

# 钙离子信号调节亲环素配体研究进展

程勇前, 成 军

## ■背景资料

CAML作为亲环素B的结合蛋白于1994年被首次发现, 目前已经报道多种与其相互作用的蛋白, 并证实其在钙离子信号转导、细胞凋亡、免疫调节以及病毒感染等方面具有重要作用。

程勇前, 中国人民解放军302医院病毒性肝炎研究室 北京市100039

程勇前, 军事医学科学院在读博士研究生 北京市100850

通讯作者: 程勇前, 100039, 北京市, 中国人民解放军302医院病

毒性肝炎研究室. cheng.yq@126.com

电话: 010-66933392

收稿日期: 2006-10-09 接受日期: 2006-10-18

## Research progress in calcium-modulating cyclophilin ligand

Yong-Qian Cheng, Jun Cheng

Yong-Qian Cheng, Department of Viral Hepatitis, the 302 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Yong-Qian Cheng, Doctor in Reading, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Jun Cheng, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100039, China

Correspondence to: Yong-Qian Cheng, Department of Viral Hepatitis, the 302 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China. cheng.yq@126.com

Received: 2006-10-09 Accepted: 2006-10-18

## Abstract

Calcium-modulating cyclophilin ligand (CAML) is a ubiquitous protein that has been implicated in signal transduction, cell apoptosis, immune regulation and virus infection, although its role and mechanism of action are unknown. Many proteins, including transmembrane activator and CAML interactor, epidermal growth factor receptor, angiotensin 1 receptor-associated protein, immediate early gene X-1 protein, p56<sup>Lck</sup>, fibrocystin (coded by PKHD1), and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus protein, have been proved to be interacting with CAML. In this article, the recent development of CAML-associated study is reviewed.

Key Words: Calcium-modulating cyclophilin ligand; Signal transduction; Interaction; Progress

Cheng YQ, Cheng J. Research progress in calcium-modulating cyclophilin ligand. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(1):56-60

## 摘要

钙离子信号调节亲环素配体(CAML)作为亲

环素B的结合蛋白于1994年被首次发现, 尽管其具体作用机制目前还不十分清楚, 但许多研究已证实其在T细胞受体及钙离子信号转导、细胞凋亡、免疫调节以及病毒感染等方面具有重要作用。目前已经报道与其相互作用的蛋白主要有: 跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用分子(transmembrane activator and CAML interactor, TACI)、EGF受体, 血管紧张素II型受体相关蛋白(AT1 receptor-associated protein, ATRAP)、人立早基因(immediate early gene X-1, IEX-1)、淋巴细胞特异蛋白酪氨酸激酶(p56<sup>Lck</sup>)、常染色体隐性遗传性多囊肾疾病的相关基因PKHD1编码的蛋白fibrocystin, 以及霍普金氏肉瘤相关疱疹病毒K7蛋白(KSHV)等。本文就CAML相关研究进展作简要综述。

关键词: 钙离子信号调节亲环素配体; 信号转导; 相互作用; 进展

程勇前, 成军. 钙离子信号调节亲环素配体研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(1):56-60

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/56.asp>

## 0 引言

钙离子信号调节亲环素配体(Ca<sup>2+</sup>-modulating cyclophilin ligand, CAML)是1994年Bramet *et al*<sup>[1]</sup>在利用酵母双杂交技术研究人亲环素B(cyclophilin B)的相互作用蛋白时克隆到的一个新基因。尽管其具体作用机制目前还不十分清楚, 但自该基因被克隆并命名以来, 许多研究证实其在T细胞受体及钙离子信号转导、细胞凋亡、免疫调节以及病毒感染等方面具有重要作用<sup>[2-6]</sup>。CAML基因定位于人类5号染色体q23<sup>[7]</sup>, 由891个核苷酸组成, CAML cDNA仅含一个888 bp的开放读码框架, 编码1个含296个氨基酸的蛋白。推测其C末端有3个大于20个氨基酸的疏水区, 分别位于189-228, 238-258, 267-287位氨基酸。因此推测CAML是一个膜内在蛋白, 其大部分多肽在胞质面, 与其钙离子调节和转运作用一致<sup>[1]</sup>。激光共聚焦显微镜研究显示,

CAML的亚细胞分布主要在细胞核周围<sup>[8]</sup>. 用免疫显微镜观察到CAML分布在整个细胞质的小泡样结构中. Northern blot分析证实, CAML可以在所有组织中表达, 在睾丸和大脑中表达水平最高<sup>[1]</sup>.

