

# 蛋白磷酸酶2A对微管的调控作用研究进展

梁 婧 徐立红\*

(浙江大学医学院生物化学与遗传学系, 杭州 310058)

**摘要** 微管是细胞骨架的主要成分之一, 几乎存在于所有真核生物细胞之中, 参与细胞众多生理功能。PP2A是真核生物体内存在最广泛的蛋白磷酸酶之一, 可以调控大部分细胞生命活动, 其中, 包括微管所介导的许多生命活动。该文从以下方面介绍了PP2A在微管功能行使中的重要作用, 包括PP2A参与微管蛋白翻译后修饰、调控分子马达和微管相关蛋白的活性、维持细胞周期中微管的动态平衡以及PP2A异常与微管类疾病的相关性。

**关键词** 蛋白磷酸酶2A; 微管; 微管蛋白; 分子马达; 微管相关蛋白

细胞骨架(cytoskeleton)主要由微管(microtubule, MT)、微丝(microrfilament, MF)及中间丝(intermediate filament, IF)组成。其中, 微管由 $\alpha$ -微管蛋白和 $\beta$ -微管蛋白组成, 呈中空长管状, 直径约25 nm。自从1953年被Slauterback发现后, 微管逐渐受到越来越多的关注。除极少数细胞如人红细胞外, 微管几乎存在于所有的真核细胞胞质中, 参与维持细胞形态、细胞运动和细胞分裂等生命活动。微管骨架在参与细胞绝大多数生命活动的过程中, 一些与微管结合的蛋白通过对其调节作用来共同完成这些活动。目前所了解的有两类: 行使分子马达作用的驱动蛋白kinesin和动力蛋白dynein; 另一类是结合性微管相关蛋白家族。

蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)是真核生物体内的Ser/Thr蛋白磷酸酶, 能使蛋白质脱磷酸, 在细胞代谢、细胞分化、细胞增殖、细胞凋亡及细胞转化等生理过程中具有重要的调节作用。PP2A有二聚体和三聚体两种形式存在, 其中由催化亚基C(35 kDa)和支架亚基A(65 kDa)组成的二聚体称为核心酶。第三个亚基为调节亚基, 分属于B、B'、B''、B'''等亚族, 分子量大小在50 kDa到130 kDa之间, 其分布具有组织特异性。此外, 一种被称为 $\alpha 4$ 的高度保守的蛋白可以和PP2A的催化亚基形成复合物, 与PP2A的稳定性和活性有关, 因此, 在近来的研究中被认为是PP2A新的调节亚基<sup>[1]</sup>。

在多种细胞中已经证实PP2A活性降低或丧失会使微管蛋白的稳定性下降<sup>[2-5]</sup>, 且PP2A可以与多种微管结合蛋白相互作用, 参与到它们所介导的各种

生命活动中去。本文就PP2A与微管的相互作用作一综述。

## 1 PP2A通过调控微管蛋白的翻译后修饰影响微管稳定性

微管蛋白的翻译后修饰多发生在 $\alpha$ -微管蛋白, 如乙酰化和酪氨酸化。 $\alpha$ -微管蛋白的乙酰化发生在微管蛋白组装后, 由微管乙酰基酶负责催化<sup>[6]</sup>, 其脱乙酰化则由脱乙酰基酶HDAC6(histone deacetylase 6)和SIRT2(the human Sir2 orthologue)负责。 $\alpha$ -微管蛋白的酪氨酸修饰由微管酪氨酸连接酶和微管酪氨酸羧基酶负责。微管酪氨酸连接酶使未聚合的微管处于酪氨酸化状态, 而微管酪氨酸羧基酶负责将处于聚合状态的 $\alpha$ -微管蛋白末端的酪氨酸残基去除, 这种循环可以形成快速的动态平衡, 维持微管的稳定性与功能的正常行使。 $\alpha$ -微管蛋白的乙酰化水平和去酪氨酸化水平与微管稳定性密切相关<sup>[7]</sup>。微管蛋白的乙酰化水平降低将使微管稳定性受损<sup>[8]</sup>, 而去酪氨酸化的微管可以在细胞内维持更长的时间<sup>[9]</sup>。羧基酶与微管的结合能力与其自身的磷酸化状态有关。研究表明, 当PP2A活性被PP2A的抑制剂冈田酸(Okadaic acid, OA)抑制后, 羧基酶与微管的结合能力下降, 导致微管的稳定性下降<sup>[10]</sup>, 说明PP2A可以通过

