

KALSIUM DAN FUNGSI SEL. Widura. Bagian Mikrobiologi,
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

Pendahuluan

Sekitar 100 tahun yang lalu, Ringer menemukan bahwa ventrikel jantung percobaannya yang diberi air destilasi ternyata berhenti berkontraksi, kemudian bila ke dalam air destilasi tersebut ditambahkan NaCl dan CaCl₂, kontraksi ventrikel akan kembali secara spontan, bahkan dapat berlangsung cukup lama, sehingga disimpulkan bahwa kontraksi otot membutuhkan garam kalsium(22). Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa eksitasi otot lurik katak oleh rangsangan syaraf motorik akan berhenti, bila konsentrasi kalsium dalam medium terlalu tinggi atau terlalu rendah. Di tahun-tahun berikutnya diketahui bahwa kalsium berperan sangat penting dalam mineralisasi tulang, pembekuan darah, aktivasi komplemen dan transmisi neuromuskuler.

Dalam dua dekade terakhir makin nyata bahwa perubahan konsentrasi kalsium ekstrasel dapat mempengaruhi berbagai proses seluler, termasuk sekresi(23,6) dan proliferasi sel(29), meskipun demikian, kalsium intrasel mungkin lebih

penting, bertindak sebagai bagian dari sistem penghantaran signal yang menjembatani respons suatu sel terhadap rangsangan spesifik.

Menurut teori *second messenger* yang pertama kali disampaikan Sutherland(25), suatu hormon atau impuls syaraf adalah *messenger* pertama, sedangkan *messenger* kedua adalah *cyclic AMP* termasuk ion kalsium dan *cyclic nucleotide* lain. Pendapat yang menyatakan bahwa *cyclic nucleotide* hanya bekerja pada sistem yang tidak mengalami eksitasi, sedangkan ion kalsium hanya di sistem yang dapat tereksitasi, sudah tidak berlaku lagi. Banyak bukti menunjukkan bahwa dalam banyak sistem sel, ion kalsium dan *cyclic nucleotide* bekerja sebagai *messenger* yang berpasangan(21), seperti yang terlihat pada tabel 1.

Signal kalsium

Konsentrasi kalsium intrasel dalam keadaan istirahat adalah

Tabel 1. Beberapa proses seluler yang diatur kalsium dan *cyclic nucleotide*

proses seluler	diatur kalsium	diatur <i>cyclic nucleotide</i>
sekresi insulin	+	+
sekresi tiroid	+	+
sekresi hipofise	+	+
sekresi adrenal	+	+
sekresi neurohormon	+	+
sekresi usus	+	+
proliferasi sel	+	+
arsitek sel	+	+
<i>lysosome release</i>	+	+
kontraksi otot polos	+	+
sitotoksisitas limfosit	+	+
sintesis prostaglandin	+	+
penguraian mikrotubul	+	+
pelepasan histamin	+	+
motilitas silia	+	
transport axon cepat	+	
sintesis neurohormon	+	
supersensitivitas neurohormon	+	
Fagositasis	+	+
dimulainya sintesis DNA	+	

10(-8) - 10(-7) mol/liter (0,01 - 0,1 umol per liter), dan suatu rangsangan akan meningkatkannya sebanyak 10 - 100 kali untuk menghasilkan respons yang diinginkan. Di lain pihak, konsentrasi kalsium di luar membran sel adalah kira-kira 1 mmol / liter. Kalsium dari luar sel dapat masuk ke dalam sel melalui *calcium channel* yang terbuka bila ada rangsangan yang memadai, contoh yang paling banyak dikenal adalah saluran yang *voltage dependent*, yang dapat dijumpai misalnya pada sel-sel hipofise dan pulau-pulau

Langerhans. Selain itu, beberapa jaringan dapat memanfaatkan kalsium sebagai signal intrasel untuk bereaksi terhadap rangsangan hormonal tanpa melalui saluran yang *voltage dependent* di dalam membran sel mereka, contohnya adalah hepar, kelenjar parotis, trombosit, neutrofil dan kelenjar air liur serangga. Semula diduga, bila membran sel mengikat suatu agonis, saluran yang *agonist dependent* akan terbuka, akan tetapi, sekarang keberadaannya diragukan, sehingga kerja hormon pada

jaringan-jaringan tersebut adalah melalui mobilisasi kalsium intrasel(1).

