

## A DEBRECENI AKADEMIAI BIZOTTSÁG ÉLETÉBŐL

### A glikogénanyagcserétől a protein foszfatázokig<sup>1</sup>

Gergely Pál

biokémikus, professor emeritus, Debreceni Egyetem, Debrecen

#### *Foszfatázterek és az élet kialakulása*

A foszfáttartalmú vegyületek az élő szervezetek alapvető alkotórészei. A foszfor (a periódusos rendszer 15. eleme) külső elektronhéján öt elektront tartalmaz, ezért öt kémiai (kovalens) kötést létesíthet: pl. négy oxigénatommal kapcsolódva foszfátaniont alkot. A foszfátvegyületek bőségesen előfordulnak a Földön. Vízoldékonyságuknak köszönhetően nagy koncentrációban rendelkezésre álltak az élet kialakulásának kezdetén és stabil észtereket, anhidrideket alkotva részt vettek a biológiailag fontos molekulák létrehozásában.

Az élet keletkezéséhez vezető fontos lépés az ATP (adenozin-5'-trifoszfát) képződése lehetett, segítve polinukleotidok (DNS, RNS) kialakulását, ami a genetikai információ alapjait határozta meg. A dezoxiribonukleinsav (közismert magyar rövidítése: DNS) összetett molekula, amely a genetikai információt tárolja magában, ez az örökítőanyag. A DNS heterociklusos bázisait (adenin, guanin, citozin, timin) foszfátdiészter-kötések kapcsolják a 2-dezoxi-D-ribóz egységekhez. A DNS genetikai kódja 20 különböző aminosavat határoz meg. A genetikai kód az a kódrendszer, amellyel a sejtek nukleinsavaiban található információ fehérjékké fordítódik le: a folyamatot translációnak nevezik. Az ATP újabb fontos szerepe a fehérjeláncokban található aminosav-oldalláncok poszttranszlációs (fehérjeszintézist követő) foszforilációja. Néhány aminosav (szerin, treonin és tirozin) foszfátészter módosítása a fehérjékben a szabályozás új lehetőségét teremtette meg.

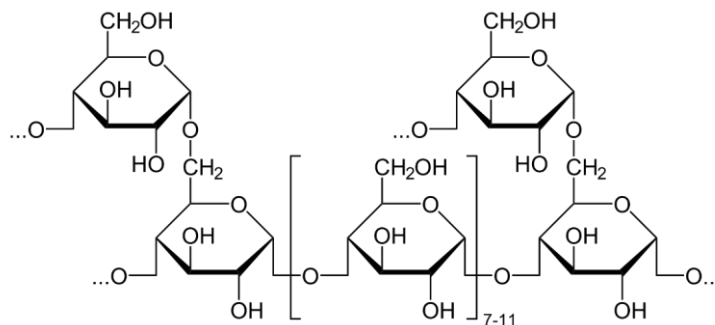
#### *A glikogénfoszforiláz színre lép*

A fehérjék foszfáttartalma több mint 100 éve ismert, mégis ennek jelentőségét az enzimfehérjék aktiválásának szabályozásában csak jóval később ismerték fel. Az enzimek foszfátcsoporttal történő reverzibilis kovalens módosítása a glikogénanyagcsere tanulmányozása során vált ismertté. A glikogén olyan energiaraktárat jelent, amely gyorsan mobilizálható hirtelen fellépő glükózigény esetén. A

---

<sup>1</sup> Az MTA Debreceni Akadémiai Bizottságban 2021. február 24-én elhangzott előadás alapján összeállított áttekintés.

glikogén a máj tömegének 8%-át is alkothatja, funkciója a rövidtávú energiaraktározás az állati sejtekben. A glikogén szinte minden sejttypusban megtalálható, de elsősorban a májban és az izmokban jelentősebb a mennyisége (1. ábra).



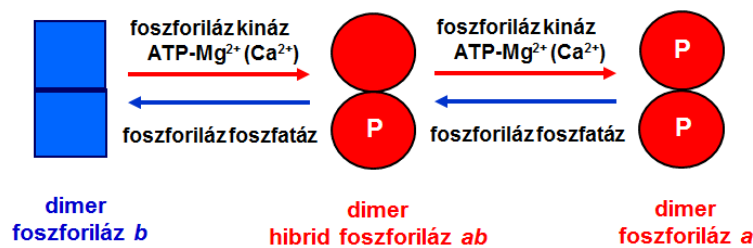
1. ábra. A glikogén a glükóz elágazó láncú poliszacharidja.