收稿日期: 2010-11-30 接受日期: 2011-01-25

国家自然科学基金(No.30771827, No.20777067)和国家科技重大专项(No.2008ZX07421-001)资助项目

\*通讯作者。Tel: 0571-88208265, Fax: 0571-88208265, E-mail: xuli hong@zju.edu.cn

羧基酶影响微管的稳定性。

此外, PP2A催化活性及亚基组成的改变可以调控微管动力学, 影响微管的稳定性。在对PP2A与微管稳定性关系的研究中发现, PP2A倾向于结合聚合的微管<sup>[11]</sup>, 过表达PP2A催化亚基将增加微管的稳定性<sup>[5]</sup>。在鼠的原代表皮神经元培养过程中加入OA后, 微管蛋白的乙酰化水平下降, 酪氨酸化水平上升<sup>[12]</sup>, 表明PP2A活性的抑制对这两种翻译后修饰有直接影响。Nunbhakdi-Craig等<sup>[13]</sup>对N2a成神经细胞瘤细胞的研究发现, PP2A C亚基的突变体T304A、Y307F可以增加乙酰化和去酪氨酸化的微管, 而突变体Y307E、L309 $\Delta$ 、T403D则无上述影响, 通过比较发现差别的产生源于后者与PP2A调节亚基B55 $\alpha$ 的结合能力降低。研究者进一步对N2a和NIH3T3细胞敲除调节亚基B55 $\alpha$ , 发现可导致微管的乙酰化和去酪氨酸化水平下调, 同时增加了微管对微管解聚剂诺可唑(nocodazole)的敏感性, 表明敲除B55 $\alpha$ 使微管的稳定性受损。这些结果证明B55 $\alpha$ 在微管蛋白修饰过程中具有重要作用。

## 2 PP2A定位驱动蛋白(kinesin)

驱动蛋白利用ATP水解所释放的能量, 主动地向微管的正端(plus end)运动。驱动蛋白家族是个庞大的蛋白家族, 包括KIF1至KIF27等众多家族成员<sup>[14]</sup>。PP2A可以捕获驱动蛋白KIF4a, 将其准确定位于染色体, 此外, 研究者通过活性降低的PP2A突变体证实此功能与PP2A活性无关<sup>[15]</sup>。MCAK(mitotic centromere-associated kinesin, MCAK)是一种微管去聚合酶, 属于驱动蛋白的KIF2c亚家族, 主要参与双极纺锤体的组装和染色体的分离。在有丝分裂的中期和后期, MCAK的突变和缺失都会导致异常纺锤体的形成和染色体的错配和滞后。Sgo2属于shugosin家族, 与有丝分裂期的姐妹染色单体黏连有关<sup>[16]</sup>。PP2A与Sgo2结合后, 可将MCAK准确定位于着丝粒<sup>[17,18]</sup>, 保证MCAK功能的正常行使。这些都说明PP2A在驱动蛋白定位过程中所起的重要作用。

## 3 PP2A调控动力蛋白(dynein)介导的细胞爬行

动力蛋白是存在于真核生物细胞中的一类大分子马达蛋白, 它能通过水解ATP提供能量携带着

一些细胞器和囊泡沿着微管向微管的负端运动, 磷酸化将降低动力蛋白的活性。动力蛋白在细胞生命活动中发挥着重要的作用。在有丝分裂中, 动力蛋白参与了核膜破裂、纺锤体的定位和组装、姐妹染色体的分离和纺锤体检查点的失活等相关步骤。此外, 动力蛋白还与细胞爬行, 特别是神经细胞迁移密切相关<sup>[19]</sup>。PP2A可以与轴丝形成复合体<sup>[20]</sup>, 调控动力蛋白的活性。当轴丝与PP2A抑制剂微囊藻毒素共孵育后, PP2A活性下降, 轴丝动力蛋白磷酸化水平升高导致活性下降, 微管滑行将受到抑制<sup>[21]</sup>。这提示PP2A参与了轴丝动力蛋白介导的细胞爬行。此外, Jamal等<sup>[22]</sup>利用低糖基化的E-钙黏蛋白突变体V13, 发现V13/beta-连环蛋白复合物可以捕获更多的PP2A, 并通过与动力蛋白结合推动微管, 促进细胞间的粘着连接(图1)。

