

## S100 蛋白功能和结构研究进展

李国明<sup>1</sup> 戴克胜<sup>1</sup> 李天才<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>北京航空航天大学生物与医学工程学院,北京 100191; <sup>2</sup>中国科学院西北高原生物研究所,西宁 810008)

**摘要:** S100 蛋白作为  $\text{Ca}^{2+}$  调节蛋白广泛存在于各种脊椎动物中。它们参与调控蛋白磷酸化、酶活性、细胞增殖分化、细胞骨架组成、膜结构组成、维持细胞间  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的恒定、参与炎症反应,以及保护细胞免受氧化损伤等。对 S100 蛋白的一般特征、细胞内外的功能及结构的研究进展等方面做了比较全面的阐述。部分 S100 蛋白三维结构的解析为进一步探讨其功能提供了直观的信息。

**关键词:** S100 蛋白 钙离子 功能 结构

## Progress in S100 Proteins Function and Structure

Li Guoming<sup>1</sup> Dai Kesheng<sup>1</sup> Li Tiancai<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191;

<sup>2</sup>Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Science, Xining 810008)

**Abstract:** S100 proteins are  $\text{Ca}^{2+}$  sensor proteins and expressed in vertebrates exclusively. They play important roles in the  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent regulation of protein phosphorylation, enzyme activities, the inflammatory response,  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis, the dynamics of cytoskeleton constituents, and cell proliferation and differentiation. This review summarized the progress achieved in the functional and structural studies of S100 proteins. Determination of the structures of some S100 proteins helps us to further understand the functions of themselves.

**Key words:** S100 proteins  $\text{Ca}^{2+}$  Function Structure

### 1 S100 蛋白研究背景和一般特征

1965 年,Moore<sup>[1]</sup>从牛脑中分离到一个神经系统特有组分,由于这种组分在中性条件下能很好的溶解于 100% 饱和硫酸铵中,因此命名为 S100。随后的试验证明,该组分含两个多肽 S100A1、S100B,它们的分子量接近 10 kD,且含有两个结合  $\text{Ca}^{2+}$  的 EF-hand 结构域<sup>[2]</sup>。自从这两种 S100 蛋白被发现和定性以来,根据氨基酸序列和蛋白结构的相似性,已有 20 种该家族成员被发现,它们氨基酸序列的同源性达 25% - 60%<sup>[3]</sup>。

S100 家族属于 EF-hand 超家族,均有两个 EF-hand 结构域,每个 EF-hand 结构域由两段螺旋和中间一连接环组成,在 N 端和 C 端螺旋上分布有大量疏水残基,两个 EF-hand 结构域之间由一段较长的

链区连接,这段链区的序列同源性最低。每个 EF-hand 结构域都可以结合  $\text{Ca}^{2+}$ ,C 端 EF-hand 结合环有 12 个残基,是典型的 EF-hand 结构;N 端 EF-hand 的  $\text{Ca}^{2+}$  结合环是 S100 家族的特征性结构,由 14 个残基构成,主要是碱性和极性氨基酸,称为可变 EF-hand 结构<sup>[4]</sup>。一般认为 C 端的 EF-hand 结构域对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲和力大于 N 端,在生理浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  环境中, $\text{Ca}^{2+}$  优先结合于 C 端 EF-hand 结构域,导致 C 端螺旋的疏水残基暴露于溶液中,使蛋白构象发生变化;N 端 EF-hand 结构域只有在高浓度  $\text{Ca}^{2+}$  环境中才可结合  $\text{Ca}^{2+}$ 。但研究表明,只有蛋白被分泌到细胞外,才能找到高钙的环境<sup>[5]</sup>。

绝大多数 S100 蛋白无论在  $\text{Ca}^{2+}$  结合或非结合状态都以非共价键形成同源或异源二聚体。S100 蛋白表达有组织和细胞特异性,这就决定了 S100 蛋

收稿日期:2010-12-23

作者简介:李国明,男,博士研究生,研究方向:蛋白质结构与功能;E-mail:gml\_1002@yahoo.com.cn

通讯作者:戴克胜,E-mail:kesdai@hotmail.com;李天才,E-mail:tiancailinw@sina.cn

白功能的多样性。有些S100蛋白被分泌到胞外,因此推测S100蛋白对 $\text{Ca}^{2+}$ 亲和力不同的两个EF-hand结构域对蛋白细胞内外功能的发挥有某种潜在的影响<sup>[4]</sup>。