Lee *et al*<sup>[9]</sup>研究证实, 大鼠CAML cDNA含有一个可编码294个氨基酸的开放度码框架. CAML在物种间高度保守, 与人、小鼠和鸡的同源性分别为85%, 89%和69%. 在星型胶质细胞、小胶质细胞和神经元的基因表达资料显示, CAML的mRNA和蛋白在这些中枢神经系统的细胞中组成型表达.

### 1 CAML在钙离子信号转导中的作用

T细胞受体(TCR)活化后通过多种途径引起T细胞基因表达的改变和细胞功能的变化, 主要的途径有Ca<sup>2+</sup>、G蛋白、MAPK等<sup>[10-14]</sup>. 在Ca<sup>2+</sup>途径中, TCR活化后通过接头蛋白的作用将磷脂酶γ(PLCγ)调动到近膜区, 在蛋白酪氨酸激酶(PTK)的作用下发生酪氨酸磷酸化并被活化. PLCγ作用于膜磷脂成分PIP<sub>2</sub>产生IP<sub>3</sub>和DAG, IP<sub>3</sub>与内质网上相应的受体结合, 促进细胞内钙库释放, 使细胞内Ca<sup>2+</sup>水平升高. 升高的Ca<sup>2+</sup>水平进而可以诱导钙调蛋白(CaM)的活性. CaM激活一种Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖的丝/苏氨酸酯酶, 即钙调磷酸酶(calcineurin), 钙调磷酸酶作用于激活淋巴细胞核因子(NF-AT), 使转录因子在Ca<sup>2+</sup>存在的条件下转位到核内, 发挥调节转录的功能. 免疫抑制剂环孢霉素和FK506可以通过抑制钙调磷酸酶的作用抑制机体的免疫功能. CaM还可以通过诱导CaM激酶II的活性, 参与IL-2基因表达的调控.

CAML作为亲环素B的结合蛋白而被首次发现, 亲环素是免疫抑制药物环孢霉素A的作用靶, 当环孢霉素A与亲环素结合时, 环孢霉素A结合并灭活关键的信号中介钙调磷酸酶. 阻止来源于T细胞受体的钙离子依赖的信号, 从而阻止T细胞的活化. CAML可以与亲环素B相互作用, 但不能与亲环素A, C, FKBP12或钙调磷酸酶A亚基相互作用<sup>[1]</sup>. CAML在Jurkat T细胞中过量表达时, 可通过激活T细胞特异的转录因子NF-AT和NF-IL2A, 特异性的诱导来自IL-2增强子的转录. 但CAML激活的NF-AT活性需要佛波酯(PMA)对蛋白激酶C(PKC)的外源刺激, 而TCR介导的活性足以激活钙离子和PKC信号通路. 提示CAML在钙离子信号通路中发生作用位于

TCR和PKC下游. 进一步研究显示, 位于细胞表面受体相关的酪氨酸激酶Fyn及Lck下游. 环孢霉素A, FK506是钙调磷酸酶的特异抑制剂, 免疫抑制剂量的这两种药物可以完全消除CAML介导的活性, 提示CAML并不直接作用于NF-AT, 而是位于钙调磷酸酶的上游. 很显然CAML是钙信号转导途经的新的参与者, 无论环孢霉素是否存在<sup>[1]</sup>.

