

特约综述

微管正端跟踪蛋白研究的进展与展望

姜 恺 姚雪彪*

(中国科学技术大学, 安徽省细胞动力学与化学生物学重点实验室, 合肥 230027)

摘要 微管正端跟踪蛋白(microtubule plus-end tracking proteins)是一大类在进化上保守的蛋白质。其成员的氨基酸序列, 分子结构以及功能不尽相同, 但它们都有一个共同的特点: 特异地聚合微管的正端聚集。它们之间通过一些蛋白质结构域相互作用, 这些蛋白质结构域之间适当的相互作用强度保证了其能适应细胞内实时变化的环境。微管正端跟踪蛋白的作用广泛, 它们能够调控微管的动态性, 影响微管与细胞器和信号分子的作用, 以及调节微管骨架网络所受到的力。它们对细胞形态和功能的多个方面都产生重要影响。

关键词 细胞骨架; 微管; 微管结合蛋白; 微管正端跟踪蛋白

微管骨架如何动态地与其他细胞内结构作用与连接, 如何调节有丝分裂, 胞内运输, 细胞运动等一系列重要的过程, 直到现在人们对于这些问题仍然没有很好的答案, 依旧是人们研究的重点。微管在细胞内的动态性受到大量微管结合蛋白的调控。细胞内存在大量能与微管结合的蛋白质, 它们有的能使微管稳定, 有的则使微管发生解聚。微管正端跟踪蛋白是一类特异性定位到聚合微管正端的微管结合蛋白。

本综述首先将对微管正端跟踪蛋白的结构特点进行总结, 概述微管正端跟踪蛋白与微管正端结合的机制。然后我们将论述微管正端跟踪蛋白作用网络的分子机制, 以及它的生物学意义。最后我们将介绍微管正端跟踪蛋白如何在细胞内发挥其功能。

1 微管正端跟踪蛋白分类

现在发现的微管正端跟踪蛋白虽然在分子大小上的千差万别, 但是它们在序列上存在几个进化上保守的结构域, 重复序列或是线性特征序列。根据其微管正端结合域, 我们可以把微管正端跟踪蛋白分为以下几类。

1.1 末端结合蛋白家族(End-binding family proteins)

末端结合蛋白(end-binding proteins, EB)结构上包括保守的氨基端和羧基端, 两者之间有一段不太保守的连接序列。EB 蛋白氨基端的 CH 结构域(calponin homology)介导其与微管的结合。CH 在三维结构上为球形^[1]。EB 蛋白的羧基端包含一端卷曲螺旋(coiled-coil), 由它来负责 EB 蛋白的二聚化^[2]。EB 蛋白的卷

曲螺旋结构域与保守的 EB 同源结构域(end-binding homology domain, EBH)有部分重叠(图 1)。高度保守的 EBH 结构表面有一个疏水沟和极性环。EB 蛋白羧基端的尾巴是段柔性结构, 大约包括 20~30 个氨基酸。其羧基最末端为高度保守的 EEY/F 序列。 α -微管蛋白亚基和 CLIP170 也存在了同样的序列。

1.2 CAP-Gly 蛋白

CLIPs 和 p150^{glued} 的羧基端都包含 CAP-Gly (cytoskeleton-associated protein Gly-rich proteins)结构域^[3]。通过 CAP-Gly 结构域, CLIPs 和 p150^{glued} 可以与微管和 EB 蛋白结合。CAP-Gly 三维结构也为球状, 包括一个特别的疏水沟。这个疏水沟里面包含高度保守的 GKNDG 氨基酸序列和一些典型的甘氨酸残基^[4-8]。这些氨基酸对于维持球状结构域起到很重要的作用。

在 CLIPs 和 p150^{glued} 分子上, 也存在负责二聚化的卷曲螺旋。在 CLIP170 的羧基端还有一些其他结构域(图 1), 其中包括两个重复的金属离子结合域和一个 EEY/F 序列。虽然 CLIP170 同源物 CLIP115 与 CLIP170 相比在氨基端非常相似, 但 CLIP115 少了与 CLIP170 相对应的羧基端^[9]。

