 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Інститут експериментальної патології, онкології і

радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

На правах рукопису

**Ковалевська Лариса Миколаївна**

УДК 612.42;616-006.441,443

Експресія протеїнкінази D2 в нормальних та злоякісно трансформованих В-лімфоцитах ЛЮДИНИ

14.01.07 – "онкологія"

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

Науковий керівник:

Сидоренко Світлана Павлівна,

доктор біологічних наук

Київ - 2009

ЗМІСТ

Список скорочень                                                                                      4

ВСТУП                                                                                                       7

1.    Розділ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ                                                         12

1.1. Організація та функціонування сигнальних каскадів в лімфоцитах  12

1.2. Кінази родини PKD в сигнальних каскадах клітин                    18

1.2.1. Номенклатура кіназ родини PKD                                        18

1.2.2. Структура кіназ родини PKD                                              19

1.2.3. Механізми активації та клітинної локалізації PKD             22

1.2.4. Клітинні субстрати та біологічні функції протеїнкіназ

         родини PKD                                                                          24

1.2.5.  Дослідження експресії та функцій кіназ

          родини PKD в злоякісно трансформованих клітинах                  29

1.3. Механізми патогенезу лімфом В-клітинного походження             33

2.    Розділ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ                                               47

2.1.Клітинні лінії, нормальні та пухлинні тканини                           47

2.2. Моноклональні та поліклональні антитіла, використані

       в дослідженнях                                                                            48

2.3. Методи клітинної біології                                                           50

2.3.1. Виділення В-клітин з мигдаликів                                        50

2.3.2. Стимуляція В-клітин через В-клітинний рецептор                     51

2.3.3. Іммуногістохімічний метод                                                 52

2.3.4. Імунофлуоресцентний метод                                              53

2.3.5. Метод проточної цитофлюориметрії                                  54

2.3.6. Ідентифікація субпопуляцій  В-лімфоцитів мигдаликів

   людини з використанням методу проточної цитофлуориметрії                                                                                    55

2.3.7. Трансфекція клітин                                                              57

2.4. Біохімічні та молекулярно біологічні методи                            58

2.4.1. Приготування лізатів клітин                                                58

2.4.2. Електрофорез в ПАГ та Вестерн-блот аналіз                     58

2.4.3. Методи роботи з бактеріями                                               59

2.4.4. Переосадження ДНК                                                           60

2.4.5. Зворотна транскриптазна реакція та полімеразна

ланцюгова реакція                                                                          61

2.4.6. Eлектрофорез в агарозному гелі                                         61

2.4.7. Клонування продукту ПЛР у вектор для секвенування    62

2.4.6. Люциферазна система аналізу активності NF-kB               63

3.    Розділ ІІІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ                                          66

3.1. Ідентифікація PKD2 в лімфоїдних клітинах людини                 66

3.1.1. Експресія PKD2 на рівні білка                                            66

3.1.2. Експресія PKD2 на рівні мРНК                                           69

3.2. Активація PKD2 в нормальних та злоякісно трансформованих

       В-клітинах *in vitro*                                                                        73

3.2.1. ВКР-опосередкована активація PKD2 в В-лімфоцитах *invitro*                                                                                                           73

3.2.2. Вивчення внутрішньоклітинної релокалізації PKD2 при

          ВКР-опосередкованій стимуляції В-лімфоцитів in vitro              74

3.2.3. Активація PKD2 через В-клітинний рецептор

          в злоякісно трансформованих лініях клітин

     В-лімфоцитарного походження                                          77

3.3. Експресія PKD2 та її аутофосфорилювання в мигдаликах        80

3.3.1 Іммуногістохімічне виявлення PKD2 на тканинному рівні                                                                                              80

3.3.2 Виявлення експресії та аутофосфорилювання PKD2

         в субпопуляціях В-клітин                                                     82

3.4. Експресія PKD2 та її аутофосфорилювання в пухлинах

     лімфоїдного походження                                                              90

3.4.1. Дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома                   90

3.4.2. Лімфома з малих лімфоцитів                                                        94

3.4.3. Лімфома з клітин мантійної зони                                        96

3.4.4. Лімфома Беркітта спорадичного типу                                          98

3.4.5. Анапластична лімфома нуль/Т клітинного типу              101

3.4.6. Лімфома Ходжкіна                                                            103

3.5. Гетерогенність дифузних крупноклітинних В-клітинних

      лімфом за рівнем експресіїї та аутофосфорилювання PKD2   106

      3.6. Визначення ролі PKCβ в регуляції активації PKD2

в В-лімфоцитах                                                                                                         113

3.7. З‘ясування ролі PKD2 в активації NF-kB через

       антиген-розпізнаючий рецептор                                                115

Розділ IV УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ         121

ВИСНОВКИ                                                                                           129

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ                                                                       131

**Список скорочень**

ABК-ДКВЛ – дифузна крупноклітинна лімфома з фенотипом активованих В-

                        лімфоцитів

AР –                андрогенний рецептор

БСА –             альбумін сироватки бика

ВКР –              В-клітинний рецептор

ВОOЗ –              всесвітня організація охорони здоров’я

ДАБ –             діамінобензидин

ЕР –                ендоплазматичний ретикулум

ЗТР –              зворотна транскриптазна реакція

ЗЦ –                зародковий центр

ЛМЛ – лімфома з малих лімфоцитів,

ЛМЗ – лімфома з клітин мантійної зони,

ЛБ – лімфома Беркітта спорадичного типу,

ЗЦ-ДКВЛ – дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома з клітин зародкового         центру,

АВК-ДКВЛ – дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома з фенотипом         активованих В-клітин,

ЛПЛ – лімфоплазмацитарна лімфома,

ЛХ – лімфома Ходжкіна.

МКАТ –          моноклональні антитіла

НЗЛ –             неходжкінські злоякісні лімфоми

ПЛР -              полімеразна ланцюгова реакція

ПААГ –         поліакріламідний гель

ТКР –              Т-клітинний рецептор

ХБШ –            Ходжкіна і Березовського-Штернберга

ХТ –               хромосомні транслокації

CAMK –        кальцій/кальмодулін залежні протеїн кінази

CERT –          протеїн, який локалізований в TGN і відповідає за транспорт цераміду

CRD –             домен збагачений цистеїном

ERK –             extracellular signal-regulated kinase (кінази, які регулюються  зовнішньо-клітинними сигналами)

EGFR –          рецептор  епідермального фактору росту

GPCR –           протеїни, що зв‘язуються з G білком

GAPDH –      гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогеназа

GST –            глутатіон-S-трансфераза

JNK –             c-Jun NH2-terminal kinase (c-Jun NH2-термінальна кіназа)

MAPK –         mitogen activated kinase (кінази, які активуються мітогенами)

МНС –           головна система гістосумісності

NF-κB –          ядерний фактор транскрипції κB

PH –                домен, гомологічний плекстрину

PI3K –            фосфоінозитол-3-кіназа

PKC –            протеїн кіназа С

PKD –            протеїн кіназа D

PDGF –           ростовий фактор тромбоцитів

PDBu –           форбол 12,13 дібутірат

ROS –             реактивні кисневі радікали

Ser –               серин

Thr –              треонін

Tyr –              тирозин

WT –              wild type (дикий тип)

**ВСТУП**

**Актуальність проблеми.** Дослідженнями останніх років переконливо доведено, що канцерогенез є багатоетапним та багаторівневим процесом, який залежить від геномної нестабільності, ендогенних та екзогенних факторів (R. Kuppers, 2005; C. Goodnow et al., 2006; U. Klein et al., 2008). Накопичення незалежних мутацій та епігенетичних порушень, які ведуть до дисбалансу регуляції сигнальних шляхів, що контролюють проліферацію, ріст клітин, диференціювання, анергію та апоптоз, обумовлюють злоякісну трансформацію клітин. В той же час, злоякісна трансформація клітин супроводжується високим ступенем кооперації сигнальних каскадів, що забезпечує  їх синергізм на різних рівнях регуляції, включаючи експресію генів. Ідентифікація сигнальних каскадів і пошук нових ефекторних молекул, які задіяні в процесах злоякісної трансформації клітин і патогенезі пухлин, є пріоритетним напрямком сучасної онкології. Саме завдяки глибокому розумінню механізмів внутрішньоклітинної передачі сигналів останнім часом створено ряд препаратів цільової дії, які з успіхом використовуються в онкологічних клініках або проходять останні стадії доклінічних випробувань (H. Shen et al., 2009, D. Teachey et al., 2009).

