

钙调素的结构生物学研究进展*

马力耕 孙大业

阎隆飞

(河北师范大学分子细胞生物学研究室, 石家庄 050016)

(中国农业大学植物生理生化开放实验室, 北京 100094)

摘要 介绍了 Apo-CaM、Ca²⁺-CaM 以及 CaM 与其靶肽及拮抗剂复合体的空间结构。钙调素 (calmodulin, CaM) 作为细胞多功能的 Ca²⁺ 受体, 在细胞信号转导过程中发挥重要作用。近几年对它的空间结构有了较清楚的了解, 使人们能够更明确地认识 CaM 的 Ca²⁺ 激活及 CaM 与其靶酶的作用机制。

关键词 钙调素, 空间结构, 蛋白质晶体学, 核磁共振

学科分类号 Q71

目前结构生物学已成为生命科学研究中的前沿和领头学科。钙调素作为细胞中多功能的 Ca²⁺ 受体在细胞信号转导过程中发挥着非常重要的功能, 它必然会引起结构生物学家们的兴趣。目前对钙调素的空间结构已经有了比较详细的了解, 本文对这一问题做简要介绍。

1 Ca²⁺-CaM 的结构

目前用于研究生物大分子结构的方法主要有两种: 其一为利用蛋白质晶体学的原理和方法制备蛋白质晶体, 然后通过 X 光衍射来解析结构, 二为通过核磁共振 (NMR) 在液相体系中解析结构。已有的研究表明分子质量大于 20 ku 的蛋白质用 NMR 解析还未成功, 而蛋白质晶体学方法对蛋白质分子质量要求则不严格。由于钙调素分子质量为 17 ku, 所以用上述两种方法都有成功的报道。

钙调素作为一种 Ca²⁺ 受体, 它的活性受 Ca²⁺ 调控, 所以最初研究 CaM 结构均为 Ca²⁺-CaM 复合体的结构, 最早对 Ca²⁺-CaM 结构进行研究的是 Gehrig 等^[1], 但他们并未解析出 Ca²⁺-CaM 的结构, 只是获得了 Ca²⁺-CaM-TFP 的蛋白晶体及由此晶体获得的部分 X 光衍射数据。随后 Babu 等^[2]首次报道了用 X 光衍射得到的大鼠 Ca²⁺-CaM 在分辨率为 0.3 nm 空间结构, 但在该分辨率下, 能看到多肽链的走向, 还可在一级结构帮助下推测氨基酸种类, 但并不能分辨氨基酸的侧链及多肽链的整个构象。不久之后, 他们^[3]又用同样的方法报道了该蛋白在分辨率为 0.22 nm 的结构, 从该结构中可以发现钙调素分子为一哑铃形结构, N 端及 C 端为两个球形结构域, 由中央 28 个氨基酸构成的螺旋区连接, 整个分子的总长度为 6.5 nm。分子

中包括七段 α 螺旋 (α -helix) 分别由 5~19, 29~38, 45~55, 65~92, 102~111, 118~128 和 138~147 氨基酸残基构成, 在 N 端和 C 端半分子分别含有两个 loop 区, 分别由 20~31, 56~67, 93~104, 129~140 氨基酸残基构成, 由这四个 loop 区与位于两头部的六个 α 螺旋区共形成四个典型的 helix-loop-helix EF 手形结构即 Ca²⁺ 结合区, 并分别结合一个 Ca²⁺。另外由 39~44 及 112~117 氨基酸分别在 N 端及 C 端形成一个 loop 区, 并与两个 α 螺旋相连接。在 N 端和 C 端的两个 Ca²⁺ 结合区之间分别构成一对短的反平行 β 折叠片 (antiparallel β -sheets), 分别由 26~28, 62~64, 99~101 和 135~137 氨基酸残基构成。另外, 在 N 端和 C 端每一半分子中均含有一个疏水穴 (hydrophobic cleft), 每一疏水穴面积为 1.00 nm × 1.25 nm, 深度为 0.95 nm, 每一疏水穴由在一级结构上不连续的 14 个氨基酸残基构成, 其中 N 端疏水穴由第 19、27、32、35、36、43、48、51、52、55、63、68、71 和 72 氨基酸残基构成, C 端疏水穴由第 92、100、105、108、109、116、121、124、125、128、136、141、144、145 氨基酸残基构成, 这两个疏水穴将与中心螺旋共同负责与靶酶及拮抗剂的结合。随后不久, 利用小角 X 光散射 (small-angle X-ray scattering) 及中子散射 (neutron scattering) 技术, Heidorn 和 Trenthella^[4]观察到与上述晶体结构相比, 钙调素的中央螺旋易于弯曲从而使两球形头部距离比上述晶体结构靠近 1 nm, 表明中央螺旋可能并不是一个完整的 α 螺旋结构。随后, Ikura 等^[5]利用 NMR 进一步解析了 Ca²⁺-

