

胞内钙的稳态调节

崔 婕 薛绍白

(北京师范大学生物系细胞生物学研究室 100875)

胞内钙稳态的调控一直是细胞生物学家们致力探索的领域之一,许多种细胞以 Ca^{2+} 作为第二信使传递胞内信息,诱发一系列的细胞形态、生理和分子生物学事件。在正常生理状态下,胞内自由钙离子浓度 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 能够维持很低的水平,通常为 $60\text{--}200\text{ mol/L}$ 左右,而当细胞受到外界信号刺激时, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 能迅速增加100倍以上。钙的增加一方面来自于外界 Ca^{2+} 通过质膜 Ca^{2+} 通道进入胞内,另一方面来自于胞内钙库贮存 Ca^{2+} 的释放。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 恢复其低水平状态也是通过这两条途径反向来实现的。

近些年来,人们在研究外 Ca^{2+} 如何进入胞内和胞内钙库 Ca^{2+} 如何释放等方面取得了很大成就。膜片钳技术的发展为人们研究质膜钙通道提供了很好的手段;人工膜重建技术又为人们研究胞内钙库功能提供了技术基础;激光扫描共焦显微镜和影像分析与各种钙离子荧光探针的联合应用,使人们能够精确测量和定位胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的分布以及在外界刺激条件下 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的时空变化;通过分子克隆技术,人们对于一些胞内钙调控的关键蛋白,如双氢吡啶受体(DHPR)钙通道、胞内钙库钙释放通道,Ryanodine受体、1,4,5三磷酸肌醇受体(IP_3R)等的结构和功能有了大致的了解,但是,胞内钙稳态的调节是多途径的,因此彻底阐明其调控机制和功能尚遇到很多困难,需将生物电技术、生化技术和分子生物学技术综合发展才有可能实现。

一、质膜钙运转

胞外自由钙离子浓度 $[\text{Ca}^{2+}]_o$ 。在生理状态

下约为 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的10000倍,而胞内相对于胞外基质又呈负电荷,故 Ca^{2+} 应很容易通过质膜电化学梯度进入胞内。但质膜上的排钙系统能不断地将渗入胞内的 Ca^{2+} 排到胞外,从而维持胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的稳定低水平状态。一般质膜均具有以下三种系统:质膜钙泵, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换和质膜钙通道^[1-5]。

1. 质膜钙泵

质膜钙泵即质膜 Ca-ATP 酶,对钙具有高亲和和低容量特性,其 $K_m < 1\ \mu\text{mol/L}$,它主要受钙调素、酸性磷脂和激酶介导的磷酸化所调控。酶蛋白近C末端有一钙调素结合区,为钙泵活性的内源抑制剂,钙活化的钙调素与该区相互作用,可解除酶的自身抑制作用,使质膜 Ca-ATP 酶活化^[6]。利用该酶的这一特性,可以通过钙调素亲和层析法分离纯化质膜钙泵。肝细胞的质膜钙泵虽然也能与钙调素结合,但钙调素不能刺激酶的活性^[7]。

酸性磷脂也是通过与酶的直接结合从而提高酶对钙的亲合力和最大转运速率。依赖于cAMP的蛋白激酶能直接磷酸化质膜钙泵,提高酶的活性,而依赖于cGMP的蛋白激酶可能是通过酸性磷脂途径激活质膜钙泵。PKC一方面可直接磷酸化钙泵,另一方面可通过刺激 Na^+/H^+ 交换使胞内pH升高从而刺激质膜钙泵的酶活性^[8]。

2. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换是另一种细胞质膜排钙方式。在可兴奋细胞中,如心肌细胞和神经细胞,质膜 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换对钙的运转起主要作用;在非兴奋细胞中也存在着质膜的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换;胞内钙的排出依赖于外界 Na^+ 的浓