Інтеграцію і координацію ключових сигнальних каскадів, що передають інформацію від поверхневих рецепторів до генетичного апарату клітин, забезпечують вторинні месенжери, адапторні білки та ферменти, зокрема протеїнкінази (L. Steelman et al., 2008, J. McCudrey et al., 2008). До таких регуляторів сигнальної мережі можна віднести і представників нової родини серин-треонінових протеїнкіназ D (PKD), що входить до групи кальцій-кальмодулін залежних протеїнкіназ (САМК) (A. Manning 2002 et al.,,  J. Van Lint et al., 2002). До родини PKD належать протеїнкінази PKD1/PKCm, PKD2 і PKD3/PKCn. Вони експресовані в клітинах ссавців, мають високу структурну гомологію, але відрізняються за клітинно-специфічною експресією, внутрішньоклітинним розподілом і, вірогідно, за субстратною специфічністю та функціями (J. Van Lint et al., 2002).

Протеїнкінази родини PKD задіяні в регуляції ключових сигнальних каскадів клітин і транспорті білків із апарату Гольджі, що свідчить про участь цих ферментів в контролі основних біологічних процесів клітини. З використанням експериментальних моделей отримано беззаперечні свідоцтва, що протеїнкінази родини PKD беруть участь в процесах проліферації, апоптозу, клітинної адгезії та інвазивності пухлинних клітин (1,2). Враховуючи ці дані, можна допустити, що протеїнкінази родини PKD можуть бути використані в якості мішені для створення засобів таргетної терапії при лікуванні хворих, зокрема, на кардіоваскулярні та  онкологічні захворювання (3). В той же час, тільки поодинокі з опублікованих робіт присвячені дослідженню експресії та активності протеїнкіназ цієї родини в нормальних та пухлинних клітинах *in situ* (4,5), а експресія та функції цих протеїнкіназ, зокрема PKD2, в злоякісно трансформованих клітинах при лейкозах та лімфомах не вивчались. Беручи до уваги те, що в останні роки кінази родини PKD опинились в центрі уваги трансляційних досліджень в онкології (7), було вирішено дослідити особливості експресії PKD2 в нормальних і злоякісно трансформованих В-лімфоцитах та з‘ясувати функціональну роль PKD2 в сигнальних каскадах лімфоцитів.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України за темами: „Експресія та функції протеїн-кіназ D в нормальних та злоякісних клітинах” (2003-2005 рр., державний реєстраційний номер 010U000784), „Роль PKD2 в регуляції сигнальних шляхів в нормальних та злоякісно-трансформованих В-лімфоцитах людини” (2006-2008 рр., державний реєстраційний номер 0105V005557). Крім того, дослідження, що представлені в роботі, було виконано за підтримки гранту Національної академії наук України для молодих вчених “Роль BКР та CD150 в регуляції сигнальних каскадів В-лімфоцитів” (2005-2006 рр.), грантів від фонду Цивільних Досліджень і Розвитку США UKB2-2831-KV-06 (2004-2006 рр.) та від Міжнародної Асоціації сприяння кооперації вчених INTAS 11-2118 (2002-2004 рр.) та INTAS 03-55-1350 для молодих вчених (2004 – 2007 рр.).

**Мета дослідження**: Проаналізувати експресію та аутофосфорилювання протеїнкінази PKD2 в нормальних В-лімфоцитах та злоякісно трансформованих клітинах при лімфомах В-клітинного походження, а також з’ясувати роль PKD2 в регуляції сигнальних шляхів лімфоцитів.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити експресію протеїнкінази PKD2 в лімфоїдних лініях клітин людини.

2. З’ясувати рівень експресії та аутофосфорилювання PKD2 в субпопуляціях В-клітин мигдаликів.

3. Вивчити кінетику активації PKD2 через В-клітинний рецептор в нормальних та злоякісно трансформованих В-лімфоцитах людини.

4. Визначити рівень експресії, аутофосфорилювання та внутрішньоклітинну локалізацію PKD2 в лімфоїдних клітинах при різних формах неходжкінських злоякісних лімфом та при лімфомі Ходжкіна.

5. З’ясувати вплив надекспресії протеїнкінази С bII на рівень активації PKD2.

6. Перевірити гіпотезу, що надекспресія PKD2 в лімфоцитах може призводити до активації транскрипційного фактора NF-kB.

*Об’єкт дослідження*: біопсійний матеріал умовно нормальних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми (НХЛ) та лімфому Ходжкіна (ЛХ); мигдалики людини, клітинні лінії з В-лімфоцитів людини.

*Предмет дослідження:* експресія, фосфорилювання, внутрішньоклітинна локалізація та функції PKD2.

*Методи дослідження:* методи клітинної та молекулярної біології (культивування та трансфекція еукаріотичних клітин; імуногістохімічні та імунофлуоресцентні методи; метод проточної цитофлуориметрії, зворотня транскриптазна реакція; полімеразна ланцюгова реакція); біохімічні методи (електрофорез нуклеїнових кислот в агарозному гелі; електрофорез білків в поліакриламідному гелі; Вестерн-блот аналіз; люциферазна система аналізу активності NF-kB).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше показано, що PKD2 експресована в нормальних та злоякісно трансформованих В-лімфоцитах людини. Виявлені особливості експресії та аутофосфорилювання PKD2 в субпопуляціях нормальних зрілих В-клітин людини: рівень експресії та аутофосфорилювання PKD2 в В-лімфоцитах залежить від стадії їх диференціювання. Визначено, що лігація В-клітинного рецептора на нормальних і злоякісно трансформованих В-лімфоцитах призводить до активації та внутрішньоклітинної релокалізації PKD2.

  Вперше досліджена експресія, внутрішньоклітинна локалізація та аутофосфорильовання PKD2 в злоякісно трансформованих В-клітинах хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми та лімфому Ходжкіна. В цитоплазмі злоякісно трансформованих клітин хворих на лімфоми з малих лімфоцитів, лімфоми з клітин мантійної зони та лімфоми Беркітта виявлено помірний рівень експресії PKD2 та низький рівень її аутофосфорилювання. Виявлено відмінності у внутрішньоклітинній локалізації, рівні експресії та аутофосфорилювання PKD2 в пухлинних клітинах при дифузній крупноклітинній В-клітинній лімфомі (ДКВЛ), на основі яких виділено три групи ДКВЛ, що також відрізняються за рівнем диференціювання злоякісно трансформованих клітин та експресією PKCbII - прогностичного маркера для цього гістологічного варіанту лімфом.

