

INTRACELLULAR CALCIUM-BINDING PROTEINS

Part 2. The structure
and mechanism of action

N. B. GUSEV

The structure of several intracellular Ca-binding proteins is described and the Ca-induced conformational changes of the structure of these proteins are analyzed. Some examples of the role of calmodulin in the regulation of cell activity are presented. One of the possible ways of the regulation of the target proteins by calmodulin is described in details.

Описаны строение некоторых внутриклеточных Са-связывающих белков и изменения, происходящие в структуре этих белков при связывании Са²⁺. Приведены примеры участия кальмодулина в регуляции внутриклеточных процессов. Показан один из возможных путей регуляции активности белков-мишеней под действием кальмодулина.

© Гусев Н.Б., 1998

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ Са-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ Часть 2. Структура и механизм функционирования

Н. Б. ГУСЕВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные процессы, протекающие внутри клетки, находятся под контролем специальных регуляторных систем. Эти системы ускоряют течение одних реакций и тормозят другие, способствуют или, наоборот, препятствуют движению клеток в определенном направлении, влияют на способность клеток общаться друг с другом. Внутриклеточные регуляторные системы достаточно универсальны. Эти системы способны воспринимать как сигналы о функционировании данной изолированной клетки, так и сигналы, приходящие к данной клетке от других органов и тканей. Разнообразные внутри- и внеклеточные сигналы трансформируются регуляторными системами и преобразуются в локальные изменения концентрации ограниченного числа специальных молекул, способных кардинально влиять на функционирование клетки. К числу таких универсальных внутриклеточных регуляторов относятся ионы кальция.

В состоянии покоя специальные транспортные системы, встроенные во внешние или внутренние мембраны клетки, активно выкачивают Са²⁺ из цитоплазмы. Поэтому в состоянии покоя уровень свободного кальция в цитоплазме клетки составляет 10⁻⁷–10⁻⁶ М. При возбуждении происходит резкое изменение внутриклеточной концентрации кальция. Са²⁺ входит внутрь клетки из внеклеточного пространства или освобождается из внутриклеточных запасов. Следствием этого является увеличение концентрации Са²⁺ в цитоплазме до 10⁻⁵ М. Ионы кальция связываются специальными внутриклеточными Са-связывающими белками. Часть этих белков относится к белкам семейства EF-руки. Белки этого семейства имеют специально устроенные центры связывания кальция. Центральный элемент такого центра – Са-связывающая петля, состоящая из 12 аминокислотных остатков, часть из которых содержит в своей боковой цепи атомы кислорода. Са²⁺ оказывается расположенным в центре октаэдра (две четырехгранные пирамиды, соединенные основаниями) и удерживается в этом положении за счет взаимодействия с шестью кислородсодержащими лигандами, расположенными в вершинах

октаэдра (см. статью [5] в этом номере). С обеих сторон от Са-связывающей петли располагаются α -спиральные участки, поэтому структура изолированного Са-связывающего участка имеет вид спираль—петля—спираль. При анализе кристаллической структуры две спирали Са-связывающей петли были уподоблены указательному и большому пальцам правой руки и обозначены соответственно буквами Е и F, а вся структура стала называться ЕF-рукой. В статье [5] приведены примеры Са-связывающих белков, содержащих в своем составе от двух до шести катионсвязывающих петель. За счет своей структуры с правильным расположением остатков кислородсодержащих аминокислот ЕF-рука обеспечивает высокоэффективное и специфичное связывание Ca^{2+} . Часть Са-связывающих белков выполняет функции переносчика кальция или функционирует в качестве своеобразного буфера, поддерживающего концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме на низком уровне. Таким белкам достаточно просто связывать кальций. Другие же белки выступают в роли регуляторов и должны в зависимости от концентрации Ca^{2+} по-разному взаимодействовать со своими белками-мишенями, чью активность они должны регулировать.