Perubahan *phosphatidylinositol* dalam mobilisasi kalsium intrasel

Telah diketahui sejak beberapa tahun, bahwa agonis hormon mempengaruhi metabolisme fosfolipid membran, terutama *phosphatidylinositol* (PI). Menurut Michel, perubahan PI hanya dipicu oleh hormon dan neurotransmitter yang *second messenger* intraselnya adalah kenaikan konsentrasi kalsium di dalam sitosol, dan respons ini menjadi dasar terjadinya kenaikan konsentrasi kalsium intrasel oleh agonis. Dalam beberapa tahun terakhir makin jelas peranan kunci fosfolipid membran dalam rangsangan hormonal terhadap suatu sel target, dan metabolisme PI berhubungan dengan kerja beberapa hormon(1). Selain itu, hormon yang mengandalkan kalsium sebagai signal intrasel ternyata paling sering berhubungan dengan peningkatan hidrolisis PI. Metabolisme PI dapat dipicu oleh sejumlah agonis, termasuk katekolamin, histamin, serotonin, asetilkolin dan hormon-hormon peptida seperti vasopresin, angiotensin II, tiotropin dan *hypothalamic releasing hormones* misalnya

thyrotrophin releasing hormone(26).

Metabolisme fosfolipid yang dipicu agonis dijelaskan dalam gambar 1. PI dikonversikan menjadi *phosphatidylinositol-4-phosphate* (PIP) oleh suatu PI kinase, dan selanjutnya PIP mengalami fosforilasi dan membentuk *phosphatidylinositol-4,5-biphosphate* (PIP2). Setelah agonis hormonal terikat pada reseptornya, fosfodiesterase menjadi aktif, PIP2 dipecah menjadi inositolfosfat yang larut dalam air, yaitu *inositol-1,4,5-triphosphate* (IP3) dan *diacylglycerol* (DG). IP3 akan didaur ulang melalui suatu siklus inositolfosfat menjadi inositol bebas dan membentuk kembali PI. Di lain pihak DG dapat diurai oleh *diglyceride lipase* atau mengalami fosforilasi menjadi *phosphatidic acid* yang akhirnya juga kembali ke PI.

Akhir-akhir ini telah ditemukan inositolfosfat lain yang larut dalam air, seperti IP4, IP5, IP6 dan isomer IP3, tapi fungsinya dalam signal intrasel belum jelas. Sedangkan IP3 jelas terlibat dalam mobilisasi kalsium intrasel, terutama dari *endoplasmic reticulum*, mungkin melalui pertukaran ion kalsium. Jadi, sistem signal PI dapat digunakan dalam berbagai sistem sel untuk transmisi informasi dari luar

membran sel ke dalam, sehingga neurotransmitter dan beberapa hormon peptida seperti *growth factor* dapat bekerja dengan mobilisasi cadangan kalsium melalui peningkatan IP3.

