

Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶在细胞增殖中的作用

赵 岚 陆 融 姚 智*

(天津医科大学免疫学教研室, 天津 300070)

摘要 钙调蛋白(calmodulin, CaM)是Ca²⁺的受体蛋白,活化的CaM经Ca²⁺/CaM依赖性蛋白激酶(Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinases, CaM Ks)途径,影响细胞的生长和分裂。CaM Ks在调节不同组织正常细胞及恶性细胞的细胞周期进程、核转录及信号转导的过程中发挥重要作用,通过不同机制及Ca²⁺/CaM依赖性激酶诱导的相关级联反应影响多种细胞的增殖。对CaM Ks主要成员CaM KI、CaM KII、CaM KIII、CaM KIV的生物学特点以及其在细胞增殖中作用的最新研究进展进行了综述。

关键词 CaM KI; CaM KII; CaM KIII; CaM KIV; 细胞增殖

Ca²⁺是细胞信号转导系统中重要的第二信使物质, Ca²⁺浓度的变化引起钙调蛋白(calmodulin, CaM)构象和活性的变化,进一步激活含CaM结合位点的靶蛋白——Ca²⁺/CaM依赖性蛋白激酶(Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinases, CaM Ks)和Ca²⁺/CaM依赖性蛋白磷酸酶。CaM Ks属于丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶家族,包括磷酸化酶激酶、肌球蛋白轻链激酶(MLCK)和CaM KI、CaM KII、CaM KIII、CaM KIV^[1]。磷酸化酶激酶使磷酸化酶发生磷酸化,调节体内物质代谢。MLCK使肌球蛋白轻链磷酸化,参与平滑肌收缩和细胞运动。CaM KI、CaM KII、CaM KIII、CaM KIV通过蛋白质磷酸化作用在影响细胞增殖方面发挥着重要作用。CaM KI、CaM KII和CaM KIV是具有多种底物的多功能酶, CaM KIII的底物具有专一性,参与调控蛋白质合成的翻译过程,它们能够通过多种途径影响细胞增殖,它们与细胞增殖的相互关系,以及在细胞增殖过程中的作用机制成为近年来研究的热点。

1 CaM KII的生物学特点及其与细胞增殖的关系

1.1 CaM KII的生物学特点

CaM KII是迄今为止研究最为深入的一种多功能CaM Ks,在多种细胞增殖过程发挥重要作用。1978年, Schulman首次在突触体膜上发现了一种神经元转导通路重要因子CaM KII^[2]。CaM KII是具有多种作用底物的多功能激酶,通过催化突触蛋白I、cAMP反应元件结合蛋白(CREB)、MLCK等多

种底物磷酸化,影响细胞增殖、调节神经递质释放和合成、影响离子通道、Ca²⁺内环境稳定和基因表达等多种生物学功能^[3]。

CaM KII是由 α 、 β 、 γ 和 δ 亚基组成的异质多聚体,存在于脑组织和非神经组织中。CaM KII α 、CaM KII β 主要表达于神经组织, CaM KII γ 、CaM KII δ 主要表达于非神经组织^[4]。多数CaM KII属于胞浆酶,少数属于胞核酶。CaM KII的N端为催化域;中间为调节域,包括底物区和CaM结合区;C端为可变结构域,参与亚基的装配和亚细胞定位,这种结构使CaM KII不同于CaM KI和CaM KIV而具有多种功能^[4,5]。CaM KII是经假底物区的自动磷酸化进行调节的^[1]。CaM缺乏时,假底物区和CaM结合区掩蔽了催化域,阻止底物与ATP结合而使激酶处于自身抑制状态;当细胞内Ca²⁺浓度升高,促使Ca²⁺/CaM与激酶的CaM结合区相互作用引起构象改变,自身抑制区失活,激活CaM KII与Mg²⁺/ATP结合而起催化作用。

1.2 CaM KII与细胞增殖

1.2.1 CaM KII对细胞增殖的促进作用 研究发现, CaM KII能够促进宫颈癌细胞^[6]、乳腺癌细胞^[7]、CD8 T细胞^[8]、巨噬细胞^[9]、甲状腺细胞^[10]、肾小球膜细胞^[11]、血管平滑肌细胞^[12]等多种细胞的增殖。1990年Ohta等^[13]发现哺乳动物细胞中心粒中

