

PTEN蛋白磷酸酶活性的作用

郝礼森¹ 刘小娟² 张晓岚^{3*}

(¹河北联合大学附属医院消化内科, 唐山 063000; ²华北油田公司总医院消化内科, 任丘 062552;

³河北医科大学第二医院消化内科, 河北省消化病重点实验室, 河北省消化病研究所, 石家庄 050000)

摘要 *PTEN*是一个具有磷酸酶活性的肿瘤抑制基因, 是编码具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性的双重特异性磷酸酶, 其缺失或功能异常与人类恶性肿瘤的发生发展密切相关。*PTEN*的脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性在调控肿瘤细胞的生物学行为、维持细胞正常的生理活动中均发挥了重要作用。但二者的作用重点及机制仍有不同, 其蛋白磷酸酶活性主要侧重于调控细胞的黏附迁移及侵袭。为更好地认识*PTEN*蛋白磷酸酶活性的作用, 该文对*PTEN*蛋白磷酸酶活性的作用及其机制作一简要综述。

关键词 *PTEN*; 蛋白磷酸酶活性; 信号转导

第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, *PTEN*)是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的肿瘤抑制基因, 其编码的蛋白是具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性的双重特异性磷酸酶。*PTEN*蛋白的脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性在抑制肿瘤细胞的增殖、黏附、迁移、侵袭, 诱导肿瘤细胞凋亡, 维持细胞正常生理活动的作用中均发挥着重要作用。但二者的作用重点及机制仍有不同。为此, 本文对*PTEN*蛋白磷酸酶活性的作用及其机制作一简要综述。

1 *PTEN*的发现

1997年, 哥伦比亚大学医学院Li等^[1]在研究原发性乳腺癌10q23的同源性丢失区时, 分离得到一种新的基因, 并在第403个氨基酸的开放阅读框发现了一段酪氨酸磷酸酶功能区(55个氨基酸残基)以及一个与细胞骨架蛋白tensin同源的序列(175个氨基酸)。根据这些结构特点, 该基因被命名为第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(*PTEN*)。几乎在同时, Steck等^[2]在胶质母细胞瘤中克隆到定位于10q23.3, 与多种进展期肿瘤突变相关的基因, 称之为多种进展期肿瘤突变基因(mutated in multiply advanced cancer 1, *MMAC1*)。同年4月, 另一研究小组^[3]在研究细胞内蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)时分离克隆到一种新的酪氨酸磷酸酶, 该酶在人的上皮细胞中表达丰富, 并

可被转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)下调, 因而将其命名为TGF- β 调节的上皮细胞富含的磷酸酶(TGF- β regulated and epithelial cell-enriched phosphatase 1, TEPI)。现已证明, *PTEN*、*MMAC1*、*TEPI*为同一基因, 编码同一种蛋白质, 统称为*PTEN*。

2 *PTEN*的结构

*PTEN*基因是人体基因组中PTP超家族成员, 定位于10q23.3, 全长200 Kb, 包含9个外显子和8个内含子, mRNA长5.5 Kb, 编码403个氨基酸的蛋白产物; *PTEN*基因的第5外显子十分重要, 编码*PTEN*蛋白磷酸酶核心基序^[2-4]。*PTEN*蛋白是由403个氨基酸组成的多肽, 相对分子质量55 kDa, 由N端的磷酸酶结构域、C2结构域及C端的尾部结构域组成^[4-5]。

在*PTEN*蛋白结构中, N端的磷酸酶结构域与其磷酸酶功能密切相关。该结构域由N端第1~185位氨基酸组成, 其中, 第123~130位氨基酸构成了其磷酸酶核心, 具有与脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶的双重特异性磷酸酶催化中心同源的HCXXGRXXR序列, 表明其具有双重特异性磷酸酶功能。其中, 124位半胱氨酸及130位精氨酸是其催化活性不可缺少的^[4]。值得注意的是: 磷酸酶结构域尤其是磷酸酶

收稿日期: 2011-05-04 接受日期: 2011-10-17

国家自然科学基金(No.30872513)和河北省自然科学基金(No.C2010000565)