* 国家自然科学基金资助项目 (39870365)。

收稿日期: 1997-11-15, 修回日期: 1998-05-29

CaM 的结构, 发现在由 65~ 92 氨基酸残基构成的中央 α 螺旋中由 78~ 81 氨基酸残基构成的一段序列为非螺旋区, 并且他们进一步证实这一段非螺旋区有很强的柔性 (flexibility), 当钙调素与其靶酶结合时, 具有柔性的中央螺旋变得更加伸展, 以使钙调素能够与不同分子质量 (空间结构) 大小的靶酶相互适合^[6,7], 以至于有人指出应将中央螺旋 (central helix) 称为中央索链 (central tether) 更准确^[8].

自从 1985 年解析大鼠 Ca^{2+} -CaM 空间结构以后, 又有源于人^[9]、果蝇^[10]、草履虫^[11]、牛^[12,13]以及爪蟾^[14]等物种 Ca^{2+} -CaM 空间结构被解析, 其中人 Ca^{2+} -CaM 空间结构的分辨率已达 0.17 nm (图 1), 在该分辨率下, 已基本可分辨除 H 之外的其他几种构成蛋白质的原子如 C、N、O、S 等的空间位置.

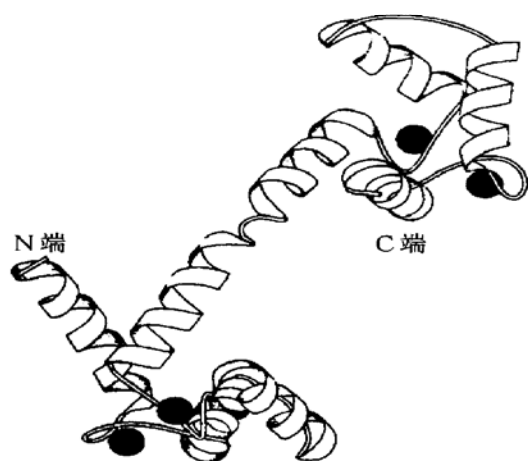


图 1 CaM 的空间结构

4 个圆球代表 Ca^{2+} .

2 Ca^{2+} -CaM 与靶肽及拮抗剂复合体的结构

钙调素被 Ca^{2+} 活化后可进一步与其靶酶结合来调节这些靶酶的活性, 如 Ca^{2+} -CaM 与其拮抗剂结合后则不能再与靶酶相结合, 所以解析 Ca^{2+} -CaM 与其靶酶或拮抗剂复合体的空间结构就可以清楚地了解 CaM 上述作用的机理. 鉴于 CaM 靶酶分子质量较大 (与 CaM 比较), 二者复合体在结晶及结构解析时会遇到较大的困难, 所以一般都采用靶酶中与 CaM 相结合的一段多肽链与 Ca^{2+} -CaM 共结晶或混合在一起用蛋白质晶体学或 NMR 方法解析该复合物的结构. 目前对 CaM 与骨骼肌肌球蛋白轻链激酶 (skMLCK) 和平滑肌肌球蛋白轻链激酶 (smMLCK) 以及 CaM-CaMPK II 复合体的空

间结构已搞清, 其中前者的结构是通过 NMR 方法解析的, 后二者是利用蛋白质晶体学方法解析的.