1.3 含有碱性氨基酸丝氨酸富集序列的蛋白质

在有些微管正端跟踪蛋白中, 存在一些碱性氨基酸丝氨酸富集序列。这些碱性氨基酸丝氨酸富集序列往往介导了微管正端跟踪蛋白与微管及 EB 蛋白和

* 通讯作者。Tel: 0551-3606304, E-mail: yaoxb@ustc.edu.cn

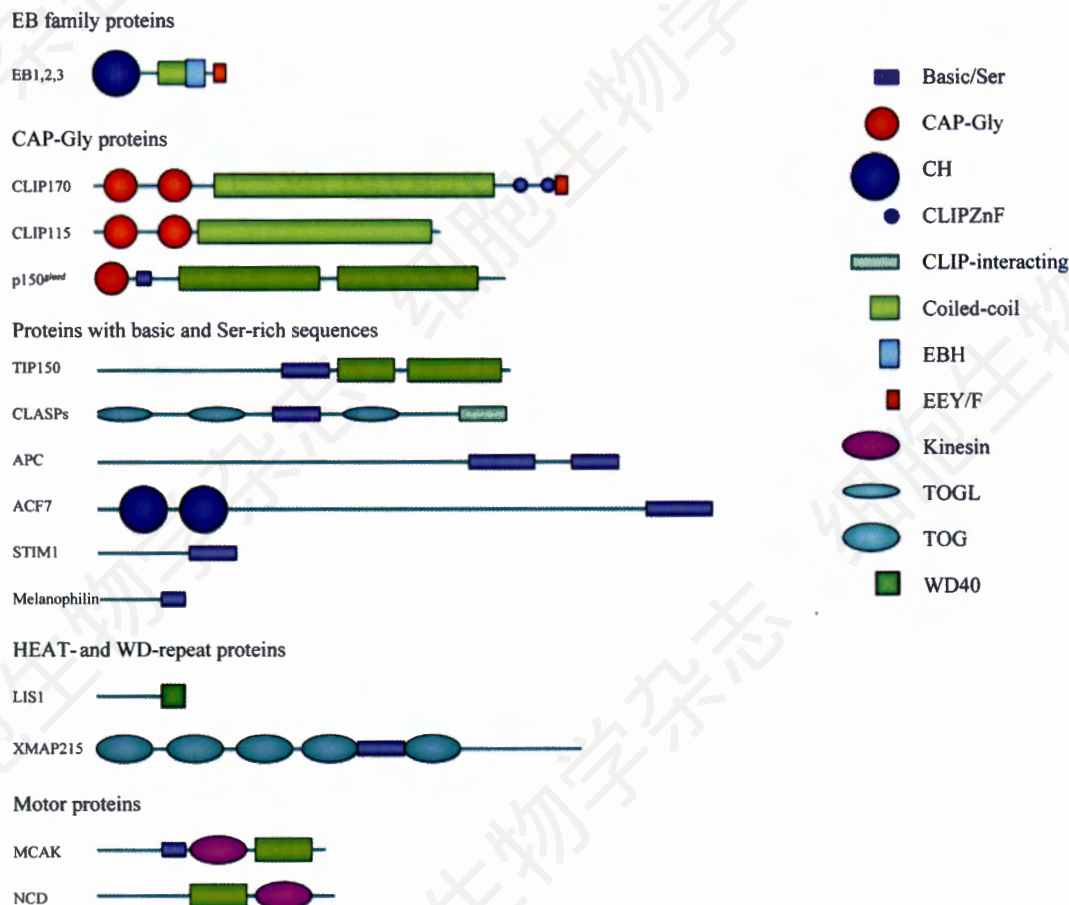


Fig.1 Classification of plus-end tracking proteins

The plus-end tracking protein families are grouped according to their structural domains that are responsible for plus-end tracking. EB1/2/3, CLIP-115/170, p150^{glued}, TIP150, CLASPs, APC, ACF7, STIM1, Melanophilin, LIS1, XMAP215, MCAK, NCD are included in the schematic illustrations.

