

총 설

Neurotransmission과 Ca²⁺ Homeostasis

박 태 주 · 김 경 태

포항공과대학교 생명과학과

서 론

생명체는 외부의 변화를 인지하고 그러한 외부 신호에 대응하여 여러가지 반응들을 일으킴으로써 생명활동을 유지해 나간다. 그러기 위해서는 각 조직과 조직, 각 세포와 세포 사이에 서로 정보를 주고 받음으로써 유기적으로 연결되어 있어야 한다. 척추동물에서 서로 떨어져 있는 신체 각 부위 사이의 빠른 의사소통을 담당하고 있는 것은 신경계(nervous system)이다. 신경계는 외부 자극에 대한 반응을 지배하고 정보를 처리하며 복잡한 행위를 조절할 수 있는 정교한 신호를 만들어낸다. 신경계는 학습능력을 지니고 있어서 외부 세계에 대한 감각적인 정보를 인식하고 기록하며 거기에 적응하여 장애에는 변화된 행동양식을 보이게 된다. 신경계를 구성하고 있는 신경세포(neuron) 사이의 의사소통을 가능하게 해 주는 물질이 바로 신경전달물질(neurotransmitter)이다. 또한 신경전달물질이 시냅스(synapse)나 작용기관으로 분비될 때 세포 내 칼슘 농도의 증가가 중요한 중간단계로 작용한다. 여기서는 신경전달(neurotransmission)과 세포 내 칼슘 농도의 조절에 대하여 알아보기로 하겠다.

신경전달과 신경전달물질

신경전달(Neurotransmission)

신경신호는 신경세포 내에서 action potential이라고 하는 전기적 신호의 형태로 전달되며, 신경세포에서 다른 세포로의 신호 전달은 시냅스를 통해서 이루어진다. 시냅스는 한 신경세포(presynaptic cell)의 axon 등이 다른 신경세포

(postsynaptic cell)의 dendrite, cell body, 또는 axon과 접하는 지점 혹은 근육세포 또는 분비세포(gland)와 접하는 지점을 말한다. 시냅스에서의 신경신호의 전달은 화학적으로 이루어지는데, presynaptic cell의 axon을 따라 전달되어진 전기적 신호가 axon의 끝부분에 이르면 acetylcholine이나 serotonin과 같은 신경전달물질(neurotransmitter)이 시냅스로 분비된다. 이러한 신경전달물질이 postsynaptic cell의 표면에 위치한 수용체에 결합하여 수용체를 활성화시킴으로써 postsynaptic cell의 막표면에 존재하는 채널들을 열리게 하거나 닫히게 하는 등의 세포반응들을 일으키게 된다.

Presynaptic cell의 말단에서 presynaptic cleft로 신경전달물질이 방출되기 위해서는 axon의 말단으로 전달되어진 전기적 신호에 의해 세포막의 탈분극(membrane depolarization)이 일어나고 그에 의해 전압의존성 칼슘채널이 활성화되어 열림으로써 presynaptic cell 내로 칼슘 유입이 일어나야 한다. 그렇게 증가된 칼슘에 의하여 신경전달물질을 저장하고 있던 vesicle과 presynaptic cell의 세포막 사이에 융합이 일어나 synaptic cleft로 신경전달물질의 분비가 일어난다. 이렇게 볼 때 신경전달물질이 분비되는데 있어서 세포 내 칼슘 농도의 증가는 아주 중요하고 필수적인 중간과정임을 알 수 있고 세포 내 칼슘 농도의 조절은 신경전달물질의 분비 조절에 중요한 역할을 하리라는 것을 쉽게 예견할 수 있다.

신경전달물질(Neurotransmitter)

포유류의 신경계에서 지금까지 확인된 신경전달물질은 화학적 구조를 바탕으로 하여 아세틸콜린(acetylcholine)

을 비롯하여 몇 개의 그룹으로 나누어 볼 수 있다. Table 1에서 보듯이 일부는 아민(amine)들이고 일부는 아미노산

고 있다.¹⁾

전압의존성 칼슘채널의 종류를 살펴보면, Table 2에서

Table 1. Neurotransmitters in the nervous system of mammals

Group	Substances
Acetylcholine	Aetylcholine
Amines	Dopamine, Norepinephrine, Epinephrine, Serotonin, Histamine
Amino acids	Glutamate, Aspartate (excitatory) Glycine, γ -Aminobutyrate (GABA) (inhibitory)
Purines	Adenosine, ATP
Polypeptides	Substance P, Vasopressin, Oxytocin, CRH, TRH, GRH, GnRH, Somatostatin, Endothelins, Enkephalins, Neurotensin, β -Endorphin, other derivatives of pro-opiomelanocortin, Cholecystokinin (CCK) octapeptide, Gastrin, Glucagon, Vasoactive intestinal polypeptide (VIP), Motilin, Gastrin-releasing peptide (GRP), Neuropeptide Y, Calcitonin-gene-related peptide α (CGRP α), FMRF amide, Angiotensin II, Galanin, Atrial natriuretic peptide (ANP), Brain natriuretic peptide (BNP), Activins, Inhibins

들도 있고 퓨린 그룹도 있으며 폴리펩타이드로 된 것들도 있다. 아민 계열에는 dopamine, norepinephrine, epinephrine, 5-HT(serotonin), histamine 등이 있으며, 아미노산 계열에는 glutamate와 aspartate가 자극적인 신호를 전달하고 glycine과 γ -aminobutyric acid (GABA)가 저해적인 신호를 전달한다. 퓨린 계열로는 아데노신과 ATP를 들 수 있으며, 폴리펩타이드 계열의 신호전달물질에는 substance P, vasopressin, somatostatin, neuropeptide Y, angiotensin II 등을 비롯하여 다양한 종류가 존재한다.

칼슘 농도 증가 기작

전압의존성 칼슘채널(Voltage-Sensitive Ca²⁺ Channels)

세포막의 탈분극(membrane depolarization)에 의해 열리는 전압의존성 칼슘채널은 전기생리화적이고 약물학적인 연구들을 통해서 그 특성이 많이 규명되어 왔으며 최근에는 많은 종류의 칼슘채널이 클로닝되어 그 염기서열이 밝혀지

보듯이, 칼슘채널이 열리기 위해 필요로 하는 탈분극 정도에 따라 약한 탈분극에 의해서도 활성화되는 LVA(low voltage-activated) 칼슘채널과 강한 탈분극을 필요로 하는 HVA(high voltage-activated) 칼슘채널로 크게 나눌 수 있다. 더욱 세밀한 분류는 1) unitary conductance, 2) 채널이 열리고 닫히는데 있어서의 전압과 시간의 동역학(kinetics), 3) 약물학적 특성, 4) 분포하고 있는 세포 등의 특성에 의해서 이루어지고 있다.

LVA 칼슘채널에는 T형 칼슘채널이 해당하는데, negative holding potential에 있을 때만 활성화 가능하며 약한 unitary Ba²⁺ current (-8pS)를 나타내며 급격하게 증가했다가 감소하는 양상을 보인다.