通过流式细胞仪分析显示, CAML过表达细胞中的钙离子, 与对照相比基线水平明显增高, 提示CAML能通过引起钙离子内流而激活钙调神经磷酸酶. 因此CAML过表达激活钙离子依赖的信号通路是通过引起钙离子内流, 而不是直接结合并活化钙调神经磷酸酶<sup>[1]</sup>. 即: TCR→CAML→钙离子内流→钙调神经磷酸酶→NF-AT激活→IL-2表达. 为确定CAML蛋白的活性残基, Holloway *et al*<sup>[15]</sup>将CAML的10个不同片段的缺失突变体分别插入真核表达质粒, 并分别转染到Jurkat T细胞中. 检测缺失突变的CAML对NFAT的激活作用, 结果提示缺失CAML的N末端一半以及C末端7个氨基酸对NFAT活性无明显影响, 但是, 缺失C末端46个氨基酸将明显消除对NFAT的激活作用. 该片段启动NFAT也是通过激活钙调磷酸酶. 用流式细胞仪检测细胞内钙离子浓度. 结果提示, 含240-289氨基酸残基的缺失体转染细胞后可以增加细胞内钙离子浓度. 由此证实位于C末端的第2, 3个疏水的跨膜区域(240-289氨基酸)是CAML的最小活性片段.

Holloway *et al*<sup>[15]</sup>对CAML基因的结构功能分析表明, CAML的第2, 3跨膜结构域对调节钙离子内流是必需的和足够的. 推测CAML疏水的C末端形成其效应结构域, 而N末端的亲水结构域发挥调节作用. 由于含240-289氨基酸残基的小肽不可能作为酶催化产生一个更小的二级信号, 他们设想CAML的这个区域直接作为一个与其他蛋白质相互作用的位点, 并由此激活这条通路上的下一级信号, CAML的下一级信号目前还不清楚, 但推测应该包括一些特点, 例如, 作为肌醇磷酸受体, 或内质网钙离子泵, 或推测的细胞内钙离子渗漏通道. 由于240-289氨基酸残基的疏水特性, 可能CAML本身是细胞内钙离子通道的一部分. 利用不连续蔗糖梯度分离细胞抽提物和间接免疫荧光观察显示, CAML与肌浆网/内质网Ca<sup>2+</sup>/ATP酶-2和钙网蛋白共同定位于膜结合胞质小泡. 限制酶消化分析显示, CAML亲水的氨基末端位于胞质<sup>[16]</sup>. 这将有利于CAML

### ■研发前沿

本文课题组研究发现HCV NS4A可以与CAML相互作用, 如果二者相互作用也将影响HCV感染细胞的凋亡过程, 将为进一步揭示HCV感染慢性化机制提供新的思路, 并为抗HCV感染慢性化的治疗提供新的靶点.

### ■名词解释

亲环素: 是免疫抑制药物环孢霉素A的作用靶, 当环孢霉素A与亲环素结合时, 环孢霉素A结合并灭活关键的信号中介钙调磷酸酶, 阻止来源于T细胞受体的钙离子依赖的信号, 从而阻止T细胞的活化。

与其他蛋白在胞质中相互作用。CAML蛋白在Jurkat细胞中过表达时可激活钙离子内流。尽管CAML显示直接参与膜激活剂和CAML相互作用细胞表面受体引发的钙离子依赖信号, 但其作用机制仍不清楚。NF-AT的激活需要钙离子内流信号<sup>[17]</sup>, 这个信号通常来自于TCR的刺激, thapsigargin是一种Ca<sup>2+</sup>/ATPase泵抑制剂, 可以模仿TCR的作用<sup>[18]</sup>。CAML过表达可以增加细胞内Ca<sup>2+</sup>/ATP酶抑制剂thapsigargin的敏感性, 耗竭细胞内thapsigargin敏感的钙池。这些资料显示, CAML可能通过激活容积性钙离子内流而引发钙离子信号, 从而刺激转录因子。由于CAML在哺乳动物组织中广泛表达, 他可能是钙离子储存的重要调节因子<sup>[16]</sup>。