其他蛋白质的作用。其中最典型的例子包括^[3]腺瘤性结肠息肉(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白, 牙殖酵母的类 APC 基因 Kar9, 微管-微丝交联因子(microtubule-actin crosslinking factor, MACF)或者微丝交联家族-7 (actin-crosslinking factor-7, ACF), CLIP 结合蛋白(CLIP-associating proteins, CLASPs),属于膜蛋白的基质结合分子-1 (STIM-1)^[10], 以及我们实验室最新发现的 TIP150^[11]。上面这些蛋白质都能与微管直接结合。这一大类中还有蛋白质不能与微管结合直接作用但可以与 EB 蛋白结合, 包括 Melanophilin, 神经向导子-1, 果蝇中的 RhoGEF2。

1.4 HEAT 和 WD-40 重复序列蛋白

XMAP215/DIS1 蛋白家族在序列上有非常显著的特点。它们的氨基端都含有一个或几个 TOG 结构域。XMAP215/DIS1 蛋白通过这些结构域与微管和微管蛋白单体作用。CLASPs 蛋白也含有类 TOG 结

构域, 但是它们的具体作用现在还不清楚。

LIS1 蛋白包括氨基端的 LIS 同源蛋白结构域和羧基端的 WD40 重复序列^[12]。因为 LIS1 自己不能结合到微管或者是微管末端, 它必须要通过 WD40 与 CLIP170, 驱动蛋白 dynein 以及 dynactin 作用以后才能定位到微管末端^[13]。

1.5 微管马达蛋白

现在发现能在微管正端定位的马达蛋白既包括微管正向马达 Tea2、Kip2, 负向马达 NCD, 也包括没有马达活性而具有微管解聚酶活性的 kinesin-13 家族马达蛋白 MCAK、KLP10A 和 Kar3。某些细胞系中驱动蛋白 dynein 也能够追踪微管正端。这些马达蛋白负责正端定位的序列通常不在马达结构域, 而且它们中大部分的微管末端定位依赖于其他正端结合蛋白。此外微丝骨架马达肌球蛋白(myosin) V 也能定位到微管末端, 不过也需要其他借助于其他微管正

端跟踪蛋白。

2 微管正端追踪的机制

绝大部分微管正端跟踪蛋白只与聚合微管的正端结合。这说明必然存在一些深层次的机制决定它们特异性的定位。

最直观的解释是聚合微管的正端与微管的其他地方存在差异,而微管正端跟踪蛋白恰好能识别这一差别。电镜的结果就显示酵母的 EB 蛋白 Mal3 能识别微管的接缝^[14]。这说明 EB 蛋白确实有可能会识别微管蛋白上的某些作用位点,而这些位点正常情况下是被原纤维之间的作用所屏蔽着的。体外的情况下,单独的 Mal3 蛋白就能够特异性地结合到聚合微管的正端和负端,不需要其他辅助因子的参与。对单个 Mal3 分子的观察表明, Mal3 分子在微管末端结合状态和游离状态之间发生快速的周转^[15]。微管末端的结构随着时间逐渐转变成正常微管的结构,所以结合的位点也越来越少,发生周转的微管正端跟踪蛋白也随之减少。这样就在微管末端呈现出彗星状定位。哺乳动物细胞中重组的结果也与已知的体内结果一致, EB1 能够自发地定位到微管末端。

大部分微管正端跟踪蛋白与微管的外壁都有较弱的结合作用。因此它们中的一些蛋白质,比如 MCAK、XMAP215 和 dynactin 能沿着微管以扩散的方式到达微管末端^[16~18]。通过这一机制, XMAP215 能够持续地与聚合微管结合。即在微管聚合作用发生若干个反应以后,单个 XMAP215 分子也能呆在同一根微管上^[18]。

