

I 型蛋白磷酸酶研究进展

王柏婧^{1,2}, 谢秀杰¹, 魏群^{1*}

(¹北京师范大学生物化学及分子生物学系, 基因工程药物及生物技术北京市重点实验室, 北京 100875)

(²长春师范学院生命科学学院, 长春 130032)

摘要: I 型蛋白磷酸酶(PP1)属丝/苏氨酸磷酸酶的一种, 在生物体中广泛存在, 参与调节多种重要的生理功能, 包括转录、翻译、代谢、细胞生长及分化等。PP1 分子结构表面的 3 个凹槽及 12-13 Loop 环结构, 它在底物与抑制剂的结合方面起决定作用。近期研究发现, Loop 环结构除了是抑制剂的结合部位之外, 对整个酶分子的结构和性质都起重要作用。功能研究也证明 PP1 还参与 HIV-1 转录过程的调节, 并且与老年性痴呆等多种疾病密切相关。主要对 PP1 的组织分布、分子结构、酶学特性、催化机制以及生物学功能等方面进行了相应的综述。

关键词: I 型蛋白磷酸酶; 分子结构; 催化机制; 生物学功能

中图分类号: Q93, Q55 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209 (2008) 02-0269-05

每一种生命过程都直接或间接地受到蛋白质磷酸化和脱磷酸化的调节。蛋白质分子的磷酸化水平被 2 种类型的磷酸酶所调控。一类是蛋白磷酸激酶; 另一类是蛋白磷酸酶。蛋白磷酸酶依据底物特异性不同可分为: 丝氨酸/苏氨酸、酪氨酸以及双特异性蛋白磷酸酶。其中, 丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶在调节许多细胞过程中都有重要作用, 并且根据对抑制剂的敏感程度、底物特异性以及对金属离子的不同分为 PP1(Protein phosphatase 1), PP2A(Protein phosphatase 2A), PP2B(Calcineurin)和 PP2C (Protein phosphatase 2C)。同属于 PPP(phosphoserine and phosphothreonine residues phosphatases)家族的 PP1, PP2A 和 PP2B 具有高度的同源性, PP1 的催化亚基与 PP2B 的有 40%同源性, 与 PP2A 的有 49%的同源性。

I 型蛋白磷酸酶(PP1)是真核细胞内重要的丝/苏氨酸磷酸酶, 能催化磷酸化酶 a、磷酸化酶激酶(亚基)、糖原合成酶等的脱磷酸反应, 是进化上高度保守的蛋白质之一。PP1 在真核细胞中调节许多重要的生理功能, 包括转录、翻译、代谢、细胞生长及分化等

过程。此外, PP1 也参与调节多种细胞过程, 如它通过胰岛素及肾上腺素的应答来调节糖原代谢, 调控 Ca²⁺-ATP 酶活性, 以及肌肉收缩和蛋白质的合成等过程^[1]。本文就 PP1 的组织分布、分子结构、酶学特性、催化机制以及生物学功能等方面的研究进展作简要综述。

1 组织分布、来源及分子结构

从分子结构上看, PP1 是由一个固定不变的催化亚基和几十种不同的调节亚基或靶定亚单位之一组成异二聚体的全酶^[2]。PP1 的催化亚基(PP1c)最初是从兔肝脏及肌肉中分离得到, 其后陆续在全身组织中都发现有 PP1 分布。然而, 从组织中直接提取酶蛋白步骤烦琐、收率低, 远远不能满足科学研究需要。因此, 目前主要采用基因工程手段在原核或真核宿主中进行表达, 已在大肠杆菌、酵母、昆虫细胞中得到成功表达。将基因工程表达的与组织中分离提取的 PP1 对比发现, 酵母以及昆虫等真核细胞表达的酶蛋白从生化特性上分析更接近酶的天然状态, 这意味

基金项目: 国家“973项目”——国家重点基础研究发展规划项目(2004CB719906); 国家自然科学基金(30470393)

*通讯作者。Tel/Fax: +86-10-58807365; E-mail: weiq@bnu.edu.cn

作者简介: 王柏婧(1974-), 女, 吉林长春人, 博士, 副教授, 从事蛋白磷酸酶的结构与功能研究。E-mail: wangbaijing1974@163.com

