

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület tájékoztatója
Quarterly Bulletin of the Hungarian Biochemical Society

Szerkesztőbizottság:
BENYHE SÁNDOR, ERDŐDI FERENC, GERGELY PÁL,
HUDECZ FERENC, NYESTE LÁSZLÓ, NYITRAY LÁSZLÓ, SARKADI BALÁZS,
SÜMEGI BALÁZS, VÁRADI ANDRÁS

Felelős szerkesztő:
SZÉKÁCS ANDRÁS

XXXII. ÉVF. 2. SZÁM

2008. JÚNIUS

A tartalomról:

- ◇ A protein foszfatáz 1, egy sokoldalú ősi enzim – *Kókai Endre, Bagossi Péter és Dombrádi Viktor*
- ◇ Tizenöt éves a molekulárisbiológus-képzés Debrecenben – *Dombrádi Viktor*
- ◇ A sejtelmes sejt csodái – *Székács András és Drescher Béla*
- ◇ Kronobiológia: a biológiai ritmusok tudománya (könyvismertetés, V. Csernus, B. Mess [Eds.]: *Rhythmic Biological Processes*, Csernus Valér, Mess Béla [szerk.]: *Biológiai órák – Ritmikus biológiai folyamatok az élővilágban*) – *Csernus Valér*

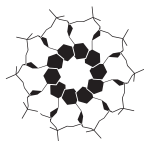
Címlapkép:

A protein foszfatáz 1 katalitikus alegységének szerkezete. Balra: A PP1 α és a mikro-cisztiin-LR (lila) inhibitorokomplex szerkezete (PDB kód: 1FJM alapján). Jobbra: A PP1 δ és egy regulátor protein, a MYPT1 N-terminális részének (33-39 aminosavak, világoskék molekuláris részlet) szerkezete (PDB kód: 1S70 alapján). A katalitikus zseb helyét fekete nyíl jelzi. A PP1c azonos orientációban látszik a Sybyl program segítségével készült ábra bal és jobb oldalán. Az esszenciális fémionok zöld, az α -hélixek vörös, a β -redők sötétkék, míg a hurokrégiók sárga színűek a modellekben (ld. a vonatkozó közleményt a 22-33. oldalakon).



Contents:

- ◇ Protein phosphatase 1, a versatile ancient enzyme – *Endre Kókai, Péter Bagossi and Viktor Dombrádi*
- ◇ Miracles of the miraculous cells – *András Székács and Béla Drescher*
- ◇ Fifteen years of molecular biologist training in Debrecen – *Viktor Dombrádi*
- ◇ Chronobiology: the science of biological rhythms (book review) – *Valér Csernus*



MAGYAR
BIOKÉMIAI
EGYESÜLET

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 4012 Debrecen, Pf. 6
e-mail: biokemia@nki.hu <http://www.mbkegy.hu/htmls/biokemf.html>
Felelős kiadó: Dr. Fésüs László

Az engedély száma: III/SZI/397/1977 HU ISSN 0133-8455
Készíti és terjeszti a **dART studio** (1137 Budapest, Újpesti rakpart 6. Tel.: 349-3426)

Ára • a Magyar Biokémiai Egyesület tagjai részére: tagdíj ellenében,
• nem egyesületi tagoknak: 850 Ft + postaköltség



A protein foszfatáz 1, egy sokoldalú ősi enzim

Protein phosphatase 1, a versatile ancient enzyme

Kókai Endre¹, Bagossi Péter²,
Dombrádi Viktor¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi
Centrum

¹ Orvosi Vegytani Intézet,

² Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

Kókai, E.¹, Bagossi, P.², Dombrádi, V.¹

University of Debrecen, Medical and Health
Science Centre

¹ Department of Medical Chemistry,

² Department of Molecular Biology and
Biochemistry

H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Hungary

Összefoglalás

A protein foszfatáz 1 (PP1) a szerin-/treoninspecifikus foszoprotein foszfatáz enzimcsalád egyik legősibb képviselője. Katalitikus alegységének elsődleges szerkezete nagymértékben konzerválódott az evolúció során. Biokémiai vizsgálatok, genetikai kutatások, PP1-antiszensz oligonukleotid mikroinjekciója és RNS-csendesítési technikák egyaránt igazolták az enzim biológiai jelentőségét. A PP1 katalitikus alegységre jellemző, hogy számos regulátor fehérjével alkot holoenzimet. A változatos szerkezetű és funkciójú fehérjékkel kialakított kölcsönhatások révén a PP1 olyan folyamatokban játszik kulcsszerepet, mint a sejtciklus, az anyagcsere, a transzkripció, a transláció, a sejtmotilitás, idegi folyamatok és a szaporodás szabályozása. A PP1 funkcióinak megértéséhez nélkülözhetetlen a szubsztrátfehérjék pontos azonosítása. A jelenleg ismert 45 PP1 szubsztrátot döntően *in vitro* biokémiai módszerekkel mutatták ki, számuk azonban csak töredéke a több ezer szerin/treonin-oldalláncon foszforilálható fehérjének. Ezért várható, hogy a modern proteomikai kutatások eredményeként a szubsztrátok listája jelentősen bővülni fog.

Summary

Protein phosphatase 1 (PP1) is one of the most ancient representatives of the Ser/Thr specific phosphoprotein phosphatase family. The primary structure of its catalytic subunit has been extremely well conserved during evolution. The biological significance of the enzyme was demonstrated by biochemical and genetic methods, as well as by the microinjection of antisense oligonucleotids or the RNA interference based silencing of gene expression. The catalytic subunit forms holoenzymes with a variety of different regulatory proteins. These multifaceted protein-protein interactions enable PP1 to control a large array of physiological processes including cell cycle, metabolism, transcription, translation, cell motility, neuronal activity and reproduction. Up till now only 45 PP1 substrates have been identified, mainly by *in vitro* biochemical methods. This number is a mere fraction of thousands of proteins that can be phosphorylated at Ser or Thr residues. The expansion of the list of the substrates by the application of modern proteomic approaches can be expected in the near future.

Fehérjefoszforiláció és -defoszforiláció

A fehérjék foszforilációja az evolúció korai szakaszában kialakult kovalens módosítás. A negatív töltésű foszfátcsoport hozzákapcsolódása a szerin, treonin, illetve tirozin aminosav-oldallánckhoz megváltoztatja a töltéseloszlást, aminek következtében a fehérje szerkezete is megváltozik. A foszfátcsoport stabilizálhatja a fehérje szerkezetét, növelheti tápértékét, szabályozó szerepet tölthet be, de előfordul az is, hogy a módosítás fiziológias sze-

repe nem ismert. Az utóbbi években számos példát találtak a foszforiláció prokariótákban betöltött szerepére [1,2]. A folyamat evolúciós sikerességét mutatja, hogy az eukarióta proteom közel egyharmada foszforilálható fehérjékből tevődik össze [3], és a foszforilációért felelős protein kinázok minden eukarióta élőlényben megtalálhatók. A genomprogramok segítségével mind ez idáig közel 400 protein kinázt azonosítottak, és megállapították, hogy szerkezetük egyetlen ősi enzimre vezethető vissza [4].

Specifikus szubsztrátjaik jól azonosíthatók a konszenzus foszforilációs szekvenciák alapján [<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetPhosK>], ezért funkciójukról széles körű ismeretekkel rendelkezünk.

A foszforiláció mint regulációs lehetőség azonban csak akkor válhatott hatékonnyá, amikor lehetővé vált reverzibilitása, azaz lejátszódhatott a fehérjék defoszforilációja. A protein kinázok mellett tehát szükség volt a foszfátcsoportot hidrolízissel eltávolítani képes enzimre, a protein foszfatázokra is. A fehérjék foszforiláltsági állapotát a protein kináz és protein foszfatáz enzimek egymással ellentétes működése együttesen határozza meg, a két komponens egyenértékűen fontos eleme a szabályozó rendszereknek [5]. Az eukarióta genomokban sokkal kisebb számban előforduló (~150) protein foszfatázok pontos biológiai szerepéről jóval kevesebbet tudunk. Ennek oka az, hogy a protein foszfatázok a protein kinázokkal ellentétben sokfélék, valószínűleg konvergens módon alakultak ki [6]. Az enzimes család képviselőit szerkezetük alapján öt, egymástól jelentősen eltérő csoportba sorolhatjuk [6–8]. A szerin- és/vagy treoninspecifikus protein foszfatázok két fémiont tartalmaznak az aktív centrumban, és ezek segítségével hidrolizálják a foszfoészter kötést. Szerkezetük alapján az ún. foszfoprotein foszfatáz (PPP), fémionfüggő protein foszfatáz (PPM), illetve az RNS polimeráz II C-ter-

minális doménjére specifikus protein foszfatáz (FCP) csoportba sorolhatjuk őket. A fehérjék tirozinoldallancát a protein tirozin foszfatáz (PTP) enzimes család tagjai defoszforilálják, amelyek egy aktív centrumban lévő ciszteinoldallancot használnak a szubsztrát foszfátjának lehasítására, cisztein-foszfat közti termék képződése közben. Azonos reakciómechanizmus szerint működnek az ún. kettős vagy széles specifitású protein foszfatázok (DSP), amelyek egyaránt képesek defoszforilálni a fehérjék szerin-, treonin- és tirozinoldallancait. A protein foszfatázok tanulmányozása során további problémát jelent az, hogy a foszfatáz katalitikus alegységek számos szubsztrátspecifitást módosító regulátor fehérjével alkothatnak holoenzimet, ami megnehezíti szubsztrátjaik azonosítását.

A foszfoprotein foszfatáz (PPP) enzimes család

A szerin-/treoninspecifikus protein foszfatázok közé tartozó PPP enzimes család tagjai megtalálhatók az ősi archeabaktériumokban is [2], de itt nem töltnek be alapvető funkciót. Eukarióta élőlényekben a PPP-család számos tagja előfordulhat, azonban a nyers szövetkivonatokban mérhető protein foszfatáz enzimaktivitásért döntően három PPP enzim felelős, a protein foszfatáz 1, 2A és 2B (PP1, PP2A, PP2B) [9,10]. A PP1 és a PP2A alapvető feladatokat



Kókai Endre egyetemi tanársegéd, a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Orvosi Vegytani Intézetében. Molekuláris biológusként végzett 1999-ben a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetemen. PhD-fokozatát az Orvosi Vegytani Intézetben szerezte meg 2006-ban. Erasmus- és FEBS-ösztöndíjasként kilenc hónapot dolgozott az Oxfordi Egyetem Zoológia Intézetében. 2008-tól Bolyai János kutatási ösztöndíjas. Kutatási területe a protein foszfatáz 1 és új típusú protein foszfatázok funkcionális vizsgálata.

Bagossi Péter okleveles vegyészként végzett a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetemen 1989-ben. PhD-fokozatot a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett 1996-ban a Tózsér József vezette retrovirális kutatócsoportban, melynek azóta is tagja. Elsődleges kutatási területe a retrovirális proteázok szerkezet-funkció összefüggéseinek vizsgálata, de fehérjeszerkezeti, molekuláris modellezési tapasztalatait egyéb területeken is felhasználja, pl. a protein foszfatázok, sejt felszíni receptorok vagy amilázok tanulmányozásánál. Szerkezeti biológiai és bioinformatikai programokat, valamint molekuláris mechanikai modellekhez paraméterkészleteket fejleszt. Jelenleg egyetemi adjunktus, a Szerkezeti Biológiai és Bioinformatikai Csoport vezetője.



Dombrádi Viktor a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Orvosi Vegytani Intézetének egyetemi tanára. 1976-ban vegyészdiplomát kapott a Kossuth Lajos Tudományegyetemen. 1983-ban szerezte meg a kandidátusi címet; 1994-től a biológiai tudományok doktora. Hosszabb tanulmányutat tett az Egyesült Államokban (Miami, Florida) és az Egyesült Királyságban (Oxford és Dundee). Kutatómunkája a fehérjefoszforiláció és -defoszforiláció segítségével megvalósuló regulációban alapvetően fontos protein foszfatázok biokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatára irányul.

lát el az eukarióta sejtek életműködésében: az enzimek aktivitásának gátlása vagy az őket kódoló gének inaktiválása egyaránt az élőlény pusztulásához vezet. A PP2B, vagy más néven kalcineurin gátlása nem vezet letalitáshoz, azonban mégis fontos szabályozó szereppel rendelkezik. A szervátültetések-nél alkalmazott immunszuppresszorok (a ciklosporin A és az FK506) a PP2B aktivitásának gátlása révén fejtik ki hatásukat. A három fent említett „klasszikus” foszfatáz aktivitását foszforilált fehérjeszubsztrátok és specifikus gátlószer alkalmazásával lehet külön-külön meghatározni [11].

A család többi tagjának aktivitása nehezen detektálható a hagyományos biokémiai módszerekkel. Kimutatásukat csak a molekuláris klónozás módszere tette lehetővé, ezért ezeket „új típusú” protein foszfatázoknak nevezték el [12]. Az első rekombináns-DNS-technikával azonosított protein foszfatáz a PPX (újabb nevén PP4) [13] volt, ezt követte a PPY és a SIT4 felismerése [14,15]. Később számos hasonló foszfatázt azonosítottak, amelyek szerkezetük alapján átmenetet mutatnak a klasszikus PP1, PP2A és PP2B protein foszfatázok között [12,16]. Mindazokat az új típusú protein foszfatázokat, amelyek rendelkeznek a megfelelő humán homológgal, a humán genomprogram előírásai szerint számozással jelölték, így PP4, PP5, PP6 és PP7 enzimeknek nevezték el. A humán homológgal nem rendelkező enzimek a számok helyett nagybetűs jelölést kaptak. Ecetmuslicában (*Drosophila melanogaster*) két ilyen protein foszfatázt találtak, amelyek a PPY és PPN elnevezést kapták [17,18]. Gombákban három speciális új típusú foszfatázt azonosítottak, ezeket PPG, PPQ és PPZ néven nevezték el [19]. Polimeráz-lánreakcióval Chen és munkatársai [20] több új típusú protein foszfatázt fedeztek fel élesztőben, ecetmuslicában és emberben. A PPP-család további tagjait a genomprogramok adatbázisának elemzése révén tudták azonosítani.