Tovey *et al*<sup>[8]</sup>在NIH3T3细胞, 对照和CAML表达细胞显示对钙离子动员激动剂ATP的浓度依赖的反应, CAML的表达降低了细胞对钙离子动员激动剂ATP的敏感性, 在低ATP浓度时, 只能观察到局部钙离子释放。与对照相比, 表达CAML的细胞, 钙离子波振幅明显降低, 获得全面的钙离子波需要较高浓度的ATP。与以前研究提示, CAML导致细胞内钙池耗竭相一致。CAML不影响局部的钙离子信号, 提示CAML并不直接影响钙离子释放通道。

## 2 目前已鉴定的CAML相互作用蛋白

CAML蛋白包括亲水的N末端、C末端以及3个推测的跨膜区, N末端朝向胞质, 是与其他分子相互作用的部位<sup>[19-20,22,24,27]</sup>, 目前已经报道的与其相互作用的蛋白主要有: 跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用分子(transmembrane activator and cAMP interactor, TACI)、EGF受体, 血管紧张素 II, I 型受体相关蛋白(AT1 receptor-associated protein, ATRAP)、人立早基因(immediate early gene X-1, IEX-1)、淋巴细胞特异蛋白质酪氨酸激酶(p56<sup>Lck</sup>)、常染色体隐性遗传性多囊肾疾病的相关基因PKHD1编码的蛋白fibrocystin, 以及霍普金氏肉瘤相关疱疹病毒K7蛋白(KSHV)等。1997年von Bulow *et al*<sup>[19]</sup>用酵母双杂交技术筛选了细胞内与CAML相互作用的蛋白, 发现跨膜激活因子和CAML相互作用因子(transmembrane activator and CAML-interactor, TACI)可以与CAML相结合, 他们的相互作用可以引起钙离子依赖的转录因子NF-AT的活化。提示CAML与TACI可能存在于共同的信号转导通路中。TACI属于肿瘤坏死因子受体超家族, 位于

细胞膜表面, 可以直接与CAML相互作用, 从而使NF-AT活化。由于CsA和FK506以及细胞外钙离子的耗竭均可以阻断TACI对NF-AT的活化, 故TACI活化NF-AT需要通过依赖钙离子的钙调磷酸酶。通过缺失突变分析证实, TACI羧基末端126个氨基酸与CAML氨基末端201个氨基酸为二者相互作用所必需。

CAML在Jurkat细胞中过表达是NF-AT活化的共诱导因素。在转染了TACI特异抗体的Jurkat细胞, TACI与其抗体的交联可以使NF-AT, AP-1和NF-κB活化。TACI诱导NF-AT的活性可以被CAML突变体阻止, 提示CAML是信号中介者。Tran *et al*<sup>[20]</sup>研究CAML基因缺失的小鼠, 发现小鼠早期胚胎发育过程中需要CAML基因, 但对细胞生存能力无明显影响。CAML缺失细胞对表皮生长因子(EGF)的增殖反应被明显削弱。尽管EGF诱导的信号激活和表皮生长因子受体(EGFR)内化通常不需要CAML, 但内化的EGFR再循环到胞质膜将受到明显影响, 从而减少了EGFR在细胞表面的聚集。CAML以配体依赖的方式与EGFR的激酶区域相互作用。二者具体结合部位为CAML氨基末端1-189位氨基酸残基, 及EGFR的激酶区域(683-958位氨基酸残基)。免疫荧光染色分析显示, 在未用EGF处理细胞, EGFR分布在细胞表面, 而CAML分布在胞质内质网区域, 而用EGF处理后可以观察到, EGFR在胞质内分布明显增多, 并且与CAML重叠, 说明二者可能在EGFR内化后在细胞质内发生相互作用。因此他们认为CAML参与EGFR的信号转导, 他可能在细胞对EGF刺激后的长期增殖反应的受体再循环过程中发挥作用。Kumar *et al*<sup>[21]</sup>证实与调节细胞凋亡和细胞生长有关的人立早基因IEX-1可以与CAML相互作用, 虽然未报道二者相互作用的具体位点, 但依然认为CAML与调节细胞凋亡有关。