度,反之,如果 $[Na^+]_i$ 升高或 $[Na^+]_o$ 降低,则会诱导 Ca^{2+} 进入细胞。 Na^+/Ca^{2+} 交换能量来源于 Na^+ 的电化学梯度,其主要受 $[Ca^{2+}]_i$ 和ATP调控。只有当 $[Ca^{2+}]_i$ 达毫摩尔级时, Na^+/Ca^{2+} 交换才发挥作用。

ATP能显著提高 Na^+/Ca^{2+} 交换功能,它能调节 Na^+/Ca^{2+} 交换的载体,提高 Na^+ 、 Ca^{2+} 对载体的亲和力。迄今为止尚未发现特异性的 Na^+/Ca^{2+} 交换抑制剂,但其活性能被多种二价和三价的离子所抑制。阿霉素,氨基吡啶及其衍生物对 Na^+/Ca^{2+} 交换具一定的抑制作用^[9,10],但这些药物对细胞其他 Ca^{2+} 转运系统也具一定的干扰作用。

3. 质膜钙通道

质膜钙通道是胞外钙进入胞内的门控系统,一般可分为五大类:1)电压操纵型钙通道;2)配体操纵型钙通道;3)第二信使操纵型钙通道;4)机械操纵型钙通道;5)漏流激活钙通道。无论是可兴奋细胞还是非兴奋细胞,甚至是同一细胞,都可同时具有上述几种钙通道。

膜的去极化能活化电压操纵型钙通道。该通道能高选择地亲合钙,并能被神经递质、G蛋白及可扩散的信使选择调控。一般又将其分为L型、T型、N型和P型四类。L型钙通道是高电压激活钙通道,对双氢吡啶敏感,它广泛存在于各种细胞中,其活性能被钙拮抗剂异搏定、硫氮唑酮(diltiazem)和双氢吡啶所抑制。儿茶酚胺通过依赖于cAMP的蛋白激酶磷酸化作用和GTP结合蛋白Gs的作用能促进通道的开放^[11-14]。T型钙通道亦称低电压激活钙通道,通道激活持续时间短,很快就失活关闭,对双氢吡啶不敏感,也广泛存在于各种细胞中。N型钙通道是高电压激活钙通道,但对双氢吡啶不敏感,该通道能被w-conotoxin所阻抑,主要分布于神经细胞中。P型钙通道是种相对高电压激活钙通道,对双氢吡啶和w-conotoxin均不敏感,但能被一种从蜘蛛毒液中提纯的低分子毒素(FTX)所阻抑,也分布于神经细胞中,介导神经递质的释放。

配体操纵型钙通道主要分布在神经细胞中和平滑肌细胞中,胞外配体和膜通道直接结合导致钙进入细胞的钙通道,如N-甲基-D-天冬氨酸受体通道^[15]和ATP受体通道^[16]。第二信使操纵型钙通道主要存在于细胞中,受钙离子和IP₃调控,此外,该通道可能还参与胞内钙库补充的调节。机械操纵型钙通道又称牵张激活钙通道,该通道对机械牵张敏感,主要与血管内皮细胞感受血液压力分泌相关因子以影响血管紧张状态有关^[17]。漏流钙通道主要维持静息状态下膜内外钙平衡。

二、胞内钙库调节

在胞内钙稳态调节中,胞内钙库的调节起着更为重要的作用。细胞一方面依赖于质膜钙运转系统调节胞内外钙平衡,另一方面通过胞内钙库缓冲过量的 Ca^{2+} ,这对于钙作为胞内第二信使正确传导信息起关键作用。如果单纯依赖于质膜调节 Ca^{2+} 的流入或流出,就不能稳定、可靠地传递外界信息。胞内钙库的存在和分布能产生区域性的钙梯度信号,从而能将外界信息准确、稳定地在胞内传递。

作为胞内钙库,至少应具有下列三个特征:首先应具有将胞质中的钙泵入钙库的能力,即要有高浓度的Ca-ATP酶系统。其次,应具备至少一种高容量低亲和的钙结合蛋白用以贮存大量的钙在钙库中。这种蛋白一方面能结合大量的钙离子,使钙库 Ca^{2+} 浓度不至于过高到对钙库本身造成伤害,另一方面该蛋白与钙形成不稳定结合物,这样当信号传来时能迅速将结合的钙释放入胞质中。最后,胞内钙库应具有接受信号并将库内钙释放入胞质的系统。这主要由胞内钙库受体通道来完成。