*Carl F. Cori* és *Gerty T. Cori* elsőként izolálta a glikogén lebomlásának termékét, a glükóz-1-foszfátot. Meghatározták, hogy reakciót a glikogénfoszforiláz (továbbiakban foszforiláz) enzim katalizálja, és hogy ez az első lépése annak a folyamatnak, ahogyan az energiaraktárként funkcionáló glikogénből glükóz keletkezik. Kimutatták, hogy a glikogénanyagcsere kulcsenzime két, egymásba átalakítható katalitikusan aktív (*a*) és inaktív (*b*) formában található a vázizomban. Felismerték, hogy az enzim aktivitását különböző metabolitok (a szervezet anyagcsereje során képződő viszonylag kis molekulatömegű szerves molekulák) befolyásolják: pl. a foszforiláz inaktív formáját az AMP (nukleotid) aktiválja. 1947-ben a tudós házaspár orvostudományi Nobel-díjat kapott a „glikogén katalitikus átalakításának felfedezéséért” (1).

*Edwin G. Krebs* és *Edmond H. Fischer* 1950-es évek közepén ismerte fel, hogy a foszforiláz aktív formáját ATP felhasználásával egy enzim (foszforiláz kináz) katalizálja: foszfátészter kötést alakít ki a foszforiláz egyik szerin aminosavmaradékával. Később meghatározták, hogy a 841 aminosavból álló foszforiláz alegységben csak egyetlen szerin hidroxiloldallánc foszforilálódik. Kimutatták, hogy az aktív formát a foszforiláz foszfatáz a foszfátcsoport kihalásásával inaktív foszforiláz *b* enzimmé alakítja vissza. Ez a kísérlet indította el a fehérjék foszforilációjának megismerését, majd karrierjét.

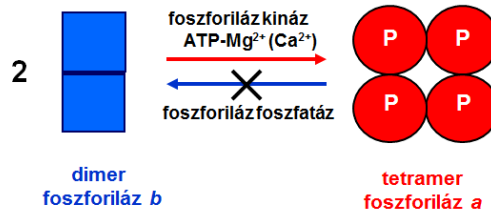
1970-ben kapcsolódtam be a glikogénanyagcsere kutatásokba, amikor az egyetem elvégzése után Bot György professzor kutatócsoportjába kerültem (Debreceni Orvostudományi Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet). Az intézet kutatási profilja elsősorban biokémiai volt, fókuszban a vázizomból izolálható és kristályosítható enzimmel a foszforilázzal. Miután megismertem az alapvető módszereket és megtanultam a foszforiláz enzim tisztítását nyúl vázizomból, elkezdhettem az enzim reverzibilis foszforilációjának tanulmányozását.

Kimutattuk, hogy a két azonos fehérjeláncból (alegységből) álló dimer foszforiláz *b* aktiválása, foszforilációja átmeneti, hibrid foszforiláz *ab* formán keresztül játszódik le *in vitro* (a kémcsőben) és *in vivo* (kísérleti állatok vázizmában) is. A hibrid foszforiláz aktivitása azonos a teljesen foszforilált formával (2,3), sőt a vázizomban hormonális hatásra nem is képződik a teljesen foszforilált fehérje (2. ábra). Az általunk kidolgozott módszerek alapján számos kutató igazolta a hibrid forma képződését emlősoktól rovar szövetekig.



2. ábra. A foszforiláz kináz ATP-Mg jelenlétében hibrid, majd teljesen foszforilált enzimfehérje képződését katalizálja.

A dimer foszforiláz *a* laboratóriumi körülmények között tetramer, négy alegységből álló enzimmé alakulhat. A tetramer forma képződhet a környezet hőmérsékletétől függően változó testhőmérsékletű állatokban, pl. békában is. Kimutattuk (3. ábra), hogy csak a dimer foszforiláz *a* defoszforilációját katalizálja a foszforiláz foszfatáz, a tetramer formát nem (4).