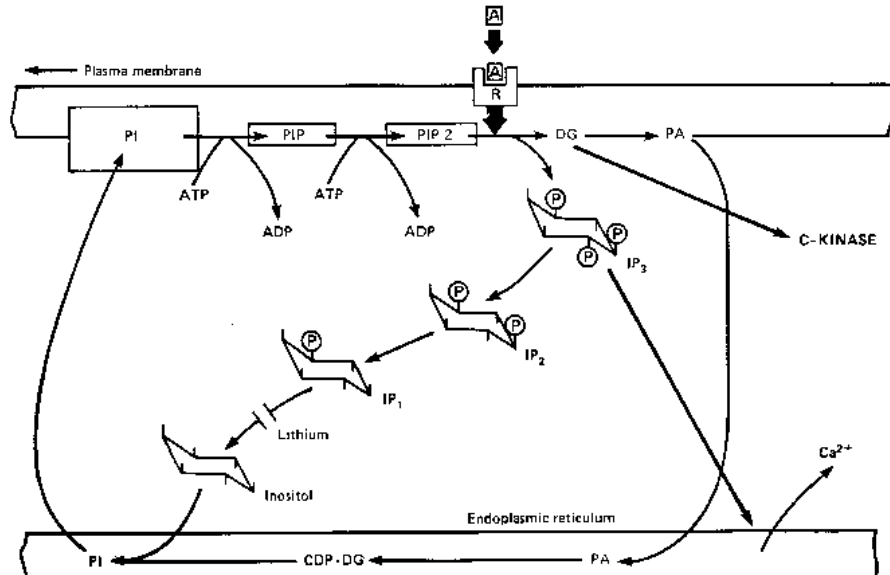
Peningkatan kalsium intrasel yang terus menerus adalah sangat toksik terhadap sel, sehingga signal kalsium harus segera berakhir, ini dapat terlaksana dengan bantuan *calcium pump* di dalam membran sel yang memindahkan kalsium dari sitosol ke dalam cadangan sel, kembali ke keadaan istirahat (5).

Untuk mempertahankan respons terhadap signal intrasel pada tingkat kalsium sitosol istirahat, cabang sistem signal yang lain, DG, menjadi amat penting, yaitu dengan dibantu *phosphatidylserine* merangsang protein kinase C yang *calcium dependent calmodulin independent* (3,17). Selanjutnya, dengan fosforilasi sejumlah protein seperti kerja protein kinase yang *cyclic AMP dependent*, protein kinase C berperan dalam mediasi respons biologi akhir.

Oleh karena itu, dua *second messenger* yang dihasilkan metabolisme PI, yaitu IP3 dan DG, tampaknya bekerja secara sinergis, menghasilkan respons pendahuluan oleh kenaikan kalsium intrasel secara cepat, yang diikuti respons yang bertahan lebih lama akibat aktivasi protein kinase C oleh DG.

Berakhirnya signal kalsium dan menetapnya *calcium gradient* membran sel

Dalam keadaan istirahat, sekitar 0,5-1% total pengeluaran energi sel diperlukan untuk mempertahankan *calcium gradient* antara cairan di luar dan di dalam sel. Untuk mengurangi kalsium di dalam sel setelah stimulasi hormonal ada beberapa mekanisme, antara lain *magnesium dependent ATPase* yang sensitif terhadap kalsium yang energinya berasal dari hidrolisis ATP, dan sistem pertukaran ion natrium-kalsium yang energinya berasal dari elektrokimia hasil kerja enzim



Gambar 1. Jalur perubahan *phosphatidylinositol* (PI)

Na⁺/K⁺ ATPase (5). Selain sistem-sistem tadi, diduga masih ada sistem lain yang dapat mengembalikan kalsium dari sitosol kembali ke cadangan sel, sejumlah molekul pengikat kalsium intrasel dapat membuang sisa kalsium dan mengatur konsentrasi kalsium bebas intrasel. Selain itu, masih ada mekanisme lain yang dapat mengakhiri proses aktivasi sel yang diinduksi oleh kenaikan sementara konsentrasi kalsium intrasel, misalnya, desfosforilasi protein yang mengalami fosforilasi, konversi IP₃ dan DG dalam sistem PI untuk daur ulang.

Calmodulin dan mediasi / pengaturan signal kalsium

Calmodulin mungkin adalah protein pengikat kalsium intrasel utama yang menjembatani banyak, tapi bukan semua efek kalsium di dalam sel. *Calmodulin* ditemukan pada tahun 1970, merupakan suatu aktivator *cyclic nucleotide phosphodiesterase*(27). Sekarang diketahui, bahwa dengan adanya kalsium, *calmodulin* dapat mengatur aktivitas sejumlah enzim termasuk adenilsiklase, *myosin light chain kinase*, kalsium ATP ase, *glycogen synthase kinase*, dan kinase fosforilase.

