

钙调蛋白

August 2003 Molecule of the Month by Shuchismita Dutta and David Goodsell

译者：王晗（农科院特产所）

关键词： 钙离子结合态，肌钙蛋白 C，信号转导，细胞细胞转导

结构和信号

钙是人体中最丰富的矿质元素，磷含量第二。这可能并不令人感到惊讶，因为骨架受约两公斤钙和磷的支持和变得坚固。人体也使用少量的钙，钙离子的一种形式，来更有效的执行任务。钙离子在细胞信号转导起重要的作用，有助于控制如肌肉收缩、神经信号转导、受精和细胞分裂等过程。通过钙离子泵和许多钙离子结合蛋白的作用，细胞内钙水平含量比血液中低 1000—10000 倍。因此，当钙释放到细胞中，它可以与钙传感蛋白相互作用并引发不同的生物学反应，引起肌肉收缩，从胰腺释放胰岛素，或阻止额外的精子进入受精卵中。

传感钙

顾名思义，钙调蛋白是一种钙调节蛋白。在所有高等细胞的细胞质的含量十分丰富，在进化中是高度保守的。钙调蛋白作为中介蛋白质，传感钙为了使含量同等，转达信号到多种钙传感蛋白、离子通道和其他蛋白质。钙调蛋白是由两个球状结构域和柔性连接器结合组成的一个小哑铃形蛋白质。每个末端结合两个钙离子。从 PDB 进入 3cln，从这儿展示出来，有四个结合钙离子的位点，连接体形成一个长的 α 螺旋从而把两个钙离子结合区域分开。



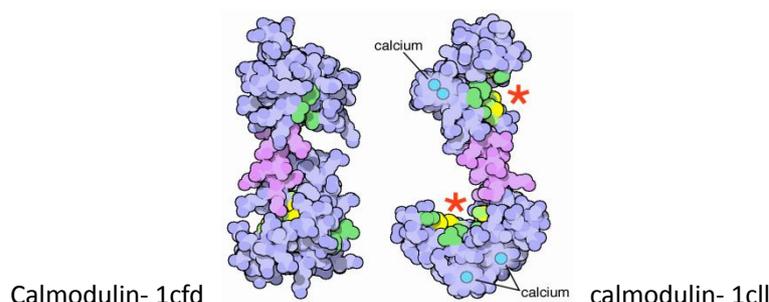
Calmodulin- 3cln

钙调蛋白看起来相似

许多蛋白质对细胞内（外）钙离子水平十分敏感。在 1960 年末期，钙调蛋白发现之前，肌钙蛋白 C（例如，PDB 条目 1tcf）是发现的第一个对钙离子敏感的蛋白质。肌钙蛋白 C 感受到钙离子含量升高，触发肌肉收缩。肌钙蛋白 C 的结构与钙调蛋白十分相似，主要区别是连接两个钙结合球状区域的连接体的长度。蛋白质的钙结合区域，在稍后的部分详细介绍，几乎是相同的。在其他数十个钙敏感的蛋白质中这个图案已经被发现。

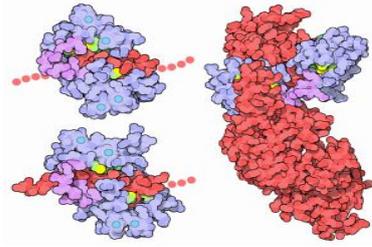
一个多功能分子

钙调蛋白的目标蛋白质有各种形状、大小和序列，参与一系列的多种多样的功能。例如，钙离子结合到钙调蛋白，形成磷酸化激酶调控酶的一个重要的亚基，进而调控糖原分解。钙调蛋白结合并激活其他激酶和磷酸酶，在细胞信号转导、离子运输和细胞凋亡过程中发挥重要作用。钙调蛋白与其不同的靶蛋白之间的联系的特点是是非极性的相互作用，尤其是，通过钙调蛋白中丰富的蛋氨酸相互作用。钙结合态暴露了钙调蛋白的非极性表面，然后结合到靶蛋白的非极性区域。其结构图在左边，从 PDB 进入 1cfd，呈现的是钙调蛋白无钙离子结合，其结构图在右边，从 PDB 进入 1c1l，呈现的是结合钙离子之后的钙调蛋白。关键的非极性区域的颜色是由绿色的碳原子与许多黄色的蛋氨酸硫原子组成。注意这些非极性氨基酸如何形成两个整齐的凹槽（用红色的星星表示）。当钙离子结合到钙调蛋白，来等待与靶蛋白结合。因为在形状方面，这些非极性凹槽是通用的，钙调蛋白作为一个多功能的调节蛋白，其靶蛋白不需要具有任何特定的氨基酸序列或结构结合模型。



