

PDZ连接激酶/T-LAK细胞源蛋白激酶研究进展

张安平, 刘宝华

张安平, 刘宝华, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所普通外科 重庆市 400042

作者贡献分布: 本文由张安平完成, 张安平和刘宝华共同审核。
通讯作者: 张安平, 400042, 重庆市大坪长江之路10号, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所普通外科。
anping_zhang@163.com

电话: 023-68757952

收稿日期: 2008-12-25 修回日期: 2009-01-28

接受日期: 2009-02-09 在线出版日期: 2009-03-28

Progress in research of PDZ-binding-kinase/T-LAK cell-originated protein kinase

An-Ping Zhang, Bao-Hua Liu

An-Ping Zhang, Bao-Hua Liu, Department of General Surgery, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, the Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Dr. An-Ping Zhang, Department of General Surgery, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, the Third Military Medical University of Chinese PLA, 10 Daping Changjiang Zhi Road, Chongqing 400042, China. anping_zhang@163.com

Received: 2008-12-25 Revised: 2009-01-28

Accepted: 2009-02-09 Published online: 2009-03-28

Abstract

PDZ-binding-kinase/T-LAK cell-originated protein kinase (PBK/TOPK) is a recently identified 322-amino acid serine/threonine kinase involved in cell cycle and proliferative regulation of malignant cells. PBK/TOPK promotes tumor cell proliferation through p38 MAPK activity and regulation of the DNA damage repair response. New studies indicate that PBK/TOPK have a important potential to induce malignant transformation, suggesting a potential target for chemotherapeutic treatment of cancer.

Key Words: PDZ-binding-kinase/T-LAK cell-originated protein kinase; MAPKK; Serine/threonine kinase

Zhang AP, Liu BH. Progress in research of PDZ-binding-kinase/T-LAK cell-originated protein kinase. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(9): 901-905

摘要

PDZ连接激酶/T-LAK细胞源蛋白激酶(PDZ-

binding-kinase/T-LAK cell-originated protein kinase, PBK/TOPK)是一种新近发现的丝-苏氨酸激酶, 具有参与调控恶性肿瘤细胞的增殖和周期变化, 促进肿瘤细胞转化, 并且通过MAPKK信号通路参与调控细胞DNA损伤修复. 特别是近期发现其具有强烈的细胞恶性诱导潜能而可能成为新的肿瘤治疗靶点.

关键词: PDZ连接激酶/T-LAK细胞源蛋白激酶; MAPKK; 丝-苏氨酸激酶

张安平, 刘宝华. PDZ连接激酶/T-LAK细胞源蛋白激酶研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(9): 901-905

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/901.asp>

0 引言

作为MAPKK分子家族成员之一的PBK/TOPK, 在结构除具有该家族成员的某些共同特征, 同时又缺乏具有催化功能的域结构. 研究表明PBK/TOPK通过参与调控恶性肿瘤细胞的增殖和周期变化, 特别是对有丝分裂的纺锤体形成具有重要作用, 其异常表达具有强烈的细胞致癌潜能成为研究的重点. 本文综述了PBK/TOPK结构特征、功能及相关作用信号通路.

1 PBK/TOPK的基本特性

PBK/TOPK是一种新近发现的丝-苏氨酸激酶, 属于MAPKK分子家族成员. Gaudet *et al*于2000年在HeLa细胞cDNA文库中克隆出了一种与hDlg分子PDZ结构域结合的分子PBK(PDZ-binding-kinase, PBK)^[1]. 随后Abe *et al*构建T-LAK细胞cDNA文库, 克隆和表达出新型蛋白激酶T-LAK细胞源蛋白激酶PBK/TOPK(T-LAK cell-originated protein kinase, TOPK), 通过序列分析发现两者是同一种分子, 即命名为PBK/TOPK. 结构分析显示PBK/TOPK是一种含有322个氨基酸的丝-苏氨酸激酶, 他是介导T细胞和T-LAK细胞的细胞毒功能的重要信号, 而淋巴因子激活的杀伤T(T-LAK)细胞对于肿瘤细胞具有细胞毒作用, T-LAK细胞表达膜相关淋巴

■背景资料

PBK/TOPK是MAPKK家族新成员, 作为一种丝/苏氨酸激酶, 参与调控细胞增殖和周期、DNA损伤修复, 具有强烈的细胞恶性诱导潜能, 可能成为肿瘤发生的标志物和抗肿瘤治疗的新靶点.