A PP1 katalitikus alegysége (PP1c)

A PP1c alegységet először klasszikus biokémiai módszerekkel tisztították. Megállapították, hogy ellenáll a szerves oldószerek hatásának, széles szubsztrátspecifitással rendelkezik, és aktivitásához nem igényel külső fémiont [21]. A tisztítás során megfigyelték, hogy a C-terminális farkának proteolitikus lehasadása az enzim aktivitásfokozó-

dásához vezet [22]. Számos inhibitora ismert, az eukarióta élőlények sejt plazmájában az inhibitor-1 (I-1) és inhibitor-2 (I-2) hőstabil fehérjék nanomólos (nM) koncentrációban, az exogén véralvadásgátló heparin pedig mikromólos (μM) koncentrációban gátolja. Alacsonyabb rendű mikroorganizmusok is kifejlesztettek nanomólos koncentrációban hatékony foszfatáz gátlószereket, ezek közé tartozik az okadánsav, mikrocisztin-LR és a kalikulin A [23].

A molekuláris klónozás módszerével emlősökben négy PP1c-izofórmát azonosítottak. A PP1 α alakot egymástól függetlenül izolálták Cohen [24], valamint Bai és munkatársai [25]. A PP1 γ 1 és PP1 γ 2 ugyanazon génnek két intronkihasított variánsa, amelyet Sasaki és munkatársai [26] klónoztak, csakúgy, mint a PP1 δ izofórmát. (A nevezéktan szerint az α izoforma után a β következne, azonban az eredetileg PP1 β névvel ellátott cDNS klónról kiderült, hogy műtermék [27].) Ezzel párhuzamosan ecetmuslicából is klónozták a PP1 négy izofórmáját (PP1-87B, PP1-13C, PP1-96A, PP1-9C), amelyeket kromoszomális lokalizációjuk alapján nevezték el [15,28,29]. A PP1-9C az emlős PP1 δ , a többi három izoforma pedig a PP1 α alakkal mutatott nagyfokú homológiát. (A nevezéktanban a *Drosophila* PP1-9C és az emlős PP1 δ jelölésére újra bevezették a PP1 β elnevezést [29].)

A PP1c-izofórmák szerkezetére jellemző, hogy egy erősen konzervált központi doménből, valamint az enzim regulációjában fontos szerepet betöltő, változatos N- és C-terminális részből épülnek fel. A PP1 α C-terminális régiójában található treonin (Thr320) oldallánc foszforilációja az enzim inaktiválódásához vezet, a módosítást a ciklinfüggő protein kináz (Cdc2) [30-32], a Nek2 kináz [33] és a KPI-2 kináz [34] végezheti. Ionizáló sugárzás hatására a PP1c képes defoszforilálni önmagát, ezáltal saját aktivitását növelni; a folyamat ATM-kinázfüggő útvonalon keresztül valósul meg, és a Cdc2 kináz csökkent aktivitásának a következménye [35,36].

A PP1c háromdimenziós (3D) szerkezetét elsőként Goldberg és munkatársai [37] egy proteinfoszfatáz-inhibitor, a mikrocisztin jelenlétében határozták meg. Megállapították, hogy az enzim aktív centrumában két fémion található, amelyeket konzervált aminosav-oldalláncok koordinálnak. A fehérje 3D szerkezetének felületén azonosítottak egy hidrofób és egy C-terminális árkot; ezeken keresztül kötődik a mikrocisztin a PP1c alegységhez (1. ábra). Az in-

hibitor harmadik, vízmolekulákon keresztül kialakuló kapcsolódási pontja a fémionkötő hely, illetve a C-terminális árokban kialakuló kovalens diszulfidkötés. Egloff és munkatársai [38] a foszfátanalóg volframátionnal együtt kristályosított PP1c γ 1 szerkezeté alapján Mn²⁺- és Fe²⁺-ionokat találtak a katalitikus centrumban. Feltételezésük szerint a foszfátcsoport hidrolízisét a szubsztrátfehérjék Ser vagy Thr oldalláncáról a fémionok által aktivált vízmolekula vagy hidroxidion valósítja meg egy lépésben. Szerkezetei analógiák alapján Barford és munkatársai [39] a Mn²⁺ helyett a Zn²⁺ jelenlétét tartják valószínűbbnek a Fe²⁺ mellett. Az újabb PP1c-kristályszerkezeteket természetes foszfátázinhibitorok, okadánsav [40] vagy kalikulin A [41] jelenlétében határozták meg. Azt találták, hogy mindkét gátlószer kötődik a katalitikus zseb közelében elhelyezkedő hidrofób árokhoz. Ezen kívül az okadánsav a PP1c aktív centrumának bázisos oldalláncaival, a kalikulin A pedig a savas árokkal lép kölcsönhatásba. A szerkezetvizsgálatok eredményei igazolták a katalitikus alegység 3D felületén található hidrofób árok központi szerepét a természetes gátlószer PP1c alegységhez való kötődésében (1. ábra), továbbá azt is megmutatták, hogy a különböző gátlószer specifikus kölcsönhatások révén egymástól eltérő mechanizmussal fejtik ki hatásukat.

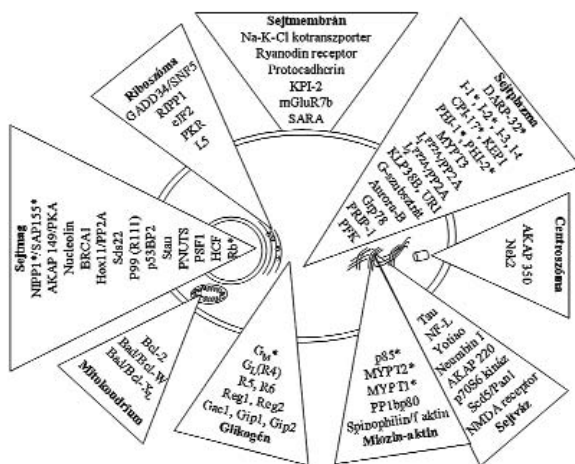
1. ábra (lásd a címlapon) *A protein foszfatáz 1 katalitikus alegységének szerkezete.* Balra: A PP1 α és a mikrocisztin-LR (liila) inhibitorokkomplex szerkezete (PDB kód: 1FJM alapján) [37]. Jobbra: A PP1c δ és egy regulátor protein, a MYPT1 N-terminális részének (33-39 aminosavak, világoskék molekularészlet) szerkezete (PDB kód: 1S70 alapján) [43]. A katalitikus zseb helyét fekete nyíl jelzi. A PP1c azonos orientációban látszik a Sybyl program segítségével készült ábra bal és jobb oldalán. Az esszenciális fémionok zöld, az α -hélixek vörös, a β -redők sötétkék, míg a hurokrégiók sárga színűek a modellekben.

A PP1c a természetben önállóan nem fordul elő, mindig holoenzim formájában, regulátor alegységekhez kapcsolódva van jelen az élő sejtekben. A legtöbb PP1-regulátor alegység tartalmaz egy konzervált PP1c kötőmotívumot (R/KV/IXF), amely kulcsfontosságú a kölcsönhatás kialakításában. Egloff és munkatársai [42] a glikogénkötő alegység (G_M) egy rövid peptidszakaszát kristályosították együtt a PP1c γ 1-izofórmával, és megállapították, hogy a peptid megkötésében részt vevő oldalláncok (Asp166, Glu287, Leu289) a katalitikus alegység evolúciója során az élesztőtől az emlősökig

konzerválódtak. Terrak és munkatársai [43] a PP1c δ és a MYPT1 fehérje N-terminális (MYPT1₁₋₂₉₉) részét alkalmazták a szerkezeti vizsgálatokhoz (1. ábra). A két kristályszerkezet egymástól függetlenül igazolta, hogy a kölcsönható fehérjék a katalitikus zsebbel ellentétes oldalon elhelyezkedő konzervált hidrofób felülethez kapcsolódnak. Az a tény, hogy sokkal több fehérje tartalmazza a R/KV/IXF motívumot, mint amennyi kötődni tud a PP1c alegységhez, azt jelenti, hogy ez a szekvencia szükséges, de nem elégséges feltétele a kölcsönhatás kialakulásának. A MYPT1-PP1c δ komplex kristályszerkezete szerint a regulátor fehérje PP1c-kötő motívumához képest C-terminálisán elhelyezkedő ankirinisméltódések egy második, kiegészítő kötőfelületet alkotnak. További kutatások igazolták, hogy a kisebb affinitású, másodlagos kötőhelyeknek is fontos szerepük van az enzimaktivitás és a szubsztrátspecifitás szabályozásában [44]. Másodlagos kötőhelynek tekinthető a PP1c felületén található β 12– β 13-régió, ahova a természetes toxinok és inhibitorfehérjék is kapcsolódnak. Az ősi PP1 regulátor alegységek között vannak olyanok, amelyek nem rendelkeznek a „klasszikus” R/KV/IXF motívummal. Az inhibitor-2 (I-2) fehérje például, a PP1c katalitikus zseb mellett található F-X-X-R/K-X-R/K konzervált szekvenciához [45], az Sds22 fehérje pedig a katalitikus alegység α 4– α 5– α 6-hélixek által alkotott felületéhez kötődik [46].

A PP1 regulátor alegységei

Klasszikus biokémiai tisztítási módszerekkel elsőként két PP1c alegységgel kölcsönható, hőstabil fehérjét (I-1, I-2) azonosítottak [47,48]. Ez a két specifikus gátlószer jól alkalmazható a PP1-aktivitás kimutatására [9]. Az I-2 fehérje defoszforilált formában is jól gátolja a PP1c alegységet, ezzel szemben az I-1 csak foszforilált állapotban hatékony inhibitor. Ezt követően összesen 77 olyan fehérjét fedeztek fel, amelyek képesek komplexet alkotni a PP1c alegységgel [<http://pp1signature.pasteur.fr>] [49–53]. Ezek közül 69 közvetlenül a katalitikus résszel lép kölcsönhatásba, 8 pedig közvetve más fehérjéken keresztül kapcsolódik a komplexhez. A kölcsönható fehérjék a sejt különböző részein helyezkednek el, és specifikus szubsztrátokhoz irányítják a katalitikus alegységet (2. ábra). Ez az ún. „célbajuttató” (targeting) funkció gyakran kiegészül az enzimaktivitás módosításával.



2. ábra A PP1 kölcsönható fehérjék csoportosítása a sejten belüli lokalizációjuk szerint [53]. (A PP1c alegységhez közvetve kapcsolódó fehérjéket törtenonallal választottuk el a közvetlenül kapcsolódó alegységtől. A foszforilációval szabályozható kölcsönható fehérjéket csillaggal jelöltük.)

A PP1 regulátor alegységeinek evolúciós vizsgálata igazolta, hogy ősi képviselőik (Sds22, NIPP1, I-2 és I-3) a PP1c alegységgel együtt jelen voltak a legkorábbi eukarióta élőlényekben is, ez alapján feltételezhetjük, hogy fő feladatuk a katalitikus alegység szabályozása/gátlása volt [54]. Az Sds22 alegységről kimutatták, hogy élesztősejtekben a mitózis folyamatának lezárásához szükséges [55]. A PP1 nukleáris inhibitora, a NIPP1 RNS-kötő és „forkhead” kötődő is tartalmaz. Az I-2 fehérje túltermelése alátámasztja gátlószert funkcióját, azonban megfigyelték, hogy 1:1 molarányban, foszforilációtól függő módon aktiválja a PP1c-domént. A foszforilált I-2 a baktériumban expresszált és denaturáló körülmények között tisztított PP1c natív szerkezetét is vissza tudja állítani. Ez az ősi regulátor tehát *in vivo* elsősorban a katalitikus alegység dajkaférféjének tekinthető [56,57]. Az inhibitor-3 (I-3) fehérje specifikusan a PP1 α - és γ -izoformákhoz kapcsolódik, apoptózis során kaszpáz-3-függő módon degradálódik [58].

Az ősi regulátorokkal szemben sok fehérje az evolúció korai szakaszában más funkciót látott el, csak később tett szert a PP1c-kötő szerkezeti elemre, és vált a foszfatáz szabályozó alegységévé, miközben megőrizte az eredeti szerepét is [54]. Ilyen például a mitokondriumban található és az apoptotikus folyamatokban szerepet játszó Bad, Bcl2 és Bcl-X_L, a sejtciklus irányításában fontos Nek2 (NIMA-rokon

kináz 2) és a retinoblasztóma-fehérje (Rb), valamint az A-kináz-kikötő fehérjék (AKAP) közül az AKAP 149. Ez utóbbi adaptorfehérje azon túl, hogy protein kináz, foszfatáz és foszfodiészteráz enzimeket köt, még RNS-hez is tud kapcsolódni. A PP1 regulátor részeként, hogy egyszerre több fehérjéhez vagy nukleinsavhoz is képesek kötődni, térben és időben dinamikusan változó szerveződési egységeket hoznak létre. Ily módon a szabályozási folyamatok komplex hálózatát alakítják ki, amelyben fontos szerep jut a PP1 enzimnek is.