HVA 칼슘채널은 약물의 감수성에 따라서 크게 5가지 종류로 나누는데, L형, N형, 그리고 P형이 널리 알려져 있다.^{1, 2)} L형 칼슘채널은 비교적 높은 holding potential에서 강한 탈분극으로 변할 때 활성화되며 unitary Ba²⁺ current가 크다(-25pS). 평균 전류가 오랫동안 지속되며 특징적으로 dihydropyridine 계열의 약물뿐만 아니라 phe-

Table 2. Characterization of voltage-sensitive calcium channels

Sensitivity	Type	Conductance	Pharmacology
LVA channels	T	~ 8pS(Ba^{2+})	
HVA channels	L	~25pS(Ba^{2+})	DHP(+), ω -Conotoxin GVIA(-)
	N	~13pS(Ba^{2+})	ω -Conotoxin GVIA(+), DHP(-)
	P		FTX and ω -Agatoxin IVA(+), DHP and ω -Conotoxin GVIA(-)
	Q		ω -Conotoxin MVIIC(+), ω -Agatoxin IVA(++)
	R		Ni^{2+} (+), DHPs and ω -Conotoxin GVIA & MVIIC(-)

LVA, low voltage-activated ; HVA, high voltage-activated ; DHP, dihydropyridine

(+) : sensitive, (-) : insensitive

nylalkylamines과 benzothiazepines 같은 심장혈관계를 조절하는 약물들에 의해서도 영향을 받는다.

N형 칼슘채널은 낮은 holding potential에서 강한 탈분극을 유도할 때 활성화된다. 중간 정도 크기의 Ba^{2+} current(-13pS)를 보이며, dihydropyridine 계열의 약물에 저항성을 보이는 반면 *Conus geographus*라는 바다 달팽이의 독에서 추출한 ω -conotoxin GVIA에는 민감하다.

P형 칼슘채널은 소뇌의 Purkinje 신경세포에서 처음 발견되고 또 그 곳에 높은 농도로 존재한다는 이유로 "P형"이라고 명명되었다. 그 후로 다른 종류의 신경세포에도 같은 종류의 칼슘채널이 존재한다는 것이 밝혀졌다.³⁾ P형 칼슘채널은 dihydropyridine 계열의 약물과 ω -conotoxin GVIA 모두에 저항성을 보이는 반면, 깔대기 모양의 거미 집을 가진 독거미의 독에서 부분 분리된 저분자량의 독소인 FTX(funnel web spider toxin), 그리고 *Agelenopsis aperta*라고 불리는 거미의 독에서 분리된 ω -agatoxin IVA에 의해서는 저해를 받는다.⁴⁾

한편으로 분자생물학적인 연구와 생화학적인 연구를 통해서 많은 종류의 칼슘채널이 분리 동정되었는데,^{5, 6, 7)} 그들 중 일부는 기존에 널리 알려진 L형 칼슘채널이나 N형 칼슘채널임이 확인되었다. α_{1s} (근육세포),⁸⁾ α_{1c} (심장과 연결근육세포 그리고 신경세포),^{9, 12)} α_{1D} (신경내분비세포)¹³⁾로 알려진 α_1 subunits의 발현에 의해서 나타나는 칼슘채널은 L형이며, α_{1B} ,^{14, 15)}에 의해서는 N형 칼슘채널이 발현된다고 밝혀졌다. T형 칼슘채널도 rat brain에서 분리

확인되었는데,¹⁶⁾ rbE : II의 발현에 의해서 나타나는 칼슘채널은 과분극화된 전위 (hyperpolarized potential ; -50~ -10mV)에서 활성화되며 nifedipine과 ω -conotoxin GVIA에 의해서 영향을 받지않았다. P형 칼슘채널을 완전히 저해하는 FTX와 ω -agatoxin IVA 농도에서도 rbE-II 칼슘채널은 부분적으로만 저해를 받았다. 하지만 Ni^{2+} 에 의해서는 특이적으로 저해를 받았다.

분리되어 확인된 몇 가지 α_1 subunits는 기존에 알려진 HVA 칼슘채널과 다른 특성들을 나타냈는데, 칼슘채널 유전자 그룹 중에서 2개의 그룹 α_{1A} (전에는 class A, CaCh4, BI 등으로 불려짐)^{10, 17, 18)}와 α_{1E} (전에는 BII, doe-1으로 불려짐)^{12, 19)}등이 주목을 받고 있다. 초기에는 α_{1A} 에 의해서 발현되는 칼슘채널이 P형 칼슘채널이라고 제안되었지만 지금은 oocyte에서 α_{1A} 에 의해서 발현된 칼슘채널이 실제로 신경세포에서 측정된 P형 채널의 특성을 정확히 재현하지 않음이 밝혀졌다.¹⁷⁾ 더우기 α_{1A} 채널은 ω -agatoxin IVA에 의한 저해가 훨씬 약하였으며, 바다 달팽이인 *Conus magus*의 독에서 추출된 ω -conotoxin MVIIC²⁰⁾에 의해 저해를 받는다는 것이 밝혀졌다. 따라서 α_{1A} 칼슘채널은 P형 칼슘채널과는 명백히 구별되는 특성을 지니고 있으므로 새로이 "Q형 칼슘채널"^{7, 21)}이라고 명명되어졌다.

새로이 클리닝된 칼슘채널 중에서 α_{1A} 칼슘채널은 기존에 발현되었던 어떠한 칼슘 채널보다도 더 빨리 비활성화되며 기존에 알려진 어떠한 칼슘채널 저해제 즉 dihydropyridine 계열의 약물, ω -conotoxin GVIA, ω -agatoxin IVA, ω -co-

notoxin MVIIC 등에 저항성을 보이고 대부분의 다른 HVA 칼슘채널과는 달리 Ni^{2+} 에 의해서 저해를 받았다. 그러므로 이 채널은 "R형 칼슘채널"^{7, 21)}이라고 명명되어졌다.

전압의존성 칼슘채널의 조절 기작

칼슘채널은 호르몬과 신경전달물질에 의해서 다양하게 조절을 받고 있다.^{22, 23)} 이러한 세포 바깥의 신호들 중 대부분은 수용체의 활성화에 의해 매개되고 그 신호는 다시 세포막의 안쪽 면에 위치한 guanine nucleotide-binding proteins (G 단백질)에 전달된다. G 단백질이 활성화되면 이에 의해 여러 효소들의 활성도가 변화하여 세포 내에 2차 신호전달물질(second messenger)을 생성하거나 세포막에 존재하는 다른 분자에 신호가 전달되어 간다.

