

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.

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 transzláció, a sejtmozgás, 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.

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

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 oligonucleotides 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 foszfátcsoporthoz kapcsolódása a szerin, treonin, illetve tirozin aminosav-oldalláncokhoz megváltoztatja a töltéseloszlást, aminek következtében a fehérje szerkezete is megváltozik. A foszfátcsoporthoz stabilizálhatja a fehérje szerkezetét, növelheti tápértékét, szabályozó szerepet tölthet be, de előfordul az is, hogy a módosítás fiziológiai 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 fehérjéből 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 enzimekre, 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 enzimcsalád 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) enzimcsalád tagjai defoszforilálják, amelyek egy aktív centrumban lévő ciszteinoldallancot használnak a szubsztrát foszfátjának lehasítására, cisztein-foszfát 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 regulator fehérjével alkothatnak holoenzimet, ami megnehezíti szubsztrátjaik azonosítását.

A foszfoprotein foszfatáz (PPP) enzimcsalád

A szerin-/treoninspecifikus protein foszfatázok közé tartozó PPP enzimcsalád tagjai megtalálhatók az ősi archeabaktériumokban is [2], de itt nem töltöttek 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, sejtfelszíni 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 gátlók 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 (μ M) 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 szerkeze 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. Szerkezeti 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 árokba lép kölcsönhatásba. A szerkezetvizsgálatok eredményei igazolták a katalitikus alegység 3D felületén található hidrofób árok központi szerepét a természetes gátlószerek PP1c alegységhez való kötődésében (1. ábra), továbbá azt is megmutatták, hogy a különböző gátlószerek specifikus kölcsönhatások révén egymástól elterő mechanizmussal fejtik ki hatásukat.

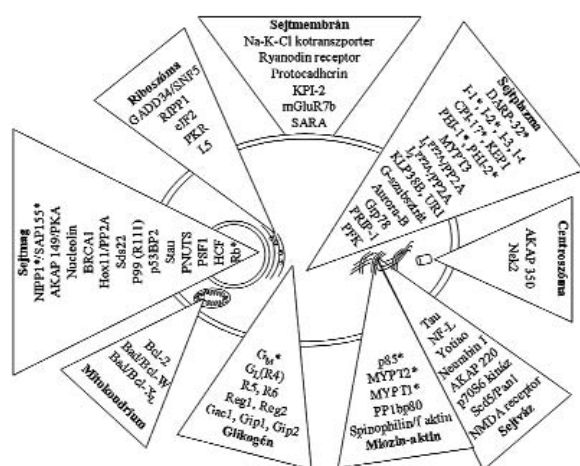
1. ábra (lásd a címlapon) *A protein foszfátáz 1 katalitikus alegységének szerkezete. Balra: A PP1c α és a mikrocisztin-LR (lila) inhibitor komplex szerkezete (PDB kód: 1FJM alapján) [37]. Jobbra: A PP1c δ és egy regulátor protein, a MYPT1 N-terminális részének (33–39 aminosavak, világoskék molekularészlet) 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 peptidszakaszt kristályosítottak 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 ankiriméltódások 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 sejtben belüli lokalizációjuk szerint [53]. (A PP1c alegységhez közvetve kapcsolódó fehérjéket törtevonallal 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 „fork-head” 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 homeodóméntranszkripció 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 foszfo-protein (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 vázizomban 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 *Emmericella 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 delécio 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 spermatocitákban 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 enzimcsalád 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]
Kihásítási 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 adhézios 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⁺ /kaldmodulinfüggő 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 transzláció

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 foszfátáz tette 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 kihasítási faktorét. A transzlációs 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 hidroláz 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 sejtvázszerkezeti elemei 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 szinaptofizinfhérjével, amely az idegsejtek közötti kommunikációt megvalósító szinaptoszóma komponense.

Reprodukció

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 spermatocitákérésének 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 érésesorán, érett spermiumokban megjelenik a fej posztterior 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 spermatocitaszpecifikus 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., vanTaeeynde, 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] Pegg, M. W., MacKelvie, S. H., Blocher, 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.*, **338**: 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., Huganir, 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.

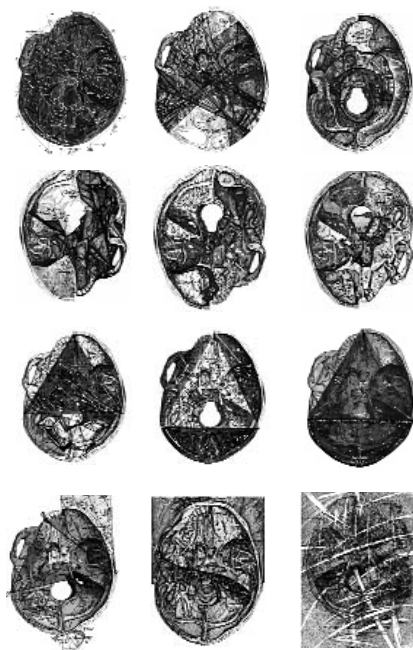
- [72] Kinoshita, N., Ohkura, H., Yanagida, M. (1990) *Cell*, **19**:63: 405–415.
- [73] Axton, J. M., Dombradi, V., Cohen, P. T., Glover, D. M. (1990) *Cell*, **63**: 33–46.
- [74] Baksa, K., Morawietz, H., Dombradi, V., Axton, M., Taubert, H., Szabo, G., Torok, I., Udvardy, A., Gyurkovics, H., Szoor, 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, G. 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., Alphe, 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., Lerner, 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., Vilardo, 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., Burkoff, D., Rosembly, 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., Alpey, 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 gyógyszergyári 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