

蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶对细胞周期的调节作用及其与肿瘤关系的研究进展*

Research Progress on Regulation of Ser/Thr Phosphatase in Cell Cycle and Tumor Proliferation

曾麒燕**, 崔博

ZENG Qi-yan, CUI Bo

(广西医科大学生物化学与分子生物学教研室,广西南宁 530021)

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

摘要:综述蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶的分类及其在细胞生长、分化方面的作用,蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶对细胞周期调节作用及其与肿瘤的关系研究进展。蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶抑制剂的研究有助于我们了解细胞生长、发育、调控的机制,寻找预防和治疗肿瘤的新途径。

关键词:蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶 细胞周期 肿瘤

中图分类号:Q556.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-7378(2011)03-0263-06

Abstract: The classification of protein Ser/Thr phosphatase and the research progress of its effects on cell cycle and tumor growth are reviewed. By the researches of inhibitor for protein Ser/Thr phosphatase, the mechanisms of cell growth, development and regulation are understood and the new methods for cancer control and treatment are explored.

Key words: Ser/Thr phosphatase, cell cycle, tumor

由蛋白激酶和蛋白磷酸酶共同参与的蛋白质可逆性磷酸化是调节多种细胞活动的重要机制。人们对蛋白质磷酸化的研究已从单纯的分离纯化激酶,转向对蛋白激酶和磷酸酶基因的克隆、基因结构的分析,以及二者与信息传递、细胞活动的关系。人们早就认识到蛋白激酶对其他蛋白的磷酸化是信息传递的基础,而对磷酸酶重要性的认识则相对较晚。现在已经知道,真核细胞中蛋白质的磷酸化与去磷酸化是信号传递与整合的一个重要机制。细胞接受外界信号,使一些调控第二信使的蛋白磷酸化,由此将信息通过第二信使传至蛋白激酶或磷酸酶,这些蛋白激酶或磷酸酶又进一步使其底物可逆性磷酸化,引起细胞的应答反应,这与细胞生长的调节、增

殖有密切关系,可能是正常细胞和肿瘤细胞相互转化的关键环节。本文对蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶的分类及其在细胞生长、分化方面的作用,蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶对细胞周期的调节作用及其与肿瘤的关系进行综述。

1 蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶的分类及其在细胞生长和分化方面的作用

根据氨基酸顺序的一致性和三维结构的相似性,蛋白磷酸酶分为三个家族:磷酸化酪氨酸残基蛋白磷酸酶(Phosphotyrosine residues phosphatase, PTP)、磷酸化丝氨酸/苏氨酸残基蛋白磷酸酶(Phosphoserine and phosphothreonine residues phosphatases, PPP)和 Mg^{2+} 依赖的磷酸化丝氨酸/苏氨酸残基蛋白磷酸酶(Mg^{2+} -dependent phosphoserine and phosphothreonine residues phosphatases, PPM)。其中 PTP 家族还存在一类能使磷酸化酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸残基脱磷酸的蛋白磷酸酶,

收稿日期:2010-09-10

作者简介:曾麒燕(1968-),女,教授,主要从事肿瘤免疫研究。

* 广西自然科学基金项目(No. 0542077)资助。

** 通讯作者。

PPM 家族包括蛋白磷酸酶 2C 和位于线粒体的丙酮酸脱氢酶。最近还发现一类磷酸化组氨酸残基的蛋白磷酸酶^[1]。

根据酶对底物选择的特异性、对不同抑制剂的敏感性及其对二价阳离子的依赖性,真核生物中 PPP 家族主要分为 I 型磷酸酶(PP1)和 II 型磷酸酶(PP2)。PP1 特异性催化磷酸化酶激酶的 β 亚基脱磷酸化,对热稳定的蛋白抑制剂 1(I-1)和抑制剂 2(I-2)均敏感;PP2 特异性催化磷酸化酶激酶的 α 亚基脱磷酸化,对 I-1 和 I-2 均不敏感。后来又发现 PP4、PP5、PP6、PP7 等新成员,他们对酶抑制剂的敏感性也不同^[2]。PP1 包括 PP1G、PP1M、PP1N,三者具有相同的催化亚基,各定位于骨骼肌糖原颗粒、肌原纤维、胞核,分别调控糖原代谢、肌肉舒张、细胞周期和生长。PP2 又以其对二价金属离子依赖性的不同,进一步分为 PP2A(一类多亚基酶,对离子和辅因子无明显需求)、PP2B(又称钙调神经素,由 Ca^{2+} /钙调素调节)、PP2C(其活性需要 Mg^{2+} 参与),分别参与多种与信号传导有关的蛋白激酶调控、T 细胞激活的 Ca^{2+} 信号传导、核定位等。