已知人类20个S100家族成员的基因有一半分布在一号染色体长臂上。S100A1基因定位于染色体端粒一侧,而S100A10靠近中间着丝粒处,S100A3、S100A4、S100A5和S100A6形成一个约15 kb连续排列的基因簇;S100A10、S100A11距基因簇区核心位置约15 Mb,中间分布有3个表皮分化基因和两个S100家族的融合基因<sup>[6]</sup>。S100家族成员的基因结构在不同物种间非常保守,如S100A8、S100B和S100A4在人和小鼠间做纵向比较,它们的基因结构几乎没有差异。如果做横向比较,人类的S100基因结构都由3个外显子和两个内含子构成,第一个外显子是不翻译的,第二个外显子含有ATG密码子并编码N端EF-hand结构,第三个外显子编码C端EF-hand结构。此外,S100 3个外显子和第一个内含子的长度在种间也非常保守<sup>[7,8]</sup>。

## 2 S100蛋白功能的研究进展

研究证明,S100蛋白作为 $\text{Ca}^{2+}$ 传感器,以 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖的方式调控细胞内外的诸多活动。如调控细胞内的蛋白磷酸化,酶活性,细胞增殖分化,细胞骨架组成的动力学,膜结构组成,维持胞间 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的恒定,参与炎症反应,以及保护细胞免受氧化损伤等。某些S100家族成员被分泌到细胞外,作为化学诱导剂作用于白细胞,调控靶细胞的增殖,调节巨噬细胞和炎症细胞的活性<sup>[7-9]</sup>。

### 2.1 S100蛋白细胞内功能

2.1.1 对靶蛋白磷酸化的调控 对S100蛋白调控靶蛋白磷酸化作用的研究从1982年就开始了。S100蛋白对蛋白磷酸化的抑制作用是通过与磷酸酶的底物直接相互作用,阻断磷酸酶与底物间的结合而实现的,而不是直接作用于磷酸酶<sup>[10,11]</sup>。相关试验表明,在小鼠心肌梗死后期,伴随骨骼肌 $\alpha$ -肌动蛋白表达量的降低,S100B被诱导产生。转染S100B的表达载体到体外培养的小鼠心肌细胞中,S100B会抑制PKC介导的去甲肾上腺素对骨骼肌 $\alpha$ -肌动蛋白的诱导作用,S100B通过抑制某个未知因子的PKC依赖的磷酸化作用,作为负调控因子限

制伴随心肌梗死而来的心肌肥大反应<sup>[12]</sup>。另外,S100B抑制肿瘤抑制因子p53的磷酸化作用,是对p53的一种保护性措施<sup>[13]</sup>。S100A10抑制它的天然配体annexinII的磷酸化,这两种蛋白可以形成异源四聚体复合物,在pH>6.7且 $\text{Ca}^{2+}$ 存在的环境中,这个复合物可以与人工膜相互作用,并促进嗜铬性颗粒的聚集和融合,F-肌动蛋白的成束排列,GFAP装配为中间纤维等行为;当复合物被PKC磷酸化后会导致自身的解聚,表现出明显的annexinII依赖的对嗜铬性颗粒融合的刺激作用<sup>[14,15]</sup>。S100A4可通过抑制PKC对肌球蛋白的磷酸化作用调控转移性癌细胞中细胞骨架的动力学<sup>[16]</sup>。

2.1.2 对酶活性的调控作用 S100蛋白可以调控酶的活性,通过与许多能量代谢相关酶的作用而参与调控细胞的能量代谢。体内试验表明,S100蛋白激活果糖-1,6二磷酸酶,可直接调节细胞内糖原分解产生能量的过程。果糖-1,6二磷酸酶不是糖原分解过程中一个关键的调控酶,但是一个限速酶,在大脑中以接近 $K_m$ 的浓度存在,S100蛋白通过提高磷酸酶的最大反应速度,而提高大脑中能量代谢速度<sup>[17]</sup>。S100A1以钙调的方式抑制糖原磷酸化酶的活性而参与葡萄糖的转运;S100B、S100A1也以钙调的方式通过激活核内的丝氨酸和苏氨酸蛋白激酶而参与细胞分裂<sup>[18]</sup>。S100A8/S100A9异源二聚体有抑制酪氨酸激酶的活性,S100A8、S100A9及S100A8/S100A9的形成可调节骨髓瘤细胞的成熟和功能,它们的表达,异源二聚体的形成以及抑制酪氨酸激酶的活性也与巨噬细胞的功能相关,并参与炎症反应。S100A10与胞质磷酸酯酶A2作用并抑制它的活性,二者的复合物会抑制花生四稀酸的释放;同时,S100A10表达的反馈抑制又会激活胞质内的磷脂酶A2,促进花生四稀酸的释放<sup>[18,19]</sup>。