有些微管正端跟踪蛋白能够被正向马达蛋白运送到聚合微管的正端。CLIPs 蛋白在牙殖酵母、裂殖酵母中的同源物 Bik1 和 Tip1 就是这样的例子。它们分别被 Kip2 和 Tea2 马达蛋白运输到微管正端。

现在已有的数据似乎表明相当大一部分微管正端跟踪蛋白通过与 EB 蛋白或者其他末端结合蛋白的作用,利用所谓的“搭乘”(hitchhiking)效应定位到微管末端。

3 微管正端跟踪蛋白相互作用的分子结构基础

虽然大多数微管正端跟踪蛋白包含多个结构域或者是多个亚基,但它们之间相互作用仅限于几个蛋白功能模块,其中包括 CH、EBH 及 CAP-Gly 结构域,羧基端的 EEY/F 序列和碱性氨基酸丝氨酸富集序

列。这些基本的功能单元介导了微管正端跟踪蛋白之间以及它们与微管的作用。

3.1 CH 结构域介导的相互作用

从已有的结果来看, EB 蛋白看上去在微管正端跟踪蛋白网络中处于最上游的位置。无论在细胞内还是在体外, EB 蛋白的微管末端定位都不依赖于其他微管正端跟踪蛋白。

3.2 EBH 介导的相互作用

EB 蛋白的羧基端(EBc)包括 EBH 结构域和 EEY/F 序列。EBc 与众多微管正端跟踪蛋白作用,在整个微管正端跟踪蛋白作用网络中充当着“枢纽”的角色。最初利用酵母双杂交的方法筛选出 APC 羧基端相互作用蛋白 EB1。随后的生化分析把相互作用的区域缩小到 EB 蛋白的 EBc 和 APC 羧基端的 39 个碱性氨基酸丝氨酸富集序列(我们这里称为 APCp1)。突变体实验表明 EBH 上高度保守的疏水沟以及极性环对于复合体的形成非常重要^[5]。在结合实验中, EBc 与两个 APCp1 的肽端存在近微摩尔级别的相互作用,并且 APC 中异亮氨酸 2805 位和脯氨酸 2806 位(下面以 IP 序列代替)对于两者相互作用是必需的。一般认为 EBc 的疏水沟和 IP 序列的异亮氨酸侧链结合。来自其他微管末端蛋白的结果支持了这个观点。包括 MACF2、CLASPs 和 TIP150 在内的蛋白质与 EBc 作用的序列中都含有 IP/LP 序列^[11,19]。这些序列与 APC 的羧基端存在一定的相似性,说明这些看上去不相关的蛋白质存在着保守的结合模式。

3.3 CAP-Gly 介导的相互作用

微管正端跟踪蛋白的 CAP-Gly 结构域能够与微管蛋白、EB 蛋白和 CLIP170 作用。CAP-Gly 结构域与这些蛋白质作用的复合物晶体结构也已经被解析出来。与上面提到的 EB1c-APCp1 相互作用类似,这些复合物的结合常数都在近微摩尔级,说明这些蛋白质之间的相互作用是动态性的。

在 p150CG-EBc 的结构中, p150CG 的一段特异回环($\beta 2$ - $\beta 3$)与 EBH 结构域的疏水沟作用。因为这段回环在不同的 CAP-Gly 蛋白中不同,所以它有可能决定了 EBH 结合的特异性。结构生物学的结果还表明 p150CG 存在一个高度保守的疏水沟,这个疏水沟包括 CAP-Gly 的特征序列 GKNDG。通过这个疏水沟, p150CG 结合 EB1c 的羧基端 EEY/F 序列。在 p150-ClipZnF, CLIP170 的第二个 CAP-Gly 结构域与 $\alpha 3$ -tub 的结构中也存在相似的相互作用模式。EEY/F 羧基端的芳香族残基对于结合到 CAP-Gly 结构域的疏水