1. 胞内钙库Ca-ATP酶

胞内钙库Ca-ATP酶有多种异构体,具组织特异性,统称为内质网钙泵(SERCA钙泵)。SERCA 1钙泵主要存在于快收缩骨骼肌细胞中,分a、b两个亚类。SERCA 2钙泵主

要存在于胎儿骨骼肌细胞和成年慢收缩骨骼肌细胞中,也分 a、b 两个亚类,其中 SERCA 2 a 主要分布于心肌和慢收缩骨骼肌细胞中,而 SERCA 2 b 存在于平滑肌和大多非肌细胞中。SERCA 3 钙泵具很高的组织特异性,主要在骨骼肌细胞,肠、肺、脾等细胞中。胞内钙库 Ca-ATP 酶也能被依赖于 cAMP 和钙调素的激酶活化,其活性也能被一些特异的抑制剂所抑制,而线粒体钙泵和质膜钙泵则不受影响。Thapsigargin 是一种天然倍半萜酯,能诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 快速显著地升高,而该过程不依赖于肌醇磷脂的水解。它是一种非肌细胞胞内钙泵的选择性抑制剂,对骨骼肌细胞钙泵无作用,一般认为它主要作用于 IP_3 敏感的钙库^[18]。2,5-di(tert-butyl)-1,4-benzohydroquinone (tBuBHQ) 是另一种强有力的胞内钙库 ATP 酶的抑制剂,它不仅对 IP_3 敏感的钙库具抑制作用,且对 IP_3 非敏感的钙库也具有一定的抑制作用,它还能抑制骨骼肌细胞钙库^[19]。Cytoplazonic acid(CPA) 主要是心肌和骨骼肌的钙库 ATP 酶抑制剂,但对一些非肌细胞钙库 ATP 酶也有一定的抑制作用^[20]。

2. 胞内钙库钙结合蛋白

要使大量的钙贮存于胞内钙库,且在外界信号传来时又能及时将钙释放到胞质中,钙库就需一种对钙离子高容量低亲和的特殊贮钙蛋白,该蛋白对钙库功能的发挥是非常重要的。一方面降低了钙库本身的 Ca^{2+} 浓度,使钙库 Ca-ATP 酶功能正常发挥,贮存更多的钙;而且还防止过量的 Ca^{2+} 与磷酸根离子形成磷酸钙沉淀伤害细胞。另一方面,由于该蛋白与钙的亲合力较低,故当钙库的钙通道开放时,该蛋白能快速地和钙解离,迅速地将钙释放到胞质中去,以确保钙信号的准确、迅速地传递。在肌细胞中, calsequestrin 是肌质网中的主要贮钙蛋白^[21],而在非肌细胞中, calreticulin 是主要的贮钙蛋白^[22]。它们都是酸性蛋白,有一个很大的酸性 C 末端,可能是高容量低亲和的钙结合位点,故有时该两种蛋白的抗体

具交叉反应现象。此外,用羧青染料“全染”时,该两种蛋白均显蓝色条带。但 calsequestrin 和 calreticulin 是两种完全不同的蛋白,其结构几乎无相似性。在非肌细胞中,除最主要的 calreticulin 外,还存在一些其他的贮钙蛋白,如二硫异构酶,免疫球蛋白重链结合蛋白(BIP), endoplasmic reticulum chaperone^[23]等。在肾上腺髓质嗜铬细胞的分泌颗粒中,还发现一种 chromogranin A 蛋白,也是一种高容量低亲和的钙结合蛋白^[24]。