2.1.3 维持 $\text{Ca}^{2+}$ 的平衡态 位于横纹肌细胞肌质网内膜以及其他类型细胞核质膜上的S100A1蛋白可刺激细胞中 $\text{Ca}^{2+}$ 释放。S100A1蛋白直接结合于ryanodine受体,会提高ryanodine和它的受体在纳摩尔级 $\text{Ca}^{2+}$ 环境中的亲和力,增加打开ryanodine受体通道的机会<sup>[20]</sup>。敲除S100B基因的新生小鼠,其大脑基质中的胶质细胞对KCl和咖啡因的刺激表现出很强的瞬间 $\text{Ca}^{2+}$ 流效应,这种现象表明S100B有缓

冲胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平的功能<sup>[21]</sup>。

**2.1.4 调控细胞骨架各组成成分的动力学** S100 蛋白除参与细胞内的新陈代谢外,也调控细胞骨架的组成和解聚,因而调控细胞内的运输、细胞增殖和细胞形态分布等活动。细胞骨架中的微管、中间纤维、微丝及原肌球蛋白和肌球蛋白都是 S100 蛋白的靶蛋白。S100B 与中心粒、基体、纺锤丝及胞质中微管的聚合和解聚相关。S100B 参与避免过量微管蛋白的聚合,以及当某些部位游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时的相关储  $\text{Ca}^{2+}$  膜的微管重塑过程<sup>[22]</sup>。试验证实,抑制 PC12 细胞 S100A1 的合成,会导致效应于神经生长因子的微管蛋白水平升高和延伸神经突数目增加,抑制细胞增殖<sup>[23]</sup>。在微量  $\text{Ca}^{2+}$  浓度下,S100A1 和 S100B 通过结合未聚合的中间纤维单体,抑制桥粒和 GFAP 的组装,促进桥粒和 GFAP 中间纤维的解聚<sup>[24]</sup>。S100A10 可与天然配体 annexinII 形成异源四聚体,诱导 annexinII 在细胞内的重新分布,抑制 annexinII 的磷酸化作用,从而调控 annexinII 与细胞骨架成分的相互作用<sup>[25]</sup>。当粒细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时,S100A8、S100A9 和 S100A12 会移位到质膜和 vimentin 纤维上;当上皮细胞中游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时,S100A8 和 S100A9 会定位到角蛋白纤维上<sup>[26]</sup>。S100A4 通过与原肌球蛋白的作用传导  $\text{Ca}^{2+}$  的信号给原肌球蛋白调控肌动蛋白 ATP 酶活性;S100A4 对原肌球蛋白的作用与其参与癌细胞的转移入侵密切相关<sup>[16]</sup>。在纤维原细胞被诱导分化为上皮细胞的过程中,S100A2 瞬间从胞质移位到细胞表面的微绒毛中,结合 MFs 并阻止它与原肌球蛋白的相互作用,因此参与了细胞分化中细胞骨架的组装过程<sup>[27]</sup>。由此可见,S100 蛋白以桥梁作用参与了各种细胞骨架成分彼此之间或与膜的相互作用,以及定向某类蛋白在细胞骨架上的过程。

## 2.2 S100 蛋白细胞外功能

S100 蛋白的细胞外功能,以 S100B 研究较多。胶质细胞、垂体星型细胞和脂解作用刺激下的脂肪细胞会分泌 S100B 蛋白到细胞外空间。S100B 肽链中特异的 68 和 84 位两个半胱氨酸,在有  $\text{Ca}^{2+}$  和脂肪存在时会形成链内或链间二硫键,生理浓度的 S100B 蛋白会以共价键连接的二聚体作用于某些特异的神经元群体,促进神经突的延伸并增强发育中