ТРЕХМЕРНАЯ СТРУКТУРА Са-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ ЕF-РУКИ

Как уже упоминалось, наиболее просто устроенные Са-связывающие белки содержат в своей структуре два Са-связывающих центра. К этой группе относится подробно изученный белок кишечника, получивший название кальбиндина или витамин-D-индуцируемый белок кишечника. Синтез кальбиндина в клетках кишечника усиливается при добавлении витамина D. Увеличение содержания кальбиндина способствует улучшению сорбции кальция и препятствует развитию рахита, при котором в организме животного не хватает кальция для правильного формирования костей. Таким образом, кальбиндин выполняет функцию своеобразного транспортера кальция и обеспечивает поглощение кальция из пищи и его использование для нужд организма. Кальбиндин имеет маленькую молекулярную массу (9000 Да) и компактную глобулярную форму (рис. 1). Полипептидные цепи двух Са-связывающих петель расположены антипараллельно друг относительно друга и ограничены с двух сторон α -спиральными участками. В каждом Са-связывающем центре α -спиральные участки ориентированы перпендикулярно друг к другу, то есть расположены так, как отставленные большой и указательный пальцы на руке. Связывание кальция не сопровождается значительными изменениями в структуре кальбиндина, и взаимная ориентация спиралей и петля не претерпевают существенных изменений. В данном случае изменение структуры белка не столь важно, потому что главной функцией кальбиндина являются связывание и удержание

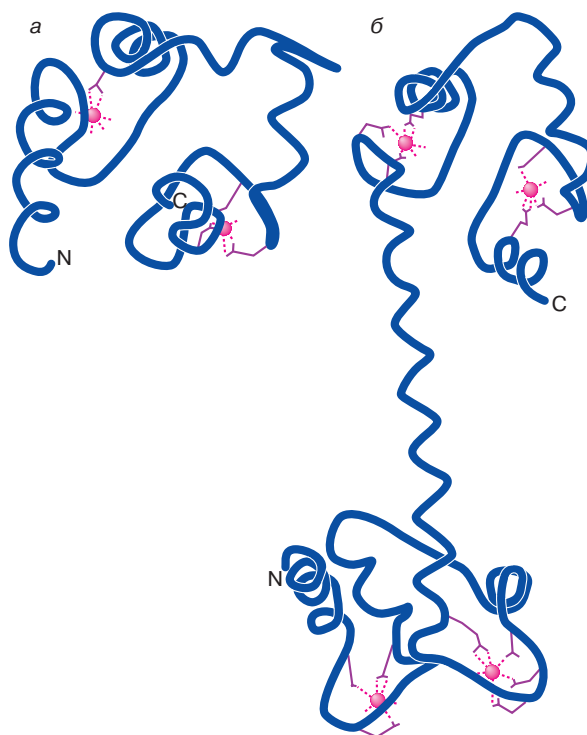


Рис. 1. Ленточные модели строения кальбиндина (а) и кальмодулина (б). Буквами N и C обозначены первый (N-концевой) и последний (С-концевой) аминокислотные остатки. Тонкими линиями показана ориентация боковых цепей аминокислот, участвующих в координировании ионов Ca^{2+} (обозначены в виде маленьких шариков) (по [1] с изменениями)

кальция, а не передача сигнала о повышении концентрации кальция на другие белки.

Более сложно устроенные Са-связывающие белки содержат в своей структуре четыре катионсвязывающих центра. Примерами таких белков являются кальмодулин и тропонин С. В изолированном состоянии эти белки часто имеют форму гантели (см. рис. 1). Два шара этой гантели содержат по два катионсвязывающих центра и напоминают структуру изолированного кальбиндина (рис. 1, а). Между двумя шарами гантели находится “ручка”, образованная длинной α -спиралью. Общая структурная организация Са-связывающих участков кальмодулина и тропонина С похожа на организацию Са-связывающих участков в структуре кальбиндина. Действительно, полипептидные цепи Са-связывающих петель идут антипараллельно друг относительно друга (это особенно хорошо видно при сравнении структуры кальбиндина с С-концевой частью кальмодулина (см. рис. 1)), а α -спирали, ограничивающие Са-связывающие петли, ориентированы перпендикулярно друг относительно друга (рис. 1). Однако на этом сходство между кальмодулином (и

тропоном С), с одной стороны, и кальбиндином – с другой, заканчивается. Дело в том, что в отличие от кальбиндина, главной функцией которого является простое связывание Ca^{2+} , кальмодулин и тропонин С участвуют в передаче кальциевого сигнала. Передача же сигнала становится возможной только в том случае, если в ответ на связывание Ca^{2+} происходят какие-то изменения в структуре белка и эти перестройки узнаются другими белками-партнерами, которые смогут преобразовать изменение концентрации Ca^{2+} в увеличение или уменьшение ферментативной активности, генерацию движения или какую-то иную важную для функционирования клетки активность. Именно поэтому внутриклеточные белки-регуляторы (или, как их иногда называют, белки-триггеры) должны в ответ на связывание Ca^{2+} довольно существенно изменять свою структуру.