Calmodulin adalah suatu protein yang tahan panas dan asam, berat molekulnya

16.700 dalton, dalam strukturnya terdapat 4 tempat pengikat kalsium, afinitasnya terhadap kalsium kira-kira 2×10^{-6} mmol/liter, yang merupakan konsentrasi kalsium di dalam sel yang sedang aktif. *Calmodulin* terdapat luas di dunia tumbuh-tumbuhan dan binatang, di antara 148 asam amino yang urutannya dalam *calmodulin* telah berhasil ditemukan, hanya 7 yang dapat disubstitusi. Ternyata banyak proses dalam tabel 1 yang *calcium dependent* juga *calmodulin dependent*. Kalsium, *calmodulin* dan *cyclic nucleotide* terlibat dalam sebagian besar proses *stimulus response coupling*. Hubungan antara kalsium dan *cyclic AMP* sebagai signal intrasel akan dibicarakan berikut ini.

Kalsium dan *cyclic AMP* sebagai pasangan signal intrasel yang saling berhubungan

Untuk menjelaskannya, dipakai contoh berupa kerjasama pasangan tersebut dalam respons sel terhadap rangsangan agonis berupa sekresi sel. Gambar 2 memperlihatkan secara skematik bagaimana suatu sel sekretori yang hipotetis dapat memberi respons kepada lebih dari satu macam agonis. Tampak salah satu agonis merangsang adenilsiklase, dan

menyebabkan penumpukan *cyclic AMP*. Dalam sel khusus ini, *cyclic AMP* dapat memobilisasi kalsium atau *calmodulin*, yang selanjutnya dapat merangsang protein kinase yang menggerakkan granula sekretori. Pada saat yang sama, kalsium/*calmodulin* dapat mengatur signal kalsium yang diinduksi stimulus oleh agonis kedua. Agonis kedua ini merangsang metabolisme PI, mengakibatkan mobilisasi kalsium intrasel dan pembentukan DG. Peningkatan konsentrasi intrasel, sekali lagi melalui *calmodulin*, dapat memulai respons sekretori. Selanjutnya, respons dipertahankan oleh aktivasi protein kinase C oleh DG. Di lain pihak, *cyclic AMP* sendiri juga dapat memobilisasi kalsium atau mungkin pula mencegah terikatnya kembali dengan organel sel. Agonis yang berbeda dapat menggunakan sistem signal intrasel yang berbeda untuk menghasilkan respons yang sama. Contohnya, vasopresin merangsang sekresi prolaktin oleh sel hipofise melalui sistem *cyclic AMP*, sedangkan *thyrotrophin releasing hormone* merangsang sekresi prolaktin melalui mekanisme yang *calcium dependent*. Meskipun demikian, perbedaannya sering tidak tegas, misalnya, tirotropin

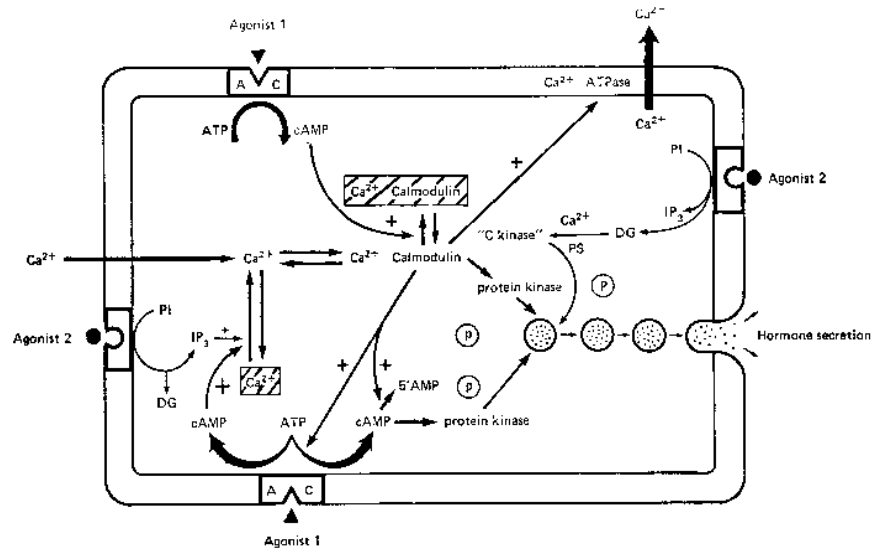
merangsang sekresi hormon tiroid dengan peningkatan *cyclic AMP* intrasel, tapi hampir pasti ini membutuhkan mobilisasi kalsium intrasel untuk menyelesaikan proses sekresi ini (18).