A PP1c regulátor alegységek között bizonyos specializáció is megfigyelhető, egyes fehérjék csak a katalitikus alegység meghatározott izofomájához képesek kapcsolódni. Az emlőrákfehérje 1 (BRCA1) [59], az egyszálú RNS-függő protein kináz (PKR) [50], a különböző Bcl fehérjék és a közelmúltban felfedezett molekuláris chaperon, a *Drosophila* URI fehérje [52] a PP1 α -izofomához, a *Drosophila* miozinfoszfatáz-kötő alegység (MYPT75) [60] és az emlős eredetű nukleolin [61] a PP1 β -izofomához, a glutamát receptor [62] és a neurabin [63] pedig kizárólag a PP1 γ -izofomához kötődik. A kölcsönható fehérjék között előfordulnak olyanok is, amelyek a PP1c mellett más PPP-családba tartozó katalitikus alegységhez is kötődnek. Például a PP1 és PP2A közös regulátora a PP2A-inhibitor-1 (I₁^{PP2A}), és -2 (I₂^{PP2A}), valamint a homeodoméntranszkripció faktor (Hox 11). *Drosophila*-fajban azonosítottunk egy olyan génterméket, amely a PP1 mellett az új típusú PPY-doménhez is képes kapcsolódni [Kókai, nem közölt eredmény].

Számos PP1 regulátorfehérje foszforilálható (2. ábra), ez a módosítás gyakran befolyásolja a kölcsönhatást és ezen keresztül a katalitikus alegység aktivitását. Az I-1 és a központi idegrendszerben azonosított izofomája, a dopamin-cAMP-regulált foszfoprotein (DARPP-32) foszforiláció révén aktiválódik és gátolja a foszfatáz aktivitását úgy, hogy pszeudoszubsztrátként kötődik a katalitikus zsebhez [64,65]. Hasonló módon gátol a C-kinázfüggő foszfatázinhibitor (CPI-17) és a PHI fehérje is. Ezzel szemben a vázizmokban található glikogénkötő (G_M) alegység, a neurabin I és a PP1 nukleáris inhibitor (NIPP1) kötődése konformációváltozást indukál a PP1 szerkezetében. A G_M alegység és a neurabin PKA-függő, valamint a NIPP1 Lyn kinázfüggő foszforilációja csökkenti a kölcsönhatást a PP1 katalitikus alegységgel [66–68].

A PP1 funkciói

Az alábbiakban ismertetjük azokat a legfontosabb élettani folyamatokat, amelyekben a PP1 szerepe bizonyítottan tekinthető. Az PP1 funkcióira genetikai vizsgálatokból és az enzim szubsztrátjainak (I. táblázat) azonosítása alapján lehet következtetni.

Sejtciklus

A PP1 alapvető szerepet játszik az autoszomális és az ivarsejtek osztódásában, a sejtciklus szabályozásában. A *Saccharomyces cerevisiae* és az *Emericella nidulans* eukarióta gombák jó modellként szolgáltak a PP1 funkciójának tanulmányozására, mert egyetlen PP1c-kódoló génjük van. A *S. cerevisiae* GLC7 és az *E. nidulans* BimG gén mutációja a mitózis zavarát eredményezte, amely letalitást okozott [69–71]. Az anafázis hibáját figyelték meg a PP1c-kódoló *dis2* és *sds21* gének együttes megszakítása esetén *Schizosaccharomyces pombe* modellben is [72]. A gombákkal kapott eredményeket megerősítette a *Drosophila* PP1c domináns izoformájának funkcionális vizsgálata. A PP1-87B mutánsok az egyedfejlődés lárvastádiumában elpusztulnak az idegsejtek és az imágókorong rendellenes fejlődése miatt [73]. A PP1-87B gén nagy részét érintő deléción a kromatin kondenzációját eredményezi a mitózis során. A génben indukált pontmutáció pedig az enzim interfázisos kromoszómaszerveződésében játszott szerepére utal [74]. A közelmúltban RNS-interferencián alapuló módszerrel is igazolták a PP1-87B szabályozó szerepét a sejtciklus folyamatában [75].

A PP1 közvetett szerepét feltételezik a metafázisos kromoszómák szétválásának irányításában. A mikrotubulus és a kinetochor újrapcsolódásának feltétele ugyanis a DAM fehérje defoszforilálása, és ezt a folyamatot az *in vitro* biokémiai eredmények alapján a PP1 katalizálja [76,77]. A sejtciklus G2 fázisában a hiszton H3 fehérje foszforilációs állapotát az Aurora B kináz és a PP1 ellentétes működése határozza meg. A PP1 gén csendesítése *Caenorhabditis elegans* fajban a kromoszómák korai szétválását okozza; ez két dolog következménye lehet: a foszfátáz közvetlenül defoszforilálhatja a Rec-8 fehérjét vagy közvetve az Aurora B kinázt [78]. Az élesztő interfázisos sejtmagjában a PP1c holoenzimet alkot az Sds22 és a Ypi1 fehérjével, a komplex a DAM nukleáris szubsztráthoz irányítja a katalitikus alegységet [79].

Az Sds22 az élesztőtől az emlősökig evolúciósan konzervált fehérje, és a molekuláris interakciók alapján feltételezhetően nemcsak a PP1c „nukleáris chaperonja” (2. ábra), hanem szubsztrátja is [55]. Az Sds22 meiózisban betöltött szerepére utal, hogy emlőshomológja a spermaticitákban kölcsönhat a PP1 γ 2-izoformával [80]. Élesztőkben a meiózis pachitén szakaszának ellenőrző pontján a PP1 és a Red1 együtt lokalizálódik a kromoszómákon, s emellett a Red1 a foszfátáz *in vitro* szubsztrátja [81]. A mikrotubulusokból felépülő magorsófonalak a kromoszómákkal ellentétes oldalon a centroszómákhoz rögzülnek. Megfigyelték, hogy a PP1c a Nek2 fehérjével és a centroszomális Nek2-asszociált fehérjével (C-Nap1) komplexet alkot, és az interfázisos kromoszómákhoz kapcsolódik. Azt is igazolták, hogy ezek a fehérjék *in vitro* szubsztrátjai a PP1-doménnek [33].

Ismeretes, hogy a PP1 nukleáris célbajutató alegysége (PNUTS) szabályozza az Rb foszforiláltsági állapotát. A PNUTS fehérjét kódoló gén mutációja fokozott Rb-foszfatáz-aktivitást eredményez [82]. Az apoptózist a defoszforilált formában aktív Bad fehérje indítja el. Ismeretes az is, hogy a foszforilált Bad stabil komplexet alkot a PP1-doménnel Bcl-2, Bcl-X_L vagy Bcl-W jelenlétében [83–85]. Azonban azt még nem tudjuk pontosan, hogy a foszfátcsoport *in vivo* eltávolítását a Bad fehérjéről a PPP enzimes család melyik tagja végzi [85].

Glikogén-anyagcsere

A glikogén-anyagcsere kulcsenzimeiről, a glikogén foszforilázról és a foszforiláz kináz β alegységéről igazolták elsőként, hogy a PP1 szubsztrátjai [9,86]. Később leírták, hogy a PP1 egy további kulcsfontosságú enzimet, a glikogén szintetázt is defoszforilálja [87], ami megerősítette a PP1 központi reguláló szerepét a glikogén lebontásában és szintézisében. A *S. cerevisiae* genomjában egyetlen PP1c gén van (GLC7), ennek mutációja a glikogén-anyagcsere zavarát eredményezi [88]. Hasonló hatása van a GLC8 foszfátázinhibitor-gén mutációjának [89]. Magasabb rendű eukariótákban több G alegységet is azonosítottak, és ezek homológjait (Reg1, Reg2, Gac1, Gip1, Gip2) élesztőben is megtalálták (2. ábra). A G alegységek feladata, hogy a PP1c-domént a glikogénpartikulák közelébe horgonyozzák. Megfigyelték, hogy a májban kifejeződő G_L alegységen keresztül az aktív glikogén foszforiláz allosztériku-

I. táblázat A PP1 potenciális szubsztrátjai a különböző biológiai folyamatokban

SZUBSZTRÁT	KÍSÉRLETI BIZONYÍTÉK	HIVATKOZÁS
1. Sejtciklus		
1.1 Mitózis		
Dam1	Közvetett genetika	[76,77]
hiszton H3	Közvetlen genetika	[110–112]
CENP-A(H3 hisztonhomológ)	Közvetett <i>in vitro</i> biokémia	[113]
Aurora-B kináz	Közvetett <i>in vitro</i> biokémia	[111,114]
Aurora-A kináz	Közvetett <i>in vitro</i> biokémia	[111]
1.2. Meiózis		
Rec-8	Közvetett RNSi	[78,115]
Sds22	Közvetett fehérje–fehérje kölcsönhatás	[55]
Red1	<i>In vitro</i> biokémia, COIP, kolokalizáció	[81]
1.3. G2/M átmenet		
Nek2	Közvetlen biokémia	[33,116–118]
C-Nap1	Közvetlen biokémia	[33,119]
1.4. M/G1 átmenet		
Bcl-2	Közvetlen biokémia	[84]
Rb	Közvetlen biokémia	[31,82,120]
1.5. G1/S átmenet		
p70S6 kináz	COIP, közvetett <i>in vitro</i> biokémia	[121]
1.6. Apoptózis		
Bad	COIP, <i>in vivo</i> biokémia	[83–85,122]
2. Glikogén-anyagcsere		
Glikogén foszforiláz	Közvetett <i>in vitro</i> biokémia	[69,86,91,123–126]
Glikogén szintetáz	Közvetett biokémia	[43,87,125,127–132]
Foszforiláz kináz β alegység	Közvetett <i>in vitro</i> biokémia	[9,133]
Snf1 (AMPK-homológ)	COIP, közvetett genetika	[134,135]
Reg1	COIP, közvetett genetika	[134]
Hxk2	<i>In vivo</i> biokémia, közvetlen genetika	[136]
3. Transzkripció, transláció		
RNS polimeráz II	<i>In vitro</i> biokémia	[92]
Kihasítási faktor (SR)	Közvetett <i>in vivo</i> biokémia	[137–139]
eIF2 α	<i>In vitro</i> biokémia	[51,93,140–143]
CREB	<i>In vivo</i> biokémia	[144,144–146]
HSF	IP, fehérjelelvezés (<i>pull-down</i>), közvetett biokémia	[147,148]
SAP155	IP, <i>in vivo</i> biokémia	[149]
RNS helikáz (SenI)	<i>In vivo</i> biokémia	[150]
PKR	<i>In vivo</i> biokémia	[50]
Riboszomális S6 fehérje	<i>In vitro</i> biokémia	[87]

I. táblázat (folytatás) A PP1 potenciális szubsztrátjai a különböző biológiai folyamatokban

SZUBSZTRÁT	KÍSÉRLETI BIZONYÍTÉK	HIVATKOZÁS
4. Kontrakció, motilitás		
Miozin könnyű lánc	<i>In vivo</i> biokémia, genetika	[60,103,151–153]
Adducin	<i>In vivo</i> biokémia, IP	[154]
Ezrin/radixin/moezin	<i>In vitro</i> biokémia	[155,156]
Fokális adhéziós kináz	COIP	[157–159]
Sla1, Sla2, Pan1	Közvetett genetika, <i>in vitro</i> biokémia	[160]
Merlin	COIP, biokémia	[117]
Hisztón deacetiláz 7	IP, siRNS	[161]
TIMAP	IP, <i>in vitro</i> biokémia	[119]
CPI 17	<i>In vitro</i> biokémia	[156,162–164]
5. Receptorok, ioncsatornák		
Ryanodin receptor	<i>In vitro</i> biokémia	[165–168]
Inozitol-(1,4,5)-trifoszfát-receptor (IP3R)	Élesztő-kéhibrid, <i>in vitro</i> biokémia, IP	[169]
IP3R-kötő fehérje (IRBIT)	<i>In vitro</i> biokémia, IP	[100]
Foszfolambán	<i>In vitro</i> biokémia	[98,170]
TGFβR-1	Élesztő-kéhibrid, COIP, közvetett genetika	[171,172]
6. Idegi fehérjék		
Glutamát-receptor I	<i>In vitro</i> biokémia	[173,174]
Ca ²⁺ /kaldulinfüggő protein kináz II	<i>In vivo</i> biokémia	[175,176]

IP: Immunprecipitálás COIP: co-immunprecipitálás

san gátolja a glikogén szintetáz aktiválódását is [90], megakadályozva ezzel a korai glikogénszintézist. A G_M alegység génjének kiütése egérmodellben a glikogén foszforiláz és a glikogén szintetáz hiperfoszforilációját eredményezte, amiből arra következtethetünk, hogy a glikogén-anyagcsere kulcsenzimeinek *in vivo* defoszforilációjáért a PP1c–G_M holoenzim felelős [91].

Transzkripció és transláció

Az mRNS-transzkripcióért eukariótákban az RNS polimeráz II felelős és C-terminális doménjének (CTD) periodikus foszforilációja–defoszforilációja teszi lehetővé a promoterrégió felismerését, az iniciációs és az elongációs komplexhez történő kapcsolódását. A foszforilációt a Cdk7 és Cdk9 kinázok végzik, míg a foszfátcsoport lehasításáért korábbi eredmények alapján az FCP1 foszfatáz tették felelőssé. Washington és munkatársai [92] azonban kimutatták, hogy az RNS polimeráz II CTD defoszfo-

rilációját elsősorban a PP1 katalizálja, csakúgy, mint az mRNS érését irányító SR-családba tartozó kihatási faktorét. A translációs eIF2α szintén jó célpontja lehet a PP1-doménnek, mert a GADD34/PP1 komplex *in vitro* hatékonyan defoszforilálja ezt a fehérjét [93].

