

ANNA FILIPEK

Zakład Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
e-mail: anfil@nencki.gov.pl

CYTOSZKIELET A BIAŁKA WIĄŻĄCE WAPŃ Z RODZINY S100

WSTĘP — CHARAKTERYSTYKA BIAŁEK S100

Jony wapnia oraz białka wiążące wapń odgrywają ważną rolę w wielu procesach zachodzących w komórce, takich jak przekazywanie informacji między komórkami, egzocytoza, en-

Tabela 1. Oddziaływania białek wiążących wapń z rodziny S100 z białkami cytoszkieletu.

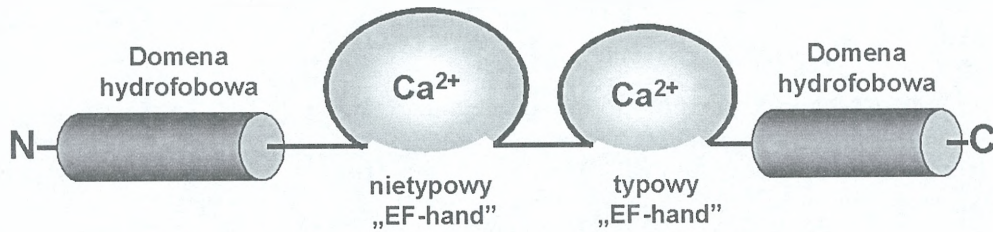
Białko z rodziny S100	Białka cytoszkieletu
S100A1	tubulina, desmina, GFAP kaldesmon, kalponina, CapZ α F-aktyna, aneksyna VI
S100A2	tropomiozyna
S100A	
S100A4	F-aktyna, tropomiozyna, miozyna
S100A5	
S100A6	tropomiozyna, kaldesmon, kalponina
S100A7	
S100A8	tubulina, keratyna, wimentyna
S100A9	tubulina, keratyna, wimentyna
CP-10	
S100A10	keratyna, aneksyna II
S100A11	keratyna, aneksyna I
S100A12	
S100A13	
S100B	tubulina, desmina, GFAP, wimentyna, kaldesmon, kalponina, CapZ α
S100P	
Kalbindyna	
Profilagryna	keratyna
Trychoialina	keratyna
Repetina	keratyna

docytoza, skurcz mięśni, ruchliwość komórek niemięśniowych. Działanie jonów wapnia zachodzi między innymi poprzez wiązanie się tych kationów z wewnątrzkomórkowymi receptorami, zwanymi białkami wiążącymi wapń. Białka wiążące wapń, w zależności od struktury i funkcji, można podzielić na kilka grup. Jedną z nich stanowią białka określane mianem „EF-hand”. Są to białka posiadające wyspecjalizowane motywy strukturalne odpowiedzialne za wiązanie jonów wapnia, tzw. motywy „EF-hand”. Z grupy białek „EF-hand”, liczącej ponad 200 różnych białek wyodrębnić można rodzinę białek S100 posiadających dwa motywy „EF-hand”. Nazwa S100 pochodzi stąd, że dwa pierwsze poznane białka z tej rodziny (według obecnej nomenklatury są to białka S100A1 i S100B), nie wytrącały się w 100% roztworze siarczanu amonu. Obecnie znanych jest 20 białek należących do rodziny S100. Geny trzynastu z nich ułożone są kolejno jeden za drugim na chromosomie 1 u człowieka w odcinku 21, dlatego też produktom białkowym tych genów nadano nazwy od S100A1 do S100A13 (SCHAFER i współaut. 1995). Geny kodujące pozostałe białka, należące do rodziny S100 i występujące u człowieka, znajdują się na innych chromosomach, a ich produkty białkowe noszą różne nazwy (Tabela 1).