Последние достижения в области рентгеноструктурного анализа, а также метода ядерного магнитного резонанса позволили более подробно описать структурные перестройки (так называемые

конформационные изменения), происходящие при связывании Ca^{2+} с некоторыми регуляторными белками. Было предположено, а потом доказано экспериментально, что связывание Ca^{2+} часто сопровождается переориентацией (переупаковкой) петель и спиралей в структуре белка.

Рассмотрим в качестве примера упоминавшийся выше тропонин С. На рис. 2, а изображена модель тропонина С, в котором два С-концевых (нижних на рис. 2, а) Са-связывающих центра насыщены кальцием (изображен в виде двух маленьких шариков), а два N-концевых (верхних на рис. 2, а) центра не содержат кальция. Видно, что в таком состоянии общая структура С-концевой глобулярной части тропонина С отличается от структуры N-концевой глобулярной части. Действительно, спирали G и F, а также соединяющая их петля ориентированы почти перпендикулярно к центральной спирали тропонина С. В то же время спирали B и C в верхней части молекулы белка расположены почти параллельно центральной α -спирали, а петля, соединяющая эти спирали, контактирует с центральной спиралью.

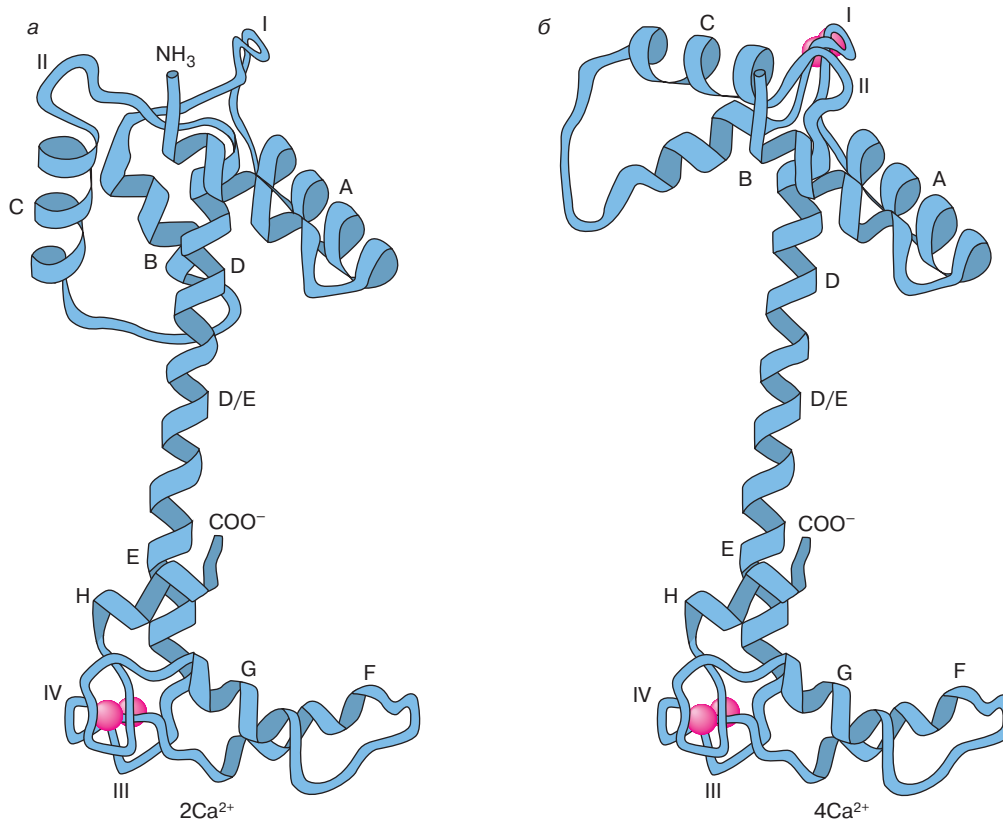


Рис. 2. Модель изменений структуры тропонина С, индуцированных связыванием Ca^{2+} : а – модель тропонина С, насыщенного кальцием (маленькие кружки) только по С-концевым (III и IV) Са-связывающим центрам; б – модель структуры тропонина С, насыщенного кальцием по всем четырем Са-связывающим центрам. Римскими цифрами и заглавными буквами латинского алфавита обозначены катионсвязывающие центры и α -спиральные участки, ограничивающие Са-связывающие петли (по [2] с изменениями)