3. 胞内钙库受体钙通道

钙从钙库中释放出来是由跨膜的钙库受体通道蛋白介导的。该蛋白既是胞内第二信使的受体,又是钙释放的通道。当第二信使与受体结合时,引起受体构象发生改变,通道开放,释放钙到胞质中去。最主要的受体通道蛋白有两种:即 ryanodine 受体和 IP_3 受体,它们在结构和功能上有一定的相似性。

(1) Ryanodine 受体介导的钙释放 在肌细胞中,肌质网上的受体钙通道是 ryanodine 受体。该受体对一种植物碱 ryanodine 敏感,纳摩尔浓度的 ryanodine 能使通道开放,但毫摩尔以上的 ryanodine 则使通道关闭。该受体为跨膜蛋白,由同源四聚体组成。具足状结构,很大的 N 末端伸入胞质中,是与第二信使结合的部位。C 末端组成跨膜的钙通道^[25]。咖啡因、腺嘌呤核苷酸、 Ca^{2+} 、卤烷、巯基试剂、bromoendostomin 及纳摩尔的 ryanodine 能促进通道的开放;而 Mg^{2+} 、毫摩尔的 Ca^{2+} 和 ryanodine、钆红、普鲁卡因、钙调素(calmodulin)、dantrolene 和精胺能抑制通道的开放。

近来发现,作用于 ryanodine 受体的第二信使是 cADP 核糖^[26,27]。cADP 核糖是 NAD 的代谢产物。从海胆卵中提取的特异的 NAD 酶能将 NAD^+ 转化为 cADP 核糖,后者作用于 ryanodine 受体,诱导钙释放。这种特异的 NAD 酶不仅存在于海胆卵中,而且在各种哺乳动物组织中均有发现。在非肌细胞中, rya-

nodine 受体也参与胞内钙稳态的调节。

(2) IP_3 受体介导的钙释放 在大多数细胞中, 激素或生长因子诱导的钙释放主要是通过磷脂酶 C 水解二磷酸肌醇产生 (1,4,5) IP_3 来介导的。 IP_3 受体结构和 ryanodine 受体相似, 也是由同源四聚体组成, 但要比 ryanodine 受体小得多, IP_3 与其受体结合后, 受体构象发生很大改变使通道开放, 钙被释放出来。 IP_3 介导的钙释放是量子化的钙释放^[28], 具“全或无”的特性。其通道的开放对 Ca^{2+} 浓度有一最低限度要求, 在无钙条件下, IP_3 几乎不能诱导其受体通道开放, 但随钙离子浓度的增加, IP_3 受体活性也随之提高, 在钙离子浓度约为 300 nmol/L 时, 受体活性最高。以后, 随钙离子浓度的增加, IP_3 受体被抑制。(1,4,5) IP_3 是其最适底物, 其他肌醇磷酸盐与受体亲和力较低。巯基试剂、ATP 能促进 IP_3 介导的钙释放; 肝素是 IP_3 受体的特异竞争性抑制剂, Mg^{2+} 、 H^+ 能非竞争性抑制通道开放。 IP_3 受体还能被依赖于 cAMP 的蛋白激酶磷酸化, 使受体对 IP_3 的敏感性降低。在神经细胞中, 钙离子通过一种 calmedin 的蛋白能使受体通道抑制。

(3) 钙诱导钙释放和钙波 无论是 ryanodine 受体还是 IP_3 受体都对 Ca^{2+} 敏感, 具钙诱导钙释放的正反馈效应(CICR), 即少量的钙通过 ryanodine 受体或 IP_3 受体能触发胞内钙库进一步释放钙的正反馈过程。这种正反馈最初能增强钙的释放, 但不久就因钙的积累激活了负反馈机制而减弱, 这可能是钙库受体由开放型的低亲和钙构象(R_L)转变为抑制型的高亲和钙构象(R_H)所致。一旦 $[Ca^{2+}]_i$ 恢复到静息低水平时, 非活性的 R_H 构象又能立刻转变成敏感型的 R_L 构象, 从而准备另一次的钙释放。这种胞内钙库反复通过 CICR 机制周期性的释放钙就产生了钙波(calcium wave)。在很多细胞中, 钙波有一特异的起始位点, 通过 ryanodine 受体或 IP_3 受体在胞质中传播。一般认为 CICR 诱导产生钙波包括两方面的因