가장 널리 알려진 칼슘채널 조절기작은 심장 근육과 골격 근육에서 수용체가 활성화되면 G 단백질에 의해 adenylyl cyclase가 활성화되고 이에 의해 2차 신호전달 물질인 adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cAMP)가 합성되는데, 증가된 cAMP에 의해 단백질 인산화효소 A (protein kinase A)가 활성화되며 칼슘채널이 인산화되어 활성화된다는 것이다.²⁴⁻²⁶⁾

반면 신경세포와 내분비세포에서는 호르몬에 의한 칼슘채널의 조절이 G단백질에 의해 직접 일어날 수 있다. Norepinephrine, GABA, dopamine, opioids, acetylcholine, adenosine, somatostatin 등은 G 단백질을 통해서 칼슘채널을 저해하였다.²⁷⁻³³⁾ 이러한 저해 현상은 세포 내의 2차 신호전달물질 (cAMP, cGMP, Ca^{2+})에 무관하게 나타났으며, 백일해 독소(pertussis toxin)를 처리하면 호르몬에 의한 저해가 나타나지 않는 것으로 보아 백일해 독소-민감성 G 단백질 (pertussis toxin-sensitive G protein)을 거친다는 것을 알 수 있다.^{27, 30, 31, 33)} 이러한 호르몬들은 저해성 G 단백질 (inhibitory G protein G_i)을 거쳐 adenylyl cyclase도 저해하는데, 칼슘채널의 저해는 이와는 독립적으로 일어나는 것으로 보인다.

한편 Yatani 등은 심장 근육과 골격 근육에서 cAMP 증가와는 상관없이 자극성 G 단백질 (stimulatory G protein, G_s)에 의하여 직접적으로 dihydropyridine-민감성 L형 칼슘채널이 활성화된다고 보고하였다.^{34, 35)}

또한 Guinea pig 심장의 ventricular myocytes에서는 cAMP 증가에 의한 인산화에 의해 칼슘채널이 저해되는

것이 보고되었는데,³⁶⁾ adenylyl cyclase를 저해하는 무스카린 수용체 (muscarinic receptor) 활성화에 의해 심장세포의 칼슘채널이 저해를 받고 이러한 저해는 G_i 를 거쳐서 일어나며 단백질 인산화효소 A가 활성화되어 있을 때에 일어난다. 그러나 이러한 조절양식은 칼슘채널이 미리 활성화되어 있을 때에만 일어나기 때문에 예외적이라 할 수 있다.

GH_3 와 Y1 세포와 같은 일부 내분비세포에서는 angiotensin II와 LHRH가 cAMP 증가와는 상관없이 칼슘채널을 활성화시킨다는 것이 보고되었다.^{37, 38)} 세포 내에 cAMP만 넣어주었을 때에는 비슷한 효과가 나타나지 않았으며, 백일해 독소를 미리 처리하면 이러한 활성화가 나타나지 않는다.

마지막으로 칼슘채널의 새로운 조절 기작이 최근에 발견되었는데, PC12 세포에서 A_{2A} adenosine 수용체의 활성화에 의한 칼슘채널의 저해가 콜레라 독소-민감성 G 단백질 (cholera toxin-sensitive G protein)에 의해 매개되고 2차 신호전달물질인 cAMP 증가와 무관하게 일어남을 본 연구실에서 밝혔으며 [submitted], Zhu와 Ikeda도 교감신경세포에서 VIP에 의해 일어나는 N형 칼슘채널의 저해가 같은 기작에 의해 일어남을 보고하였다.³⁹⁾

IP_3 수용체와 Ryanodine 수용체

세포 내 소기관(organelle)들은 칼슘 저장기관으로서 칼슘을 저장할 수 있고 외부자극에 반응하여 세포질로 칼슘을 방출할 수 있기 때문에 세포질의 칼슘 농도를 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 근육세포에서는 세포막의 탈분극 또는 칼슘-유도성 칼슘 방출 (CICR, Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release)에 의해 sarcoplasmic reticulum으로부터 칼슘이 방출되는데, 두 경우 모두 ryanodine 수용체가 관련되어 있다.⁴⁰⁾ 근육세포가 아닌 세포에서는 활성화된 phospholipase C에 의해 생성된 Inositol(1, 4, 5)-trisphosphate (IP_3)에 의해서 IP_3 수용체가 활성화됨으로써 칼슘방출이 일어난다.⁴¹⁾ 근육세포가 아닌 세포들 중 많은 수는 근육의 sarcoplasmic reticulum에서 처럼 ryanodine과 caffeine에 민감한 칼슘 저장기관도 지니고 있다.

IP_3 수용체와 ryanodine 수용체는 각각 클로닝되어 염기서열이 밝혀지고 그 특성이 규명되었는데, 분자생물학적이고 생리적인 측면에서 매우 비슷한 것으로 보아 같은 기능을 수행할 것으로 추정되고 있다. (Table 3 참조)^{42, 43)}

두 수용체 모두 칼슘에 의해 활성화되며, 칼슘이 다시 칼슘의 방출을 유도하는 CICR은 칼슘 oscillation에 자가재생적인 특성을 부여하는 것으로 보인다. CICR이 일어날 것인지 아닌지를 결정하는 것은 각각의 수용체에 특이적인 자극제 (IP_3 수용체에 대해서는 IP_3 ; ryanodine 수용체

(SK-N-BE(2)C) 세포에서는 IP_3 의 생성은 독립적으로 일어나지만 칼슘 방출은 서로 저해함을 본 연구실에서 발견하였다 [submitted]. 이것으로 볼 때, 세포나 조직의 종류에 따라 같은 IP_3 -sensitive 저장기관이라 할지라도 칼슘 증가에 있어서 서로 다른 조절 양상을 보이고 있음을 알 수 있다.

Table 3. Comparison of IP_3 and Ryanodine receptors

Property	$Ins(1, 4, 5) P_3$ receptors	Ryanodine receptors
Structure	4×565 kDa	4×313 kDa
Ca^{2+} conductance	80-100pS	20-80pS
Regulators	IP_3 (+), Ca^{2+} (+/-), protein kinase A(+/-)	cyclic ADP-ribose(+), Ca^{2+} (+), calmodulin(-), cytosolic Mg^{2+} (-)
Pharmacology	heparin(-), decavanadate(-)	caffeine(+), ryanodine(+/-)
Distribution*	colocalized: RER, nuclear envelope, smooth dendritic cisternae IP_3 receptor only: smooth dendritic spines	

* Determined by immunocytochemical method in cerebellar Purkinje cell.

(+): stimulatory, (-): inhibitory

에 대해서는 cyclic ADP ribose)에 의해서 조절된다. 특히 cyclic ADP ribose가 ryanodine 수용체에 결합하면 이 수용체가 칼슘에 의해 더욱 sensitization된다는 것이,⁴⁴⁾ IP_3 가 IP_3 수용체에 미치는 효과와 비슷함이 밝혀졌다.