资助项目

*通讯作者。Tel: 0311-66002955, E-mail: xiaolanzh@126.com

核心内的点突变可导致PTEN蛋白的脂质磷酸酶和/或蛋白磷酸酶活性丧失,例如H123Y(第123位上的组氨酸被酪氨酸取代)、C124S(第124位上的半胱氨酸被丝氨酸取代)突变导致磷酸酶活性完全丧失;而G129E(第129位上的甘氨酸被谷氨酸取代)突变仅丧失脂质磷酸酶活性,而保留蛋白磷酸酶活性。同时,磷酸酶结构域在PTEN与细胞膜的静电结合中也发挥了重要作用^[5]。另外,PTEN蛋白的N末端区域179个氨基酸序列(第7~185位氨基酸)与细胞骨架中的张力蛋白和辅助蛋白具有高度的同源性^[4]。

C2结构域位于磷酸酶结构域后,类似蛋白激酶C的C2结构域,由C末端区域的第186~351位氨基酸构成^[5];C2结构域与磷酸酶结构域之间有密切的接触面,二者共同组成催化单位,如剪除C2结构域C端少数残基可使磷酸酶活性完全丧失。其作用包括^[4-5]:(1)介导胞浆内PTEN与细胞膜的瞬间结合,保证PTEN生物活性作用的发挥;(2)增加PTEN蛋白的稳定性;(3)保证磷酸酶结构域催化基团正确有效的空间定位,以发挥其对底物的作用。

PTEN蛋白的C端尾部结构域是一个由约50个氨基酸组成的结构,主要包括2个氨基酸单字母编码(proline-glutamic-acid-serine-threonine, PEST)结构域序列和一个PDZ(PSD-95/Dlg/ZO1)同源结构域结合序列^[4-5]。PEST结构域序列为一富含脯氨酸(P)、谷氨酰胺(E)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)的约10个氨基酸组成的结构序列。C端的2个PEST序列分别位于第350~375位和第379~396位氨基酸。PEST结构域序列有助于蛋白折叠,缺失将导致PTEN的降解速度加快。因此,PEST序列的存在对PTEN的稳定性和细胞膜定位起到一定作用,如果敲除PEST序列可通过影响蛋白折叠导致PTEN表达下降^[6]。PDZ同源结构域结合序列位于C末端的第400~403位氨基酸,是蛋白间相互作用的结构域。其作用主要是通过参与蛋白质间的相互作用增强PTEN的磷酸酶活性和信号通路的转导效率,即PTEN蛋白可通过PDZ结构域结合序列与其他含有PDZ结构域结合序列的蛋白相互作用而影响PTEN的功能;亦参与维护PTEN蛋白的稳定性^[4-5]。

3 PTEN蛋白磷酸酶活性的生物学功能

众所周知,PTEN蛋白是具有脂质磷酸酶及蛋白磷酸酶活性的双重特异性磷酸酶,在酪氨酸和丝

氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的信号转导过程中发挥重要作用。PTEN蛋白的脂质磷酸酶活性通过使其脂质底物磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4,5-trisphosphate, PIP3)D3位上脱磷酸化生成磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, PIP2),进而阻断磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositol-3-kinase, PI3K)对丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(serine-threonine protein kinase B, Akt)的磷酸化作用(在PI3K/Akt信号通路中PI3K使PIP2磷酸化为PIP3,继而由PIP3使Akt磷酸化发挥PI3K对Akt的激活作用),负性调控PI3K/Akt信号通路介导的细胞生长、增殖、生存及迁移,若PTEN失活,PI3K/Akt持续活化,可导致细胞分裂、体积增大、凋亡阻滞和肿瘤血管生成^[7-10]。而对于PTEN的蛋白磷酸酶活性,目前的研究认为,其功能主要体现在影响细胞迁移方面,但对细胞的增殖、凋亡及细胞周期也有一定影响。以下对PTEN的蛋白磷酸酶活性功能加以概括。

3.1 抑制肿瘤细胞黏附迁移及侵袭

PTEN在肿瘤领域的众多研究证实其表达能显著抑制肿瘤细胞的黏附迁移及侵袭^[11-15]。为明确PTEN蛋白磷酸酶活性和脂质磷酸酶活性在调控肿瘤细胞黏附迁移中的作用, Park等^[13]利用腺病毒载体将野生型PTEN及其突变体缺失脂质磷酸酶活性仅保留蛋白磷酸酶活性的G129E与脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性双缺失的C124S分别转染入PTEN功能缺陷的胶质瘤细胞,结果发现过表达的野生型PTEN及G129E均明显抑制胶质瘤细胞黏附和迁移,且二者的作用没用明显差异,而C124S则对胶质瘤细胞的黏附和迁移无抑制作用。进一步的研究发现^[14],过表达的G129E和野生型PTEN一样,都能抑制膀胱癌细胞的黏附迁移及侵袭。这表明PTEN抑制肿瘤细胞黏附迁移的作用主要与其蛋白磷酸酶活性有关。