■同行评议者

周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科

■ 研发前沿

PBK/TOPK通过p38MAPK激活促进细胞的有效修复机制促进肿瘤细胞的生长,参与DNA损伤修复反应机制的激活。而细胞MAPK信号通路过度激活是细胞恶性转化的关键之一。其异常表达可能导致Ras/Raf/MEK/ERK信号通路异常激活,诱导细胞恶性转化而导致肿瘤。PBK/TOPK可作为抗肿瘤治疗的新靶点。

细胞毒素和膜蛋白淋巴细胞毒素,当T-LAK细胞灭活后则淋巴细胞毒素消失。PBK/TOPK具有双重MAPKK特性,他位于MEK1/2和MKK7之间,且更接近MEK1/2,TPBK/TOPK在体内可使p38MAPK磷酸化,而不能使JNK或ERK磷酸化。PBK/TOPK在功能上与MKK3/6相关,而与MKK7或MEK1/2无关。PBK/TOPK缺少MAPKK家族的典型氨基酸序列如第七和第八区域的(S/T)XXX(S/T),这些区域是维持催化功能的重要结构域。PBK/TOPK拥有NXXXT,其门冬氨酸替代第一个丝氨酸或苏氨酸^[2]。因此PBK/TOPK本身没有催化活性,他需要个别氨基酸的残基磷酸化才有催化活性。由于PBK/TOPK通过参与调控肿瘤细胞的增殖和周期变化,特别是对有丝分裂期的纺锤体形成具有重要作用,其异常表达具有强烈的细胞致癌潜能成为研究的重点。

2 PBK/TOPK参与恶性肿瘤细胞增殖及周期的调控

研究发现在正常外周血细胞未见PBK/TOPK-mRNA表达,在GA-10 Burkitt淋巴瘤细胞系、ALL患者的血液标本和复发骨髓瘤的胸水标本中, PBK/TOPK mRNA表达强度与反应性增生的扁桃体B细胞系的表达相比,前者更高。同样在其他8种Burkitt淋巴瘤细胞系、HL-60、乳腺癌细胞系MD321、结肠癌细胞系(Caco)、甲状腺癌(TC797)和Ewing瘤中都检测到高水平表达的PBK/TOPK mRNA。通过对高增殖活性的恶性肿瘤患者的临床标本检测也可观察到这种PBK/TOPKmRNA表达增强现象^[3]。Nandi *et al*报道12例AML中有9例检测到PBK/TOPK蛋白的表达,3例ALL和1例浆细胞淋巴瘤均有强阳性表达。而用TPA诱导HL60向单核、巨噬细胞分化后, PBK/TOPK蛋白表达在24 h内明显降低。PBK/TOPK可使COS细胞转染子的p38MAP激酶磷酸化,但不能使ERK或JNK磷酸化,在血液系恶性肿瘤中PBK/TOPK表达和磷酸化c-Myc的表达具有明显的关联性,因此PBK/TOPK参与调控恶性肿瘤细胞增殖。在HL-60分化后期, PBK/TOPK缺失的情况下, Cyclin D1和磷酸化p38仍能维持稳定水平, p38磷酸化与HL-60细胞中PBK/TOPK信号通路相关。结果表明PBK/TOPK蛋白在血液系恶性肿瘤表达,并与白血病细胞的分化相关, PBK/TOPK表达升高可诱导细胞转化和生长,表达下降可阻止恶性肿瘤细胞的生长。且PBK/TOPKmRNA表达与细胞周期激