沟起到决定性的作用。概括起来, 这些发现表明 EEY/F 序列在招募 CAP-Gly 蛋白到聚合微管末端起着重要功能。p150CG-CLIPZnF 的结构进一步表明 p150CG 通过和其它 CAP-Gly 结构不太保守部分与 CLIPZnF 的锌指结构结合, 从而决定了不同 CAP-Gly 结构的结合特异性。进一步的来自细胞生物学的功能研究也直接支持了结构学分析。

3.4 相互作用的生物学引申

因为微管正端跟踪蛋白需要高度动态和严谨地调节细胞内事件, 那么就必然要求微管正端跟踪蛋白之间的相互作用不能太强也不能太弱, 而且同时还要保证特异性。只有这样才能不断地在复合物组装与解离之间循环, 以适应聚合微管正端持续运动与变化的状态。在同一位点上存在多个有一定竞争关系的相互作用, 可以使大量功能分子短时间内聚集在一起, 从而行使其不同方面的作用。同时, 柔性的多肽与折叠成型的结构域作用可以使得在不损失特异性的情况下保证复合物结构的自由度。

4 微管正端跟踪蛋白相互作用的调控

细胞内微管正端跟踪蛋白与微管末端的结合受到多种方式的调节, 比如被特异的马达招募, 局部的翻译后修饰和分子内的作用。这些调节方式使微管末端表现出多样性以适应细胞完成细胞分裂、极化和分化等特定功能的需要。下面我们对一些最常见的调节方式进行总结。

4.1 磷酸化调节

我们上面提到有很多的微管正端跟踪蛋白通过碱性氨基酸丝氨酸富集区域与微管结合。这是因为微管表面带负电荷, 碱性氨基酸带正电荷。对碱性氨基酸丝氨酸富集区域的磷酸化可以抵消原来大量的正电荷, 从而可能会减弱微管正端跟踪蛋白与微管的作用。实验数据也证明了这个推断。APC 和 CLASPs 与微管的结合都受到 GSK3 β 磷酸化的抑制^[20]。这一调节方式对于影响细胞内微管局部的稳定性起到很重要的作用。同样的, mTOR 激酶和 PKA 激酶能分别磷酸化 CLIP170 和 p150^{glued}。

细胞从间期向有丝分裂期转变时微管的动态性发生显著的变化。有丝分裂激酶对微管正端跟踪蛋白的磷酸化可能在这里面起到一定的作用。已经有报道 MCAK 可以受到 Aurora A 和 Aurora B 激酶的双重调节。

4.2 分子内自抑制作用

CLIP170 氨基端的 CAP-Gly 结构域, 也就是和微管和 EB 蛋白作用的部分, 能够与同一 CLIP170 分子羧基端的锌指结构和 EEY/F 序列作用^[21]。CLIP170 分子内的自抑制能够被具有 EEY/F 的微管和 EB 蛋白释放, 从而使 CLIP170 的羧基端能够与 dynactin 和 LIS1 作用。

EB1 也能发生自抑制^[4]。EB1 羧基端的尾部抑制 EB1 的微管聚合活性。氨基端 CH 结构域抑制微管解聚的作用也受到它的负调节。当 EB1 与具有 CAP-Gly 结构域的 CLIPs 和 p150^{glued} 作用, 或者与其他能和 EB1 羧基端作用的蛋白质以后, 抑制作用能够被解除。这说明分子内的相互作用有可能在微管正端跟踪蛋白中广泛存在。

4.3 α 微管蛋白的酪氨酸化和去酪氨酸化

在绝大多数真核细胞内, α 微管蛋白羧基端尾部 EEY/F 序列发生去酪氨酸化和酪氨酸化的循环。最近的研究表明, α 微管蛋白的酪氨酸决定着微管能否招募 p150^{glued} 和 CLIPs 这类具有 CAP-Gly 结构域的蛋白质到微管末端^[22]。与结构生物学的结果是一致的。因此, 通过 α 微管蛋白的酪氨酸化和去酪氨酸化能够使 CAP-Gly 蛋白与特定的微管结合从而行使功能。