Kontrakció és motilitás

A miozin könnyű lánc defoszforilációját a MYPT1/PP1 holoenzim végzi [94], ennek következménye a sima izom relaxációja. A miozin nem izom eredetű sejtek szerkezeti vázának alkotóeleme, így szerepet játszhat epidermális sejtek kontrakciójának és alakjának irányításában [95], valamint az embrionális morfogenezisben [96]. A PP1β-specifikus PP1-9C-mutáns allélt hordozó kifejlett *Drosophila* szárnya torzult, a jelenség hátterében a nem izom eredetű miozin megemelkedett foszforilációs szintje áll [60,97]. A szívizomban a G_M alegység C-terminális hidrolázhoz kapcsolódó retikulumhoz kap-

csolódik, ahol a hozzákötődő PP1 defoszforilálni, és ezáltal inaktíválni képes a kalciumpumpát szabályozó foszfolambánfehérjét [98]. A PP1c-G_M komplexnek tehát a szívizomműködés szabályozásában is szerepe van, ezt alátámasztja az a fiziológiai megfigyelés is, hogy a PP1c túltermelése vagy inhibitorának eltávolítása egyaránt szívelégtelenséghez vezet [99]. Ezen kívül a sejtvezetési elemek közül számos fehérjéről kimutatták, hogy szubsztrátja lehet a PP1-nek (I. táblázat).

Receptorok szabályozása

A PP1 szerepet játszik az eukarióta sejtek intracelluláris kalciumszintjének szabályozásában. Közvetett bizonyítékok arra utalnak, hogy defoszforilálja az inozitol-(1,4,5)-trifoszfát receptorát (IP3R) és az IP3R-kötőfehérjét (IRBIT), ennek eredményeként az IRBIT csökkent affinitással kötődik az IP3R receptorhoz [100], ami ezután hozzáférhetővé válik az IP3 számára, s ez mobilizálja a Ca²⁺-ot az intracelluláris raktárakból.

Idegműködés

A PP1c központi idegrendszerben betöltött szerepére a *Drosophila* PP1-87B Suvar(3)6⁰¹ mutánsok tanulási képességeiben jelentkező zavarok hívták fel először a figyelmet [101]. Később egérhipocampus- és -nagyagykéregsejtekben tanulmányozták a PP1c tanulási folyamatokban betöltött szerepét. Közvetett módon gátolták a PP1 aktivitását, és a CAMKII hiperfoszforilációját tapasztalták, ami a glutamát-receptorok foszforilációján keresztül a tanulási folyamatokat befolyásolta [102]. A transzgenikus egerek sikeresebben teljesítettek a tanulási folyamatokban, és hosszú távú memóriájuk is jobb volt. Lontay és munkatársai [103] a központi idegrendszer különböző területein az idegsejtek magjában és citoplazmájában mutatták ki a MYPT1 fehérjét. Primer idegsejtkultúrákon végzett immunlokalizációs vizsgálataikban pedig a PP1c-MYPT1 kolokalizációját figyelték meg a szinaptofizinféhrjével, amely az idegsejtek közötti kommunikációt megvalósító szinaptoszóma komponense.

Reprodukción

A PP1γ2-izoforma herepecifikus expresszióját figyelték meg egérben és patkányban [104,105]. A PP1γ gén mutációja egérben a korai spermatogenezis zavarát okozta, és a hím egyedek sterili-

tásához vezetett, annak ellenére, hogy a PP1α-izoforma változatlanul jelen volt a herében [106]. Ezen eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a PP1γ2 olyan különleges funkciót lát el a spermatogenezisben, amelyet más PP1-izoforma nem tud helyettesíteni. Immunlokalizációs kísérletek azt mutatták, hogy a PP1γ2 specifikusan a spermaticitákérésének későbbi szakaszában fejeződik ki, míg a korai szakaszban és az intersticiális szövetekben más izoformák is jelen vannak [107]. Han és munkatársai [108] kimutatták, hogy a PP1γ2-izoforma az ivarsejtek farki régiójában foszforilációfüggő módon befolyásolja a sejtek mozgékonyágát. A PP1γ2 sejten belüli lokalizációja megváltozik a spermiumok érésese során, érett spermiumokban megjelenik a fej poszterior részén is, ahol szerepet játszhat a petesejt megtermékenyítésének folyamatában [109]. Annak ellenére, hogy kimutatták a PP1γ2 és az I-2, I-3, Sds22, 14-3-3, valamint Hsp90 fehérjék asszociációját [108], az enzim valódi spermaticitaspecifikus szubsztrátját még nem ismerjük.

Következtetések

A PP1 katalitikus alegységének konzerválódott elsődleges szerkezete alapján azt feltételezhetnénk, hogy az enzim specializálódott egy ősi funkció ellátására, és a szubsztrátmolekulák szűk csoportjának defoszforilációját végzi. Ezzel szemben a katalitikus alegység számos, egymástól teljesen különböző biológiai folyamatban tölt be kiemelkedően fontos szerepet. Ennek az ellentmondásnak az egyik magyarázata az, hogy a különböző PP1c-izoformák – hasonló szerkezetük ellenére – különböző szövet-specifikus kifejeződést mutatnak. A legnagyobb funkcionális változatosságot azonban az eredményezi, hogy a PP1c számos regulátor/modulátor alegységhez kapcsolódhat, amelyek különböző szubsztrátokhoz irányítják az enzimet. A PP1 ősi feladata a sejtciklus szabályozása lehetett, mert a mitotikus és meiotikus osztódás során olyan fehérjékkel alkot holoenzimet, amelyek ősi képviselői az evolúció korai szakaszában kialakult eukarióta élőlényekben is jelen voltak. Emellett azonban részt vesz az anyagcsere, a transzkripció, a transláció, a morfogenezis és az aktin-miozin-rendszer szerveződésének szabályozásában is. A receptorok, ioncsatornák és ionpumpák Ser-/Thr-specifikus defoszforilációján keresztül pedig olyan jelátviteli fo-

lyamatok regulálását végzi, amelyek befolyásolják az idegsejtek szinaptikus plaszticitását, vagy a spermasejtek érését. Sok ismerettel rendelkezünk tehát arra vonatkozóan, hogy a PP1 milyen fehérjékkel lép kölcsönhatásba, és mely biológiai folyamatokban vesz részt, de azt kevés esetben tudjuk megmondani, hogy melyik fehérje defoszforilációját végzi. A jelenleg ismert PP1-szubsztrátokat döntően *in vitro* biokémiai módszerekkel mutatták ki (I. táblázat). A genetikai módszerekkel és géncsendesítéssel előállított PP1-izoformaspecifikus mutánsok proteomjának összehasonlító vizsgálata új lehetőségeket jelent az *in vivo* szubsztrátok azonosítására. A rendelkezésünkre álló mutánsok és géncsendesítési technikák kombinálása a modern proteomikai módszerekkel a közeljövőben jelentős előrelépést hozhat ezen a területen.

Irodalomjegyzék

- [1] Kennelly, P. J. (2002) *FEMS Microbiol. Lett.*, **206**: 1–8.
- [2] Kennelly, P. J. (2003) *Biochem. J.*, **370**: 373–389.
- [3] Davies, S. P., Reddy, H., Caivano, M., Cohen, P. (2000) *Biochem. J.*, **351**: 95–105.
- [4] Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S. (2002) *Science*, **298**: 1912–1934.
- [5] Hunter, T. (1995) *Cell*, **80**: 225–236.
- [6] Cohen, P. T. W. (2004) *Topics Curr. Genet.*, **2004**: 1–20.
- [7] Denu, J. M., Dixon, J. E. (1998) *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2**: 633–641.
- [8] Farkas, I., Dombradi, V., Miskei, M., Szabados, L., Koncz, C. (2007) *Trends Plant Sci.*, **12**: 169–176.
- [9] Ingebritsen, T. S., Cohen, P. (1983) *Science*, **221**: 331–338.
- [10] Cohen, P., *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, **302**: 13–25.
- [11] MacKintosh, C., Cohen, P. (1989) *Biochem. J.*, **262**: 335–339.
- [12] Cohen, P. T. (1997) *Trends Biochem. Sci.*, **22**: 245–251.
- [13] da Cruz e Silva, O. B., da Cruz e Silva, E. F., Cohen, P. T. (1988) *FEBS Lett.*, **19**: 106–110.
- [14] Arndt, K. T., Styles, C. A., Fink, G. R. (1989) *Cell*, **56**: 527–537.
- [15] Dombradi, V., Axton, J. M., Glover, D. M., Cohen, P. T. W. (1989) *Eur. J. Biochem.*, **183**: 603–610.
- [16] Dombradi, V., Cohen, P. T. W. (1992) *FEBS Lett.*, **312**: 21–26.
- [17] Dombradi, V., Axton, J. M., Glover, D. M., Cohen, P. T. (1989) *FEBS Lett.*, **247**: 391–395.
- [18] Armstrong, C. G., Dombradi, V., Mann, D. J., Cohen, P. T. W. (1998) *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.*, **1399**: 234–238.
- [19] Arino, J. (2002) *Eur. J. Biochem.*, **269**: 1072–1077.
- [20] Chen, M. X., Chen, Y. H., Cohen, P. T. W. (1992) *FEBS Lett.*, **306**: 54–58.
- [21] Silberman, S. R., Speth, M., Nemani, N., Ganapathi, M. K., Dombradi, V., Paris, H., Lee, E. Y. (1984) *J. Biol. Chem.*, **259**: 2913–2922.
- [22] Tung, H. Y., Resink, T. J., Hemmings, B. A., Shenolikar, S., Cohen, P. (1984) *Eur. J. Biochem.*, **138**: 635–641.
- [23] Bagu, J. R., Sykes, B. D., Craig, M. M., Holmes, C. F. B. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**: 5087–5097.
- [24] Cohen, P. T. (1988) *FEBS Lett.*, **232**: 17–23.
- [25] Bai, G., Zhang, Z. J., Amin, J., Ans-Zirattu, S. A., Lee, E. Y. (1988) *FASEB J.*, **2**: 3010–3016.
- [26] Sasaki, K., Shima, H., Kitagawa, Y., Irino, S., Sugimura, T., Nagao, M. (1990) *Jpn. J. Cancer Res.*, **81**: 1272–1280.
- [27] Berndt, N., Campbell, D. G., Caudwell, F. B., Cohen, P., da Cruz e Silva, E. F., da Cruz e Silva, O. B., Cohen, P. T. (1987) *FEBS Lett.*, **223**: 340–346.
- [28] Dombradi, V., Mann, D. J., Saunders, R. D., Cohen, P. T. (1993) *Eur. J. Biochem.*, **212**: 177–183.
- [29] Dombradi, V., Axton, J. M., Brewis, N. D., da Cruz e Silva, E. F., Alphey, L., Cohen, P. T. (1990) *Eur. J. Biochem.*, **194**: 739–745.
- [30] Dohadwala, M., Silva, E. F. D. C., Hall, F. L., Williams, R. T., Carbonaro-Hall, D. A., Nairn, A. C., Greengard, P., Berndt, N.
- [31] Yan, Y., Mumby, M. C. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**: 31917–31924.
- [32] Yamano, H., Ishii, K., Yanagida, M. (1994) *EMBO J.*, **13**: 5310–5318.
- [33] Helps, N. R., Luo, X., Barker, H. M., Cohen, P. T. (2000) *Biochem. J.*, **349**: 509–518.
- [34] Wang, H., Brautigan, D. L. (2000) *J. Biol. Chem.*, **277**: 49605–49612.
- [35] Guo, C., Mi, J., Brautigan, D. L., Larner, J. M. (2007) *Cell Signal.*, **19**: 504–510.
- [36] Guo, C. Y., Brautigan, D. L., Larner, J. M. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 41756–41761.
- [37] Goldberg, J., Huang, H. B., Kwon, Y. G., Greengard, P., Nairn, A., Kuriyan, J., *Nature*, **376**: 745–753.
- [38] Egloff, M. P., Cohen, P. T., Reinemer, P., Barford, D. (1995) *J. Mol. Biol.*, **254**: 942–959.
- [39] Barford, D. (1999) *Biochem. Soc. Trans.*, **27**: 751–766.
- [40] Maynes, J. T., Bateman, K. S., Cherney, M. M., Das, A. K., Luu, H. A., Holmes, C. F. B., James, M. N. G. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**: 44078–44082.
- [41] Kita, A., Matsunaga, S., Takai, A., Kataiwa, H., Wakimoto, T., Fusetani, N., Isobe, M., Miki, K. (2002) *Structure*, **10**: 715–724.
- [42] Egloff, M. P., Johnson, D. F., Moorhead, G., Cohen, P. T., Cohen, P., Barford, D. (1997) *EMBO J.*, **16**: 1876–1887.
- [43] Terrak, M., Kerff, F., Langsetmo, K., Tao, T., Dominguez, R. (2004) *Nature*, **429**: 780–784.
- [44] Wakula, P., Beullens, M., vanTäeynde, A., Ceulemans, H., Stalmans, W., Bollen, M. (2006) *Biochem. J.*, **400**: 377–383.
- [45] Connor, J. H., Frederick, D., Huang, H. B., Yang, J., Helps, N. R., Cohen, P. T. W., Nairn, A. C., Paoli-Roach, A., Tatchell, K., Shenolikar, S. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**: 18670–18675.
- [46] Ceulemans, H., Vulsteke, V., De Maeyer, M., Tatchell, K., Stalmans, W., Bollen, M. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 47331–47337.
- [47] Brandt, H., Lee, E. Y., Killilea, S. D. (1975) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **63**: 950–956.
- [48] Huang, F. L., Glinsmann, W. H. (1975) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **72**: 3004–3008.
- [49] Alphey, L., Parker, L., Hawcroft, G., Guo, Y., Kaiser, K., Morgan, G. (1997) *J. Cell. Biol.*, **138**: 395–409.
- [50] Tan, S. L., Tareen, S. U., Melville, M. W., Blakely, C. M., Katze, M. G. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 36109–36117.
- [51] Brush, M. H., Weiser, D. C., Shenolikar, S. (2003) *Mol. Cell. Biol.*, **23**: 1292–1303.
- [52] Kirchner, J., Vissi, E., Gross, S., Szoor, B., Rudenko, A., Alphey, L., White-Cooper, H. (2008) *BMC Molec. Biol.*, **9**: 36.
- [53] Dombradi, V., Kokai, E., Farkas, I. (2004) *Topics Curr. Genet.*, **2004**: 21–44.
- [54] Ceulemans, H., Stalmans, W., Bollen, M. (2002) *Bioessays*, **24**: 371–381.
- [55] Peggie, M. W., MacKelvie, S. H., Bloecher, A., Knatko, E. V., Tatchell, K., Stark, M. J. R. (2002) *J. Cell Sci.*, **115**: 195–206.
- [56] MacKintosh, C., Garton, A. J., McDonnell, A., Barford, D., Cohen, P. T., Tonks, N. K., Cohen, P. (1996) *FEBS Lett.*, **397**: 235–238.
- [57] Bennett, D., Szoor, B., Alphey, L. (1999) *Biochem. J.*, **38**: 16276–16282.
- [58] Huang, H. S., Lee, E. Y. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**: 18135–18146.
- [59] Liu, Y., Virshup, D. M., White, R. L., Hsu, L. C. (2002) *Cancer Res.*, **62**: 6357–6361.
- [60] Vereshchagina, N., Bennett, D., Szoor, B., Kirchner, J., Gross, S., Vissi, E., White-Cooper, H., Alphey, L. (2004) *Mol. Biol. Cell.*, **15**: 4395–4405.
- [61] Morimoto, H., Okamura, H., Haneji, T. (2002) *J. Histochem. Cytochem.*, **50**: 1187–1193.
- [62] Enz, R. (2002) *J. Neurochem.*, **81**: 1130–1140.
- [63] Carmody, L. C., Baucum, A. J., II, Bass, M. A., Colbran, R. J. (2008) *FASEB J.*, **22**: 1660–1671.
- [64] Hemmings, H. C., Jr., Nairn, A. C., McGuinness, T. L., Haganir, R. L., Greengard, P. (1989) *FASEB J.*, **3**: 1583–1592.
- [65] Hemmings, H. C., Jr., Greengard, P., Tung, H. Y., Cohen, P. (1984) *Nature*, **310**: 503–505.
- [66] Beullens, M., Vulsteke, V., Van Eynde, A., Jagiello, I., Stalmans, W., Bollen, M. (2000) *Biochem. J.*, **352**: 651–658.
- [67] Terry-Lorenzo, R. T., Elliot, E., Weiser, D. C., Prickett, T. D., Brautigan, D. L., Shenolikar, S. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 46535–46543.
- [68] Hubbard, M. J., Cohen, P. (1993) *Trends Biochem. Sci.*, **18**: 172–177.
- [69] Clotet, J., Posas, F., Casamayor, A., Schaaff-Gerstenschlager, I., Arino, J. (1991) *Curr. Genet.*, **19**: 339–342.
- [70] Hughes, M., Arundhati, A., Lunness, P., Shaw, P. J., Doonan, J. H. (1996) *EMBO J.*, **15**: 4574–4583.
- [71] Doonan, J. H., MacKintosh, C., Osmani, S., Cohen, P., Bai, G., Lee, E. Y., Morris, N. R. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**: 18889–18894.