收稿日期: 2007-04-28; 修回日期: 2007-09-06

着真核细胞中表达的酶蛋白更适合于进行酶蛋白结构与功能研究^[3]。

PP1c 的一级结构包含有约 330 个氨基酸残基, 其二级结构含有 10 个 α 螺旋和 14 个 β 折叠, 与钙调蛋白磷酸酶(PP2B 或 calcineurin, CN)的催化结构域极其相似^[4, 5]。PP1c 在真核生物体内共有五种异构体, 分别为: $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 $\gamma 1$ 和 $\gamma 2$ 。这些异构体在一级结构氨基酸序列上有高达 90% 的同源性, 它们的主要区别在于 N、C 末端残基的不同, 而这部分正是细胞调节及决定其生理功能的重要区域^[3]。我们最近的研究也发现切去 PP1 的 N 末端或 C 末端, 我们发现酶的活力显著提高, 与 PP2B 的 N 端互换则发现, N 端不但与蛋白表达时的正确折叠有关, 而且还与蛋白磷酸酶的底物特异性、催化效率、抑制剂和激活剂的敏感性紧密相关。

PP1 分子结构的最明显的特点是从催化活性中心向 3 个方向发出 3 条凹槽, 分别为: 酸性凹槽(acidic groove)、疏水凹槽(hydrophobic groove)和 C 端凹槽(C-terminal groove) (图 1)^[5]。这 3 个凹槽从上面看形成 Y 字型结构, 在 Y 型的上面 2 个臂之间夹着 1 个非常重要的结构区段为 12-13 loop 环, 该环是同族苏氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶共有的结构, 研究表明该区域为抑制剂作用的敏感区域, 它们与底物以及抑制剂之间存在着相互作用^[6]。正是由于该环的非保守性, 使得不同的蛋白磷酸酶对各种抑制剂的敏感性不同^[7, 8]。我们最近通过对 Loop 环的删除实验发现, 去掉该环酶则完全失去活力; 而与 PP2B 的 Loop 环的互换, 则该环除了作为抑制剂的结合区之外, 在决定磷酸酶的催化效率、底物亲和力以及金属离子的激

活等方面都非常重要^[9]。

许多水生生物分泌的天然毒素都是 PP1 和 PP2A 的强有效抑制剂: 其中一类淡水及海水来源天然毒素含有类多醚结构, 它们包括冈田酸(Okadaic acid, OA), 花萼素 A(calyculin A)和互变霉素(tautomycin); 另一类淡水来源的含环肽结构的毒素包括微囊藻毒素(microcystin, MCLR)和 nodularin。这些毒素对于人和动物都可以产生急性或慢性毒性危险。抑制 PP1c 的毒素结构上通常包括 3 个主要特征: 羧基基团, 疏水尾部以及大的环状结构。当它们与 PP1 结合时, 通常环状结构占据活性中心, 疏水尾部则占据疏水凹槽, 不同的毒素与 PP1 结合的作用力则有所差别^[10, 11]。从 PP1 与冈田酸结合的晶体结构中明显可见, 冈田酸的环状结构区位于活性中心, 而长的疏水侧链尾落在疏水沟槽中, 并且 OA 的疏水尾段与 PP1 的疏水沟槽的疏水氨基酸之间以疏水键相互作用^[12]。而 PP1 与 MCLR 的结合则略有不同, MCLR 结合在 PP1 的催化活性中心, 它的 ADDA 疏水段仍然结合在 PP1 的疏水沟槽内, 但是由于 MCLR 与 12-13 环以及周围的氨基酸作用使 12-13 环的构像发生变化, 向着催化活性中心的方向弯折^[13]。

2 酶学特性

与钙调蛋白磷酸酶(CN, PP2B)不同, PP1 的底物作用范围较宽, 它既可以使对硝基苯酚磷酸(PNPP)这样的小分子底物脱磷酸, 又可以催化大分子的磷酸蛋白底物如磷酸化酶 a 以及鞘磷脂(MBP)等发生脱磷酸反应, 并且对于不同类型的底物其结合方式也有很大差异。

PP1 与其它磷酸酶不同的主要特征就是对 2 种内源性蛋白抑制剂 I-1 和 I-2 具有独特的敏感性, 这一特性已被作为从不同的物种或组织中区别 PP1 的基本标准。不同来源的 PP1, 与 I-1 和 I-2 的作用方式基本相同, 这种对抑制剂独特的敏感方式也反映了 PP1 催化亚基进化上的高度保守。但是这 2 种抑制剂一级序列不同, 对 PP1 调节方式也不同。当 I-1 35 位的苏氨酸被磷酸化以后, 暴露了其于 PP1 结合的位点而使 PP1 失活^[14]。而 I-2 在非磷酸化的状态下对 PP1 就能有效抑制, 它能与 PP1 的催化亚基形成 1 种稳定复合体^[15], 无论哪种抑制剂与 PP1 结合均通过挡住底物进入活性中心的入口而抑制 PP1 的活性。

