

成的转录起始复合物的空间结构,以及Y-box结合蛋白与复合物中其他蛋白质分子之间的关系;在生殖细胞发生过程中Y-box结合蛋白参与mRNPs形成的机制,早期胚胎发育中mRNPs的解离和mRNAs的释放机制等。对这些问题的深入研究,必将帮助我们进一步认识转录和翻译水平的复杂调控机制,同时也将帮助我们进一步认识生殖细胞的发生、成熟、早期胚胎发育,以及器官再生和细胞增殖等重要生物学现象的分子机制。

参考文献

- [1] Sommerville, J., 1992, *BioEssays*, 14: 337—339.
- [2] Tafuri, S. R., et al., 1992, *New Biologist*, 4: 349—359.
- [3] Schnuchel, A., et al., 1993, *Nature*, 364: 169—171.
- [4] Tafuri, S. R., et al., 1994, *J. Biol. Chem.*, 268: 24244—24261.
- [5] Murray, M. T., et al., 1991, *J. Cell Biol.*, 112: 1—11.
- [6] Wolffe, A. P., et al., 1992, *The New Biologist*, 4: 290—298.
- [7] Ozer, J., et al., 1990, *J. Biol. Chem.*, 265: 22143—22152.
- [8] Wolffe, A. P., et al., 1993, *BioEssay*, 16: 245—251.
- [9] Tafuri, S. R., et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 87: 9028—9032.
- [10] Murray, M. T., et al., 1991, *Biochemistry*, 24: 11—15.
- [11] Jessen, T. H., et al., 1991, *EMBO J.*, 10: 3447—3456.
- [12] Dideir, D. K., et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81: 283—287.
- [13] Tafuri, S. R., et al., 1993, *J. Biol. Chem.*, 268: 12213—12220.
- [14] Goldstein, S., et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 87: 283—287.
- [15] Tamahe, H., et al., 1992, *Journal of Bacteriology*, 174: 3867—3873.
- [16] Teana, A. L., et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88: 10907—10911.
- [17] Darnbrough, C. H., et al., 1981, *Eur. J. Biochem.*, 113: 415—424.
- [18] Cummings, A., et al., 1988, *J. Cell Biol.*, 107: 45—56.
- [19] Bouvet, P., et al., 1994, *Cell*, 77: 931—941.

细胞外基质对发育和细胞分化的调控

丁小燕

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031 上海)

在生物体里除了细胞以外,还存在着非细胞成份的基质,可能对细胞起着支撑作用。直到五十年代,对细胞外基质的认识还很简单,只知道它是由胶原蛋白和胶体溶液组成的物质。经过四十多年的研究,现在已经知道细胞外基质(extracellular matrix ECM)是由糖蛋白、蛋白多糖、糖氨聚糖等生物大分子(如胶原蛋白、纤维蛋白等等)所组成。这些分子相互交联,形成精细复杂的网状结构,存在于细胞外的微环境里^[1]。在受精卵第一次分裂形成的两个裂球之间,就发现有ECM成份的存在,并且在随

后的发育过程中各种ECM成份逐渐增多,并形成网状结构。在成体中,细胞有可能整个被ECM包围(如软骨细胞),或是只有一部分与它接触(如表皮)。ECM不单单为细胞提供附着、生长和迁移的支持,而且通过各种途径,影响或维持细胞的分化。它可以作为一种屏障,有选择性地让一些分子通过,或吸附某些分子,使之在局部微环境中的浓度升高;同时它还可以通过它在细胞表面的专一性受体与细胞相连,形成信息传递的通道,从而对细胞内组织专一性基因的表达进行调控,影响细胞的