为了解析 Ca^{2+} -CaM 与 skMLCK 复合体的结构, Ikura 等^[5,6]选用 skMLCK 中与 CaM 相结合的一段长为 26 个氨基酸的多肽 M13 (577~ 602 氨基酸残基) 做为 Ca^{2+} -CaM 的靶肽, 通过 NMR 方法解析了 Ca^{2+} -CaM-M13 复合体的结构, 发现与 M13 结合后, Ca^{2+} -CaM 构象发生了较大变化, 中央螺旋 (65~ 92 氨基酸残基) 中非螺旋区扩大 (由 78~ 81 扩大为 74~ 81 氨基酸残基), 从而使中央螺旋区柔性增强, 该非螺旋区两端相连的两段 α 螺旋 (65~ 73, 83~ 92) 与 N 端和 C 端头部一起相互靠近, 共同抓紧同样具有螺旋结构的 M13 肽, 并且由 N 端和 C 端两半分子中疏水穴靠在一起形成疏水通道, 该疏水通道顶部由来自 N 端的螺旋 II (29~ 38) 和来自 C 端的螺旋 VI (102~ 111) 构成, 二者彼此反平行; 通道底部由中央螺旋中的柔性环 (74~ 82) 及螺旋 VIII (138~ 146) 构成; 通道的左侧壁由来自 N 端的螺旋 I (7~ 19)、螺旋 IV (65~ 73) 及一对反平行的 β 折叠片 (26~ 28, 62~ 64) 构成; 通道的右侧壁则由来自 C 端的螺旋 V (83~ 93)、螺旋 VIII (138~ 146) 及一对反平行 β 折叠片 (99~ 101, 135~ 137) 构成. 而且 CaM N 端疏水表面主要与 M13 肽的 C 端半分子相接触, 而 C 端疏水表面主要与 M13 肽的 N 端半分子相接触, 从而使这一疏水通道与 M13 的螺旋形状完全互补. 另外, Ca^{2+} -CaM 与 M13 肽相结合也诱导 M13 的构象发生变化, 在未与 Ca^{2+} -CaM 结合前, M13 肽构象为随机环状结构 (random-coil state), 而与 Ca^{2+} -CaM 结合后, M13 中与 Ca^{2+} -CaM 相互作用的第 3~ 21 号氨基酸残基构象变为 α

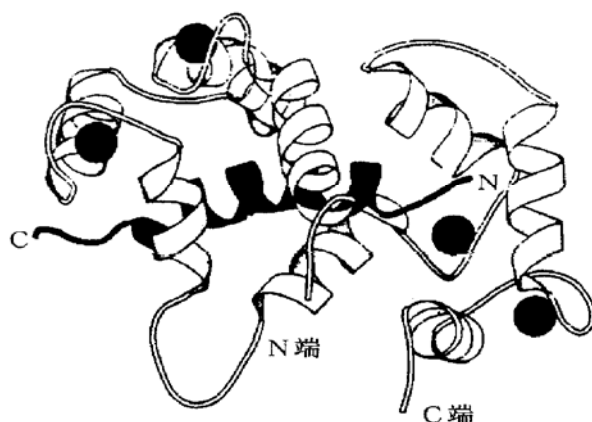


图 2 CaM 与 sKMLCK M13 复合体的空间结构

中间深色螺旋为 M13 肽.

螺旋, 而未与 Ca^{2+} -CaM 相结合的氨基端 (1~ 2 氨基酸残基) 及羧基端 (22~ 26 氨基酸残基) 还是处于无序状态, 表明 Ca^{2+} -CaM 与 M13 的结合也是一种诱导契合. 这种诱导契合的结果是减小了二者之间相互紧密接触的表面积, 从而也减小了二者相互结合所需自由能, 使二者之间亲合力很强 ($K_a = 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). 同时, 这种诱导契合的结果也使 Ca^{2+} -CaM-M13 分子整体形状发生变化, 由 Ca^{2+} -CaM 的长、宽、高为 $6.5 \text{ nm} \times 3.0 \text{ nm} \times 3.0 \text{ nm}^{[3, 10]}$ 的哑铃形变为长、宽、高为 $4.7 \text{ nm} \times 3.2 \text{ nm} \times 3.0 \text{ nm}$ 的近球形结构 (图 2)^[5, 6].