Связывание кальция первым и вторым катионсвязывающими центрами приводит к тому, что структура N-концевой части тропонина С становится похожей на структуру его С-концевой части: спирали В и С ориентируются перпендикулярно центральной α -спирали, а петля, соединяющая спирали В и С, удаляется от центральной спирали С (рис. 2, б). Все эти перемещения в структуре тропонина С можно сравнить с функционированием семафора. Положение рук сигнальщика на мостике корабля или взаимная ориентация подвижных частей железно-дорожного семафора позволяют кодировать и передавать довольно широкий набор команд. Так, и в случае кальмодулина и тропонина С опущенные вниз и идущие параллельно длинной оси белка спирали В и С означают, что белок свободен от кальция, то есть клетка пребывает в состоянии покоя и нет нужды предпринимать какие-то экстренные действия. Поднятые вверх и ориентированные перпендикулярно длинной оси молекулы белка спирали В и С говорят о том, что Са-связывающий белок насыщен кальцием. Насыщение кальцием регуляторных центров свидетельствует о том, что пришел какой-то внутри- или внеклеточный сигнал, клетка вышла из состояния покоя и необходимо предпринимать какие-то срочные действия для того, чтобы она могла вернуться в свое исходное состояние. Рассмотрим, каким образом изменение структуры одного из Са-связывающих белков приводит к регуляции различных внутриклеточных процессов.

МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ Са-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ НА ПРИМЕРЕ КАЛЬМОДУЛИНА

Кальмодулин, один из наиболее подробно изученных Са-связывающих белков, широко распространен и встречается в клетках животных, растений и грибов. Широкая распространенность обусловлена, вероятно, тем, что кальмодулин способен регулировать большое количество (более 30 описанных к настоящему времени) различных процессов, происходящих в клетке. Этот факт отражен в названии. Кальмодулин – белок, способный кальцийзависимым образом регулировать (модулировать) активность других белков. Рассмотрим некоторые процессы, регулируемые кальмодулином.

На рис. 3 показана схема, иллюстрирующая основные пути, по которым осуществляется действие кальмодулина. При повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} происходит его связывание с кальмодулином. Кальмодулин изменяет свою структуру и оказывается способным влиять на активность белков-мишеней. В качестве мишеней могут выступать ферменты, вовлеченные в метаболизм циклических нуклеотидов – циклической АМФ и циклической ГМФ (рис. 3). При этом кальмодулин способен влиять как на активность ферментов, участвующих в синтезе циклических нуклеотидов (аде-

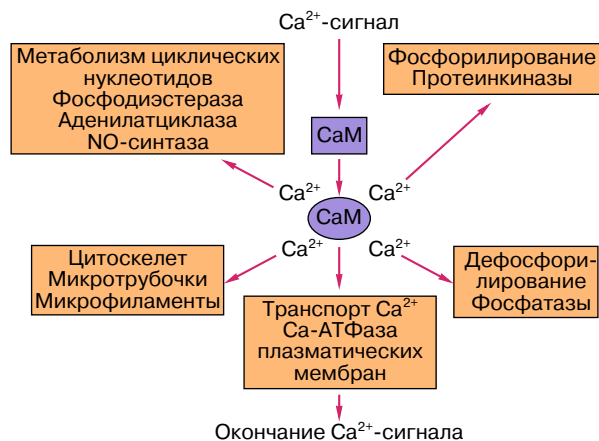


Рис. 3. Участие кальмодулина (CaM) в передаче кальциевого сигнала на различные внутриклеточные белки-мишени

нилатциклаза, NO синтаза), так и на активность ферментов, разрушающих циклические нуклеотиды (фосфодиэстеразы). Система циклических нуклеотидов (наравне с кальцием) является универсальной управляющей системой клетки. Под контролем этой системы находятся протеинкиназы – ферменты, способные переносить остаток фосфата с молекулы АТФ на определенные участки в структуре белка и тем самым менять структуру и свойства белков-субстратов. Таким образом, кальмодулин как бы связывает две универсальные регуляторные системы клетки: систему, зависящую от циклических нуклеотидов, и систему, управляемую ионами кальция.