分化。在这里我们着重介绍细胞外基质影响胚胎发育和细胞分化方面的一些研究进展^[2-5]。

一、细胞外基质影响胚胎发育和细胞分化

通过免疫组织化学染色,发现在胚胎发育的各个不同时期,以及各种不同的组织里,ECM 及其受体的变化往往与发育或细胞分化中的事件相平行,因此推测它可能对胚胎发育和细胞分化产生影响。为了了解这一点,除了对胚胎发育过程中的 ECM 作观察以外,常用的手段就是用于干扰或阻断 ECM 成份聚合的药物来处理细胞或胚胎,或者用 ECM 成份中的功能性片段作竞争性抑制实验。在有尾两栖类的早期胚胎中,用免疫组化染色证明了在囊胚腔的顶部有一层纤连蛋白(FN)和层粘连蛋白(LN)等组成的细胞外基质^[6]。如果将 FN 中功能性多肽片段(RGD)注射到囊胚腔中作竞争实验,那么原肠运动时本该沿着囊胚腔顶部迁移的中胚层细胞便停留在原地不能移动,胚胎也不能进一步发育形成神经胚^[6]。可见迁移的中胚层细胞能识别细胞外基质中的专一性蛋白序列来完成形态建成运动。海胆的胚胎如果在早期(32 细胞期)用 BAPN(一种阻断胶原蛋白交联的药物)或是 β -Xylosides(一种抑制糖氨附着到蛋白核心上从而形成糖氨聚糖的药物)来处理,胚胎的发育也停止在囊胚期,但是一旦除去这些因子,胚胎仍能继续发育。进一步分析用 β -Xylosides 处理而导致发育进程被阻断的胚胎中 mRNA 的合成,发现一种名为 Specl 的外胚层专一的基因产物大幅度下降,而在两种药物分别处理的情况下,一种内胚层专一的碱性磷酸酶的活性都有所降低^[7]。

基质中存在着影响细胞分化的信号这一假说在 J.Yost 的工作中得到了较好的证实^[8]。非洲爪蟾的蝌蚪具有呈 S 形的心脏和盘曲的肠,心脏和肠都是不对称的,通过腹部表皮可以观察。但是,如果在胚胎原肠运动的早期

(分期 10)时,将囊胚腔顶部的一块外胚层(该组织在正常胚胎里将长成腹部表皮)取出后再植入,不管是以原来的方向还是旋转 180 度再植入,在 45 期的幼虫中都有 50% 的心脏长成了反 S 形,或是肠的方向反转了。也就是说,心脏和肠的左右侧分化被随机化了。Yost 将移植块加以标记,这样长到幼虫时就可以观察移植块的确切位置。结果发现,如果移植块直接对着肠,那么肠的左右对称被改变;移植块直接对着心脏则心脏的左右对称被改变。因此,Yost 认为影响心脏和肠左右对称的因素是来自移植块。为了分析影响这种左右分化的因素,Yost 将供体胚胎事先用 UV 在植物极照射(受精卵经 UV 在植物极照射后,将长成无背腹区别的畸形胚胎)以排除移植块细胞中可能带有的“背腹”、“前后”或“左右”的决定因子,然后从这种胚胎的囊胚上取移植块移植到正常胚胎中。结果发现,和不经 UV 处理的供体移植块一样,长到 45 期的幼虫都有 50% 的心脏或肠是反转的。可见影响左右分化的信息很可能来自细胞外基质而不是来自细胞内。由于在其他实验系统中有报道认为在伤口愈合过程中上皮细胞外基质含量下降,因此 Yost 进一步检查了移植块的细胞外基质,发现经移植后,移植块所带的 ECM 中的主要成份 FN 减少了 2/3。也就是说,在经过手术的胚胎中,囊胚腔顶部的这一小块的基质成份被改变了。如果在囊胚腔注射 RGD 片段来竞争性抑制 FN 功能,造成整个囊胚腔顶部的 FN 功能改变,结果幼虫的心脏、前肠、后肠的左右分化都被随机化了。这些结果充分说明了在爪蟾的早期胚胎中,细胞外基质带有影响心脏和肠左右分化的信息^[8]。此外,在果蝇或线虫的遗传突变研究中,发现编码 ECM 成份或其受体 Integrin 的基因发生突变会引起致死或发育异常,也证实了胞外基质在发育过程中的重要性^[4]。

对生长在组织培养条件下的细胞分化研究表明,ECM 同样对细胞的分化有很大的影响^[9]。当培养液里除去或添加 ECM 成份,或

是加入各种基质成份的竞争性抑制剂时,这些培养条件的改变也相应地改变了细胞的形态。软骨细胞在含有胞质纤连蛋白(plasma fibronectin)的条件下贴壁生长时,呈多角形。而在胞间纤连蛋白(cellular fibronectin)存在时,细胞便伸长,长成类似成纤维细胞的形态。如果让通常不与细胞外基质接触的细胞在含有细胞外基质成份的培养基中生长,细胞也会迅速改变其形态。如晶体上皮细胞在胶原中生长时,细胞伸长并分层,部分细胞呈间质细胞样,并且向胶原内迁移。甚至同一种细胞当被平铺或是完全包埋在同一种细胞外基质成分中生长时,也会出现不同的形态。如血管内皮细胞在胶原上平铺生长时呈卵圆形,但是完全包埋在胶原中生长时则伸长如新芽状^[9]。进一步的研究表明这些形态改变了的细胞中组织专一性蛋白的表达。因此,细胞外基质对细胞分化具有重要影响这一点已被大家所肯定。接下来的问题是:细胞外基质是如何影响细胞分化呢?