1.1 I 型蛋白磷酸酶的催化亚基(PP1c)

PP1 是一种由催化亚基与调节蛋白组成的具有磷酸酶活性的全酶^[3,4]。这些相关蛋白,或者具有靶向亚基的功能,指导 PP1 选择其底物和所需的亚细胞定位,或者调节其催化活性^[5]。更重要的是,现已发现的这些靶向亚基能够使 PP1 处于稳态,防止其降解^[6]。

PP1c 是 PPP 家族的一个成员,此家族包括 PP1、PP2A、PP4、PP6、PP2B/钙调磷酸酶、PP5 和 PP7^[7]。在大多数真核细胞中,PP1c 有不同的异构体,这些异构体分别命名为 PP1 α 、PP1 δ 、PP1 γ 1、PP1 γ 2,后两者是由于不同的剪切而产生。它们在一级结构氨基酸序列上有高达 90% 的同源性,差别仅在 C 端。哺乳动物的 PP1c 异构体有不同的组织分布和亚细胞定位。在果蝇中,PP1c 的突变体可引起不同的表型;在哺乳动物细胞系,抑制 PP1c 的表达可阻断细胞浆分裂^[8]。然而由于 PP1c 异构体的数目少,并且 90% 的氨基酸同源,在体外有较广且相似的底物特异性,因而认为 PP1 功能的多样性和特异性主要是由调节亚基控制。在细胞周期中,尽管有少量的 PP1c 通过磷酸化被抑制,但其调节作用仍可通过调节亚基起作用。

1.2 I 型蛋白磷酸酶的调节亚基

已发现的 45 种 PP1c 的调节亚基的分类参见

文献^[5]。PP1c 在体外可对许多底物脱磷酸,而靶向性可增强其特异性,即只允许 PP1c 对其接近的底物脱磷酸。然而,通过变构机制,PP1c 与靶向亚基的相互作用也可以调节其对底物的特异性。如与 Glycogen subunit G_M 的结合可增强 PP1c 对糖原结合底物糖原磷酸化酶,糖原合成酶和磷酸酶激酶的活性,而与肌浆球蛋白靶向亚基 M_{110} 作用时,可增强 PP1c 对肌浆球蛋白 P-轻链的活性,并抑制其对糖原磷酸化酶的活性。

几种蛋白激酶 A 锚定蛋白(AKAPs)可使蛋白激酶 A(PKA)与 PP1c 紧密接触,并使 PP1c 靶向特定的亚细胞定位^[9]。如 Yotiao(一种 AKAP,可与 PKA 和 PP1c 同时结合),定位于神经肌肉接头的前突触,与 NMDA 受体作用后可增强 PP1c 对 NMDA 受体的活性。AKAP350(也称 AKAP450 或 CG-NAP)是一种支架蛋白,在整个细胞周期中可募集几种蛋白激酶和磷酸酶(包括 PP1c)到中心体,在间期则到高尔基体。蛋白激酶 Nek2 与中心体分离的调节有关,可直接与 PP1c 作用,使 PP1c 靶向中心体^[10]。在有丝分裂前,PP1c 还可以维持 Nek2 和 Nek2 的底物 C-Nap1 的脱磷酸化。这种激酶-磷酸酶复合物可能作为迅速启动中心体分离的分子开关。

大多数调节蛋白为低分子量的耐热的抑制蛋白,可与 PP1c 结合,这些抑制蛋白的存在提示自由催化亚基(即未与靶物结合)的活性必定是被严格控制的。某些抑制蛋白通过信号传导调节,如 DARPP-32 和抑制剂 1(I-1)由 PKA 磷酸化后成为 PP1 的抑制剂,CPI-17 被 Rho 和/或 PKC 磷酸化后可抑制 PP1。