 Вперше показано синергізм PKD2 та CARMA1 (CARD домен та MAGUK домен білок 1), ключового компонента NF-kB сигнального каскаду, в антиген-ініційованій активації транскрипційного фактора NF-kB**.**

**Практичне значення роботи**:

Результати дисертаційної роботи розширюють сучасні уявлення про механізми злоякісної трансформації клітин і можуть служити підгрунтям для створення підходів до оцінки рівня диференціювання та активаційного статусу як нормальних, так і злоякісно трансформованих В-лімфоцитів людини. Отримані дані щодо диференційної експресії та аутофосфорилювання PKD2 при НХЛ, а також ролі PKD2 в антиген-індукованій активації NF-kB, вказують на те, що PKD2, імовірно, може бути прогностичним фактором та потенційною мішенню для направленої терапії хворих на НХЛ.

**Особистий внесок здобувача.** При виконанні дисертаційної роботи здобувачем зібрано та проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. За допомогою зворотньої транскриптазної реакції, полімеразної ланцюгової реакції, Вестерн-блот аналізу та імуногістологічних досліджень автором досліджено експресію та активацію PKD2 в клітинних лініях та злоякісно трансформованих клітинах лімфом. Використовуючи проточну цитофлуориметрію та світлову мікроскопію з деконволюцією, автором було досліджено експресію та внутрішньоклітинну локалізацію PKD2 в умовно нормальних В-лімфоцитах людини. Автор особисто провівлюциферазний тест оцінки активності NF-kB. Дисертантом виконано аналіз отриманих результатів, проведено їх статистичну обробку, підготовлено ілюстративний матеріал, здійснено узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки.

**Апробація результатів дисертації.**Результати дисертаційної роботи були представлені і обговорені на: конгресі FEBS (Брюссель, Бельгія, 2003); конференції молодих вчених Інституту молекулярної біології та генетики (Київ, 2003); 5th Parnas Conference "Molecular mechanisms of cellular signaling" (Київ, 2005); VII Міжнародній конференції молодих онкологів „Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології” (Київ, лютий 2006); ІХ Українському біохімічному з’їзді (Харків, 2006); 6th Parnas Conference "Molecular mechanism of cellular signaling" (Краків, Польща, 2007); 2-му з’їзді Українського товариства клітинної біології (Київ, 2007); Міжнародному симпозіумі “14th symposium on signals and signal processing in the immune system”, (Балатон, Угорщина, 2007); конференції „Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2008” (Київ, 2008); Міжнародній конференції “Tumor hypoxia and malignant progression” (Київ, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових робіт, з них 4 статті у фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України, та 10 тез доповідей у збірках матеріалів наукових конференцій і з’їздів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів  досліджень, семи підрозділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і списку використаної літератури. Основний зміст дисертації викладено на 130 сторінках машинописного тексту, містить 3 таблиці та 48 рисунків. Список використаної літератури включає 204 джерела, в тому числі 201 зарубіжних.

**ВИСНОВКИ**

В результаті комплексного дослідження встановлено, що рівень експресії, аутофосфорилювання та внутрішньоклітинна локалізація PKD2 залежать від рівня диференціювання та активації нормальних і злоякісно трансформованих В-клітин.

1. Встановлено, що в нормальних та злоякісно трансформованих В-лімфоцитах людини експресована PKD2, а не PKD1.

2. З’ясовано, що окремі субпопуляції зрілих В-лімфоцитів людини відрізняються за рівнем експресії PKD2. Найвищий рівень експресії PKD2 відмічено в плазмабластах та В-клітинах пам’яті, а найнижчий - в плазматичних клітинах. Виявлена залежність між стадією диференціювання первинних В-лімфоцитів і рівнем аутофосфорилювання PKD2.

3. Виявлено BКР-залежну активацію та релокалізацію PKD2 з цитоплазми до ядра в нормальних і злоякісно трансформованих В-лімфоцитах людини.

4. З‘ясовано, що для злоякісно трансформованих клітин хворих на лімфому з малих лімфоцитів, лімфому з клітин мантійної зони та лімфому Беркітта спорадичного типу характерна цитоплазматична експресія PKD2 та низький рівень її аутофосфорилювання. При лімфомі Ходжкіна високий рівень експресії та аутофосфорилювання PKD2 виявлено переважно в цитоплазмі та ядрі клітин Ходжкіна та Березовського-Штернберга.

5. Виділено три групи хворих на дифузну крупноклітинну В-клітинну лімфому, злоякісні клітини яких мають різний рівень диференціювання і відрізняються за внутрішньоклітинною локалізацією, рівнем експресії і аутофосфорилюванням PKD2 і експресією відомого прогностичного маркера цього гістологічного варіанта лімфом – PKCII.

6. Встановлено, що надекспресія PKCII в злоякісно трансформованих В-клітинах призводить до підвищення рівня активації PKD2 і фосфорилювання HDAC.

7. З’ясовано, що надекспресія PKD2 підвищує рівень антиген-індукованої активації NF-B. Показано синергізм дії PKD2 з CARMA1 в активації NF-B, що повністю залежить від кіназної активності PKD2.

Список використаної літератури

1. Kuppers R. Somatic hypermutation and B cell receptor selection in normal and transformed human B cells*.* Ann N Y Acad Sci 2003; 987: 173-9.

2. Rui LGoodnow CC. Lymphoma and the control of B cell growth and differentiation*.* Curr Mol Med. 2006; 6 (3): 291-308.

3. Klein UDalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy*.* Nat Rev Immunol. 2008; 8 (1): 22-33.

4. Chen L, Monti S, Juszczynski P*, et al.* SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma*.* Blood 2008; 111 (4): 2230-7.

5. Chen H, Yang D, Carroll S*, et al.* Activation of the macrophage A2b adenosine receptor regulates tumor necrosis factor-alpha levels following vascular injury*.* Exp Hematol. 2009; 37 (5): 533-8.

6. Teachey DT, Grupp SABrown VI. Mammalian target of rapamycin inhibitors and their potential role in therapy in leukaemia and other haematological malignancies*.* Br J Haematol 2009.

7. Steelman LS, Stadelman KM, Chappell WH*, et al.* Akt as a therapeutic target in cancer*.* Expert Opin Ther Targets 2008; 12 (9): 1139-65.

8. McCubrey JA, Milella M, Tafuri A*, et al.* Targeting the Raf/MEK/ERK pathway with small-molecule inhibitors*.* Curr Opin Investig Drugs 2008; 9 (6): 614-30.

9. Manning G, Whyte DB, Martinez R*, et al.* The protein kinase complement of the human genome*.* Science 2002; 298 (5600): 1912-34.

10. Van Lint J, Rykx A, Maeda Y*, et al.* Protein kinase D: an intracellular traffic regulator on the move*.* Trends Cell Biol 2002; 12 (4): 193-200.

11. Song J, Li J, Qiao J*, et al.* PKD prevents H2O2-induced apoptosis via NF-kappaB and p38 MAPK in RIE-1 cells*.* Biochem Biophys Res Commun 2009; 378 (3): 610-4.

12. Rozengurt E, Rey OWaldron RT. Protein kinase D signaling*.* J Biol Chem 2005; 8: 8.

13. Rozengurt E, Sinnett-Smith JZugaza JL. Protein kinase D: a novel target for diacylglycerol and phorbol esters*.* Biochem Soc Trans 1997; 25 (2): 565-71.

14. Jaggi M, Du C, Zhang W*, et al.* Protein kinase D1: a protein of emerging translational interest*.* Front Biosci 2007; 12: 3757-67.

15. Mak P, Jaggi M, Syed V*, et al.* Protein kinase D1 (PKD1) influences androgen receptor (AR) function in prostate cancer cells*.* Biochem Biophys Res Commun 2008; 373 (4): 618-23.

16. Steelman LS, Abrams SL, Whelan J*, et al.* Contributions of the Raf/MEK/ERK, PI3K/PTEN/Akt/mTOR and Jak/STAT pathways to leukemia*.* Leukemia 2008; 22 (4): 686-707.

17. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL*, et al.* Targeting survival cascades induced by activation of Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/PTEN/Akt/mTOR and Jak/STAT pathways for effective leukemia therapy

Surviving cell death through epidermal growth factor (EGF) signal transduction pathways: implications for cancer therapy

The role of tyrosine phosphorylation in regulation of signal transduction pathways in unicellular eukaryotes*.* Leukemia 2008; 22 (4): 708-22.

18. Gollob JA, Wilhelm S, Carter C*, et al.* Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway*.* Semin Oncol 2006; 33 (4): 392-406.

19. Marais R, Light Y, Paterson HF*, et al.* Ras recruits Raf-1 to the plasma membrane for activation by tyrosine phosphorylation*.* Embo J 1995; 14 (13): 3136-45.

20. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH*, et al.* Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance*.* Biochim Biophys Acta 2007; 1773 (8): 1263-84.

21. Kohno MPouyssegur J. Targeting the ERK signaling pathway in cancer therapy*.* Ann Med 2006; 38 (3): 200-11.

22. O'Neill EKolch W. Taming the Hippo: Raf-1 controls apoptosis by suppressing MST2/Hippo*.* Cell Cycle 2005; 4 (3): 365-7.

23. O'Neill E, Rushworth L, Baccarini M*, et al.* Role of the kinase MST2 in suppression of apoptosis by the proto-oncogene product Raf-1*.* Science 2004; 306 (5705): 2267-70.

24. Whitmarsh AJDavis RJ. Role of mitogen-activated protein kinase kinase 4 in cancer*.* Oncogene 2007; 26 (22): 3172-84.

25. Shaw RJCantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth*.* Nature 2006; 441 (7092): 424-30.

26. Manning AMDavis RJ. Targeting JNK for therapeutic benefit: from junk to gold? Nat Rev Drug Discov. 2003; 2 (7): 554-65.

27. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T*, et al.* Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions*.* Endocr Rev 2001; 22 (2): 153-83.

28. Junttila MR, Li SPWestermarck J. Phosphatase-mediated crosstalk between MAPK signaling pathways in the regulation of cell survival*.* FASEB J. 2008; 22 (4): 954-65. Epub 2007 Nov 26.

29. Davis R. Signal transduction by the JNK group of MAP

kinases. Cell 2000; 103: 239-52.

30. Weston CRDavis RJ. The JNK signal transduction

pathway. Curr. Opin. Cell Biol 2007; 19: 142-9.

31. Schindler J, Monahan JSmith W. p38 pathway kinases as anti-inflammatory drug targets*.* J Dent Res. 2007; 86 (9): 800-11.

32. Loesch MChen G. The p38 MAPK stress pathway as a tumor suppressor or more? Front Biosci 2008; 13: 3581-93.

33. Matsuzawa A, Saegusa K, Noguchi T*, et al.* ROS-dependent activation of the TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR4-mediated innate immunity*.* Nat Immunol 2005; 6 (6): 587-92.

34. Kramer RM, Roberts EF, Um SL*, et al.* p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylates cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in thrombin-stimulated platelets. Evidence that proline-directed phosphorylation is not required for mobilization of arachidonic acid by cPLA2*.* J Biol Chem 1996; 271 (44): 27723-9.

35. Brown LBenchimol S. The involvement of MAPK signaling pathways in determining the cellular response to p53 activation: cell cycle arrest or apoptosis*.* J Biol Chem 2006; 281 (7): 3832-40.

36. Sanchez-Prieto R, Rojas JM, Taya Y*, et al.* A role for the p38 mitogen-acitvated protein kinase pathway in the transcriptional activation of p53 on genotoxic stress by chemotherapeutic agents*.* Cancer Res 2000; 60 (9): 2464-72.

37. Danilova N, Sakamoto KMLin S. p53 family in development*.* Mech Dev 2008; 125 (11-12): 919-31.

38. Osaki M, Oshimura MIto H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer*.* Apoptosis 2004; 9 (6): 667-76.

39. Vivanco ISawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer*.* Nat Rev Cancer 2002; 2 (7): 489-501.

40. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway*.* Science 2002; 296 (5573): 1655-7.

41. Sarbassov DD, Ali SMSabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway*.* Curr Opin Cell Biol 2005; 17 (6): 596-603.

42. Aoki M, Batista O, Bellacosa A*, et al.* The akt kinase: molecular determinants of oncogenicity*.* Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95 (25): 14950-5.

43. Bellacosa A, Chan TO, Ahmed NN*, et al.* Akt activation by growth factors is a multiple-step process: the role of the PH domain*.* Oncogene 1998; 17 (3): 313-25.

44. Uwe S. Anti-inflammatory interventions of NF-kappaB signaling: potential applications and risks*.* Biochem Pharmacol 2008; 75 (8): 1567-79.

45. Reuter S, Eifes S, Dicato M*, et al.* Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells*.* Biochem Pharmacol 2008; 76 (11): 1340-51.

46. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM*, et al.* Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex*.* Science 2005; 307 (5712): 1098-101.

47. Kroemer GPouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel*.* Cancer Cell 2008; 13 (6): 472-82.

48. Memmott RMDennis PA. Akt-dependent and independent mechanisms of mTOR regulation in cancer*.* Cell Signal 2009.

49. Cully M, You H, Levine AJ*, et al.* Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis*.* Nat Rev Cancer 2006; 6 (3): 184-92.

50. Taylor V, Wong M, Brandts C*, et al.* 5' phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells*.* Mol Cell Biol 2000; 20 (18): 6860-71.

51. Gao T, Furnari FNewton AC. PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates Akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth*.* Mol Cell 2005; 18 (1): 13-24.

52. Higuchi M, Masuyama N, Fukui Y*, et al.* Akt mediates Rac/Cdc42-regulated cell motility in growth factor-stimulated cells and in invasive PTEN knockout cells*.* Curr Biol 2001; 11 (24): 1958-62.

53. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function*.* Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8 (1): 49-62.

54. Thome MWeil R. Post-translational modifications regulate distinct functions of CARMA1 and BCL10*.* Trends Immunol 2007; 28 (6): 281-8.

55. Siebenlist U, Brown KClaudio E. Control of lymphocyte development by nuclear factor-kappaB*.* Nat Rev Immunol 2005; 5 (6): 435-45.

56. Rawlings DJ, Sommer KMoreno-Garcia ME. The CARMA1 signalosome links the signalling machinery of adaptive and innate immunity in lymphocytes*.* Nat Rev Immunol 2006; 6 (11): 799-812.

57. Jost PJRuland J. Aberrant NF-kappaB signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications*.* Blood 2007; 109 (7): 2700-7.

58. Croker BA, Kiu HNicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway*.* Semin Cell Dev Biol 2008; 19 (4): 414-22.

59. Pfeifer AC, Timmer JKlingmuller U. Systems biology of JAK/STAT signalling*.* Essays Biochem 2008; 45: 109-20.

60. Fas SC, Fritzsching B, Suri-Payer E*, et al.* Death receptor signaling and its function in the immune system*.* Curr Dir Autoimmun 2006; 9: 1-17.

61. Tait SWGreen DR. Caspase-independent cell death: leaving the set without the final cut*.* Oncogene 2008; 27 (50): 6452-61.

62. Kim R, Emi MTanabe K. Role of mitochondria as the gardens of cell death*.* Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57 (5): 545-53.

63. Kim R, Emi M, Tanabe K*, et al.* Regulation and interplay of apoptotic and non-apoptotic cell death*.* J Pathol 2006; 208 (3): 319-26.