同时, 对 Ca^{2+} -CaM-M13 复合体结构测定结果表明该复合体的稳定主要靠疏水力和静电引力二种力的作用. 其中疏水力包括多个疏水氨基酸之间的相互作用, 其中 M13 多肽中 Trp4 和 Phe17 靠疏水力分别将 M13 肽链的 N 端和 C 端锚定在 CaM 分子的 C 端和 N 端, 在稳定复合物结构中发挥非常重要作用, 同时由于 Met 本身含有不分枝的含四个重原子 (C β 、C γ 、S δ 和 C ϵ) 构成的疏水侧链, 而 CaM 分子中又含有七个 Met (Met36、51、71、109、124、144、145), 所以 Met 在 Ca^{2+} -CaM-M13 疏水结合时也发挥重要作用. 另外, 由于 CaM 分子中含有带负电荷的 Glu 残基, 而 M13 肽中含有带正电 Lys 和 Arg 残基, 并且结构测定表明 CaM 分子螺旋 I 中 Glu11 和 Glu14 与 M13 中 Lys5 和 Lys6 之间的距离在 0.5 nm 以内, 而 CaM 分子螺旋 V 中 Gly83、Glu84、Glu87 分别与 M13 中 Lys19、Arg16 和 Lys18 之间的空间距离以及 CaM 分子螺旋 VII 中 Glu127 与 M13 中 Arg3 之间的空间距离都很近^[6, 15], 表明它们之间可能发生静电相互作用.

Ca^{2+} -CaM-skMLCK 复合体结构被解析不久, Ca^{2+} -CaM 与 smMLCK (由 796~ 815 氨基酸残基构成的结合肽, 也称 M13) 的结构^[16] 以及 Ca^{2+} -CaM 与 CaMPK II (由 290~ 314 氨基酸构成的结合肽) 的结构^[7] 也被解析, 与前者不同的是后者是通过蛋白质晶体学方法通过 X 射线衍射而获得的空间结构. 结果表明 Ca^{2+} -CaM 与 smMLCK 及 CaMPK II 靶肽结合的空间结构与前述 Ca^{2+} -CaM 与 skMLCK 靶肽结合后的空间结构非常相近, 其中 Ca^{2+} -CaM-smMLCK 与 Ca^{2+} -CaM-skMLCK 的差异主要是前者中央螺旋区 73~ 77 氨基酸在晶体结构中仍为 α 螺旋, 而后者在液相结构中第 74~ 81 氨基酸为无规线状. 造成这种结果的原因可

能是在晶体和液相状态下分子之间相互作用力不同或该区域 NOE 值不充分所致^[15]. 另外在 skMLCK 分子中将结合肽 (M13) 锚定在 CaM 分子 C 端和 N 端的疏水氨基酸分别为 Trp581 和 Phe594 (二者之间间隔 12 个氨基酸残基), 而 smMLCK 分子中二个相应位置的氨基酸残基为 Trp800 和 Leu813, 二者之间同样间隔 12 个氨基酸残基, 只不过与 CaM N 端发生疏水相互作用的氨基酸由 Phe 变为 Leu. 而 CaMPK II 分子中二相应位置的氨基酸分别为 Leu299 和 Leu308, 不但氨基酸残基种类有所变化, 而且二者之间间隔氨基酸残基数为 8 个, 表明 CaM 分子中由 N、C 两端靠近形成的疏水通道与 CaMPK II 靶肽结合时向靶肽中心移动了四个氨基酸长度^[17, 18].

除上述三种靶酶以外, 细胞中受 Ca^{2+} -CaM 调节的酶还有 30 余种, 对部分靶酶与 CaM 相结合识别有关一级结构的分析发现靶酶上的这段识别序列一般有 14~ 26 个氨基酸残基长, 虽然它们彼此之间同源性并不高, 但还是有一些共同特点, 如它们均含有较高比例的疏水及碱性氨基酸, 均含有与 skMLCK M13 的 Trp4 和 Phe17 位置相对应的芳香族和 (或) 长链脂肪酸的氨基酸, 这两个氨基酸分别与 CaM 的 C 端与 N 端锚定, 这二种氨基酸之间均间隔 12 个氨基酸残基, 并且在与 skMLCK M13 的 Phe8 和 Val11 对应的位置均含有疏水氨基酸, 前者只与 CaM 的 C 端发生疏水相互作用, 后者与 CaM 的 C 端和 N 端均发生疏水相互作用. 另外, 目前已知结构的三种 CaM 靶肽的空间结构均为 α 螺旋, 而且其他几种未知结构的靶肽从一级结构看大多数也可形成 α 螺旋, 鉴于此, 人们将 CaM 靶酶中与 CaM 相结合的结合肽又称之为 Baa 螺旋 (basic amphiphilic α helices, Baa helices)^[19].