5 微管正端跟踪蛋白的生物学功能

微管正端跟踪蛋白的特异微管末端定位决定了它与微管末端必然存在密不可分的关系。虽然它的定位不仅限于微管末端, 还能定位到中心粒和其他细胞器并且发挥重要功能, 但本综述着重介绍其在微管末端的功能。

5.1 调节微管动态性

虽然微管正端跟踪蛋白都定位到微管末端, 它们对微管动态性有着不同的影响, 有时甚至是完全相反的作用。EB 蛋白能提高微管的动态性, 减少细胞内微管发生崩塌的频率, 促进微管的持续生长^[23]。相反, kinesin-13 家族使微管变得不稳定, 增加崩塌 (catastrophe) 的机会使微管解聚。CLIPs 在细胞内的作用起到重建 (rescue) 因子的作用。微管正端跟踪蛋白中的另一个大类——含碱性氨基酸丝氨酸富集区域的蛋白质, 一般认为它们起到稳定微管的作用。XMAP215 能够沿着微管到达末端, 在那里催化多个微管蛋白添加到末端, 起到微管聚合酶的作用。

裂殖酵母的 EB 蛋白 Mal3 能够结合到微管壁的接缝处。它有可能起到“拉链”的作用, 促进微管片

层的缝合, 从而影响微管生长^[24]。同时研究还发现当 Mal3 与微管蛋白共聚合时能改变微管的结构^[25]。值得注意的是, 体外纯化的蛋白质所表现出来的功能和细胞内的情况不太一致。不同实验室得到的结果也不太各不相同, 甚至有时候相互矛盾。因此, 我们需要更加系统化地研究体外不同实验条件和不同蛋白质组合的情况, 这样才能更好地解释细胞表型。

5.2 联系微管末端与细胞内结构

微管正端跟踪蛋白一个很重要的作用就是在细胞皮层处稳定微管以及作为桥梁联系微管与皮层。这里面主要包括起稳定微管作用的微管正端跟踪蛋白。它们有的能直接联系微管末端与微丝, 有的能与皮层因子作用。这些蛋白质在稳定微管时相互独立, 但是也可以相互协作。因为微管可以看做是细胞内的“高速公路”, 选择性地稳定和联系微管到特定的区域能更有效地运输膜泡和大分子。

此外微管正端跟踪蛋白也能把微管末端与细胞内膜系统联系起来。STIM1 蛋白就是这样一个例子。它是内质网中的一个必需的钙离子感应器^[26], 但同时它也在微管依赖的内质网重构中起作用。通过其暴露在胞质内的碱性氨基酸丝氨酸富集区域, STIM1 能结合 EB1。它能在聚合微管末端与内质网接触处富集, 进而参与依赖于微管生长的管状内质网的延伸。

5.3 在微管末端施加拉力或者推力

驱动蛋白 dynein 能聚集在微管末端, 同时 dynein 又能与膜结构结合沿着微管向负极行走。如果与 dynein 结合的是细胞皮层这样很大的膜结构, 那它将对微管骨架施加拉力。在牙殖酵母中, dynein 与 CLIP170、LIS1 的同源物一起在纺锤体定位的过程中起到很重要的作用。但如果与 dynein 结合的是囊泡, 那么 dynein 起到的是运输作用, 它沿着微管把囊泡向负极运输。

果蝇中的 kinesin-14 微管负向马达 NCD 可以与 EB1 结合, 从而定位到微管正端^[27]。动点纤维(kinetochores)上的 NCD 蛋白如果定位到与中心体相连的微管正端, 它能够将动点纤维向中心粒方向运输, 从而帮助形成紧密聚焦的双极纺锤体。