众多学者对PTEN蛋白磷酸酶活性调控肿瘤细胞黏附迁移的机制进行了探讨。C端磷酸化位点去磷酸化可能是其机制之一,有研究发现PTEN通过其蛋白磷酸酶活性,使其C端磷酸化位点去磷酸化,引起PTEN的蛋白构象改变,暴露C2结构域,从而发挥抑制恶性胶质瘤细胞迁移的作用^[16]。而负性调控黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/p130信号则是PTEN蛋白磷酸酶活性抑制肿瘤细胞黏附迁移的另一重要机制。FAK为整合素介导的信号传导通路中

的重要分子,与整合素结合后形成骨架复合物,使FAK磷酸化而促进细胞的侵袭和迁移。PTEN蛋白磷酸酶活性可使FAK去磷酸化,下调FAK和p130的磷酸化水平,影响肌动蛋白骨架重构和粘着斑复合体的形成,从而抑制肿瘤细胞的黏附、迁移^[12,15,17]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)可降解细胞外间质,在某些纤维化疾病及肿瘤的侵袭力方面发挥重要作用。研究证实,仅保留蛋白磷酸酶活性的G129E可通过抑制MMP的表达而减少细胞外间质的降解,从而发挥抑制胶质瘤细胞的迁移作用^[15];并且过表达的PTEN可通过降低FAK的磷酸化,抑制肿瘤细胞MMP-2及MMP-9的表达并上调基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)的表达,从而抑制肿瘤的侵袭和转移^[18]。这些资料表明PTEN的蛋白磷酸酶活性可通过负性调控MMPs的表达,进而抑制肿瘤细胞的侵袭。另外,有研究表明PTEN的蛋白磷酸酶活性可通过抑制整合素介导的rac1和Src蛋白激酶家族中Fyn的活化来抑制恶性胶质瘤细胞的迁移^[15]。此外,PTEN蛋白磷酸酶活性也可通过抑制细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)上游的衔接蛋白Shc的磷酸化,从而发挥对ERK1/2信号通路介导的细胞迁移的负性调控作用^[4]。

3.2 抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡

尽管众多研究已证实,PTEN抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡的作用主要是其脂质磷酸酶活性的功能^[4,19-21]。但PTEN蛋白磷酸酶活性在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡的作用中仍发挥一定作用。研究发现,过表达的PTEN在诱导乳腺癌细胞凋亡时显著下调了FAK的表达^[22];并且过表达的野生型PTEN在抑制多发性骨髓瘤细胞及白血病细胞迁移侵袭的同时,均显著抑制其增殖,并降低了FAK的磷酸化^[23-24]。这些资料表明PTEN蛋白磷酸酶活性在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡中也发挥了一定作用。

3.3 在非肿瘤领域的功能

近年来,对PTEN的研究已从肿瘤领域逐渐延伸到非肿瘤领域。研究发现,PTEN表达可通过FAK信号途径诱导在类风湿关节炎病理过程中发挥重要作用的成纤维样滑膜细胞的凋亡,从而可改善英夫利昔单抗的治疗作用^[25]。这表明PTEN的蛋白磷酸酶活性可能参与了类风湿关节炎的病理过程。气

道重构是支气管哮喘的病理特征,在这一病理过程中,气道平滑肌细胞的增殖及迁移发挥了重要作用。Lan等^[26]利用腺病毒载体将野生型PTEN转染入气道平滑肌细胞,结果发现过表达的野生型PTEN依赖FAK及PI3K/Akt信号途径抑制了气道平滑肌细胞的增殖及迁移。特发性肺纤维化是一种原因不明,以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱,最终导致肺间质纤维化为特征性疾病。肺成纤维细胞增生和产生胶原是本病的重要环节和结局。研究发现^[27],白藜芦醇可通过增加PTEN的表达抑制肺成纤维细胞的增殖分化及胶原合成,并抑制了ERK的磷酸化,这提示PTEN蛋白磷酸酶活性的功能变化可能与肺纤维化的病理过程有关。