或受损后神经元的生命力,表现出神经营养效应<sup>[28,29]</sup>。但体外试验表明,高浓度的 S100B 会诱导神经元和胶质细胞的凋亡产生神经毒性效应,导致神经功能紊乱,所以 S100B 蛋白作为细胞因子在临幊上不仅参与 Alzheimer's(老年痴呆症)和 Down's 综合症(唐氏综合症)的病理发生过程,而且参与最终发展为类 Alzheimer's 病的大脑炎症反应<sup>[30]</sup>。此外,类 S100A8 的 CP-10 蛋白无论在体内外都表现出潜在的化学趋向性,诱导转化多型核白细胞和巨噬细胞。其他如 S100A2 以及 S100A7 也有此特性<sup>[31]</sup>。一些 S100 蛋白也有抗菌作用,如 S100A8/S100A9 复合体,通过结合不饱和脂肪酸调控炎症反应<sup>[32]</sup>。S100A10 可通过其 C 端的两个赖氨酸与血纤维蛋白溶酶原相互作用并激活血纤维蛋白溶酶原的激活因子,表明 S100A10 参与调控血液的凝聚过程<sup>[33]</sup>。

## 3 S100 蛋白结构的研究进展

目前已解析了 10 个 S100 蛋白的晶体结构(Calbindin、S100B、S100A7、S100A10、S100A11、S100A8、S100A12、S100A6、S100A9 和 S100P)。第一个结构是在 1986 年,由 Szebenyi 和 Moffat<sup>[34]</sup>解析的 Calbindin,它是一个单体结构,有 4 个螺旋,C 端螺旋较短,结合两个  $\text{Ca}^{2+}$ 。1996 年,Potts<sup>[35]</sup>测定了 S100A6 的 NMR 结构,第一次详细描述了被后来证明为多数 S100 蛋白都可以形成的高度对称的二聚体结构,每个单体的结构都类似于 Calbindin,疏水相互作用是形成二聚体的主要作用力。apo-S100B 的 NMR 结构证实了 S100A6 二重轴对称的二聚体模式,尽管它们之间只有 27% 氨基酸序列同源性,结构比较发现 S100B 的整个分子比 S100A6 更为紧密,相应的螺旋要比 S100A6 长<sup>[36]</sup>。对 holo-S100B 晶体结构的解析第一次提出 S100 蛋白结合了  $\text{Ca}^{2+}$  后,C 端螺旋构象发生很大的变化,暴露出一个大的疏水洞穴,第 84 位半胱氨酸暴露于分子表面,形成结合靶蛋白的构象<sup>[37]</sup>。Sastry 等<sup>[38]</sup>进一步测定并重新分析了  $\text{Ca}^{2+}$  结合状态 S100A6 的 NMR 结构,发现 S100A6 的构象会由于  $\text{Ca}^{2+}$  的结合发生变化,但变化不明显。已解析的人源 S100A7 结合  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  的晶体结构和结合  $\text{Ca}^{2+}$  但不结合  $\text{Zn}^{2+}$  的晶体结构,从整体外型看与已有的 S100 蛋白二聚体结构类

似。结合  $Zn^{2+}$  的结构展示,  $Zn^{2+}$  的结合位点由 3 个组氨酸和 1 个天冬氨酸组成, 结合模式类似于某些金属蛋白酶和胶原蛋白酶家族的蛋白<sup>[39]</sup>。S100A8 的晶体结构进一步证明了 S100 蛋白三维结构的保守性, 以及  $Ca^{2+}$  结合会引起构象的变化<sup>[40]</sup>。Moroz 等<sup>[41]</sup>解析并比较了 S100A12 和其他已知的 S100 蛋白的结构, 加深了对参与分子内或分子间疏水相互作用的重要疏水残基的认识。Moroz 等<sup>[42]</sup>又发表了 S100A12 的六聚体作用模式, 除了每个单体的固有  $Ca^{2+}$  结合区结合两个  $Ca^{2+}$  外, 在二聚体间有额外的  $Ca^{2+}$  将 3 个二聚体连成六聚体, 形成 3 个结合靶蛋白的位点, 推测 S100A12 以这种模式同免疫球蛋白超家族中的 RAGE 受体三联体的胞外部分相互作用。S100A9 的结构同已知的同类结构比较, 主要差异在于 S100A9 有柔性较大的第四螺旋 C 端, 用于结合靶蛋白, 而不是与 S100A8 形成异源复合体<sup>[43]</sup>。

S100 蛋白晶体结构和 NMR 结构的解析已经证明在这个家族中, 多数蛋白形成以二重轴为对称元素的非共价键连接的同源二聚体, 唯一例外的是 Calbindin 蛋白, 它是一个单体, 它的晶体结构表明 C 端的第四螺旋很短, 是不能形成二聚体构象的一个主要原因<sup>[34]</sup>。也有试验证据表明一些 S100 蛋白可以形成异源二聚体, 如 S100A1/S100B、S100A8/S100A9、S100B/S100A6、S100A1/S100A4 和 S100B/S100A11 等。所以推测细胞中 S100 蛋白的二聚体是一种普遍的优势状态, 而且这种状态对 S100 的生理功能有很重要的作用。