Кальмодулин может регулировать активность структурных белков цитоскелета (рис. 3), связанных с микротрубочками и микрофиламентами. Таким способом кальмодулин может оказывать влияние на процессы эндо- и экзоцитоза, а также на перемещение органелл внутри клетки или изменение формы клетки.

Кальмодулин является субъединицей и регулирует активность многих Са-зависимых протеинкиназ (рис. 3). Эти ферменты, так же как ранее упомянутые протеинкиназы, зависящие от циклических нуклеотидов, переносят остаток фосфорной кислоты от АТФ на определенные участки в структуре белков-субстратов.

Кальмодулин способен регулировать активность некоторых протеинфосфатаз (рис. 3). Эти ферменты являются антагонистами протеинкиназ. Фосфатазы узнают в структуре белка участки, фосфорилированные протеинкиназами, и удаляют из них остатки фосфата. Таким образом, фосфатазы как бы обращают эффект протеинкиназ.

Наконец, кальмодулин может взаимодействовать и активировать функционирование встроенной в наружную мембрану клетки транспортной

АТФазы – фермента, способного за счет энергии гидролиза АТФ выбрасывать из клетки ионы Ca^{2+} (рис. 3). Таким образом, кальмодулин осуществляет регуляцию по принципу отрицательной обратной связи. Повышение внутриклеточной концентрации кальция является сигналом тревоги. Как только такой сигнал поступает в клетку, необходимо задействовать системы по “уборке” Ca^{2+} . Одной из таких систем является Са-АТФаза плазматических мембран, которая активируется насыщенным кальцием кальмодулином. Таким образом, кальмодулин является активным участником “тушения” кальциевого сигнала.

Даже этот далеко не полный перечень свидетельствует о том, что кальмодулин может регулировать активность разных белков. Возникает вопрос, каким образом этот сравнительно маленький белок (молекулярная масса кальмодулина около 18 000 Да) способен узнавать и регулировать десятки различных белков. Оказалось, что в структуре многих белков-мишеней кальмодулина есть специфические участки. Они сильно различаются по последовательности и составу аминокислот. Однако для всех этих участков характерны три основных свойства. Во-первых, все они склонны к образованию α -спиралей, во-вторых, указанные участки обогащены остатками положительно заряженных аминокислот (таких, как лизин и аргинин), и, в-третьих, половина цилиндрической поверхности таких α -спиральных участков густо покрыта положительно заряженными остатками аминокислот, а вторая половина цилиндрической поверхности – аминокислотными остатками с гидрофобными боковыми цепями¹. Таким образом, в структуре многих белков-мишеней кальмодулина есть так называемые амфифильные α -спирали. Эти спирали можно сравнить с двулицым Янусом. Половина их поверхности полярна, положительно заряжена и охотно контактирует с водой. Вторая половина такой α -спирали покрыта жирными водоотталкивающими радикалами, которые стремятся спрятаться от воды и предпочтительно взаимодействуют с себе подобными гидрофобными радикалами. Почему такая структура в составе молекулы белка является удобной посадочной площадкой для кальмодулина?

Связывание Ca^{2+} катионсвязывающими центрами кальмодулина сопровождается такими же изменениями структуры белка, которые были описаны для связывания Ca^{2+} с тропонином С (см. рис. 2). Связывание кальция приводит к удалению спира-

¹ Гидрофобными называют боковые цепи аминокислот, стремящихся избежать контакта с водой. Боковые цепи таких аминокислот представлены метильной (CH_3-), изопропильной ($(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-$), изобутильной ($(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$) или бензильной (C_6H_5-) группами. Такие группы предпочитают взаимодействовать с себе подобными группировками и избегать контактов с молекулами воды.