二、细胞外基质调控细胞分化的机制研究

在啮齿目动物中,乳腺细胞分泌两类蛋白,一类是细胞分化较早时出现的,其主要代表是 β -casein,另一类是较晚出现的,其代表是WAP(whey acidic protein 乳清酸性蛋白)。哺乳类动物的乳腺细胞是在出生后,过了青春时期分化的。如果用采自中期妊娠的小鼠的乳腺上皮作成原代培养,直接养在塑料培养皿上或是I型胶原上,它可以在此条件下增殖而不分化。这时细胞呈扁方型,上述两种蛋白都不能表达,即使有催乳激素(prolactin)的存在也没有用。如果让细胞在铺有EHS小鼠肉瘤(Engelbreth-Holm-Swarm mouse Sarcoma tumor)来源的ECM上生长(这种基质中含有大量的LN),细胞就能形成类似乳腺小泡的结构,并分泌上述两种乳蛋白^[10]。这个实验模型为研究胞外基质影响乳腺细胞分化的机制提供了条件。

为了进一步分析胞外基质与 β -casein合成的关系,Streuli等人比较了解离的乳腺上皮细胞在富含和不含LN的培养基中的分化情况。结果显示,当培养基中含有LN时,单个散在的细胞可以生长并分化,表达 β -casein蛋白;如果培养基中不含LN时,只有那些聚集成团的细胞能分泌 β -casein,而以单个散在形式生长的细胞则不能。进一步的研究表明,聚集成团的细胞能表达LN。这一现象说明了LN参与了对乳腺细胞专一性的基因表达的控制^[10]。为了进一步了解ECM对 β -casein的基因表达的调控机制,牛的 β -casein的启动子(promotor)-CAT被稳定地转染到CID-9(一株未分化但能被ECM和促泌乳激素诱导的小鼠乳腺上皮细胞株)中,并通过分析报导基因CAT活性来了解在含和不含LN的培养基中生长的细胞的启动子的活性。得到的结果显示,牛的 β -casein的基因被催乳激素(prolactin)和ECM激活时必须需有5'端的-1517--1677顺序的存在。这个161bp的片段定名为BCE-1("bovine casein element-1"),是个转录增强子(enhancer)。如果把这段插入到失活的或部分缺失的 β -casein基因的启动子区,会使它重新具备对ECM和催乳激素反应的能力。BCE-1还能使MMTV(mouse mammary tumor virus)中与泌乳无关的基因的启动子也以对ECM和prolactin响应的方式被激活。而且BCE-1可能是乳腺组织专一性的,因为当它转到非乳腺来源的细胞中时(如CHO细胞),后者便不能对ECM和prolactin应答了^[10]。

BCE-1的发现,使得ECM影响组织专一性基因表达这一假说有了较为明确的证据。这段161bp的片段也被称为"ECM-response element"。事实上,在其他实验系统中也已找到了这样的"ECM-response element"。在上面提到的海胆胚胎专一性基因的激活与ECM的有关研究中,发现经 β -Xylosides处理的胚胎中,外胚层专一的基因Specl活性降低很多。现在已经在该基因的启动子中找到了对ECM敏感

的增强子区域。既然存在着对 ECM 敏感的基因片段,那么很可能 ECM 是通过一定的方式来激活相应的转录因子从而引起基因的表达^[2]。

对肝细胞分化的研究发现,胞外基质通过影响组织专一性基因的转录因子的表达来影响基因活性。原代培养的大鼠的肝细胞失去表达白蛋白——鉴定肝细胞分化的常用标志——的能力。当肝细胞养在铺有 I 型胶原的培养皿上时,细胞虽能形成单层铺展的多角形细胞,但仍不能表达白蛋白和细胞色素 P-450 这两种产物。只有当 EHS 来源的基膜成份被用于培养时,这两者的合成才上升;甚至只要在培养液中加入稀释的 EHS 基质或是纯化的 LN,也能使白蛋白的表达上升。现在已经找到了三个与 ECM 诱导分化有关的转录因子 cE-TF, cG-TF 和 cH-TF, 这三个转录因子分别和白蛋白启动子区的不同 DNA 顺序结合,从而激活白蛋白基因的转录^[10]。