PP1 的肽类底物与 PP1 活性中心的结合方式, 与

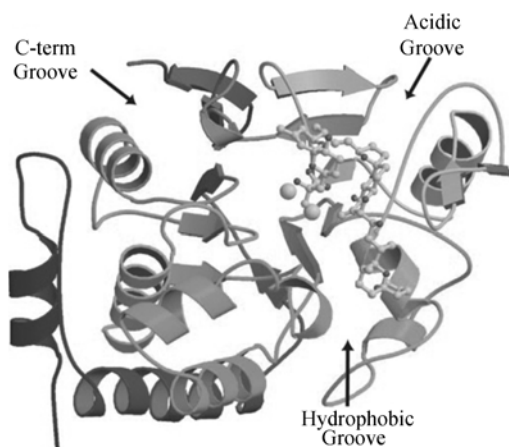


图 1 PP1 与抑制剂 OA 结构模式图

Fig.1 Architecture of the PP1/OA complex with the protein shown as a ribbon representation.

抑制剂 DARPP32-P/I-1 的结合方式基本相同。底物上被磷酸化的丝氨酸结合在 PP1 的活性位点, N 端的正电荷区与 C 端的疏水氨基酸分别与 PP1 的酸性凹槽与疏水凹槽作用。将 PP1-GM(肽类)与 PP1-MCLR(抑制剂)复合体进行叠印对比, 可清楚看到在这 2 种复合体中 β 12- β 13 环的方向, 它们分别代表了 PP1 活性状态(PP1 与底物结合)与活性抑制状态(PP1 与抑制剂结合)的 2 种可能构型, 由此推测 MCLR 类抑制剂可能通过改变 β 12- β 13 环的方向而挡住底物进入活性中心的入口, 从而使底物无法进入催化活性中心^[8,9]。

PP1 的底物特异性和广泛性主要由调节亚基决定; 调节亚基在不同物种、组织或细胞完全不同, 如在哺乳动物中 PP1c 的调节亚基就多达几十种。但是 PP1 无论与底物、抑制剂还是调节亚基之间的结合几乎都与一个重要的或类似的结构 R/K- V/I-X -F 相关, 如 GM, GL, M110, NIPP-1 等调节亚基都存在该结构^[16,17]。这些调节亚基把全酶定位到不同的组织、细胞和亚细胞, 特异地催化不同的底物的脱磷酸化反应, 从而调节酶的活性。目前, 已有几十种调节蛋白得到确认, 包括糖原结合亚基, 如 RGL/GM, GL, PTG/R5/U5 和 R6; 肌球蛋白结合亚基, 如 M110, NIPP-1, p53BP2, P99/PNUTS 和 Sds22^[18]等。

Chu 等和我们的研究^[19]均发现大多数蛋白磷酸酶对金属离子都比较敏感, 真核表达的以及体内分离纯化得到的 PP1 无 Mn^{2+} 依赖性, 而所有重组的原核表达的 PP1 催化亚基的几种异构体都需要 Mn^{2+} 存在才能表现其催化活性。此外, Co^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 对 PP1 都有激活作用, 而且 Fe^{2+} 和 Zn^{2+} 共同作用时激活更明显。

3 催化机制

1995 年, Egloff^[4]和 Goldberg^[5]两个研究小组分别报道了 PP1 的晶体结构。从晶体结构中可见, 活性中心部位存在 2 个金属离子, 推测为 Fe^{2+} 和 Mn^{2+} , 这 2 个金属离子束缚了 2 个水分子, 其中 1 个水分子与 2 个金属离子形成桥状结构, 另外 1 个水分子与 1 个金属离子形成氢键。底物分子上的磷酸根与 2 个金属离子相互作用, 磷酸根本身通过 Arg221 以及 Arg96 所形成的正电荷加以稳定。X-射线晶体结构及定点突变实验确定了 PP1 的催化机制为: 与金属离子结合的水分子作为亲核基团去攻击底物磷酸基团上的磷原