活的细胞比例有关^[4]。在有丝分裂期, Cdc2/CyclinB可激活PDZ结合激酶,通过Cdc2/CyclinB识别的蛋白磷酸化位点而与有丝分裂纺锤体形成相关,同时PBK在胞质分裂中发挥一定作用。应用阿霉素阻遏白血病细胞生长之后, PBK/TOPK的表达明显下降,表明PBK/TOPK表达可能调控白血病细胞的生长或存活。PBK/TOPK主要通过E2F、CREB/ATF与PBK/TOPK启动子中的特异性位点结合而发挥对细胞周期的特异性调控^[5]。在正常组织中, Gaudet *et al*在成人睾丸、胎盘、心肌和胰腺组织中检测到了PBK/TOPK的mRNA,其中胎盘含量最丰富;并在骨骼肌、肾脏、肝脏和肺中检测到PBK/TOPK的低水平表达^[1]。通过分析81例乳腺癌的全基因组谱研究发现PBK/TOPK是一种细胞癌/睾丸抗原。运用siRNA抑制PBK/TOPK的表达可显著抑制细胞生长,因PBK/TOPK在乳腺癌中过度表达,敲除内源性PBK/TOPK可抑制乳腺癌细胞生长,导致胞质分裂异常,最终肿瘤细胞发生凋亡。研究表明在乳腺癌细胞的有丝分裂早期,组蛋白H3(Ser10)的细胞周期依赖性磷酸化与PBK/TOPK的表达水平和定位相关, PBK/TOPK-组蛋白H3信号通路可促进有丝分裂进程,使乳腺癌细胞的增殖活力增强^[6]。Fujibuchi *et al*证明PBK/TOPK表达定位在睾丸组织的精母细胞,在精子细胞和精原细胞中不表达,即在整个精子发生过程中,增殖活跃的细胞表达PBK/TOPK^[7]。Dougherty *et al*发现神经多能祖细胞在增殖时也表达PBK/TOPK,特别是在PCNA阳性的增殖细胞中高表达;而GFAP阳性的静止期神经干细胞和NeuN阳性的成熟神经细胞中不表达^[8]。

PBK/TOPK在高度增殖的恶性细胞和有特定增殖空间的正常组织细胞中表达上调, PBK/TOPK通过C-末端与hD1g癌基因结合与细胞增殖密切相关,但作用机制不清,且PBK/TOPK定位在人体正常组织和肿瘤组织的哪些细胞尚待研究。

在有丝分裂期PBK/TOPK的表达和磷酸化增强,他直接和cdk1/cyclinB1复合物结合上调, PBK/TOPK-Thr9被cdk1/cyclinB1复合物磷酸化。通过观察纺锤体形态,特别是中纺锤体,发现PCR1只与PBK/TOPK-T9E结合,运用SiRNA技术研究显示Thr9磷酸化PBK/TOPK才能与PCR1结合。运用紫杉醇处理细胞后,发现细胞停滞于G₂期, cdk1/cyclinB1表达增强, cdk1/cyclinB1使PBK/TOPK在Thr9磷酸化后与PCR1结合。

PBK/TOPK-Thr9磷酸化后呈酸性, PBK/TOPK在253-275位点开放, PRC1与PBK/TOPK的结合加强. cdk1/cyclinB1使PRC1磷酸化是在纺锤体中有丝分裂连接的第一步, 过度表达PRC1可抑制有丝分裂进程. 在PRC1转染子中, 可使有丝分裂细胞数目降低和分离前期细胞数目比例升高. 实验显示, 在体内PBK/TOPK可使PRC1的cdk1/cyclinB1依赖性磷酸化增强, 而在体外PBK/TOPK并不能使PRC1磷酸化, 但其增强的机制不明. 尽管PBK/TOPK通过假信号肽存在于细胞核或细胞质中, 但在整个细胞周期中PBK/TOPK始终与cdk1结合. 因此PBK/TOPK在体内主要与cdk1结合形成复合物. PBK/TOPK形成激酶-作用底物复合物, 他包括cdk1/cyclinB1、微管和PRC1, 该复合物迫使PRC1磷酸化, PBK/TOPK作为一种KIND域激酶在cdk1/cyclinB1和酶作用底物PRC1形成激酶-作用底物复合物中起重要作用, 该复合物反而促进cdk1/cyclinB1的催化作用. PBK/TOPK可促进PRC1的cdk1/cyclinB1依赖的磷酸化作用, 如在有丝分裂期间, PRC1不能被cdk1/cyclinB1复合物适时的磷酸化, 有丝分裂则可能不稳定而延迟进行, 特别是从分裂前期至分裂后期将延长. PBK/TOPK在细胞内的表达水平则反映了有丝分裂的精确度, 提高增殖活性, 维持有丝分裂的稳定性^[9]. 另有研究PBK/TOPK在细胞周期表达特点发现, PBK/TOPK蛋白在G₂至M期表达升高, 同时Cyclin B1表达也上调. 在细胞周期中PBK/TOPK蛋白表达依赖于分裂后期促进复合物. 在细胞周期阻断停止后8 h PBK/TOPK的磷酸化增强且达高峰, 但是PBK/TOPK上调缓和, 则与PBK/TOPK蛋白表达水平相当. 这说明PBK/TOPK磷酸化可能不受上游调节激酶诱导的关键氨基酸磷酸化的调控. PBK/TOPK-Thr9可被cdk1磷酸化, 在G₂至M期, PBK/TOPK和Cyclin B1的表达被共同上调, 这两种蛋白紧密相关. PBK/TOPK可直接与cdk1/cyclin B1结合, 但是在有丝分裂间期PBK/TOPK存在于细胞质和细胞核. cdk1/cyclinB1使Thr9磷酸化, PBK/TOPK则与cdk1/cyclinB1、微管结合紧密. 在G₂期开始时cdk1/cyclinB1的表达增强, 在有丝分裂期表达达高峰, 通过Thr9磷酸化, cdk1/cyclinB1表达上调对于PBK/TOPK定位于纺锤丝非常重要. 在没有PBK/TOPK的情况下, 通过干扰APC与Cyclin B1的结合, Cyclin B1的降解从有丝分裂中期提前至有丝分裂后期. 因此PBK/TOPK可延长有丝分裂期Cyclin B1的表

