

受体型蛋白质酪氨酸磷酸酶 α 的生物学特性及其在肿瘤发生中的作用

张家旭 周子洁 杨佳妮 柏文心 王晶 黄建*

(上海交通大学医学院生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025)

摘要 受体型蛋白质酪氨酸磷酸酶 α (receptor-type protein tyrosine phosphatase α , RPTP α)是一种广泛表达的膜受体, 在细胞生长、细胞分化、细胞周期及肿瘤发生中起着重要调控作用。该文从RPTP α 的基因基本结构特征、受体二聚化及RPTP α -c-Src和整合蛋白介导的信号转导通路等方面对RPTP α 的生物学特性进行了阐述, 并重点总结了RPTP α 在结直肠癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤发生中的主要促癌作用, 归纳了RPTP α 在不同肿瘤中介导的主要信号转导途径及其在相关信号转导通路中的功能。在此基础上, 该文提出了今后可能的研究方向。

关键词 蛋白质酪氨酸磷酸酶 α ; 基因特征; 信号转导通路; 肿瘤发生

Characteristics of Receptor-Type Protein Tyrosine Phosphatase Alpha and Its Function in Tumorigenesis

Zhang Jiayu, Zhou Zijie, Yang Jiani, Bai Wenxin, Wang Jing, Huang Jian*

(Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology,

Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Receptor-type protein tyrosine phosphatase α (RPTP α), a member of receptor-type protein tyrosine phosphatase (PTP) family, is widespread in cells, functioning as an important regulator in a variety of cellular processes, such as cell growth, differentiation, mitotic cycle, oncogenic transformation and so on. In this review, the fundamental properties of RPTP α , receptor dimerization and relative signal transduction pathway such as RPTP α -c-Src and integrin signaling are discussed to illuminate the molecular functions of RPTP α . Furthermore, current research progress of RPTP α and its relative signaling pathway in the oncogenesis of rectal cancer, breast cancer, gastric cancer is summarized specially. Based on that, this review proposes the direction for the subsequent study.

Keywords RPTP α ; gene properties; signaling pathway; tumorigenesis

1979年, Eckhart等^[1]首次发现蛋白质可以发生酪氨酸磷酸化修饰。经过近40年的研究, 目前普遍认为, 蛋白质酪氨酸残基的磷酸化和去磷酸化是真核生物细胞信号转导通路的重要特征, 影响细胞生长和分化、细胞周期调节、细胞代谢、凋亡及衰

老等众多生理过程^[2]。酪氨酸磷酸化和去磷酸化分别通过蛋白质酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)和蛋白质酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)来实现, 它们的相互制约维持着细胞正常的生理活动。一旦由于种种原因使上述两

收稿日期: 2017-03-13 接受日期: 2017-04-12

国家自然科学基金(批准号: 81372190、81672709)和上海交通大学医学院临床医学八年制RBL/第十届大学生创新性实验(批准号: 2016030)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-63846590-776640, E-mail: jyhuanj@shsmu.edu.cn

Received: March 13, 2017 Accepted: April 12, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81372190, 81672709) and Eight-Year Clinical Medicine RBL Program/the 10th Innovative Practice Program for Undergraduates of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Grant No.2016030)

*Corresponding author. Tel: +86-21-63846590-776640, E-mail: jyhuanj@shsmu.edu.cn

网络出版时间: 2017-05-19 16:01:05 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170519.1601.004.html>

大酶家族中的关键成员的基因发生突变或蛋白质翻译后修饰变化将导致细胞信号发生紊乱, 进而导致肿瘤发生^[3]。关于PTKs的作用机制, 目前已有相当系统的研究与论述; 而关于PTPs家族, 人们的了解与关注却较少^[4]。人源PTP目前已发现约有107种^[5], 按结构可分为4个亚型, 其中受体型PTPs(receptor PTPs, RPTPs)亚家族含有21个成员。受体型PTP α (receptor-type PTP α , RPTP α)于1990年首次被克隆^[6]。本文从RPTP α 的基因基本结构特征、受体二聚化及相关信号转导通路等方面对RPTP α 的分子生物学功能进行了阐述, 并重点总结了RPTP α 在结直肠癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤发生中的研究进展, 在此基础上提出了今后可能的研究方向。