收稿日期: 2006-11-29 接受日期: 2007-01-26

国家高技术研究发展计划(863计划)(No.2004AA2Z3170, No.2005AA2Z3D40), 国家重点基础研究发展规划(973计划)前期项目(No.2003CCA04300), 教育部重点项目(No.03007)资助

* 通讯作者。Tel: 022-23542817, E-mail: yaozhi@tmu.cn

存在 CaM KII, Matsumoto 等^[14]发现了此酶对中心粒复制的促进作用, CaM KII 通过促进 G₁/S 期中心粒的复制, 促进细胞增殖。CaM KII 抑制剂可以阻断中心粒的复制。Kahl 等^[6]研究表明 CaM KII 在体外能够直接使 cdc25c 磷酸化而活化, 从而在 G₂/M 期使 cdc2 激活, 促进细胞增殖。CaM KII 是 Ca²⁺/CaM 通路中 G₂/M 期过渡期的重要靶点, 也是减数分裂细胞周期中从中期向后期过渡时的靶点, 通过调节细胞周期的进程而促进细胞增殖。以上研究证实, CaM KII 通过影响细胞周期, 促进细胞增殖。另有研究表明, 活化的 CaM KII 磷酸化 Raf-1, 进而调节 Ras 作用下 Raf-1 诱导的细胞外信号调节激酶(ERK)的活性, 促进细胞增殖^[15]。CaM KII 还可以通过介导细胞中 ATP 依赖性 ERK 的活化, 促进细胞增殖^[16]。

1.2.2 CaM KII 抑制剂对细胞增殖的抑制作用 KN-93 是 CaM KII 特异性抑制剂, 能够使 cdc2 活性下降, 阻断细胞 G₂ 期进程, 阻止细胞从中期向后期过渡, 抑制肿瘤细胞的增殖^[6]。KN-93 还可以通过阻断纤连蛋白诱导 ERK 的活化, 抑制纤连蛋白、整联蛋白激活的 Ca²⁺/CaM KII 信号途径, 抑制甲状腺细胞的增殖^[10]。在 KN-93 作用下, 乳腺癌 MCF-7 细胞对化疗、放疗等氧化应激性治疗的敏感性大大提高, 抑制细胞增殖^[7]。KN-62 是 CaM KII 另外一种特异性抑制剂, 它能将细胞周期阻断在 S 期, 抑制白血病细胞 K562 的生长, 抑制小细胞肺癌 DNA 合成及 S 期进程, 抑制神经母细胞瘤细胞 SK-N-SH 的增殖, 抑制 MAPK/c-myc 的活化及自分泌角质化细胞的增殖^[17]。另有研究表明, 一些非特异性 CaM KII 抑制剂也能够直接作用于 CaM KII 而发挥抗增殖作用。例如, 脂多糖(LPS)通过降低 CaM KII 的磷酸化水平, 削减 CaM KII 对腺苷酸环化酶亚型的抑制作用而实现对酶活性敏感性的诱导, 影响巨噬细胞的增殖^[9]。肝素能够通过激活蛋白磷酸酶 1 和蛋白磷酸酶 2A 抑制 Ca²⁺ 信号途径相关 CaM KII 的磷酸化, 介导肾小球膜细胞、血管平滑肌细胞的抗增殖作用^[11,12]。

2 CaM KI、CaM KIV 的生物学特点及其与细胞增殖的关系

2.1 CaM KI 和 CaM KIV 的生物学特点

Nairn 等^[18]在从牛和大鼠脑部提纯复合多肽的研究中, 发现了 CaM KI 的磷酸化调节作用。在 Ca²⁺/CaM 作用下, CaM KI 发生自动磷酸化使酶活性大大提高。CaM KIV 是与 CaM KI 结构类似的另一个多