## 4 PP2A激活MAP2

微管相关蛋白(microtubule associated protein, MAP)是与微管结合的一类蛋白, 其与微管结合, 从而起到促进微管聚集成束、增加微管稳定性和强度以及促进微管组装的作用。MAP2是此蛋白家族中重要的成员之一, 是微管组装的启动子, 与微管连接可使微管稳定性增加, 形成较长的多聚体, 使微管成束。MAP2有多个磷酸化位点, 由激酶和磷酸酶共同调控。特异性地抑制PP2A将导致MAP2磷酸化水平上升, 削弱其与微管的结合能力<sup>[23]</sup>。研究已经证实, MAP2家族的一个小分子剪切体MAP2D的Thr256/Thr259位点的脱磷酸由PP2A催化<sup>[24]</sup>, 若PP2A的活性被OA抑制, 则MAP2D这两个位点的磷酸化水平升高<sup>[25]</sup>。这提示PP2A可以通过激活MAP2增加微管的稳定性。

## 5 PP2A调控细胞周期中的微管动态平衡

微管的聚合/解聚对正常的细胞周期是必需的, 这种动态平衡依赖于对多种蛋白的共同调节, PP2A参与调节这些蛋白的磷酸化水平或与之形成复合体在细胞周期中发挥重要作用。

在细胞周期的不同阶段, 微管可以在生长相和缩短相之间来回切换, 微管失稳蛋白stathmin的磷酸化水平对微管的这种动态平衡起着重要作用。在有丝分裂间期, stathmin以有活性的去磷酸化形式存在, 抑制微管聚合; 当细胞进入有丝分裂期, stathmin

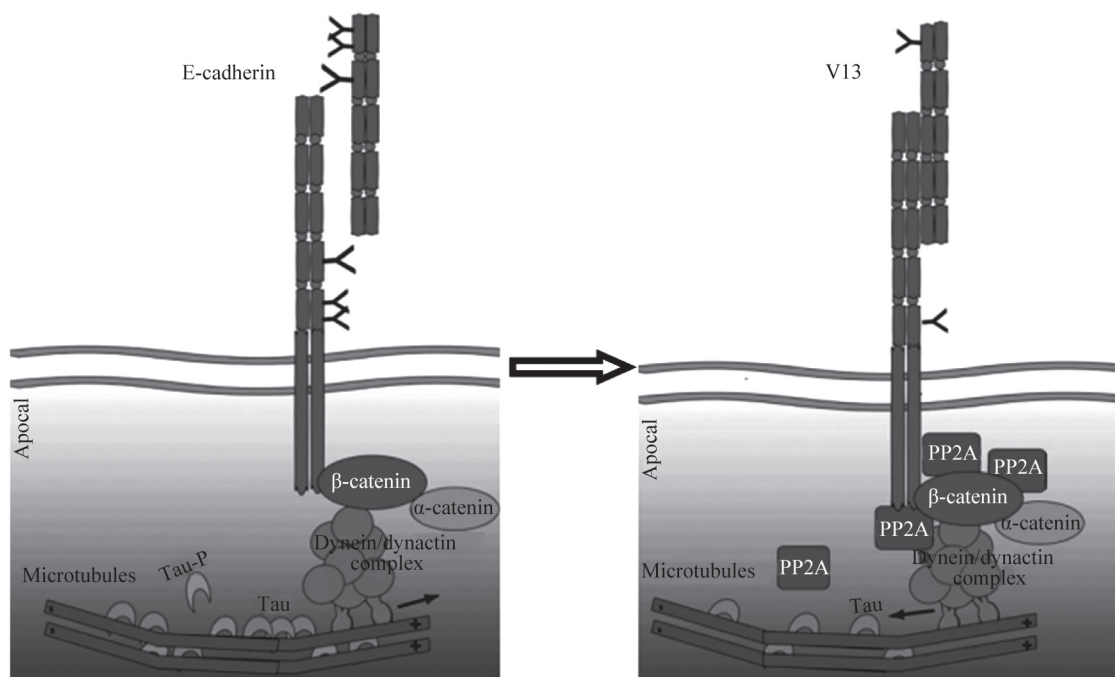


图1 糖基化的E-钙黏蛋白影响细胞骨架动力学的模式图<sup>[22]</sup>

Fig.1 Schematic representation of how N-glycosylation of E-cadherin affects cytoskeletal dynamics<sup>[22]</sup>