1 RPTP α 的基本结构特征

编码RPTP α 蛋白质的基因PTPRA位于染色体20p13区。PTPRA有3种成熟mRNA形式。mRNA1最长, 含28个外显子; mRNA2缺失外显子1~5和10, 但保留了内含子5的部分序列; mRNA3缺失外显子1~5和10, 但保留了内含子7的部分序列。翻译从外显子8开始, mRNA1编码区含21个外显子, 编码802个氨基酸的蛋白质, 体内含量很少, 仅在脑组织中特异高表达。mRNA2和mRNA3编码区含20个外显子, 编码793个氨基酸的蛋白质(含19个氨基酸的信号肽), 体内广泛表达, 该蛋白也是被研究最多的蛋白质^[7]。

RPTP α 是单次跨膜蛋白, 成熟的蛋白质处于高度糖基化状态, 分子量为130~140 kDa^[8]。N-端胞外结构域(extracellular domain, ECD)含123个氨基酸, 有7个潜在的Asn糖基化位点。与大多数RPTPs家族成员的胞内区结构相似, RPTP α 含有两个连续的催化结构域(D1和D2), 催化活性的模体为HC(X)5R(H: His; C: Cys; R: Arg; X: 任意氨基酸), 一般认为, 正常条件下只有D1具有催化活性, 而D2基本无活性^[9], 但D2对其蛋白质稳定性则是非常重要的。此外, RPTP α 还含有一个非常短的跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)。

2 RPTP α 活化及相关信号转导通路

2.1 RPTP α 二聚化

依据已有的分子晶体结构信息和生物学功能分析, PTKs和PTPs的激活和抑制有着极为相似的作用机制。目前普遍认为, 受体型PTKs通过蛋白质二

聚化(dimerization)被激活, 受体型PTPs则正相反, 通过二聚化被抑制。二聚化作用能够从正反两个方面同时起作用, 即激活PTK的同时也抑制了PTP^[10]。酪氨酸磷酸化的发现者Hunter及其合作者的一系列研究表明, 体外表达RPTP α -D1区段能形成二聚体(dimer)^[11]。对于全长RPTP α , 通过cys突变引入二硫键, 细胞转染实验证实伴随二聚体的形成, 其磷酸酶活性被抑制^[12]。随后的系列缺失分析揭示, D1和/或D2区的缺失不能完全破坏二聚体的形成, 依靠ECD区和/或TMD区也能形成二聚体, 但它们对形成二聚体却也不是必需的^[13]。他们据此提出, 在RPTP α 二聚体分子抑制模型中, 一条单体的D1区的楔子(helix-turn-helix wedge)能够插入另一单体的裂缝(catalytic cleft), 楔-裂(wedge-cleft)结构干扰了底物的结合, 从而抑制了RPTP α 二聚体的活性。后续的研究进一步证实, RPTP α 在细胞内通过TMD连接形成同二聚体(homodimer)而失活^[14]。

2.2 RPTP α -c-Src信号转导通路

1992年, Zheng等^[15]在建立了过表达RPTP α 的大鼠胚胎成纤维细胞(rat embryo fibroblast, REF)模型中, 发现过表达RPTP α 能特异催化原癌蛋白c-Src C-端527位(对应人c-Src 530位)酪氨酸残基去磷酸化, 使c-Src持续激活, 并诱发细胞恶性转化, 这一具有突破性进展的研究成果发表在国际顶尖学术刊物《Nature》上。随后, Hunter实验室和Sap实验室同时发现, RPTP α 的Tyr789位可以发生磷酸化, 进而与酪氨酸磷酸化信号转导通路中的接头蛋白Grb2结合^[16-17]。有别于Grb2(growth factor receptor-bound protein 2)/SOS(son of sevenless)介导的信号转导, Hunter等^[16]研究发现, RPTP α 的pTyr789(YANF motif)可以结合Grb2 SH2(SH2: Src homolog 2)域, 但是不能形成RPTP α -Grb2-SOS复合物, RPTP α /Grb2与Grb2/SOS两个复合物的形成(通过SH3)是相对独立的。进一步的系列缺失实验证实, Grb2 C-端SH3域可以同时结合在RPTP α 的氨基酸第469~486区, 其中Arg469是关键位点, 这种发生在D1催化区的结合封闭了RPTP α 催化位点。Zheng等^[18]进一步提出一种“取代模型(displacement model)”: RPTP α ^{pTyr789}静息状态下与Grb2 SH2-c-SH3结合, 而c-Src^{pTyr527}优先与自身SH2结合; 在某些激活信号作用下, RPTP α ^{pTyr789}与Grb2解离, 转而与c-Src SH2结合并去磷酸化pTyr527, 从而激活c-Src。目前发现的激活信号包括佛波