除 CaM 靶酶可与 CaM 结合以外, CaM 拮抗剂同样能与 CaM 结合, 1994 年底, 两家实验室几乎同时利用蛋白质晶体学的方法解析了牛脑 Ca^{2+} -CaM-TFP 的结构. 在上述两篇报道中均发现 Ca^{2+} -CaM 结合 TFP 后, 构象变化完全类似于 Ca^{2+} -CaM 与靶肽结合后的构象变化, 并且变化幅度比 CaM 与靶肽结合还略大, 如 Ca^{2+} -CaM-skMLCK M13 复合体的体积为 $3.0 \text{ nm} \times 3.2 \text{ nm} \times 4.7 \text{ nm}^{[5]}$, 而 Ca^{2+} -CaM-TFP 复合体的体积为 $3.0 \text{ nm} \times 3.2 \text{ nm} \times 4.2 \text{ nm}^{[13]}$. TFP 分子占据 CaM 分子中结合靶肽的疏水通道, 并且占据 skMLCK M13 中的 Trp4 的位置, TFP 的环状结构位于 CaM

上的 Met124 和 Met144 之间, 并且与 CaM 分子中的 Phe92 和 Phe141 共同构成一个芳香环簇 (aromatic cluster) (图 3), 表明 TFP 与 CaM 复合体的稳定主要也是靠疏水力维持的. 最近, Osawa 等^[20]利用 NMR 方法解析了 Ca^{2+} -CaM 与另一种 CaM 拮抗剂——W7 复合体的空间结构, 结果表明 Ca^{2+} -CaM-W7 空间结构与 Ca^{2+} -CaM-TFP 空间结构非常相近. 上述结果表明 TFP 及 W7 这类 CaM 拮抗剂的作用机理就是靠与 CaM 分子之间的疏水力占据 CaM 靶酶的位置并引起 Ca^{2+} -CaM 分子构象变化从而使 CaM 不能再与其靶酶结合.

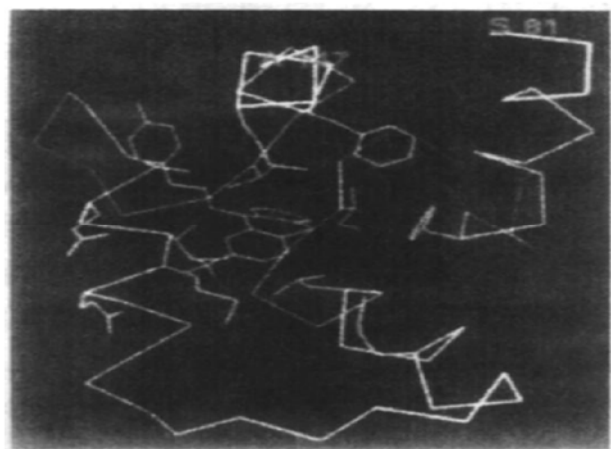


图 3 Ca^{2+} -CaM-TFP 复合体的空间结构

图中连续三环及与其相连的苯环侧链为 TFP 分子.

3 Apo-CaM 结构及 CaM 的 Ca^{2+} 激活

CaM 与其靶酶的结合活性依赖于 Ca^{2+} 调节, 如 CaM 不结合 Ca^{2+} 则不能激活其靶酶, 解析了 Apo-CaM 的结构则可使我们彻底了解 CaM 的 Ca^{2+} 激活机理. 最近, Zhang 等^[14]利用 NMR 方法解析了 Apo-CaM 的结构, 并与 Ca^{2+} 饱和的 CaM 结构^[5,6]做了比较, 尽管 Apo-CaM 同样含有包括 8 个 α 螺旋, 2 对反平行 β 折叠片、四个 Ca^{2+} 结合区及 N 端和 C 端疏水穴等结构, 但与 Ca^{2+} 饱和的 CaM 相比, 上述结构还是有较大差异: a. 四个 Ca^{2+} 结合区, 特别是每个 Ca^{2+} 结合区的前 6 个氨基酸残基柔性太强, 造成 Ca^{2+} 结合区结构不规则; b. 在每一个 EF 手形结构中的两个 α 螺旋位置近乎反向平行 ($128^\circ \sim 137^\circ$), 而 Ca^{2+} 饱和的 CaM 上述结构两个 α 螺旋近乎垂直 ($86^\circ \sim 101^\circ$), 平行的结果使两个 α 螺旋之间的距离缩短; c. 在 N 端和 C 端分别只有疏水表面, 缺乏疏水穴, 并且疏水表面由一些酸性氨基酸包围, 从而不能使 CaM 的 N 端及 C 端与靶酶的两个锚定氨基酸 (如 smMLCK

M13 中的 Trp4 和 Phe17) 相结合; d. 在 CaM 分子中与靶肽结合过程中起重要作用的多个 Met 被埋藏在 CaM 分子内部而没有暴露在分子表面. 正是由于 Apo-CaM 分子结构中的这些特性使得 Apo-CaM 不能与其靶酶相结合.