한편, 전자현미경을 이용한 면역세포화학법을 통해서 소뇌 Purkinje 세포에서의 각 수용체의 분포가 밝혀졌는데, 조면소포체 (RER), 핵막, smooth dendritic cisternae에는 IP_3 수용체와 ryanodine 수용체 모두 분포하고 있고 smooth dendritic spines에는 IP_3 수용체만 존재하고 있다.⁴⁵⁾ 이러한 사실로 미루어 볼 때, 신경세포에는 3가지 종류의 기능적인 칼슘 저장기관 즉 IP_3 에 민감한 칼슘 저장기관과 caffeine/ryanodine에 민감한 칼슘 저장기관 그리고 둘 모두에 민감한 칼슘 저장기관이 존재할 것으로 추정할 수 있다.⁴⁶⁾

그리고 최근에는 하나의 세포에 PLC의 활성을 통해 IP_3 를 생성하여 칼슘 저장기관으로부터 칼슘의 방출을 유도하는 서로 다른 수용체가 있을 경우, 이들을 각각 또는 동시에 자극하였을 때, PC12 세포에서는 IP_3 의 생성과 세포 내 칼슘의 증가가 독립적으로 일어나고,⁴⁷⁾ human neuroblastoma

CRAC (Ca^{2+} Release Activated Channels)

IP_3 의 작용은 주로 수용체의 활성화와 세포 내 칼슘 방출의 연관관계에 대해서 주로 연구되어져 왔다.⁴⁸⁾ 그런데 IP_3 가 작용하는 세포 내 수용체를 활성화시키면 세포 내에서 칼슘 방출이 일어날 뿐만 아니라 세포 바깥에서 안쪽로의 칼슘 유입도 일어난다.^{1, 51)} 이에 대해 Putney는 IP_3 를 생성하는 수용체가 활성화되었을 때 일어나는 세포 바깥으로부터의 칼슘 유입은 세포 내 칼슘 저장기관과 세포막을 물리적으로 연결시키는 경로에 의해서 일어난다는 "capacitative model"을 제안하였는데,⁴⁹⁾ 지금은 받아들여지고 있지 않는 상태다. 흥미로운 것은 thapsigargin이나 cyclopiazonic acid와 같은 칼슘 수송에 관여하는 ATPase 저해제를 처리하면 기존에 알려진 어떠한 2차 신호전달물질도 만들어지지 않으면서 칼슘 유입이 일어난다는 것이다.⁵⁰⁾ 그 후 Hoth와 Penner의 실험에 의해서⁵¹⁾ 칼슘 저장기관의 고갈 그 자체가 신호가 되어 칼슘 유입을 일으킨다는 것이 밝혀졌으며 이러한 칼슘의 유입을 ICRAC (Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+} current), 여기에 작용하는 칼슘채널을 CRAC(Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+} channel)이라고 부르

게 되었다.

칼슘 저장기관의 고갈에 의한 칼슘 유입의 몇가지 특성을 살펴보면 다음과 같다. 첫째로 수용체가 자극제와 결합하지 않을 때에도 일어나며, 두번째 세포 내 칼슘 저장기관을 고갈시키는 어떤 약물에 의해서도 일어나며, 세째로 보편적이지는 않지만 여러가지 세포에서 보고되고 있으며, 네째로 고전적인 전압의존성 칼슘채널의 저해제에 저항성을 보이며, 마지막으로 세포막의 탈분극, Cd^{2+} 나 La^{3+} 과 같은 2가 또는 3가의 양이온, SK&F96365, 그리고 수많은 cytochrome P450 저해제들에 민감하다는 것이다. 한편 mast cell과 T 세포에서 I_{CRAC} 에 대한 상세한 전기생리학적인 특성이 많이 연구되었는데, 두 종류 세포에서 양이온 투과성을 살펴보면 $\text{Ca}^{2+} > \text{Ba}^{2+} \geq \text{Sr}^{2+} \gg \text{Na}^{+}$ 순서로 나타난다. 덧붙여 I_{CRAC} 의 중요한 특성 중의 하나는 세포 내 칼슘 농도의 증가에 의하여 저해를 받는다는 점인데, 세포 내 칼슘 농도가 증가하면 활성화되는 다른 칼슘채널들과 구별되는 점이다.

I_{CRAC} 가 활성화되는 기작에 대해서 몇가지 가설이 제안되었는데, 가장 널리 받아들여지고 있는 것은 Putney가 다시 제안한 것으로⁵²⁾ 세포 내 칼슘 저장기관의 칼슘 농도가 감소하면 아직 알려지지 않은 2차 신호전달물질이 만들어져 칼슘 저장 기관으로부터 방출된다는 것이다. 이 가설이 최근에 Randriamampita와 Tsien⁵³⁾에 의해 재조사되었는데, 세포 분획 중에서 분자량이 작고 ($<500\text{D}$) 인산기를 지닌 음이온성 분자 [Ca^{2+} -influx factor (칼슘유입인자, CIF)]가 부분 분리되었다.

CIF 이외에도 I_{CRAC} 에 영향을 미치는 다른 인자들이 보고되었는데, Fasolato 등에 의하면⁵⁴⁾ whole : cell patch clamp 실험에서 pipet solution에 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ 가 포함되어 있으면 I_{CRAC} 가 저해를 받고 AIF_4^- 에 의해서는 영향을 받지 않았다. Heterotrimeric G 단백질은 A1F_4^- 와 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ 에 의해 활성화되지만 small G 단백질은 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ 에 의해 저해를 받고 A1F_4^- 에는 저항성을 나타낸다는 점을 고려해 보면 small G 단백질이 고갈된 칼슘 저장기관과 세포막의 칼슘채널을 연결시키는 신호전달과정에 관여하리라는 것을 암시해 준다. 이 밖에도 heterotrimeric G 단백질, cGMP 등도 관여할 것이라는 가능성이 제기되고 있다.^{54, 55)}

2차 신호전달물질 의존성 칼슘채널 (Second Messenger-Operated Ca^{2+} channels)

칼슘 그 자체가 자가재생적인 과정에 의해 수용체 활성화에 의한 칼슘 유입에 중요한 역할을 하리라는 보고들이 있다.⁵⁶⁾ 그리고 칼슘에 의해서 활성화되는 칼슘 채널의 존재는 몇 종류의 세포들에서 잘 밝혀져 있다. 그러나 그러한 칼슘채널이 열리는데 필요로하는 칼슘 농도가 생리적인 조건에서 관찰되는 것보다 더 높기 때문에 그 중요성은 아직 의문점으로 남아있다.

칼슘채널을 활성화시키는데 관여할 것으로 추정되는 것들 중에 IP_3 와 IP_4 가 있다. IP_3 의존성 칼슘채널은 림프세포에서 처음 보고되었고⁵⁷⁾ 세포막에 존재하는 특이적인 IP_3 수용체가 확인되었는데,⁵⁸⁾ 그 IP_3 수용체가 정말 이온 채널 인지는 아직 밝혀져 있지 않다. IP_3 의존성 칼슘채널은 A 431 세포에서도 보고되었으며 표피성장인자 (epidermal growth factor)에 의해서 유도되는 세포 내 칼슘 농도 증가에 관련되어 있으리라고 제안되었다. 반면에 무척추동물의 후각신경세포에서는 IP_3 의존성 칼슘채널이 presynaptic membrane에 국한되어 위치하고 있다고 명확하게 밝혀져 있으며⁵⁹⁾ 후각의 신호전달에 중요할 것으로 생각되고 있다.

IP_4 가 칼슘 유입을 조절하는데 관여할 것이라는 가설에 대해서는 논란이 많은데,⁶⁰⁻⁶²⁾ mouse lacrimal 세포에서 무스카린 아세틸콜린 수용체에 의한 칼슘 유입의 오랜 지속을 위해서는 IP_3 와 IP_4 의 상승작용이 필요한 것으로 밝혀져 있다.⁶³⁾ 게다가 Ca^{2+} , Ba^{2+} , Hn^{2+} 에 같은 정도로 투과성을 보이는 IP_4 의존성 양이온 채널이 내피세포에서 발견되었다.⁶⁴⁾ 이 채널 또한 활성화되기 위해서 millimolar 수준의 세포 내 칼슘 농도를 필요로 하는 것으로 밝혀졌다.