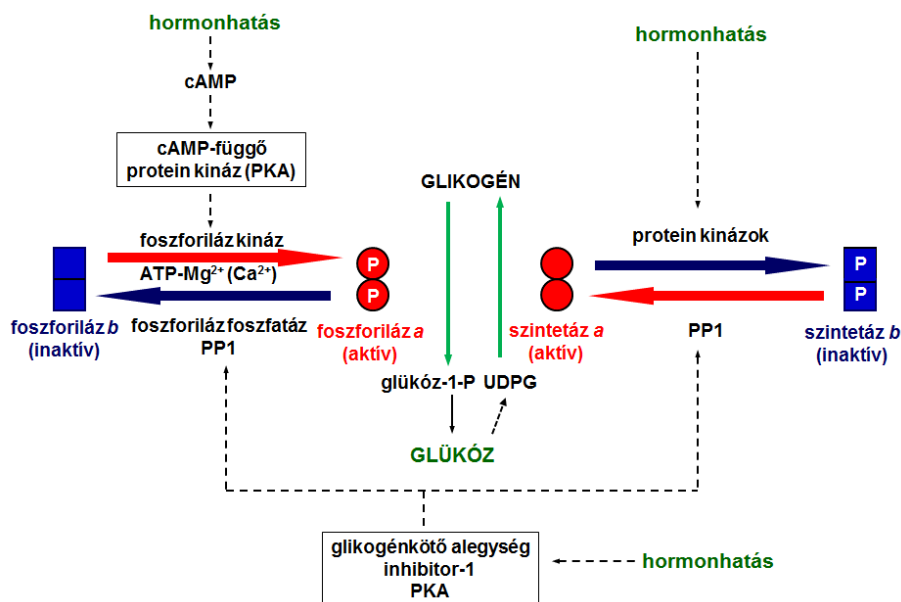
3. ábra. A tetramer foszforiláz *a* nem szubsztrátja a defoszforilációs reakciót katalizáló foszforiláz foszfatáznak

#### *A glikogénanyagcsere szabályozása*

Következő munkáinkban a glikogénanyagcsere összetett szabályozásával foglalkoztunk. E. G. Krebs és munkatársai az 1960-as években felderítették az összetett folyamat alapvető részleteit. A glikogén lebontása a célsejt felszínén található receptor aktiválásának tulajdonítható: pl. vázizomban adrenalin kapcsolódik a receptorhoz és a sejten belül ATP-ből ciklikus-AMP (cAMP) képződik. A cAMP

aktivál egy fehérjét foszforilálni képes protein kinázt, ami foszforilációs reakciósorozatot indít be.

A cAMP-függő protein kináz (PKA) fontos szerepet játszik a glikogén szintézis és lebontás koordinálásában, mivel a szintetáz foszforilációjával a glikogén szintézis leállítását, a foszforiláz kináz aktiválásával elősegíti a foszforiláz *a* képződését és ezzel a glikogén lebontását, vércukor képződését a tartalék szénhidrátból. A hormonok szabályozása kettős, vagy a glükóz felszabadulását segítik elő a foszforiláz aktiválásával, vagy a glükóz raktározását glikogénné a szintetáz aktiválásával. A két kulcsenzim szabályozása ellentétes: foszforilációs folyamatok a glükóz (vércukor) képződéséhez, míg defoszforilációs folyamatok a glükóz raktározásához vezetnek (4. ábra).



4. ábra. Foszforilációs enzimkaszád hozza létre az aktív foszforilázt, míg a foszfatázok (PP1) által katalizált defoszforilációs reakciók a glikogén képződését segítik elő. A kulcsenzimek foszforilációs-defoszforilációs átalakulását többféle hormon befolyásolja.

Munkacsoportunk a glikogénanyagcsere defoszforilációs folyamatainak vizsgálatával kapcsolatban ért el jelentősebb eredményeket. A glikogén lebontását és felépítését katalizáló enzimrendszer fehérje-fehérje kölcsönhatásokkal kapcsolódik a poliszacharid molekulához. A foszfatáz gátlását az enzimkaszád foszforilációs sorozatának is tulajdonítható, amelyet a PKA indít el. A cAMP hatására

aktiválódó enzimből szabaddá válik a regulátor alegység (R), ami hatékonyan gátolja a foszfatáz aktivitását (5). Néhány évvel később más munkacsoportok is megerősítették felismerésünket és a gátlás mechanizmusára is fény derült. A PKA ezután foszforilálja foszforiláz kinázt. Többféle módon is igazoltuk, hogy a foszforilált foszforiláz kináz – ami maga is szubsztrátja a foszfatáznak – hatékonyan gátolja a foszfatázt (6). Tehát az enzimkaszád foszforilációs sorozata aktív foszforiláz *a* képződéséhez vezet, ugyanakkor a kétféle kináz aktivált állapotukban gátolja a defoszforilációt, ezzel a jelátviteli folyamatban képződött glikogénlebontó enzim hatása tartósan megmarad.