素: 一是钙通过质膜进入细胞, 以补充胞内钙库的钙; 另一方面就是有 ryanodine 受体或 IP_3 受体的胞内钙库本身。钙波的产生可分为四阶段: 首先, 外界信号作用于质膜受体引起少量外钙进入。不同的细胞外钙进入的机制不同。有的通过电压操纵的钙通道进入细胞溶质; 有的是通过依赖于 IP_3 介导的贮量机制进入细胞溶质。其次, 这些少量的钙作用于胞内钙库, 通过 CICR 机制激活 ryanodine 受体或 IP_3 受体释放大量的钙。然后, 钙作为胞内信使作用于相邻的钙库, 使之释放钙, 并产生钙波。由 ryanodine 受体介导的 CICR, 目前一般认为是由 Ca^{2+} 直接作用于 ryanodine 受体产生的。对于 IP_3 受体介导的 CICR, 尚有一些争议。一种双钙库模型认为胞内有两种钙库, 一种对 IP_3 敏感, 一种对 Ca^{2+} 敏感。外界刺激通过 IP_3 介导 IP_3 敏感的钙库释放钙并引起外钙进入胞内。而胞内钙水平的升高, 钙的扩散触发了相邻的钙敏感钙库释放钙, 因而产生 CICR 效应^[29]。另一种单钙库模型认为钙库上的受体通道对 Ca^{2+} 和 IP_3 均敏感, Ca^{2+} 和 IP_3 作为协同剂共同产生 CICR 效应^[30]。此外, 还有人认为钙能促进磷脂酶 C 水解产生 IP_3 , IP_3 在胞内扩散, 作用于 IP_3 敏感的钙库诱导产生 CICR 效应。最后, 胞内钙的升高启动负反馈机制, 钙通过质膜钙泵泵出胞外或钙库钙泵撤回钙库, 细胞溶质 $[Ca^{2+}]_i$ 降低, 又准备下一次的循环。

4. 胞内钙库的定位

关于胞内钙库的定位问题, 在肌细胞中, 已很明确是肌质网系统, 但在非肌细胞中, 胞内钙库的确切定位迄今为止尚未弄清。最早人们发现线粒体能贮存大量的钙, 但随后的实验发现线粒体对钙的亲和力很低, 钙进出线粒体的速度很慢, 因此, 当外界信号传来时, 线粒体的这种慢转运效率就难以满足钙发生快速瞬时升高变化的要求。目前, 一般认为线粒体只参与线粒体自身的钙稳态调节, 只有当胞内钙持续升高至危及细胞生存时, 线粒体才参与胞质

钙的调节。

由肌细胞肌质网钙库,人们很容易推想到在非肌细胞中的类肌质网系统-内质网是否是非肌细胞的胞内钙库呢?从亚细胞组分分析中发现,在内质网组分中有较强的 ^{45}Ca 摄取能力、 $[^3\text{H}]\text{IP}_3$ 的结合能力和 IP_3 诱导的钙释放能力。但由于很难得到完全纯化的亚细胞组分,因此不能排除其他细胞组分的污染,且在不同的实验和细胞中,其结果也并不完全与内质网组分相符合。后来,人们利用免疫胶体金技术,在电子显微镜下观察到蒲肯氏细胞的内质网或其亚结构上具有 IP_3 受体和ryanodine受体^[31]。此外,人们发现重要的钙库贮钙蛋白calreticulin,其末端的KDEL序列是内质网滞留蛋白的特征序列。基于以上事实,现在人们一般较普遍接受内质网是非肌细胞内钙库的说法。

