이 세포생물학 및 분자생물학적인 면에서 날로 높아져가고 있는 시점이다. 현재 여러 종류의 암세포에서 높은 단백질 수준을 유지하고 있는 beta-catenin은 종양 형성의 중재자로서 기능을 가지고 있으며, beta-catenin 그 자체의 mutation 및 phosphorylation 정도뿐만 아니라 관련 단백질들의 mutation 및 signaling pathway에 따라 암세포를 유지, 사멸시키기도 한다. 그러므로 oncogene인 beta-catenin은 암세포에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있으므로, beta-catenin 단백질 수준 및 기능

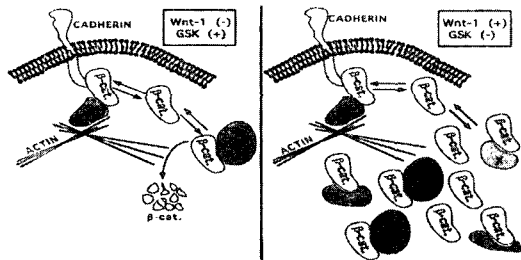


그림 1. 세포 골격을 형성하는 beta-catenin 복합체 조절 모델

을 조절할 수 있으면 암세포의 사멸을 유도하는데 유용할 것이다. 또한 beta-catenin의 분자적, 세포학적 양상을 이해한다면 암연구에 있어서 더욱 중요한 영역에 이르기까지 연결될 수 있는 기회를 제공할 것이므로 이 단백질에 대한 연구는 분자 생물학적, 세포생물학적 기초학문을 토대로 응용학문으로까지 연계될 수 있는 중요한 분야이므로 실험적인 수행이 절실히 요구되는 부문이다.

본 론

Cadherin-catenin complex

세포막에서 상호 결합하고 있는 Cadherin-catenin 복합체는 세포와 세포간의 접착을 유지하는 기능을 가진다. Cadherin은 칼슘 의존적인 transmembrane 분자로서 구조적으로 세포 접착을 위한 'zippers'로서의 기능을 나타낸다. Catenin 그룹은 알파 (분자량 102 kDa), 베타 (분자량 92 kDa), 감마 (분자량 82 kDa) 3종류와 최근에 밝혀진 p120^{cas}이 있으며, 그 중 beta-catenin과 gamma-catenin은 상호간에 배타적으로 cadherin과 결합을 형성한다. alpha-catenin은 beta- 또는 gamma-catenin과 결합하지만 cadherin과는 직접적으로 결합하지 않으며, 세포 골격 단백질의 하나인 actin과 결합하여 cadherin-catenin-actin을 유지하는 중간 단계로서의 역할을 수행한다. 이처럼 세포내에서 beta-catenin은 cadherin과 결합하여 세포골격을 유지하는 기계적인 역할이 최초의 기능으로서 밝혀졌다 (그림 1).

Catenin and adenomatous polyposis coli (APC)

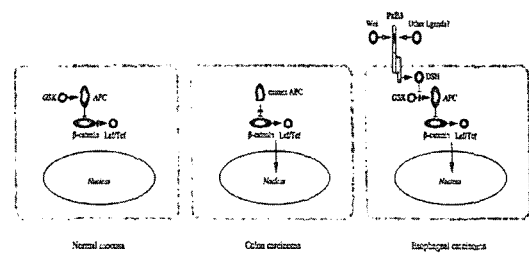


그림 2. APC 상태에 따른 beta-catenin 기능의 조절 모델

APC 유전자는 장이나 직장암 세포에서 돌연변이 또는 결손된 형태로 많이 나타난다. 세포 내에서 APC 단백질 기능에 대해서는 아직 많이 알려져 있지 않으며, APC의 아미노기 말단을 통하여 beta-catenin과 직접적으로 결합한다는 것이 밝혀졌다. 최근의 이러한 연구 결과는 beta-catenin과 결합하는데 있어서 cadherin과 APC가 서로 경쟁적으로 작용하므로 beta-catenin과 cadherin의 상호작용을 방해하여 암세포의 정상적인 성장을 억제하게 되는 것이다. APC는 glycogen synthase kinase-3 B (GSK-3B)에 의해 인산화 상태가 되고, GSK-3B와 함께 APC는 세포 내에 존재하는 beta-catenin을 조절할 수 있게 된다. 즉, 일반적인 상황에서는 이들이 beta-catenin과 결합하여 catenin을 proteasome 경로를 통해 파괴시켜 세포 내에 존재하는 catenin의 양을 줄인다. 그러나 많은 직장암 세포들에서는 APC가 변이 되어 있고 그 결과 catenin과 결합할 수 없어 결국 catenin을 조절할 수 없게 된다. 이러한 현상은 세포 내에 beta-catenin의 양을 급격히 증가시키게 되어 직장암의 증식과 발생을 초래하게 된다. 또한 최근 APC는 세포골격 단백질의 일종인 튜블린과 결합하여 세포 접착과 이동에도 관여한다는 기능이 알려져 있다 (그림 2).