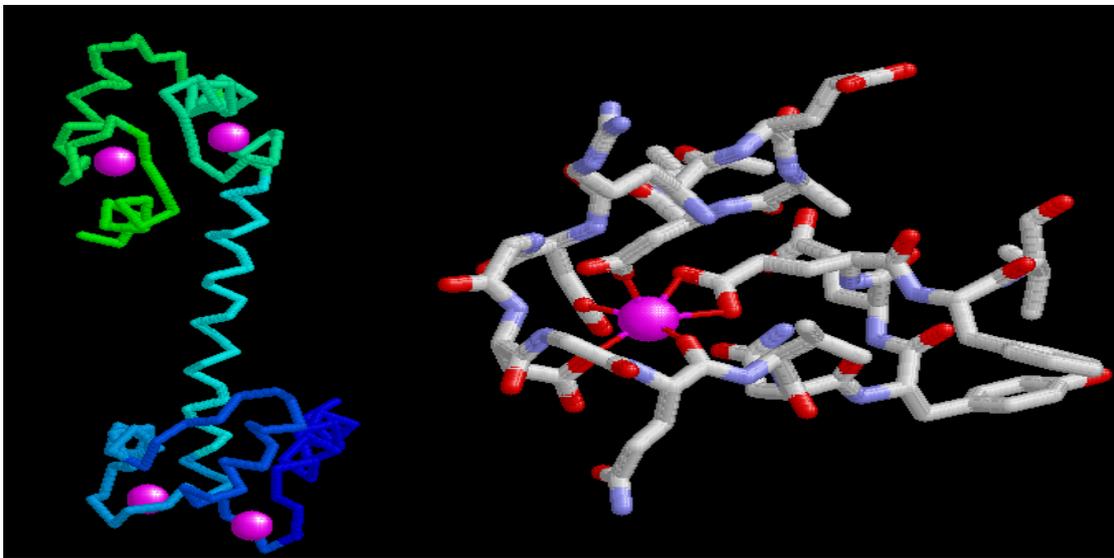
钙调蛋白的灵活性

核磁共振研究清楚的表明，即使它们不结合靶蛋白时，这两个钙结合的球状域之间连接体是灵活的。然而灵活性的全方位性可以在钙调蛋白与靶蛋白相互作用时看到。钙调蛋白通常环绕在靶蛋白周围，用两个球状域结合靶蛋白的两侧。左边的两个结构显示了钙调蛋白结合两个不同的靶酶：在顶部的钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II- α (从 PDB 进入 1cm1)和在底部的肌球蛋白轻链激酶(从 PDB 进入 2bbm)。这两种情况下，只有一小部分的目标蛋白链(用红色表示)包含在晶体结构中。注意钙调蛋白的灵活连接体（紫色表示）是如何使钙调蛋白符合这两条目标链稍有不同形状。另一个结合结构是从炭疽杆菌中提取的水肿因子毒素上发现的，其图呈现在右边，从 PDB 进入 1k93.毒素由红色表示。一旦钙调蛋白结合到毒素上，毒素的构象发生变化，激活腺苷酸环化酶的活性，从而减少宿主细胞的能量储存。由于细菌中缺乏钙调蛋白，炭疽菌有效的利用宿主中钙调蛋白，为了触发产生毒素和控制细胞机制。



结构的探讨

钙调蛋白包含四个几乎相同的高亲和性的钙离子结合位点，正如在左边呈现的从 PDB 进入 1cII 的骨架图。钙离子用紫色表示。钙结合结构域是一个由两个 α 螺旋形成的特征环路侧翼组成。如右图所示，带正电的钙离子是包围在由带负电的三个天冬氨酸和谷氨酸的侧链以及蛋白质骨架中氧原子形成的环中。



钙调蛋白的其它信息

Vetter, S.W. and Leclerc, E. (2003): Novel aspects of calmodulin target recognition and activation. *Eur. J. Biochem.* **270**, pp. 404-414.

The CaBP data library. http://structbio.vanderbilt.edu/cabp_database

Liddington, R.C. (2002): A molecular full nelson. *Nature* **415**, pp. 373-374.