酯/PKC(protein kinase C)和EGF(epidermal growth factor),通过催化RPTP α Ser180和Ser204磷酸化促使RPTP α ^{pTyr789}与Grb2解离^[19-20]。而最近又发现,miR-218可以抑制RPTP α 表达^[21-22]。经过近25年的研究,目前普遍认为,RPTP α 通过对C-端关键酪氨酸残基的去磷酸化,可以激活c-Src激酶家族的一些重要成员,包括c-Src、Fyn、Yes等^[23-26],行使癌基因的功能。

2.3 RPTP α 在整合蛋白介导的信号转导通路中的作用

近年来,RPTP α 在整合蛋白(integrin)介导的信号转导通路中的作用取得了一些进展。早期的研究中,Zeng等^[27]发现,整合蛋白相关信号转导通路中,RPTP α 通过激活c-Src和Fyn,促进Src-FAK(focal adhesion kinase)和Fyn-FAK复合物的形成,并磷酸化P130^{cas}(Crk-associated substrate, CAS)和桩蛋白(paxillin)。后二者再通过Crk连接到C3G而进入Ras(rat sarcoma viral oncogene homolog)途径,激活Ras-MAPK(mitogen-activated protein kinase)信号转导通路。Chen等^[28]证实,RPTP α ^{pTyr789}在整合蛋白诱导的细胞骨架重塑和细胞迁移中也是必需的。进一步研究揭示,整合蛋白能激活Src-FAK复合物磷酸化RPTP α 的Y789。RPTP α ^{pTyr789}可招募BCAR3-CAS复合物,从而激活下游的Ras-MAPK通路^[29]。同时,RPTP α ^{pTyr789}也能招募Grb2,而Grb2又能促进整合蛋白诱导的FAK的Y397自磷酸化,从而促进Src-FAK复合物形成进而磷酸化RPTP α ^{Tyr789}形成正反馈信号转导通路^[30](图1)。

3 RPTP α 在肿瘤中的功能研究

已发现RPTP α 具有多种生理功能,如参与胚胎细胞的增殖和分化、细胞迁移、神经细胞的生长与分化等^[23,31-32]。引人瞩目的是,RPTP α 还广泛高表达于人的多种肿瘤细胞株及结直肠癌、乳腺癌等肿瘤^[33-34]中,表明其可能参与了肿瘤的发生发展过程。

3.1 RPTP α 与结直肠癌

在早期研究中,Tabiti等^[35]发现,在所检测的14个恶化程度较高的人结肠腺癌样本中,有10个样本的RPTP α 呈过度表达。与癌旁组织相比,肿瘤组织中RPTP α mRNA水平上升了2~10倍。Zheng等^[34]利用siRNA特异敲低结肠癌细胞株(HCT-15、HCT-16、HT29)中RPTP α 的表达,发现Src激酶活性降低40%,同时抑制细胞增殖和软琼脂细胞克隆形成,抑制率

为60%~80%,并促进细胞凋亡。Krndija等^[36]采用免疫组化技术分析了50例结肠癌标本和10例正常结肠组织中RPTP α 的表达情况。在正常组织中,RPTP α 仅表达在平滑肌细胞而在结肠上皮细胞中基本检测不到,而70%以上的结肠癌组织都能检测到RPTP α 的高表达,表明RPTP α 在结直肠癌中可能起着促癌基因的作用。