达时间, 可促进G₁至G₂期进展, 抑制PBK/TOPK可使细胞停滞在S和G₂期之间. 当PBK/TOPK在细胞中的表达抑制时, 中纺锤体变薄和模糊, 表明PBK/TOPK对于中纺锤体形成和胞质分裂非常重要^[10]. 细胞周期特异性转录因子E2F和细胞周期AMP反应元件结合蛋白/激活转录因子均是PBK/TOPK在非白血性白血病细胞生长停滞期的关键调控因子. 砷作用于肿瘤细胞可使Cyclin B1表达上调和激活cdk1/cyclinB1复合物, 砷诱导PBK/TOPK的磷酸化, 而PBK/TOPK可直接使组蛋白H2AX磷酸化, H2AX磷酸化在DNA修复中可促进染色体结构构型的改变以及协助染色体与修复因子的结合. 如果抑制PBK/TOPK的表达, 则砷诱导的细胞凋亡增强^[11]. 实验发现当异常表达PBK/TOPK的纤维肉瘤细胞受到阿霉素诱导DNA损伤过程中, PBK/TOPK和p53形成复合物导致p53不稳定和使G₂/M检测点减弱, 并可导致阿霉素诱导的多倍体细胞瞬时消失而成非整倍体细胞, 表现出细胞恶性转化潜能^[12].

PBK/TOPK/CDK1/cyclinB的结合参与细胞有丝分裂中纺锤体的形成, PBK/TOPK在细胞周期G₂/M进展中起到重要的作用, 细胞周期调控异常最终导致肿瘤的发生.

3 PBK/TOPK通过p38MAPK激活促进肿瘤细胞生长而调控细胞DNA损伤修复

癌变通常是正常细胞分化异常、增殖过度、凋亡受阻的结果^[13]. 研究发现, 细胞内信号转导通路与肿瘤发生发展密切, 其中MAPK信号通路在这些过程中起重要作用. MAPK家族包含4个成员: ERK(extracellular signal-regulated)、JNK (Jun N-terminal kinase)、p38MAPK和大丝裂原活化蛋白激酶(big MAP kinase 1, BMK1)/ERK5, 是许多生长信号转导途径的会聚点. MAPK的激活是通过细胞内一系列磷酸化级联反应而实现的. 不同的胞外刺激信号活化不同的信号转导通路, 通过依赖或非依赖Ras机制激活MAPK, 形成级联反应MAPKKK-MAPKK-MAPK. ERK1/2通常由生长因子通过Ras-Raf-MEK通路的磷酸化而激活, 也可由佛波酯通过PKC-Raf-MEK通路而被激活^[14]. JNK/SAPK、p38和BMK1/ERK5可由细胞内外各种刺激如紫外线、氧化应激、炎症因子而激活^[14-15]. MAPK活化后进入细胞核内, 调控一系列转录因子的表达, 如Elk-1、Sap-1、c-fos、c-Myc、ATF2、NF-κB、HSF-1等^[16-17], 从而调控细胞的增殖、分化、凋亡, 并在血管发生、肿瘤

■相关报道

研究显示PBK/TOPK可促进大肠癌的细胞转化, 大肠癌组织中PBK/TOPK高表达, 而在正常组织中表达很低.