功能 CaM Ks。CaM KI、CaM KIV 均含有 N 端催化域和 C 端调节域, 调节域由自动抑制区和 Ca²⁺/CaM 结合区相互重叠组成, 在与 Ca²⁺/CaM 结合后, CaM Ks 可以通过解除自身抑制而发挥生物学功能。CaM KI 和 CaM KIV 具有相似的蛋白质结构和酶活性, 但其组织分布和亚细胞定位却各不相同^[1]。CaM KI 组织分布广泛, 主要为神经元组织, 定位于胞浆, 而 CaM KIV 组织分布局限, 主要为脑、胸腺、骨髓、肾上腺、皮肤、睾丸和卵巢, 在小脑和前脑分布最多, 定位于胞核和树突。最近研究发现, Ca²⁺/CaM 依赖性激酶激酶(Ca²⁺/calmodulin dependent kinase kinase, CaM KK), 作为 CaM KI 和 CaM KIV 的上游激活物, 使 CaM KI 和 CaM KIV 的活化环中 Thr 残基发生磷酸化, 将 CaM KI 和 CaM KIV 的活性提高 20~50 倍, 揭示了存在的由 CaM KI、CaM KIV 和 CaM KK 三者构成的 CaM Ks 级联反应, 放大 CaM 介导的 Ca²⁺ 信号转导, 以发挥酶的最大活性^[1]。哺乳动物细胞中, CaM KK 由 CaM KK α 和 CaM KK β 组成, CaM KI 和 CaM KIV 可能由不同的 CaM KK 所调节。CaM KK β 主要参与 CaM KIV 活性的急性调节, CaM KK α 在 CaM KI 的调节中发挥重要作用。相关基因研究证实, CaM Ks 的级联反应在细胞周期及细胞增殖的调节中发挥重要作用。

2.2 CaM KI 与细胞增殖

2.2.1 CaM KI 对细胞增殖的促进作用 CaM KI 通过调控细胞周期和细胞周期蛋白, 促进细胞增殖。CaM KI 直接作用于 Ca²⁺/CaM 通路中 G₁ 期, 参与调节 G₁ 期 cdk 的活性^[6]。Kahl 等^[19]研究证实, CaM KI 对成纤维细胞的 G₁ 期有调节作用。Rodriguez-Mora 等^[7]研究了 CaM KI 和 CaM KK 参与人乳腺癌 MCF-7 细胞周期 G₀/G₁ 点的调控, 第一次提出了 CaM Ks 对哺乳动物人乳腺癌细胞增殖周期的影响。CaM KI 还可以通过介导信号转导, 实现对细胞增殖的促进作用。CaM KI 参与作为多种细胞的作用底物 ERK 的活化^[20], 在成神经细胞瘤细胞 NG-108 中, 活化的 CaM KI 诱导细胞发生去极化, 进而激活 ERK, 活化的 ERK 在小 G 蛋白的作用下, 在促进细胞增殖过程中发挥重要作用。在胞浆中, CaM KI 与 CaM KK 以及其他信号转导级联反应存在广泛交叉, 涉及 cAMP 依赖激酶(PKA)、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 B(PKB)。

2.2.2 CaM KI 抑制剂对细胞增殖的抑制作用 KN-93 既能够抑制 CaM KII 使细胞周期阻断在 G₂ 期, 也

能抑制 CaM K_I 使细胞周期阻断在 G₁ 期^[7]。KN-93 使 G₁ 晚期/S 期的 p27 水平上调, 从而在 G₁ 晚期或 S 期抑制 cdk2 复合物, 而抑制细胞增殖^[6]。KN-93 作用于 NIH-3T3 成纤维细胞会引起细胞周期蛋白表达下调, 增强 p27 与 cdk2 的结合, 使 NIH 3T3 细胞阻断在 G₁ 期^[9]。KN-93 通过抑制 CaM K_I 使 MCF-7 细胞周期阻断在 G₁ 期, 抑制细胞周期蛋白 D1 的合成, 进而使 pRb 磷酸化水平降低, 抑制细胞增殖^[7]。KN-93 引起 MCF-7 细胞中细胞周期蛋白 D1 下调的机制, 可能与其转录和翻译水平的诱导途径有关。

2.3 CaM K_{IV} 与细胞增殖

2.3.1 CaM K_{IV} 对细胞增殖的促进作用 有研究报道, 在子宫内膜癌、卵巢癌、小细胞肺癌和肝癌等多种肿瘤中, CaM K_{IV} 呈高表达^[21,22]。Takai 等^[23]的研究表明, CaM K_{IV} 与细胞核增殖抗原(PCNA)的标记指数、临床分期、组织学分级、侵袭以及预后有关。Kitsos 等^[24]研究了 CaM K_{IV} 对调节造血干细胞存活的影响, 在定向造血干细胞 KLS 中有 CaM K_{IV} 的表达, CaM K_{IV} 表达缺失导致 KLS 细胞数减少及造血功能衰竭。CaM K_{IV} 能够调节造血干细胞的稳态, 可能与 CREB 磷酸化水平、CBP 和 Bcl-2 的下调作用有关。体内外实验表明, CaM K_{IV} 缺失与凋亡的发生有关, 并且影响细胞的增殖。