Walaupun kalsium/*calmodulin* sudah jelas dapat mempengaruhi baik sintesis maupun degradasi *cyclic AMP*, makna fungsionalnya belum pasti. Diduga, perubahan kalsium intrasel mengaktifkan adenilsiklase dan baru kemudian fosfodiesterase. Peran utama kalsium dalam pengaturan fungsi demikian berupa modulasi, dan mungkin pula terminasi signal *cyclic AMP* yang diinduksi hormon (11). Sebaliknya, pada beberapa sistem sel, *cyclic AMP* dapat mempengaruhi konsentrasi kalsium intrasel dengan berbagai cara. Dalam beberapa jaringan, misalnya hati, ginjal dan pankreas, *cyclic AMP* dapat merangsang keluarnya kalsium dari sel atau jaringan, tapi dalam sel otot polos pembuluh darah, platelet dan jantung, *cyclic AMP* tampaknya justru merangsang masuknya kalsium ke mikrosom. Beberapa bukti menunjukkan bahwa, *cyclic*

AMP bahkan dapat mengatur ion kalsium dengan modulasi influx kalsium (23). Beberapa pengaruh *Cyclic AMP* tidak hanya terjadi dengan peningkatan arus kalsium melalui *voltage-dependent calcium channel*, tapi juga dengan mempertahankan saluran-saluran tersebut tetap terbuka ketika peristiwa depolarisasi berlangsung lebih lama dari biasanya (2)

Fosforilasi / defosforilasi dalam pengaturan signal *cyclic AMP* dan kalsium (8)

Dengan bantuan *cyclic AMP dependent protein kinase*, *cyclic AMP* dapat me-fosforilasi suatu protein yang dikenal sebagai inhibitor I, sehingga menjadi aktif. Inhibitor I yang aktif ini selanjutnya akan menghambat aktivitas suatu fosfatase protein, yang seharusnya me-defosforilasi suatu substrat protein yang telah mengalami fosforilasi oleh *cyclic AMP*



Gambar 2. Hubungan antara kalsium dan *cyclic AMP* dalam *stimulus secretion coupling*. Kalsium dan *calmodulin* yang diarsir adalah yang terikat pada organel. P yang diberi lingkaran merupakan fosforilasi protein yang terlibat dalam proses sekresi.

dependent protein kinase. Ketika jumlah *cyclic AMP* di dalam sel berkurang, inhibitor I yang semula telah aktif menjadi tidak aktif lagi, sehingga fosfatase protein tidak terhambat lagi, dan substrat protein yang semula telah di-fosforilasi oleh *cyclic AMP dependent protein kinase* akan mengalami defosforilasi, akibatnya signal *cyclic AMP* akan berakhir. Selain mekanisme ini, kalsium juga dapat melemahkan signal *cyclic AMP*, kalsium/*calmodulin* mengaktifkan *cyclic AMP phosphodiesterase* dan fosfatase protein 2b, yang kerjanya berlawanan dengan

cyclic AMP dependent proteinkinase, yaitu membantu defosforilasi protein seperti inhibitor I. Inhibitor I yang tidak aktif akan meningkatkan aktivitas fosfatase protein I, akibatnya terjadi defosforilasi substrat lain yang mengalami fosforilasi oleh *cyclic AMP dependent protein kinase*. Kenyataan-kenyataan di atas jelas menunjukkan bahwa kalsium dapat mengatur sistem *cyclic AMP*, sebaliknya, jumlah kalsiumpun kadang-kadang diatur oleh *cyclic AMP*. Fosforilasi *phospholamban* dalam *sarcoplasmic reticulum* otot jantung oleh *cyclic AMP dependent protein kinase* akan

mempercepat kembalinya kalsium ke dalam vesikel, dan mempercepat relaksasi jantung yang diinduksi adrenalin. Oleh karena itu, sistem *cyclic AMP* dan kalsium bekerja sebagai pasangan *messenger* yang saling berhubungan, mereka dapat bekerja secara sinergis, antagonis atau berurutan, hubungannya tergantung jenis sel.