Monomer białka S100 składa się z dwóch motywów „EF-hand” oraz dwóch fragmentów hydrofobowych (Ryc. 1). Jeden motyw wiążący jony wapnia w białkach S100 ma budowę typową i zawiera dwa odcinki α -helikalne oraz pętlę koordynującą jon wapnia, składającą się z 12 reszt aminokwasowych. Takie typowe motywy

„EF-hand” występują między innymi w kalmodyulinie i troponinie C — białkach wiążących cztery jony wapnia i pełniących funkcje regulacyjne. Drugi motyw wiązania jonu wapnia w białkach S100 jest nietypowy, gdyż zawiera 14

zono, że dwa białka z rodziny S100, tj. S100A8 i S100A9, wiążą nienasycone kwasy tłuszczowe w sposób zależny od stężenia jonów cynku. Wiązanie jonów cynku ma też wpływ na aktywność białka S100A1, które tylko w konformacji



Ryc. 1. Schemat cząsteczki monomeru białka wiążącego wapń z rodziny S100.

reszt aminokwasowych w pętli koordynującej jon wapnia i wiąże ten jon z niższym powinowactwem. Monomer każdego z białek S100 ma niską masę cząsteczkową, wynoszącą około 10 kDa. W roztworze białka S100 występują w formie dimerów, w których cząsteczki połączone są wiązaniami niekowalencyjnymi (wyjątek stanowi kalbindyna 3, która występuje w formie monomeru). Niektóre z białek S100, posiadające reszty cysteinowe, mogą tworzyć dimery poprzez mostki dwusiarczkowe S-S. Występowanie białek S100 w postaci dimerów może mieć znaczenie funkcjonalne. Wykazano, że w warunkach *in vitro* tylko dimer białka S100B utworzony poprzez mostek S-S wykazuje aktywność biologiczną. Związanie jonów wapnia w cząsteczce białka S100 prowadzi zazwyczaj do zmiany konformacji, co ma wpływ na jego oddziaływanie z różnymi białkami efektorowymi. Niektóre z białek wiążących wapń z rodziny S100 wiążą także jony cynku (HEIZMANN i COX 1998). Konformacja tych białek po związaniu jonów wapnia jest inna niż po związaniu obu kationów tj. jonów wapnia i cynku. Wskazuje to, iż miejsca wiązania tych kationów w białkach S100 są różne. Również związanie jonów cynku zwiększa powinowactwo względem jonów wapnia w cząsteczce białka S100. Wyka-

po związaniu Ca^{2+} i Zn^{2+} aktywuje twiczyne - białko występujące u bezkręgowców i związane z miozyną (HEIERHORST i współaut. 1997). Cechą białek S100 jest też komórkowo specyficzna ekspresja, co oznacza, że występują one w określonych typach komórek.

Sugeruje się, że białka wiążące wapń z rodziny S100 pełnią wiele różnych funkcji w komórce oraz mogą uczestniczyć w procesach związanych z komunikacją międzykomórkową (FANO i współaut. 1995, ZIMMER i współaut. 1995; DONATO 1999). Białka S100 wpływają między innymi na aktywność wielu enzymów, procesy endocytozy i egzocytozy, transkrypcję genów, fosforylację białkowych substratów niektórych kinaz oraz na reorganizację struktur tworzących cytoszkielec. Białka S100 mogą bezpośrednio oddziaływać z białkami tworzącymi cytoszkielec, bądź pośrednio, poprzez wiązanie się z innymi białkami oddziałującymi z cytoszkieletem. Uzyskane dotychczas wyniki wskazują, że białka S100 wpływają na dynamikę wszystkich trzech głównych struktur tworzących cytoszkielec, tj. mikrotubul, filamentów pośrednich i mikrofilamentów. Zagadnieniu dotyczącemu roli białek S100 w tworzeniu i funkcjonowaniu cytoszkieletu poświęcona jest pozostała część niniejszego artykułu.

ODDZIAŁYWANIA BIAŁEK S100 Z BIAŁKAMI TWORZĄCYMI STRUKTURĘ CYTOSZKIELETU

BIAŁKA S100 A TWORZENIE MIKROTUBUL

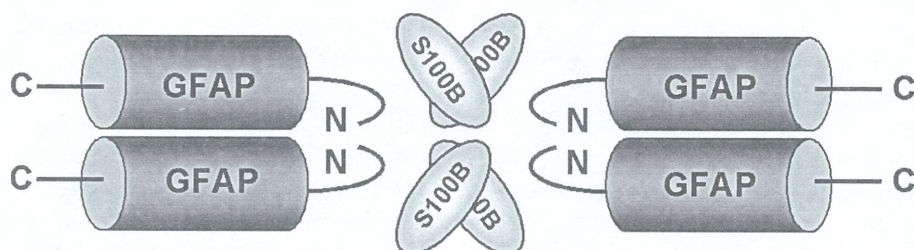
Wykazano, że białka S100A1 i S100B, w obecności mikromolowych stężeń Ca^{2+} , hamują polimeryzację tubuliny, a w przypadku już istniejących mikrotubul powodują ich szybką depolimeryzację (ENDO i HIDAOKA 1983). Stosując metodę immunocytochemiczną wykazano, że białko S100B występuje w mikrotubulach wrzeciona mitotycznego w czasie mitozy oraz w mi-