#### 4 展望

S100 蛋白作为  $Ca^{2+}$  感受器, 能够调控蛋白的磷酸化、酶的活性、 $Ca^{2+}$  的平衡态和细胞骨架各组成部分的动力学以及参与炎症反应等。某些 S100 蛋白还与人类的心脏病、口腔癌、乳腺癌和前列腺癌等密切相关, 主要表现为在疾病发生时, 它们的蛋白表达水平有明显的异常, 这对于临床诊断有重大意义。同时, 部分 S100 蛋白结构的解析有助于进一步探讨其功能和开展相关的药物设计。

#### 参 考 文 献

- [1] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965, 19(6):739-744.
- [2] Hilt DC, Kligman D. The S100 protein family: a biochemical and functional overview. In: Heizmann CW (ed). Berlin: Springer Verlag, 1991:65-73.
- [3] Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochem Biophys Acta*, 1999, 1450(3): 191-231.
- [4] Heizmann CW, Cox JA. New perspectives on S100 proteins: a multifunctional  $Ca^{2+}$ -,  $Zn^{2+}$ - and  $Cu^{2+}$ -binding protein family. *Biometals*, 1998, 11(4):383-397.
- [5] Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci*, 1996, 21(4):134-140.
- [6] Schafer BW, Wicki R, Engelkamp D, et al. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: ration for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomic*, 1995, 25(3):638-643.
- [7] Donato R. Perspectives in S100 protein biology. *Cell Calcium*, 1991, 12(10):713-726.
- [8] Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, et al. The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull*, 1995, 37(4): 417-429.
- [9] Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*, 2000, 33(7):637-668.
- [10] Albert KA, Wu WC, Nairn AC, et al. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81(12):3622-3625.
- [11] Sheu FS, Huang FL, Huang KP, et al. Differential responses of protein kinase C substrates (MARCKS, neuromodulin, and neurogranin) phosphorylation to calmodulin and S100. *Arch Biochem Biophys*, 1995, 316(1):335-342.
- [12] Baudier J, Delphin C, Grunwald D, et al. Characterization of the tumor suppressor protein p53 as a protein kinase C substrate and an S100B binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(23): 11627-11631.
- [13] Scotto C, Deloulme JC, Rousseau D, et al. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(7):4272-4281.
- [14] Waisman DM. AnnexinII tetramer: structure and function. *Mol Cell Biol*, 1995, 149/150:301-322.
- [15] Bianchi R, Garbuglia M, Verzini M, et al. S100 protein and annexinII-pII(calpastatin) actin concert to regulate the state of assembly of GFAP intermediate filaments *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 208(3):910-918.
- [16] Krajjevska M, Tarabykina S, Bronstein I, et al. Metastasis-associated Mts1(S100A4) protein modulates protein kinase C phosphorylation of the heavy chain of nonmuscle myosin. *J Biol Chem*, 1998, 273