子。Knowles 及其合作者证实了紫酸磷酸酶是由于含磷中心的结构倒置而实现水解反应的, 并因此揭示了磷酸基直接转移到水。由于 PP1 的活性部位与紫酸磷酸酶以及 PP2B 具有相似性, 因此认为丝/苏氨酸磷酸酶的催化机制也是通过相似的机制进行的。

4 PP1 的活性调节与功能

PP1 调节亚基的多样性是其功能广泛的基础。PP1 在细胞内可以与很多调节亚基结合形成复合物, 分布在各个亚细胞部位, 参与不同的细胞调节因而执行不同的功能。PP1 已被证明参与糖原代谢、骨骼肌的收缩与舒张、细胞周期、DNA 的复制、转录以及细胞凋亡等生理过程。

在肝脏内, PP1 在糖代谢中起着重要的调节作用, 即胰岛素能通过 PP1 刺激糖元的合成。胰岛素首先激活 cAMP 二酯酶, 从而降低了 cAMP 水平, 进一步导致了活性状态磷酸化酶(如磷酸化酶 a)水平的降低; 这样, 活性磷酸化酶 a 对 PP1 催化亚基与肝糖原靶亚基(GL)之间相互作用所产生的变构抑制程度也就随之减小, 从而增加糖原合成酶的活性, 最终促进糖原的合成^[20,21]。

PP1 也参与肌肉的收缩与舒张过程, 在 Ca^{2+} /CaM 调控平滑肌收缩的信号途径中, 当细胞外 Ca^{2+} 水平升高, G 蛋白异二聚体受体被活化, $GTP\gamma S$ 或者花生四烯酸将 GDP-RhoA 蛋白转化为 GTP-RhoA 蛋白形式, 后者再激活 Rho 相关激酶从而使肌球蛋白结合亚基 M110 上的 697 位点的苏氨酸磷酸化。苏氨酸 697 的磷酸化使得 M20-M110-PP1c 三体灭活, 进而增强肌球蛋白轻链激酶(MLCK)活力将肌球蛋白轻链上的 Ser19 磷酸化, 从而导致平滑肌的收缩。而相反的平滑肌舒张过程则是被三体 M21-M110-PP1c 的去磷酸化作用所介导的^[22]。另外, PP1 还通过调节心肌细胞的肌球蛋白轻链 2(LC2)的磷酸化状态来调节心肌细胞的功能^[23]。

细胞周期的调控过程中 PP1 也起到非常重要的作用, 蛋白质的磷酸化与脱磷酸化严格地控制细胞周期的每一个检验点, 以确保细胞周期的正常增殖与分化。在 G2/M 期, 蛋白激酶 Cdk 和 Nek2 可以分别灭活 pRb 和 C-Nap1 或者抑制 PP1 使细胞进入有丝分裂期。同时 PP1 保持 RB 的脱磷酸化状态而使细胞停留于 G1 期。PP1 还可以将组蛋白和极化相关的激酶脱磷酸化而抑制细胞进入 M 期。PP1 脱去核纤层蛋

白 B 的磷酸使得细胞脱离分裂周期, 同时 AKAP149 将 PP1 定位到核膜上进行核膜的装配^[24]。

细胞凋亡过程也受到蛋白质脱磷酸化作用的调节, 作为膜整合蛋白的 Bcl-2 为体内重要的凋亡抑制基因, 是研究凋亡分子机制的主要靶分子, 根据功能和结构的不同, Bcl-2 基因家族又分为抗凋亡以及促凋亡类型来调节细胞凋亡的过程。其中胞质中的促凋亡蛋白如 Bad 蛋白可通过去磷酸化等不同的方式被激活, 研究证明 PP1 就属于 Ras 基因激活的 Bad 蛋白磷酸酶(主要催化 Ser-112 脱磷酸)^[25, 26]。

此外, PP1 还参与体内转录、翻译等过程。HIV-1 的转录过程受一种转录激活因子(Tat)蛋白所激活, 这种蛋白可以通过依赖细胞周期蛋白激酶 9(cyclin-dependent kinase9, CDK9)及细胞周期蛋白 T1(cyclinT1)诱导 RNA 聚合酶 的磷酸化反应, 从而促进该转录过程的进行, 而 Tat 诱导的这种转录过程又受 PP1 的调节, PP1 可以催化 RNA 聚合酶 进行脱磷酸反应, 并进而抑制该转录过程^[27]。最近对 HIV-1 转录过程的机制研究表明, Tat 因子可与 PP1 结合而减弱 HIV-1 转录过程的进行, 这为设计对抗 HIV-1 抗药性菌株的新药提供了新的思路^[28]。另外研究过程中也发现 PP1 的调节亚基 Tau 蛋白还参与微管形成, 而 Tau 蛋白的过度磷酸化正是老年性痴呆(AD)疾病的主要病因^[29, 30]。