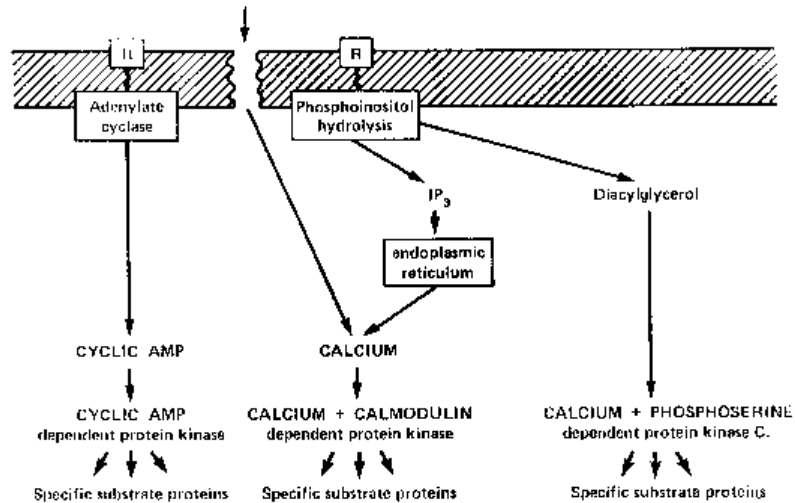
Gambar 3 memperlihatkan secara skematis berbagai sistem signal dan respons seluler yang tergantung fosforilasi protein. Bagaimana suatu sel memberi respons kepada signal tertentu dari luar sel tergantung pada substrat protein mana yang ditampilkan pada waktu tertentu. Ini dapat menjelaskan bagaimana suatu agonis, TSH misalnya, pada keadaan tertentu, dapat bertindak sebagai suatu mitogen atau suatu stimulator fungsi sel. Selain itu, juga dapat dijelaskan bagaimana beberapa agonis dapat membangkitkan respons fungsional yang sama melalui macam-macam sistem signal

Hubungan dengan klinik

Makin banyak bukti menunjukkan bahwa

kekurangan kalsium dalam sistem signal dalam sel merupakan bagian dari patogenesis berbagai macam proses penyakit. Dampak klinik pengetahuan mengenai peranan kalsium dalam fungsi sel tampak pada penggunaan antagonis kalsium dalam pengobatan angina dan hipertensi (19). Pada hipertensi esensial dijumpai berkurangnya ikatan kalsium pada membran sel dan bertambahnya kalsium di dalam sel. Pada beberapa bentuk hipertensi diduga terdapat homeostasis kalsium ekstrasel yang tidak normal, yang mungkin berhubungan dengan kelainan sintesis atau penguraian sterol vitamin D (13).

Tidak jelas apakah kelainan-kelainan tadi disebabkan oleh faktor-faktor ekstraseluler yang mempengaruhi *sodium pump* atau kelainan-kelainan di dalam membran sendiri (26). Diduga patogenesis hipertensi berhubungan dengan kontraksi otot polos akibat aktivasi *myosin light chain kinase* oleh *calmodulin* (20). Berdasarkan adanya kaitan antara kelainan metabolisme natrium dengan patogenesis hipertensi,



Gambar 3. Sistem signal intrasel dan fosforilasi protein. Setiap sistem signal beroperasi dengan me-fosforilasi substrat protein tertentu di dalam sel.

patut ditelusuri kemungkinan adanya hubungan antara kelainan tersebut dengan kekurangan dalam aktivitas biologi *calmodulin* (7).

Keadaan lain yang juga diduga disebabkan oleh kelainan sistem signal intrasel adalah neuropati diabetes, yang sebenarnya juga terjadi pada jaringan lain yang dipengaruhi oleh diabetes. Mungkin ini adalah gangguan metabolisme permulaan yang sama bagi neuropati, retinopati dan nefropati diabetes. Sejak lama diketahui adanya peningkatan sorbitol intrasel pada syaraf penderita diabetes, yang disebabkan peningkatan aktivitas *aldose reductase*, dan dihubungkan dengan

berkurangnya inositol, bahkan berbagai bukti menunjukkan terganggunya metabolisme fosfolipid membran (4). Selain itu, pada penderita diabetes juga dijumpai berkurangnya aktivitas *sodium potassium ATPase* dan *protein kinase C*, serta kelainan dalam jumlah *calmodulin* (16).