Catenin and T cell factor-lymphoid enhancer factor (Tcf-Lef)

초파리의 pangolin (사람의 Tcf-Lef homologues)은 armadillo (beta-catenin)의 downstream에 작용하여 wingless (Wnt-1) 신호기전을 조절하는데 관여하고 있음이 밝혀져 왔다. 최근 beta-catenin의 기능에 관한 또 다른 연구가 핵 속에 존재하는 전사조절인

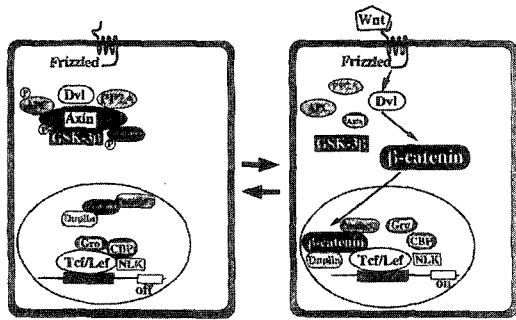


그림 3. 세포질 및 핵 속의 beta-catenin 복합체를 조절하는 Wnt 신호 전달계

자Tcf-Lef와 관련되어서 밝혀졌다. 비록 Tcf-Lef는 DNA에 결합은 할 수 있지만 비활성화 상태이며, beta-catenin이 Tcf-Lef에 결합해야만 DNA 전사가 일어난다. 즉, Tcf-Lef는 DNA 결합 부위를 제공하고 beta-catenin은 전사활성 부위를 제공하는 것이다. 이러한 두 분자들간의 상호작용으로 세포 내에서 유전자 발현이 촉진된다. Korinek와 동료들 (1997)은 직장암 세포의 핵 속에 활성화 된 beta-catenin/Tcf4 복합체를 관찰하였고, 만약 이들 세포에 APC를 주입하면 Tcf4로부터 beta-catenin이 제거되면서 전사자극이 없어지는 것을 관찰하였다. 현재 cyclin D1과 c-MYC을 포함한 일부의 유전자들이 전사 조절되는 것으로 밝혀지고 있지만 beta-catenin/Tcf4 복합체에 의해 전사되는 정확한 다른 유전자들을 더 많이 밝혀내는 것이 과제로 남아 있다 (그림 2와 3).

Catenin association with protein tyrosine phosphatases

단백질 인산화 및 탈인산화 현상은 세포 성장, 운동, 및 분화를 포함한 세포 내 여러 가지 생명 현상을 조절하는 필수적인 과정이다. 이런 인산화 상태는 protein kinase들과 인산화효소들의 활동에 의해서 조절되어 진다. Protein tyrosine phosphatases (PTP)는 두 그룹으로 분류될 수 있는 바, 하나는 세포막 결합형이고 다른 하나는 세포질에서 발견되는 용해형이다. 그 중 세포막 결합형인 PTP μ 와 k가 세포와 세포간의 접촉에 참여하고, 또 세포와 기질간의 접촉을 조절하고 있다. 최근의 연구에

의하면 armadillo family 단백질이 세포막 결합형 PTPs들과 연관되어져 있다고 밝혀졌고, 특히 beta-catenin은 PTPk, PTP μ , PTP λ , a PTP1B-like tyrosine phosphatase 및 leukocyte antigen-related protein related transmembrane tyrosine phosphatase (LAR-PTP)과 복합체를 형성하는 것으로 밝혀졌다. 어떤 *in vitro* 실험의 예로, PC12 세포로부터 tyrosine phosphatase 활성이 나타났고 이 활성은 beta-catenin의 탈인산화를 유도하였으며, 또 LAR-PTP는 cadherin-catenin 복합체와도 상호작용하는 것으로 증명되었다. 이러한 현상은 alpha-catenin이 결핍된 PC9 세포에서도 볼 수 있는 점으로 보아 LAR-PTP의 연관성은 alpha-catenin과는 독립적인 현상으로 볼 수 있다. 즉, PTPs는 beta-catenin의 인산화 상태를 조절함으로써 cadherin/catenin 복합체를 매개로 세포 접촉을 조절하는 조절자로서의 기능을 갖는다.