由于 PP1 在体内的调节亚基种类多样、结构复杂, 其在体内还参与哪些重要的生理过程还有待于进一步研究。我们实验室自从开展蛋白磷酸酶的研究工作以来, 围绕 PPP 家族的 3 种磷酸酶 PP1、PP2A 和 PP2B 开展了大量的工作, 包括 PP2B 的分子结构、作用机制以及新药模型筛选等方面; 对 PP1 主要侧重于其非保守区包括: β 12- β 13 Loop 环以及 N、C 末端等重要的活性功能区域, 另外对 PP1 与 PP2B 之间的联系也进行了系统研究, 以此揭示 PPP 家族的共有的作用规律, 为未知的蛋白磷酸酶的研究提供理论依据; 那么对 PP1 的研究也具有重要的理论价值。

参 考 文 献

[1] Cohen PTW. Protein phosphatase 1-targeted in many directions. *J Cell Sci*, 2002, 115(2): 241–256.
 [2] Shenolikar S, Nairn AC. Protein phosphatases: recent progress. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*, 1991, 23: 1–121.
 [3] Gibbons JA, Kisubowski L, Tatchell K, et al. Expression of human protein phosphatase-1 in *Saccharomyces cerevisiae*

highlights the role of isoforms in regulating eukaryotic functions. *J Biol Chem*, 2007, (Epub ahead of print).

- [4] Egloff MP, Cohen PTW, Reinemer P, et al. Crystal structure of the catalytic subunit of human protein phosphatase 1 and its complex with tungstate. *J Mol Biol*, 1995(5): 254, 942–959.
 [5] Goldberg J, Huang HB, Kwon YG et al. Three dimensional structure of the catalytic subunit of protein serine/threonine phosphatase-1. *Nature*, 1995, 376(31): 745–753.
 [6] Zhang Z, Zhao S, Long F, et al. A mutant of Ppase-1 which exhibits altered toxin sensitivity, *J Biol Chem*, 1994, 269(25): 16997–17000.
 [7] Maynes J T, Perreault KR, Cherney MM, et al. Crystal Structure and Mutagenesis of a Protein Phosphatase-1: Calcineurin hybrid elucidate the role of the β 12- β 13 loop in inhibitor binding. *J Biol Chem*, 2004, 279(41): 43198–43206.
 [8] Connor JH, Kleeman T, Barik S, et al. Importance of the β 12- β 13 loop in protein phosphatase-1 catalytic subunit for inhibition by toxins and mammalian protein inhibitors. *J Biol Chem*, 1999, 274(32): 22366–22372.
 [9] Xie XJ, Huang W, Xue CZ, 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. *Biol Chem*, 2006, 387(10): 1461–1467.
 [10] Ishihara J, Martin BL, Brautigam DL, et al. Calyculin A and okadaic acid: inhibitors of protein phosphatase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 159(3): 871–877.
 [11] Maynes JT, Luu HA, Cherney MM, et al. Crystal structure of protein phosphatase-1 bound to motuporin and dihydromicrocystin-LA: elucidation of the mechanism of enzyme inhibition by cyanobacterial toxins. *J Mol Biol*, 2006, 356(10): 111–120.
 [12] Maynes JT, Bateman KS, Cherney MM, et al. Crystal Structure of the Tumor-promoter Okadaic Acid Bound to Protein Phosphatase-1. *J Biol Chem*, 2001, 276(47): 44078–44882.
 [13] Hastie CJ, Borthwick EB, Morrison JE, et al. Inhibition of several protein phosphatases by a non-covalently interacting microcystin and a novel cyanobacterial peptide, nostocyclin. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 18, 18.
 [14] Weiser DC, Sikes S, Li S, et al. The Inhibitor-1 C terminus facilitates hormonal regulation of cellular protein Phosphatase-1. *J Biol Chem*, 2004, 279(47): 48904–48914.
 [15] Yang J, Hurley TD, Roach AD, Interaction of inhibitor-2 with the catalytic subunit of type 1 protein phosphatase. *J Biol Chem*, 2000, 275(30): 22635–22644.
 [16] Tan I, Ng CH, Lim L, et al. Phosphorylation of a novel myosin binding subunit of protein phosphatase 1 reveals a conserved