当 Ca^{2+} 结合到 CaM 的 Ca^{2+} 结合区以后, Ca^{2+} 与 Ca^{2+} 结合区中带负电荷的氨基酸如 Asp 和 Glu 形成静电引力, 靠这种静电引力, 一方面稳定 Ca^{2+} 结合区的结构, 另一方面使 EF 手形中的两个 α 螺旋之间的角度减小 $36^\circ \sim 44^\circ$, 由近乎反向平行变为垂直, 并因此引起 CaM 分子表面特性的改变, 包括使 Met 更加暴露和疏水表面的暴露及面积增大, 从而形成易于 CaM 靶酶结合的疏水表面和疏水穴^[14].

如上所述, 经过十多年的研究工作, 人们已对 Apo-CaM、 Ca^{2+} -CaM 以及 Ca^{2+} -CaM 与靶肽复合体的结构有了一个较清楚的认识, 从某种意义上讲正是由于有了 CaM 结构生物学的研究结果, 才使我们真正了解了 CaM 的 Ca^{2+} 激活及 Ca^{2+} -CaM 与其靶酶之间相互作用的机理. 另外, 现在被解析的不同物种来源的 CaM 结构也越来越多, 从高等的人、牛、大鼠到低等的果蝇、草履虫 CaM 结构都已被解析, 从而可使人们从空间结构上了解 CaM 的保守和进化. 虽然如此, 我们注意到植物做为生物类群中的一个大类, CaM 在其细胞增殖、生长、分化及发育过程中同样也发挥着非常重要的作用, 并且 Ca^{2+} -CaM 参与的细胞信号转导是植物细胞中目前被研究最深入且唯一被广泛证实的信号系统, 但至今尚无一例植物来源的 CaM 结构被解析; 另外, 现已被解析的 Ca^{2+} -CaM 与靶酶复合体结构均为 Ca^{2+} -CaM 与靶酶中与 CaM 结合的靶肽复合体的结构, 如能解析 Ca^{2+} -CaM 与靶酶复合体的结构, 将会为我们了解 Ca^{2+} -CaM 与其靶酶之间的相互作用及 CaM 的作用机制提供更多信息.

参 考 文 献

- 1 Gehrig L M B, Delbaere L T J, Hickie R A. Preliminary X-ray data for the calmodulin/trifluoperazine complex. *J Mol Biol*, 1984, **177** (3): 559~ 561
- 2 Babu Y S, Sack J S, Greenhough J J, *et al.* Three-dimensional structure of calmodulin. *Nature*, 1985, **315**: 3740
- 3 Babu Y S, Bugg C E, Cook W J. Structure of calmodulin refined at 2.2 Å resolution. *J Mol Biol*, 1988, **204** (1): 191~ 204
- 4 Heidorn D B, Trewhella J. Comparison of the crystal and solution structures of calmodulin and troponin C. *Biochemistry*, 1988, **27** (3): 909~ 915
- 5 Ikura M, Kay L E, Krinks M, *et al.* Triple resonance multidimensional NMR study of calmodulin complexed with the