Penyakit lain yang dilaporkan terdapat kelainan kalsium intrasel adalah *cystic fibrosis*, dengan berkurangnya aktivitas *calcium magnesium ATPase* dalam eritrosit dan fibroblas. Selain itu, Gnegy dkk (9) juga menjumpai peningkatan jumlah *calmodulin* dalam kultur fibroblas kulit penderita *cystic fibrosis*.

Karena sistem signal kalsium terlibat dalam kerja peptida faktor pertumbuhan yang menghasilkan pembelahan sel, maka gangguannya sangat mungkin menyebabkan kelainan proliferasi sel. Pada psoriasis misalnya, suatu penyakit kulit proliferasif, terdapat beberapa kelainan biokimia sel, termasuk kelainan metabolisme nukleotide siklik, peningkatan aktivitas fosfolipase II dan peningkatan sintesis poliamin, beberapa proses di antaranya tergantung pada kerja *calmodulin*, ternyata bila dibandingkan dengan orang sehat, jumlah *calmodulin* intrasel pada kulit penderita lebih tinggi, baik kulit yang sedang ada kelainan maupun yang tidak (12). Dalam sel-sel yang mengalami transformasi serta sel hati yang mengalami regenerasi dan perubahan keganasan, jumlah *calmodulin* juga meningkat (28). Oleh karena itu, antagonis *calmodulin* diperkirakan dapat bertindak sebagai obat antikanker. Antagonis *calmodulin* memang dapat menghentikan siklus sel, bila diberikan pada fase transisi G1/S yang kritis. Selain itu, bahan anti-*calmodulin* ternyata juga dapat meningkatkan aktivitas obat sitotoksik (24). Beberapa penelitian terahir bahkan membuktikan, bahwa Dithranol, suatu obat topikal untuk psoriasis, adalah suatu

antagonis *calmodulin* yang amat kuat. Yang lebih penting adalah bahwa produk-produk onkogen ternyata dapat mengubah mekanisme mitogenesis. Sebagai contoh, onkogen sis dapat bertindak sebagai kode suatu protein yang homolog dengan *platelet derived growth factor*, yang bekerja melalui rangsangan metabolisme PI. Selain itu, produk onkogen src dan ros juga dapat merangsang metabolisme PI (3), sedangkan protein hasil onkogen ml dan raf mempunyai fungsi dan urutan yang homolog dengan *protein kinase C* (15). Produk P21 dari onkogen seluler ras mempunyai struktur dan sifat biokimia yang menyerupai kelompok N protein pengikat GTP, yang berperan dalam *coupling* antara ikatan reseptor agonis dan terurainya PIP2 sampai terbentuknya IP3 dan *diacylglycerol* (14). Jelaslah bahwa dengan makin jelasnya mekanisme pengaturan pembelahan sel, baik yang normal maupun yang tidak normal, maka pemahaman akan patogenesis neoplasmapun menjadi makin lengkap, semua ini memberi harapan bagi pendekatan cara pengobatan yang baru.

