

DOKTORAND: Tianzhou Zhang
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Biovitenskap
FAGOMRÅDE: Molekylær genetikk
VEILEDERE: Michael Leitges
DISPUTASDATO: 3. Mai 2016

AVHANDLINGENS TITTEL: *Analysis of isoform specific functions of PKD1 and PKD3*

I denne avhandlingen har vi studert to PKD (PKD1, PKD2 og PKD3) isoformer- PKD1 og PKD3. Selv om PKD1 og PKD3 er homologe og det har tidligere vært rapportert felles involvering i noen signal reaksjonsveier, har vi kunnet vise at PKD1 har distinkt anti-apoptotisk funksjon, mens PKD3 er involvert i mitosen og cytokinetisk regulasjon.

Protein kinase D (PKD) er en gruppe protein kinase som er involvert i mitokondrie mediert apoptose, celle syklus og cytokinese, cytoskeleton remodelering og celle motilitet, trans Golgi nettverk relatert vesikulær fisjon og transport, og type II HDAC kjerne eksport. PKD var oppdaget ved enden av forrige århundre, og dens basiske funksjon er fosforylering av serin/threonin og aktivering eller inhibering av dets substrater. Novel PKCs (nPKC) er klassiske aktivatorer for PKD via fosforisering på «aktiverings loopen». PKD er dermed involvert i PKC deltagende reaksjonsveier.

PKD1 er vist å være involvert i oppregulering av reaktiv oksidative arts (ROS) induert anti-apoptotisk protein ekspresjon. Denne avhandlingen viser for første gang at PKD1 også har anti-apoptotisk funksjon ved ROS induert; mitokondria avhengig apoptose initiering via påvirkning av Bax avhengig mitokondriel apoptose induert kanal (MAC) formatering til en PKC delta avhengig måte.

Vi viser også at PKC epsilon promoterer avsnøring-steget i cytokinesen gjennom aktivering av PKD3. I tillegg identifiserer vi et potensielt PKD3 substrat – ARHGAP11a (MPGAP), som er ansvarlig for hydrolyse regulering av RhoAGTP til RhoAGDP og videre promoterer fullføring av cytokinesen. Ved siden av denne funksjonen regulerer PKD3 spindel apparat monterings i mitotisk metafase. Udødeliggjort mus embryonisk fibroblast celler som mangler PKD3 har lav formerings rate grunnet spindel monterings kontrollpunkt blokkering, som leder til en høy populasjon av tetraploide celler. Vi avslører dermed for første gang at PKD3 har positiv effekt på mitosen og cytokinesen.