血管紧张素 II (Ang II) 在心血管生理及疾病中有重要作用, Guo *et al*<sup>[22]</sup>利用酵母双杂交技术筛选发现血管紧张素 II, I 型受体(AT1)相关蛋白(ATRAP)可以与CAML相互作用。二者相互作用的位点是CAML的1-189位氨基酸和ATRAP的40-82位氨基酸。二者的相互作用部位在细胞内质网小泡。敲除ATRAP基因将增强NF-AT活性, ATRAP在细胞中过表达将降低Ang II 或CAML诱导的NFAT转录活性。这些研究显示, CAML是Ang II 调节钙调磷酸酶-NF-AT信号途径活性的的重要诱导者, CAML与ATRAP的相互作用可能

介导Ang II在血管生理中的作用. 尽管CAML在免疫系统中的生理作用仍不清楚, 但Tran *et al*<sup>[23]</sup>研究显示, CAML对外周血T淋巴细胞的成熟十分重要. 灭活小鼠胸腺细胞中的CAML将减少双阳性及单阳性胸腺细胞的数量, 并且阳性选择减少, 而阴性选择增加. p56<sup>Lck</sup>是由lck基因编码的分子量为56 kDa的单链分子, 属于以p60v-src/c-src为代表的蛋白酪氨酸激酶家族成员. 目前发现, p56<sup>Lck</sup>相对特异地存在于淋巴细胞中, 尤其是成熟的静止T淋巴细胞中. p56<sup>Lck</sup>可能在T细胞活化信号转导以及分化调节过程中起着重要的作用. 进一步研究显示CAML可以与p56<sup>Lck</sup>相互作用, 并且调节其在静止T细胞及TCR刺激的T细胞中的亚细胞定位. CAML缺失细胞p56<sup>Lck</sup>及ZAP-70磷酸化增强, IL-2产生增加, 并且对TCR刺激后的细胞凋亡更加敏感. 因此, CAML是胸腺选择过程中T细胞生存的基本中介者, CAML缺失将下调p56<sup>Lck</sup>信号. Nagano *et al*<sup>[24]</sup>利用酵母双杂交技术发现CAML可以与fibrocystin相互作用, fibrocystin是目前认为与常染色体隐性遗传性多囊肾疾病的相关基因PKHD1编码的蛋白, 利用缺失突变分析发现, CAML的N末端53个氨基酸与fibrocystin的C末端紧邻跨膜区的144个氨基酸是二者相互作用的具体位点. 二者共同定位于细胞基体及纤毛结构, 推测与细胞钙离子浓度调节有关.

### 3 CAML对病毒感染的意义

在病毒感染时, 感染细胞能成为宿主免疫反应的靶子, 或者通过细胞凋亡作为限制病毒复制的防御机制<sup>[25-26]</sup>. 为对抗宿主防御机制, 病毒也有精密的机制搅乱凋亡过程. Feng *et al*<sup>[27]</sup>鉴定了一个新的抗凋亡蛋白: KSHV K7蛋白. KSHV K7蛋白在细胞裂解复制过程中表达. KSHV K7基因编码一个小的线粒体膜蛋白, 他的表达可以有效抑制多种致凋亡因子所引起的凋亡. 酵母双杂交结果显示K7与细胞内CAML结合, 与CAML相似, K7的表达明显增强细胞内针对凋亡刺激的细胞内钙离子浓度的反应动力学和幅度. 突变分析显示K7抑制凋亡需要与CAML的相互作用. 提示K7通过作用于CAML从而增加胞质钙离子反应, 从而保护细胞的线粒体损伤和细胞凋亡. 这是一个新的抗病毒策略, KSHV线粒体K7蛋白针对细胞内钙离子调节蛋白赋予细胞对凋亡的抵抗, 从而使病毒完成裂解细胞的复制, 并且保持在宿主细胞中的持续感染.