进一步的工作还发现,在有些实验系统中,与胞外基质诱导分化有关的转录因子是核基质的组分。例如成骨细胞的分化可以分为三个阶段:1)细胞增殖,并合成胞外基质蛋白;2)形成胞外基质;3)胞外基质矿化(mineralization)^[12]。在这三个阶段,都分别有分化专一的核基质成份平行出现,而且如果第三个步骤(胞外基质矿化)被人为推迟的话,那么与该时期相应的那种核基质蛋白的合成也被推迟。Bidwell 发现这些核基质蛋白中有两个蛋白, NMP-1 和 NMP-2 能够和成骨细胞分化的标志——骨钙蛋白基因的启动子区的专一顺序结合^[12]。更直接的证据来自对人的膀胱癌细胞分化的研究。当膀胱癌细胞培养在不含有 LN 或含很少 LN 的胞外基质中时,它的细胞形态及迁移行为与培养在含有 LN 的基质中时相比都有所改变,而这时它的核基质成份中则增加了一种蛋白。可见,ECM 影响细胞分化的途径还可能是通过改变核基质的成份来实现的。

种种实验数据的累积加深了人们对 ECM

影响细胞分化的机制的认识,同时也提出了新的问题。进一步的研究主要集中在:胞外基质所携带的信息是如何传到细胞核里的呢?

三、胞外基质影响 基因活性的途径

Integrin 是胞外基质主要成份 LN 和 FN 的受体,胞外基质所携带的信息要传入胞内必然通过 Integrin。Integrin 是由 α , β 两个亚基组成的跨膜蛋白,到目前为止,已经找到的 α 亚基有 15 种,而 β 亚基只有 4 种^[3]。 β 亚基是相当保守的,它的胞内区域在人、鸡、爪蟾和小鼠中完全一样。这种保守性提示了它可能在生物体内行使的是同一种功能。而 α 亚基的变化比较多,它和 β 亚基结合,为在不同组织,不同发育分化程度的细胞中 Integrin 的多样性提供了可能。例如 FN、LN 分别识别至少 6 种 Integrin^[3]。实验证明,Integrin 在与胞外基质配体结合后,可以在很短的时间内(15 分钟)形成一种被称为 focal contact 的结构,即它的胞内区与 α -actinin, Talin 等骨架蛋白结合,在细胞膜形成相对稳定的“斑”,并通过此斑与胞内的骨架成份 actin 相连。这样,胞外的 ECM 便与胞内的细胞骨架形成了相连的网络^[14]。如果将胞内区缺失的 β -Integrin 基因转入细胞中,它表达后可以和胞内的 $\alpha 5$ -Integrin 形成异二聚体,在细胞表面和胞外基质结合,但不能形成 focal contact。可见是 β 亚基的胞内区在 focal contact 的形成中起着决定作用^[15]。

Focal contact 这一结构引起了大家很大的兴趣,ECM 很可能通过这一结构将胞外的信息传递到胞内。但是由于 Integrin 的胞内区不具备磷酸激酶活性,因此推测 Integrin 所介导的讯号是间接的,可能有其他胞内磷酸激酶参与这一过程。用体外培养的小鼠纤维母细胞所进行的实验已经表明,细胞与 FN 或 LN 接触,10 分钟后就能检测到很强的蛋白酪氨酸磷酸化,

而长在他的非 ECM 成份 (如多聚赖氨酸) 上的细胞则无此现象^[16]。用抗 Integrin 的抗体处理细胞, 同样可引起胞内酪氨酸磷酸化程度的升高。在这些由于 Integrin 的构型改变而磷酸化的蛋白中, 找到了一种分子量为 125 KD 的蛋白酪氨酸激酶。它的 N 端能与 Integrin 识别, 而 C 端与 focal contact 有很高的亲和性, 因而位于 focal contact 区。它被命名为 FAK (focal adhesion kinase)^[17-19]。它的 C 端还能和 paxillin (一种位于 focal contact 的骨架蛋白) 有很高的亲和性。由于 paxillin 也是在细胞与 ECM 接触后迅速被磷酸化的, 因此 paxillin 被认为是 FAK 的底物^[17]。paxillin 被磷酸化以后能与带有 SH 2 区域的激酶形成复合物, 从而在 focal contact 处会聚相当多的激酶^[18,20]。