- (16):9852-9856.
- [17] Zimmer DB, Van Eldik LJ. Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100: fructose 1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem*, 1986, 261(24):11424-11428.
- [18] Millward TA, Heizmann CW, Schaffer BW, et al. Calcium regulation of Ndr protein kinase mediated by S100 calcium-binding proteins. *EMBO J*, 1998, 17(20):5913-5922.
- [19] Murao S, Collart FR, Huberman E. A protein containing the cystic fibrosis antigen is an inhibitor of protein kinases. *J Bio Chem*, 1989, 264(14):8356-8360.
- [20] Treves S, Scutari E, Robert M, et al. Interaction of S100A1 with the  $\text{Ca}^{2+}$  release channel (ryodanine receptor) of skeletal muscle. *Biochemistry*, 1997, 36(38):11496-11503.
- [21] Xiong ZG, Hanlon DO, Becker LE, et al. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp Cell Res*, 2000, 257(2):281-289.
- [22] Lackmann M, Rajashekariah P, Ismaa SE, et al. Identification of a chemotactic domain of the proinflammatory S100 protein CP-10. *J Immunol*, 1993, 150(7):2891-2991.
- [23] Zimmer DB, Cornwall EH, Reynolds PD, et al. S100A1 regulates neurite organization, tubulin levels and proliferation in PC12 cells. *J Biol Chem*, 1998, 273(8):4705-4711.
- [24] Bianchi R, Verzini M, Garbuglia M, et al. Mechanism of S100 protein-dependent inhibition of glial fibrillary acidic protein (GFAP) polymerization. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1223(3):354-360.
- [25] Emans N, Grorvel JP, Walter C, et al. AnnexinII is a major component of fusogenic endosomal vesicles. *J Cell Biol*, 1993, 120(6):1357-1369.
- [26] Goebeler M, Roth J, Van den Bos C, et al. Increase of calcium levels in epithelial cells induces translocation of calcium-binding proteins migration inhibitory factor-related protein 8 (MRP8) and MRP14 to keratin intermediate filaments. *Biochem J*, 1995, 309(pt2):419-424.
- [27] Gimona M, Lando Z, Dolginov Y, et al.  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent interaction of S100A2 with muscle and nonmuscle tropomyosins. *J Cell Sci*, 1997, 110(pt5):611-621.
- [28] Azmitia EC, Dolan K, Whitaker-Azmitia PM. S100B, but not NGF, EGF, insulin or calmodulin is a CNS serotonergic growth factor. *Brain Res*, 1990, 516(2):354-356.
- [29] Barger SW, Van Eldik LJ, Mattson MP. S100B protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res*, 1995, 677(1):167-170.
- [30] Hu J, Ferreira A, Van Eldik LJ. S100B induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem*, 1997, 69(6):2294-2301.
- [31] Yen T, Harrison CA, Devery JM, et al. Induction of the S100 chemotactic protein, CP-10, in murine microvascular endothelial cells by proinflammatory stimuli. *Blood*, 1997, 90(12):4812-4821.
- [32] Flempt M, Melkonyan H, Nacken W, et al. The heterodimer of the  $\text{Ca}^{2+}$ -binding proteins MRP8 and MRP14 binds arachidonic acid. *FEBS Lett*, 1997, 408(1):81-84.
- [33] Kassam G, Le BH, Choi KS, et al. The pII subunit of the annexinII tetramer plays a key role in the stimulation of t-PA-dependent plasminogen activation. *Biochemistry*, 1998, 37(48):16958-16966.
- [34] Szebenyi DE, Moffat K. The refined structure of vitamin D-dependent calcium-binding protein from bovine intestine. *J Biol Chem*, 1986, 261(19):86761-8777.
- [35] Potts BCM, Smith J, Akke M, et al. The structure of Calycyclin reveals a novel homodimeric fold for S100-binding proteins. *Nature Struct Biol*, 1995, 2(9):790-796.
- [36] Kilby PM, Van Eldik LJ, Rooberts GC. The solution structure of the bovine S100B protein dimer in the calcium-free state. *Structure*, 1996, 4(9):1041-1052.
- [37] Smith SP, Shaw GS. A novel calcium-sensitive switch revealed by the structure of human S100B in the calcium-bound form. *Structure*, 1998, 6(2):211-222.
- [38] Sastry M, Ketcham RR, Crescenzi O, et al. The three-dimensional structure of  $\text{Ca}^{2+}$ -bound calycyclin: implications for  $\text{Ca}^{2+}$ -signal transduction by S100 proteins. *Structure*, 1998, 6(2):223-231.
- [39] Brodersen DE, Nyborg J, Kjeldgaard M. Zinc-binding site of an S100 protein reveal. Two crystal structures of  $\text{Ca}^{2+}$ -bound human psoriasis (S100A7) in the  $\text{Zn}^{2+}$ -load and  $\text{Zn}^{2+}$ -free states. *Biochemistry*, 1999, 38(6):1695-1704.
- [40] Ishikawa K, Nakagawa A, Tanaka I, et al. The structure of human MRP8, a member of the S100 calcium-binding protein family, by MAD phasing at 1.9 Å resolution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2000, 56(pt5):559-566.
- [41] Moroz OV, Antson AA, Murshudov GN, et al. The three-dimensional structure of human S100A12. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2001, 57(pt3):20-29.
- [42] Moroz OV, Antson AA, Dodson EJ, et al. The structure of S100A12 in a hexameric form and its proposed role in receptor signalling. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2002, 58(pt3):407-413.
- [43] Itou H, Yao M, Fujita I, et al. The crystal structure of human MRP14(S100A9), a  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent regulator protein in inflammatory process. *J Mol Biol*, 2002, 316(2):265-276.

(责任编辑 狄艳红)