■应用要点

PBK/TOPK在高度增殖的恶性细胞和有特定增殖空间的正常细胞中表达被上调。PBK/TOPK/CDK1/cyclinB的结合参与细胞有丝分裂中纺锤体的形成,并在细胞周期G₂/M进展中起重要作用,细胞周期调控异常最终导致肿瘤发生。

细胞黏附、侵袭转移过程中具有重要作用。

在体外PBK/TOPK的功能与MAPKK相似,能与p38MAPKK有选择的相互作用和使其磷酸化。PBK/TOPK的表达与细胞增殖相关,但是PBK/TOPK沉默并不能抑制细胞周期进程,在生长因子或DNA损伤作用细胞后,PBK/TOPK的表达降低而使p38的激活受损,细胞活力降低。研究显示PBK/TOPK作为一种生长因子调控激酶,在多种肿瘤细胞中表达增强,可诱导肿瘤细胞周期进程,敲除PBK/TOPK对于正常细胞周期进程却不产生影响。PBK/TOPK是p38生长因子激活的介导子,是DNA损伤传感机制的一部分,而H2AX的磷酸化必需PBK/TOPK。PBK/TOPK通过激发肿瘤细胞的有效修复机制,促进肿瘤细胞的生长,参与DNA损伤修复反应机制的激活。

PBK/TOPK在转化细胞中表达持续增强,而IGF-I通过激活PI3K和ERK信号而诱导PBK的表达。E2F和cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)可调控PBK/TOPK转录。IGF-I通过PI3K和ERK通路激活CREB,诱导E2F的表达,E2F和CREB作为转录因子对IGF-I诱导的PBK/TOPK表达产生反应。在神经干细胞和睾丸中PBK/TOPK高表达,说明PBK/TOPK对于具有增殖活性的正常细胞增殖具有重要作用,但是抑制PBK表达对于短期生长因子激活的细胞增殖并不产生影响。P38是调控细胞的迁移和侵袭,PBK/TOPK敲除可使长期细胞生长受到抑制。shPBK细胞对DNA损伤的敏感性降低同时有损 γ -H2AX的形成, γ -H2AX可以修复DNA损伤位点的DNA损伤反应蛋白(DNA damage response, DDR),H2AX的Ser139磷酸化需要MDC1结合,这种结合可促进DDR蛋白的集聚^[18]。实验发现磷酸化的H2AX表达降低,而导致DNA损伤增强,使DDR蛋白未能得到修补,其结果是细胞的长期修复生长和存活受到损伤。DDR蛋白变异可促进肿瘤的发展,如大肠癌的MUTYH变异^[19-20]。有效的DNA修复机制有利于细胞的存活,同时也可能是肿瘤细胞对治疗产生抵抗的原因。抑制DNA修复通路可促进DNA损伤药物的作用效果。PBK/TOPK的表达受到IGF-I和EGF的调控,参与DNA损伤修复信号通路,PBK/TOPK联合DNA损伤药物而启动IGF-IR或EGFR,可能是一种抗肿瘤治疗的新靶点^[21]。

4 PBK/TOPK具有强烈的促大肠癌细胞恶性转化潜能,但信号通路尚不明确

在正常细胞中MAPK在受到生长因子刺激后激

活,导致细胞增殖、分化和其他细胞变化。在MAPK信号通路中存在多种副反馈环,可抑制MAPK通路的过度激活,而维持细胞生长的内环境的稳定^[22]。在大肠癌细胞中MAPK过度激活则导致细胞生长被扰乱。由于Ras和Raf变异,二者在癌细胞中被激活,除了MAPK信号通路外尚有多种信号与Ras和Raf相关,如PI-3K、Raf/GEF/Raf)、I- κ B、Src。ERKs通过SOS磷酸化对Ras激活具有副反馈调节,通过MEK磷酸化对MEK激活具有副反馈调节,而Ras或Raf变异导致MAPK过度激活是否导致细胞转化尚不清楚^[23]。在MAPK通路中MEK1和MEK2具有独特的性质。MEK1和MEK2能整合其他丝裂信号通路如ERK通路。如果MAPK通路异常可导致细胞转化,则在肿瘤细胞中必然存在MEK或ERK的致癌模式。研究发现在转化的NIH3T3细胞中存在MEK1的激活,以及MEK1分别在S217或S221变异或二者同时变异。这有助于了解MAPK信号在细胞转化过程中的重要性^[24]。但是在正常细胞中MEK1无激活,因此对于MEKs和ERKs间的是否存在负反馈通路尚需要进一步研究。