A glikogénanyagcsere szabályozásának sajátos koordinálását végzi a hormonális hatásra (vázizomban az adrenalin, májban a glükagon) képződő cAMP: egyrészt foszforilációs folyamatokat indít be, másrészt a foszfatáz gátlásával megőrzi a fehérjék foszforilációs állapotát. Ezért tanulmányoztuk a foszfatáz aktivitásának változását májban hormonok hatására. Megállapítottuk, hogy a glükagon csökkentette, míg az inzulin növelte a foszfatáz aktivitását élő állatokban is (7).

Vizsgáltuk a foszforiláz/szintetáz rendszer összehangolt szabályozását is különböző intermedierek (metabolitok) hatására. Eredményeink közül a fruktóz-1-foszfáttal végzett kísérleteinket mutatjuk be. A fruktóz gyümölcsökben és zöldségekben előforduló monoszacharid (gyümölcscukor). Az utóbbi évtizedekben világszerte jelentősen megnövekedett a fruktóz bevitele, elsősorban az üdítőitalokban használt magas fruktóz tartalmú kukoricakeményítő szirup által. Fogyasztásában Magyarország az Egyesült Államok után az „előkelő” 2. helyen áll. A fruktóz a glükóztranszporter fehérjék révén szívódik fel a bélből és jut a vérből a májba, ahol előbb fruktóz-1-foszfáttá alakul, majd bekapcsolódik a glikolízisbe. A fruktózintolerancia előfordulása világszerte széles keretek között ingadozik. A fruktózérzékenység tünetei hasonlóak a tejcukor-érzékenységhez. A fruktózt az inzulintól függetlenül használja fel a szervezet: a fruktóz szelektíven a máj glikogénraktárait tölti fel.

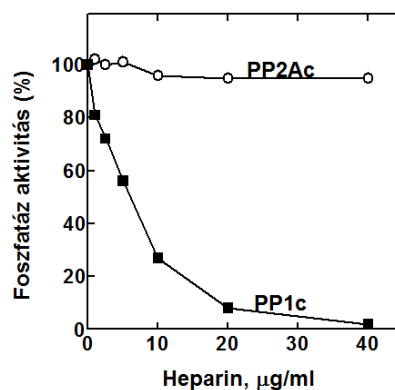
Kimutattuk, hogy a májban felhalmozódó fruktóz-1-foszfát gátolja a foszforiláz *a* defoszforilációját és megszünteti a szintetáz aktiválásában észlelt latenciát („késést”). Mivel a fruktóz-1-foszfát gátolja a foszforiláz *a* aktivitását is, ezért nincs glikogénlebontás. A fruktóz-1-foszfát viszont stimulálja a szintetáz aktivitását, ami a glikogén szintéziséhez vezet. Az általunk megfigyelt két hatás összegződése jól magyarázza, hogy fruktóz terhelést követően vagy örökletes fruktózintoleranciában a magas glikogéntartalom és a foszforiláz aktív formájának (*a*) képződése ellenére hipoglikémia észlelhető, amely glükagonnal sem befolyásolható (8).

#### *Protein foszfatázok*

Az 1970-es években egyre több foszforilált fehérje defoszforilációját katalizáló foszfatázt ismertek meg. Elnevezésük a foszfoszubsztrát alapján történt, így pl.

foszforiláz foszfatáz és szintetáz foszfatáz. P. Cohen és munkatársai felhasználva a jelentős mennyiségű korábbi megfigyeléseket, új csoportosítási módszert javasoltak. Két alapvető típust különböztettek meg: PP1 (Protein Phosphatase 1) és PP2A. A PP1 aktivitását (defoszforilációs reakcióját) hőstabil fehérjék (inhibitor-1 és 2) gátolják, míg a PP2A aktivitására hatástalanok. A glikogénanyagcserében szerepet játszó foszfatázok PP1 típusnak felelnek meg (vö. 4. ábra).