лей В и С были от центральной спирали кальмодулина. При этом открываются гидрофобные поверхности, которые раньше были спрятаны из-за того, что спирали В и С были прижаты к центральной спирали. Таким образом, индуцированное кальцием перемещение спиралей приводит к возникновению гидрофобных поверхностей как в N-, так и в С-концевых глобулярных участках кальмодулина. На рис. 4 глобулярные участки кальмодулина представлены в виде полусфер, а сформировавшиеся под действием Ca^{2+} гидрофобные области отмечены штриховкой. Итак, под действием Ca^{2+} в структуре кальмодулина появились две гидрофобные области, пространственно удаленные друг от друга, стремящиеся избежать контакта с водой и ищущие партнера, имеющего такие же неприкрытые гидрофобные участки. Очевидно, что в таком состоянии кальмодулин будет охотно взаимодействовать с гидрофобной поверхностью амфифильной спирали белка-мишени. Особенно прочный контакт между белком-мишенью и кальмодулином (имеющим гидрофобные центры, пространственно удаленные друг от друга) станет возможным в том случае, если центральная спираль кальмодулина “расплавится” и изогнется, а две гидрофобные поверхности кальмодулина как бы обнимут амфифильную спираль белка-мишени (см. рис. 4, б). При таком расположении гидрофильная, положительно заряженная поверхность амфифильной α -спирали белка-мишени

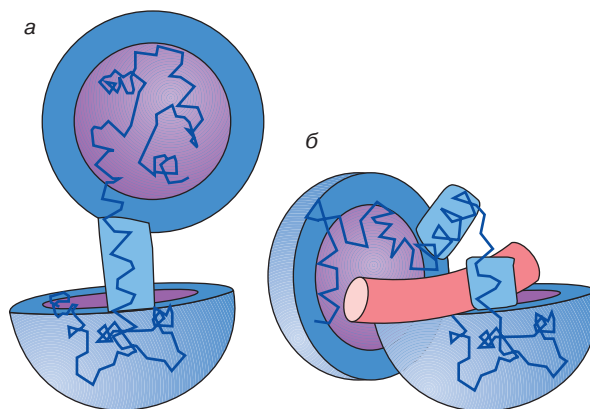


Рис. 4. Схема строения изолированного кальмодулина, насыщенного кальцием (а), и его комплекса со спиральным фрагментом белка-мишени (б). Две полусферы изображают N- и С-концевые глобулярные участки кальмодулина. Эти участки в изолированном кальмодулине соединены жесткой и прямой центральной α -спиралью. Штриховкой отмечены гидрофобные участки, формирующиеся после связывания Ca^{2+} катионсвязывающими центрами. При взаимодействии со спиральным участком белка-мишени (изображен в виде цилиндра) центральная спираль кальмодулина “плавится” и изгибается, а две половины молекулы кальмодулина обхватывают амфифильную спираль белка-мишени (по [3] с упрощениями)

сможет контактировать с отрицательно заряженными остатками “расплавленной” и изогнутой центральной спирали кальмодулина (рис. 4, б).

Таким образом, в описываемом случае связывание Ca^{2+} приводит к экспонированию гидрофобных участков на поверхности кальмодулина. Это способствует взаимодействию насыщенного кальцием кальмодулина со спиральным участком белка-мишени. При этом прочный контакт между белком-мишенью и кальмодулином становится возможным только после “плавления” и изгиба центральной спирали кальмодулина. Следует сразу оговориться, что такой способ взаимодействия кальмодулина с белками-мишенями широко распространен, однако не является единственно возможным. Почти наверняка можно утверждать, что в некоторых случаях кальмодулин взаимодействует с белками-мишенями в распрямленной конфигурации. В таком случае кальмодулин прикрепляется к белку-мишени иным, до сих пор не вполне понятным образом.

Вернемся к подробно изученным белкам-мишеням, имеющим в своем составе кальмодулинсвязывающий участок в виде амфифильной α -спирали, и зададимся вопросом, каким образом связывание кальмодулина может влиять на свойства белка-мишени. В настоящее время детально исследована структура нескольких кальмодулинзависимых протеинкиназ, кальмодулинзависимой транспортной АТФазы плазматических мембран и кальмодулинзависимой фосфатазы (кальцинейрина). При всем разнообразии в структуре этих ферментов можно выделить два крупных участка или домена (под доменом понимается автономно укладывающийся сравнительно крупный участок в структуре белка). В одном домене располагается активный центр фермента. Этот центр способен связывать субстрат и осуществляет все каталитические превращения субстрата. Каталитический домен с помощью гибкого шарнирного участка соединен с меньшим по размеру регуляторным участком (рис. 5). Регуляторный домен не обладает каталитической активностью, но, как правило, содержит в своем составе участок, похожий по структуре на субстрат, подвергающийся превращениям в каталитическом центре фермента. Этот участок часто называют псевдосубстратным. В неактивном состоянии каталитический и регуляторный домены фермента контактируют друг с другом и псевдосубстратный участок оказывается расположенным в активном центре фермента (рис. 5). В таком состоянии активный центр фермента недоступен для настоящего субстрата и такой фермент неспособен катализировать характерную для него реакцию. Оказалось, что в ингибиторном домене многих кальмодулинзависимых ферментов псевдосубстратный участок располагается поблизости или даже частично перекрывается с участком связывания кальмодулина. При повышенной концентрации Ca^{2+} в цитоплазме кальмодулин связывает кальций. Связывание кальция приводит