G Protein-Operated Channels

G 단백질에 의해서 조절되는 칼슘채널도 칼슘 유입에 관여할 것으로 추정되어지고 있는데, 예를 들어 mast cell의 경우 G 단백질을 활성화시키는 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ 나 화합물 48'80을 세포 내에 처리하면, 생리적 용액상태에서 50pS unitary conductance를 지닌 칼슘 투과성 양이온 채널의 opening probability를 증가시키는 것으로 알려졌으며, 이 채널은 IP_3 , IP_4 , 세포 내 칼슘 저장기관의 고갈 또는 세포 내의 칼슘 농도 증가에 의해서는 활성화되지 않았다.⁶⁵⁾ 비

슷한 특성을 지닌 칼슘채널이 연질근육 세포⁶⁶⁾와 PC12 세포⁶⁷⁾ 등에서도 보고되고 있다.

수용체 의존성 칼슘채널 (Receptor-Operated Ca²⁺ Channels)

세포막의 탈분극과는 상관없이, 수용체 자체가 칼슘채널인 경우 수용체가 활성화 되면 채널이 열리고 이 채널에 의해 칼슘이 들어올 수 있는데, 이러한 현상은 연질근육세포에서 ATP에 의해서⁶⁸⁾ 그리고 부신투세포 (chromaffin cells)에서 acetylcholine에 의해서 일어날 수 있는데, 이 경우 Ca²⁺과 Na⁺이 동시에 들어온다.

이와같이 전압의존성 칼슘채널을 통하지 않고도 세포막에 존재하는 다양한 칼슘채널에 의해 세포 내 칼슘 농도가 증가하는데, Fig. 1과 Table 4에서 각 채널들의 특징을 요약해 놓았다. 이러한 채널들은 세포막 수용체들의 활성화와 직접적인 관계를 가지고 있으며, 각 채널이 독특한 조절을 받을 것으로 생각되므로 세포는 다양한 경로로 칼슘유입을 유도하고 또한 적절히 조절받음으로 칼슘신호를 효과적으로 활용하고 있다.

CRAC, Ca²⁺ release-activated channel

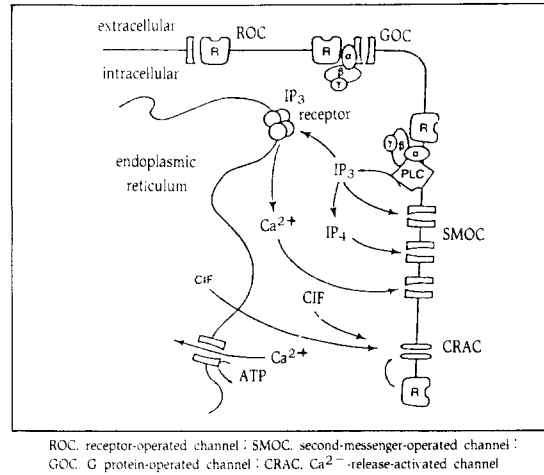


Fig. 1 Mechanisms and pathways of Ca²⁺ influx activation by receptor agonists.

Table 4. Characterization of Ca²⁺ channels that are activated by receptors or store depletion

Channel	Trigger	Conductance	Permeation	Cell type
ROCC	ATP	5pS(110mM Ca ²⁺)	Ca ²⁺ , Na ⁺	smooth muscle
	acetylcholine		Na ⁺ , Ca ²⁺	chromaffin cells
SMOC	Ca ²⁺ and IP ₄	2pS(100mM Mn ²⁺)	Ba ²⁺ , Ca ²⁺ , Mn ²⁺ >Na ⁺	endothelial cells
	Ca ²⁺	4-25pS(90mM Ca ²⁺)	Ca ²⁺ , K ⁺ , Na ⁺	neutrophils
	IP ₃	80pS(55mM Ba ²⁺)	Ba ²⁺ , K ⁺	olfactory neurons
	IP ₃	4-13pS(110mM Ca ²⁺)	Ba ²⁺ , Ca ²⁺	A431 epidermoid cells
	cGMP		Ca ²⁺ , Ba ²⁺	Acinar cells
CRAC	CIF	20fS(110mM Ca ²⁺)	Ca ²⁺ >Ba ²⁺ , Sr ²⁺ >Mn ²⁺	mast cells, HL60 cells, 3T3 fibroblasts, T cells, endothelial cells, oocytes
G protein-operated channel*				
	GTPγS	1-pS(110mM Ca ²⁺)	Ba ²⁺ , Ca ²⁺	A431 epidermoid cells
	GTPγS	17pS(95mM Ba ²⁺)	Ba ²⁺ , Ca ²⁺ , Na ⁺	mast cells

ROCC, receptor-operated Ca²⁺ channel ; SMOC, second messenger-operated channel ;

Ca²⁺ 농도 감소 기작

세포가 외부의 자극을 받아 그 신호를 처리하고 난 다음에는 원래대로의 정상상태로 되돌아가야 하는데, 세포 내에서 칼슘이 증가하면 다시 감소시키기 위한 작용들이 활발해진다. 세포 내의 칼슘 농도를 감소시키는 기작을 크게 3가지로 나누어보면, 첫째로 세포 바깥으로 칼슘을 배출시키는 경우이고, 두번째는 세포 내의 칼슘저장기관으로 칼슘을 축적시키는 경우, 그리고 세포질에 존재하는 칼슘 결합 단백질에 의해 구속되는 경우 등이 있다 (Fig. 2 참조).

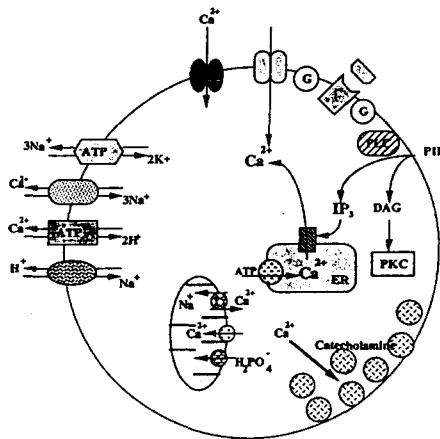


Fig. 2 Mechanisms of decreasing the cytosolic Ca²⁺ levels.