在大多数信号传导通路中涉及到蛋白磷酸化和去磷酸化,可见蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶在真核细胞生长中有多方面的作用。尤其是磷酸酶抑制剂的发现,更加深了对其在细胞生长、分化面的认识。如冈田酸(Okadaic acid)是较早发现的磷酸酶抑制剂,相对特异地抑制 PP1,并能进入细胞内。随着冈田酸的发现,其他的由微生物产生的与冈田酸性质类似的复合物也相继被发现,包括互变酶素(Tautomycin,结构与冈田酸相对类似)、花萼海绵诱癌素 A(Calyculin A)、周期肽(Nodularin)、微囊藻素 LR(Microcystin LR)。其中冈田酸、互变酶素、花萼海绵诱癌素 A 为复杂的有机分子,能透过细胞膜,可用于完整的细胞以抑制 PP1 和 PP2A。最近还解析出了 PP1 与另外一种毒素 Motuporin 和 Di-

hydromicrocystin-LA 复合物的晶体结构^[11]。

2 蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶对细胞周期的调节作用

细胞周期通常分为4期:DNA合成期(S期),有丝分裂期(M期)及两个间期(G1和G2期)。在细胞周期中,有几个“控制点”,以保证在进入下一个时相之前完成该时相所必须的生化过程。例如S期限制点对于有丝分裂之前DNA复制的完成是必须的,此限制点能保证两个子细胞得到完全一样的遗传信息,使细胞越过控制点的信号来自胞内活动和胞外信息的综合整理。通过蛋白激酶作为有丝分裂的关键调节子的证实,已确认蛋白质磷酸化在细胞周期中的重要作用。

2.1 I型蛋白磷酸酶对细胞周期的调节作用

PP1在控制细胞周期中起作用的最初证据是将I-2或磷酸化的I-1注入预先用黄体酮或cAMP依赖的蛋白激酶抑制剂(PKI)刺激的非洲爪蟾属卵母细胞中,将延迟卵母细胞的减数分裂成熟。相反,成熟促进因子(MPF)诱导的成熟并不被I-1阻断。这表明PP1在进入M期前起作用,并可能诱导MPF的活化。然而,由于诱导非洲爪蟾属卵母细胞减数分裂成熟是一个复杂的过程,这些结果并不能解释短暂的cAMP下降和Cyclin合成的需要。磷酸酶抑制剂可能直接和或间接诱导非成熟卵母细胞的MPF活化。注入活化的PP1催化亚基到卵母细胞中,可抑制减数分裂的成熟和MPF的形成。尽管有些结果互相冲突,但是仍可提示减数分裂细胞周期可能被磷酸化和去磷酸化周期性控制。

在曲霉菌对温度敏感的细胞周期突变株(bimG11)和酵母*S. pombe*对冷和咖啡因敏感的突变株(dis-11)中可编码与人类PP1催化亚基高度同源的蛋白质,这两种突变株均被阻滞在有丝分裂中期和不能正确分离子代染色体。当在bimG11中表达cDNA编码的兔PP1 α 时,可以起到补偿作用。这表明,尽管在有丝分裂中期需要PP1,但遗传学证据表明他在M期开始前就已发挥作用。从*S. pombe*分离到bws1⁺基因(可抑制wee,并被证实与dis2⁺相同),其可恢复wee1⁺或cdc25⁺突变的G2期阻滞的细胞。当wee1蛋白激酶缺失时,并不需要cdc25蛋白酪氨酸磷酸酶就能进入M期。用高拷贝的质粒过表达PP1可恢复wee1/cdc25ts双重突变的G2期阻滞的细胞(抑制MPF的活性)。

在果蝇中,PP1有助于有丝分裂的完成。PP1

基因的突变可延迟有丝分裂进程,纺锤体组装失误,姊妹染色体分离异常,多倍体生成,染色体过度凝集。表达野生型PP1 87B可纠正有丝分裂失误,表明此失误是由于PP1的功能缺失。

在完整的哺乳动物细胞和细胞提取物中也证实PP1在有丝分裂晚期中发挥重要作用。将PP1的中和抗体注入刚开始有丝分裂的大鼠成纤维细胞内,可以使有丝分裂停滞在中期,将冈田酸注入小鼠卵母细胞内可观察到有丝分裂停滞在前期。相反注入活化的PP1c可加速其向后期和末期发展。这表明在有丝分裂中期需要PP1的参与。用不同浓度的冈田酸处理不同类型的细胞,均能引起M期的中期样停滞,包括核膜消失、染色体浓集、纺锤体形成。将冈田酸处理过的大鼠GH4有丝分裂期细胞用Antitubulin抗体染色,显示有丝分裂纺锤体的装配发生改变。在非洲爪蟾属卵母细胞中加入I-2抑制PP1活性后可抑制DNA合成,这可能是由于染色体去凝集障碍引起。因而在完整的细胞和细胞提取物中,PP1活性受抑可引起有丝分裂停滞在中期及染色体去凝集障碍。