Daftar Pustaka

1. Berridge,MJ. Inositol trisphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochem J* 1994; 220: 345-359
2. Berridge,MJ. Regulation of cell secretion: the intergrated action of cyclic AMP and calcium. In JW Kababian, JA Nathanson. Ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer Verlag. 1992; 58/2: 227-270
3. Berridge,MJ., RF Irvine. Inositol triphosphate; a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 1994; 312: 315-321
4. Bleasdale,JE., J Eichberg, G Hauser. Ed. *Inositol and Phosphoinositides, Metabolism and Regulation*. New Jersey: Humanor Press. 1995: 551-599
5. Borle,AB. Control, modulation and regulation of cell calcium. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1991; 90: 13-153
6. Brown,BL., SW Walker, S Tomlinson. Calcium, calmodulin and hormone secretion. *Clin Endocrinol* 1995; 23: 201-218
7. Cirillo,M., M David-Duflho, MA Devynck. Calmodulin reduces ouabain-sensitive ATPase or cardiac sarcolemmal membranes: high reduction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci* 1994; 67: 535-540
8. Cohen,P. The role of protein phosphorylation in the hormonal regulation of enzyme activity. *Eur J Biochem* 1995; 151: 439-448
9. Gnegy,ME., RP Elickson, J Markovac. Increased calmodulin in cultured skin fibroblasts from patients with cystic fibrosis. *Biochem Med* 1991; 26: 294-298
10. Higaki,j., T Ogihara, Kumahara, EI Bravo. Calmodulin in hypertensive rats. *Clin* 1995; 68Sci: 407-410
11. MacNeil,S., T Lakey, S Tomijnson. Calmodulin regulation of adenylate cyclase activity. *Cell Calcium* 1995; 6: 213-226
12. MacNeil,S., WFG Tucker, RA Dawson et al. The calmodulin content of the epidermis in psoriasis. *Clin Sci* 1995; 69:681-686
13. McCarron,DA., PA Lucas, RJ Schneidman et al. Blood pressure development of spontaneously hypertensive rat following concurrent manipulation of dietary Ca(2+) and Na(+): relation to intestinal fluxes. *J Clin Invest* 1995; 76: 1147-1154
14. McGactrh,JP., DJ Capon, DV Goeddel, AD Levinson. Comparative biochemical

- properties of normal and activated human ras P21 protein. *Nature* 1994; 310: 644-649
15. Moelling,K., R Heinmann, P Beimling et al. Serine and threonine specific protein kinase activities of purified gag-mil and gag-ras proteins. *Nature* 1994; 312: 558-561
16. Morley,JE., AS Levine, DM Brown, BS Handwerger. Calmodulin levels in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 108: 1418-1423
17. Niishizuka,Y. Th role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature* 1994; 308: 693-698
18. Ollis,CA., R Davies, DS Munro, S Tomlinson. A role for intracellular calcium and calmodulin in the release of triiodothyronine from human thyroid cell monolayer cultures. *Biosci Reports* 1994; 4: 695-702
19. Oppie,LH. Calcium antagonists, mechanisms, indications and reservations. *Q J Med* 1994; 77:1-16
20. Orlof,SN., NI Pokukin, YZ Postnoff. Calmodulin dependent calcium transport in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats. *Pfluegers Arch* 1993; 397: 54-56
21. Rasmusse,H., DBP Goodman. Relationship between calcium and cyclic nucleotides in cell activation. *Physiol Rev* 1997; 57: 421-509
22. Ringer,S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on contraction of the heart. *J Physiol (Lond)* 883; 4: 29-49
23. Shrey,NP., BL Brown, RP Elkins. Studies on the role of calcium and cyclic nucleotides in the control of TSH secretion. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 11: 249-264
24. Smith,PJ., J Mircheva, NM Bleehan. Interaction of bleomycin, hypothermia and a calmodulin inhibitor (trifluoperazine) in mouse tumour cells: II DNA damage, repair and chromatin changes. *Br J Cancer* 1996. In press
25. Sutherland, EW., I Qye, RW Butcher. The action of Epinephrin and the adenylyl-cyclase system in hormone action. *Rec Prog Horm Res* 1995; 21: 623-646
26. Swales,JD. Ion transport in hypertension. *Biosci Reports* 1992; 2: 967-990
27. Tomlinson, S., S MacNeil, Walker et al. Calmodulin and cell function. *Clin Sci* 1994; 66: 497-508

28. Wei, JW., HP Morris, RA
Hickie. Positive correlation
between calmodulin
content and hepatoma
growth rates. *Cancer Res*
1992; 42: 2571-2574
29. Whitfield, JF., AL Boynton,
JP McManus et al. The
regulation of cell
proliferation by calcium and
cyclic AMP. *Mol Cell*
Endocrinol 1999; 27:
155-179