krotubulach cytoplazmatycznych. Uzyskane wyniki sugerują również, że w sposób zależny od stężenia jonów wapnia białko S100B może brać udział w regulacji aktywności ATPazy zależnej od białek MAP (ang. microtubule associated proteins). Może to zachodzić wtedy, gdy mikrotubule znajdują się w bliskim sąsiedztwie błony plazmatycznej, lub też w pobliżu błon wewnętrznych, tj. w miejscach, gdzie stężenie jonów wapnia jest wyższe niż w cytoplazmie. Występowanie S100B w pobliżu ośrodków nu-

kleacji mikrotubul wskazuje na bezpośredni udział tego białka w powstawaniu takich struktur. Wykazano, że w warunkach *in vitro* S100A1 i S100B hamują nie tylko nukleację, ale również wydłużanie mikrotubul, chociaż nie wykazano współwystępowania S100A1 z zarodkami nukleacji tych struktur. Najnowsze wyniki wskazują, że zahamowanie syntezy S100A1 w komórkach PC12 prowadzi do wzrostu poziomu wolnej tubuliny i liczby neurytów oraz spadku proliferacji po podaniu tym komórkom NGF (czynnika wzrostu nerwów). Wzrost poziomu tubuliny jest wynikiem zmniejszonej polimeryzacji tego białka i potwierdza, że S100A1 hamuje proces tworzenia mikrotubul (ZIMMER i współaut. 1998). Nowsze wyniki wskazują, że z mikrotubulami związane są też białka S100A8 i S100A9, ale ich rola w tworzeniu mikrotubul pozostaje nieznana.

WPLYW BIAŁEK S100 NA FILAMENTY POŚREDNIE

Wiązanie S100A1 i S100B z białkami tworzącymi filamente pośrednie, takimi jak desmina i białko GFAP (ang. glial fibrillary acidic protein) hamuje tworzenie i wydłużanie filamentów oraz stymuluje ich rozpad (Ryc. 2) w



Ryc. 2. Wpływ białka S100B na depolimeryzację filamentów utworzonych z GFAP.

obecności mikromolowych stężeń jonów wapnia, podobnie jak ma to miejsce w przypadku mikrotubul (BIANCHI i współaut. 1993). Wykazano, że astrocyty pochodzące z mózgu mutanty myszy, u którego zahamowano ekspresję S100B, wykazują zwiększoną ilość filamentów utworzonych z GFAP, co potwierdza wpływ S100B na rozpad filamentów pośrednich w tych komórkach. Hamujący wpływ S100A1 i S100B na tworzenie filamentów utworzonych z desminy lub z GFAP może być zniesiony w wyniku wiązania się S100A1 lub S100B z aneksyną VI (aneksyna VI jest jednym z 13 białek wiążących jony wapnia i fosfolipidy i uczestniczących między innymi w oddziaływaniu cytoszkieletu z błoną komórkową). Wykazano, że białka S100A1 i S100B wiążą się z końcami aminowymi cząsteczek desminy lub GFAP w warunkach *in vitro* i współwystępują z filamentami desminowymi w komórce. Te wyniki sugerują, że

S100A1 i filamente desminowe pozostają w bliskim sąsiedztwie, i że S100A1 może mieć wpływ na tworzenie tych filamentów poprzez oddziaływanie z monomerami desminy. Wykazano, że białko S100B współwystępuje z filamentami pośrednimi w komórkach Schwanna, astrocytach, mioblastach i miotubach (RAMBOTTI i współaut. 1990, SORCI i współaut. 1998, 1999). Reasumując, białka S100A1 i S100B mogą pełnić ważną rolę w zachowaniu właściwej ilości i orientacji filamentów pośrednich. Białka S100 mogą też uczestniczyć w reorganizacji tych filamentów podczas mitozy, pełnić funkcję w ruchliwości komórek i zmianie ich kształtu oraz w cyklu skurczowo-rozkurczowym.

