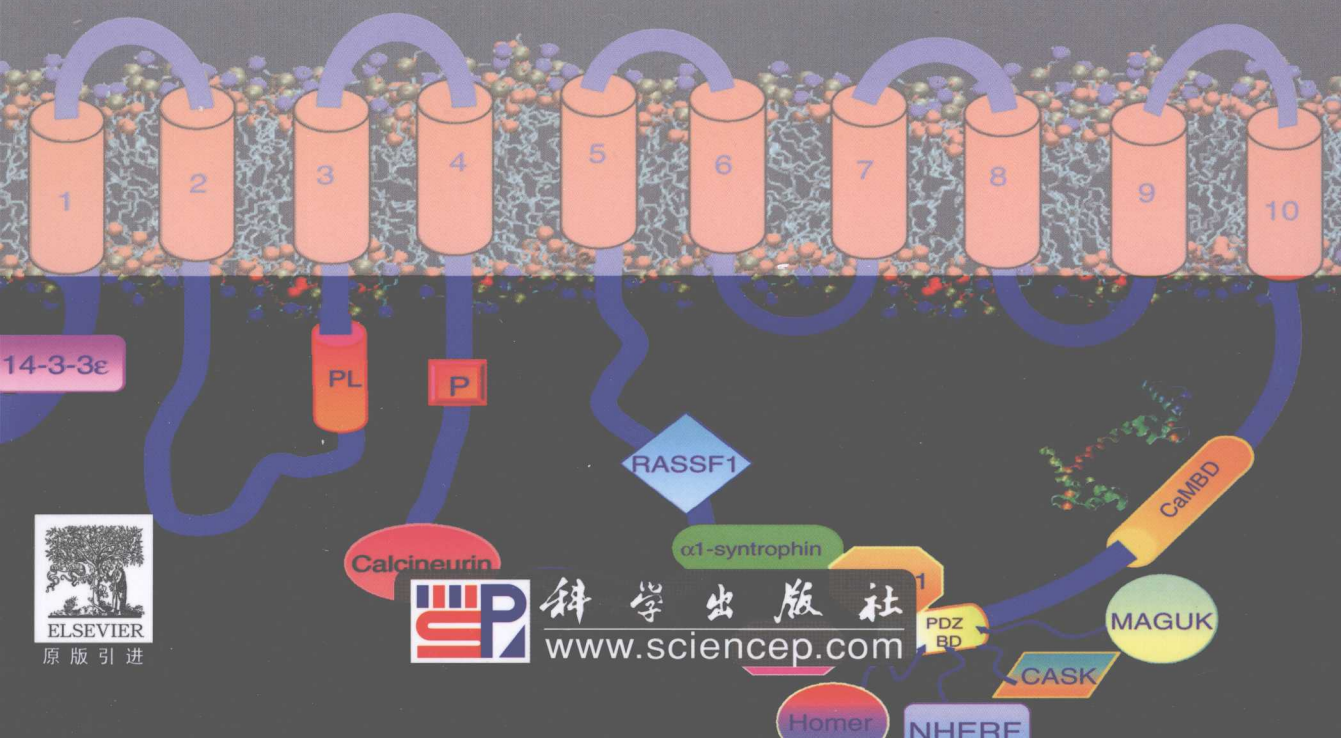


Calcium: A Matter of Life or Death

生死攸关的钙离子

Joachim Krebs, Marek Michalak



New Comprehensive Biochemistry, Volume 41

《生物化学最新进展》第 41 卷

Calcium: A Matter of Life or Death

生死攸关的钙离子

Edited by

Joachim Krebs

NMR Based Structural Biology,

Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Am Fassberg 11, D-37077 Göttingen

Germany and Institute of Biochemistry, HPML, Swiss Federal Institute of Technology,

Schafmattstrasse 18, CH-8093 Zurich, Switzerland

Marek Michalak

Department of Biochemistry,

3-56 Medical Sciences Building, University of Alberta,

Edmonton, Alberta, Canada T6G 2H7

江苏工业学院图书馆
藏书章

科学出版社

北京

图字:01-2007-5086 号

This is an annotated version of

Calcium: A Matter of Life or Death (New Comprehensive Biochemistry,
Volume 41). Edited by Joachim Krebs and Marek Michalak.

Copyright © 2007, Elsevier B. V.