3.2 RPTP α 与乳腺癌

RPTP α 在乳腺癌中的作用已有诸多研究,但结论较为复杂。Ardini等^[37]在检测的51例乳腺癌标本中发现,29%呈现RPTP α 高表达,但RPTP α 的高表达却与乳腺癌低分化和雌激素受体阳性(positive estrogen receptor, ER⁺)呈正相关。在乳腺癌细胞株MCF-7(ER⁺)中过表达RPTP α 不但抑制了体外细胞的增殖和体内肿瘤的生长,而且显著降低了肿瘤的侵袭和转移能力。肿瘤的恶性程度亦较低,但此时c-Src的激酶活性确实是升高的。他们把这种差异归结于研究体系的不同以及可能存在拮抗RPTP α 功能的未知调节因子。Zheng等^[34]发现,siRNA敲低RPTP α 或c-Src可以引起ER⁻乳腺癌细胞发生凋亡,但是对非恶性(MCF-10A)或ER⁺乳腺癌细胞则无效,提示ER状态与RPTP α -c-Src信号转导通路有关联。Wang等^[20]则发现,RPTP α 参与了EGFR激活c-Src的信号转导通路。经EGF刺激后,在内源性EGFR(epidermal growth factor receptor)高表达的乳腺癌细胞株BT-20和SK-BR-3中,明显出现RPTP α 与Grb2复合体解离。与之对应的,RPTP α Ser180和Ser204残基磷酸化修饰明显加强,活化的RPTP α 去磷酸化c-Src Tyr530从而激活c-Src,即存在一条EGFR-PKc δ -RPTP α -c-Src信号转导通路。同时,游离的Grb2也可能通过经典的EGFR-Grb2-SOS-Ras-MAPK激活Erk(extracellular signal-regulated kinase)通路,共同促进肿瘤发生(图2)。最近,Meyer等^[38]也证实,在HER2(human epidermal growth factor receptor 2)/Neu阳性的乳腺癌中,RPTP α 对肿瘤发生发展起促进作用。整体而言,RPTP α 在乳腺癌发生中扮演了复杂而重要的角色,其在乳腺癌中表现出的不同作用很可能与乳腺癌的分型密切相关。

3.3 RPTP α 与胃癌

Wu等^[39]采用RT-PCR及分子克隆技术检测了PTPs在胃癌中的表达情况。他们发现,在胃癌组织存在着PTPs的广泛表达,并具体鉴定了22个

PTPs的表达情况。他们进一步采用免疫组化鉴定了PTPRA、PTPRB、PTPRD、PTPRG和PTPRZ等5种PTPs的蛋白质水平,发现PTPRA/PTPRZ的表达与胃癌发生关联性最高。RPTP α 在44%的胃癌标本中高表达,几个临床病理指标,如大体外观(gross

appearance)淋巴管浸润(lymphovascular invasion)、淋巴结转移(lymph node metastasis)、肝转移(liver metastasis)、腹膜播散(peritoneal dissemination)都与RPTP α 表达水平呈正相关,但是具体的分子机制并未阐明。在我国胃癌是发病率最高的癌症之一,但