- binding domain of skeletal muscle myosin light-chain kinase: indication of a conformational change in the central helix. *Biochemistry*, 1991, **30** (22): 5498~ 5504
- 6 Ikura M, Clore G M, Gronenborn A M, *et al.* Solution structure of a calmodulin-target peptide complex by multidimensional NMR. *Science*, 1992, **256** (5057): 632~ 638
 - 7 Meador W E, Means A R, Quirocho F A. Modulation of calmodulin plasticity in molecular recognition on the basis of X-ray structure. *Science*, 1993, **262** (5113): 1718~ 1721
 - 8 Finn B E, Forsen S. The evolving model of calmodulin structure, function and activation. *Structure*, 1995, **3** (1): 7~ 11
 - 9 Chattopadhyaya R, Meador W E, Means A R, *et al.* Calmodulin structure refined at 1.7 Å resolution. *J Mol Biol*, 1992, **228** (6): 1177~ 1192
 - 10 Tarlor D A, Sack J S, Maune J F, *et al.* Structure of a recombinant calmodulin from *Drosophila melanogaster* at 2.2 Å resolution. *J Biol Chem*, 1991, **266** (38): 21375~ 21380
 - 11 Rao S T, Wu S, Satyashar K A, *et al.* Structure of *Paramecium tetraurelia* calmodulin at 1.8 Å resolution. *Protein Sci*, 1993, **2** (3): 436~ 447
 - 12 Vandonselaar M, Hickit R, Quail J W, *et al.* Trifluoperazine-induced conformational change in Ca²⁺-calmodulin. *Nature Struct Biol*, 1994, **1** (11): 795~ 801
 - 13 Cook W J, Walter L J, Walter M R. Drug binding by calmodulin: crystal structure of a calmodulin-trifluoperazine complex. *Biochemistry*, 1994, **33** (51): 15259~ 15265
 - 14 Zhang M, Tanaka T, Ikura M. Calcium-induced conformational transition revealed by the solution structure of apo calmodulin. *Nature Struct Biol*, 1995, **2** (11): 758~ 766
 - 15 Clore G M, Bax A, Ikura M, *et al.* Structure of calmodulin-target peptide complexes. *Curr Opin Struct Biol*, 1993, **3** (10): 838~ 845
 - 16 Meador W E, Means A R, Quirocho F A. Target enzyme recognition by calmodulin: 2.4 Å structure of a calmodulin-peptide complex. *Science*, 1992, **257** (5085): 1251~ 1255
 - 17 Torok K, Whitaker M. Talking a long, hard look at calmodulin's warm embrace. *BioEssays*, 1994, **16** (4): 221~ 224
 - 18 James P, Vorherr T, Carafoli E. Calmodulin-binding domains: Just two faced or multi-faced? *Trends Biochem Sci*, 1995, **20** (1): 38~ 42
 - 19 Rhoads A R, Friedberg F. Sequence motifs for calmodulin recognition. *FASEB J*, 1997, **11** (2): 331~ 340
 - 20 Osawa M, Swindells M B, Tanikaw J, *et al.* Solution structure of calmodulin-W7 complex: The basis of diversity in molecular recognition. *J Mol Biol*, 1998, **276** (1): 165~ 176

Recent Advance in Calmodulin Structure Biology.

MA Li-Geng, SUN Da-Ye (Laboratory of Molecular Cell Biology, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China); YAN Long-Fei (Laboratory of Biochemistry, China Agricultural University, Beijing 100094, China).

Abstract Calmodulin, a Ca²⁺ receptor, is an important constituent of cellular signal transduction systems. In recent years, much progress has been made on the three-dimensional structure of calmodulin, this leads the scientists to understand the mechanisms of the activation of calmodulin by Ca²⁺ and the interaction between calmodulin and its target enzymes. A concise description is given on the 3D structures of Apo-calmodulin, Ca²⁺-calmodulin and the complex of calmodulin with its target peptides and antagonists.

Key words calmodulin, three-dimensional structure, protein crystallography, nuclear magnetic resonance spectroscopy

不同视觉经验中 *zif268* 基因的表达模式

丁 沛 蔚 青 王 尧

(上海铁道大学基础医学院, 上海 200070)

摘要 *zif268* 基因编码一转录因子 ZIF268. 在发育的视皮层中, *zif268* 基因的表达模式受发育的调节. 在具有正常视觉经验的视皮层中, *zif268* 基因有较高水平的表达. 视觉废置后, 视皮层内该基因的表达水平显著降低. 通过视觉刺激可显著增强该基因的表达. 有关 *zif268* 基因表达模式的研究对于阐明该基因在哺乳动物视觉系统中的生理功能起到借鉴的作用.

关键词 视皮层, *zif268*, 基因表达, 视觉发育

学科分类号 R739.41

zif268 是 Milbrandt 及 Lim 等分别于 1987 年克隆发现的. 其包括一内含子序列和两个外显子序列, 基因全长为 3.8 kb. *zif268* 编码一分子质量为 61 ku 的蛋白质 Zif268. 胞浆中的 Zif268 可被激活

为转录因子 ZIF268 而被转移至胞核中. ZIF268 具有三个连续的锌指结构, 其编码序列也是连续的,

收稿日期: 1997-12-23, 修回日期: 1998-07-08