W warunkach, w których zahamowane zostaje tworzenie filamentów pośrednich, np. pod wpływem białka S100A1 lub S100B, właściwy ich poziom może być utrzymywany dzięki białku S100A10, które w kompleksie z aneksyną II wiąże się z GFAP i wpływa na formowanie filamentów pośrednich (BIANCHI i współaut. 1994). Przeciwnie efekty S100A1 i S100B oraz S100A10 mogą być wynikiem wiązania wyżej wymienionych białek S100 z różnymi domenami w GFAP. Jak dotąd, nie wyjaśniono, czy S100A10 w kompleksie z aneksyną II wiąże się

z GFAP w warunkach *in vivo*. S100A10 zidentyfikowano też w otoczce keratynowej komórek hodowanych *in vitro* (ROBINSON i współaut. 1997). Jednak w tych komórkach S100A10 nie występuje w kompleksie z aneksyną II, co sugeruje, że w otoczce keratynowej białko S100A10 może oddziaływać z białkami efektorowymi innymi niż aneksyna II.

Innym składnikiem otoczki keratynowej jest kompleks białka S100A11 z aneksyną I. Sugeruje się, że kompleks ten może oddziaływać w sposób zależny od stężenia jonów wapnia z błoną keratynocytów i powodować tworzenie multimerów białka S100A11 w warunkach *in vivo*. Przemawia za tym fakt, że otrzymano multimery S100A11 z otoczki keratynowej komórek hodowanych *in vitro*. Ponadto stwierdzono, że S100A11 poprzez tworzenie kompleksu z aneksyną I przyłącza się do endosomów. Nie potwierdzono jednak, czy w warunkach *in vivo*

przyłączanie się S100A11 do błony plazmatycznej i do endosomów ma wpływ na struktury tworzące cytoszkielet oraz czy obserwowane w warunkach *in vitro* sieciowanie S100A11 z aneksyną I pod wpływem transglutaminazy zachodzi w otoczkce keratynowej. A zatem, rola S100A11 w tworzeniu filamentów keratynowych nie jest w pełni wyjaśniona, chociaż sugeruje się, że wiązanie się kompleksu S100A11 z aneksyną i z endosomami może mieć znaczenie w łączeniu się błon podczas transportu pęcherzykowego.

Białka z rodziny S100: profilagryna, trychohialina i repetina, występują w keratynocytach i sugeruje się, że mogą one regulować tworzenie filamentów keratynowych w komórkach nabłonkowych w trakcie ich różnicowania (LEE i współaut. 1993, MARKOVA i współaut. 1993). Ponieważ w komórkach nabłonkowych występuje też wiele innych białek z rodziny S100, wydaje się być interesujące zbadanie ich wpływu na regulację filamentów keratynowych w tych komórkach.

Białka z rodziny S100, takie jak S100A8, S100A9 i S100A12, ulegają przemieszczaniu do błony komórkowej i filamentów pośrednich w monocytach i granulocytach (KERKHOFF i współaut. 1998). S100A8 i S100A9 ulegają też przemieszczaniu do filamentów keratynowych w komórkach nabłonkowych. W obydwu przypadkach taka translokacja białek S100 zachodzi na skutek wzrostu stężenia jonów wapnia, a w przypadku S100A9 i S100A12 proces ten jest regulowany poprzez fosforylację. Translokacja S100A8 i S100A9 do błony plazmatycznej i cytoszkieletu w granulocytach i monocytach może mieć znaczenie w ruchliwości tych komórek, chemotaksji, fagocytozie, egzocytozie i tworzeniu wolnych rodników. Choć sugeruje się, że S100A8 i S100A9 mogą oddziaływać w sposób zależny od stężenia jonów wapnia z filamentami pośrednimi i z błoną plazmatyczną, nie wiadomo, czy białka te wpływają na dynamikę i oddziaływanie tych filamentów z błoną plazmatyczną w warunkach *in vivo*.