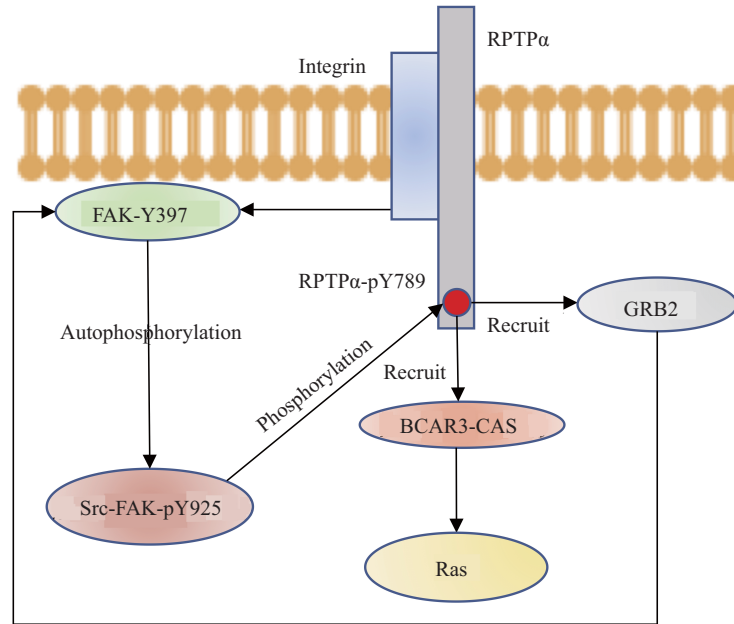


图1 RPTP α 在整合蛋白介导的信号转导通路中的作用
Fig.1 Role of RPTP α in integrin-associated signaling pathway

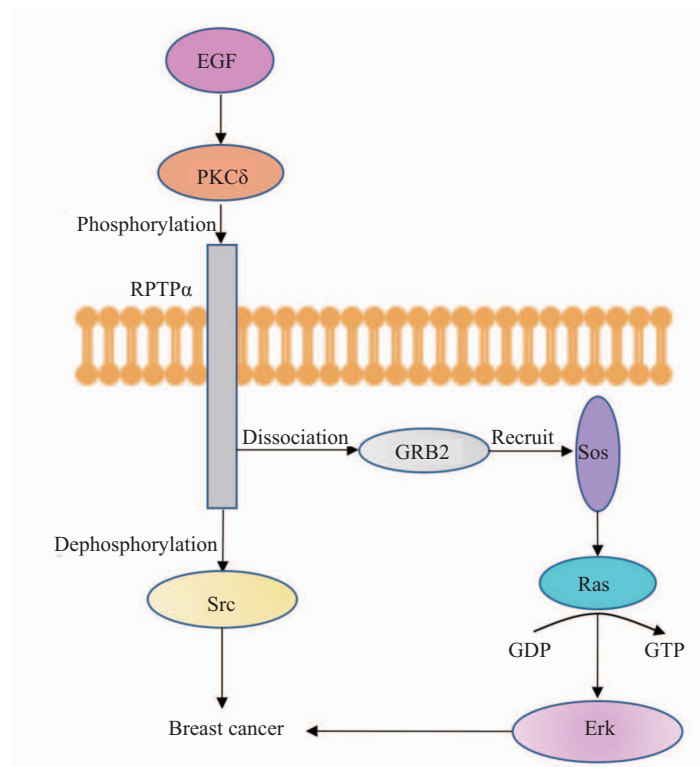


图2 RPTP α 在EGFR高表达的乳腺癌中的信号转导通路
Fig.2 Role of RPTP α in EGFR-c-Src signaling pathway in breast cancer

目前尚无RPTP α 在中国人胃癌中的研究报道, 相关后续研究值得关注。

3.4 RPTP α 与其他肿瘤

RPTP α 在其他肿瘤中的表达也有少量报道。Berndt等^[40]检测了12例口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)标本中RPTP α 的表达情况, 发现RPTP α 不仅高表达于肿瘤细胞, 而且也分布在间质纤维母细胞(stromal fibro/myofibroblast)和炎症细胞中。Morin等^[41]发现, 在弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse B-cell lymphoma)中存在PTP α 基因扩增。Anderson等^[42]在卵巢癌病人血清中检测到了RPTP α 自身抗体(autoantibody), 提示RPTP α 可能是一种潜在的卵巢癌标志物。