Korábbi kísérleteinkben a kináz/foszfatáz szabályozást sokoldalúan vizsgálva megállapíthattuk, hogy ha egy hatás a kináz aktivitását növeli, akkor a foszforiláció minél nagyobb mértékének az eléréséhez előnyös az ellentétes folyamat, a foszfatáz gátlása. Érdeklődésünk a heparin alkalmazása felé fordult. A heparin egy mukopoliszacharid és jól ismert antikoaguláns, amelyet széles körben alkalmaznak véralvadásgátlóként. A molekula anionos (negatív) töltéssűrűsége miatt számos kationos fehérjével komplexet alkot, és így azok biológiai tulajdonságait megváltoztatja. Ismert volt, hogy a heparin jelentősen növeli a foszforiláz kináz aktivitását. Mi azt igazoltuk, hogy fokozza az enzim kalciumion iránti affinitását. A heparin (bár semmiképpen sem tekinthető fiziológias effektornak) gátolta foszfatáz preparátumunk aktivitását is - tudtuk, hogy preparátumunk kétféle enzim (PP1 és PP2A) keveréke. Ekkor került kereskedelmi forgalomba a heparin szilárd hordozóhoz kötött formája a heparin-Sepharose. Keverékünket elkülönítettük a kétféle foszfatázra heparin-Sepharose kromatográfiával. A nem kötődő fehérje PP2A, míg a kötődő PP1 enzimnek bizonyult. Az 5. ábra szemlélteti, hogy a heparin csak a PP1 aktivitását gátolta (9).



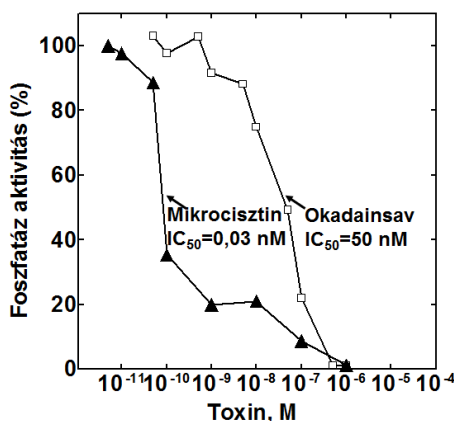
5. ábra. Heparin-Sepharose kromatográfiával elválasztott foszfatázok gátlása. A heparin a PP1c-t teljes mértékben gátolja, a PP2Ac-ra viszont nincs hatással. Az ábrán a PP1c és PP2Ac jelölések a foszfatázok katalitikus alegységeire utalnak.

Kísérleteinkben használt heparinnak élettani jelentősége természetesen nincs, eredményeinket elsősorban a foszfatázok megkülönböztetésére, elválasztá-

sukra és tisztításukra lehet felhasználni. Ezt követően azt is igazoltuk, hogy heparin-Sepharose kromatográfiával a szövetkivonatokban jelen lévő holoenzimek (nemcsak a katalitikus alegységek) is elválaszthatók (10). Sok munkacsoport alkalmazta módszerünket sikerrel. Napjainkban nem szokás szövetekből enzimeket tisztítani, de az expresszált, ún. rekombináns foszfatáz tisztítási protokollja is tartalmaz heparin-Sepharose kromatográfiát.

A következő években számos természetes eredetű, foszfatáz aktivitást jelentősen gátló molekulát ismertek fel. Nyers hal fogyasztás és kagyló ételmérgezések vezettek az első természetes eredetű foszfatázgátló toxin az okadainsav felismeréséhez. A cianobaktériumok által termelt mikrocisztinek a legmérgezőbbek. A különleges kémiai szerkezetű gyűrűs vegyületek (heptapeptidok: hét aminosav alkot gyűrűt, ezek közül több olyan, ami fehérjék felépítésében nem vesz részt) közül a mikrocisztin-LR tekinthető a legveszélyesebb toxikus vegyületnek.

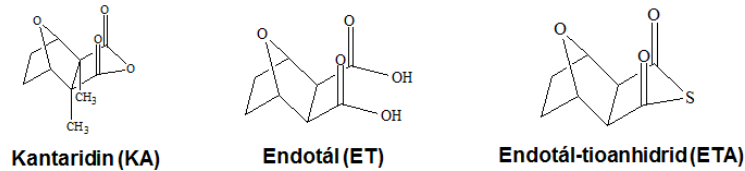
A 6. ábrán két toxin PP1 aktivitást gátló hatását mutatjuk be. Az okadainsav a PP1 aktivitását rendkívül kis koncentrációban gátolja. A mikrocisztin-LR az 1-es és a 2A típusú foszfatázok (PP1 és PP2A) leghatékonyabb gátlószere (10<sup>-10</sup> M!). A mikrocisztin-LR és a foszfatázok közötti kölcsönhatás magában foglalja a kovalens kötés kialakulását a mikrocisztin-LR és a foszfatáz egyik aminosavmaradéka között.