WIĄZANIE BIAŁEK S100 Z MIKROFILAMENTAMI

Wykazano, że białko S100A10 w kompleksie z aneksyną II wiąże się z F-aktyną i wpływa na tworzenie wiązek filamentów aktynowych (IKEBUCHI i WAISMAN 1990). Sugeruje się, że kompleks S100A10-aneksyna II (znany też jako lipokortyna) może pośredniczyć w przyłączaniu F-aktyny do błony plazmatycznej oraz wpływać na proces egzocytozy. Z białkami wiążącymi aktynę oddziałuje też białko S100A1 i S100B. I tak np. wykazano, że wiązanie S100A1 i S100B

z kaldesmonem i kalponiną znosi hamujący wpływ tych białek na aktywność ATPazy aktomiozynowej w warunkach *in vitro* (FUJII i współaut. 1994, POLYAKOW i współaut. 1998). S100A1 i S100B wiążą się z fragmentem kaldesmonu, z którym wiążą się również inne białka wiążące wapń, np. kalmodulina. Fragment ten posiada sekwencję TRTK-12, występującą też w białku CapZ, GFAP, desminie, wimentynie, białku p53, neuromodulinie czy neurograninie.

Niektóre białka z rodziny S100 wiążą się z tropomiozyną i miozyną. Wykazano, że w warunkach *in vitro*, S100A4 wiąże się z łańcuchem ciężkim miozyny mięśniowej i niemięśniowej oraz tropomiozyną niemięśniową (BARRACLOUGH 1998). Obserwacje w mikroskopie fluorescencyjnym wskazują, że w fibroblastach 3T3 oraz innych komórkach, białko S100A4 współwystępuje z tropomiozyną. A zatem, oddziaływanie białka S100A4 z tropomiozyną może wpływać na aktywność ATPazy aktomiozynowej w warunkach *in vivo*. Ostatnio wykazano, że S100A4 poprzez wiązanie się z łańcuchem ciężkim miozyny obniża stopień ufosforylowania miozyny przez kinazę białkową C (KRIAJEVSKA i współaut. 1998). Stwierdzono też oddziaływanie i współwystępowanie białka S100A4 z F-aktyną, co może potwierdzać udział białka S100A4 w regulacji dynamiki mikrofilamentów. W warunkach *in vitro* i w obecności jonów wapnia z tropomiozyną, kaldesmonem i kalponiną wiąże się białko S100A6 (kalcyklina) (WILLS i współaut. 1994, FILIPEK i współaut. 1996, GOLITSINA i współaut. 1996). Brak jest jednak danych literaturowych dotyczących fizjologicznego znaczenia kompleksów S100A6 z tymi białkami.

Z tropomiozyną wiąże się białko S100A2 (GIMONA i współaut. 1997). Wykazano, że białko to ulega translokacji w trakcie różnicowania się komórek nabłonkowych hodowanych *in vitro*. Stwierdzono też, że współwystępowanie S100A2 z tropomiozyną w tych komórkach jest przejściowe i zależne od stężenia jonów wapnia. A zatem, można sugerować, że S100A2 poprzez oddziaływanie z tropomiozyną wpływa na organizację filamentów aktynowych.

Struktury mikrofilamentów mogą też być regulowane przez białko S100A1 i S100B. I tak np. w komórkach glejaka C6, w których zahamowano ekspresję S100B, zaobserwowano bardziej zorganizowaną sieć mikrofilamentów, niż w komórkach kontrolnych, co wskazuje, że S100B wywiera hamujący wpływ na powstawanie mikrofilamentów. Brak jest jednak dowodów dotyczących wiązania się białka S100B z G- i F-aktyną. Wykazano też, że S100A1 i S100B wiążą się z podjednostką białka CapZ (pełniącego ważną rolę w nukleacji mikrofila-

mentow) (IVANENKOV i współaut. 1995, 1996). Brak jest jednak wyników dotyczących współwystępowania białek S100A1 i S100B z białkiem CapZ i znaczenia powstawanie ewentualnego kompleksu tych białek w warunkach *in vivo*.

Sugeruje się, że F-aktyna wiąże też białko S100A1 oraz że S100A1 ulega translokacji do

włókien mięśniowych na skutek wzrostu stężenia jonów wapnia w komórkach mięśni gładkich hodowanych *in vitro*. Jednak w innych modelach doświadczalnych oraz w warunkach *in vivo* nie potwierdzono translokacji białka S100A1 do włókien mięśniowych.