线粒体膜电位的丧失发生在细胞凋亡的早期, 为验证K7与CAML相互作用对细胞凋亡的影响, 他们构建了pTracer-GFP/K7载体, 将pTracer-GFP及pTracer-GFP/K7通过电穿孔转染入BJAB细胞, 在不同时间加入细胞凋亡诱导剂, 之后加入四甲基罗丹明甲酯(TMRM), 用流式细胞仪检测线粒体膜电位的改变. 发现K7的表达可以阻止由TG诱导所导致的线粒体膜电位丧失, 而不能阻止由Ca<sup>2+</sup>载体A23187诱导所导致的线粒体膜电位丧失. TG主要通过抑制内质网/肌浆网Ca<sup>2+</sup>-ATPase(SERCA)引起胞质内钙离子浓度增高, 而Ca<sup>2+</sup>载体A23187则主要通过对胞质膜钙离子通道的抑制引起胞质内钙离子浓度增高, 从而导致细胞凋亡. 缺失突变分析显示CAML的N末端1-160个氨基酸, 与K7蛋白N的末端的22-74个氨基酸为二者相互作用所必需. 转染了K7或CAML的细胞均可抑制TG诱导所致的细胞线粒体膜电位丧失, 而共转染了K7与CAML的细胞并未显示抗凋亡作用增强, 提示细胞内源的CAML对与K7相互作用已是足够的. 并且, 突变分析显示, 与CAML没有相互作用的K7蛋白N末端75-126个氨基酸转染细胞后并不能抑制TG诱导所致的细胞线粒体膜电位丧失, 由此证实, K7蛋白与CAML的相互作用对抑制凋亡诱导剂所致的细胞线粒体膜电位丧失是必需的. 提示K7通过作用于CAML明显增强细胞内针对凋亡刺激的细胞内钙离子浓度的反应动力学和幅度, 这种对胞质钙离子浓度的早期调节保护细胞了的线粒体损伤和细胞凋亡.

我们新近研究发现, 丙型肝炎病毒非结构蛋白4A(HCV NS4A)可以与CAML相互作用, 二者相互作用之后对细胞功能及其抗病毒机制的影响正在进一步研究之中. 如果二者相互作用引发细胞内钙离子浓度及线粒体膜电位改变, 进而影响HCV感染细胞的凋亡过程, 将为进一步揭示HCV感染慢性化机制提供新的思路, 并为抗HCV感染慢性化的治疗提供新的靶点.

### 4 参考文献

- 1 Bram RJ, Crabtree GR. Calcium signalling in T cells stimulated by a cyclophilin B-binding protein. *Nature* 1994; 371: 355-358
- 2 Salzer U, Grimbacher B. Monogenetic defects in common variable immunodeficiency: what can we learn about terminal B cell differentiation? *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 377-382
- 3 Diaz-de-Durana Y, Mantchev GT, Bram RJ, Franco A. TACI-BLyS signaling via B-cell-dendritic cell cooperation is required for naive CD8+ T-cell

### ■同行评价

钙离子信号调节亲环素配体是1994年Bram *et al*在利用酵母双杂交技术研究人亲环素B的相互作用蛋白时克隆到的一个新基因. 研究证实其在钙离子信号转导、细胞凋亡、免疫调节以及病毒感染等方面具有重要作用, 本文内容较新, 有学术价值.