研究显示PBK/TOPK可促进大肠癌细胞的转化,大肠癌组织中PBK/TOPK高表达,而在正常组织中表达很低。PBK/TOPK过度表达可导致JB6C141细胞转化,阻断HCT116大肠癌细胞中的PBK/TOPK表达可使细胞的致癌作用降低。PBK/TOPK可使ERK2磷酸化,反之亦然。这种正反馈是PBK/TOPK诱导细胞转化的原因。阻断PBK/TOPK可使下游底物磷酸化下调,如c-MYC, c-FOS, CREB, ELK1。结果显示PBK/TOPK是MEK的致癌基因。由于PBK/TOPK主要在大肠癌细胞中激活而在正常细胞中不激活,因此PBK/TOPK可能是大肠癌药物治疗的新靶点。MEK转导Ras或Raf,ERKs负反馈于Ras或Raf,而下调MAPK信号,维持正常细胞生长。PBK/TOPK在癌细胞中过度表达,Raf可独立调控PBK/TOPK。B-Raf或C-Raf激活并不能使PBK/TOPK磷酸化。PBK/TOPK和ERK2之间的正反馈增强两种蛋白的激酶活性,从而调控细胞转化。癌细胞中Ras/Raf/MEK/ERK信号通路被激活,由于MEK或PBK/TOPK可诱导ERK2活性增强,ERKs到MEK之间的强负反馈可能是Ras/Raf/MEK/ERK信号通路激活的原因^[25]。Ras或Raf变异可增强MEK激活,因此MEK的激活不仅决定于上游激酶的过度激活也可通过抑制ERK下游底物而激活。

5 结论

PBK/TOPK在恶性肿瘤细胞转化中的作用尚待进一步研究, 第一, hDlg、cdk1/cyclinB、ERK2和p38四种激酶能使PBK/TOPK磷酸化. 但是在肿瘤细胞中PBK/TOPK的上游信号激酶尚未被确定; 第二, PBK/TOPK在癌细胞中过度表达的原因不清; 第三, PBK/TOPK的结构如何对于认识PBK/TOPK的功能和开发新的PBK/TOPK抑制因子具有关键作用; 第四, 各种大肠癌细胞系、癌组织、癌旁组织和正常组织样本中PBK/TOPK的表达情况也需进一步广泛研究, 目的在于PBK/TOPK过度表达是否能够成为肿瘤形成的重要标志物.