2.3.2 CaM K_{IV} 对细胞增殖的抑制作用 与其他 CaM Ks 不同, 有研究表明, CaM K_{IV} 既能够发挥对细胞的促增殖作用, 也可以通过调节转录因子的磷酸化水平而抑制细胞增殖。Arnould 等^[25]利用一种新型线粒体功能障碍细胞分析了转录活化与细胞增殖的关系。线粒体功能损伤引起 CaM K_{IV} 介导的 CREB 的 Ser133 磷酸化, 恢复抑癌基因 p53 的活性, 调节转录活性并且使细胞周期依赖激酶抑制基因 p21^{Waf1/Cip1} 的表达上调, 抑制细胞周期依赖型蛋白激酶活性, 使细胞周期阻滞在 G₁ 期, 从而抑制线粒体缺陷型细胞的增殖。Qin 等^[26]发现, 雌二醇使人乳腺癌 MCF-7 抑癌基因 p53 表达上调, 这种作用是由依赖 CaM K_{IV} 的 NF- κ B/CCAAT 结合转录因子 -1 复合体的活化所介导。磷酸化的 CaM K_{IV} 使 MCF-7 细胞 NF- κ B 的 p65 亚基磷酸化而活化, 进而促进 NF- κ B 活化, 调节转录, 发挥抗肿瘤细胞增殖的作用。

3 CaM K_{III} 的生物学特点及其与细胞增殖的关系

3.1 CaM K_{III} 的生物学特点

CaM K_{III}(又称真核延长因子 -2 激酶)代表一个新的蛋白激酶家族, 是一种高度保守的 CaM Ks, 包括肌球蛋白重链激酶和某些具有离子通路和激酶特征的蛋白质^[27], 作用底物单一, 催化真核延长因子 -2 (eEF-2) 发生磷酸化而失活, 其序列与其他 CaM Ks 几乎无同源性。CaM K_{III} 活性与许多细胞生长进程相关, 在蛋白质翻译和细胞增殖过程中具有重要作用^[28]。CaM K_{III} 的作用常与热休克蛋白 90 (Hsp90) 有关, 两者形成 CaM K_{III}/Hsp90 复合物而发挥作用。作为分子伴侣的 Hsp90 与多种肿瘤信号蛋白的稳定和构象的成熟有关。

3.2 CaM K_{III} 与细胞增殖

3.2.1 CaM K_{III} 对细胞增殖的影响 CaM K_{III} 表达水平的改变影响非洲蟾蜍卵和人羊膜细胞细胞周期的进程及卵子生成; CaM K_{III} 活性的升高与成纤维细胞生长和肌原细胞分化有关; CaM K_{III} 与突触联合的生成和突触的可塑性密切相关, 在调节神经系统功能中具有重要意义。1993 年, Bagaglio 等^[29]首先发现了恶性细胞中 CaM K_{III} 水平上调, 而后人们相继在乳腺癌等多种肿瘤细胞和肿瘤组织中发现了 CaM K_{III} 表达增高。在快速增殖的正常细胞、恶性细胞和 S 期细胞, CaM K_{III} 酶活性升高; 在生长刺激或血清剥夺条件下, CaM K_{III} 酶量迅速发生变化。CaM K_{III} 这种酶量和酶活性的变化, 显示出恶性细胞生长的特征。