Table 5. Mechanisms of decreasing the cytosolic Ca²⁺ levels

Pathway	Location	Function
Ca ²⁺ -ATPase	plasma membrane	maintain the resting Ca ²⁺ level
(Ca ²⁺ pump)	IP ₃ -sensitive organelles	Ca ²⁺ sequestration (calsequestrin)
Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger	plasma membrane	4Na ⁺ : 1Ca ²⁺ + 1K ⁺ (retinal rods) 3Na ⁺ : 1Ca ²⁺ (mammalian cardiac muscle and neuron)
Calciosome	cytoplasm	buffering the cytosolic Ca ²⁺ .
(Ca ²⁺ -binding protein : calsequestrin, calreticulin, calregulin)		

세포막에 존재하는 Ca²⁺-ATPase는 세포 내 칼슘 농도가 조금만 증가하여도 활성화되는데, ATP를 에너지원으로 사용하여 세포질의 칼슘을 세포 바깥으로 퍼내어 세포질이 정상

적인 칼슘 농도를 유지하도록 만들어 준다. 세포 내 칼슘 농도가 급격하게 증가하면 세포막에 존재하는 Na⁺/Ca²⁺ exchanger도 활성화되는데, 이 단백질은 전기적인 흥분에 반응하여 급격한 칼슘 유입이 반복적으로 일어나는 신경세포, 근육세포와 같은 excitable한 세포에 특별히 풍부하게 존재한다. 세포 바깥에 많이 존재하는 Na⁺ 이온의 농도 경사를 이용하여 3개의 Na⁺이 들어오고 1개의 Ca²⁺이 나가는데, 이로 인해 생기는 전하의 불균형으로 초래하는 전위차를 에너지로 하여 세포질의 칼슘을 세포 바깥으로 이동시킨다. 이 때 세포 내로 Na⁺/Ca²⁺ exchanger가 칼슘을 배출할 수 있는 용량은 아주 커서, 하나의 심장세포에서 1초당 3×10⁹개의 칼슘을 배출할 수가 있다. 그런 이유로 해서 세포 내 칼슘 농도가 아주 높을 때 (반정도 활성화되기 위해서는 1~5 μM의 칼슘 농도 필요)에만 활성화된다. 그리고 Na⁺/Ca²⁺ exchanger는 Na⁺/H⁺ exchanger, Na⁺/K⁺ exchanger의 활성과도 밀접한 관계를 가지고 이들의 활성화에 따라 조절이 되기도 한다.

한편 세포 내에 존재하는 소포체 (근육 세포에서는 sarcoplasmic reticulum)와 같은 칼슘 저장기관의 막에도 Ca²⁺-ATPase가 존재하는데, 세포질의 칼슘을 저장기관 안에 축적시키는 역할을 한다. 미토콘드리아도 칼슘을 저장하는데, 미토콘드리아의 내막에 존재하는 Ca²⁺ uniporter에 의해 칼슘이 축적된다.

미토콘드리아에도 Na⁺/Ca²⁺ exchanger가 존재하는데, 세포막에 존재하는 것과는 달리 세포질로 칼슘을 방출시키는

역할을 하며, 2개의 Na⁺이 미토콘드리아 안쪽으로 들어가고 동시에 1개의 Ca²⁺이 세포질로 나온다. 그리고 망막 (retina)의 rod 세포의 경우는 4개의 Na⁺이 들어오면서 1

개의 Ca^{2+} 과 K^+ 이 나가는 독특한 exchanger가 존재한다 (Table 5 참조).

한편 calsequestrin, calreticulin, calregulin 등과 같은 칼슘 결합성 단백질들은 세포질에 존재하면서 세포 내의 칼슘 농도에 완충 작용을 한다.

Ca^{2+} Oscillation

칼슘 신호는 시간과 공간적인 면에서 매우 조직화되어 있다. IP_3 를 생성하는 수용체가 활성화되면 종종 세포 내 칼슘 농도가 oscillation하는데 그 frequency (진동수)는 자극제의 농도에 따라 변화한다. frequency에 정보를 담은 칼슘 펄스 (calciumpulse)는 세포 바깥의 정보를 세포 내로 전달하는데 이용되리라 추정되고 있다. 칼슘이 그 자신

의 방출을 촉진시키는 재생 시스템을 칼슘 펄스가 파동의 형태로 세포질 전체에 퍼져나가는 것을 가능하게 해 준다. 69)

칼슘 oscillation은 세포막에 존재하는 칼슘채널 (membrane oscillator) 또는 세포내의 칼슘 저장기관에 존재하는 칼슘채널 (cytosolic oscillator)이 주기적으로 열리고 닫힘으로써 일어난다. 이러한 두 가지 범주 안에서 어떠한 종류의 칼슘채널이 관여되어 있는 지 그들의 열리고 닫힘이 어떻게 조절되는 지에 대해서는 다양한 양상을 나타낸다.⁷⁰ 칼슘 oscillation의 기작에 대한 설명은 Fig. 3에 요약되어 있는데 세포막의 채널과 세포 내에 존재하는 칼슘채널의 활성에 따라 패턴이 달라진다. 따라서 다양한 oscillation 패턴이 생김으로서 해서 칼슘신호의 전달도 다양해져서 효과적인 생리적 효과를 일으킬 것으로 추측된다.

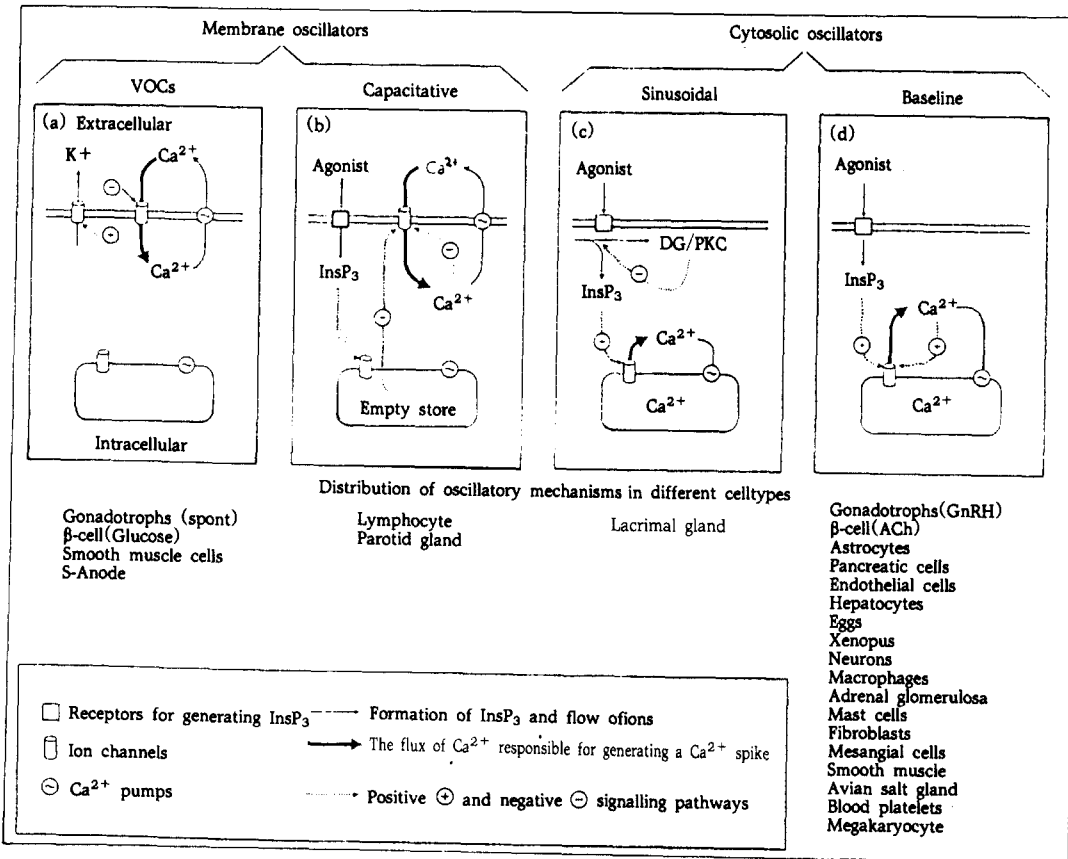


Fig. 3. Summary of the major mechanisms responsible for generating calcium oscillations.