3.5 肿瘤中的RPTP α 突变

Huang等^[43]对来自中国人的5种肿瘤标本进行cDNA测序, 结果在约30%的结直肠癌、乳腺癌和肝癌标本中发现了RPTP α 的3种mRNA剪切突变体(splicing mutant), 分别命名为RPTP α 245、RPTP α 445和RPTP α 652。通过对RPTP α 245的功能研究, Huang等^[43]证明, 体内可以形成RPTP α -RPTP α 245异二聚体(heterodimer), 而异二聚体中的RPTP α 由于缺失楔-裂抑制结构从而暴露底物结合位点, 激活RPTP α -c-Src信号转导通路引起细胞癌变。结合已有的研究结果, 研究者提出了RPTP α 二聚体与Grb2结合的一种模型: Grb2的SH2与单体RPTP α 的pTyr789结合, 而C-端SH3与另一单体RPTP α 的D1区结合(469-486区, Arg469是关键位点)。在肿瘤中, 突变型RPTP α 245降低了RPTP α 与Grb2的结合(RPTP α 245无D1区, 不能形成RPTP α 二聚体/Grb2复合物), 从而激活c-Src。目前, 对肿瘤中RPTP α 突变的功能研究仅此一例, 随着大规模测序技术的发展和运用, 相信会有更多的RPTP α 突变被发现, RPTP α 在肿瘤发生中的确切功能也会被逐渐阐明。

4 总结与展望

经过近30年的研究, RPTP α 的生物学特性及其在肿瘤中的功能研究有了长足进展, 也明确了RPTP α 作为原癌蛋白c-Src激酶家族的调控者在肿瘤发生发展中起着重要的调控作用。但是到目前为止, 对RPTP α 的研究还很有限, 很多未知值得探究。例如, 作为膜受体型蛋白质, 目前尚未找到确证的RPTP α 的配体, 胞外的高度糖基化是否可以转导

信号? 除了c-Src激酶家族, 还有哪些潜在的底物? 除了磷酸化, RPTP α 的蛋白质修饰还有哪些, 功能如何?

目前, 针对某些PTK[例如Abl(abelson tyrosine protein kinase)、HER2、c-Src等]的抑制剂药物已被广泛开发并应用于人类抗肿瘤治疗中, 但针对PTP的药物几乎是空白。随着研究的深入, RPTP α 在肿瘤发生发展中的作用将逐渐被阐明, 希望不久的将来会出现以RPTP α 为靶点的新的抗肿瘤药物。

参考文献 (References)

- Eckhart W, Hutchinson MA, Hunter T. An activity phosphorylating tyrosine in polyoma T antigen immunoprecipitates. *Cell* 1979; 18(4): 925-33.
- Hunter T. The genesis of tyrosine phosphorylation. *Cold Spring Harbor Perspectives Biol* 2014; 6(5): a020644.
- Bollu LR, Mazumdar A, Savage MI, Brown PH. Molecular pathways: Targeting protein tyrosine phosphatases in cancer. *Clin Cancer Res* 2017; doi: 10.1158/1078-0432.
- Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases—from housekeeping enzymes to master regulators of signal transduction. *FEBS J* 2013; 280(2): 346-78.
- He RJ, Yu ZH, Zhang RY, Zhang ZY. Protein tyrosine phosphatases as potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35(10): 1227-46.
- Sap J, D'Eustachio P, Givol D, Schlessinger J. Cloning and expression of a widely expressed receptor tyrosine phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(16): 6112-6.
- Daum G, Regenass S, Sap J, Schlessinger J, Fischer EH. Multiple forms of the human tyrosine phosphatase RPTP alpha. Isozymes and differences in glycosylation. *J Biol Chem* 1994; 269(14): 10524-8.
- Xiao J, Gao Y, Yang F, Wang C, Xu Y, Chang R, *et al.* beta1,6 GlcNAc branches-modified protein tyrosine phosphatase alpha enhances its stability and promotes focal adhesion formation in MCF-7 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482(4): 1455-61.
- Wang Y, Pallen CJ. The receptor-like protein tyrosine phosphatase HPTP alpha has two active catalytic domains with distinct substrate specificities. *EMBO J* 1991; 10(11): 3231-7.
- Weiss A, Schlessinger J. Switching signals on or off by receptor dimerization. *Cell* 1998; 94(3): 277-80.
- Bilwes AM, den Hertog J, Hunter T, Noel JP. Structural basis for inhibition of receptor protein-tyrosine phosphatase-alpha by dimerization. *Nature* 1996; 382(6591): 555-9.
- Jiang G, den Hertog J, Su J, Noel J, Sap J, Hunter T. Dimerization inhibits the activity of receptor-like protein-tyrosine phosphatase-alpha. *Nature* 1999; 401(6753): 606-10.
- Jiang G, den Hertog J, Hunter T. Receptor-like protein tyrosine phosphatase alpha homodimerizes on the cell surface. *Mol Cell Biol* 2000; 20(16): 5917-29.
- Chin CN, Sachs JN, Engelman DM. Transmembrane homodimerization of receptor-like protein tyrosine phosphatases. *FEBS Lett* 2005; 579(17): 3855-8.