被磷酸化失活,微管聚合形成纺锤体,进而染色体分离、细胞分裂。Cassimeris等<sup>[26]</sup>发现stathmin作为一种细胞因子主要通过增加微管从延长状态转变为收缩状态的发生率促使微管解聚。而PP2A则可以通过脱磷酸作用激活stathmin,抑制微管聚合,维持微管的缩短相<sup>[27]</sup>。这提示PP2A通过stathmin调控细胞周期中微管的动态平衡。

当细胞进入分裂期,复制后的两个中心体分别向细胞的两端运动,并使细胞拉长,同时微管成束并有序排列,确立了纺锤体的两极。与纺锤体组装密切相关的调节因子RSA-1(regulator of spindle assembly-1)、RSA-2与分裂期的微管有序排列有关。研究人员在线虫中发现,PP2A与RSA-1、RSA-2形成复合体,此复合体通过调控微管去稳定子KLP-7在有丝分裂期的纺锤体形成过程中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。这进一步证实了PP2A在维持有丝分裂期微管动态平衡中的重要性。

## 6 PP2A异常与微管相关疾病有关

PP2A参与调控微管结合蛋白MID1、tau、MAP4,而MID1、tau、MAP4的异常可导致微管相关疾病如奥皮茨综合症(Opitz syndrom, OS),阿茨海默症(Alzheimer disease, AD)等的发生。研究者在OS、AD等患者中均

发现PP2A的异常,可能是这些疾病的病因之一。

### 6.1 PP2A与MID1

MID1是一种泛素连接酶,与微管稳定性有关<sup>[29]</sup>,在胚胎细胞和成体细胞中均有广泛的表达。MID1从N端至C端分别依次由Ring-finger、B-Box1、B-Box2、Coiled-Coil等结构域组成。Ring-finger和B-Box结构域提供其与其它蛋白质因子的结合平台,而Coiled-Coil是其与微管结合的关键结构域。研究表明,MID1位于Ring-finger和B-Box1区域的Ser96位点的脱磷酸化由PP2A催化。过表达PP2A高度保守的调节亚基 $\alpha 4$ 将降低MID1的磷酸化水平<sup>[30]</sup>。在近期的研究中发现,MID1与 $\alpha 4$ 的结合区域发生突变后仍然可以与微管结合,但失去在微管上移动的能力。而敲除 $\alpha 4$ 或抑制PP2A活性都将使MID1的Ser96位点持续磷酸化并失去移动能力<sup>[31]</sup>。此外,研究者发现MID1突变的OS病人细胞中与微管结合的PP2A催化亚基C水平升高,推测这可能是OS的分子病因之一<sup>[32]</sup>。

### 6.2 PP2A与tau

tau蛋白是一种小分子微管相关蛋白,可以促进微管的聚集和稳定,主要分布于神经元轴突和胞浆内<sup>[33]</sup>。研究表明,PP2A是参与tau蛋白磷酸化调节的最主要的蛋白磷酸酶<sup>[34,35]</sup>,tau蛋白Ser262位点的脱磷

酸由PP2A催化<sup>[36]</sup>。在AD患者中, tau的代谢机制发生了变化, 即神经元发生了以tau蛋白过度磷酸化并聚集形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)为特征的神经退行性变性。研究者发现在AD患者的神经元内, PP2A的蛋白表达和酶活性下降<sup>[37,38]</sup>, 降低的酶活性导致tau过度磷酸化并聚集。这提示也许可以把PP2A作为治疗AD的分子靶点。