Membrane Oscillator

전형적인 membrane oscillator는 K^+ 채널의 작용과 더불어 전압의존성 칼슘채널이 주기적으로 열리고 닫힘으로써 일어난다. 연질근육세포주인 A7r5 세포에서의 연구 결과에 의하면 이러한 종류의 oscillator는 세포 내의 칼슘 저장기관과는 무관하게 작용한다고 한다.⁷¹⁾ 다른 종류의 세포에서는 I_{CRAC} 에 바탕을 둔 새로운 종류의 membrane oscillator가 존재하는데, 여기에는 세포 내 칼슘 저장기관이 중요한 역할을 한다. CRAC을 통한 칼슘 유입이 oscillation 패턴을 보인다는 것이 림프세포⁷²⁾와 parotid gland⁷³⁾에서 보고되었다. CRAC의 특성 중의 하나가 세포 내의 칼슘에 의해서 저해를 받는 것인데, 이것이 negative feedback loop를 형성하여 세포막의 칼슘채널이 주기적으로 열리고 닫히게 하는 것으로 보인다.

Cytosolic Oscillator

Cytosolic oscillator는 세포 내 칼슘 저장기관으로부터의 칼슘 방출이 주기적으로 일어나는 것을 말한다. 그 패턴은 크게 sinusoidal oscillation과 baseline spiking으로 나누어 볼 수 있다. 전자의 경우 칼슘 농도가 증가된 plateau 수준에서 oscillation을 그리며, 자극제의 농도가 변화하면 펄스의 frequency에는 변화가 없는 반면 plateau수준은 변화한다.⁷⁴⁾ 이러한 sinusoidal oscillation은 diacylglycerol (DAG)/단백질 인산화효소 C (PKC)가 negative feedback loop를 형성하여 자극제의 의한 IP_3 생성을 주기적으로 저해함으로써 IP_3 의 농도가 증감을 반복하여 일어나는 것으로 보인다.

Baseline spiking도 여러 종류의 세포에서 많이 보고되었는데, 정상 상태의 칼슘농도에 가까운 수준(baseline)에서 주기적인 spike가 나타나는 것을 말한다. 이러한 baseline spike의 frequency는 자극제의 농도와 세포 외부의 칼슘 농도의 변화에 의해 영향을 받는 것으로 나타났다.

결 론

앞에서 본 것처럼 세포 내 칼슘 농도는 다양한 수용체 활성화에 의해 세포 외부에서 유입되거나 내부에서 방출되거나 아니면 두 가지 모두가 일어남으로써 해서 다양한 방법으로 증가하고 또한 그 신호를 다음 단계 전달한 이후 곧

정상적인 상태로 되돌아옴으로써 해서 항상성을 유지하고 다음 신호에 대비한다. 또한 단순한 칼슘증가만이 신호로서 전달되는 것이 아니라 시간적으로 공간적으로 증가하는 양상에 따라 더욱 더 정확하게 신호를 전달할 수 있고 세포 내의 수 많은 반응들을 정교하게 조절할 수 있을 것이다. 이러한 칼슘의 작용과 조절작용을 자세히 밝힘으로써, 칼슘에 의해 조절되는 신경전달을 포함한 다양한 생체 내의 신호전달에 대한 이해의 폭을 넓힐 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Tsien, R. W., Lipscombe, D. V., Madison, K. R., Bley, K. R., Bley, K. R. and Fox, A. P. *Trends Neurosci.* 11, 431-443(1988).
2. Catterall, W. A. and Striessnig, J. *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 256-262(1992).
3. Llinas, R., Sugimori, M., Lin, J. W. and Cherksey, B. *Proc. Natl. acad. Sci. U.S.A.* 86, 1689-1693(1989).
4. Mintz, I. M., Adams, M. E. and Bean, B. P. *Neuron* 9, 1-20(1992).
5. Tsien, R. W., Ellinor, P. T. and Horne, W. A. *Trends Pharmacol. Sci.* 12, 349-354(1991).
6. Snutch, T. P. and Reiner, P. B. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2, 247-253(1992).
7. Birnbaumer, L., Campbell, K. P., Catterall, W. A., Harpold, M. M., Hofmann, F., Horne, W. A., Mory, Y., Schwartz, A., Snutch, T. P., Tanabe, T. and Tsien, R. W. *Neuron* 13, 505-506.
8. Tanabe, T., Takeshima, H., Mikami, A., Flockerzi, V., Takahashi, H., Kangawa, K., Kojima, M., Matsuo, H., Hirose, T. and Nume, S. *Nature* 328, 313-318(1987).
9. Mikami, A., Imoto, K., Tanabe, T., Niidome, T., Mori, Y., Takeshima, H., Narumiya, S. and Numa, S. *Nature* 340, 230-233(1989).
10. Mori, Y., Friedrich, T., Kim, M. S., Mikami, A., Nakai, J., Ruth, P., Bosse, E., Hofmann, F., Flockerzi, V., Furuichi, T., Mikoshiba, K., Imoto, K., Tanabe, T. and Numa, S. *Nature* 350, 398-402(1991).
11. Fujita, Y., Mynlieff, M., Dirksen, R. T., Kim, M. S., Niidome, T., Nakai, J., Friedrich, T., Iwabe, N., Miyata, T., Furuichi, T., Furutama, D., Mikoshiba, K., Mory, Y. and Beam, K. G. *Neuron* 10, 585-598(1993).
12. Niidome, T., Kim, M. S., Friedrich, T. and Mory, Y. *FEBS Lett.* 308, 7-13(1992).