ISBN: 978-0-444-52805-6

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

生死攸关的钙离子=Calcium: A Matter of Life or Death: 英文/(瑞士)克雷布斯(Krebs, J.), (加)迈克拉克(Michalak, M.)编著. —影印本. 北京: 科学出版社, 2008

ISBN 978-7-03-021031-9

I. 生… II. ①克…②迈… III. 钙离子-生物化学-英文 IV. Q582

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 015717 号

责任编辑:孙红梅 李小汀/责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳信达艺术印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2008 年 2 月第一次印刷 印张: 34 插页: 28

印数: 1—1 500 字数: 818 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

内 容 提 要

钙离子是一个多功能的信号载体,调节着多种细胞活动,例如产生生命的受精过程和结束生命的程序性细胞死亡。钙稳态的严密控制有赖于离子通道、泵和交换体的协调运作,它们就像闸门一样控制着钙离子的进入和释放。由于钙信使的多功能性,钙信号转导研究在近半个世纪取得了长足进步。本书主编约请了该领域知名专家对钙信号转导的最新进展进行了综述。这是迄今关于这个快速发展领域的最全面总结,既富有见地地剖析了钙信号转导领域各方面的研究进展,也指明了今后有待探索的问题。

本书分五部分共 19 章。下面是各章的内容提要。

第一部分 钙离子生物化学:研究历史与进化过程

第 1 章 钙信号的传奇历史和独特性质

钙离子是最常见的生物信号载体,它调节着从卵子受精到细胞凋亡的整个细胞生命过程。认识钙离子的信使功能是一段不寻常的科学史。虽然在 19 世纪末就被偶然发现,但几十年间几乎无人问津。直到 20 世纪 60 年代被重新发现之后,钙信号的关注度和重要性开始以指数形式增长。随着研究的深入,人们发现钙离子的信号转导功能有很多独特的性质,其中之一是钙离子既能充当第一信使也能充当第二信使。钙离子可以在细胞膜外识别典型的七次跨膜域的受体,启动胞内信号级联,有时甚至包括胞内钙信号本身。钙信号的另一个特别性质是自动调控,这可以发生在转录水平和转录后水平,因为钙离子本身就参与许多与钙转运和钙信号处理有关的蛋白表达和活性的调控。最重要的是,钙信号又是双刃剑:细胞多数重要功能的正常进行需要钙离子,细胞也为此进化出了一系列精妙的方式严密控制钙离子的浓度和动态;但各种程度的细胞损伤,乃至细胞死亡,总是以细胞钙调控失衡为先。

第 2 章 钙生物化学的进化

钙离子的化学性质并未吸引人们很大的兴趣,但它是生物进化中的关键元素。最初,原核细胞将其作为毒素与钠离子和氯离子一起排出。于是,钙的作用除了由胞内泵出外,都是在细胞外,包括稳固胞壁和胞外消化等。这类功能虽有改变但一直延续至今。钙离子真正重要的意义始于最早具有多隔室的真核细胞。隔室间的通讯很重要,并且随着细胞寿命延长,细胞的生存越来越依赖于对胞外环境的感知。细胞内外显著的钙梯度从而为信息传递提供了一个现成的方案;一些胞内囊泡的离子储存也有助于这种传递。发展进化的需要催生了新的通道和应答蛋白。随着多隔室真核生物逐步进化为多细胞有机体乃至有脑动物,钙信号发展出一系列与新的有机信使偶联的功能,钙离子也由此成为有机体赖以整合内环境稳态和动态的基础。就新旧钙结合蛋白的多样性来看,这种发展具有

必然性。此外,贝壳和骨骼中的矿化钙也慢慢趋于复杂化。在生物进化之外,最后发展的钙功能是材料科学对钙的利用,例如水泥和牙膏的制造。

第二部分 钙结合蛋白的结构和功能

第3章 钙结合蛋白和EF手原理

钙对于很多生物学过程都非常重要。它既可发挥相对静态、结构稳定的作用,也可作为细胞第二信使参与信号转导,完成较为动态的功能。这些功能有赖于钙离子的一些特别的性质(例如较高的去水化速率,与配体调和的较大柔性以及调和范围的几何不规则性)。钙稳态调控对生物体至关重要,这是一个由激素调控下的多种反馈环组成、高度整合的过程,也是一个由通道、交换体、泵和大量钙结合蛋白组成的精密系统,控制着钙离子的流入、流出和胞内过程。本章描述了钙离子在生物功能调控中的作用,以及参与这些过程的蛋白质。

第4章 钙结合蛋白的结构性质及其与靶标的相互作用

钙感受蛋白是一类普遍存在于真核细胞的关键钙信号媒介。这些蛋白对细胞内局部钙浓度变化的“感受”原理是基于钙离子结合或者解离时发生构象变化。结构变化通过调制与特定靶蛋白的相互作用,最终调控其功能。尽管钙感受蛋白的钙结合域(EF手)有序列同源性,它们在调控机制和生物学功能上却各显神通。本章综述了钙感受蛋白的结构性质、靶标特异性以及不同的调控机制。对钙调蛋白、神经元钙感受蛋白、S100蛋白、penta-EF-hand和其他一些钙感受蛋白的结构分析,揭示了其靶标识别分子机制中的一些共性和重要差异。每种钙感受蛋白靶标识别的多样性可以从两种不同的进化机制来考虑。