PODSUMOWANIE

Rodzinę S100 stanowią niskocząsteczkowe białka wiążące jony wapnia i posiadające dwa motywy „EF-hand”. Białka S100 pełnią wiele różnych funkcji w komórkach oraz mogą odgrywać rolę w komunikacji międzykomórkowej. Jednym z ważnych procesów regulowanych przez białka S100 jest reorganizacja i regulacja dynamiki cytoszkieletu w komórkach prawidłowych oraz w takich, w których procesy życiowe są zaburzone (HEIZMANN 1996; SCHAFER i HEIZMANN 1996). W niniejszym artykule przedsta-

wiono wpływ białek S100 na regulację struktur tworzących cytoszkielek komórkowy, to jest mikrotubul, filamentów pośrednich i mikrofilamentów. W warunkach *in vitro* białka S100 mogą bezpośrednio wiązać się z białkami cytoszkieletu, bądź pośrednio poprzez inne ligandy białkowe. Niewiele jest jednak danych literaturowych dotyczących wpływu białek S100 na struktury tworzące cytoszkielek w warunkach *in vivo*.

CYTOSKELETON AND THE S100 FAMILY OF CALCIUM BINDING PROTEINS

Summary

The family of S100 consists of twenty low molecular weight calcium binding proteins with two *EF-hand* motifs. Many data indicate that S100 proteins might perform various functions within the cell and also in cell-cell communication. The reorganization and functioning of the cytoskeleton components are regulated by S100 proteins. These proteins might bind directly to the cytoskeleton

structure or affect the dynamics of these structures *via* interactions with other proteins. Data obtained from *in vitro* studies suggest that S100 proteins might regulate all three major cytoskeletal structures: microtubules, intermediate filaments and microfilaments. However, there is still little information regarding the role of S100 proteins *in vivo*, either under normal or pathological conditions.

LITERATURA

- BARRACLOUGH R., 1998. *Calcium binding protein S100A4 in health and disease*. Biochim. Biophys. Acta 1448, 190-199.
- BIANCHI R., GIAMBANCO I., DONATO R., 1993. *S100 protein, but not calmodulin, binds to the Glial Fibrillary Acidic Protein and inhibits its polymerization in a calcium dependent manner*. J. Biol. Chem. 268, 12669-12674.
- BIANCHI R., GARBUGLIA M., VERZINI M., GIAMBANCO I., DONATO R., 1994. *Calpactin I binds to the glial fibrillary acidic protein (GFAP) and cosediments with glial filaments in a Ca²⁺-dependent manner. Implication for concerted regulatory effects of calpactin I and S100 protein on glial filaments*. Biochim. Biophys. Acta, 1223, 361-367.
- DONATO R., 1999. *Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type*. Biochim. Biophys. Acta 1450, 191-231.
- ENDO T., HIDAHA H., 1983. *Effect of S100 protein on microtubule assembly- disassembly*. FEBS Lett. 161, 235-238
- FANO G., BIOCCHA S., FULLE S., MARIFFIO M. A., BELLA S., CALISSANO P., 1995. *The S100: A protein family in search of function*. Progress in Neurobiology 46, 71-82.
- FILIPEK A., ZASADA A., WOJDA U., MAKUCH R., DĄBROWSKA R., 1996. *Characterization of chicken gizzard calyculin and examination of its interaction with caldesmon*. Comp. Biochem. Physiol. 113B, 745-752.
- FUJII T., OOMATSUZAWA A., KUZUMAKI N., KONDO Y., 1994. *Calcium-dependent regulation of smooth muscle calponin by S100*. J. Biochem. 116, 121-127.
- GIMONA M., LANDO Z., DOLGINOV Y., VANDEKERCKHOVE J., KABAYASHI R., SOBIESZEK A., HELFMAN D. M., 1997. *Ca²⁺-dependent interaction of S100A2 with muscle and nonmuscle tropomyosins*. J. Cell Sci. 110, 611-621.
- GOLITSINA N. L., KORDOWSKA J., WANG C.-L. A., LEHRER S. S., 1996. *Ca²⁺-dependent binding of calyculin to muscle tropomyosin*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 220, 360-365.
- HEIERHORST J., MANN R. J., KEMP B. E., 1997. *Interaction of the recombinant S100A1 protein with twichin kinase, and comparison with other Ca²⁺-binding proteins*. Eur. J. Biochem. 249, 127-133.
- HEIZMANN C. W., 1996. *Multistep calcium signalling in health and disease*. Mol. Cells 6, 629-636.
- HEIZMANN C. W., COX J. A., 1998. *New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca²⁺-, Zn²⁺- and Cu²⁺-binding protein family*. BioMetals 11, 383-397.
- IKEBUCHI N. W., WAISMAN D. M., 1990. *Calcium dependent regulation of actin-filament bundling by lipocortins-85*. J. Biol. Chem. 265, 3393-3400.
- IVANENKOV V. V., JAMIESON G. A. Jr., GRUENSTEIN E., DIMLICH R. V. W., 1995. *Characterization of S100b binding epitopes: identification of a novel target, the actin capping protein, CapZ*. J. Biol. Chem., 270, 14651-14658.