6. ábra. Okadainsav és mikrocisztin hatása a PP1 aktivitására. Az IC<sub>50</sub> érték az enzim 50 százalékos aktivitáscsökkenését okozó toxinkoncentrációt jelöli.

A foszfatázok aktivitását gátló molekulákat – bár hatásmechanizmusok csak az utóbbi években vált ismertté – már az ókorban is alkalmazták. A spanyol légy néven legendássá vált afrodisziákum alapanyaga tulajdonképpen a smaragd zöld kőrösbogár. A bogarakat kiszárították, és finom porrá őrölték, így bele lehetett keverni bármilyen italba. A természetes molekula (kantaridin) szerkezete három

gyűrűt tartalmaz. Szerkezetileg igen hasonló szintetikus vegyületeket herbicidként használnak (7. ábra).

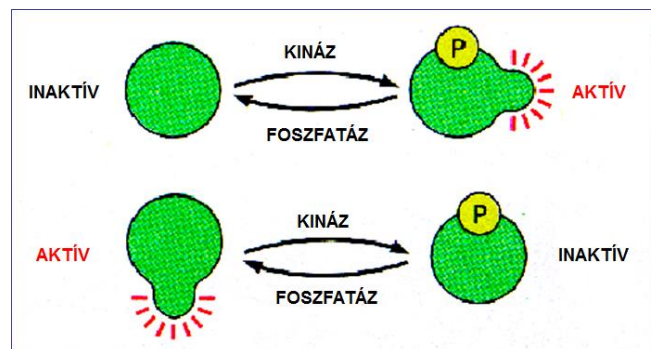


7. ábra. A kantaridin és származékai.

Herbicidnek nevezzük a széles körben elterjedt gyomirtó szert. Az endotált és az endotál-tioanhidridet az EU-ban már nem alkalmazzák, de a világ számos helyén gyomirtó szerként még használják. Mindhárom vegyület vizsgálatával megállapítottuk, hogy májkárosító és hepatotoxikus hatásuk a foszfatázok aktivitás-gátlásának tulajdonítható (11).

#### *A fehérje foszforiláció karrierje*

Az 1980-as évektől a sejtfolyamatok foszforilációs-defoszforilációs szabályozása már virágkorát élte, habár a protein kinázok és foszfatázok tekintetében, mai tudásunkhoz viszonyítva, még csak néhány kináz és foszfatáz volt ismert. A cAMP-függő protein kináz felfedezése indította be azt a tudományos felfedezés sorozatot, aminek következtében nagyszámú enzimfehérjéről bizonyosodott be, hogy aktivitásukat foszforiláció szabályozza. Foszfátcsoport(ok) beépülése az aminosavoldalláncokba olyan szerkezeti változásokat hoznak létre, ami az enzimmolekulák élettani funkcióját módosítják: aktiválják vagy inaktíválják (8. ábra).

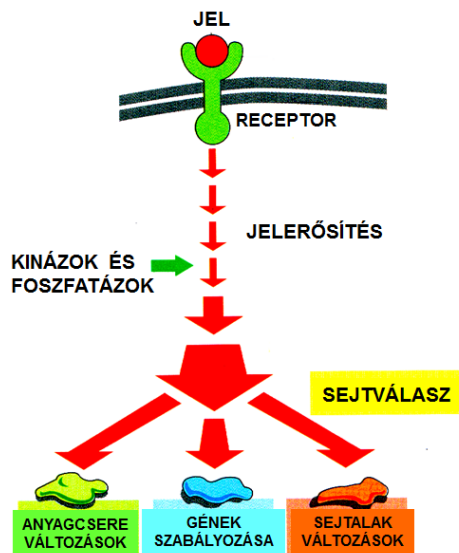


8. ábra. Enzimfehérjék foszforilációja bekapcsolja vagy kikapcsolja a molekula katalitikus aktivitását. Vannak enzimek, amelyekbe csak egyetlen foszfátcsoport épül be kináz hatására ATP-ből, míg vannak olyanok, amelyeket többféle kináz foszforilál különböző aminosavmaradékon – elsősorban szerin, treonin vagy tirozin oldalláncokon.