第三部分 细胞和细胞器的钙稳态

第5章 电压门控钙通道、钙信号转导和通道病

电压门控钙通道介导细胞钙流入,对脑、骨骼肌、心肌和平滑肌、内分泌腺以及其他可兴奋细胞的生理功能至关重要。这些膜蛋白将细胞膜去极化信号转换为快速、局部的胞质钙浓度增加,继而触发兴奋、胞吐、收缩、迁移和基因转录等关键的生物学事件。本章综述了对钙通道选择性、调控性和对治疗药物反应性起决定作用的通道基本结构特点和功能性质,并在钙通道不同的功能、分子亚基以及疾病状态下亚基功能失调的背景下,对钙通道的多样性进行探讨。本章后半部分通过逐类例证钙通道功能,对相关的关键生理过程进行了综述,并对有关遗传模型、遗传性和后天性钙通道功能异常疾病的研究结果进行了讨论。

第6章 交换体与钙信号转导

钠/钙交换体(NCX)是质膜上参与调控钙稳态的跨膜蛋白。这是一种低亲和力、高

转运能力的生电性反向转运体,通过消耗钠离子梯度将钙离子逆浓度梯度排出细胞。NCX 有两个不同的家族,一个不依赖于钾离子;另一个也称钠/钙(钾)交换体(NCKX),将钾离子与钙离子一起转运并与钠离子交换。交换体对于可兴奋细胞特别重要,因为它们需要经常性地排出大量的钙离子。哺乳动物中已发现三种 NCX 基因和六种 NCKX 基因,包括几种可变剪接异构体。NCX 和 NCKX 也存在于其他脊椎动物和非脊椎动物。本章讨论了 NCX 的结构和功能性质、蛋白质的调节以及不同异构体的组织特异性表达。

第 7 章 质膜钙泵

质膜钙 ATP 酶(PMCA)是一种高亲和力的钙转运系统,在各种真核细胞中将胞内自由钙浓度维持在适当的低水平。它属于 P 型 ATP 酶家族,接受多种因子和过程的调节,多数涉及与钙调蛋白的相互作用。在哺乳动物中它是四个独立基因的产物:其中两种普遍存在(PMCA1 和 PMCA4),另外两种限于特定组织(主要是神经元)。大量的可变剪接过程增加了异构体的多样性。生物体内存在多种 PMCA 泵的原因还不清楚,但可能反映了与亚型特异性的调节伙伴之间的相互作用。目前已鉴定了多种这样的蛋白伙伴,最近的研究显示其中之一(蛋白 14.3.3 ϵ)只与少数异构体相互作用。PMCA 遗传缺陷的鉴定也已开始,其中最有趣的缺陷是影响了 PMCA2,后者在内耳的外毛细胞中有丰富的表达。很多 PMCA2 基因突变在小鼠和人类中导致遗传性耳聋。

第 8 章 内质网动态和钙信号转导

钙离子是胞质中的重要信号分子。越来越多的证据提示钙离子可能也在细胞其他区域起信号转导作用。例如,激动剂诱导的内质网自由钙浓度波动能够影响多种内质网功能,包括蛋白质和脂质合成、分子伴侣相互作用、诱导内质网应激和细胞凋亡。内质网腔中钙浓度的变化也影响内质网与核、与质膜、与线粒体的通讯。因此,钙离子显然在内质网中具有重要的信号转导作用。

第 9 章 肌质网钙 ATP 酶离子泵作用的结构基础

肌肉中肌质网钙 ATP 酶是以 ATP 为能源的钙泵,建立起上万倍的跨膜浓度梯度,为肌肉收缩提供钙源。其七个不同状态的晶体结构已被鉴定,这七个状态基本代表了整个反应周期的变化。本章从结构方面简要介绍该离子泵的运转过程,包括一系列大规模结构域重排的发生。

第 10 章 高尔基体的钙/锰离子泵和 Hailey-Hailey 氏病

分泌途径中所有胞内隔室都需要足够高的内腔钙(和锰)浓度来完成各自功能。内质网的钙摄取机制由肌/内质网钙转运 ATP 酶(SERCA)构成,而高尔基复合体则既依赖已经熟知的 SERCA,也依赖知之尚少的分泌途径钙转运 ATP 酶(SPCA)。SPCA(在人类中由 ATP2C1 和 ATP2C2 编码)是定位于高尔基体的钙、锰高亲和力转运泵。本章讨论了高尔基体内钙锰稳态在细胞功能中的作用及其对 SPCA 的依赖性,并着重探讨了有关蛋白表达、催化性质,以及 ATP2C1 基因缺陷与 Hailey-Hailey 病(一种常染色体显性皮肤病)之间的关系。