微管末端也能间接地和微丝相关马达作用。在牙殖酵母中, 通过 EB1 同源物 Bim1、Kar9 和 Myo2 之间的相互作用, 微管末端可以沿着微丝束(actin cables)被运送到酵母的芽孢。这一过程在有丝分裂纺锤体定位中起到关键作用。

5.4 招募信号分子

活细胞观察时, 荧光标记的微管正端跟踪蛋白看上去从细胞的中央向边缘移动。人们便产生了微管末端能运送蛋白质的想法。但就如我们前面所提到的, 这只是视觉上的错觉。尽管如此, 微管正端聚集的信号分子可以起到反应器的平台作用, 从而把微管的动态性与微管正端所到之处的细胞内结构联系起来, 比如粘着斑、间隙连接和细胞接触处等。这些过程具体的分子机制还有待进一步研究, 但可以肯定微管正端跟踪蛋白的存在必不可少。

6 展望

微管正端跟踪蛋白因为其独特的定位和动态性, 以及其在细胞重要生命过程中起到的深远影响而备受关注。目前结构与功能相关性方面仍然很多悬而未决的问题。例如: 众多的微管正端跟踪蛋白在微管延伸是如何协调其与微管蛋白的结合模式, EB1、MCAK 及 TIP150 如何协调其在纺锤体微管(spindle microtubule)、中体微管(central spindle microtubule)及星状微管(astral microtubule)的动力学特征。对这些问题的回答将有赖于纳米水平的实时成像与体外重组实验的结合。光敏定位显微镜(photo-activated localization microscope)技术与多色(激发性; photo-activatable NFP)荧光蛋白的诞生将为实时监测多个靶蛋白的单分子动力学过程并最终在纳米尺度阐明微管动力学的调控规律奠定基础。

微管正端跟踪蛋白在细胞重要生命过程中起举足轻重的作用, 其功能变异参于疾病(如: APC^{min} 导致直肠癌的产生)的发生与发展。利用遗传学技术, 我们将能系统地阐明微管正端跟踪蛋白的生理学功能及其功能异常导致疾病产生的机制。我们相信对微管正端跟踪蛋白质群的相互作用机制研究与纳米水平的分子动力学分析相结合将促进我们系统阐明微管正端跟踪蛋白的系统功能。

参考文献(References)

- [1] Hayashi I, Ikura M. Crystal structure of the amino-terminal microtubule-binding domain of end-binding protein 1 (EB1), *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36430-36434
- [2] Honnappa S, John CM, Kostrewa D *et al.* Structural insights into the EB1-APC interaction, *EMBO J*, 2005, 24(4): 261-269
- [3] Galjart N. CLIPs and CLASPs and cellular dynamics, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(6): 487-498
- [4] Hayashi I, Wilde A, Mal TK, *et al.* Structural basis for the