- priming *in vivo*. *Blood* 2006; 107: 594-601
- 4 Boya P, Pauleau AL, Poncet D, Gonzalez-Polo RA, Zamzami N, Kroemer G. Viral proteins targeting mitochondria: controlling cell death. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1659: 178-189
- 5 Liu W, Szalai A, Zhao L, Liu D, Martin F, Kimberly RP, Zhou T, Carter RH. Control of spontaneous B lymphocyte autoimmunity with adenovirus-encoded soluble TACI. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1884-1896
- 6 Wang H, Marsters SA, Baker T, Chan B, Lee WP, Fu L, Tumas D, Yan M, Dixit VM, Ashkenazi A, Grewal IS. TACI-ligand interactions are required for T cell activation and collagen-induced arthritis in mice. *Nat Immunol* 2001; 2: 632-637
- 7 Bram RJ, Valentine V, Shapiro DN, Jenkins NA, Gilbert DJ, Copeland NG. The gene for calcium-modulating cyclophilin ligand (CAMLG) is located on human chromosome 5q23 and a syntenic region of mouse chromosome 13. *Genomics* 1996; 31: 257-260
- 8 Tovey SC, Bootman MD, Lipp P, Berridge MJ, Bram RJ. Calcium-modulating cyclophilin ligand desensitizes hormone-evoked calcium release. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 97-100
- 9 Lee SJ, Drabik K, Benveniste EN. Cloning of rat calcium-modulating cyclophilin ligand. *DNA Seq* 2001; 12: 209-213
- 10 金伯泉. 细胞和分子免疫学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2001: 586-587
- 11 Savignac M, Moreau M, Leclerc C, Paulet P, Druet P, Pelletier L. Calcium-dependent pathways involved in the production of cytokines in lymphocytes. *J Soc Biol* 2001; 195: 309-317
- 12 Ballard DW. Molecular mechanisms in lymphocyte activation and growth. *Immunol Res* 2001; 23: 157-166
- 13 Tasken K, Skalhegg BS, Tasken KA, Solberg R, Knutsen HK, Levy FO, Sandberg M, Orstavik S, Larsen T, Johansen AK, Vang T, Schrader HP, Reinton NT, Torgersen KM, Hansson V, Jahnsen T. Structure, function, and regulation of human cAMP-dependent protein kinases. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1997; 31: 191-204
- 14 Cantrell D. T cell antigen receptor signal transduction pathways. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 259-274
- 15 Holloway MP, Bram RJ. A hydrophobic domain of Ca<sup>2+</sup>-modulating cyclophilin ligand modulates calcium influx signaling in T lymphocytes. *J Biol Chem* 1996; 271: 8549-8552
- 16 Holloway MP, Bram RJ. Co-localization of calcium-modulating cyclophilin ligand with intracellular calcium pools. *J Biol Chem* 1998; 273: 16346-16350
- 17 Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, Kerppola TK, Lambert JN, Verdine GL, Curran T, Rao A. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. *Nature* 1993; 365: 352-355
- 18 Kirby MS, Sagara Y, Gaa S, Inesi G, Lederer WJ, Rogers TB. Thapsigargin inhibits contraction and Ca<sup>2+</sup> transient in cardiac cells by specific inhibition of the sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> pump. *J Biol Chem* 1992; 267: 12545-12551
- 19 von Bulow GU, Bram RJ. NF-AT activation induced by a CAML-interacting member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Science* 1997; 278: 138-141
- 20 Tran DD, Russell HR, Sutor SL, van Deursen J, Bram RJ. CAML is required for efficient EGF receptor recycling. *Dev Cell* 2003; 5: 245-256
- 21 Kumar R, Lutz W, Frank E, Im HJ. Immediate early gene X-1 interacts with proteins that modulate apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 1293-1298
- 22 Guo S, Lopez-Illasaca M, Dzau VJ. Identification of calcium-modulating cyclophilin ligand (CAML) as transducer of angiotensin II-mediated nuclear factor of activated T cells (NFAT) activation. *J Biol Chem* 2005; 280: 12536-12541
- 23 Tran DD, Edgar CE, Heckman KL, Sutor SL, Huntoon CJ, van Deursen J, McKean DL, Bram RJ. CAML is a p56Lck-interacting protein that is required for thymocyte development. *Immunity* 2005; 23: 139-152
- 24 Nagano J, Kitamura K, Hujer KM, Ward CJ, Bram RJ, Hopfer U, Tomita K, Huang C, Miller RT. Fibrocystin interacts with CAML, a protein involved in Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 880-889
- 25 Zhu LX, Liu J, Ye Y, Xie YH, Kong YY, Li GD, Wang Y. A candidate DNA vaccine elicits HCV specific humoral and cellular immune responses. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2488-2492
- 26 Chen S, Wang YM. Genetic evolution of structural region of hepatitis C virus in primary infection. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 686-693
- 27 Feng P, Park J, Lee BS, Lee SH, Bram RJ, Jung JU. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus mitochondrial K7 protein targets a cellular calcium-modulating cyclophilin ligand to modulate intracellular calcium concentration and inhibit apoptosis. *J Virol* 2002; 76: 11491-11504

电编 张敏 编辑 潘伯荣