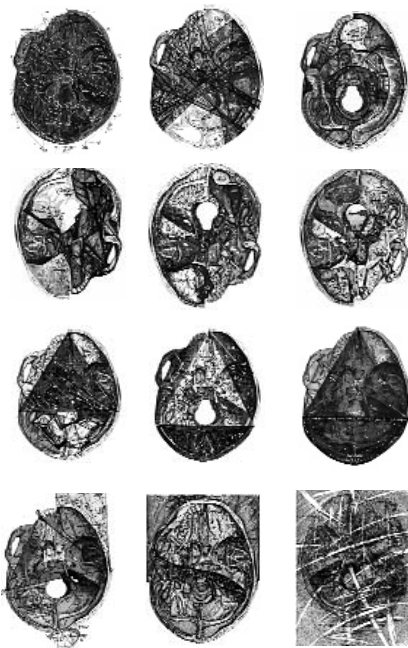
- [72] Kinoshita, N., Ohkura, H., Yanagida, M. (1990) *Cell*, **19**:63: 405–415.
- [73] Axton, J. M., Dombradi, V., Cohen, P. T., Glover, D. M. (1990) *Cell*, **63**: 33–46.
- [74] Baksa, K., Morawietz, H., Dombradi, V., Axton, M., Taubert, H., Szabo, G., Torok, I., Udvardy, A., Gyurkovics, H., Szoor, B., Glover, D., Reuter, G., Gausz, J. (1993) *Genetics*, **135**: 117–125.
- [75] Chen, F., Archambault, V., Kar, A., Lio', P., D'Avino, P. P., Sinka, R., Lilley, K., Laue, E. D., Deak, P., Capalbo, L., Glover, D. M. (2007) *Curr. Biol.*, **20**:17: 293–303.
- [76] Kang, J. S., Cheeseman, I. M., Kallstrom, G., Velmurugan, S., Barnes, G., Chan, C. S. M. (2001) *J. Cell. Biol.*, **155**: 763–774.
- [77] Pinsky, B. A., Kung, C., Shokat, K. M., Biggins, S. (2006) *Nat. Cell Biol.*, **8**: 78–83.
- [78] Rogers, E., Bishop, J. D., Waddle, J. A., Schumacher, J. M., Lin, R. (2002) *J. Cell. Biol.*, **157**: 219–229.
- [79] Bharucha, J. P., Larson, J. R., Gao, L., Daves, L. K., Tatchell, K. (2008) *Mol. Biol. Cell.*, **19**: 1032–1045.
- [80] Huang, Z., Khatra, B., Bollen, M., Carr, D. W., Vijayaraghavan, S. (2002) *Biol. Reprod.*, **67**: 1936–1942.
- [81] Bailis, J.M., Roeder, C. S. (2000) *Cell*, **101**: 211–221.
- [82] De, L. G., Sherry, T. C., Krucher, N. A. (2008) *Cancer Biol. Ther.*, **7**: [Epub ahead of print]
- [83] Ayllon, V., Cayla, X., Garcia, A., Fleischer, A., Rebollo, A. (2002) *Eur. J. Immunol.*, **32**: 1847–1855.
- [84] Ayllon, V., Cayla, X., Garcia, A., Roncal, F., Fernandez, R., Albar, J. P., Martinez, A., Rebollo, A. (2001) *J. Immunol.*, **166**: 7345–7352.
- [85] Klumpp, S., Maurer, A., Zhu, Y., Aichele, D., Pinna, L. A., Kriegstein, J. (2004) *Neurochem. Int.*, **45**: 747–752.
- [86] Lee, E. Y., Silberman, S. R., Ganapathi, M. K., Petrovic, S., Paris, H. (1980) *Adv. Cycl. Nucl. Res.*, **13**: 95–131.
- [87] Bollen, M., Stalmans, W. (1992) *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **27**: 227–281.
- [88] Cannon, J. F., Pringle, J. R., Fiechter, A., Khalil, M. (1994) *Genetics*, **136**: 485–503.
- [89] Tan, Y. S. H., Morcos, P. A., Cannon, J. F. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**: 147–153.
- [90] Cohen, P. T. W. (2002) *J. Cell Sci.*, **115**: 241–256.
- [91] Toole, B. J., Cohen, P. T. (2007) *Cell Signal.*, **19**: 1044–1055.
- [92] Washington, K., Ammosova, T., Beullens, M., Jerebtsova, M., Kumar, A., Bollen, M., Nekhai, S. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 40442–40448.
- [93] Novoa, I., Zeng, H., Harding, H.P., Ron, D. (2001) *J. Cell. Biol.*, **153**: 1011–1022.
- [94] Hartshorne, D., Ito, M., Erdodi, F., (1998) *J. Muscle Res. Cell Motil.*, **19**: 325–341.
- [95] Wissmann, A., Ingles, J., Mains, P. E. (1999) *Dev. Biol.*, **209**: 111–127.
- [96] Piekny, A. J., Wissmann, A., Mains, P. E. (2000) *Genetics*, **156**: 1671–1689.
- [97] Raghavan, S., Williams, I., Aslam, H., Thomas, D., Szoor, B., Morgan, G., Gross, S., Turner, J., Fernandes, J., VijayRaghavan, K., Alphey, L. (2000) *Curr. Biol.*, **10**: 269–272.
- [98] Mattiazzi, A., Mundi'a-Weilenmann, C., Vittone, L., Said, M., Kranias, E. G. (2006) *Brazil. J. Med. Biol. Res.*, **39**: 563–572.
- [99] Carr, A. N., Schmidt, A. G., Suzuki, Y., del Monte, F., Sato, Y., Lanner, C., Breeden, K., Jing, S. L., Allen, P. B., Greengard, P., Yatani, A., Hoit, B. D., Grupp, I. L., Hajjar, R. J., Paoli-Roach, A. A., Kranias, E. G. (2002) *Mol. Cell. Biol.*, **22**: 4124–4135.
- [100] Devogelaere, B., Beullens, M., Sammels, E., Derua, R., Waelkens, E., vanTálint, J., Parys, J. B., Missiaen, L., Bollen, M., DeTásmedt, H. (2007) *Biochem. J.*, **407**: 303–311.
- [101] Asztalos, Z., von Wegerer, J., Wustmann, G., Dombradi, V., Gausz, J., Spatz, H. C., Friedrich, P. (1993) *J. Neurosci.*, **13**: 924–930.
- [102] Genoux, D., Haditsch, U., Knobloch, M., Michalon, A., Storm, D., Mansuy, I. M. (2002) *Nature*, **418**: 970–975.
- [103] Lontay, B., Serfozo, Z., Gergely, P., Ito, M., Hartshorne, D. J., Erdodi, F. (2004) *J. Comp. Neurol.*, **478**: 72–87.
- [104] Kitagawa, Y., Sasaki, K., Shima, H., Shibuya, M., Sugimura, T., Nagao, M. (1990) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **171**: 230–235.
- [105] Shima, H., Haneji, T., Hatano, Y., Kasugai, I., Sugimura, T., Nagao, M. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **194**: 930–937.
- [106] Varmuza, S., Jurisicova, A., Okano, K., Hudson, J., Boekelheide, K., Shipp, E.B. (1999) *Dev. Biol.*, **205**: 98–110.
- [107] Chakrabarti, R., Cheng, L., Puri, P., Soler, D., Vijayaraghavan, S. (2007) *Asian J. Androl.*, **9**: 445–452.
- [108] Han, Y., Haines, C. J., Feng, H. L. (2007) *Systems Biol. Reprod. Med.*, **53**: 169–177.
- [109] Huang, Z., Vijayaraghavan, S. (2004) *Biol. Reprod.*, **70**: 439–447.
- [110] Hsu, J. Y., Sun, Z. W., Li, X., Reuben, M., Tatchell, K., Bishop, D. K., Grushcow, J. M., Brame, C. J., Caldwell, J. A., Hunt, D. F., Lin, R., Smith, M. M., Allis, C. D. (2000) *Cell*, **102**: 279–291.
- [111] Murnion, M. E., Adams, R. R., Callister, D. M., Allis, C. D., Earnshaw, W. C., Swedlow, J. R. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**: 26656–26665.
- [112] Tang, X., Hui, Z. G., Cui, X.L., Garg, R., Kastan, M. B., Xu, B. (2008) *Mol. Cell. Biol.*, **28**: 2559–2566.
- [113] Zeitlin, S. G., Shelby, R. D., Sullivan, K. F. (2001) *J. Cell. Biol.*, **155**: 1147–1158.
- [114] Emanuele, M. J., Lan, W., Jwa, M., Miller, S. A., Chan, C. S. M., Stukenberg, P. T. (2008) *J. Cell. Biol.*, **181**: 241–254.
- [115] Kaitna, S., Pasierbek, P., Jantsch, M., Loidl, J., Glotzer, M. (2022) *Curr. Biol.*, **12**: 798–812.
- [116] Wu, W., Baxter, J. E., Wattam, S. L., Hayward, D. G., Fardilha, M., Knebel, A., Ford, E. M., da Cruz e Silva, E., Fry, A. M. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**: 26431–26440.
- [117] Jin, H., Sperka, T., Herrlich, P., Morrison, H. (2006) *Nature*, **442**: 576–579.
- [118] Mi, J., Guo, C., Brautigan, D. L., Larner, J. M. (2007) *Cancer Res.*, **67**: 1082–1089.
- [118] Li, M., Satinover, D. L., Brautigan, D. L. (2007) *Biochem.*, **46**: 2380–2389.
- [120] Nelson, D. A., Krucher, N. A. Ludlow, J. W. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**: 4528–4535.
- [121] Bettoun, D. J., Buck, D.W., II, Lu, J., Khalifa, B., Chin, W.W., Nagpal, S. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 24847–24850.
- [122] Ayllon, V., Martinez, A., Garcia, A., Cayla, X., Rebollo, A. (2000) *EMBO J.*, **19**: 2237–2246.
- [123] Yamamoto-Honda, R., Honda, Z., Kaburagi, Y., Ueki, K., Kimura, S., Akanuma, Y., Kadowaki, T. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **275**: 859–864.
- [124] Aschenbach, W. G., Brower, G. L., Talmadge, R. J., Dobson, J. L., Gladden, L. B. (2001) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **281**: R176–R186.
- [125] Gasa, R., Jensen, P. B., Berman, H. K., Brady, M. J., Paoli-Roach, A. A., Newgard, C.B. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**: 26396–26403.
- [126] Zibrova, D., Grempler, R., Streicher, R., Kauschke, S. G. (2008) *Biochem. J.*, **412**: 359–366.
- [127] Stuart, J. S., Frederick, D. L., Varner, C.M., Tatchell, K. (1994) *Mol. Cell. Biol.*, **14**: 896–905.
- [128] Ramaswamy, N. T., Li, L., Khalil, M., Cannon, J. F. (1998) *Genetics*, **149**: 57–72.
- [129] Lavoie, L., Band, C. J., Kong, M., Bergeron, J. J. M., Posner, B. I. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**: 28279–28285.
- [130] Lerin, C., Montell, E., Berman, H. K., Newgard, C. B., Gomez-Foix, A. M. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**: 39991–39995.
- [131] Suzuki, Y., Lanner, C., Kim, J. H., Vilaro, P. G., Zhang, H., Yang, J., Cooper, L. D., Steele, M., Kennedy, A., Bock, C. B., Scrimgeour, A., Lawrence, J. C., Jr., Paoli-Roach, A. A. (2001) *Mol. Cell. Biol.*, **21**: 2683–2694.
- [132] Delibegovic, M., Armstrong, C. G., Dobbie, L., Watt, P. W., Smith, A. J. H., Cohen, P.T.W. (2003) *Diabetes*, **52**: 596–604.
- [133] Paterson, J., Kelsall, I. R., Cohen, P. T. (2008) *J. Mol. Endocrinol.*, **40**: 47–59.
- [134] Sanz, P., Alms, G. R., Haystead, T. A. J., Carlson, M. (2000) *Mol. Cell. Biol.*, **20**: 1321–1328.
- [135] De, W., Reiter, V. W., Ballarini, A., Ammerer, G., Brocard, C. (2005) *EMBO J.*, **24**: 4115–4123.
- [136] Alms, G. R., Sanz, P., Carlson, M., Haystead, T. A. (1999) *EMBO J.*, **18**: 4157–4168.
- [137] Cardinali, B., Cohen, P. T., Lamond, A. I. (1994) *FEBS Lett.*, **352**: 276–280.
- [138] Chalfant, C. E., Ogretmen, B., Galadari, S., Kroesen, B. J., Pettus, B. J., Hannun, Y. A. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**: 44848–44855.
- [139] Chalfant, C. E., Rathman, K., Pinkerman, R. L., Wood, R. E., Obeid, L. M., Ogretmen, B., Hannun, Y. A. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 12587–12595.
- [140] Munoz, F., Martin, M. E., Manso-Tomico, J., Berlanga, J., Salinas, M., Fando, J. L. (2000) *J. Neurochem.*, **75**: 2335–2345.
- [141] Connor, J. H., Weiser, D. C., Li, S., Hallenbeck, J. M., Shenolikar, S. (2001) *Mol. Cell. Biol.*, **21**: 6841–6850.
- [142] Ernst, V., Levin, D. H., Foulkes, J. G., London, I. M. (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**: 7092–7096.
- [143] Wek, R. C., Cannon, J. F., Dever, T. E., Hinnebusch, A. G. (1992) *Mol. Cell. Biol.*, **12**: 5700–5710.
- [144] Alberts, A. S., Montminy, M., Shenolikar, S., Feramisco, J. R. (1994) *Mol. Cell. Biol.*, **14**: 4398–4407.