- 15 Zheng XM, Wang Y, Pallen CJ. Cell transformation and activation of pp60c-src by overexpression of a protein tyrosine phosphatase. *Nature* 1992; 359(6393): 336-9.
- 16 den Hertog J, Tracy S, Hunter T. Phosphorylation of receptor protein-tyrosine phosphatase alpha on Tyr789, a binding site for the SH3-SH2-SH3 adaptor protein GRB-2 *in vivo*. *EMBO J* 1994; 13(13): 3020-32.
- 17 Su J, Batzer A, Sap J. Receptor tyrosine phosphatase R-PTP-alpha is tyrosine-phosphorylated and associated with the adaptor protein Grb2. *J Biol Chem* 1994; 269(29): 18731-4.
- 18 Zheng XM, Resnick RJ, Shalloway D. A phosphotyrosine displacement mechanism for activation of Src by PTPalpha. *EMBO J* 2000; 19(5): 964-78.
- 19 den Hertog J, Sap J, Pals CE, Schlessinger J, Kruijer W. Stimulation of receptor protein-tyrosine phosphatase alpha activity and phosphorylation by phorbol ester. *Cell Growth Differ* 1995; 6(3): 303-7.
- 20 Wang J, Yu L, Zheng X. PTPalpha-mediated Src activation by EGF in human breast cancer cells. *Acta Biochim Biophys Sinica* 2013; 45(4): 320-9.
- 21 Xiong YS, Liu FF, Liu D, Huang HZ, Wei N, Tan L, *et al*. Opposite effects of two estrogen receptors on tau phosphorylation through disparate effects on the miR-218/PTPA pathway. *Aging Cell* 2015; 14(5): 867-77.
- 22 Lai X, Chen Q, Zhu C, Deng R, Zhao X, Chen C, *et al*. Regulation of RPTPalphac-Src signalling pathway by miR-218. *FEBS J* 2015; 282(14): 2722-34.
- 23 Pallen CJ. Protein tyrosine phosphatase alpha (PTPalphac): A Src family kinase activator and mediator of multiple biological effects. *Curr Top Med Chem* 2003; 3(7): 821-35.
- 24 Yao Z, Darowski K, St-Denis N, Wong V, Offensperger F, Villedieu A, *et al*. A global analysis of the receptor tyrosine kinase-protein phosphatase interactome. *Mol Cell* 2017; 65(2): 347-60.
- 25 Xu J, Kurup P, Foscue E, Lombroso PJ. Striatum-enriched protein tyrosine phosphatase regulates the PTPalpha/Fyn signaling pathway. *J Neurochem* 2015; 134(4): 629-41.
- 26 Truffi M, Dubreuil V, Liang X, Vacaressa N, Nigon F, Han SP, *et al*. RPTPalphac controls epithelial adherens junctions, linking E-cadherin engagement to c-Src-mediated phosphorylation of cortactin. *J Cell Sci* 2014; 127(Pt 11): 2420-32.
- 27 Zeng L, Si X, Yu WP, Le HT, Ng KP, Teng RM, *et al*. PTP alpha regulates integrin-stimulated FAK autophosphorylation and cytoskeletal rearrangement in cell spreading and migration. *J Cell Biol* 2003; 160(1): 137-46.
- 28 Chen M, Chen SC, Pallen CJ. Integrin-induced tyrosine phosphorylation of protein-tyrosine phosphatase-alpha is required for cytoskeletal reorganization and cell migration. *J Cell Biol* 2006; 281(17): 11972-80.
- 29 Sun G, Cheng SY, Chen M, Lim CJ, Pallen CJ. Protein tyrosine phosphatase alpha phosphotyrosyl-789 binds BCAR3 to position Cas for activation at integrin-mediated focal adhesions. *Mol Cell Biol* 2012; 32(18): 3776-89.