PP1c在早期胚胎细胞周期中的分布也发生改变:在G1和S期主要分布在胞浆,在G2/M期,则聚集到胞核。PP1在胞核的聚集并不引起胞浆PP1明显下降,说明在G2/M期只有小部分PP1与核染色质紧密结合,表明与核和(或)染色质结合的磷酸化蛋白质的脱磷酸需要PP1活性。在*A. nidulans*的PP1突变株中可检测到核蛋白MPM-2高度磷酸化。PP1在核内的底物如结构蛋白,它们也是Cyclin B/p34^{cdc2}激酶的底物,包括Histon H1、lamins、微管结合蛋白和(或)cyclin B/p34^{cdc2}本身,它们在进入后期之前必须失活。

前面已经提到PP1在进入M期前也有重要作用,在早期胚胎细胞的S期DNA刚开始合成时,PP1活性升高,M期开始时,PP1活性下降到基线水平,随着有丝分裂的进行,PP1活性又出现第二个峰,这可能与有丝分裂的结束有关。PP1活性的这种波动不同于酵母*S. pombe*的PP1,后者的PP1活性在整个细胞周期中保持恒定。在哺乳动物细胞周期中,I-2的水平也呈现波动变化。然而在S期和M期,当I-2的水平升高时,PP1活性也升高,因此I-2水平与PP1活性并无联系。

PP1在控制细胞进入M期中的重要性也同样被实验所证实:阻断PP1活性可导致Cyclin B/p34^{cdc2}较早激活,并引起早熟进入有丝分裂^[12]。相

反,加入活化的 PP1 催化亚基可延迟激酶的活化。未复制的 DNA 及 DNA 合成酶抑制剂(蚜栖菌素)的存在可抑制 Cyclin B/p34^{cdc2} 活化及进入 M 期,加入 I-2 或冈田酸可升高 Cyclin B/p34^{cdc2} 的活性,并使核膜破裂。这足以说明 PP1 涉及一种反馈机制:即阻止未完成 DNA 复制的细胞进入有丝分裂。因此,诱导进入有丝分裂时,在 DNA 完成复制前抑制 PP1 活性是关键的一步,此外 PP1 的底物如 cdc25 酪氨酸磷酸酶和 p34cdc2 的 161 位的脱磷酸将抑制有丝分裂。

2.2 II 型蛋白磷酸酶对细胞周期的调节作用

生化和遗传学实验已证实 PP2A 在控制细胞周期中的作用。将 PP2A 的催化亚基注入海星卵母细胞,也可抑制 MPF 的形成和成熟。相反,将冈田酸注入蛙或海星卵母细胞则导致 MPF 活化和核膜破裂。这是由于冈田酸可抑制 PP1 和 PP2A 所致。将冈田酸加入 Cyclin B/p34^{cdc2} 的 Histone H1 激酶活性较低的间期细胞抽提物中,可诱导此激酶的活化。后来证实与 Cyclin B/p34^{cdc2} 活化有关的是 PP2A 样物质,这提示 PP2A 参与 Cyclin B/p34^{cdc2} 的 Histone H1 激酶的负性调节。

用冈田酸注入海星卵母细胞也观察到类似 MPF 活化现象,但用 I-1 或 I-2 则无此现象,提示这可能涉及到 PP2A 样磷酸酶。冈田酸似乎模拟引起卵母细胞 G2 期停滞的一个核成分。用冈田酸处理 BHK-21 细胞可激活 Cyclin B/p34^{cdc2} 的 Histone H1 激酶活性并导致一系列有丝分裂特异的事件,包括染色体浓集。很显然,冈田酸的作用靶分子还未完全清楚,但是在 MPF 活化中,其中一个靶分子可能是 p34^{cdc2} 的 Thr-161,因为其磷酸化对 Cyclin B/p34^{cdc2} 的活性是必须的。另一个可能是 cdc25 酪氨酸磷酸酶。