Enzimek mellett a sejt nagyon sokféle fehérjemolekulája is foszforilálódhat és a legkülönbözőbb sejtfunkciók módosulnak és szabályozódnak. A sejtek és szervek szabályozásában ezek a jelátviteli folyamatok kinázok és foszfatázok közvetítésével a legkülönbözőbb hatásokat érhetik el. A 9. ábra leegyszerűsítve szemlélteti a jelátviteli folyamat alapjait. Hasonlít az 1. ábrán bemutatott sémára, ami az első megismert jelerősítő kaszkád volt.

A sejtfelszíni receptorhoz (ez is fehérje) kapcsolódó ligand (lehet kisméretű molekula vagy fehérje, mint az inzulin vagy a növekedési hormon) a sejten belül kinázok közvetítésével felerősíti a külső jelet. Ebben a jelerősítési folyamatban kinázok vesznek részt. A változás tartósan megmarad, ha a foszfatázokat élettani vagy kórélettani folyamatok gátolják és lecseng, amikor a foszfatázok a jelerősítő lépéseket kikapcsolják. Egy adott sejtípusban sokféle jelátviteli folyamat működik, ezek gyakran egymástól nem függetlenek, kölcsönhatásuk bonyolult rendszereket alkotnak.



9. ábra. Jelátviteli folyamat általános sémája: módosíthatja az anyagcserét, gének kifejeződését, sejt alakváltozását, sejtosztódást stb.

*Edwin G. Krebs* és *Edmond H. Fischer* 1992-ben közösen megkapta az orvostudományi Nobel-díjat a fehérjék foszforilációját érintő felfedezéseikért (12,13). Úttörő munkásságuk megalapozta modern molekuláris szemléletünket a sejtek, szervek és egyedek komplex működésének megértéséhez. A célfehérjék foszforilációs állapotát a foszforilációs és defoszforilációs folyamatok egyensúlya

(a kináz és foszfatáz aktivitások aránya), a jelpályák átmeneti vagy tartós bekapcsolása határozza meg. A fehérje foszforiláció során a sejt fehérjéinek közel fele foszforilálódik (akár többszörösen is) és sokféle sejtfunkció módosul, szabályozódik. Anyagcsere folyamatok gyors változása (pl. az inzulin vagy az adrenalin hatása, receptor szenzitizálás/deszzenzitizálás) mellett hosszan tartó hatások a génexpresszió módosításával (pl. sejt differenciálódás, onkogenezis, túlélés, apoptózis) érhetőek el.

*Genom: kinázok és foszfatázok*

Jelen sorok írójának nincs köze az elmúlt pár évtized molekuláris biológiai forradalmához, a genomika korának beköszöntéhez. Mégis úgy érzem, hogy a kinázok és foszfatázok ebben az új korszakban is megállják a helyüket. A kevésbé jártas olvasó kedvéért röviden erről a jelentős fordulatról. A genom egy szervezet teljes örökítő információját jelenti, amely a DNS-ben van kódolva (egyes vírusokban, pl. a koronavírusban RNS-ben), beleértve a géneket: az aminosavak kapcsolódási sorrendjét, a fehérjék elsődleges szerkezetét és a nem kódoló szekvenciákat is. 20 éve ismert az emberi genom teljes szekvenciája (kb. 3000 millió bázispár). Mai ismereteink szerint 20-22 ezer fehérjét kódoló gén található genomunkban. Érdekességként egy baktériumban (*E. coli*) közel 4300, az élesztőben (*S. cerevisiae*) 6275 gén. A különbség látszólag nem nagy, de az eredmény szembeszökően óriási. Több ok mellett a szabályozási folyamatok bonyolultsága az egyik lényeges eltérés.

A jelátviteli folyamatokhoz vezető irodalmi és saját megfigyelések bemutatása során csak néhány foszforilációt-defoszforilációt katalizáló enzimet említettem. A humán genom projekt megismerését követő két évtizedben közel 500 kináz és 180-260 foszfatáz gént feltételeznek. További gének fehérjetermékei ezek szabályozásában, sejten belüli lokalizációjukban stb. vesznek részt. A kináz/foszfatáz rendszer és kölcsönható fehérjéi a humán genom közel 4-5 %-át jelentik! A jelátvitel és annak szabályozása egy enzimfehérje (foszforiláz) módosításával kezdődött és hatalmas lehetőségeket, új távlatot nyitott.