第 11 章 IP_3 受体及其在细胞功能中的作用

1,4,5-三磷酸肌醇受体(IP_3R)是定位于内质网的钙释放通道,在很多细胞功能中发挥重要作用。 IP_3R 是作为一种随发育调节的甘油磷蛋白被发现的,它在一种小鼠突变的小鼠中缺失。最近进行的功能丧失分析表明 IP_3R 参与受精、早期发育、神经可塑性和其他细胞功能。 IP_3R 就像一个脚手架蛋白,与调节其功能的各种分子相联系。 IP_3 不仅触发经由 IP_3R 孔道的钙释放,也能从 IP_3 结合中心释放出 IP_3 置换性 IP_3R 结合蛋白(IRBIT)。IRBIT 可结合并激活胰腺型钠/碳酸氢根协同转运体 1,这对调节酸碱平衡很重要。根据电镜研究, IP_3R 的变构特点是在钙离子存在条件下可逆地由从正方形变为风车形。冷冻电镜分析显示, IP_3R 呈表面有孔、内有空洞的气球样结构,这个结构便于 IP_3R 与其调控的不同分子结合。除了网状内质网外,也发现携带 IP_3R 的内质网沿微管运动。这些资料提示, IP_3R 钙通道像脚手架蛋白一样与很多分子相联系,从而充当细胞内“信号中心”,形成所谓“钙信号复合体”。

第 12 章 Ryanodine 受体(RyR)的结构、功能和病理生理学

ryanodine 受体(RyR)是存在于肌肉和非肌肉细胞肌(内)质网的胞内钙释放通道。功能性的通道包含四个相同的约 560 kD 的亚基,组合成了一个通透阳离子的高电导蛋白孔道。哺乳动物的 RyR 共有三种广泛分布的异构体。RyR 在横纹肌表达水平最高,通过介导钙库释放,引发细胞内钙浓度升高,导致肌肉收缩。RyR 的通道活动受到钙、镁、ATP 以及氧化/还原、磷酸化等翻译后修饰的调控。此外,RyR 调控因素还包括分子内蛋白-蛋白相互作用,以及与多种辅助蛋白的相互作用,包括双氢吡啶受体、FK506 结合蛋白、钙调蛋白、sorcini 和集钙蛋白。先天性或后天性通道调控缺陷均可引起细胞钙调控异常,导致神经肌肉疾病和心率失常性心脏病。

第四部分 钙离子功能的调节

第 13 章 钙-钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK)级联过程

钙-钙调蛋白依赖性激酶激酶(CaMKK)、CaMKI 和 CaMKIV 组成了 CaMK 级联,其在学习和记忆、T 细胞功能和细胞生存等各种生物学功能中的作用,在最近十年得以逐步认识。本章对近十年左右关于此激酶级联的大量工作进行了归纳,总结对 CaMKK、CaMKI 和 CaMKIV 调控机制的阐述,重点介绍了研究这些激酶的各种方法,讨论了对这些激酶生理作用的认识,展望了未来该领域的主攻方向。

第 14 章 Ca^{2+} -calcineurin-NFAT 信号途径

多数甚至全部真核细胞都使用钙离子作为第二信使,但是控制钙水平的机制以及传递钙信号的下游分子则因细胞类型和组织的不同而不同。钙离子进入非可兴奋细胞的一个主要途径是由钙释放激活的钙通道(CRAC)产生的库控钙进入(SOCE)。由此产生的胞内钙升高激活多种钙调蛋白依赖性酶,包括丝-苏氨酸磷酸酶 calcineurin。转录因子

NFAT 在 calcineurin 催化下发生去磷酸化并被激活,继而调控很多基因的表达。持续的钙流入和 NFAT 激活对于淋巴细胞激活以及其他很多细胞过程非常关键,例如蛋白分泌、细胞代谢、细胞分化,还有一些相反的过程,例如激活诱导的细胞死亡或者 T 细胞免疫无能。鉴于 Ca^{2+} -calcineurin-NFAT 途径在免疫系统最早被发现且研究得最深入,本章以免疫系统为模型介绍了这一信号途径。

第 15 章 钙依赖性转录的时空调节

胞内钙信号对细胞调节基因表达有重要作用。细胞膜受体和离子通道的激活可以产生形态迥异的钙信号,从通道附近的微区域钙增加,到钙振荡和钙波。在这篇综述中,我们讨论了调控转录的生化体系如何解读细胞内时空性质各异的钙信号。重点介绍了不同组群的钙通道如何特异性地调节转录因子 CREB 的激活,以及钙振荡如何调节转录因子 NFAT 和 $\text{NF}\kappa\text{B}$ 的激活。最后还讨论了肌肉细胞的动态钙信号如何调节转录因子 MEF2 及其相连的 HDAC4。这些例子展现了细胞如何通过时空特征不同的钙信号,选择性地激活不同组群的基因,从而增进了钙离子作为第二信使的功能多样性。