但是,在1988年,几位意大利科学家利用肌质网中calsequestrin的抗体(后证明其实主要是calreticulin的抗体)进行免疫金标记实验及一些亚细胞组分的生化分析实验,发现在一些非肌细胞中存在一种全细胞分布的、小泡状的独立膜结构,这些膜结构具有 IP_3 诱导钙释放的效应,他们认为这是一种新的贮钙细胞器,并称之为钙小体(calciosome)^[32]。后来又有进一步的实验发现这种钙小体不仅有 IP_3 敏感的钙释放,而且还有对ryanodine敏感的钙释放效应。但是,直到现在,人们也没能在细胞中真正观察到这种特殊的贮钙细胞器。因此对于它的存在,人们尚有疑虑,有人认为这种结构很可能是在实验操作过程中产生的假象结构。

很早以来,人们利用各种特异的钙离子荧光探针均发现在细胞核周围有一高浓度的钙区。我们利用钙离子荧光探针fluo-3和高尔基体的特异荧光指示剂NBD-ceramide,在激光共焦扫描显微镜下观察发现核周的高钙区就是高尔基区,且在细胞周期的不同时期中,二者在细胞中的分布变化是一致的^[33]。此外,利

用离子显微镜测量NIH 3T3细胞中的总钙也发现在高尔基体中含有高浓度的总钙(自由钙和结合钙),且能快速地与外钙进行交换^[34,35]。在各种组织和细胞中也发现高尔基体有较强的Ca-ATP酶活性^[36]。由于高尔基体和内质网间存在着膜的双向运转,内质网上的蛋白可能也会转运到高尔基体上,因此高尔基体可能也会参加胞内钙的调节。

5. 胞内钙库的补满

胞内钙库的钙排空后,外钙可通过一些特殊的机制经质膜进入胞内,使钙库得以及时补充装满,以确保信息的准确传递。钙库补满的一个较普遍接受的模型是贮量调控机制,即外钙通过质膜的进入是与 IP_3 诱导的钙库的排空相偶联的,外钙的补充依赖于一部分靠近质膜的钙库内钙的贮量^[37]。当 IP_3 动员钙库释放钙后,就立刻自动偶联引发外钙的进入;而当钙库贮满钙后,外钙的流入就会受到抑制。那么偶联的机制是什么呢?一种可能是当钙库排空时能释放一种可扩散的钙进入因子(CIF)或一种小分子的G蛋白,这种信使能扩散到质膜,激活质膜钙通道,导致外钙的进入。另一种可能的机制是钙库的排空使某种库蛋白的构象发生改变,而这种构象的变化或直接偶联激活膜的钙通道,或通过细胞骨架的传递激活质膜钙通道,从而导致外钙的进入^[38]。此外,还有实验表明钙库补满的调控可能还包括 IP_3 的磷酸化产物(1,3,4,5) IP_4 的参与,但其具体的作用尚不太清楚。

由此可见,细胞有一套严格的控制系统来调控胞内外的钙平衡,以保证细胞溶质中的钙离子浓度维持衡定的低水平状态。胞内钙的稳态调节来自于两方面。一方面是依赖于细胞质膜的控制。质膜通过其特有的钙泵和钙通道,严格控制了外钙的进出,是细胞钙稳态调控的第一屏障。另一方面,细胞还有胞内钙库的调节系统以补充质膜调控的不足,使细胞溶质中的钙得到精确的、稳定的控制。细胞类型不同,这两种调控的机制也有很大的差别,使一

些实验现象难以有统一的结论,甚至出现相反的结果,这就给我们的研究工作带来一定困难。不过随着人们研究的深入,研究手段的不断更新,相信人们会对胞内钙的稳态调控机制有更清楚、更进一步的认识。

摘 要

胞内钙的稳态调节主要有两方面:质膜钙运转调节和胞内钙库的调节。质膜钙运转包括质膜钙泵,质膜钙通道和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换的调节作用。胞内钙库的调节受第二信使操纵,钙库有其特异的库蛋白分子参与钙的贮存、诱导释放和重新摄取过程。这两方面的协同作用精确保证了细胞溶质中自由钙离子的稳定水平。