- [145] Hagiwara, M., Alberts, A., Brindle, P., Meinkoth, J., Feramisco, J., Deng, T., Karin, M., Shenolikar, S., Montminy, M. (1992) *Cell*, **70**: 105–113.
- [146] Bito, H. (1998) *Seikagaku*, **70**: 466–471.
- [147] Lin, J. T., Lis, J. T. (1999) *Mol. Cell Biol.*, **19**: 3237–3245.
- [148] Holmberg, C. I., Hietakangas, V., Mikhailov, A., Rantanen, J. O., Kallio, M., Meinander, A., Hellman, J., Morrice, N., MacKintosh, C., Morimoto, R. I., Eriksson, J. E., Sistonen, L. (2001) *EMBO J.*, **20**: 3800–3810.
- [149] Shi, Y., Reddy, B., Manley, J. L. (2006) *Mol. Cell.*, **23**: 819–829.
- [150] Nedea, E., Nalbant, D., Xia, D., Theoharis, N. T., Suter, B., Richardson, C. J., Tatchell, K., Kislinger, T., Greenblatt, J. F., Nagy, P. L. (2008) *Molecular Cell.*, **29**: 577–587.
- [151] Toth, A., Kiss, E., Gergely, P., Walsh, M. P., Hartshorne, D. J., Erdodi, F. (2000) *FEBS Lett.*, **484**: 113–117.
- [152] Alessi, D., MacDougall, L. K., Sola, M. M., Ikebe, M., Cohen, P. (1992) *Eur. J. Biochem.*, **210**: 1023–1035.
- [153] Johnson, D.F., Moorhead, G., Caudwell, F. B., Cohen, P., Chen, Y. H., Chen, M. X., Cohen, P. T. (1996) *Eur. J. Biochem.*, **239**: 317–325.
- [154] Kimura, K., Fukata, Y., Matsuoka, Y., Bennett, V., Matsuura, Y., Okawa, K., Iwamatsu, A., Kaibuchi, K. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**: 5542–5548.
- [155] Fukata, Y., Kimura, K., Oshiro, N., Saya, H., Matsuura, Y., Kaibuchi, K. (1998) *J. Cell Biol.*, **141**: 409–418.
- [156] Eto, M., Kirkbride, J. A., Brautigan, D. L. (2005) *Cell Motil. Cytoskeleton*, **62**: 100–109.
- [157] Yamakita, Y., Totsukawa, G., Yamashiro, S., Fry, D., Zhang, X., Hanks, S. K., Matsumura, F. (1999) *J. Cell Biol.*, **144**: 315–324.
- [158] Fresu, M., Bianchi, M., Parsons, J. T., Villa-Moruzzi, E. (2001) *Biochem. J.*, **358**: 407–414.
- [159] Bianchi, M., de Lucchini, S., Vietri, M., Villa-Moruzzi, E. (2005) *Mol. Cell. Biochem.*, **272**: 85–90.
- [160] Henry, K. R., D'Hondt, K., Chang, J., Newpher, T., Huang, K., Hudson, R. T., Riezman, H., Lemmon, S. K. (2002) *Mol. Biol. Cell.*, **13**: 2607–2625.
- [161] Parra, M., Mahmoudi, T., Verdin, E. (2007) *Genes Dev.*, **21**: 638–643.
- [162] Hayashi, Y., Senba, S., Yazawa, M., Brautigan, D. L., Eto, M. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**: 39858–39863.
- [163] Eto, M., Kitazawa, T., Matsuzawa, F., Aikawa, S. I., Kirkbride, J. A., Isozumi, N., Nishimura, Y., Brautigan, D. L., Ohki, S.Y. (2007) *Structure*, **15**: 1591–1602.
- [164] Eto, M., Elliott, E., Prickett, T. D., Brautigan, D. L. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 44013–44020.
- [165] Zhao, S., Brandt, N. R., Caswell, A. H., Lee, E. Y. (1998) *Biochem.*, **37**: 18102–18109.
- [166] Hain, J., Nath, S., Mayrleitner, M., Fleischer, S., Schindler, H. (1994) *Biophys. J.*, **67**: 1823–1833.
- [167] Marx, S. O., Reiken, S., Hisamatsu, Y., Jayaraman, T., Burkhoff, D., Rosemblyt, N., Marks, A. R. (2000) *Cell*, **101**: 365–376.
- [168] Terentyev, D., Viatchenko-Karpinski, S., Gyorke, I., Terentyeva, R., Gyorke, S. (2003) *J. Physiol.*, **552**: 109–118.
- [169] Tang, T. S., Tu, H., Wang, Z., Bezprozvanny, I. (2003) *J. Neurosci.*, **23**: 403–415.
- [170] MacDougall, L. K., Jones, L. R., Cohen, P. (1991) *Eur. J. Biochem.*, **196**: 725–734.
- [171] Shi, W., Sun, C., He, B., Xiong, W., Shi, X., Yao, D., Cao, X. (2004) *J. Cell Biol.*, **164**: 291–300.
- [172] Bennett, D., Alphey, L. (2002) *Nat. Genet.*, **31**: 419–423.
- [173] Lee, H. K., Barbarosie, M., Kameyama, K., Bear, M. F., Haganir, R. L. (2000) *Nature*, **405**: 955–959.
- [174] Delgado, J. Y., Coba, M., Anderson, C. N. G., Thompson, K. R., Gray, E. E., Heusner, C. L., Martin, K. C., Grant, S. G. N., O'Dell, T. J. (2007) *J. Neurosci.*, **27**: 13210–13221.
- [175] Yoshimura, Y., Sogawa, Y., Yamauchi, T. (1999) *FEBS Lett.*, **446**: 239–242.
- [176] Strack, S., Kini, S., Ebner, F. F., Wadzinski, B. E., Colbran, R. J. (1999) *J. Comp. Neurol.*, **413**: 373–384.

Táncos László grafikusművész és természetbogarász 1981-ben orvosként végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, majd anatómusként dolgozott. Grafikusként ábrázoló és alkalmazott grafikával, emellett festészettel foglalkozik, de munkája kiterjed könyvtervezésre és könyvkiadásra is (a Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió igazgatója), nagyszámú orvosi és gyógyszerügyi plakátot, kiadványt tervezett.

1984 óta tagja a Művészeti Alapnak, a Belvárosi Művészek Társasága csoportos kiállításainak állandó résztvevője.

Rajzain, festményein gyakorta jelenik meg az emberi test (transzplantációs grafika), annak sejt- és molekuláris szintű összetevői, a biológiai szervezet „térképe”, de a térkép mint topográfiai leképezés hagyományos grafikáin is foglalkoztatja. Kiválasztott motívumokra (hal, bogár, dinnye, bélyeg) gondolati füzérként készíti tematikus képek sorozatait, melyek – gyakran könnyed, ironikus-humoros hangvétell – könyveinek anyagául is szolgálnak. A részekre bontó, azokból újra- és átépítő – mondhatni „konstruktivista” – megközelítés láthatóan afféle intellektuális kalandként a képi világon túlmutatóan is foglalkoztatja, ál-tudományos, ál-historizáló, önreflexív ál-lélektani elemző esszéi, karcolatai, szellemi firtorai formájában, melyek azonban gyakran groteszk voltak mellett is elsősorban emberiek. Üzenete: „*az észlelés, a dolgok látványa, a színek hatása, az ízek élvezete, a hangulatok felismerése és megtapasztalása, a fájdalom és a harmónia megkülönböztetése, a csodák és azok csodálata, az alkotás kínja és öröme, mind-mind, együtt és külön-külön... a karcsúra hasított életszilánkok, vagy a széles folyamként hömpölygő élet, ezek nagyszerű dolgok, és amíg érzékeljük a fényt, addig élünk!*”



Táncos László, *Naptár 2008* (2007), vegyes technika



Táncos László, *A génhiba* (2007), tus, papír

Tizenöt éves a molekulárisbiológus-képzés Debrecenben

Beszámoló a Debreceni Egyetem Molekuláris Biológiai Szervezete (DE-MB) által szervezett jubileumi ülésről

A debreceni egyetemek oktatói kollektívája 1992-ben elnyerte a Felzárkózás az Európai Felsőoktatáshoz Alap (FEFA) pályázatát többfokozatú molekuláris oktatási programmal működő biológusképzés létrehozására. A pályázat jelentős anyagi támogatást biztosított a Debreceni Universitas Egyesülés tagjai, az akkor még önálló Agrártudományi Egyetem, Orvostudományi Egyetem és Kossuth Lajos Tudományi Egyetem oktatói számára, hogy létrehozzák a szükséges infrastruktúrát, és oktatói kapacitásuk egyesítésével egy új képzési irányzatot vezessenek be Debrecenben. Az előkészítő év után 1993-ban nyílt először lehetőség arra, hogy a hallgatók ta-

nulmányaik 3. évében jelentkezzenek az új programra. A program indulásáról a *Biokémia* XVII. évf. 3. számában számolt be Fésüs László, a FEFA program koordinátora. A szerző akkor feltette a költői kérdést, vajon 3-5-10 év múlva is szükség lesz-e az ilyen irányú képzésben részesült szakemberekre. Erre az elmúlt 15 év egyértelmű választ adott.

2008. május 26-án a DE-MB a képzési program elindítására emlékezett, amikor a Debreceni Egyetem Élettudományi Központjában összehívta jubileumi ülését. Az ülésen részt vettek a Debreceni Egyetem, valamint a jogelőd egyetemek jelenlegi és korábbi vezetői, akik mindig hatékonyan támogatták a prog-



ram megvalósítását. Ott voltak a szak oktatói, akik sokszor nehéz anyagi körülmények között áldozatos munkával járultak hozzá a képzés sikeréhez. Egy-egy hallgató tutoraként gondoskodtak – a választható tantárgyak által megengedett keretek között – a személyre szabott oktatásról, és bevezették a diákokat a laboratóriumi kutatómunka rejtelmeibe. Végül eljöttek végzett és jelenlegi hallgatóink, akik vállalták, hogy az egyetem egyik legnehezebb szakán kemény munkával szerezzenek diplomát. A Debreceni Egyetem rektora, Fésüs László köszöntőjében emlékeztetett arra, hogy az új oktatási forma létrehozása egybeesett a debreceni egyetem egyesülésének időszakával. Az egyetemi vezetők többször használták a molekulárisbiológus- és gyógyszerészképzés példáját annak igazolására, hogy a széttagolt intézmények oktatói képesek közös munkával új programok megvalósítására. Ily módon a molekulárisbiológus-képzés hozzájárult az egységes Debreceni Egyetem megvalósításához. De ezen túlmutató vállalkozás alapjául is szolgált, ugyanis az ülés színhelye, az új Élettudományi Központ többek között azért jött létre, hogy a képzésben részt vevő intézeteket és tanszékeket közös fedél alá hozza. A szak történetét áttekintve a DE-MB elnöke elmondta, hogy a 84/2000. kormányrendelet tette lehetővé azt, hogy a Debreceni Egyetem az országban egyedülálló molekuláris biológus diplomát adjon ki. A rendelet alapján 2001-ben indult az önálló molekuláris biológus szak, és a végzett hallgatók 2006-ban kaphattak először ilyen megnevezésű diplomát a Természetudományi Karon. Az ezt megelőző időszakban a TTK olyan biológusdiplomát bocsátott ki, amelyben betétlapon tüntették fel a molekuláris biológiai irányú szakképzettséget. Az első betétlapos diplomák kiadására 1996-ban került sor. Erről az eseményről a *Biokémia* XX. évf. 4. száma úgy emlékezett meg, hogy két kiváló hallgatónk a lap hasábjain mutathatta be diplomamunkája eredményeit. Az elmúlt 15 évben összesen 245 hallgató végzett a programban. A molekulárisbiológus-képzés keretein belül biokémia, genetika, mikrobiológia és orvosbiológia szakterületeken szerezhettek speciális ismereteket. A végzett hallgatók hosszú idő átlagában egyenletesen (szakterületenként 53–66 fő) oszlottak meg a négy szakág között.