13. Williams, M. E., Feldman, D. H., McCue, A. F., Brenner, R., Velicelebi, G., Ellis, S. B. and Harpold, M. M. *Neuron* 8, 71-84(1992).
14. Williams, M. E., Brust, P. F., Feldman, D. H., Saraswathi, P., Simerson, S., Maroufi, A., McCue, A. F., Velicelebi, G., Ellis, S. B. and Harpold, M. M. *Science* 257, 385-395(1992).
15. Dubel, S. J., Starr, T. V. B., Hell, J., ahlijanian, M. K., Enyeart, J. J., Catterall, W. A. and Sunch, T. P. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 89, 5058-5062(1992).
16. Soong, T. W., Stea, a., Hodson, C. D., Dubel, S. J., vincent, S. R., Snutch, T. P. *Science* 260, 1133-1136(1993).
17. Sather, W. A., Tanabe, T., Zhang, J. F., Mory, Y., Adams, M. E., and Tsien, R. W. *Neuron* 11, 291-303(1993).
18. Randall, A. D., Wendland, B., Schweizer, F., Miljanich, G., Adams, M. E. and Tsien, R. W. *Soc. Neurosci. Abstr.* 19, 1478(1993).
19. Horne, W. A., Ellinor, P. T., Inman, I., Zhou, M., Tsien, R. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 3787-3791(1993).
20. Hillyard, D. R., Monje, V. D., Mintz, I. M., Bean, B. P., Nadasdi, L., Ramachandran, J., Miljanich, G., Azimi-Zoonooz, A., McIntosh, J. M., Cruz, L. J., Imperial, J. S. and Olivera, B. M. *Neuron* 9, 769-779(1992).
21. Zhang, J. F., Randall, A. D., Elinor, P. T., Horne, W. A., Sather, W. A., Tanabe, T., Schwarz, T. L. and Tsien, R. W. *Neuropharmacol.* 32, 1075-1088(1993).
22. Rosenthal, W., Hescheler, J., Trautwein, W. and Schultz, G. *FASEB J.* 2, 2784-2790(1988).
23. Dolphin, A. C. *Biochim. Biophys. Acta* 1091, 68-80(1991).
24. Cachelin, A. B., de Peyer, J. E., Kokubun, S. and Reuter, H. *Nature* 304, 462-464(1993).
25. Bean, B. P., Nowycky, M. C. and Tsien, R. W. *Nature* 307, 371-375(1984).
26. Flockerkzi, V., Oeken, H. J., Hofmann, F., Pelzer, D., Cavalie, A. and Trautwein, W. *Nature* 323, 66-68(1986).
27. Holz, G. G. IV, Rane, S. G. and Dunlap, K. *Nature* 319, 670-672(1986).
28. Marchetti, C., Carbone, E. and Lux, H. D. *Pfluegers Arch.* 406, 104-111(1986).
29. Gross, R. A. and MacDonald, R. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 5469-5473(1987).
30. Hescheler, J., Rosenthal, W., Trautwein, W. and Schultz, G. *Nature* 325, 445-447(1987).
31. Wanke, E., Ferroni, A., Malgaroli, A., Ambrosini, A., Pozzan, T., and Meldolesi, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 4313-4317(1987).
32. Dolphin, A. C., Forda, S. R. and Scott, R. H. *J. Physiol.* 373, 47-61(1986).
33. Lewis, D. L., Weight, F. F. and Luini, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 9035-9039(1986).
34. Yatani, A., Codina, J., Imoto, Y., Reeves, J. P., Birnbaumer, L., and Brown, A. M. *Science* 238, 1288-1292(1987).
35. Yatani, A., Imoto, Y., Codina, J., Hamilton, S. L., Brown, A. M., and Birnbaumer, L. *J. Biol. Chem.* 263, 9887-9895(1988).
36. Hescheler, J., Kameyama, M. and Trautwein, W. *Pfluegers Arch* 407, 182-189(1986).
37. Rosenthal, W., Hescheler, J., Hinsch, K.-D., Spicher, K., Trautwein, W. and Schultz, G. *EMBO J.* 7, 1627-1633(1988).
38. Hescheler, J., Rosenthal, W., Hinsch, K.-d., Wulfern, M., Trautwein, W. and Schultz, G. *EMBO J.* 7, 619-624(1988).
39. Zhu, Y. and Ikeda, S. R. *Neuron* 13, 657-669(1994).
40. Fill, M. and Coronado, R., *Trends Neurosci.* 11, 453-457(1988).
41. Berridge, M. J. and Irvine, R. F., *Nature* 341, 197-205(1989).
42. Takashima, H., et al. *Nature* 339, 439-445 (1989).
43. Furiuchi, T., et al. *Nature* 342, 32-38(1989).
44. Lee, H. C. *J. Biol. Chem.* 268, 293-299(1993).
45. Walton, P. D., et al., *J. Cell. Biol.* 113, 1145-1157(1991).
46. Burgoyne, R. D. and Cheek, T. R. *Trends Biochem. Sci.* 16, 319-320(1991).
47. Suh, B. C., Lee, C. O. and Kim, K. T. *J. Neurochem.* 64, 1071-1079(1995).
48. Streb, H., Irvine, R. F., Berridge, M. J. and Schula, I. *Nature* 306, 67-69(1983).
49. Putney, J. W., Jr *Cell Calcium* 7, 1-12(1986).
50. Takemura, H., hughes, A. R., Thastrup, O. and Putney, J. W., Jr *J. Biol. Chem.* 264, 12266-12272(1989).
51. Hoth, M. and Penner, R. *Nature* 355, 353-356(1993).
52. Putney, J. W., Jr *Cell Calcium* 11, 611-624(1990).
53. Randriamampita, C. and Tsien, R. Y. *Nature* 364, 809-814(1993).

54. Fasolato, C., Hoth, M. and Penner, R. *J. Biol. Chem.* 268, 20737-20740(1993).
55. Bahnson, T. D., Pandol, S. J. and Dionne, V. E. *J. Biol. Chem.* 268, 10808-10812(1993).
56. Tschärner, V., von Prud'hom, B., Baggiolini, M. and Reuter, H. *Nature* 324, 369-371(1986).
57. Kuno, M. and Gardner, P. *Nature* 326, 301-304 (1987).
58. Khan, A. A., Steiner, J. P., Klein, M. J., Schneider, M. F. and Snyder, S. H. *Science* 257, 815-818(1992).
59. Restrepo, D., Miyamoto, T., Bryant, B. P. and Teeter, J. H. *Science* 249, 1166-1168(1990).
60. Irvine, R. F. *FASEB J.* 6, 3085-3091(1992).
61. Hughes, P. J. and Michell, R. H. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3, 383-400(1993).
62. Berridge, M. J. *Nature* 361, 315-325(1993).
63. Morris, A. P., Gallacher, D. V., Irvine, R. F. and Petersen, O. H. *Nature* 330, 653-655(1987).
64. Luckhoff, A. and Clapham, D. *Nature* 355, 356-358(1992).
65. Matthews, G., Neher, E. and Penner, P. *J. Physiol.* 418, 105-130(1989).
66. Komori, S. and Bolton, T. B. *J. Physiol.* 427, 395-419(1990).
67. Reber, B. F. X., Neuhaus, R. and Reuter, H. *Pflügers Arch.* 420, 213-218(1992).
68. Benham, C. D. and Tsien, R. W. *Nature* 328, 275-278(1987).
69. Jaffe L. F. *Cell Calcium* 14, 736-745(1993).
70. Berridge, M. I. and Dupont, G. *Gurr. Opi. Cell Biol.* 6, 267-274(1994).
71. Byron, K. L., Taylor, C. W., *J. Biol. Chem.* 268, 6945-6952(1993).
72. Lewis, R. S. and Cahalan, M. D., *Cell Regul.* 1, 99-112(1989).
73. Foskett, J. K. and Wong, D. *Am. J. Physiol.* 262, C656-C663(1992).
74. Bird, GSTJ., Rossier, M. F., Obie, J. F. and Putney, J. W. *J. Biol. Chem.* 268, 17917-17923(1993).