64. Ledgerwood ECMorison IM. Targeting the apoptosome for cancer therapy*.* Clin Cancer Res 2009; 15 (2): 420-4.

65. Auer A, von Blume J, Sturany S*, et al.* Role of the regulatory domain of protein kinase D2 in phorbol ester binding, catalytic activity, and nucleocytoplasmic shuttling*.* Mol Biol Cell 2005; 16 (9): 4375-85. Epub 2005 Jun 22.

66. Chen J, Lu GWang QJ. Protein kinase C-independent effects of protein kinase D3 in glucose transport in L6 myotubes*.* Mol Pharmacol 2005; 67 (1): 152-62. Epub 2004 Oct 20.

67. Hausser A, Storz P, Martens S*, et al.* Protein kinase D regulates vesicular transport by phosphorylating and activating phosphatidylinositol-4 kinase IIIbeta at the Golgi complex*.* Nat Cell Biol 2005; 7 (9): 880-6. Epub 2005 Aug 14.

68. Wang QJ. PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling*.* Trends Pharmacol Sci. 2006; 27 (6): 317-23. Epub 2006 May 6.

69. Yeaman C, Ayala MI, Wright JR*, et al.* Protein kinase D regulates basolateral membrane protein exit from trans-Golgi network*.* Nat Cell Biol 2004; 6 (2): 106-12. Epub 2004 Jan 25.

70. Johannes FJ, Prestle J, Eis S*, et al.* PKCu is a novel, atypical member of the protein kinase C family*.* J Biol Chem 1994; 269 (8): 6140-8.

71. Valverde AM, Sinnett-Smith J, Van Lint J*, et al.* Molecular cloning and characterization of protein kinase D: a target for diacylglycerol and phorbol esters with a distinctive catalytic domain*.* Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91 (18): 8572-6.

72. Hayashi A, Seki N, Hattori A*, et al.* PKCnu, a new member of the protein kinase C family, composes a fourth subfamily with PKCmu*.* Biochim Biophys Acta 1999; 1450 (1): 99-106.

73. Sturany S, Van Lint J, Muller F*, et al.* Molecular cloning and characterization of the human protein kinase D2. A novel member of the protein kinase D family of serine threonine kinases*.* J Biol Chem 2001; 276 (5): 3310-8. Epub 2000 Nov 02.

74. Feng H, Ren MRubin CS. Conserved domains subserve novel mechanisms and functions in DKF-1, a Caenorhabditis elegans protein kinase D*.* J Biol Chem. 2006; 281 (26): 17815-26. Epub 2006 Apr 13.

75. Rykx A, De Kimpe L, Mikhalap S*, et al.* Protein kinase D: a family affair*.* FEBS Lett 2003; 546 (1): 81-6.

76. Iglesias TRozengurt E. Protein kinase D activation by mutations within its pleckstrin homology domain*.* J Biol Chem 1998; 273 (1): 410-6.

77. Matthews S, Iglesias T, Cantrell D*, et al.* Dynamic re-distribution of protein kinase D (PKD) as revealed by a GFP-PKD fusion protein: dissociation from PKD activation*.* FEBS Lett 1999; 457 (3): 515-21.

78. Baron CLMalhotra V. Role of diacylglycerol in PKD recruitment to the TGN and protein transport to the plasma membrane*.* Science 2002; 295 (5553): 325-8. Epub 2001 Nov 29.

79. Maeda Y, Beznoussenko GV, Van Lint J*, et al.* Recruitment of protein kinase D to the trans-Golgi network via the first cysteine-rich domain*.* Embo J 2001; 20 (21): 5982-90.

80. Oancea E, Bezzerides VJ, Greka A*, et al.* Mechanism of persistent protein kinase D1 translocation and activation*.* Dev Cell 2003; 4 (4): 561-74.

81. Rey O, Young SH, Cantrell D*, et al.* Rapid protein kinase D translocation in response to G protein-coupled receptor activation. Dependence on protein kinase C*.* J Biol Chem 2001; 276 (35): 32616-26. Epub 2001 Jun 15.

82. Yuan J, Slice LWRozengurt E. Activation of protein kinase D by signaling through Rho and the alpha subunit of the heterotrimeric G protein G13*.* J Biol Chem 2001; 276 (42): 38619-27. Epub 2001 Aug 15.

83. Waldron RT, Iglesias TRozengurt E. Phosphorylation-dependent protein kinase D activation*.* Electrophoresis 1999; 20 (2): 382-90.

84. Rey O, Sinnett-Smith J, Zhukova E*, et al.* Regulated nucleocytoplasmic transport of protein kinase D in response to G protein-coupled receptor activation*.* J Biol Chem 2001; 276 (52): 49228-35. Epub 2001 Oct 18.

85. Waldron RT, Rey O, Iglesias T*, et al.* Activation loop Ser744 and Ser748 in protein kinase D are transphosphorylated in vivo*.* J Biol Chem 2001; 276 (35): 32606-15. Epub 2001 Jun 15.

86. Matthews SA, Iglesias T, Rozengurt E*, et al.* Spatial and temporal regulation of protein kinase D (PKD)*.* Embo J 2000; 19 (12): 2935-45.

87. Song J, Li J, Lulla A*, et al.* Protein kinase D protects against oxidative stress-induced intestinal epithelial cell injury via Rho/ROK/PKC-delta pathway activation*.* Am J Physiol Cell Physiol. 2006; 290 (6): C1469-76. Epub 2006 Jan 18.

88. Storz P, Doppler H, Johannes FJ*, et al.* Tyrosine phosphorylation of protein kinase D in the pleckstrin homology domain leads to activation*.* J Biol Chem 2003; 278 (20): 17969-76. Epub 2003 Mar 11.

89. Storz P, Doppler HToker A. Activation loop phosphorylation controls protein kinase D-dependent activation of nuclear factor kappaB*.* Mol Pharmacol 2004; 66 (4): 870-9. Epub 2004 Jun 29.

90. Storz PToker A. NF-kappaB signaling--an alternate pathway for oxidative stress responses*.* Cell Cycle 2003; 2 (1): 9-10.

91. Storz PToker A. Protein kinase D mediates a stress-induced NF-kappaB activation and survival pathway*.* Embo J 2003; 22 (1): 109-20.

92. Waldron RT, Rey O, Zhukova E*, et al.* Oxidative stress induces protein kinase C-mediated activation loop phosphorylation and nuclear redistribution of protein kinase D*.* J Biol Chem 2004; 279 (26): 27482-93. Epub 2004 Apr 14.

93. Waldron RTRozengurt E. Oxidative stress induces protein kinase D activation in intact cells. Involvement of Src and dependence on protein kinase C*.* J Biol Chem 2000; 275 (22): 17114-21.

94. Hao Q, Rutherford SA, Low B*, et al.* Selective regulation of hydrogen peroxide signaling by receptor tyrosine phosphatase-alpha*.* Free Radic Biol Med. 2006; 41 (2): 302-10. Epub 2006 Apr 22.

95. Storz P, Doppler HToker A. Protein kinase Cdelta selectively regulates protein kinase D-dependent activation of NF-kappaB in oxidative stress signaling*.* Mol Cell Biol 2004; 24 (7): 2614-26.

96. Mihailovic T, Marx M, Auer A*, et al.* Protein kinase D2 mediates activation of nuclear factor kappaB by Bcr-Abl in Bcr-Abl+ human myeloid leukemia cells*.* Cancer Res 2004; 64 (24): 8939-44.

97. Doppler HStorz P. A novel tyrosine phosphorylation site in protein kinase D contributes to oxidative stress-mediated activation*.* J Biol Chem. 2007; 282 (44): 31873-81. Epub 2007 Sep 5.

98. Nishikawa K, Toker A, Johannes FJ*, et al.* Determination of the specific substrate sequence motifs of protein kinase C isozymes*.* J Biol Chem 1997; 272 (2): 952-60.