- activation of microtubule assembly by the EB1 and p150^{Glued} complex, *Mol Cell*, 2005, 19(4): 449-460
- [5] Honnappa S. Key interaction modes of dynamic +TIP networks, *Mol Cell*, 2006, 23(5): 663-671
- [6] Saito K. The CAP-Gly domain of CYLD associates with the proline-rich sequence in NEMO/IKK- γ , *Structure*, 2004, 12(9): 1719-1728
- [7] Slep KC, Vale RD. Structural basis of microtubule plus end tracking by XMAP215, CLIP-170, and EB1, *Mol Cell*, 2007, 27(6): 976-991
- [8] Weisbrich A. Structure-function relationship of CAP-Gly domains, *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(10): 959-967
- [9] De Zeeuw CI. CLIP-115, a novel brain-specific cytoplasmic linker protein, mediates the localization of dendritic lamellar bodies, *Neuron*, 1997, 19(6): 1187-1199
- [10] Grigoriev I. STIM1 is a microtubule plus end tracking protein involved in remodeling of the endoplasmic reticulum, *Curr Biol*, 2008, 18(6): 177-182
- [11] Jiang K, Wang JY, Liu J, *et al.* TIP150 interacts and targets MCAK to the plus-end microtubules, *EMBO Rep*, 2009, in press
- [12] Kim MH. The structure of the N-terminal domain of the product of the lissencephaly gene Lis1 and its functional implications, *Structure*, 2004, 12(6): 987-998
- [13] Coquelle FM. LIS1, CLIP-170's key to the dynein/dynactin pathway, *Mol Cell Biol*, 2002, 22(9): 3089-3102
- [14] Sandblad L. The *Schizosaccharomyces pombe* EB1 homolog Mal3p binds and stabilizes the microtubule lattice seam, *Cell*, 2006, 127(7): 1415-1424
- [15] Bieling P. Reconstitution of a microtubule plus-end tracking system *in vitro*, *Nature*, 2007, 450(7172): 1100-1105
- [16] Brouhard GJ. XMAP215 is a processive microtubule polymerase, *Cell*, 2008, 132(1): 79-88
- [17] Culver-Hanlon TL, Lex SA, Stephens AD, *et al.* A microtubule binding domain in dynactin increases dynein processivity by skating along microtubules, *Nat Cell Biol*, 2006, 8(3): 264-270
- [18] Helenius J, Brouhard G, Kalaidzidis Y, *et al.* The depolymerizing kinesin MCAK uses lattice diffusion to rapidly target microtubule ends, *Nature*, 2006, 441(7089): 115-119
- [19] Mimori-Kiyosue Y. CLASP1 and CLASP2 bind to EB1 and regulate microtubule plus-end dynamics at the cell cortex, *J Cell Biol*, 2005, 168(1): 141-153
- [20] Akhmanova A. Clasps are CLIP-115 and -170 associating proteins involved in the regional regulation of microtubule dynamics in motile fibroblasts, *Cell*, 2001, 104(6): 923-935
- [21] Lansbergen G. Conformational changes in CLIP-170 regulate its binding to microtubules and dynactin localisation, *J Cell Biol*, 2004, 166(7): 1003-1014
- [22] Peris L. Tubulin tyrosination is a major factor affecting the recruitment of CAP-Gly proteins at microtubule plus ends, *J Cell Biol*, 2006, 174(6): 839-849
- [23] Komarova Y, De Groot CO, Grigoriev I, *et al.* Mammalian end binding proteins control persistent microtubule growth, *J Cell Biol*, 2009, 184(5): 691-706
- [24] Vitre B, Coquelle FM, Heichette C, *et al.* EB1 regulates microtubule dynamics and tubulin sheet closure *in vitro*, *Nat Cell Biol*, 2008, 10(4): 415-421
- [25] des Georges A, Katsuki M, Drummond DR, *et al.* Mal3, the *Schizosaccharomyces pombe* homolog of EB1, changes the microtubule lattice, *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(10): 1102-1108
- [26] Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel, *Nature*, 2007 446(7133): 284-287
- [27] Goshima G, Nedelec F, Vale RD. Mechanisms for focusing mitotic spindle poles by minus end-directed motor proteins, *J Cell Biol*, 2005, 171(2): 229-240

Progress in Microtubule Plus-end Tracking Proteins

Kai Jiang, Xue-Biao Yao*

(Anhui Key Lab of Cellular Dynamics & Chemical Biology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract Microtubule plus-end tracking proteins (+TIPs) are a group of conserved proteins that all concentrate at the polymerizing microtubule plus-end in spite of their differences in molecular architecture and cellular function. Plastic networks are formed through the modest interactions between their functional domains, which make them easily adapt to the dynamic environment. By regulating microtubule dynamics, microtubule attachments with cellular organelles and signaling factors, and exerting forces on microtubule networks, +TIPs play various roles in organizing cell architecture and cellular activities.

Key words cytoskeleton; microtubules; MAP; microtubule plus-end tracking proteins

*Corresponding author. Tel: 86-551-3606304, E-mail: yaobx@ustc.edu.cn