### 6.3 PP2A与MAP4

MAP4是MAPs家族的另一成员, 主要表达于非神经细胞。MAP4包被在微管外部时, 微管蛋白亚单位不能脱离微管末端, 从而增加微管稳定性。研究证明, 病理性心肌肥厚(pathological cardiac hypertrophy)与心肌细胞中微管致密度上升及, MAP4的装载有关<sup>[39,40]</sup>, 其中, MAP4 Ser924位点脱磷酸化可增加MAP4与微管的结合<sup>[41]</sup>。近期的实验表明MAP4 Ser924位点的脱磷酸化由PP2A和PP1共同催化, 并且研究发现心肌肥厚细胞中PP2A的活性下降<sup>[42]</sup>, 这提示PP2A活性变化可能是病理性心肌肥厚的诱因之一。寻找导致PP2A酶活性改变的因素及建立正确的调控将为病理性心肌肥厚的治疗带来新方法。

## 7 结语

PP2A参与了多种生命活动, 而微管作为细胞内各种生命活动发生的场所, 二者的关系及彼此之间精细的调节机制, 还需要进行深入地探讨。PP2A与微管相互作用机制认识的不断深入不仅有助于一些生理现象的进一步阐明, 同时也将为治疗某些疾病提供更多的帮助。

PP2A调控微管稳定性并参与微管相关的活动, 不仅如此, 研究还发现微管结合蛋白也可以影响PP2A的活性, 微管结合蛋白EB1(ending-binding protein 1)可以阻止PP2A与有丝分裂激酶Aurora-B结合并阻止其对Aurora-B的脱磷酸化<sup>[43]</sup>。这个有趣的发现将为研究PP2A和微管结合蛋白之间的调节机制提供新的思路, 还需要更进一步的探索。

### 参考文献(References)

- Kong M, Ditsworth D, Lindsten T, Thompson CB. Alpha4 is an essential regulator of PP2A phosphatase activity. *Mol Cell* 2009; 36(1): 51-60.
- Gurland G, Gundersen GG. Protein phosphatase inhibitors induce the selective breakdown of stable microtubules in fibroblasts and epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(19): 8827-31.
- Merrick SE, Trojanowski JQ, Lee VM. Selective destruction of stable microtubules and axons by inhibitors of protein serine/threonine phosphatases in cultured human neurons. *J Neurosci* 1997; 17(15): 5726-37.
- Tar K, Birukova AA, Csontos C, Bako E, Garcia JG, Verin AD. Phosphatase 2A is involved in endothelial cell microtubule remodeling and barrier regulation. *J Cell Biochem* 2004; 92(3): 534-46.
- Tar K, Csontos C, Czikora I, Olah G, Ma SF, Wadgaonkar R, *et al.* Role of protein phosphatase 2A in the regulation of endothelial cell cytoskeleton structure. *J Cell Biochem* 2006; 98(4): 931-53.
- Sasse R, Gull K. Tubulin post-translational modifications and the construction of microtubular organelles in *Trypanosoma brucei*. *J Cell Sci* 1988; 90 (Pt 4): 577-89.
- Piperno G, LeDizet M, Chang XJ. Microtubules containing acetylated alpha-tubulin in mammalian cells in culture. *J Cell Biol* 1987; 104(2): 289-302.
- Fath T, Eidenmuller J, Brandt R. Tau-mediated cytotoxicity in a pseudohyperphosphorylation model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22(22): 9733-741.
- Kreitzer G, Liao G, Gundersen GG. Detyrosination of tubulin regulates the interaction of intermediate filaments with microtubules *in vivo* via a kinesin-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 1999; 10(4): 1105-18.
- Contin MA, Purro SA, Bisig CG, Barra HS, Arce CA. Inhibitors of protein phosphatase 1 and 2A decrease the level of tubulin carboxypeptidase activity associated with microtubules. *Eur J Biochem* 2003; 270(24): 4921-9.
- Hiraga A, Tamura S. Protein phosphatase 2A is associated in an inactive state with microtubules through 2A1-specific interaction with tubulin. *Biochem J* 2000; 346 (Pt 2): 433-9.
- Yoon SY, Choi JE, Choi JM, Kim DH. Dynein cleavage and microtubule accumulation in okadaic acid-treated neurons. *Neurosci Lett* 2008; 437(2): 111-5.
- Nunbhakdi-Craig V, Schuechener S, Sontag JM, Montgomery L, Pallas DC, Juno C, *et al.* Expression of protein phosphatase 2A mutants and silencing of the regulatory B alpha subunit induce a selective loss of acetylated and detyrosinated microtubules. *J Neurochem* 2007; 101(4): 959-71.
- Lawrence CJ, Dawe RK, Christie KR, Cleveland DW, Dawson SC, Endow SA, *et al.* A standardized kinesin nomenclature. *J Cell Biol* 2004; 167(1): 19-22.
- Takemoto A, Maeshima K, Ikehara T, Yamaguchi K, Murayama A, Imamura S, *et al.* The chromosomal association of condensin II is regulated by a noncatalytic function of PP2A. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16(12): 1302-8.
- Kawashima SA, Tsukahara T, Langeegger M, Hauf S, Kitajima TS, Watanabe Y. Shugoshin enables tension-generating attachment of kinetochores by loading Aurora to centromeres. *Genes Dev* 2007; 21(4): 420-35.
- Huang H, Feng J, Famulski J, Rattner JB, Liu ST, Kao GD, *et*