- IVANENKOV V. V., DIMLICH R. V. W., JAMIESON Jr. G. A., 1996. Interaction of S100a0 protein with the actin capping protein CapZ: characterization of a putative S100A0 binding site in a CapZ α -subunit. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221, 45–50.
- KERKHOFF C., KLEMPF M., SORG C., 1998. Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9). *Biochim. Biophys. Acta* 1448, 200–211.
- KRIAJEVSKA M., TABARYKINA S., BRONSTEIN I., MAINTLAND N., LOMONOSOV M., HANSEN K., GEORGIEV G., LUKANIDIN E., 1998. Metastasis-associated Mts1 (S100A4) protein modulates protein kinase C phosphorylation of the heavy chain of nonmuscle myosin. *J. Biol. Chem.*, 273, 9858–9856
- LEE S. C., KIM I.-G., MAREKOV L. N., O'KEEFE E. J., PERRY D. A. D., STEINER P. M., 1993. The structure of human trichohyalin. *J. Biol. Chem.* 268, 12164–12176.
- MARKOVA N. G., MAREKOV L. N., CHIPEV C. C., GAN S.-Q., IDLER W. W., STEINERT P. M., 1993. Profilaggrin is a major epidermal calcium binding protein. *Mol. Cell. Biology* 13, 613–625.
- POLYAKOV A. A., HUBER P. A. J., MARSTON S. B., GUSEV N. B., 1998. Interaction of S100 protein with smooth muscle caldesmon. *FEBS Lett.* 422, 235–239.
- RAMBOTTI M. G., SPRECA A., LEONCINI P., ESTENOZ M., COSTANTINO-CECCARINI E., GIAMBANCO I., DONATO R., 1990. Detection of S100b protein in triton-cytoskeletons: an immunocytochemical study on cultured Schwann cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 38, 1583–1589.
- ROBINSON N. A., LAPIC S., WELTER J. F., ECKERT L. R., 1997. S100A11, S100A10, annexin I, desmosomal proteins, small prolin- rich proteins, plasminogen activator inhibitor-2, and involucrin are components of the cornified envelope of cultured human epidermal keratinocytes. *J. Biol. Chem.*, 272, 12035–12046
- SCHAFFER B. W., HEIZMANN C. W., 1996. The S100 family of EF-hand calcium binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem. Sci.* 21, 134–139.
- SORCI G., AGNELETTI A. L., BIANCHI R., DONATO R., 1998. Association of S100B with intermediate filaments and microtubules in glial cells. *Biochem. Biophys. Acta* 1448, 277–298
- SCHAFFER B. W., WICKI R., ENGELKAMP D., MATTEI M.-G., HEIZMANN C. W., 1995. Isolation of YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: Rationale for a new nomenclature of the S100 calcium binding proteins family. *Genomics* 25, 638–643.
- SORCI G., BIANCHI R., GIAMBANCO I., RAMBOTTI M. G., DONATO R., 1999. Replicating myoblasts and fused myotubes express the calcium modulated proteins S100A1 and S100B. *Cell Calcium* 25, 93–106.
- WILLS F. L., MCCUBBIN W. D., KAY C. M., 1994. Smooth muscle calponin-caltropin interaction: effect of biological activity and stability of calponin. *Biochemistry* 33, 5562–5569.
- ZIMMER D. B., CORNWALL E. H., LANDER A., SONG W., 1995. The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Research Bulletin* 37, 417–421.
- ZIMMER D. B., CORNWALL E. H., REYNOLDS P. D., DONALD C. M., 1998. S100A1 regulates neurite organization, tubulin levels, and proliferation in PC12 cells. *J. Biol. Chem.* 273, 4705–4711.