3.2.2 CaM K_{III} 抑制剂对细胞增殖的影响 有资料表明, CaM K_{III} 抑制剂卡马拉素能够抑制大鼠和人恶性胶质瘤的生长, 诱导细胞毒作用, 使细胞周期阻断在 G₁/S 期, 同时引起细胞皱缩、胞浆空泡形成、胞膜等形态学改变。CaM K_{III} 抑制剂 NH125 在多种肿瘤治疗中的作用也受到越来越多的关注^[30], NH125 能够抑制大鼠和人恶性胶质瘤细胞 C6、T98-G、U-138MG、U-87MG、A172, 卵巢癌 A2780、OVCAR-3、宫颈癌 HeLa、前列腺癌 PC3、乳腺癌 MCF-7 的生长。近期研究表明, CaM K_{III} 分子伴侣 Hsp90 的抑制剂能够引起蛋白酶体降解^[31], 对 Hsp90 及 CaM K_{III}/Hsp90 复合体的破坏使激酶表达水平下降, 抑制多种恶性肿瘤的生长^[32]。

4 CaM Ks 主要成员的特点比较

CaM K_I、CaM K_{II}、CaM K_{III}、CaM K_{IV} 广泛表达于多种真核生物, 均含有 CaM 结合位点, 能够

表1 Ca²⁺/CaM 依赖性蛋白激酶家族主要成员的特征比较

	CaM KI	CaM KII	CaM KIII	CaM KIV
Ca ²⁺ /CaM 靶蛋白	是	是	是	是
底物	广泛	广泛	专一, 仅 eEF-2	广泛
组织分布	神经元组织	脑组织和非神经组织	胰腺、骨骼肌、肾上腺、肝、脾等	神经组织、胸腺、骨髓、肾上腺、皮肤、睾丸、卵巢等
亚细胞定位	胞浆	胞浆、胞核	胞浆	胞核、树突
亚基组成	单体	同、异聚多亚基	单体	单体
磷酸化调节	CaM KK 使该酶的活化环 Thr177 残基磷酸化, 构成 CaM Ks 级联反应, 使酶活性增强	假底物区 Thr286 自动磷酸化	部分自动磷酸化; CaM KIII 使 eEF-2 Thr56 Thr58 残基发生磷酸化并且灭活, 而抑制其与核糖体相互作用从而抑制肽链延长	部分自动磷酸化; CaM KK 使该酶的活化环 Thr196 残基磷酸化, 构成 CaM Ks 级联反应, 使酶活性增强
Ca ²⁺ /CaM 非依赖性活化	否	是	是	是
底物序列	Hyd-X-R-X-X-S/T-X-X-X-Hyd	Hyd-X-R-NB-X-S/T	仅 eEF-2	Hyd-X-R-X-X-S/T
对细胞增殖的影响	促进	促进	促进	促进或抑制
影响细胞增殖的主要机制	①调节 G ₁ 期 cdk 的活性 ②调控 G ₀ /G ₁ 点③活化 ERK ④作用于 CREB 等	①促进 G ₁ /S 期中心粒复制 ②作用于 G ₂ /M 期③介导减数分裂细胞周期中从中期向后期过渡④活化 ERK ⑤作用于 CREB 等	作用于 S 期	①调节 CREB 磷酸化水平②作用于 CBP ③作用于 Bcl-2 ④调节 ERK 等
抑制剂	KN-93	KN-93、KN-62、LPS、肝素	卡马拉素、NH125	KN-93、KN-62

被活化的 CaM 进一步激活, 均可以通过蛋白质磷酸化发挥生物学作用; 但其生物学特性具有一定的差异, 如 CaM Ks 的作用底物、组织分布和磷酸化调节形式的不同使其各自具有不同的生物学功能和相应作用机制。CaM KII 是迄今为止研究最为深入的一种具有多种底物的多功能 CaM Ks, 生物学作用多样化, 机制复杂。CaM KI 和 CaM KIV 具有相似的蛋白质结构和酶活性, 两者与 CaM KK 构成 CaM Ks 级联反应, 从而体现酶的最大活性。CaM KIII 催化区序列与其他 Ser/Thr 蛋白激酶家族 CaM Ks 具有较低同源性, 作用底物单一, 仅催化 eEF-2 而发挥功能。现将上述 4 种 CaM Ks 具有的共性和特性进行总结(表 1)。

5 小结

CaM Ks 作用于细胞周期(G₁ 期、G₂/M 期等)及细胞周期蛋白, 通过调控癌基因和细胞增殖相关基因的信号转导通路, 调节转录因子及激酶的级联反应等, 影响细胞增殖。CaM Ks 抑制剂 KN-62、KN-93、NH125 等能够在多种细胞中发挥抗细胞增殖作用。虽然在 CaM Ks 与细胞增殖的研究方面取得了一定的进展, 但仍存在许多问题需要做更深入的研究, 如 CaM KK 的亚细胞定位及其与下游 CaM Ks 的具体调控机制、CaM Ks 对转录因子的调节方式及作用机