A jubileumi ülés főszereplői a végzett hallgatók voltak. A DE-MB titkára által szervezett előadás-so-

rozatban 12 volt hallgató számolt be életútjáról és eredményeiről. Köztük egyetemi oktatók, kutatóintézeti dolgozók, *spin-off* cég és gyógyszerkipróbáló Kft. munkatársai, valamint a fiatalabb korosztályt képviselő PhD-hallgatók mondták el, hogy hogyan tudták a képzés során szerzett ismereteiket munkájuk során hasznosítani. Azt mondhatjuk, hogy a képzés legnagyobb eredménye az, hogy a Debreceni Egyetemről kikerülő diplomások magasán kvalifikált tudást szereztek, amit hazai és külföldi munkahelyeken egyaránt sikeresen kamatoztattak. Hallgatóink elhelyezkedési lehetőségeiről a felmérésekben 186 diplomástól (76%) sikerült információt kapni, s e szakemberek az alábbi területeken helyezkedtek el: PhD-hallgató 59 fő (32%), egyetemi oktató 30 fő (16%), alapkutató 42 fő (23%), alkalmazott kutatás 24 fő (13%), fejlesztés, forgalmazás 10 fő (5%), egyéb 21 fő (11%).

Azok a hallgatók, akik idő hiányában nem juthattak szóhoz, poszter formájában mutatták be korábbi és újabb eredményeiket. Az Élettudományi Központ előcsarnokában 17 ilyen poszter került bemutatásra. Az ülés záró előadásában Csernoch László a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar dékánja az oktatás jövőjéről beszélt. Elmondta, hogy a bolognai folyamat szellemében a hagyományos ötéves egyetemi képzések fokozatosan megszűnnek, helyüket átveszi a többfokozatú, lineáris képzési struktúra. 2007-ben a Debreceni Egyetem kérelmet nyújtott be molekuláris biológus MSc program akkreditálására. A pályázatot a Magyar Akkreditációs Bizottság elfogadta. Így lehetővé válik, hogy 2009-től Debrecenben beinduljon a molekuláris biológus MSc az ÁOK gondozásában, és az alapképzést ebben az évben elsőként befejező biológushallgatók közvetlenül bekapcsolódhassanak az új képzési formába. Tehát az eddig sikeresen folytatott molekulárisbiológus-oktatás hagyományait más formában, de hasonló tartalommal fogjuk továbbvinni a Debreceni Egyetemen.

A jubileumi ülés anyagát elektronikus emlékkötet formájában kívánjuk a <http://demb.unideb.hu> internetes honlapon közzétenni. A szakkal kapcsolatos további információt is ezen a helyen találhat az érdeklődő olvasó.

Dombrádi Viktor
a DE-MB elnöke

Cseri Julianna
a DE-MB titkára

A sejtelmes sejt csodái

A biokémiai analitikai és mechanizmusvizsgálati módszerek széles körét áttekintő igényes előadás-sorozatra került sor 2008. május 22-én a Csodák palotájában: ekkor tartották az idei Kvalitex-napot a „A sejtelmes sejt csodái” címen. A rendezvényen a sejtbiológia és immunológia hazai és külföldi kutatói szerepeltek, összesen hét előadás – köztük három angol nyelvű – hangzott el az immunanalitikai detektálástól a RNS-technológiákig terjedő széles témakörökben. A tudományos program bemutatására az alábbiakban közöljük az előadások rövid összefoglalóit. (Idegen nyelvű előadás esetén az összefoglaló is angolul szerepel.)



Using phospho-specific and other activation state-specific antibodies to monitor cellular signaling in cells and tissues

Randall K. Wetzel

Clinical Applications Cytometry, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA

Activation state-specific antibodies (eg. phospho-specific) from Cell Signaling Technology (CST) can be used to identify aberrant disease-related signaling or to examine treatment-induced differences in protein activity, expression level, or subcellular localization. CST has also developed unique antibodies that can specifically detect genetic abnormalities, phosphorylation motifs (phospho-tyrosine, Akt substrate, MAPK substrate, etc.), and other post-translational modifications such as cleavage, acetylation, ubiquitination, and methylation. These antibodies have been tested in-house and validated for applications like Western blotting, immunofluorescence, immunohistochemistry, ELISA, and flow cytometry. Signaling antibodies can be used individually to monitor the activity of a specific protein or pathway, or combined in large arrays to generate broad signaling profiles using high content and high throughput screening platforms. These techniques and treatment and staining protocols will be discussed.

Radioaktív glükózból és acetátból képződő szén-dioxid vizsgálata kísérleti és klinikai tumoros modellrendszerekben

Jeney András

Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Az elmúlt években fokozott érdeklődés irányult a tumorsejtek emelkedett glikolizisére és károsodott oxidatív foszforilációjára. Ez a két – egymáshoz kapcsolódó – biokémiai útvonal biztosítja a sejt energetikai igényét, s emellett részt vesz a nukleinsavak és a fehérjék szintézisében is.

A tumorsejt életképességének fenntartásában meghatározó szerepet játszanak azon bioenergetikai mechanizmusok, amelyeket a hibás génállomány irányít. A sejtek energetikai mechanizmusának tanulmányozására ¹⁴C-izotóppal jelzett glükózból és acetátból felszabaduló (¹⁴C)-CO₂ meghatározásán alapuló laboratóriumi vizsgálati módszert dolgoztunk ki. Megállapítottuk, hogy a humán-tumorsejtvonalak osztályozhatók aszerint, milyen mértékben hasznosítják a glükózt és az acetátot. Ugyanazon tumorsejt glükózból és acetátból képződött CO₂-hányadosa hasznosítható a malignus sejtek bioenergetikai háztartásának jellemzésére. Továbbá megfigyeltük az inzulin hatásának az elmaradását vagy csökkenését a tumoros kísérleti állatokban. Ezt a vizsgálati módszert alkalmasnak találtuk a molekuláris célpontú gyógyszerek citosztatikus hatékonyságának jelzésére.

Funkcionális glikomika – A glikobiológia új paradigmája

Kremmer Tibor

MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, Budapest

A funkcionális proteomika, a biomolekuláris kutatások új paradigmája, az individuális fehérjék élet-tani szerepének, szerkezetük és funkcióik összefüggéseinek felderítésére irányul. A funkcionális glikomika a proteomika speciális alkalmazási területe, amely a glikobiológia vonatkozásában kitüntetetten az egyszerű és összetett szénhidrátok (oligo- és poliszacharidok) és makromolekuláris komplexek (glikoproteinek, glikolipidek) vizsgálatával, a

különböző élettani vagy patobiokémiai folyamatok során megváltozott poszttranszlációs (pl. glikozilálási) mechanizmusok felderítésével, anomális molekulaszervezetek kimutatásával foglalkozik. A sejtmembránok, immunológiai és transzportjelenségek, valamint egyéb biokémiai rendszerek vizsgálata egyértelműen igazolta, hogy az ubiquiter élettani szénhidrát-fehérje komplexek oligoszacharid-tartalma a biopolimerek jellegzetesen strukturált és funkcionálisan nélkülözhetetlen részét képezi. A biológiailag aktív vegyületekről (Lewis-antigének, immunoglobulinok, TNF, eritropoetin stb.) és szinte valamennyi eddig ismert és általánosan alkalmazott szerológiai és immunológiai tumormarkerről (CEA, AFP, TPA, hCG, NSE, CA-125, CA-19-9, CA-72-4, CA-50, savanyú α -1-glikoprotein, α -1-antitripszin, coeruloplazmin stb.) kiderült, hogy szialoglikoproteinek. Újabb megfigyelések azt mutatják, hogy a glikoproteinek oligoszacharidszerkezetének rendkívül változatos kombinációi egy új biológiai informatikai rendszer (*sugar language*) molekuláris alapját képezik, amelyben a különböző fiziológiai és/vagy kóros folyamatok által kiváltott változások biomarkerként értékelhetők. Ezek a tanulmányok egyértelművé tették, hogy a legkorszerűbb preparatív és (bio)analitikai módszerek (minta-előkészítés, elválasztástechnikák, kromatográfia/HPLC, kapilláris elektroforézis, tömegspektrometria, CD, NMR) egyidejű és összehangolt alkalmazása a kutatások alapvető és nélkülözhetetlen részét képezi.

Az extra- és intracelluláris terekben kimutatható szénhidrát-fehérje-lipid komplexek a funkcionális glikomika validált modellvegyületei. A molekulaszervezeti és biomarker-kutatások aktualitását, elméleti és gyakorlati jelentőségét a humán szérumban egyik jellegzetesen magas (~40–45%) szénhidrát-tartalmú glikoproteinfrakciójának vizsgálata, a savanyú α -1-glikoprotein (AGP, orosomucoid) példája demonstrálja.

A kémiaútól a sejtbiológiáig: utazás az uracilos DNS szép új világába

Vértessy G. Beáta

MTA SZBK, Enzimológiai Intézet, Budapest

A genetikai információ tárolásáért és továbbadásáért két nukleinsav-polimer felelős: a DNS és az RNS. A kémiai különbségek a két polimer alkotói között egyszerűek és alapvetőek: az RNS-ben ribóz,

a DNS-ben dezoxiribóz fordul elő, és az RNS-beli uracilbázis szerepét a DNS-ben az 5-metil-uracil (közismert nevén timin) játssza. A timingyűri bioszintézise az uracilgyűri metilezésével történik: az esetleg egyszerűnek tűnő kémiai módosítás azonban élettani körülmények között legalább három-négy komplex enzim és több kofaktor szabályozott működését igényli. Mi az oka az uracillel szembeni negatív diszkriminációnak a DNS-ben? Miért éri meg a szervezetnek a timin *de novo* bioszintézise? Léteznek-e olyan élőlények, melyek szembeszállnak az uracilt diszkrimináló elvvel, és mégiscsak felhasználják ezt a bázist DNS-alkotóként is? Ezekre a kérdésekre keressük a választ a szerkezeti, molekuláris és sejtbiológia eszközeivel. Olyan jelátviteli útvonalakat keresünk, és néha találunk is, melyekben az uracil-DNS fejlődésben fontos szignálszerepet tölt be. Ez a kutatási irány a rákterápiában kiemelkedő jelentőségű, timidilát metabolizmust gátló gyógyszerek fejlesztéséhez, a programozott sejtthálal útvonalainak kutatásához, valamint innovatív biotechnológiai eszközök létrehozásához vezet.

Enlighten your protein: Protein detection by traditional Western blotting using chemiluminescence and new alternatives using fluorescent labels or mass spectrometric analysis

Silvia Otternberg

Thermo Fisher Scientific Inc., Bremen, Germany

Western blotting is used to positively identify a specific protein in a complex mixture and to obtain qualitative and semi quantitative data about a specific protein. Today Western blotting is a routine technique for protein analysis in research laboratories. Since the initial development of the system there have been many changes to the techniques involved; new and more sensitive substrates have been developed; fluorescence systems have become more and more popular and other methods based on mass spectrometric analysis have been introduced.

A mikro-RNS-ek evolúciós szerepe

Duda Ernő

SZTE, Orvosi Biológiai Intézet, Szeged

A XX. század utolsó éveire a molekuláris biológia ellentmondásmentes, jól használható elméletet alakított ki génjeink fejlődésiállapot- és szövetspecifi-

kus kifejeződésének szabályozásáról. Az első mikro-RNS-ek felfedezése magyarázhatatlan rendellenességnek tűnt. Napjainkra azonban átalakította szemléletünket számos kérdésben, legyen szó az egyedfejlődésről, daganatos betegségekről vagy kórokozók, genetikai paraziták elleni védekezésről. Az előadás betekintést szeretne nyújtani olyan kérdésekbe is, hogy például mit tekinthetünk genetikai hulladéknak („junk”), hogy az emberi genom mekkora része a „miénk”, vagy véglegesen kialakult-e már az emberi faj.

Accell™ siRNA: Access a new world of RNAi discovery

Silvia Ottenberg

Thermo Fisher Scientific Inc., Bremen, Germany

siRNA-mediated RNA interference (RNAi) has become an essential functional genomics tool in elucidating the role of individual genes within the cell. However, one of the major challenges up until now has been the efficient delivery of siRNAs into difficult-to-transfect cell types. Our most recent innovation, Accell™ siRNA is modified to enable uptake to virtually any cell type, without the need for lipids, vectors or electroporation. Moreover,

Accell™ siRNAs maintain potent silencing and are chemically modified for stability and enhanced specificity. In this presentation we discuss data to support: (i) siRNA delivery to difficult-to-transfect cells types (e.g. primary cells); (ii) mitigation of adverse cellular responses commonly associated with other delivery methods; (iii) easy to use two-step protocol, applicable to any cell type; (iv) novel applications to extend target knockdown (e.g. 30 days). The experimental approaches derived from these studies will allow researchers to employ RNAi technology to their optimal cell of choice, thus dramatically improving the quality and reliability of their applications.