6 参考文献

- Gaudet S, Branton D, Lue RA. Characterization of PDZ-binding kinase, a mitotic kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 5167-5172
- Abe Y, Matsumoto S, Kito K, Ueda N. Cloning and expression of a novel MAPKK-like protein kinase, lymphokine-activated killer T-cell-originated protein kinase, specifically expressed in the testis and activated lymphoid cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 21525-21531
- Simons-Evelyn M, Bailey-Dell K, Toretsky JA, Ross DD, Fenton R, Kalvakolanu D, Rapoport AP. PBK/TOPK is a novel mitotic kinase which is upregulated in Burkitt's lymphoma and other highly proliferative malignant cells. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 825-829
- Nandi A, Tidwell M, Karp J, Rapoport AP. Protein expression of PDZ-binding kinase is up-regulated in hematologic malignancies and strongly down-regulated during terminal differentiation of HL-60 leukemic cells. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 240-245
- Nandi AK, Rapoport AP. Expression of PDZ-binding kinase (PBK) is regulated by cell cycle-specific transcription factors E2F and CREB/ATF. *Leuk Res* 2006; 30: 437-447
- Park JH, Lin ML, Nishidate T, Nakamura Y, Katagiri T. PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase, a putative cancer/testis antigen with an oncogenic activity in breast cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 9186-9195
- Fujibuchi T, Abe Y, Takeuchi T, Ueda N, Shigemoto K, Yamamoto H, Kito K. Expression and phosphorylation of TOPK during spermatogenesis. *Dev Growth Differ* 2005; 47: 637-644
- Dougherty JD, Garcia AD, Nakano I, Livingstone M, Norris B, Polakiewicz R, Wexler EM, Sofroniew MV, Kornblum HI, Geschwind DH. PBK/TOPK, a proliferating neural progenitor-specific mitogen-activated protein kinase kinase. *J Neurosci* 2005; 25: 10773-10785
- Abe Y, Takeuchi T, Kagawa-Miki L, Ueda N, Shigemoto K, Yasukawa M, Kito K. A mitotic kinase TOPK enhances Cdk1/cyclin B1-dependent phosphorylation of PRC1 and promotes cytokinesis. *J Mol Biol* 2007; 370: 231-245
- Matsumoto S, Abe Y, Fujibuchi T, Takeuchi T, Kito K, Ueda N, Shigemoto K, Gyo K. Characterization of a MAPKK-like protein kinase TOPK. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 997-1004
- Zykova TA, Zhu F, Lu C, Higgins L, Tatsumi Y, Abe Y, Bode AM, Dong Z. Lymphokine-activated killer T-cell-originated protein kinase phosphorylation of histone H2AX prevents arsenite-induced apoptosis in RPMI7951 melanoma cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6884-6893
- Nandi AK, Ford T, Fleksher D, Neuman B, Rapoport AP. Attenuation of DNA damage checkpoint by PBK, a novel mitotic kinase, involves protein-protein interaction with tumor suppressor p53. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 181-188
- Köbel M, Pohl G, Schmitt WD, Hauptmann S, Wang TL, Shih IeM. Activation of mitogen-activated protein kinase is required for migration and invasion of placental site trophoblastic tumor. *Am J Pathol* 2005; 167: 879-885
- Reddy KB, Nabha SM, Atanaskova N. Role of MAP kinase in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 395-403
- Raviv Z, Kalie E, Seger R. MEK5 and ERK5 are localized in the nuclei of resting as well as stimulated cells, while MEKK2 translocates from the cytosol to the nucleus upon stimulation. *J Cell Sci* 2004; 117: 1773-1784
- Dong C, Davis RJ, Flavell RA. Signaling by the JNK group of MAP kinases. c-jun N-terminal Kinase. *J Clin Immunol* 2001; 21: 253-257
- Obata T, Brown GE, Yaffe MB. MAP kinase pathways activated by stress: the p38 MAPK pathway. *Crit Care Med* 2000; 28: N67-N77
- Stiff T, O'Driscoll M, Rief N, Iwabuchi K, Lobrich M, Jeggo PA. ATM and DNA-PK function redundantly to phosphorylate H2AX after exposure to ionizing radiation. *Cancer Res* 2004; 64: 2390-2396
- Risinger MA, Groden J. Crosslinks and crosstalk: human cancer syndromes and DNA repair defects. *Cancer Cell* 2004; 6: 539-545
- Stucki M, Clapperton JA, Mohammad D, Yaffe MB, Smerdon SJ, Jackson SP. MDC1 directly binds phosphorylated histone H2AX to regulate cellular responses to DNA double-strand breaks. *Cell* 2005; 123: 1213-1226
- Ayllón V, O'Connor R. PBK/TOPK promotes tumour cell proliferation through p38 MAPK activity and regulation of the DNA damage response. *Oncogene* 2007; 26: 3451-3461
- Chapman S, Asthagiri AR. Resistance to signal activation governs design features of the MAP kinase signaling module. *Biotechnol Bioeng* 2004; 85: 311-322
- Eblen ST, Slack-Davis JK, Tarcsafalvi A, Parsons JT, Weber MJ, Catling AD. Mitogen-activated protein kinase feedback phosphorylation regulates MEK1 complex formation and activation during cellular adhesion. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 2308-2317
- Sauro HM, Kholodenko BN. Quantitative analysis of signaling networks. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 86: 5-43
- Zhu F, Zykova TA, Kang BS, Wang Z, Ebeling MC, Abe Y, Ma WY, Bode AM, Dong Z. Bidirectional signals transduced by TOPK-ERK interaction increase tumorigenesis of HCT116 colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 2007; 133: 219-231

■同行评价

本文选题较新, 内容全面, 文献引用合理, 具有较好的可读性.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