第 16 章 钙离子与受精

新生命的开始依赖于精子和卵子内的信号转导事件。精子从获得向卵子游泳的能力开始到接触到卵子质膜,钙离子作为关键信使对两个细胞间的信息交流至关重要。大量证据证明,在受精事件之前,钙离子对精子激活具有重要意义。在卵子方面,对受精时触发钙释放的信号途径,已有至少三十年的广泛研究。几方面证据表明,哺乳动物受精卵内钙升高需要 IP_3 受体的激活;但其他动物种类的受精过程中,导致钙升高的分子机制尚未最终阐明。

第 17 章 动物胚胎胞质分裂期间的钙信号转导

本章对动物胚胎胞质分裂期间,有关钙信号作用的文献进行综述。我们从十九世纪末最早的报导开始,对有关钙与胚胎细胞分裂关系的早期描述作了历史回顾。这段导引性总结也概述了曾经使用并不断发展的各种研究技术,从钙成像出现之前,直到今天在活细胞直接拍摄钙信号的成熟方法。本章其余部分则描述 20 世纪 80 年代以来,关于胞质分裂过程中钙信号转导研究的最新进展,介绍了在鱼类、两栖类、棘皮类和昆虫类胚胎胞质分裂期间,运用荧光和自发光型钙探针拍摄到的各种钙信号,以及关于胞质分裂期间钙升高的必要性、参与的钙源的有关研究报道。当前关于胞质分裂过程中,不同钙信号可能的作用和靶点的有关假说也在最后进行了简要讨论。

第 18 章 线粒体钙离子和细胞死亡

我们早就知道,伴随兴奋毒性、各种遗传性或后天性疾病出现的细胞钙过载,会引起能量损耗和以坏死为主的细胞死亡。通过对癌基因 Bcl-2 影响细胞钙调控的分析,产生一系列新发现,提示了钙离子在细胞死亡中的另一种更特异的作用,即调节细胞对凋亡的敏感性。与此相吻合,线粒体钙装载可协同一些毒性或信号转导因素,促进大电导线粒体通道 PTP 的开放,从而改变线粒体结构,并将细胞色素 c 等 caspase 辅助因子释放到细胞

质。抗凋亡蛋白 Bcl-2 通过部分耗竭内质网钙库(以减少线粒体钙装载)抵御上述过程;促凋亡基因产物 Bax 和 Bak 则发挥相反的作用。本文对以下方面进行了综述:(1)Bcl-2 家族的促凋亡和抗凋亡基因产物对细胞钙稳态的作用;(2)钙信号转导改变的功能意义;(3)关于该作用机制的最新认识,这些认识可解释不同研究中明显的数据差异。

第五部分 钙离子信号的时空性质

第 19 章 钙信号转导:一个时空过程

很多细胞过程都受到钙信号转导控制。这个信号系统的多功能性有赖于一个包罗万象的钙信号转导工具箱的存在,细胞可以从这个工具箱中组装细胞特异性的、与调控其特定功能相匹配的钙信号体系。这种细胞特异性钙信号的时空性质,是其功能多样性的首要特征。钙信号转导系统适应于在一个很宽泛的时间范围内调控细胞过程,例如胞吐(微秒)、肌肉收缩(毫秒)、代谢和基因转录(秒到分钟)以及受精和细胞增殖(小时)。

(周辰、王世强译校)

序 言

钙离子是一个多功能的信号载体,调节着多种细胞活动,例如产生生命的受精过程和结束生命的程序性细胞死亡。钙稳态的严密控制有赖于离子通道、泵和交换体,它们就像闸门一样控制着钙离子的进入和释放。因此,钙信使可以被比做两面神,主宰着有关起始和终止、开启和关闭的过程。正如家庭安全可能被破坏一样,钙稳态失调会导致多种严重疾病。

钙离子实际上控制所有细胞功能,包括能量代谢、蛋白磷酸化和去磷酸化、肌肉收缩和舒张、胚胎形成和发育、细胞分化和增殖、基因表达、分泌、学习和记忆、膜兴奋性、细胞周期进程和细胞凋亡。钙离子之所以能行使这些功能是由于(1)细胞膜两侧存在一个悬殊且严格控制的钙离子浓度梯度,其中静息细胞的典型胞内钙浓度是 $100\sim 200\text{ nM}$ 、胞外和细胞器内的钙浓度在毫摩尔量级;(2)钙离子与钙结合蛋白的高度特异性相互作用可以调节很多细胞功能。由于钙离子是如此多功能的信使,钙信号转导研究领域得以持续快速发展。本书邀请该领域知名专家对钙信号转导的最新进展进行了综述,这是对这个快速发展领域现有知识的最全面总结。本书不仅富有见地地剖析了钙信号转导在多方面的长足进步,还指出了尚待探索的诸多问题。