Catenin and Wnt family members

Beta-catenin 단백질의 안정화는 세포들의 운명이 변하여 종양 세포로 형질전환 되어지는 동안 아주 중요한 조절적 현상이다. 지금까지 밝혀진 serine/threonine kinase GSK-3B, APC 유전자의 단백질 산물, 그리고 Axin이 beta-catenin 단백질 수준을 조절할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 즉, 이 모든 것들은 Wnt 단백질들의 신호 전달 체계에 의해서 이루어진다. 먼저, Wnt 단백질이 세포막에 있는 리셉터인 frizzled와 결합하게 되면 그 downstream 에 놓여 있는 dishevelled가 활성화되어 GSK-3B kinase의 활성이 저해된다. 그 결과 PP2A는 axin을 탈인산화시키고 더 이상 beta-catenin과 결합하지 못하게 된다. 결국 beta-catenin의 양이 증가하여 핵 속으로 들어가 Tcf/Lef 전사조절 인자와 결합하여 DNA 전사가 시작된다. 그러나 Wnt 단백질의 자극이 없는 세포에서는 GSK-3B가 활성화되어 axin을 인산화시킨다. 그 결과 axin이 다른 관련인자와 더불어 beta-catenin과 결합하여 catenin을 인산화시키고 결국 이 단백질을 가수분해시킨다. 그래서 세포질 내의 free beta-catenin 양이 줄어들어 핵 속으로 이동하지 못하게 되며 결국 세포는 전사조절이 이루어지지 않아 세포 사멸을 초래한다 (그림 3).

Catenin and cancer

(1) Possible role of catenin in cancer: beta-catenin의 역할은 암으로 전이되는 세포들의 기능을 중재하는 것으로 생각되어 진다. 그 이유로는 첫째, 암세포에서의 beta-catenin이 과인산화 또는 비정상적인 단백질 수준을 이루게되면 암세포의 세포접착이 파괴된다는 사실이다. 둘째로, beta-catenin이 Wnt 신호체계의 중심에 있다는 것이다. 즉, Wnt에 의한 신호전달이 정상적으로 일어나면 세포는 암으로의 진행이 일어나기 때문이다. 셋째로, 암억제 유전자인 APC의 많은 돌연변이는 beta-catenin의 양을 증가시키고 결국 Tcf와 복합체를 형성하여 유전자 발현을 조절한다. 이것은 beta-catenin이 어느 정도 세포접착과 세포 증식을 조절할 수 있음을 의미하며, 동시에 암유전자 (oncogene)로서의 beta-catenin 기능이 제안되어져 오고 있다.

(2) Level of catenin in human cancer: 면역학적인 실험에 의하여 밝혀진 것처럼, 종양 조직에서의 beta-catenin 단백질 양이 정상 조직에 비교하여 훨씬 증가함을 보여준다. 이러한 변화는 beta-catenin 독자적으로 또는 cadherin과 다른 catenin의 비정상적인 증가와 함께 일어나기도 한다. 많은 환자들에 있어서 APC 유전자의 돌연변이와 이러한 변화와의 연관성을 찾을 수가 있다. 위암이나 폐암 환자의 경우, p120과 focal adhesion kinase (FAK)와 더불어 beta-catenin의 tyrosine phosphorylation 증가가 두드러졌다. 또한 beta-catenin과 다른 catenin의 돌연변이가 여러 종양에서 보고되고 있으므로, 환자들에 있어서 catenin의 전체적인 수준을 측정하는 것도 중요하지만 catenin의 인산화 상태와 돌연변이의 존재 유무를 확인하는 것도 중요하므로 임상적으로는 이러한 부분들이 꼭 조사되어야 함을 보여 준다.