从非洲爪蟾属卵抽提物中可证实 PP2A 样蛋白磷酸酶参与调控 Cyclin B/p34^{cdc2} 活性。INH 是根据其可抑制 MPF 活化而命名,前减数分裂 G2 期停滞的卵母细胞中含有丰富的 MPF 非活化形式,命名为 pre-MPF。当加入少量有催化活性的 MPF 时,pre-MPF 可快速被活化。因而 INH 作为卵母细胞抽提物中的一种因子,可延迟或抑制 pre-MPF 的活化。用腺苷 5'-O-(3-硫代磷酸)可将其硫代磷酸化,且在氟化钠(磷酸酶抑制剂)存在时,其作用被抑制。因而其暂时被看作蛋白磷酸酶。后来证实 INH 含有 PP2A 催化亚基,可阻断 pre-MPF 的活化。而活化的有丝分裂磷酸化的 Cyclin B/p34^{cdc2} 复

合物可被 INH 或 PP2A 脱磷酸。尽管 Cyclin B 和 p34^{cdc2} 均被脱磷酸,但 Histone H1 激酶失活与 p34^{cdc2} 的 Thr-161 脱磷酸紧密相关。INH 的色谱特征提示其为多亚基复合物,如同 PP2A 全酶一样。然而 INH 似乎只是 PP2A 的一个特殊形式。非洲爪蟾属卵母细胞是 INH 的唯一来源。在减数分裂 I 期前,用高浓度的 pre-MPF 处理可导致非成熟卵母细胞停滞在 G2 期,并长达数月,因此在卵母细胞成熟前,用高水平的 INH 维持 MPF 的失活状态就非常必要。相反在正常有丝分裂细胞周期中,Cyclin B/p34^{cdc2} 的活性依赖新的 Cyclin 的合成。尽管已清楚地认识到 p34^{cdc2} 的活化需要 Thr-161 磷酸化,但是其在活化 MPF 并维持其活性中的作用还不清楚。通过 p34^{cdc2} 及 PP2A 样活性的改变控制 Thr-161 磷酸化的程度可能在控制进入有丝分裂中起着重要作用。除了通过负性调节 MPF 而控制有丝分裂进入外,PP2A 在胞浆分裂、细胞形态发生有关。

研究表明 PP2A 可通过对周期蛋白依赖性激酶(Cyclindependent kinase,CDK)脱磷酸化调控其活性,从而参与细胞周期的调节。PP2A 可阻滞 G2 期细胞进入 M 期和 G1 期细胞进入 S 期^[13]。在细胞骨架形成过程中,PP2A 失调的酵母菌株表现出肌动蛋白和微管结合蛋白组装的缺陷。PP2A 通过可逆磷酸化作用能直接调节细胞中的凋亡抑制因子 Bcl-2 和凋亡促进因子 Bad 的活性从而促进细胞凋亡,还可与 caspase-3 等凋亡相关蛋白结合,调控这些蛋白质的开关^[14]。研究还证明,PP2A 可直接参与 TOR 通路、ERK 和 MEK 通路,以及 Wnt 信号通路的调控^[15]。在 MAPK-ERK-RAF 通路上,不仅仅作为一种上游蛋白抑制 MAPK,其实在通路的各个阶段,不同形式的 PP2A 都能起到脱磷酸化作用,无论是对于上游的蛋白质还是直接作用到 ERK 上,甚至有报道指出 PP2A 可以直接脱磷酸化 RAF 和 RAS^[16]。有报道还称调节亚基为 PR61 的 PP2A 能直接作用于 ERK 使其脱磷酸化失活,从而抑制 MAPK/ERK 信号通路的抗凋亡作用^[17]。

3 蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶与肿瘤的关系

在 PP1 与肿瘤的关系中,不同的实验体系,所得结果不尽相同。免疫组化显示在肝癌细胞、恶性成骨瘤、软组织瘤、骨肉瘤、恶性皮肤纤维瘤、脂肪肉瘤中,PP1 表达上调,PP1 活性也随之升高,表明 PP1 的过表达可加速恶性肿瘤的生长。PP1、PP2A