肝纤维化是各种不同致病因子引起慢性肝病进而发展为肝硬化的共有病理改变和必经途径,是肝脏对各种慢性损伤产生的一种修复反应。其特征是以胶原为主的细胞外间质(extracellular matrix, ECM)在肝内过多沉积。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是肝脏主要的纤维生成细胞。HSC活化、增殖,表达各种细胞外信号转导蛋白,产生大量以胶原为主的ECM成分和细胞因子,是肝纤维化形成的中心环节^[28]。研究显示^[29-30],在胆总管结扎大鼠纤维化肝组织中,PTEN蛋白及mRNA表达均下调,并且肝组织中PTEN的表达与在体HSC的活化、增殖呈显著负相关,而与在体HSC的凋亡呈显著正相关。进一步的研究发现,过表达的野生型PTEN及其突变体G129E均可显著抑制体外活化HSC的增殖,并诱导其凋亡,但野生型PTEN的作用明显强于其仅保留蛋白磷酸酶活性的突变体G129E^[31]。而在最近的一项国外研究中也发现野生型PTEN表达可抑制HSC的活化,并下调ERK的磷酸化^[32]。这些研究结果显示PTEN的蛋白磷酸酶活性参与了在肝纤维化病理过程中发挥重要作用的HSC的调控,其功能变化可能与肝纤维化的发生发展密切相关,尽管这需要进一步的探讨。

4 PTEN蛋白磷酸酶活性的调节

PTEN蛋白是一种蛋白酪氨酸磷酸酶。作为一个重要的信号分子,PTEN蛋白可以使磷酸酪氨酸和磷酸丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶去磷酸化,在酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的信号转导过程中发挥重要作用。一些内源性或外源性活性因子可

通过影响PTEN的表达、氧化还原状态以及磷酸化去磷酸化修饰等途径,参与对PTEN的调节。如过氧化物酶体增殖体活化受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)激动剂罗格列酮能够呈剂量依赖性地使体外培养的巨噬细胞内的PTEN mRNA和蛋白表达增高,增加PTEN的活性^[33]; 硫氧还蛋白1(thioredoxin-1, Trx-1)能以氧化还原依赖性方式结合PTEN,抑制PTEN的磷酸酶活性^[34]。但对PTEN活性调节的研究,多集中于对其整体磷酸酶活性的调节上,单就PTEN蛋白磷酸酶活性调节的研究相对较少。

研究发现^[3,35], PTEN蛋白磷酸酶活性受其酸性底物的调节,不同的酸性底物影响其蛋白磷酸酶活性。一方面,PTEN蛋白作用的任何酸性底物都可以激活其蛋白磷酸酶活性;另一方面,当其底物包含磷酸丝氨酸和磷酸苏氨酸时,其去磷酸化作用降低,而底物是磷酸酪氨酸时其去磷酸化作用则较强。这表明PTEN蛋白磷酸酶活性与其作用的底物有关。PTEN蛋白C端尾部存在一些能够被磷酸化修饰的位点,如苏氨酸383、苏氨酸382、酪氨酸240、酪氨酸315、酪氨酸336、丝氨酸370、丝氨酸385,这些位点的磷酸化/去磷酸化修饰与PTEN蛋白的稳定性及活性有关^[4,5]。研究表明,当PTEN蛋白C端尾部磷酸化位点被磷酸化时,PTEN蛋白形成一个稳定的闭合结构,其生物活性显著降低^[36];而PTEN蛋白也可使其C端磷酸化位点自动去磷酸化,此时这种闭合结构被解除,其活性增强^[37]。

5 小结

综上所述,PTEN是一个具有磷酸酶活性的肿瘤抑制基因,编码的蛋白是具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性的双重特异性磷酸酶,其脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性在抑制肿瘤细胞的增殖、黏附、迁移、侵袭,诱导肿瘤细胞凋亡,维持细胞正常生理活动的作用中均发挥了重要作用。PTEN的蛋白磷酸酶活性主要影响肿瘤细胞的黏附迁移,对肿瘤细胞的增殖、凋亡也有一定的影响,并且在一些非肿瘤性疾病,如肝纤维化、肺纤维化、支气管哮喘及类风湿关节炎等的病理过程中也可能有一定的作用。但目前对PTEN蛋白磷酸酶活性的效应机理还不是完全清楚,进一步研究PTEN蛋白磷酸酶发挥作用的机制将有助于对其功能的理解。

参考文献 (References)

- Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SL, *et al.* PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275(5308): 1943-7.
- Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Liqon AH, *et al.* Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15(4): 356-62.
- Li DM, Sun H. TEP1 encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997; 57(11): 2124-9.
- Hlobilkov A, Knillová J, Bártek J, Lukás J, Kolár Z. The mechanism of action of the tumour suppressor gene PTEN. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147(1): 19-25.
- Das S, Dixon JE, Cho W. Membrane-binding and activation mechanism of PTEN. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(13): 7491-6.
- Torres J, Rodriguez J, Myers MP, Valiente M, Graves JD, Tonks NK, *et al.* Phosphorylation-regulated cleavage of the tumor suppressor PTEN by caspase-3: Implications for the control of protein stability and PTEN-protein interactions. *J Biol Chem* 2003; 278(33): 30652-60.
- Shim JH, Kim YS, Bahk YY. Proteome profile changes that are differentially regulated by lipid and protein phosphatase activities of tumor suppressor PTEN in PTEN-expressing U-87 MG human glioblastoma cells. *Proteomics* 2006; 6(1): 81-93.
- Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell* 2008; 133(3): 403-14.
- Kolsch V, Charest PG, Firtel RA. The regulation of cell motility and chemotaxis by phospholipid signaling. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt5): 551-9.
- Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: Navigating downstream. *Cell* 2007; 129(7): 1261-74.
- Cai XM, Tao BB, Wang LY, Liang YL, Jin JW, Yang Y, *et al.* Protein phosphatase activity of PTEN inhibited the invasion of glioma cells with epidermal growth factor receptor mutation type III expression. *Int J Cancer* 2005; 117(6): 905-12.
- Rinker-Schaeffer CW, O'Keefe JP, Welch DR, Theodorescu D. Metastasis suppressor proteins: Discovery, molecular mechanisms, and clinical application. *Clin Cancer Res* 2006; 12(13): 3882-9.
- Park MJ, Kim MS, Park IC, Kang HS, Yoo H, Park SH, *et al.* PTEN suppresses hyaluronic acid-induced matrix metalloproteinase-9 expression in U87MG glioblastoma cells through focal adhesion kinase dephosphorylation. *Cancer Res* 2002; 62(21): 6318-22.
- Gildea JJ, Herlevsen M, Harding MA, Gulding KM, Moskaluk CA, Frierson HF, *et al.* PTEN can inhibit *in vitro* organotypic and