99. Zugaza JL, Sinnett-Smith J, Van Lint J*, et al.* Protein kinase D (PKD) activation in intact cells through a protein kinase C-dependent signal transduction pathway*.* Embo J 1996; 15 (22): 6220-30.

100. Marklund U, Lightfoot KCantrell D. Intracellular location and cell context-dependent function of protein kinase D*.* Immunity 2003; 19 (4): 491-501.

101. Matthews SA, Rozengurt ECantrell D. Characterization of serine 916 as an in vivo autophosphorylation site for protein kinase D/Protein kinase Cmu*.* J Biol Chem 1999; 274 (37): 26543-9.

102. Rey O, Yuan J, Young SH*, et al.* Protein kinase C nu/protein kinase D3 nuclear localization, catalytic activation, and intracellular redistribution in response to G protein-coupled receptor agonists*.* J Biol Chem 2003; 278 (26): 23773-85. Epub 2003 Apr 03.

103. Yuan J, Rey ORozengurt E. Activation of protein kinase D3 by signaling through Rac and the alpha subunits of the heterotrimeric G proteins G(12) and G(13)*.* Cell Signal 2005; 27: 27.

104. Yuan J, Rey ORozengurt E. Protein kinase D3 activation and phosphorylation by signaling through G alpha q*.* Biochem Biophys Res Commun 2005; 335 (2): 270-6.

105. Matthews SA, Liu P, Spitaler M*, et al.* Essential role for protein kinase D family kinases in the regulation of class II histone deacetylases in B lymphocytes*.* Mol Cell Biol. 2006; 26 (4): 1569-77.

106. Jamora C, Yamanouye N, Van Lint J*, et al.* Gbetagamma-mediated regulation of Golgi organization is through the direct activation of protein kinase D*.* Cell 1999; 98 (1): 59-68.

107. Endo K, Oki E, Biedermann V*, et al.* Proteolytic cleavage and activation of protein kinase C [micro] by caspase-3 in the apoptotic response of cells to 1-beta -D-arabinofuranosylcytosine and other genotoxic agents*.* J Biol Chem 2000; 275 (24): 18476-81.

108. Vantus T, Vertommen D, Saelens X*, et al.* Doxorubicin-induced activation of protein kinase D1 through caspase-mediated proteolytic cleavage: identification of two cleavage sites by microsequencing*.* Cell Signal 2004; 16 (6): 703-9.

109. Karin MGallagher E. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance*.* IUBMB Life. 2005; 57 (4-5): 283-95.

110. Hurd C, Waldron RTRozengurt E. Protein kinase D complexes with C-Jun N-terminal kinase via activation loop phosphorylation and phosphorylates the C-Jun N-terminus*.* Oncogene 2002; 21 (14): 2154-60.

111. Bagowski CP, Stein-Gerlach M, Choidas A*, et al.* Cell-type specific phosphorylation of threonines T654 and T669 by PKD defines the signal capacity of the EGF receptor*.* Embo J 1999; 18 (20): 5567-76.

112. Arnold R, Patzak IM, Neuhaus B*, et al.* Activation of hematopoietic progenitor kinase 1 involves relocation, autophosphorylation, and transphosphorylation by protein kinase D1*.* Mol Cell Biol 2005; 25 (6): 2364-83.

113. Zhang W, Zheng S, Storz P*, et al.* Protein kinase D specifically mediates apoptosis signal-regulating kinase 1-JNK signaling induced by H2O2 but not tumor necrosis factor*.* J Biol Chem 2005; 280 (19): 19036-44. Epub 2005 Mar 8.

114. Waldron RT, Whitelegge JP, Faull KF*, et al.* Identification of a novel phosphorylation site in c-jun directly targeted in vitro by protein kinase D*.* Biochem Biophys Res Commun. 2007; 356 (2): 361-7. Epub 2007 Mar 5.

115. Huynh QKMcKinsey TA. Protein kinase D directly phosphorylates histone deacetylase 5 via a random sequential kinetic mechanism*.* Arch Biochem Biophys. 2006; 450 (2): 141-8. Epub 2006 Mar 9.

116. Matthews SLiu P SM, Olson EN, McKinsey TA, Cantrell DA, Scharenberg AM. Essential role for protein kinase D family kinases in the regulation of class II histone deacetylases in B lymphocytes. Mol Cell Biol. 2006; Feb;26(4): 1569-77.

117. Vega RB, Harrison BC, Meadows E*, et al.* Protein kinases C and D mediate agonist-dependent cardiac hypertrophy through nuclear export of histone deacetylase 5*.* Mol Cell Biol 2004; 24 (19): 8374-85.

118. Dequiedt F, Van Lint J, Lecomte E*, et al.* Phosphorylation of histone deacetylase 7 by protein kinase D mediates T cell receptor-induced Nur77 expression and apoptosis*.* J Exp Med 2005; 201 (5): 793-804. Epub 2005 Feb 28.

119. Parra M, Kasler H, McKinsey TA*, et al.* Protein kinase D1 phosphorylates HDAC7 and induces its nuclear export after T-cell receptor activation*.* J Biol Chem 2005; 280 (14): 13762-70. Epub 2004 Dec 28.

120. Parker PJ. The ubiquitous phosphoinositides*.* Biochem Soc Trans. 2004; 32 (Pt 6): 893-8.

121. Vanhaesebroeck B, Leevers SJ, Panayotou G*, et al.* Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers*.* Trends Biochem Sci. 1997; 22 (7): 267-72.

122. Doughman RL, Firestone AJAnderson RA. Phosphatidylinositol phosphate kinases put PI4,5P(2) in its place*.* J Membr Biol. 2003; 194 (2): 77-89.

123. Giudici ML, Hinchliffe KAIrvine RF. Phosphatidylinositol phosphate kinases*.* J Endocrinol Invest. 2004; 27 (6 Suppl): 137-42.

124. Payrastre B, Missy K, Giuriato S*, et al.* Phosphoinositides: key players in cell signalling, in time and space*.* Cell Signal. 2001; 13 (6): 377-87.

125. Hinchliffe KAIrvine RF. Regulation of type II PIP kinase by PKD phosphorylation*.* Cell Signal 2006; 6: 6.

126. Diaz Anel AMMalhotra V. PKCeta is required for beta1gamma2/beta3gamma2- and PKD-mediated transport to the cell surface and the organization of the Golgi apparatus*.* J Cell Biol 2005; 169 (1): 83-91.

127. Hanada K, Kumagai K, Yasuda S*, et al.* Molecular machinery for non-vesicular trafficking of ceramide*.* Nature. 2003; 426 (6968): 803-9.

128. Toth B, Balla A, Ma H*, et al.* Phosphatidylinositol 4-kinase IIIbeta regulates the transport of ceramide between the endoplasmic reticulum and Golgi*.* J Biol Chem. 2006; 281 (47): 36369-77. Epub 2006 Sep 26.

129. Fugmann T, Hausser A, Schoffler P*, et al.* Regulation of secretory transport by protein kinase D-mediated phosphorylation of the ceramide transfer protein*.* J Cell Biol. 2007; 178 (1): 15-22. Epub 2007 Jun 25.

130. Tekirian TL. The central role of the trans-Golgi network as a gateway of the early secretory pathway: physiologic vs nonphysiologic protein transit*.* Exp Cell Res 2002; 281 (1): 9-18.

131. von Wichert G, Edenfeld T, von Blume J*, et al.* Protein kinase D2 regulates chromogranin A secretion in human BON neuroendocrine tumour cells. Cellular signalling 2008; 20 (5): 925-34.