参 考 文 献

- [1] Shull, G. E. and Greeb, J., 1988, *J. Biol. Chem.*, 263: 8648—8657.
- [2] Carafoli, E. and Stauffer, T., 1994, *J. Neurobiol.*, 25(3): 312—324.
- [3] Reuter, H. and Seitz, N., 1968, *J. Physiol. (Lond.)*, 195: 451—470.
- [4] Blaustein, M. P., 1988, *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 12(suppl. 5): s 56—s 68.
- [5] Tsien, R. W. and Tsien, R. Y., 1990, *Annu. Rev. Cell Biol.*, 6: 715—760.
- [6] Carafoli, E., 1994, *FASEB J.*, 8: 993—1002.
- [7] Kessler, F. et al., 1990, *J. Biol. Chem.*, 265: 16012—16019.
- [8] Missiaen, L. et al., 1991, *Pharmac. Ther.*, 50: 191—232.
- [9] Caroni, P. et al., 1981, *FEBS Lett.*, 130: 184—186.
- [10] Slaughter, R. S. et al., 1988, *Biochemistry*, 27: 2403—2409.
- [11] Janis, R. A. et al., 1988, *FEBS Lett.*, 293: 233—236.
- [12] Callewaert, G. et al., 1989, *Science*, 243 (4891): 663—666.
- [13] Yue, D. T. and Marban, E., 1990, *J. Gen. Physiol.*, 95: 911—940.
- [14] Brown, A. M. et al., 1989, *Ann. NY. Acad. Sci.*, 560: 373—386.
- [15] Collingridge, G. L. and Bliss, T. V. P., 1987, *Trends Neurosci.*, 10: 288—293.
- [16] Benham, C. D., 1988, *J. physiol.*, 407: 92 p.
- [17] Lansman, J. B. et al., 1987, *Nature*, 325: 811—813.
- [18] Smith, P. M. and Gallacher, D. V., 1994, *Biochem. J.*, 299: 37—40.
- [19] Kass, G. E. et al., 1989, *J. Biol. Chem.*, 264: 15192—15198.
- [20] Seidler, N. W. et al., 1989, *J. Biol. Chem.*, 264: 17816—17823.
- [21] MacLennan, D. H. et al., 1983, in *Calcium and cell function*. ed. by Chen, W. Y., vol. 4, pp 151—173. Academic Press, New York.
- [22] Michalak, M. et al., 1992, *Biochem. J.*, 285: 681—692.
- [23] Koch, G. L. E., 1990, *Bioessays*, 12: 527—531.
- [24] Yoo, S. H. and Lewis, M. S., 1994, *FEBS Lett.*, 341: 28—32.
- [25] Mcpherson, P. S. and Champbell, K. P., 1993, *J. Biol. Chem.*, 268: 13765—13768.
- [26] Lee, H. C. and Aarhus, R., 1991, *Cell regulation*, 2: 203—210.
- [27] Thorn, P. et al., 1994, *EMBO J.*, 13: 2038—2043.
- [28] Berridge, M. J., 1993, *Nature*, 361: 315—325.
- [29] Berridge, M. J., 1990, *J. Biol. Chem.*, 265: 9583—9586.
- [30] Dupont, G. and Goldbeter, A., 1993, *Cell Calcium*, 14: 311—322.
- [31] Walton, P. D. et al., 1991, *J. Cell Biol.*, 113: 1145—1157.
- [32] Volpe, P. et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 1091—1095.
- [33] Xue, S. B. et al., 1994, *Cell Research*, 4: 97—108.
- [34] Chandra, S. et al., 1991, *J. Cell Sci.*, 100: 747—752.
- [35] Chandra, S. et al., 1992, *J. Cell Sci.*, 102: 417—425.
- [36] Mughal, S et al., 1989, *J. Anat.*, 162: 111—124.
- [37] Putney, J. W. Jr, 1986, *Cell calcium*, 7: 1—12.
- [38] Putney, J. W. Jr and Bird, G. St. J., 1993, *Cell*, 75: 199—201.