除了通过形成 focal contact 引起蛋白磷酸化以外, 改变细胞骨架的空间排列, 也可能引起专一性基因的表达。因为已经知道, 细胞内的细胞器, 如线粒体, 以及各种生物大分子, 往往都被限定在细胞质内或核内的特定区域内, 不能在胞内自由移动。象 mRNA 往往通过 3' 端非翻译区域和骨架蛋白结合, “挂”在骨架上^[21]; 在核内, 也有许多因子是结合在核骨架上, 分布在核内不同的区域, 造成细胞质和细胞核内的区域化 (compartmentation)^[22]。这一区域化使得空间上接近或相容的生物大分子可以相互作用, 而那些相互隔离的分子之间则无法反应。因此基因表达等反应必须改变这一空间上的相互关系。例如在上述 ECM 影响肝细胞中白蛋白基因表达的研究中发现, 该基因的表达需要组蛋白八聚体的重排, 以暴露出原先被它掩盖的白蛋白的基因增强子区域, 使核转录因子与之结合^[2,10]。用正常的大鼠肾细胞与 kiyster-ras 转化的肾细胞所做的实验发现, 当这两种细胞在培养皿中生长时, 正常细胞能长成扁平贴壁的形态。它的微丝呈纤维状分布在细胞内, 细胞核也是较扁平的。但在转化细胞中微丝蛋白弥散分布在细胞

质内, 细胞核为圆球形。如果用细胞松弛素处理正常肾细胞, 那么它的核也变成类似转化细胞核的圆球形。可见微丝形成的细胞骨架使细胞核保持一定的形状。而这种细胞核的形状与基因的表达是相关的。因为用细胞松弛素处理细胞, 可诱导 c-fos 基因的表达^[24]。纤维母细胞在与胞外基质接触后, 伴随着蛋白类似化程度的上升, 也有 actin 纤维及核的形态的改变^[19]。这些与空间结构改变有关的数据使得我们有理由设想, 当胞外基质与受体结合后, 通过形成 focal contact 引起细胞骨架的重排, 并通过核纤层 Lamin 影响基质的结构, 从而使细胞内原先在空间上隔绝的分子有机会靠近, 原先被掩盖的作用位点有可能暴露, 最终引起分化专一的基因表达。

从一个受精卵发育成为一个个体的过程中, 不但细胞与细胞之间有空间位置上的变化, 细胞内的各种生物大分子之间也有相对位置的改变, 这两种变化都是细胞分化所必须的。从已经得到的结果来看, 在这两个变化过程中, 都有胞外基质参与。所以对这方面的研究也日益受到重视。相信随着实验数据的积累, 我们对 ECM 在发育和细胞分化过程中的作用机理会有更清楚的理解, 从而有助于我们从另一个角度即细胞与环境的相互作用来对细胞分化这一生命现象作出更深入的探索。

参考文献

- [1] J. Frederick Woessner, JR., 1993, *FA-SB*, vol. 7: 735-736.
- [2] N. Bovbreau et al., 1995, *Trends in Cell Biology*, vol. 5: 1-4.
- [3] D. W. DeSimone 1994, *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 6: 747-751.
- [4] J. C. Adams and Fiona M. Watt., 1993, *Development*, vol. 117: 1183-1198.
- [5] R. O. Hynes., 1994, *Current Opinion in Genetics and Development*, vol. 4: 569-574.
- [6] J. C. Boucant et al., 1985, *JEEM*, vol. 89: 211-227 (supplement).
- [7] S. Benson et al., 1991, *Molecular Reproduction and Development*, vol. 29:

(下转第 54 页)