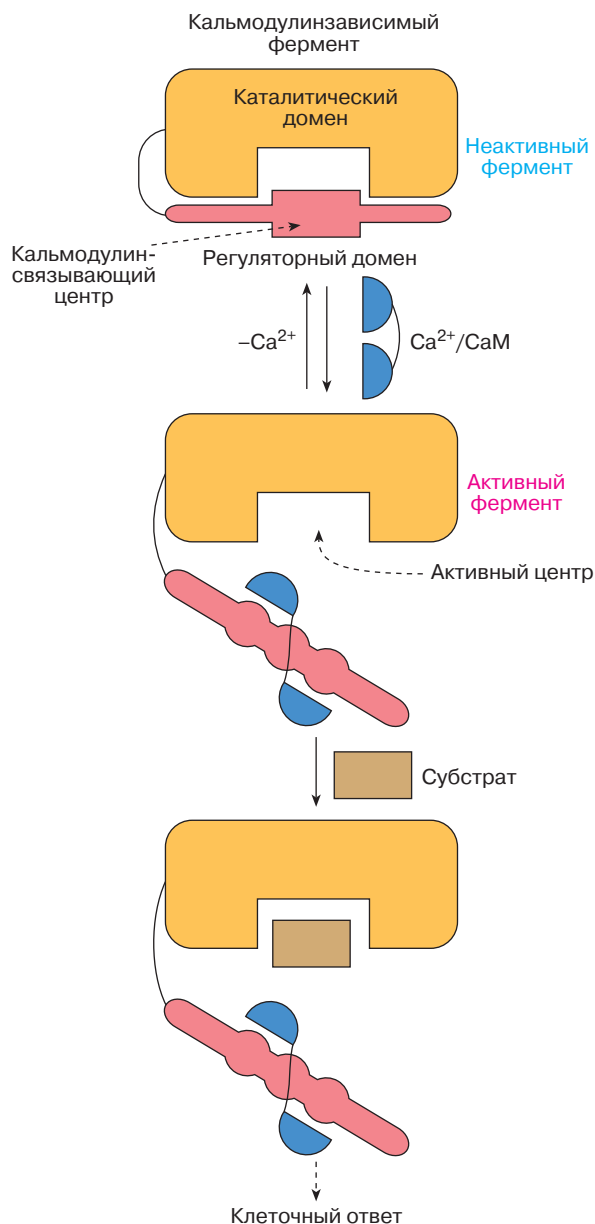


Рис. 5. Модель регуляции активности некоторых ферментов кальмодулином. В состоянии покоя кальмодулинзависимый фермент находится в неактивном состоянии из-за того, что ингибиторный участок регуляторного домена блокирует активный центр фермента. После связывания кальция кальмодулин (CaM) взаимодействует с регуляторным доменом и удаляет ингибиторный участок из активного центра фермента. Фермент переходит в активное состояние (по [4] с модификациями)

к изменению структуры кальмодулина, и он оказывается способным взаимодействовать с регуляторным доменом фермента-мишени (рис. 5). Взаимодействие с кальмодулином приводит к тому, что регуляторный домен удаляется от каталитического домена

и вследствие этого открывается каталитический центр фермента. В таком состоянии субстрат может проникать в активный центр и фермент оказывается способным катализировать характерную для него реакцию.