- 30 Cheng SY, Sun G, Schlaepfer DD, Pallen CJ. Grb2 promotes integrin-induced focal adhesion kinase (FAK) autophosphorylation and directs the phosphorylation of protein tyrosine phosphatase alpha by the Src-FAK kinase complex. *Mol Cell Biol* 2014; 34(3): 348-61.
- 31 Xing J, Wang C, Kimura H, Takasaki Y, Kunimoto S, Yoshimi A, *et al*. Resequencing and association analysis of PTPRA, a possible susceptibility gene for schizophrenia and autism spectrum disorders. *PLoS One* 2014; 9(11): e112531.
- 32 Finkelshtein E, Lotinun S, Levy-Apter E, Arman E, den Hertog J, Baron R, *et al*. Protein tyrosine phosphatases epsilon and alpha perform nonredundant roles in osteoclasts. *Mol Biol Cell* 2014; 25(11): 1808-18.
- 33 Zelivianski S, Dean J, Madhavan D, Lin FF, Lin MF. Expression of receptor protein tyrosine phosphatase alpha mRNA in human prostate cancer cell lines. *Mol Cell Biochem* 2000; 208(1/2): 11-8.
- 34 Zheng X, Resnick RJ, Shalloway D. Apoptosis of estrogen-receptor negative breast cancer and colon cancer cell lines by PTP alpha and src RNAi. *Int J Cancer* 2008; 122(9): 1999-2007.
- 35 Tabiti K, Smith DR, Goh HS, Pallen CJ. Increased mRNA expression of the receptor-like protein tyrosine phosphatase alpha in late stage colon carcinomas. *Cancer Lett* 1995; 93(2): 239-48.
- 36 Krndija D, Schmid H, Eismann JL, Lother U, Adler G, Oswald F, *et al*. Substrate stiffness and the receptor-type tyrosine-protein phosphatase alpha regulate spreading of colon cancer cells through cytoskeletal contractility. *Oncogene* 2010; 29(18): 2724-38.
- 37 Ardini E, Agresti R, Tagliabue E, Greco M, Aiello P, Yang LT, *et al*. Expression of protein tyrosine phosphatase alpha (RPTPalphac) in human breast cancer correlates with low tumor grade, and inhibits tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene* 2000; 19(43): 4979-87.
- 38 Meyer DS, Aceto N, Sausgruber N, Brinkhaus H, Muller U, Pallen CJ, *et al*. Tyrosine phosphatase PTPalpha contributes to HER2-evoked breast tumor initiation and maintenance. *Oncogene* 2014; 33(3): 398-402.
- 39 Wu CW, Kao HL, Li AF, Chi CW, Lin WC. Protein tyrosine-phosphatase expression profiling in gastric cancer tissues. *Cancer Lett* 2006; 242(1): 95-103.
- 40 Berndt A, Luo X, Bohmer FD, Kosmehl H. Expression of the transmembrane protein tyrosine phosphatase RPTPalphac in human oral squamous cell carcinoma. *Histochem Cell Biol* 1999; 111(5): 399-403.
- 41 Morin RD, Mungall K, Pleasance E, Mungall AJ, Goya R, Huff RD, *et al*. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing. *Blood* 2013; 122(7): 1256-65.
- 42 Anderson KS, Cramer DW, Sibani S, Wallstrom G, Wong J, Park J, *et al*. Autoantibody signature for the serologic detection of ovarian cancer. *J Proteome Res* 2015; 14(1): 578-86.
- 43 Huang J, Yao L, Xu R, Wu H, Wang M, White BS, *et al*. Activation of Src and transformation by an RPTPalphac splice mutant found in human tumours. *EMBO J* 2011; 30(15): 3200-11.