- 17 *al.* Tripin/hSgo2 recruits MCAK to the inner centromere to correct defective kinetochore attachments. *J Cell Biol* 2007; 177(3): 413-24.
- 18 Tanno Y, Kitajima TS, Honda T, Ando Y, Ishiguro K, Watanabe Y. Phosphorylation of mammalian Sgo2 by Aurora B recruits PP2A and MCAK to centromeres. *Genes Dev* 2010; 24(19): 2169-79.
- 19 Karki S, Holzbaur EL. Cytoplasmic dynein and dynactin in cell division and intracellular transport. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11(1): 45-53.
- 20 Yang P, Fox L, Colbran RJ, Sale WS. Protein phosphatases PP1 and PP2A are located in distinct positions in the *Chlamydomonas flagellar* axoneme. *J Cell Sci* 2000; 113 ( Pt 1): 91-102.
- 21 Smith EF. Regulation of flagellar dynein by the axonemal central apparatus. *Cell Motil Cytoskeleton* 2002; 52(1): 33-42.
- 22 Jamal BT, Nita-Lazar M, Gao Z, Amin B, Walker J, Kukuruzinska MA. N-glycosylation status of E-cadherin controls cytoskeletal dynamics through the organization of distinct beta-catenin- and gamma-catenin-containing AJs. *Cell Health Cytoskeleton* 2009; (1): 67-80.
- 23 Gong CX, Wegiel J, Lidsky T, Zuck L, Avila J, Wisniewski HM, *et al.* Regulation of phosphorylation of neuronal microtubule-associated proteins MAP1b and MAP2 by protein phosphatase-2A and -2B in rat brain. *Brain Res* 2000; 853(2): 299-309.
- 24 Salvador LM, Flynn MP, Avila J, Reierstad S, Maizels ET, Alam H, *et al.* Neuronal microtubule-associated protein 2D is a dual-kinase anchoring protein expressed in rat ovarian granulosa cells. *J Biol Chem* 2004; 279(26): 27621-32.
- 25 Flynn MP, Maizels ET, Karlsson AB, McAvoy T, Ahn JH, Nairn AC, *et al.* Luteinizing hormone receptor activation in ovarian granulosa cells promotes protein kinase A-dependent dephosphorylation of microtubule-associated protein 2D. *Mol Endocrinol* 2008; 22(7): 1695-710.
- 26 Cassimeris L. The oncoprotein 18/stathmin family of microtubule destabilizers. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14(1): 18-24.
- 27 Tournébeze R, Andersen SS, Verde F, Doree M, Karsenti E, Hyman AA. Distinct roles of PP1 and PP2A-like phosphatases in control of microtubule dynamics during mitosis. *Embo J* 1997; 16(18): 5537-49.
- 28 Schlaitz AL, Srayko M, Dammermann A, Quintin S, Wielsch N, MacLeod I, *et al.* The *C. elegans* RSA complex localizes protein phosphatase 2A to centrosomes and regulates mitotic spindle assembly. *Cell* 2007; 128(1): 115-27.
- 29 Schweiger S, Foerster J, Lehmann T, Suckow V, Muller YA, Walter G, *et al.* The Opitz syndrome gene product, MID1, associates with microtubules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6): 2794-9.
- 30 Liu J, Prickett TD, Elliott E, Meroni G, Brautigam DL. Phosphorylation and microtubule association of the Opitz syndrome protein mid-1 is regulated by protein phosphatase 2A via binding to the regulatory subunit alpha 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(12): 6650-5.
- 31 Aranda-Orgilles B, Aigner J, Kunath M, Lurz R, Schneider R, Schweiger S. Active transport of the ubiquitin ligase MID1 along the microtubules is regulated by protein phosphatase 2A. *PLoS One* 2008; 3(10): e3507.
- 32 Trockenbacher A, Suckow V, Foerster J, Winter J, Krauss S, Ropers HH, *et al.* MID1, mutated in Opitz syndrome, encodes an ubiquitin ligase that targets phosphatase 2A for degradation. *Nat Genet* 2001; 29(3): 287-94.