132. Iglesias T, Cabrera-Poch N, Mitchell MP*, et al.* Identification and cloning of Kidins220, a novel neuronal substrate of protein kinase D*.* J Biol Chem 2000; 275 (51): 40048-56.

133. Riol-Blanco L, Iglesias T, Sanchez-Sanchez N*, et al.* The neuronal protein Kidins220 localizes in a raft compartment at the leading edge of motile immature dendritic cells*.* Eur J Immunol 2004; 34 (1): 108-18.

134. Kong H, Boulter J, Weber JL*, et al.* An evolutionarily conserved transmembrane protein that is a novel downstream target of neurotrophin and ephrin receptors*.* J Neurosci. 2001; 21 (1): 176-85.

135. Shields JM, Pruitt K, McFall A*, et al.* Understanding Ras: 'it ain't over 'til it's over'*.* Trends Cell Biol. 2000; 10 (4): 147-54.

136. Wang Y, Waldron RT, Dhaka A*, et al.* The RAS effector RIN1 directly competes with RAF and is regulated by 14-3-3 proteins*.* Mol Cell Biol 2002; 22 (3): 916-26.

137. Bollag WB, Dodd MEShapiro BA. Protein kinase D and keratinocyte proliferation*.* Drug News Perspect 2004; 17 (2): 117-26.

138. Guha S, Rey ORozengurt E. Neurotensin induces protein kinase C-dependent protein kinase D activation and DNA synthesis in human pancreatic carcinoma cell line PANC-1*.* Cancer Res 2002; 62 (6): 1632-40.

139. Rennecke J, Rehberger PA, Furstenberger G*, et al.* Protein-kinase-Cmu expression correlates with enhanced keratinocyte proliferation in normal and neoplastic mouse epidermis and in cell culture*.* Int J Cancer 1999; 80 (1): 98-103.

140. Jackson LN, Li J, Chen LA*, et al.* Overexpression of wild-type PKD2 leads to increased proliferation and invasion of BON endocrine cells*.* Biochem Biophys Res Commun. 2006; 348 (3): 945-9. Epub 2006 Jul 31.

141. Johannes FJ, Horn J, Link G*, et al.* Protein kinase Cmu downregulation of tumor-necrosis-factor-induced apoptosis correlates with enhanced expression of nuclear-factor-kappaB-dependent protective genes*.* Eur J Biochem 1998; 257 (1): 47-54.

142. Haussermann S, Kittstein W, Rincke G*, et al.* Proteolytic cleavage of protein kinase Cmu upon induction of apoptosis in U937 cells*.* FEBS Lett 1999; 462 (3): 442-6.

143. Bowden ET, Barth M, Thomas D*, et al.* An invasion-related complex of cortactin, paxillin and PKCmu associates with invadopodia at sites of extracellular matrix degradation*.* Oncogene 1999; 18 (31): 4440-9.

144. Palmantier R, George MD, Akiyama SK*, et al.* Cis-polyunsaturated fatty acids stimulate beta1 integrin-mediated adhesion of human breast carcinoma cells to type IV collagen by activating protein kinases C-epsilon and -mu*.* Cancer Res 2001; 61 (6): 2445-52.

145. Tsybouleva N, Zhang L, Chen S*, et al.* Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy*.* Circulation 2004; 109 (10): 1284-91. Epub 2004 Mar 01.

146. Jaggi M, Rao PS, Smith DJ*, et al.* E-cadherin phosphorylation by protein kinase D1/protein kinase C{mu} is associated with altered cellular aggregation and motility in prostate cancer*.* Cancer Res 2005; 65 (2): 483-92.

147. Jaggi M, Chauhan SC, Du C*, et al.* Bryostatin 1 modulates beta-catenin subcellular localization and transcription activity through protein kinase D1 activation*.* Mol Cancer Ther 2008; 7 (9): 2703-12.

148. Jaggi M, Rao PS, Smith DJ*, et al.* Protein kinase C mu is down-regulated in androgen-independent prostate cancer*.* Biochem Biophys Res Commun 2003; 307 (2): 254-60.

149. Storz P, Doppler HToker A. Protein kinase D mediates mitochondrion-to-nucleus signaling and detoxification from mitochondrial reactive oxygen species*.* Mol Cell Biol 2005; 25 (19): 8520-30.

150. Sharlow ER, Giridhar KV, LaValle CR*, et al.* Potent and selective disruption of protein kinase D functionality by a benzoxoloazepinolone*.* J Biol Chem 2008; 283 (48): 33516-26.

151. WHO. 2001.

152. Shaffer AL, Rosenwald AStaudt LM. Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation*.* Nat Rev Immunol 2002; 2 (12): 920-32.

153. Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis*.* Nat Rev Cancer. 2005; 5 (4): 251-62.

154. LeBien TWTedder TF. B lymphocytes: how they develop and function*.* Blood 2008; 112 (5): 1570-80.

155. Johnson K, Shapiro-Shelef M, Tunyaplin C*, et al.* Regulatory events in early and late B-cell differentiation. Mol Immunol 2005; 42 (7): 749-61.

156. Shapiro-Shelef MCalame K. Regulation of plasma-cell development*.* Nat Rev Immunol. 2005; 5 (3): 230-42.

157. Calame KL. Plasma cells: finding new light at the end of B cell development*.* Nat Immunol. 2001; 2 (12): 1103-8.

158. Calame KL, Lin KITunyaplin C. Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells*.* Annu Rev Immunol 2003; 21: 205-30. Epub 2001 Dec 19.

159. Johnson K, Shapiro-Shelef M, Tunyaplin C*, et al.* Regulatory events in early and late B-cell differentiation*.* Mol Immunol. 2005; 42 (7): 749-61. Epub 2005 Jan 20.

160. Lin KI, Tunyaplin CCalame K. Transcriptional regulatory cascades controlling plasma cell differentiation*.* Immunol Rev. 2003; 194: 19-28.

161. Глузман. Лимфоми*.* 2000.

162. Глузман. Лимфоми*.* 2008.

163. Shipp MA. Molecular signatures define new rational treatment targets in large B-cell lymphomas*.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 2007: 265-9.

164. Sidorenko SP, Law CL, Klaus SJ*, et al.* Protein kinase C mu (PKC mu) associates with the B cell antigen receptor complex and regulates lymphocyte signaling*.* Immunity 1996; 5 (4): 353-63.

165. Wood CD, Marklund UCantrell DA. Dual phospholipase C/diacylglycerol requirement for protein kinase D1 activation in lymphocytes*.* J Biol Chem 2005; 280 (7): 6245-51. Epub 2004 Dec 7.

166. VanLint JV, Rykx A, Vantus T*, et al.* Getting to know protein kinase D*.* Int J Biochem Cell Biol 2002; 34 (6): 577-81.

167. Blois JT, Mataraza JM, Mecklenbrauker I*, et al.* B cell receptor-induced cAMP-response element-binding protein activation in B lymphocytes requires novel protein kinase Cdelta*.* J Biol Chem 2004; 279 (29): 30123-32. Epub 2004 May 11.

168. Matthews SA, Dayalu R, Thompson LJ*, et al.* Regulation of protein kinase Cnu by the B-cell antigen receptor*.* J Biol Chem 2003; 278 (11): 9086-91.

169. Sommer K, Guo B, Pomerantz JL*, et al.* Phosphorylation of the CARMA1 linker controls NF-kappaB activation*.* Immunity 2005; 23 (6): 561-74.

170. Kane LP, Lin JWeiss A. It's all Rel-ative: NF-kappaB and CD28 costimulation of T-cell activation. Trends Immunol. 2002; Aug;23(8): : 413-20.