Szüleim támogatása tette lehetővé, hogy a családi hagyományokkal szakítva nem orvosi pályára kerültem, hanem ifjúkori szenvedélyem a kémia vezérelhetett pályaválasztásomban. A biokémia csodálatos világa vezetett további pályámon élvezve családom megértő támogatását. Az elmúlt ötven évben nagyon sok kiváló kutatótársammal dolgozhattam. Néhányuk szerzőként mutatkozik be a válogatott hivatkozásokban.

*Irodalom*

1. C. F. Cori and G. T. Cori: *Polysaccharide phosphorylase*. Nobel Lectures, December 11, 1947 <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1947/cori-cf/lecture/>
2. G. Bot, E. F. Kovács, P. Gergely: *Partial phosphorylation of muscle phosphorylase: I. Formation of a hybrid phosphorylase in vitro*. Biochim. Biophys. Acta 370, 70-77 (1974)
3. P. Gergely, E. F. Kovács, G. Bot: *Partial phosphorylation of muscle phosphorylase: II. Formation of a hybrid phosphorylase in vivo*. Biochim. Biophys. Acta 370, 78-84 (1974)
4. G. Bot, P. Gergely: *Formation of tetramer phosphorylase a in vivo*. FEBS Lett. 24, 7-10 (1972)
5. P. Gergely, G. Bot: *The control of phosphorylase phosphatase by cAMP-dependent protein kinase*. FEBS letters 82, 269-272 (1977)
6. P. Gergely, G. Vereb, G. Bot: *Thiophosphate-activated phosphorylase kinase as a probe in the regulation of phosphorylase phosphatase*. Biochim. Biophys. Acta 429, 809-816 (1976)
7. I. Farkas, B. Tóth, G. Bot, P. Gergely: *Hormonal regulation of phosphorylase phosphatase activity in rat liver*. FEBS Lett. 203, 253-256 (1986)
8. P. Gergely, B. Tóth, I. Farkas, G. Bot: *Effect of fructose 1-phosphate on the activation of liver glycogen synthase*. Biochem. J. 232, 133-137 (1985)
9. P. Gergely, F. Erdődi, G. Bot: *Heparin inhibits the activity of protein phosphatase-1*. FEBS Lett. 169, 45-48 (1984)
10. F. Erdődi, C. Csontos, G. Bot, P. Gergely: *Separation of rabbit liver latent and spontaneously active phosphorylase phosphatases by chromatography on heparin-sepharose*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 128, 705-712 (1985);
11. F. Erdődi, B. Tóth, K. Hirano, M. Hirano, D.J. Hartshorne, P. Gergely: *Endothall thioanhydride inhibits protein phosphatases-1 and-2A in vivo*. Am. J. Physiol. 269, C1176-C1184 (1995)
12. E. G. Krebs: *Protein phosphorylation and cellular regulation, I*. Nobel Lecture, December 8, 1992 (Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1991 – 1995 <https://doi.org/10.1142/3406>)
13. E. H. Fischer: *Protein phosphorylation and cellular regulation, II*. Nobel Lecture, December 8, 1992 (Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1991 – 1995 <https://doi.org/10.1142/3406>)

### *Összefoglalás*

Az evolúció során kialakuló fehérje foszforilációja az egyik legjelentősebb poszttranszlációs módosítás. A protein kinázok által katalizált folyamatban képződő foszforilált aminosavak a fehérjék felszínén mélyreható szerkezeti változásokat hoznak létre. A kovalens kötéssel kapcsolódó foszfátcsoport a célfehérjék térszerkezetét megváltoztatva módosítja annak biológiai funkcióját és új kölcsönhatások alakulnak ki. A fehérjék foszforilációja a jelátviteli folyamatok hálózatát alakítja ki, meghatározva a sejtválaszt a külső ingerekre. A rövid áttekintésben a szerző és munkatársai áttekintik a glikogénanyagcsere szabályozásában elért korai eredményeiket. Bemutatnak a protein foszfatázokra ható gátló molekulákkal kapcsolatos kísérleteiket is.