制、转录因子与细胞增殖的关系、CaM Ks 在致瘤过程中变异体功能的改变、CaM Ks 对细胞周期蛋白的影响、CaM KIV 对细胞增殖的正、负性调节作用的相互关系等, 均有待于进一步的探索。通过分析 CaM Ks 在调节不同组织正常细胞及恶性细胞增殖中的作用, 为新型人类肿瘤治疗药物的研究及其他疾病相关信息的获取, 提供了新型治疗靶点及良好的发展前景。

参考文献(References)

- [1] Hook SS *et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001, **41**: 471
- [2] Braun AP *et al. Annu Rev Physiol*, 1995, **57**: 417
- [3] Zhang J *et al. Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **285**: 229
- [4] Hudmon A *et al. Biochem J*, 2002, **364**: 593
- [5] Soderling TR *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 3719
- [6] Kahl CR *et al. Endocr Rev*, 2003, **24**: 719
- [7] Rodriguez-Mora OG *et al. Cancer Res*, 2005, **65**: 5408
- [8] Lin MY *et al. J Immunol*, 2005, **174**: 5583
- [9] Osawa Y *et al. Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **290**: C143
- [10] Illario M *et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**: 2865
- [11] Mishra-Gorur K *et al. Am J Pathol*, 2002, **161**: 1893
- [12] Xiao W *et al. Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, **288**: F142
- [13] Ohta Y *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**: 5341
- [14] Matsumoto Y *et al. Science*, 2002, **295**: 499
- [15] Illario M *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 45101
- [16] Ginnan R *et al. Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, **286**: C1281

- [17] Praskova M *et al.* *Arch Dermatol Res*, 2002, **294**: 198
[18] Nairn AC *et al.* *J Biol Chem*, 1987, **262**: 7273
[19] Kahl CR *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 15411
[20] Schmitt JM *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 24064
[21] Shang S *et al.* *Int J Mol Med*, 2003, **11**: 181
[22] Takai N *et al.* *Cancer Lett*, 2002, **183**: 185
[23] Takai N *et al.* *Curr Cancer Drug Targets*, 2004, **4**: 511
[24] Kitsos CM *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 33101
[25] Arnould T *et al.* *EMBO J*, 2002, **21**: 53
[26] Qin C *et al.* *Mol Endocrinol*, 2002, **16**: 1793
[27] Riazanova LV *et al.* *Mol Biol (Mosk)*, 2001, **35**: 321
[28] Arora S *et al.* *Cancer Res*, 2005, **65**: 3806
[29] Bagaglio DM *et al.* *Cancer Res*, 1993, **53**: 2260
[30] Arora S *et al.* *Cancer Res*, 2003, **63**: 6894
[31] Kamal A *et al.* *Trends Mol Med*, 2004, **10**: 283
[32] Yang J *et al.* *Cancer Res*, 2001, **61**: 4010

Effects of Ca²⁺/calmodulin Dependent Protein Kinases on Cell Proliferation

Lan Zhao, Rong Lu, Zhi Yao*

(Department of Immunology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Activated calmodulin (CaM), Ca²⁺ receptor protein, influences the process of cell growth and cell division by Ca²⁺/CaM dependent protein kinases (CaM Ks) pathway. CaM Ks involve in such a wide fields like cell cycle, nucleus transcription and signal transduction of normal or malignant cells in different tissues. They play important roles on cell proliferation by varies of mechanisms and Ca²⁺/CaM dependent protein kinase kinases cascade reaction. The major members of CaM Ks and their biological characters and roles in cell proliferation were reviewed.

Key words CaM KI; CaM KII; CaM KIII; CaM KIV; cell proliferation

Received: November 29, 2006

Accepted: January 26, 2007

This work was supported by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2004AA2Z3170, No.2005AA2Z3D40), the National Basic Research Program of China (973 Program) (No.2003CCA04300), and the Ministry of Education of China (No.03007)

*Corresponding author. Tel: 86-22-23542817, E-mail: yaozhi@tmu.cn