我们感谢所有撰稿人为此令人鼓舞之作倾注的热心和支持,感谢爱思唯尔科学出版公司以及本论丛的主编 Giorgio Bernardi 对本书诞生所作的贡献。我们希望本书为本领域研究人员,以及对钙信号转导这一诱人主题有广泛兴趣的广大科学工作者提供一些启发性的参考信息。我们也诚挚感谢爱思唯尔的 Adriaan Klinkenberg、Tari Broderick 和 Anne Russum 在本书整个编辑过程中的热心帮助。最后我们更要感谢我们的妻子 Eva Krebs-Roubicek 和 Hanna Michalak 在本书编辑过程中的耐心支持和理解。

Joachim Krebs(瑞士)
Marek Michalak(加拿大)

(周辰译,王世强校)

Preface

Calcium is a versatile carrier of signals regulating many aspects of cellular activity such as fertilization to create a new life and programmed cell death to end it. Calcium homeostasis is strictly controlled by channels, pumps and exchangers functioning as gates for calcium entry and release. Therefore, calcium message might be alike the two faces of Janus, the God of beginnings and endings, gates and doors. Just as the safety of a home may be breached, the dysregulation of calcium homeostasis may lead to many severe diseases.

Calcium controls virtually all cellular functions including energy metabolism, protein phosphorylation and de-phosphorylation, muscle contraction and relaxation, embryogenesis and subsequent development, cell differentiation and proliferation, gene expression, secretion, learning and memory, membrane excitability, cell-cycle progression and apoptosis. Calcium fulfills these functions because there is (i) a steep and tightly controlled concentration gradient of ionized Ca^{2+} across cellular membranes with typically 100–200 nM intracellular calcium concentration in resting cells and millimolar concentrations of calcium in the extracellular space and within intracellular organelles and (ii) a highly specific interaction of calcium with calcium-binding proteins resulting in modulations of many cellular functions. Given that calcium is such a versatile messenger, the field of calcium signaling is continuously and rapidly expanding. In this book, we review the most recent developments in calcium signaling by leading experts in the field. This volume is a state-of-the-art summary of our present knowledge in the quickly growing field of calcium signaling. It provides insight into the impressive progress made in many areas of calcium signaling and reminds us of how much remains to be learned.

We are grateful to all contributors for their enthusiasm and support of this exciting project. We are indebted to Elsevier Science and to Giorgio Bernardi, the general editor of this series, for the opportunity to create this book. We hope it provides a stimulating guide to workers in this research area and to a broader scientific community with a general interest in the fascinating field of calcium signaling. Our sincere thanks also go to Adriaan Klinkenberg, Tari Broderick and Anne Russum from Elsevier who kindly helped in all aspects of editing this volume. Last but not least, we are very thankful to our wives, Eva Krebs-Roubicek and Hanna Michalak, for their patience and understanding during the process of editing this book.

Joachim Krebs
Switzerland

Marek Michalak
Canada

Other volumes in the series

- Volume 1. *Membrane Structure* (1982)
J.B. Finean and R.H. Michell (Eds.)
- Volume 2. *Membrane Transport* (1982)
S.L. Bonting and J.J.H.H.M. de Pont (Eds.)
- Volume 3. *Stereochemistry* (1982)
C. Tamm (Ed.)
- Volume 4. *Phospholipids* (1982)
J.N. Hawthorne and G.B. Ansell (Eds.)
- Volume 5. *Prostaglandins and Related Substances* (1983)
C. Pace-Asciak and E. Granstrom (Eds.)
- Volume 6. *The Chemistry of Enzyme Action* (1982)
M.I. Page (Ed.)
- Volume 7. *Fatty Acid Metabolism and its Regulation* (1982)
S. Numa (Ed.)
- Volume 8. *Separation Methods* (1984)
Z. Deyl (Ed.)
- Volume 9. *Bioenergetics* (1985)
L. Ernster (Ed.)
- Volume 10. *Glycolipids* (1985)
H. Wiegandt (Ed.)
- Volume 11a. *Modern Physical Methods in Biochemistry, Part A* (1985)
A. Neuberger and L.L.M. van Deenen (Eds.)
- Volume 11b. *Modern Physical Methods in Biochemistry, Part B* (1988)
A. Neuberger and L.L.M. van Deenen (Eds.)
- Volume 12. *Sterols and Bile Acids* (1985)
H. Danielsson and J. Sjovall (Eds.)