171. Iglesias T, Waldron RTRozengurt E. Identification of in vivo phosphorylation sites required for protein kinase D activation*.* J Biol Chem 1998; 273 (42): 27662-7.

172. Storz P, Doppler HToker A. Activation loop phosphorylation controls protein kinase D-dependent activation of nuclear factor kappaB*.* Mol Pharmacol 2004; 66 (4): 870-9. Epub 2004 Jun 29.

173. Storz PToker A. NF-kappaB signaling--an alternate pathway for oxidative stress responses*.* Cell Cycle 2003; 2 (1): 9-10.

174. Storz PToker A. Protein kinase D mediates a stress-induced NF-kappaB activation and survival pathway*.* Embo J 2003; 22 (1): 109-20.

175. Waldron RT, Rey O, Zhukova E*, et al.* Oxidative stress induces protein kinase C-mediated activation loop phosphorylation and nuclear redistribution of protein kinase D*.* J Biol Chem 2004; 279 (26): 27482-93. Epub 2004 Apr 14.

176. Waldron RTRozengurt E. Oxidative stress induces protein kinase D activation in intact cells. Involvement of Src and dependence on protein kinase C*.* J Biol Chem 2000; 275 (22): 17114-21.

177. Hao Q, Rutherford SA, Low B*, et al.* Selective regulation of hydrogen peroxide signaling by receptor tyrosine phosphatase-alpha*.* Free Radic Biol Med. 2006; 41 (2): 302-10. Epub 2006 Apr 22.

178. Storz P, Doppler HToker A. Protein kinase Cdelta selectively regulates protein kinase D-dependent activation of NF-kappaB in oxidative stress signaling*.* Mol Cell Biol 2004; 24 (7): 2614-26.

179. Mihailovic T, Marx M, Auer A*, et al.* Protein kinase D2 mediates activation of nuclear factor kappaB by Bcr-Abl in Bcr-Abl+ human myeloid leukemia cells*.* Cancer Res 2004; 64 (24): 8939-44.

180. Doppler HStorz P. A novel tyrosine phosphorylation site in protein kinase D contributes to oxidative stress-mediated activation*.* J Biol Chem. 2007; 282 (44): 31873-81. Epub 2007 Sep 5.

181. Nishikawa K, Toker A, Johannes FJ*, et al.* Determination of the specific substrate sequence motifs of protein kinase C isozymes*.* J Biol Chem 1997; 272 (2): 952-60.

182. Zugaza JL, Sinnett-Smith J, Van Lint J*, et al.* Protein kinase D (PKD) activation in intact cells through a protein kinase C-dependent signal transduction pathway*.* Embo J 1996; 15 (22): 6220-30.

183. Marklund U, Lightfoot KCantrell D. Intracellular location and cell context-dependent function of protein kinase D*.* Immunity 2003; 19 (4): 491-501.

184. Matthews SA, Rozengurt ECantrell D. Characterization of serine 916 as an in vivo autophosphorylation site for protein kinase D/Protein kinase Cmu*.* J Biol Chem 1999; 274 (37): 26543-9.

185. Rey O, Yuan J, Young SH*, et al.* Protein kinase C nu/protein kinase D3 nuclear localization, catalytic activation, and intracellular redistribution in response to G protein-coupled receptor agonists*.* J Biol Chem 2003; 278 (26): 23773-85. Epub 2003 Apr 03.

186. Yuan J, Rey ORozengurt E. Activation of protein kinase D3 by signaling through Rac and the alpha subunits of the heterotrimeric G proteins G(12) and G(13)*.* Cell Signal 2005; 27: 27.

187. Yuan J, Rey ORozengurt E. Protein kinase D3 activation and phosphorylation by signaling through G alpha q*.* Biochem Biophys Res Commun 2005; 335 (2): 270-6.

188. Matthews SA, Liu P, Spitaler M*, et al.* Essential role for protein kinase D family kinases in the regulation of class II histone deacetylases in B lymphocytes*.* Mol Cell Biol. 2006; 26 (4): 1569-77.

189. Jamora C, Yamanouye N, Van Lint J*, et al.* Gbetagamma-mediated regulation of Golgi organization is through the direct activation of protein kinase D*.* Cell 1999; 98 (1): 59-68.

190. Endo K, Oki E, Biedermann V*, et al.* Proteolytic cleavage and activation of protein kinase C [micro] by caspase-3 in the apoptotic response of cells to 1-beta -D-arabinofuranosylcytosine and other genotoxic agents*.* J Biol Chem 2000; 275 (24): 18476-81.

191. Vantus T, Vertommen D, Saelens X*, et al.* Doxorubicin-induced activation of protein kinase D1 through caspase-mediated proteolytic cleavage: identification of two cleavage sites by microsequencing*.* Cell Signal 2004; 16 (6): 703-9.

192. Karin MGallagher E. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance*.* IUBMB Life. 2005; 57 (4-5): 283-95.

193. Hurd C, Waldron RTRozengurt E. Protein kinase D complexes with C-Jun N-terminal kinase via activation loop phosphorylation and phosphorylates the C-Jun N-terminus*.* Oncogene 2002; 21 (14): 2154-60.

194. Bagowski CP, Stein-Gerlach M, Choidas A*, et al.* Cell-type specific phosphorylation of threonines T654 and T669 by PKD defines the signal capacity of the EGF receptor*.* Embo J 1999; 18 (20): 5567-76.

195. Arnold R, Patzak IM, Neuhaus B*, et al.* Activation of hematopoietic progenitor kinase 1 involves relocation, autophosphorylation, and transphosphorylation by protein kinase D1*.* Mol Cell Biol 2005; 25 (6): 2364-83.

196. Zhang W, Zheng S, Storz P*, et al.* Protein kinase D specifically mediates apoptosis signal-regulating kinase 1-JNK signaling induced by H2O2 but not tumor necrosis factor*.* J Biol Chem 2005; 280 (19): 19036-44. Epub 2005 Mar 8.

197. Rey O, Yuan J, Young SH*, et al.* Protein kinase C nu/protein kinase D3 nuclear localization, catalytic activation, and intracellular redistribution in response to G protein-coupled receptor agonists*.* J Biol Chem 2003; 278 (26): 23773-85. Epub 2003 Apr 03.

198. Yuan J, Rey ORozengurt E. Activation of protein kinase D3 by signaling through Rac and the alpha subunits of the heterotrimeric G proteins G(12) and G(13)*.* Cell Signal 2005; 27: 27.

199. Yuan J, Rey ORozengurt E. Protein kinase D3 activation and phosphorylation by signaling through G alpha q*.* Biochem Biophys Res Commun 2005; 335 (2): 270-6.

200. Matthews SA, Liu P, Spitaler M*, et al.* Essential role for protein kinase D family kinases in the regulation of class II histone deacetylases in B lymphocytes*.* Mol Cell Biol. 2006; 26 (4): 1569-77.

201. Jamora C, Yamanouye N, Van Lint J*, et al.* Gbetagamma-mediated regulation of Golgi organization is through the direct activation of protein kinase D*.* Cell 1999; 98 (1): 59-68.

202. Endo K, Oki E, Biedermann V*, et al.* Proteolytic cleavage and activation of protein kinase C [micro] by caspase-3 in the apoptotic response of cells to 1-beta -D-arabinofuranosylcytosine and other genotoxic agents*.* J Biol Chem 2000; 275 (24): 18476-81.

203. Vantus T, Vertommen D, Saelens X*, et al.* Doxorubicin-induced activation of protein kinase D1 through caspase-mediated proteolytic cleavage: identification of two cleavage sites by microsequencing*.* Cell Signal 2004; 16 (6): 703-9.

204. Karin MGallagher E. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance*.* IUBMB Life. 2005; 57 (4-5): 283-95.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>