Kvalitex

Az előadásokat kötetlen beszélgetés követte egy (vagy több) pohár bor mellett. A Kvalitex előadói napok bevallott célja, hogy a molekuláris és sejtbiológiai kutatás izgalmát és örömét mutassa be a fiatal kutatóknak.

Székács András – Drescher Béla



SZKARABEUSZ

Szkarabeusz Környezetvédelmi és Kereskedelmi Kft.; Pécs, Nagy Imre u.148.
Vegyszerbolt, raktár: Pécs, Verseny u.17. Tel.: 72/532-828, Fax.: 72/532-829
skarab@axelero.hu • www.szkarabeusz.hu

SERVA
Electrophoresis

Finomvegyszerek
Elektroforézis
Élettudományi vizsgálatok
Kollagének
Ioncserés közegek
Enzimek/koenzimek/inhibitorok

CULTIMED Mikrobiológiai termékek
CODEX: Gyógyszerkönyvi minőségű alapanyagok

Panreac

Panreac Química S.A.

Finomvegyszerek, reagensek
Műszeres analízishez szükséges termékek
Vízmentes, szárított oldószerek
Deuterizált anyagok NMR analízishez
Nyomelem-analízishez reagensek
Nagy tisztaságú oldószerek
Nagy tisztaságú savak, reagensek

ADITIO: Élelmiszer-ipari minőségű alapanyagok
(antioxidánsok, stabilizátorok, pH-szabályozók, ásványi sók stb.)

**Valér Csernus, Béla Mess (Eds.):
RHYTHMIC BIOLOGICAL PROCESSES**

Dialóg Campus Kiadó, Budapest – Pécs, 2003

**Csernus Valér, Mess Béla (szerk.):
BIOLÓGIAI ÓRÁK – RITMIKUS
BIOLÓGIAI FOLYAMATOK
AZ ÉLŐVILÁGBAN**

Akadémiai Kiadó, Budapest, 2006

(Könyvismertetés)

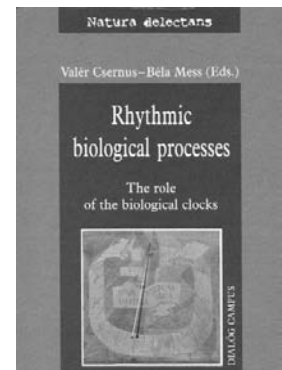
Régóta ismert, hogy számos biológiai folyamat előre megjósolhatóan, periodikusan ismétlődik. Néhány hétköznapi példa az alvás–ébredés, a női ciklus megnyilvánulásai vagy az őszi lombhullás. Miután a jelenségek egybeesnek környezetünk ritmikus változásaival, sokáig evidensnek tartották, hogy azokat közvetlenül környezetünk változásai vezérlik – mint a nappal–éjszaka, a Hold fázisai vagy az évszakok változásai. Az elmúlt évtizedek orvosi biológiai kutatásainak egyik leggyümölcsözőbb felfedezése volt, hogy a ritmikus biológiai folyamatokat nem közvetlenül környezetünk vezérli, hanem azok irányításáért a szervezetünkben lévő nagyszámú, komplex, jól szervezett, ritmikus működésű biológiai vezérlő folyamatok, az úgynevezett „biológiai órák” a felelősek. Ezek önmagukban is ritmikusan működnek, de működésüket, fázisukat a ritmikus környezeti folyamatok befolyásolják, szinkronizálják. A rendszer célja: előre „megjósolni” környezetünk változásait, lehetővé téve a környezethez való rugalmasabb alkalmazkodást.

A korszerű tudományos érdeklődés előterében lévő témából, az ilyen irányú hazai kutatásoknak fórumot teremtve rendeztek a könyvek szerkesztői (Csernus Valér és Mess Béla) egy szimpóziumot Pécsen 2002-ben. Mindkét kiadvány a rendezvényen előadó, élvonalbeli hazai kutatók előadásából készült. A két könyv – a kiadási nyelven kívül – elsősorban stílusában tér el egymástól. A 258 oldalas, 14 fejezetet tartalmazó angol nyelvű könyv tudományos stílusban és formai követelményeknek megfelelően, a témában jártas szakemberek számára készült. A 195 oldalas rövidebb, de több magyarázatot, szemléltető ábrát (65) tartalmazó magyar változat ismeretterjesztő jellegű, a téma

részleteiben nem jártas, szélesebb körű olvasótábor érdeklődését elégíti ki. Egyéb tekintetben a két munka témakörei, fejezetei hasonlóak, az egyes fejezetek szerzői azonosak, ezért a továbbiakban együtt ismertetem azokat. Mess Béla átfogó, bevezető jellegű fejezetét követően a ritmikus biológiai jelenségek széles spektruma tárul elénk a sejten belüli folyamatoktól a szervek, szervrendszerek ritmikus tevékenységének leírásán keresztül a ritmuszavarokra visszavezethető kórképek bemutatásáig. A példaként leírt biológiai objektumok is az izolált sejtektől a rovarokon és különböző gerinceseken keresztül az emberig terjednek.

Visegrádi András összefoglalja, hogy a sejten belüli kalciumszint ritmikus változásainak milyen szerepe van a sejtanyagcsere szabályozásában, és ennek kapcsán ismerteti, hogy mi is az a „molekuláris memória”. Dávid Csaba és szerzőtársai a ritmikus folyamatok vezérlésében kulcsszerepet betöltő, ún. „óragének” egyik sajátos csoportjának, a kriptokrómoknak szerepéről írnak. Fejezetükből átfogó képet nyerünk a fényérzékenység molekuláris alapjairól, a fotopigmentek, fotoreceptorok, valamint a kriptokrómok szerkezetéről, előfordulásáról és a biológiai oszcillátorban betöltött szerepükről. Részletes tárgyalásra kerülnek a muslicában, zebrahalban, karmosbékában, madarakban, valamint az emlősökben kimutatott kriptokrómokkal kapcsolatos tudományos eredmények.

A gerincesek biológiai óráit a környezet megvilágításához igazító fényérzékeny szervekről, illetve azok megjelenéséről Vigh Béla és szerzőtársai közölnek egy fejezetet. Olvashatunk a mély agyi fényreceptorok, a tobozmirigy, valamint a retina fényérzékelésének fejlődéséről, filogenetikai szere-



pének változásairól. A cikk angol változata egy rendkívül részletes, átfogó irodalomjegyzékkel (322 idézet) zárul.

Csernus Valér fejezetében a periodikusan ismétlődő biológiai jelenségek jelentőségéről, majd a biológiai órák felépítéséről és általános jellemzőiről olvashatunk részleteket. Ezt követően a madár-tobozmirigy mint a napi ritmus kiváló kutatási modellje kerül bemutatásra. Megismerhetjük egy dinamikus *in vitro* bioassay, a perifúziós módszer alapjait is. A módszerrel végzett kísérleti eredményeken keresztül képet kapunk a fény és egyéb fizikai tényezők (hőmérséklet, mágneses tér), valamint biológiailag aktív vegyületek cirkadián melatoninritmusra gyakorolt *in vitro* hatásairól.

Rudas Péter az emlősök napi ritmusát vezérlő, a látóideg kereszteződése fölött található hypothalamikus mag (*nucleus suprachiasmaticus*, NSC) szerepéről írt fejezetet. Áttekintő képet nyerünk a biológiai oszcillátor mechanizmusáról, annak molekuláris szintű működési rendszeréről is. Gábrriel Róbert és szerzőtársai a retina szerkezetének és alkalmazkodásának áttekintését követően a retina napszakos változásaiért felelős mechanizmusokról tájékoztatnak. Felhívják a figyelmet arra is, hogy a retinális kapcsolatoktól megfosztott NSC órafunkciója károsodik, míg az izolált retina *in vitro* is megtartja ciklikus működését, jelezvén a fény kiemelkedő szerepét a napi ritmusok szabályozásában. Alexy Tamás és szerzőtársai ismertetik, hogy a vérnyomáson és a szívfrekvencián kívül a kóros szív- és érrendszeri események előfordulásának is van ritmusa, és bemutatják, hogy mi ezek háttere.

A ritmikus életjelenségek legismertebb példáit talán a szaporodásbiológia adja. Ebben a témában szerezhethetünk újabb ismereteket a szarvasmarhák petefészek-működéséről, és arról, hogy ez hogyan függ össze az állatok energetikai egyensúlyával, az endokrin interakciók egyik szép példaként Huszenicza Gyula és szerzőtársai tollából. Bódis Jó-

zsef és Koppán Miklós fejezetében a női ivari ciklus mechanizmusába nyerhetünk betekintést. A szerzők ismertetik a menstruációs ciklus hátterében álló hormonális ritmusok szerveződését, valamint a folyamatban részt vevő bioaktív anyagokat és perifériás idegelemek szabályozó szerepét.

A másik jól ismert ritmikus biológiai jelenségről, az alvás-ébrenlét ciklusról Faludi Béla publikált egy fejezetet. Ebben a fiziológiás alvás-ébrenlét ciklus jellemzésén és kialakításában szerepet játszó tényezőknél, folyamatokon túl a napi ritmus kóros elváltozásairól és azok magyarázatairól olvashatunk. Végül a biológiai ritmusok öregedés során történő változásairól, valamint a változások és a tobozmirigy kapcsolatáról ír Rúzsás Csilla. A témával kapcsolatos klinikai és irodalmi tapasztalatok mellett a probléma kísérletes vizsgálatára is példákat láthatunk.

Néhány érdekes fejezet csak az egyik könyvben jelent meg. A magyar változatban a rovarok legfontosabb ritmikus életfolyamatairól, illetve azok hormonális hátteréről olvashatunk Fónagy Adrien tollából. Ebben a fejezetben részletes leírást kapunk a rovarok ritmikus életfolyamatainak fő elemeiről, azok működéséről, a „végrehajtó mechanizmusokban” részt vevő neuropeptidekről, valamint a neurohormonok által irányított konkrét folyamatokról. Az angol változatban Köves Katalintól és szerzőtársaitól a hipofízis adenilátcikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) fotoneuroendokrin rendszerben betöltött szerepének kísérletes vizsgálatáról, valamint Reiczigel Jenőtől a biológiai ritmusok matematikai modellezéséről és analíziséről találunk egy-egy fejezetet.

A könyvek a terjedelemben szabott korlátok határain belül átfogó képet adnak egy dinamikus fejlődő új tudományág, a kronobiológia sokszínűségéről és az ezen a területen az elmúlt években elért hazai tudományos eredményekről mind a témában jártas szakemberek, mind más érdeklődők számára.

Csernus Valér

FELHÍVÁS

A **BIOKÉMIA** folyóirat – válságos anyagi helyzetére való tekintettel – várja cégek, intézmények szakmai, állás- és egyéb hirdetéseit. Hirdetési információkért forduljanak az alábbi címhez:

Székács András felelős szerkesztő Tel.: 391-8610, E-mail: aszek@nki.hu

FELHÍVÁS

A Straub Örökség Alapítvány a néhai Farkas Tibor akadémikus emlékére létrehozta és 2006-ban meghirdette a

Farkas Tibor Plakettet,
fiatal (35 év alatti), magyar anyanyelvű
lipid- és/vagy membránkutató számára.

A plakett évente kerül kiosztásra.



Ez évben 2008. október 1-ig lehet pályázni, megjelent vagy elfogadott közleménnyel, PhD-munkával, szabadalommal. A pályázati anyaghoz két ajánlólevelet kérünk csatolni. Az ajánlott postai küldeményben feladott pályázati anyag címzettje Víg László Kuratóriumi Elnök, MTA Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, 6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

A Farkas Tibor Plakett díjazottjának kiválasztásáról a Straub Örökség Alapítvány felkérésére háromtagú nemzetközi zsűri dönt. A Plakettel járó díj nettó 200 ezer (kettőszázezer) Ft. A Farkas Plakett az SzBK-ban rendezett Straub Napok keretében kerül kiosztásra.

CTB-2008



4th Central European Conference Chemistry towards Biology

8-11 September, 2008
Dobogókő, Hungary

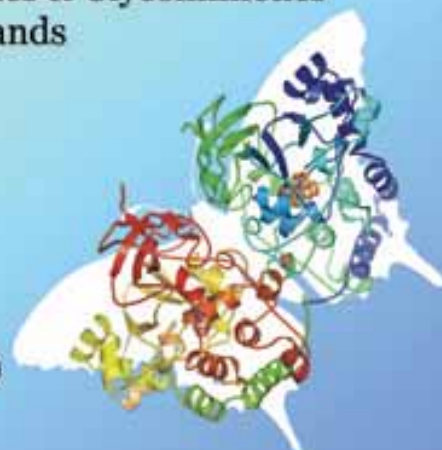
<http://ctb4.chem.elte.hu>
E-mail: ctb4org@chem.elte.hu

The focus of CTB4 is structure and interaction of proteins with:

- Peptides, Peptidomimetics & Proteins
- Metal ions
- DNA, RNA, PNA
- Carbohydrates & Glycomimetics
- Organic Ligands

Invited speakers include:

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| I. Bertini (Italy) | C. Noe (Austria) |
| I. Campbell (UK) | J. Plavec (Slovenia) |
| C. Luchinat (Italy) | J. Polanski (Poland) |
| D.J. Manstein (Germany) | O. Zerbe (Switzerland) |



NE KERESSE TOVÁBB, MEGTALÁLTA!

FINNZYMES ÉS NEW ENGLAND BIOLABS ENZIMEK
BUDAPESTI ÉS SZEGEDI RAKTÁRUNKBÓL!