- in vivo* orthotopic invasion of human bladder cancer cells even in the absence of its lipid phosphatase activity. *Oncogene* 2004; 23(30): 6788-97.
- 15 Dey N, Crosswell HE, De P, Parsons R, Peng Q, Su JD, *et al.* The protein phosphatase activity of PTEN regulates SRC family kinases and controls glioma migration. *Cancer Res* 2008; 68(6): 1862-71.
- 16 Raftopoulou M, Etienne-Manneville S, Self A, Nicholls S, Hall A. Regulation of cell migration by the C2 domain of the tumor suppressor PTEN. *Science* 2004; 303(5661): 1179-81.
- 17 Cai XM, Tao BB, Wang LY, Liang YL, Jin JW, *et al.* Protein phosphatase activity of PTEN inhibited the invasion of glioma cells with epidermal growth factor receptor mutation type III expression. *Int J Cancer* 2005; 117(6): 905-12.
- 18 Furukawa K, Kumon Y, Harada H, Kohno S, Naqato S Teraoka M, *et al.* PTEN gene transfer suppresses the invasive potential of human malignant gliomas by regulating cell invasion-related molecules. *Int J Oncol* 2006; 29(1): 73-81.
- 19 Minaguchi T, Waite KA, Eng C. Nuclear localization of PTEN is regulated by Ca(2+) through a tyrosil phosphorylation-independent conformational modification in major vault protein. *Cancer Res* 2006; 66(24): 11677-82.
- 20 Choi HJ, Chung TW, Kang SK, Kang SK, Lee YC, Ko JH, *et al.* Ganglioside GM3 modulates tumor suppressor PTEN-mediated cell cycle progression—transcriptional induction of p21(WAF1) and p27(kip1) by inhibition of PI-3K/AKT pathway. *Glycobiology* 2006; 16(7): 573-83.
- 21 Lin PY, Fosmire SP, Park SH, Park JY, Baksh S, Modiano JF, *et al.* Attenuation of PTEN increases p21 stability and cytosolic localization in kidney cancer cells: a potential mechanism of apoptosis resistance. *Mol Cancer* 2007; 6: 16.
- 22 Chen Q, Wang C, Jiang C, Chen D. Exogenous PTEN gene induces apoptosis in breast carcinoma cell line MDA468. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007; 27(1): 61-4.
- 23 Wang S, Cheng Z, Yang X, Deng K, Cao Y, Chen H, *et al.* Effect of wild type PTEN gene on proliferation and invasion of multiple myeloma. *Int J Hematol* 2010; 92(1): 83-94.
- 24 Cheng ZY, Guo XL, Li SH, Wang SY, Yang XY, Xue F, *et al.* The role of PTEN-FAK signaling pathway in metastasis and invasive ability of leukemia cells. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2009; 30(2): 115-20.
- 25 Pattacini L, Boiardi L, Casali B, Salvarani C. Differential effects of anti-TNF-alpha drugs on fibroblast-like synoviocyte apoptosis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(3): 480-9.
- 26 Lan H, Zhong H, Gao Y, Ren D, Chen L, Zhang D, *et al.* The PTEN tumor suppressor inhibits human airway smooth muscle cell migration. *Int J Mol Med* 2010; 26(6): 893-9.
- 27 Fagone E, Conte E, Gili E, Fruciano M, Pistorio MP, Lo Furno D, *et al.* Resveratrol inhibits transforming growth factor- β -induced proliferation and differentiation of *ex vivo* human lung fibroblasts into myofibroblasts through ERK/Akt inhibition and PTEN restoration. *Exp Lung Res* 2011; 37(3): 162-74.
- 28 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(2): 195-206.
- 29 郝礼森, 张晓岚, 李玉林, 田晓鹏, 安君艳. 大鼠纤维化肝组织中PTEN的动态表达及其与肝星状细胞增殖和活化的关系. *中华肝脏病杂志* 2008; 16(10): 743-7.
- 30 郝礼森, 张晓岚, 周智宏, 李玉林, 麻继臣, 安君艳. 胆汁淤积性肝纤维化大鼠肝组织中PTEN表达与肝星状细胞凋亡的关系研究. *解放军医学杂志* 2010; 35(7): 836-8.
- 31 Hao LS, Zhang XL, An JY, Yao DM, Karlin J, Fang SM, *et al.* Adenoviral transduction of PTEN induces apoptosis of cultured hepatic stellate cells. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(23): 2907-11.
- 32 Takashima M, Parsons CJ, Ikejima K, Watanabe S, White ES, Rippe RA. The tumor suppressor protein PTEN inhibits rat hepatic stellate cell activation. *J Gastroenterol* 2009; 44(8): 847-55.
- 33 Patel L, Pass I, Coxon P, Downes CP, Smith SA, Macphee CH. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARgamma agonists are mediated via upregulation of PTEN. *Curr Biol* 2001; 11(10): 764-8.
- 34 Meuillet EJ, Mahadevan D, Berggren M, Coon A, Powis G. Thioredoxin-1 binds to the C2 domain of PTEN inhibiting PTEN's lipid phosphatase activity and membrane binding: a mechanism for the functional loss of PTEN's tumor suppressor activity. *Arch Biochem Biophys* 2004; 429(2): 123-33.
- 35 Myers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SL, Wigler MH, *et al.* PTEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(17): 9052-7.
- 36 Vazquez F, Grossman SR, Takahashi Y, Rokas MV, Makamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail acts as an inhibitory switch by preventing its recruitment into a protein complex. *J Biol Chem* 2001; 276(52): 48627-30.
- 37 Vazquez F, Ramaswamy S, Nakamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail regulates protein stability and function. *Mol Cell Biol* 2000; 20(14): 5010-8.

The Function of PTEN's Protein Phosphatase Activity

Hao Lisen¹, Liu Xiaojuan², Zhang Xiaolan^{3*}

(¹Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000, China; ²Department of Gastroenterology, the General Hospital of North China Oilfield Company, Renqiu 062552, China; ³Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (*PTEN*), a tumor suppressor gene found to exhibit a dual specificity protein and lipid phosphatase activity, occurs deletion or dysfunction in a wide range of advanced cancers. Both lipid phosphatase activity and protein phosphatase activity of *PTEN* play an important role in regulating the biological behavior of tumor cell and maintaining normal cellular physiologic function. However, there are differences between lipid phosphatase activity and protein phosphatase activity in the focal point and mechanism of the function. And the function of its protein phosphatase activity is mainly to regulate the adhesion, migration and invasion of cell. In this article, the function of *PTEN*'s protein phosphatase activity and its mechanisms were briefly summarized for a better understanding of its role.

Key words *PTEN*; protein phosphatase activity; signal transduction

Received: May 4, 2011 Accepted: October 17, 2011

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30872513) and the Natural Science Foundation of Hebei Province (No.C2010000565)

*Corresponding author. Tel: 86-311-66002955, E-mail: xiaolanzh@126.com