결 론

발암 과정의 정확한 메카니즘과 암세포에 대한 면역반응의 메카니즘이 정확히 밝혀지지 아니한 현 시점에서 종양에 대한 연구는 분명 필연적으로 복합적인 것이다. 많은 암의 치료법들이 개발되어 암환자의 항암 면역 반응을 항진시키려고 시도되

고 있지만, 현재까지는 모든 암에 효과가 있는 어느 한 치료법도 개발되지 아니 하였고 앞으로도 얼마동안 개발되지 아니할 것이다. 그러므로 지금까지 시행되고 있는 여러 형태의 치료법들은 더욱 발전되어야 하며 정확한 평가를 거쳐 가급적이면 빨리 모든 암환자에게 이용될 수 있도록 되어야 할 것이다. 그러한 성공적인 치료법의 결과는 치료법을 객관화하고 단순화하기 위하여 그 작용 메카니즘이 구명될 수 있도록 연구를 진행시켜야 한다. 위에서 보았듯이 Oncogene인 beta-catenin은 암세포 내에서 또 다른 oncogene인 c-MYC을 조절하는 기능 외에도 여러 가지 중요한 역할을 담당하고 있으므로, beta-catenin 단백질 수준 및 고유 기능을 조절할 수 있으면 암세포의 사멸을 유도하는데 유용할 것이다. 특히 아직 연구가 완전히 이루어 지지 않은 혈액암 내의 beta-catenin을 조절할 수 있는 분자적, 세포학적 양상을 이해한다면 최소한 혈액암을 치료하기 위한 기본 학문적인 배경은 이루어 질 수가 있다. 또한 이러한 결과를 토대로 다른 종류의 암에 있어서 응용 및 치료 가능한 신호 전달 체계를 알아낼 수도 있을 것이다. 더욱이 beta-catenin을 조절할 수 있는 천연물질을 밝힌다면 산업화와 같은 중요한 영역에 이르기까지 연결될 수 있는 기회를 제공할 것이다. 고로 이 단백질에 대한 연구는 분자 생물학적, 세포생물학적 기초학문을 토대로 응용학문으로까지 연계될 수 있는 중요한 분야이므로 실험적인 수행이 절실히 요구되는 부분이다.

원광대학교 한의과대학 병리학교실에서는 항상 우리나라에 자생하는 식물로부터 암을 치료하고 예방할 수 있는 천연물질을 찾고자 노력해 왔고 또 앞으로도 계속하여 노력할 것이다. 이미 많은 부분에서 약효에 대한 검증과 데이터베이스 작업이 완료되어 있으며 이를 이용하여 in vitro 및 in vivo 수준에서의 세포독성 실험과 신호전달 체계를 연구하고 있다. 미국국립보건연구원 (NIH)에서 객원교수로 연수하면서 세포, 분자적인 일을 수행하였고, 그 때 느꼈던 자연과학 분야에 대한 새로운 도전의식이 충천하였고 이제 한의사로서 또 자연과학도로서 실질적인 일을 수행하고자 한다. 이러한 연구를 계속하여 수행할 수 있도록 힘이 되어주는 황 상구박사에게 특별히 감사의 마음을 전

하고 싶고, 현재 나의 병리학교실에는 열심히 연구에 몰두하고 있는 석·박사 출신 8명의 연구원에게도 행운이 함께 하길 바란다. 선진국에 비해 열악한 연구 상황과, 지방대학 이라는 악조건 속에서도 같이 연구하고 있다는 점만으로도 서로가 행복해하고 있으며, 관련 주제에 대해 성심 성의껏 토의할 수 있는 분위기가 성숙되어 많은 정보를 공유할 수 있는 국내외 연구팀이 있다면 언제든지 자문을 구하고 공동연구를 하고 싶다.