- Volume 13. *Blood Coagulation* (1986)
R.F.A. Zwaal and H.C. Hemker (Eds.)
- Volume 14. *Plasma Lipoproteins* (1987)
A.M. Gotto Jr. (Ed.)
- Volume 16. *Hydrolytic Enzymes* (1987)
A. Neuberger and K. Brocklehurst (Eds.)
- Volume 17. *Molecular Genetics of Immunoglobulin* (1987)
F. Calabi and M.S. Neuberger (Eds.)
- Volume 18a. *Hormones and Their Actions, Part 1* (1988)
B.A. Cooke, R.J.B. King and H.J. van der Molen (Eds.)
- Volume 18b. *Hormones and Their Actions, Part 2 – Specific Action of Protein Hormones* (1988)
B.A. Cooke, R.J.B. King and H.J. van der Molen (Eds.)
- Volume 19. *Biosynthesis of Tetrapyrroles* (1991)
P.M. Jordan (Ed.)
- Volume 20. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (1991)
D.E. Vance and J. Vance (Eds.) – Please see Vol. 31 – revised edition
- Volume 21. *Molecular Aspects of Transfer Proteins* (1992)
J.J. de Pont (Ed.)
- Volume 22. *Membrane Biogenesis and Protein Targeting* (1992)
W. Neupert and R. Lill (Eds.)
- Volume 23. *Molecular Mechanisms in Bioenergetics* (1992)
L. Ernster (Ed.)
- Volume 24. *Neurotransmitter Receptors* (1993)
F. Hucho (Ed.)
- Volume 25. *Protein Lipid Interactions* (1993)
A. Watts (Ed.)
- Volume 26. *The Biochemistry of Archaea* (1993)
M. Kates, D. Kushner and A. Matheson (Eds.)
- Volume 27. *Bacterial Cell Wall* (1994)
J. Ghuysen and R. Hakenbeck (Eds.)

- Volume 28. *Free Radical Damage and its Control* (1994)
C. Rice-Evans and R.H. Burdon (Eds.)
- Volume 29a. *Glycoproteins* (1995)
J. Montreuil, J.F.G. Vliegthart and H. Schachter (Eds.)
- Volume 29b. *Glycoproteins II* (1997)
J. Montreuil, J.F.G. Vliegthart and H. Schachter (Eds.)
- Volume 30. *Glycoproteins and Disease* (1996)
J. Montreuil, J.F.G. Vliegthart and H. Schachter (Eds.)
- Volume 31. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (1996)
D.E. Vance and J. Vance (Eds.)
- Volume 32. *Computational Methods in Molecular Biology* (1998)
S.L. Salzberg, D.B. Searls and S. Kasif (Eds.)
- Volume 33. *Biochemistry and Molecular Biology of Plant Hormones* (1999)
P.J.J. Hooykaas, M.A. Hall and K.R. Libbenga (Eds.)
- Volume 34. *Biological Complexity and the Dynamics of Life Processes* (1999)
J. Ricard
- Volume 35. *Brain Lipids and Disorders in Biological Psychiatry* (2002)
E.R. Skinner (Ed.)
- Volume 36. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (2003)
D.E. Vance and J. Vance (Eds.)
- Volume 37. *Structural and Evolutionary Genomics: Natural Selection in Genome Evolution* (2004)
G. Bernardi
- Volume 38. *Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells* (2003)
Savvas C. Makrides (Ed.)
- Volume 39. *Chromatin Structure and Dynamics: State of the Art* (2004)
J. Zlatanova and S.H. Leuba (Eds.)
- Volume 40. *Emergent Collective Properties, Networks and Information in Biology* (2006)
J. Ricard
- Volume 41. *Calcium: A Matter of Life or Death* (2007)
J. Krebs and M. Michalak (Eds.)

List of contributors*

James B. Ames 95

Chemistry Department, University of California, Davis, CA 95616, USA

Curtis F. Barrett 127

Department of Molecular and Cellular Physiology, Stanford University Medical Center, Stanford, CA 94305-5345, USA

Michael John Berridge 485

The Babraham Institute, Babraham, Cambridge CB2 4AT, UK

Jacob Brenner 403

Department of Neurobiology, Stanford University School of Medicine, 299 Campus Drive, Fairchild Building Rm. 227, Stanford, CA 94305, USA

Yu-Qing Cao 127

Washington University Pain Center, Basic Research Division, Department of Anesthesiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

Ernesto Carafoli 3, 179

Venetian Institute of Molecular Medicine and Department of Biochemistry, University of Padova, Viale Colombo 3, 35121 Padova, Italy

Felice A. Chow 345

Department of Cell Biology, FibroGen, Inc., South San Francisco, CA 94080, USA; Department of Pharmacology and Cancer Biology, Duke University Medical Center, Box 3813, Durham, NC 27710-3813, USA

Jong Tai Chun 425

Cell Signaling Laboratory, Stazione Zoologica "Anton Dohrn" Villa Comunale, I-80121, Naples, Italy

Leonard Dode 229

Laboratorium voor Fysiologie, K.U. Leuven, Campus Gasthuisberg O/N, Herestraat 49 Bus 802, B3000 Leuven, Belgium

*Authors' names are followed by the starting page number(s) of their contribution(s).