的,我们能够预料到今后几年内必定有振奋人心的发展。”^[28]。

参 考 文 献

- [1] Berget, S. M., Moore, C. & Sharp, P. A., 1977, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 3171—3175.
- [2] Chow, L. T., Gelinas, R. E., Broker, T. R. & Roberts, R. J., 1977, *Cell*, 12: 1—8.
- [3] Sharp, P. A., 1994, *Cell*, 77: 805—815.
- [4] Travis, J., 1993, *Science*, 262: 506.
- [5] Gui, J. -F., Lane, W. S. & Fu, X. -D., 1994a, *Nature*, 369: 678—682.
- [6] Gui, J. -F., Tronchere, H., Chandler, S. D. & Fu, X. -D., 1994b, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 10824—10828.
- [7] Horowitz, D. S., & Krainer, A. R., 1994, *Trends in Genetics*, 10: 100—106.
- [8] Krainer, A. R., Conway, G. C., & Kozak, D., 1990, *Cell*, 62: 35—42.
- [9] Ge, H., & Manley, J. L., 1990, *Cell*, 62: 25—34.
- [10] Fu, X. -D., & Maniatis, T., 1992, *Science*, 256: 535—538.
- [11] Fu, X. -D., 1993, *Nature*, 365: 82—85.
- [12] Zahler, A. M., Neugebauer, K. M., Lane, W. S., & Roth, M. B., 1993, *Science*, 260: 219—222.
- [13] Kohtz, J. D., Jamison, S. F., Will, C. E., Zuo, P., Luhrmann, R., Garcia-Bianco, M. A., & Manley, J. L., 1994, *Nature*, 368: 119—124.
- [14] Wu, J. Y., & Maniatis, T., 1993, *Cell*, 75: 1061—1070.
- [15] Amrein, H., Hedley, M., & Maniatis, T., 1994, *Cell*, 76: 735—746.
- [16] Fu, X. -D., & Maniatis, T., 1990, *Nature*, 343: 437—441.
- [17] Spector, D. L., 1993, *Annu. Rev. Cell Biol.*, 9: 265—315.
- [18] Spector, D. L., Fu, X. -D., & Maniatis, T., 1991, *EMBO J.*, 10: 3467—3481.
- [19] Pfaller, R., Smythe, C., & Newport, J. W., 1991, *Cell*, 65: 209—217.
- [20] Stearns, T., & Kirschner, M., 1994, *Cell*, 76: 623—551.
- [21] Moreno, S., & Nurse, P., 1990, *Cell*, 61: 549—551.
- [22] Dulic, V., Lees, E., & Reed, S. I., 1992, *Science*, 257: 1958—1961.
- [23] Hogner, D., Lepper, K., Seibold, G. & Jost, E., 1988, *Exp. Cell Res.*, 176: 281—296.
- [24] Dunphy, W. G., Brizuela, L., Beach, D., & Newport, J., 1988, *Cell*, 54: 423—431.
- [25] Lew, D. J. Dulic, V., & Reed, S. I., 1991, *Cell*, 66: 1197—1212.
- [26] Zahler, A. M., Lane, W. S., Stalk, J. A., & Roth, M. B., 1992, *Genes & Dev.*, 6: 837—847.
- [27] Hanks, S. K., & Quinn, A. M., 1991, *Meth. Enzym.*, 200: 38—62.
- [28] Spector, D. L., 1994, *Nature*, 369: 604.
- [29] Mermoud, J. E., Cohen, P. T. W., & Lamond, A. I., 1994, *EMBO J.*, 13: 5679—5688.
- [30] Wansink, D. G., van Driel, R. & de Jong, L., 1995, *Molecular Biology Reports*, 20: 45—55.
- [31] Hendzel, M. J. & Bazett-Jones, D. P., 1995, *Chromosoma*, 103: 509—516.

(上接第 67 页)

- 220—226.
- [8] H. J. Yost., 1992, *Science*, vol. 357: 158—161.
- [9] F. M. Watt., 1986, *TIBS*, vol. 11: 482—485.
- [10] C. Q. Lin and M. J. Bissell., 1993, *FA-SB*, vol. 7: 737—743.
- [11] C. H. Streuli et al., 1991, *J. Cell Biochem.*, vol. 115: 1383—1395.
- [12] J. P. Bidwell, 1993, *PNAS*, vol. 90: 3162—3166.
- [13] J. N. Gordon., 1993, *Cancer Res.*, vol. 53: 4971—4977.
- [14] K. Burridge., 1988, *Ann. Res. Cell Biology.*, vol. 4: 487—525.
- [15] A. A. Reszka et al., 1992, *J. Cell Biochem.*, vol. 117: 1321—1330.
- [16] R. L. Juliano and S. Haskill., 1993, *J. Cell Biochem.*, vol. 120: 577—585.
- [17] C. E. Turner 1994, *Bioassays*, vol. 16: 47—52.
- [18] M. D. Schaller and J. T. Parsons., 1994, *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 6: 705—710.
- [19] R. L. Juliano and S. Haskill., 1993, *J. Cell Biochem.*, vol. 120: 577—585.
- [20] A. Richardson and J. T. Parsons., 1995, *Bioassays*, vol. 17: 229—236.
- [21] R. H. Singer 1992, *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 4: 15—19.
- [22] D. E. Ingber 1993, *Cell*, vol. 75: 1249—1252.
- [23] G. Zambetti et al., 1991, *Exp. Cell Res.*, vol. 192: 93—101.
- [24] K. J. Pienta and D. S. Coffey., 1992, *J. Cell Biochem.*, vol. 94: 357—365.