Функционирование фермента приводит к накоплению тех или иных продуктов реакции и определенному изменению в состоянии клетки. Как только концентрация ионов кальция в цитоплазме уменьшается, Ca^{2+} диссоциирует из катионсвязывающих центров кальмодулина. Кальмодулин диссоциирует из комплекса с регуляторным участком фермента, псевдосубстратный участок занимает свое положение в активном центре фермента и выключает фермент. Таким образом, изменение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме с помощью кальмодулина преобразуется в изменение ферментативной активности некоторых ферментов. Как уже отмечалось, кальмодулин может регулировать активность ферментов-антагонистов. Например, кальмодулин активирует протеинкиназы (ферменты, переносящие остатки фосфата на определенные группы в структуре белка) и фосфатазы (ферменты, удаляющие остатки фосфата, перенесенные протеинкиназами). При одновременной активации обоих типов ферментов будет происходить бессмысленная трата АТФ, при этом не будет происходить никакой регуляции процессов, протекающих в клетке. Такой беспорядок в клетке недопустим. Существуют несколько механизмов, делающих невозможным одновременное протекание таких взаимоисключающих реакций. Каждая клетка разбита как бы на несколько отсеков, и изменение концентрации кальция происходит не во всем объеме цитоплазмы, а лишь в определенных ее участках. Ферменты, регулируемые кальмодулином, также распределены неравномерно. Некоторые ферменты в основном располагаются в одних, а другие ферменты – в других отсеках. Кальмодулинзависимые ферменты различаются по своему средству к кальмодулину. Одни ферменты могут активироваться кальмодулином, связавшим только два иона кальция, а для активации других ферментов необходимо, чтобы все четыре катионсвязывающих центра кальмодулина были насыщены кальцием. Таким образом, несмотря на то что сформировались общие представления о механизме регуляции активности ферментов кальмодулином, многие детали этого процесса остаются не вполне понятными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ca^{2+} является одним из немногих универсальных регуляторов жизнедеятельности клетки. В состоянии покоя в цитоплазме клетки поддерживает-

ся низкая концентрация Ca^{2+} . В ответ на внутри- или внеклеточные сигналы происходит кратковременное локальное увеличение концентрации Ca^{2+} . Ионы кальция взаимодействуют с внутриклеточными Са-связывающими белками. Часть этих белков обеспечивает перенос Ca^{2+} внутри клетки или выступает в качестве своеобразного буфера, поддерживающего низкий уровень Ca^{2+} внутри клетки. Связывание Ca^{2+} такими белками не сопровождается значительными изменениями их структуры. Другие белки выполняют регуляторные функции. В этом случае связывание Ca^{2+} приводит к довольно заметным изменениям структуры белка. Зачастую связывание Ca^{2+} сопровождается структурными изменениями, в ходе которых на поверхности Са-связывающего белка экспонируются гидрофобные участки. С помощью этих участков Са-связывающие белки взаимодействуют с различными белками-мишенями и регулируют их активность. Следствием изменения активности белков-мишеней являются различные клеточные ответы, такие, как изменение формы клеток или ее перемещение в пространстве, ускоренный синтез АТФ или каких-то иных соединений, срочно необходимых клетке в данный момент, переход от состояния покоя в состояние ускоренного деления и т.д. Как только за счет действия специальных транспортных АТФаз уровень Ca^{2+} в цитоплазме понизится до исходного уровня, характерного для состояния покоя, ионы Ca^{2+} диссоциируют от Са-связывающих белков. Эти белки перестают взаимодействовать со своими белками-мишенями, и клетка переходит в состояние покоя.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Kawasaki H., Kretsinger R.* // Protein Profile. Calcium-binding Proteins. 1. 1994. Vol. 1. P. 343–390.
2. *Herzberg O., Moulton J., James M.N.G.* A Model for the Ca^{2+} -induced Conformational Transition of Troponin C: A Trigger for Muscle Contraction // *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261. P. 2638–2644.
3. *Kretsinger R.* Calmodulin and Myosin-light Chain Kinase: How Helices are Bent // *Science.* 1992. Vol. 258. P. 50–51.
4. *Crivici A., Ikura M.* Molecular and Structural Basis of Target Recognition by Calmodulin // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1995. Vol. 24. P. 85–116.
5. *Гусев Н.Б.* Са-связывающие белки. Часть 1. Классификация и строение // *Соросовский Образовательный Журнал.* 1998. № 5. 2–9.

* * *

Николай Борисович Гусев, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии биологического факультета МГУ. Область научных интересов – биохимия мышц. Автор более 90 научных работ.