참 고 문 헌

- Aberle, H., Butz, S., Stappert, J., Weissig, H., Kemler, R., and Hoschuetzky, H. (1994). Assembly of the cadherin-catenin complex in vitro with recombinant proteins. *J. Cell Sci.* 107, 3655-3663.
- Aghib, D. F., and McCrea, P. D. (1995). The E-cadherin complex contains the src substrate p120. *Exp. Cell Res.* 218, 359-369.
- Barth, A. I. M., Pollack, A. L., Altschuler, Y., Mostov, K. E., and Nelson, W. J. (1997). NH2-terminal deletion of beta-catenin results in stable colocalization of mutant beta-catenin with adenomatous polyposis coli protein and altered MDCK cell adhesion. *J. Cell Biol.* 136, 693-706.
- Behrens, J., Vakaet, L., Friis, R., Winterhager, E., Roy, F. V., Mareel, M. M., and Birchmeier, W. (1993). Loss of epithelial differentiation and gain of invasiveness correlates with tyrosine phosphorylation of the E-cadherin/beta-catenin complex in cells transformed with a temperature-sensitive v-src gene. *J. Cell Biol.* 120, 757-766.
- Bradykalnay, S. M., Rimm, D. L., and Tonks, N. K. (1995). Receptor protein tyrosine phosphatase PTP μ associates with cadherins and catenins in vivo. *J. Cell Biol.* 130, 977-986.
- Brunner, E., Peter, O., Schweizer, L., and Basler, K. (1997). Pangolin encodes a Lef-1 homologue that acts downstream of Armadillo to transduce the Wingless signal in *Drosophila*. *Nature* 385, 829-833.
- Candidus, S., Bischoff, P., Becker, K. F., and Hofler, H. (1996). No evidence for mutations in the alpha-catenin and beta-catenin genes in human gastric and breast carcinomas. *Cancer Res.* 56, 49-52.
- Cheng, J., Wu, K., Armanini, M., O'Rourke, N., Dowbenko, D., and Lasky, L. A. (1997). A novel protein tyrosine phosphatase related to the homotypically adhering k and μ receptors. *J. Biol. Chem.* 272, 7264-7277.
- De Benedetti, L., Sciallero, S., Gismondi, V., James, R., Bafico, A., Biticchi, R., Masetti, E., Bonelli, L., Heouaine, A., and Picasso, M. (1994). Association of APC gene mutations and histological characteristics of colorectal adenomas. *Cancer Res.* 54, 3553-3556.
- Fuchs, M., Muller, T., Lerch, M. M., and Ullrich, A. (1996). Association of human protein tyrosine phosphatase-k with members of the armadillo family. *J. Biol. Chem.* 271, 16712-16719.
- Fujii, K., Furukawa, F., and Matsuyoshi, N. (1996). Ligand activation of overexpressed epidermal growth factor receptor results in colony dissociation and disturbed E-cadherin function in HSC-1 human cutaneous squamous carcinoma cell. *Exp. Cell Res.* 223, 50-62.
- Hamaguchi, M., Matsuyoshi, N., Ohnishi, Y., Gotoh, B., Takeichi, M., and Nagai, Y. (1993). P60v-src causes tyrosine phosphorylation and inactivation of the N-cadherin catenin cell adhesion system. *EMBO J.* 12, 307-314.
- He, T.C., Sparks, A.B., Rago, C., Hermeking, H., Zawel, L., da Costa, L.T., Morin, P.J., Vogelstein, B., Kinzler, K.W. (1998). Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 281, 1509-1512.
- Hinck, L., Nathke, I. S., Papkoff, J., and Nelson, W. J. (1994). Dynamics of cadherin/catenin complex formation: novel protein interactions and pathways

- of complex assembly. *J. Cell Biol.* 125, 1327-1340.
- Hoschuetzky, H., Aberle, H., and Kemler, R. (1994). Beat-catenin mediates the interaction of the cadherin-catenin complex with epidermal growth factor receptor. *J. Cell Biol.* 127, 1375-1380.
- Hulsken, J., Birchmeier, W., and Behrens, J. (1994). E-cadherin and APC compete for the interaction with beta-catenin and cytoskeleton. *J. Cell Biol.* 127, 2061-2069.
- Jiang, W. G. (1996). E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis. *Br. J. Surg.* 83, 437-446.
- Kemler, R. (1993). From cadherins to catenin - cytoplasmic protein interactions and regulation of cell-adhesion. *Trends Genet.* 9, 317-321.
- Korinek, V., Barker, N., Morin, P. J., van Wichen, D., de Weger, R., Kinzler, V., Vogelstein, B., and Clevers, H. (1997). Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin Tcf complex in APC-/colon carcinoma. *Science* 275, 1784-1787.
- Kypta, R. M., Su, H., and Reichardt, L. F. (1996). Association between a transmembrane protein tyrosine phosphatase and the cadherin-catenin complex. *J. Cell Biol.* 134, 1519-1529.
- Lampugnani, M. G., Corada, M., Caveda, L., Breviario, F., Ayalon, O., Geiger, B., and Dejana, E. (1995). The molecular organization of endothelial cell to cell junctions: differential association of plakoglobin, beta-catenin, and alpha-catenin with vascular endothelial cadherin (VE-cadherin). *J. Cell Biol.* 129, 203-217.
- Li, C., Bapat, B., and Alman, B. A. (1998). Adenomatous polyposis coli gene mutation alters proliferation through its beta-catenin-regulatory function in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Am. J. Pathol.* 153, 709-714.
- Matsuyoshi, N., Hamaguchi, M., Taniguchi, S., Nagafuchi, A., Tsukita, S., and Takeichi, M. (1992). Cadherin-mediated cell-cell adhesion is perturbed by v-src tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts. *J. Cell Biol.* 118, 703-714.
- Miller, J. R., and Moon, R. T. (1996). Signal-transduction through beta-catenin and specification of cell fate during embryogenesis. *Gene Devel.* 10, 2527-2539.
- Morin, P. J., Sparks, A. B., Korinek, V., Barker, N., Clevers, H., Volgestein, B., and Kinzler, K. W. (1997). Activation of beta-catenin-Tcf signalling in colon cancer by mutation in beta-catenin or APC. *Science* 275, 1787-1790.
- Munemitsu, S., Albert, I., Souza, B., Rubinfeld, B., and Polakis, P. (1995). Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 3046-3050.
- Nathke, I. S., Adams, C. L., Polakis, P., Sellin, J. H., and Nelson, W. J. (1996). The adenomatous polyposis-coli tumor suppressor protein localizes to plasma-membrane sites involved in active cell-migration. *J. Cell Biol.* 134, 165-179.
- Noordermeer, J., Klingensmith, J., Perrimon, N., and Nusse, R. (1994). Dishevelled and armadillo act in the wingless signaling pathway in *Drosophila*. *Nature* 367, 80-83.
- Oda, T., Kanai, Y., Shimoyama, Y., Nagafuchi, A., Tsukita, S., and Hirohashi, S. (1993). Cloning of the human alpha-catenin cDNA and its aberrant mRNA in a human cancer cellline. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193, 897-904.
- Ozawa, M., Ringwald, M., and Kemler, R. (1990). Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 4246-4250.
- Papkoff, J., Rubinfeld, B., Schryver, B., and Polakis, P. (1996). Wnt-1 regulates free pools of catenins and stabilizes apc-catenin complexes. *Mol. Cell Biol.* 16, 2128-2134.
- Peifer, M. (1995). Cell-adhesion and signal-transduction - the armadillo connection. *Trend Cell Biol.* 5,