的抑制剂冈田酸和花萼海绵诱癌素 A 可增强 TNF 诱导的凋亡并引起 PP1、PP2A 羧基末端修饰如去甲基化;周期肽 Nodularin 和微囊藻素 LR 可诱导 MCF-7 细胞以 Caspase-3 依赖的方式凋亡。此外冈田酸可诱导 MCF-7 细胞在数小时内表达早期反应,基因 jun-b、c-jun、c-fos 数天内出现明显分化。相反也有报道 Ara C 处理 HL-60 细胞后,PP1 α 活性升高,随后 pRb 脱磷酸并被 Caspase 降解,出现细胞凋亡;将 PP1 α 电穿孔入 HL-60 细胞后也可诱导凋亡并伴随 pRb 降解。

PP2A 可能是一种肿瘤抑制因子,最早在小鼠模型实验中,应用 PP2A 强有力的抑制剂冈田酸可激活 PP2A 下游的 MAPK 通路和 ERK 通路而有效地促进肿瘤的发生^[18],而 PP2A 则通过与磷酸化的 p53 相互作用和抑制 ERK 通路的活化而抑制肿瘤的生长^[19,20],以及通过使抑癌蛋白 Rb 蛋白去磷酸化而调节细胞的增殖和分化^[21]。研究还发现,肿瘤病毒抗原 PyST、PyMT、SV40 和 E4orf4 等能替代调节亚基 B,使 PP2A 失活,诱导细胞转化或 G2/M 期停滞而使细胞死亡^[22~26]。此外 SV40 小 T 抗原还可以激活 PP2A 下游的 MAPK 通路和 AKT 通路,进而导致细胞癌变。2007 年,Junntila 等通过蛋白质组学研究发现一种过量表达的蛋白并命名为 CIP2A(Cancerous inhibitor of PP2A),此蛋白抗原通过抑制 PP2A 与转录因子 c-Myc 相互作用,并抑制 PP2A 对 c-Myc 第 62 位丝氨酸的脱磷酸作用,从而抑制 c-Myc 蛋白水解,增强其稳定性,最终导致细胞的恶性转化^[27]。最近研究发现调节亚基 B56 γ 的磷酸化导致 PP2A 活性增加,使 Akt 脱磷酸,通过调节细胞周期蛋白的表达而抑制 G1/S 转换,从而抑制肿瘤的生长和侵袭^[28,29]。但也有相反的报道:蛋白磷酸酶 PPAPDC1B 可以通过干扰多个信号转导通路如 MAPK 和 PKC 等而诱导肿瘤的发生^[30]。

4 结束语

蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶通过调节靶蛋白的去磷酸化,调节细胞的生长、增殖和分化,其表达或活性异常均可以引起细胞的生物学行为的改变。对蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶抑制剂的研究有助于我们了解细胞生长、发育、调控的机制,寻找预防和治疗肿瘤的新途径。

参考文献:

[1] Zolnierowicz S. Type 2A protein phosphatase, the

- complex regulator of numerous signals signaling pathways[J]. *Biochem pharmacol*,2000,60: 1225-1235.
- [2] Bhattacharyya M K, Hong Z, Kongkasuriyachai D, et al. Plasmodium falciparum protein phosphatase type 1 functionally complements a glc7 mutant in saccharomyces cerevisiae[J]. *Int J Parasitol*,2002,32: 739-747.
- [3] Ceulemans H, Bollen M. Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button [J]. *Physiol Rev*,2004,84: 1-39.
- [4] Lesage B, Beullens M, Pedelini L, et al. A complex of catalytically inactive protein phosphatase-1 sandwiched between Sds22 and inhibitor-3[J]. *Biochemistry*,2007,46: 8909-8919.
- [5] Cohen PT. Protein phosphatase 1-targeted in many directions[J]. *J Cell Sci*,2002,115: 241-256.
- [6] Wozniak E, Otdziej S, Ciarkowski J. Molecular modeling of the catalytic domain of serine/threonine phosphatase-1 with the Zn²⁺ and Mn²⁺ di-nuclear ion centers in the active site[J]. *Comput Chem*,2000,24: 381-390.
- [7] Cohen P T. Novel protein serine/threonine phosphatases: variety is the spice of life [J]. *Trends Biochem Sci*,1997,22: 245-251.
- [8] Cheng A, Dean N M, Honkanen R E. Serine/threonine protein phosphatase type 11 is required for the completion of cytokinesis in human A549 lung carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*,2000,275: 1846-1854.
- [9] Schillace R V, Scott J D. Association of the type 1 protein phosphatase PP1 with the A-kinase anchoring protein AKAP220[J]. *Curr Biol*,1999,9: 321-324.
- [10] Helps N R, Luo X, Barker H M, et al. NIMA related kinase 2 (Nek2), a cell-cycle-regulated protein kinase localized to centrosomes, is complexed to protein phosphatase 1[J]. *Biochem J*,2000,349: 509-518.
- [11] Xie X J, Huang W, Xue C Z, et al. The β 12- β 13 loop is a key regulatory element for activity and property in the catalytic domain of protein phosphatase 1 and 2B[J]. *Biol Chem*,2006,387(10): 1461-1467.
- [12] Walker D H, DePaoli-Roach A A, Maller J L. Multiple roles for protein phosphatase 1 in regulating the Xenopus early embryonic cell cycle[J]. *Mol Biol Cell*,1992,3(6): 687-698.
- [13] Bennin D A, Don A S A, Brake T, et al. Cyclin G2 Associates with protein phosphatase 2A catalytic and regulatory B subunits in active complexes and induces nuclear aberrations and a G1/S phase cell cycle arrest [J]. *J Biol Chem*,2002,277(30): 27449-27467.