- Ricardo Dolmetsch 403
Department of Neurobiology, Stanford University School of Medicine, 299 Campus Drive, Fairchild Building Rm. 227, Stanford, CA 94305, USA
- Stefan Feske 365
Harvard Medical School and the CBR Institute for Biomedical Research, Harvard Medical School, 200 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA
- Natalia Gomez-Ospina 403
Department of Neurobiology, Stanford University School of Medicine, 299 Campus Drive, Fairchild Building Rm. 227, Stanford, CA 94305, USA
- Claus W. Heizmann 51
Division of Clinical Chemistry and Biochemistry, Department of Pediatrics, University of Zürich, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich, Switzerland
- Patrick G. Hogan 365
Harvard Medical School and the CBR Institute for Biomedical Research, Harvard Medical School, 200 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA
- Mitsuhiko Ikura 95
Division of Signaling Biology, Ontario Cancer Institute and Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5G 1L7; Toronto Medical Discovery Tower, MaRS Centre, 4th Floor, Room 4-804, 101 College Street, Toronto, Ontario, Canada M5G 1L7
- Allison Kraus 199
Department of Biochemistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada T6G 2H7
- Joachim Krebs 51, 167
NMR Based Structural Biology, MPI for Biophysical Chemistry, Am Fassberg 11, D-37077 Göttingen, Germany; Institute of Biochemistry, HPM1, Swiss Federal Institute of Technology, ETH-Hönggerberg, Schafmattstrasse 18, CH-8093 Zürich, Switzerland
- F. Anthony Lai 287
Department of Cardiology, Wales Heart Research Institute, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff CF14 4XN, UK
- Anthony R. Means 345
Department of Pharmacology and Cancer Biology, Duke University Medical Center, Box 3813, Durham, NC 27710-3813, USA
- Marek Michalak 199
Department of Biochemistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada T6G 2H7

- Katsuhiko Mikoshiba 267
*The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, and RIKEN,
Brain Science Institute, Calcium Oscillation Project, ICORP-SORST, JST, 4-6-1
Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan*
- Andrew L. Miller 445
*Department of Biology, The Hong Kong University of Science and Technology,
Clear Water Bay, Hong Kong, People's Republic of China*
- Ludwig Missiaen 229
*Laboratorium voor Fysiologie, K.U. Leuven, Campus Gasthuisberg O/N,
Herestraat 49 Bus 802, B3000 Leuven, Belgium*
- Claudia Ortega 179
*Venetian Institute of Molecular Medicine and Department of Biochemistry,
University of Padova, Viale Colombo 3, 35121 Padova, Italy*
- Saida Ortolano 179
*Venetian Institute of Molecular Medicine and Department of Biochemistry,
University of Padova, Viale Colombo 3, 35121 Padova, Italy*
- Erika S. Piedras-Rentería 127
*Department of Physiology, Loyola University Medical Center, Stritch School of
Medicine, Maywood, IL 60156-5500, USA*
- Tullio Pozzan 471
*Department of Biomedical Sciences and CNR Institute of Neuroscience, University of
Padova, Viale Colombo 3, 35121 Padova, Italy; Venetian Institute of Molecular
Medicine and Interdepartmental Centre for the Study of Cell Signals, University of
Padova, Via Orus 2, I-35121 Padova, Italy*
- Luc Raeymaekers 229
*Laboratorium voor Fysiologie, K.U. Leuven, Campus Gasthuisberg O/N,
Herestraat 49 Bus 802, B3000 Leuven, Belgium*
- Anjana Rao 365
*Harvard Medical School and the CBR Institute for Biomedical Research, Harvard
Medical School, 200 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA*
- Rosario Rizzuto 471
*Department of Experimental and Diagnostic Medicine, Section of General Pathology,
ER-GenTech laboratory and Interdisciplinary Centre for the Study of Inflammation
(ICSI), University of Ferrara, Via Borsari 46, 44100 Ferrara, Italy*
- Luigia Santella 425
*Cell Signaling Laboratory, Stazione Zoologica "Anton Dohrn" Villa Comunale,
I-80121, Naples, Italy*