- 224-229.
- Rubinfeld, B., Souza, B., Albert, I., Muller, O., Chamberlain, S. H., Masiarz, F. R., Munemitsu, S., and Ploakis, P. (1993). Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 262, 1731-1734.
- Serres, M., Grangeasse, C., Haftek, M., Durocher, Y., Duclos, B., and Schmitt, D. (1997). Hyperphosphorylation of beta-catenin on serine-threonine residues and loss of cell-cell contacts induced by calyculin A and okadaic acid in human epidermal cells. *Exp. Cell Res.* 231, 163-172.
- Shibamoto, S., Hayakawa, M., Takeuchi, K., Hori, T., Oku, N., Miyazawa, K., Kitamura, N., Takeichi, M., and Ito, F. (1994). Tyrosine phosphorylation of beta-catenin and plakoglobin enhanced by hepatocyte growth factor and epidermal growth factor in human carcinoma cells. *Cell Adhesion Commun.* 1, 295-305.
- Simcha, I., Shutman, M., Salomon, D., Zhurinsky, J., Sadot, E., Geiger, B., and Ben Zeev, A. (1998). Differential nuclear translocation and transactivation potential of beta-catenin and plakoglobin. *J. Cell. Biol.* 141, 1433-1448.
- Takahashi, K., Suzuki, K., and Tsukatani, Y. (1997). Induction of tyrosine phosphorylation and association of beta-catenin with EGF receptor upon tryptic digestion of quiescent cells at confluence. *Oncogene* 15, 71-78.
- Tetsu, O., and McCormick, F. (1999). Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 398, 422-426.
- Tsutsui, J., Moriyama, M., Arima, N., Ohtsubo, H., Tanaka, H., and Ozawa, M. (1996). Expression of cadherin-catenin complexes in human leukemia cell lines. *J. Biochem.* 120, 1034-1039.
- Van Leeuwen, F., Samos, C. H., and Nusse, R. (1994). Biological-activity of soluble wingless protein in cultured *Drosophila* imaginal disc cells. *Nature* 368, 342-344.
- Willert, K., Shibamoto, S., and Nusse, R. (1999). Wnt-induced dephosphorylation of axin releases b-catenin from the axin complex. *Genes & Dev.* 13, 1768-1773.
- Zhang, Z., Hartmann, H., Do, V. M., Abramowski, D., Sturchler-Pierrat, C., Staufienbiel, M., Sommer, B., van de Wetering, M., Clevers, H., Saftig, P., De Strooper, B., He, X., and Yankner, B. A. (1998). Destabilization of beta-catenin by mutations in presenilin-1 potentiates neuronal apoptosis. *Nature* 395, 698-702.