- mechanism in the regulation of actin cytoskeleton. *J Biol Chem*, 2001, 276(24): 21209–21216.
- [17] Terrak M, Kerff F, Langsetmo K, *et al.* Structural basis of protein phosphatase 1 regulation. *Nature*, 2004, 429(6993): 780–784.
- [18] Ceulemans H, Bollen M. Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 1–39.
- [19] Chu YF, Ernest EYC, Schlender KK. Activation of protein phosphatase 1. *J Biol Chem*, 1996, 271(5): 2574–2577.
- [20] Sakashita G, Shima H, Komatsu M, *et al.* Regulation of type 1 protein phosphatase/Inhibitor-2 complex by glycogen synthase kinase-3 β in intact cells. *J Biochem*, 2003, 133(2): 165–171.
- [21] Munro S, Ceulemans H, Bollen M, *et al.* A novel glycogen-targeting subunit of protein phosphatase 1 that is regulated by insulin and shows differential tissue distribution in humans and rodents. *FEBS J*, 2005, 272(6): 1478–1489.
- [22] Feng J, Ito M, Ichikawa K, *et al.* Inhibitory phosphorylation site for Rho-associated kinase on smooth muscle myosin phosphatase. *J Biol Chem*, 1999, 274(52): 37385–37390.
- [23] Rajashree R, Blunt BC, Hofmann PA. Modulation of myosin phosphatase targeting subunit and protein phosphatase 1 in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005, 289(4): 1736–1743.
- [24] Berndt N, Doadwala M, Liu CW. Constitutively active protein phosphatase-1 α cause Rb-dependent G1 arrest in human cancer cells. *Curr Biol*, 1997, 7(6): 375–386.
- [25] Ayllón V, Martínez AC, García A, *et al.* Protein phosphatase 1- α is a Ras-activated Bad phosphatase that regulates IL-2 deprivation-induced apoptosis. *EMBO J*, 2000, 19, 2237–2246.
- [26] García A, Cayla X, Guernon J, *et al.* Serine/threonine protein phosphatases PP1 and PP2A are key players in apoptosis. *Biochimie*, 2003, 85(8): 721–726.
- [27] Ammosova T, Ierebtsova M, Beullens M, *et al.* Nuclear targeting of protein phosphatase-1 by HIV-1 Tat protein. *J Biol Chem*, 2005, 274(43): 36364–36371.
- [28] Nekhai S, Ierebtsova M, Jackson A, *et al.* Regulation of HIV-1 transcription by protein phosphatase 1. *Curr HIV Res*, 2007, 5(1): 3–9.
- [29] Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, *et al.* Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(8): 1942–1950.
- [30] Rahman A, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Phosphothreonine-212 of Alzheimer abnormally hyperphosphorylated tau is a preferred substrate of protein phosphatase-1. *Neurochem Res*, 2005, 30(2): 277–287.

Advances of protein phosphatase-1 – A Review

Baijing Wang^{1,2}, Xiujie Xie¹, Qun Wei^{1*}

⁽¹⁾Department of Biochemistry and Molecular Biology, Beijing Normal University, Beijing Key Lab. of Gene Engineering Medicine and Biotechnology, Beijing 100875, China)

⁽²⁾School of Life Science, Changchun Normal University, Changchun 130032, China)

Abstract: Protein phosphatase-1 (PP1) is a member of the Ser/Thr phosphatases and widely distributed in many organisms. The enzyme regulates many important physiological processes, including gene transcription, translation, metabolism, cell growth and division. Three grooves and β 12- β 13 loop in the molecular surface play important roles for binding inhibitors and substrates. Recent research found that β 12- β 13 loop is important for structure and character of the whole enzyme molecule, except for binding inhibitors. Functional research proves that PP1 also regulates transcription process of HIV-1, and relates with causes of many diseases, for example Alzheimer's Disease. This review summarized distribution, molecular structure, enzymatic character, catalytic mechanism and physiological function of the enzyme.

Keywords: protein phosphatase-1; molecular structure; catalytic mechanism; physiological function

Supported by the Key Project of China National Programs for Fundamental Research and Development(2004CB719906) and the National Natural Science Foundation of China (30470393)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-10-58807365; E-mail: weiq@bnu.edu.cn

Received: 28 April 2007/Revised: 6 September 2007