- 33 Garcia ML, Cleveland DW. Going new places using an old MAP: tau, microtubules and human neurodegenerative disease. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13(1): 41-8.
- 34 Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Lee G, Brandt R, Kamibayashi C, Kuret J, *et al.* Molecular interactions among protein phosphatase 2A, tau, and microtubules. Implications for the regulation of tau phosphorylation and the development of tauopathies. *J Biol Chem* 1999; 274(36): 25490-8.
- 35 Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci* 2005; 22(8): 1942-50.
- 36 Gong CX, Lidsky T, Wegiel J, Zuck L, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Phosphorylation of microtubule-associated protein tau is regulated by protein phosphatase 2A in mammalian brain. Implications for neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2000; 275(8): 5535-44.
- 37 Zhao WQ, Feng C, Alkon DL. Impairment of phosphatase 2A contributes to the prolonged MAP kinase phosphorylation in Alzheimer's disease fibroblasts. *Neurobiol Dis* 2003; 14(3): 458-69.
- 38 Vogelsberg-Ragaglia V, Schuck T, Trojanowski JQ, Lee VM. PP2A mRNA expression is quantitatively decreased in Alzheimer's disease hippocampus. *Exp Neurol* 2001; 168(2): 402-12.
- 39 Kostin S, Hein S, Arnon E, Scholz D, Schaper J. The cytoskeleton and related proteins in the human failing heart. *Heart Fail Rev* 2000; 5(3): 271-80.
- 40 Cooper Gt. Cytoskeletal networks the regulation of cardiac contractility: microtubules, hypertrophy, and cardiac dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(3): H1003-14.
- 41 Chinnakkannu P, Samanna V, Cheng G, Ablonczy Z, Baicu CF, Bethard JR, *et al.* Site-specific microtubule-associated protein 4 dephosphorylation causes microtubule network densification in pressure overload cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* 2010; 285(28): 21837-48.
- 42 Cheng G, Takahashi M, Shunmugavel A, Wallenborn JG, DePaoli-Roach AA, Gergs U, *et al.* Basis for MAP4 dephosphorylation-related microtubule network densification in pressure overload cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* 2010; 285(49): 38125-40.
- 43 Sun L, Gao J, Dong X, Liu M, Li D, Shi X, *et al.* EB1 promotes Aurora-B kinase activity through blocking its inactivation by protein phosphatase 2A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(20): 7153-8.

## The Progress on Regulation of Microtubule by PP2A

Jing Liang, Li-Hong Xu\*

(Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract** Microtubule is one of the important components of cytoskeleton, which exists in almost all eukaryotic cells and participates in a variety of essential cellular functions. PP2A is a major serine/threonine protein phosphatase in eukaryotic cells which is involved in many regulation pathways including microtubule-related process. The current paper presents the important role of PP2A on microtubule with focus on the post-translated modifications of tubulin, regulation of activity of molecular motors, dynamic balance of microtubule in cytokinesis and microtubule diseases.

**Key words** PP2A; microtubule; tubulin; molecular motor; MAP

---

Received: November 30, 2010 Accepted: January 25, 2011

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30771827, No.20777067) and the Key Special Program on the S&T of China for the Pollution Control and Treatment of Water Bodies (No.2008ZX07421-001)

\*Corresponding author. Tel: 86-571-88208265, Fax: 86-571-88208265, E-mail: xulihong@zju.edu.cn