- [14] Van Hoof C, Goris J. Phosphatases in apoptosis: to be or not to be, PP2A is in the heart of the question [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1640: 97-104.
- [15] Janssens V, Goris J. Protein phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signalling [J]. *Biochemical J*, 2001, 353(3): 417-439.
- [16] Eichhorn P J, Creghton M P, Bernards R. Protein phosphatase 2A regulatory subunits and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1795(1): 1-15.
- [17] Letourneux C, Rocher G, Porteu F. B56-containing PP2A dephosphorylate ERK and their activity is controlled by the early gene IEX-1 and ERK [J]. *EMBO J*, 2006, 25(4): 727-738.
- [18] Arroyo J D, Hahn W C. Involvement of PP2A in viral and cellular transformation [J]. *Oncogene*, 2005, 24(52): 7746-7755.
- [19] Geoffrey P S, Xin Cai, Xuan Liu. Serine 15 phosphorylation of p53 directs its interaction with B56 and the tumor suppressor activity of B56 - Specific protein phosphatase 2A [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 448-456.
- [20] Pietri P, Melissa R J, Sari V, et al. PME-1 protects extracellular signal-regulated kinase pathway activity from protein phosphatase 2A-mediated inactivation in human malignant glioma [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 2870-2877.
- [21] Alessandra M, Pasquale F, Sveva R, et al. Protein phosphatase 2A subunit PR70 interacts with pRb and mediates its dephosphorylation [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 873-882.
- [22] Eichhorn P J, Creghton M P, Bernards R. Protein phosphatase 2A regulatory subunits and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1795(1): 1-15.
- [23] Suiyang L, Claudine B, Richard M, et al. The adenovirus e4 or f4 protein induces G2/M arrest and cell death by blocking protein phosphatase 2A activity regulated by the B55 Subunit [J]. *Journal of Virology*, 2009, 83(17): 8340-8352.
- [24] Rodriguez V P, Collins C, Fried M. Polyoma and SV40 proteins differentially regulate PP2A to activate distinct cellular signaling pathways involved in growth control [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(51): 19290-19295.
- [25] Yu J, Boyapati A, Rundell K. Critical role for SV40 small-t antigen in human cell transformation [J]. *Virology*, 2001, 290(2): 192-198.
- [26] Yeh E, Cunningham M, Arnold H, et al. A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2004, 6(4): 308-318.
- [27] Junttila M R, Puustinen P, Niemela M, et al. CIP2A inhibits PP2A in human malignancies [J]. *Cell*, 2007, 130(1): 51-62.
- [28] Lee T Y, Lai T Y, Lin S C, et al. The B563 regulatory subunit of protein phosphatase 2A (PP2A) regulates S phase-specific nuclear accumulation of PP2A and the G1 to S transition [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 21567-21580.
- [29] Kim K Y, Baek A, Hwang J E, et al. Adiponectin-Activated AMPK stimulates dephosphorylation of AKT through protein phosphatase 2A activation [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 4018-4026.
- [30] Isabelle B P, Nadège G, Nicolas S, et al. Characterization of the recurrent 8p11-12 amplicon identifies PPAPDC1B, a phosphatase protein, as a new therapeutic target in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(17): 7165-75.

(责任编辑:尹 闯)