

SUPPLEMENTARY INFORMATION

PI3K/AKT/MTOR Pathway

Tulin Ersahin,^a Nurcan Tuncbag^a and Rengul Cein-Atalay^{*a}

^a Graduate School of Informatics, ODTU, 06800 Ankara, Turkey.

^{*}Cancer Systems Biology Laboratory, Graduate School of Informatics, ODTU 06800, Ankara, TURKEY.

Phone: +90-312-210-7887, Fax: +90-312-210-3745

The comprehensive PI3K/AKT/mTOR pathway described in this report consists of 254 components and 478 links between them (for interactive visualization and edit, see the Cytoscape session file in the Supplementary Material). The interaction data were curated and compiled from 498 peer reviewed literature¹⁻⁴⁹⁸.

References

- 1 C. L. Neal, J. Xu, P. Li, S. Mori, J. Yang, N. N. Neal, X. Zhou, S. L. Wyszomierski and D. Yu, *Oncogene*, 2012, **31**, 897–906.
- 2 A. C. Gingras, B. Raught, S. P. Gygi, A. Niedzwiecka, M. Miron, S. K. Burley, R. D. Polakiewicz, A. Wyslouch-Cieszyńska, R. Aebersold and N. Sonenberg, *Genes Dev.*, 2001, **15**, 2852–64.
- 3 X. M. Ma and J. Blenis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2009, **10**, 307–18.
- 4 D. W. Powell, M. J. Rane, Q. Chen, S. Singh and K. R. McLeish, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 21639–42.
- 5 Y. Hu, J. Yao, Z. Liu, X. Liu, H. Fu and K. Ye, *EMBO J.*, 2005, **24**, 3543–54.
- 6 A. H. Kim, G. Khursigara, X. Sun, T. F. Franke and M. V Chao, *Mol. Cell. Biol.*, 2001, **21**, 893–901.
- 7 S. R. Datta, H. Dudek, X. Tao, S. Masters, H. Fu, Y. Gotoh and M. E. Greenberg, *Cell*, 1997, **91**, 231–41.
- 8 P. Y. Yeh, S.-H. Kuo, K.-H. Yeh, S.-E. Chuang, C.-H. Hsu, W. C. Chang, H.-I. Lin, M. Gao and A.-L. Cheng, *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**, 167–75.
- 9 R. C. Wang, Y. Wei, Z. An, Z. Zou, G. Xiao, G. Bhagat, M. White, J. Reichelt and B. Levine, *Science*, 2012, **338**, 956–9.
- 10 D. Fang, D. Hawke, Y. Zheng, Y. Xia, J. Meisenhelder, H. Nika, G. B. Mills, R. Kobayashi, T. Hunter and Z. Lu, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 11221–9.
- 11 X.-J. Qi, G. M. Wildey and P. H. Howe, *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**, 813–23.

- 12 A. C. Nelson, T. R. Lyons, C. D. Young, K. C. Hansen, S. M. Anderson and J. T. Holt, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, **319**, 129–42.
- 13 S. Altiok, D. Batt, N. Altiok, A. Papautsky, J. Downward, T. M. Roberts and H. Avraham, *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 32274–8.
- 14 M. H. Cardone, N. Roy, H. R. Stennicke, G. S. Salvesen, T. F. Franke, E. Stanbridge, S. Frisch and J. C. Reed, *Science*, 1998, **282**, 1318–21.
- 15 S. Maddika, S. R. Ande, E. Wiechec, L. L. Hansen, S. Wesselborg and M. Los, *J. Cell Sci.*, 2008, **121**, 979–88.
- 16 F. W. King, J. Skeen, N. Hay and E. Shtivelman, *Cell Cycle*, 2004, **3**, 634–7.
- 17 L. X. T. Nguyen and B. S. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013, **110**, 20681–6.
- 18 K. Du and M. Montminy, *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 32377–9.
- 19 P.-O. Estève, Y. Chang, M. Samaranayake, A. K. Upadhyay, J. R. Horton, G. R. Feehery, X. Cheng and S. Pradhan, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2011, **18**, 42–8.
- 20 D. Fulton, J. P. Gratton, T. J. McCabe, J. Fontana, Y. Fujio, K. Walsh, T. F. Franke, A. Papapetropoulos and W. C. Sessa, *Nature*, 1999, **399**, 597–601.
- 21 S. Dimmeler, I. Fleming, B. Fisslthaler, C. Hermann, R. Busse and A. M. Zeiher, *Nature*, 1999, **399**, 601–5.
- 22 B. J. Michell, J. E. Griffiths, K. I. Mitchelhill, I. Rodriguez-Crespo, T. Tiganis, S. Bozinovski, P. R. de Montellano, B. E. Kemp and R. B. Pearson, *Curr. Biol.*, 1999, **9**, 845–8.
- 23 T.-L. Cha, B. P. Zhou, W. Xia, Y. Wu, C.-C. Yang, C.-T. Chen, B. Ping, A. P. Otte and M.-C. Hung, *Science*, 2005, **310**, 306–10.
- 24 C. Wolfrum, D. Besser, E. Luca and M. Stoffel, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2003, **100**, 11624–9.
- 25 G. J. Kops, N. D. de Ruiter, A. M. De Vries-Smits, D. R. Powell, J. L. Bos and B. M. Burgering, *Nature*, 1999, **398**, 630–4.
- 26 H. Matsuzaki, A. Ichino, T. Hayashi, T. Yamamoto and U. Kikkawa, *J. Biochem.*, 2005, **138**, 485–91.
- 27 R. H. Medema, G. J. Kops, J. L. Bos and B. M. Burgering, *Nature*, 2000, **404**, 782–7.
- 28 A. Brunet, A. Bonni, M. J. Zigmond, M. Z. Lin, P. Juo, L. S. Hu, M. J. Anderson, K. C. Arden, J. Blenis and M. E. Greenberg, *Cell*, 1999, **96**, 857–68.
- 29 G. Rena, S. Guo, S. C. Cichy, T. G. Unterman and P. Cohen, *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 17179–83.

- 30 H. Huang, K. M. Regan, F. Wang, D. Wang, D. I. Smith, J. M. A. van Deursen and D. J. Tindall, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2005, **102**, 1649–54.
- 31 A. Enomoto, H. Murakami, N. Asai, N. Morone, T. Watanabe, K. Kawai, Y. Murakumo, J. Usukura, K. Kaibuchi and M. Takahashi, *Dev. Cell*, 2005, **9**, 389–402.
- 32 D. A. Cross, D. R. Alessi, P. Cohen, M. Andjelkovich and B. A. Hemmings, *Nature*, 1995, **378**, 785–9.
- 33 C. Sutherland, I. A. Leighton and P. Cohen, *Biochem. J.*, 1993, **296** (Pt 1, 15–9.
- 34 R. L. Carpenter, I. Paw, M. W. Dewhirst and H.-W. Lo, *Oncogene*, 2014.
- 35 M. J. Rane, Y. Pan, S. Singh, D. W. Powell, R. Wu, T. Cummins, Q. Chen, K. R. McLeish and J. B. Klein, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 27828–35.
- 36 Z. Yuan, R. I. Feldman, M. Sun, N. E. Olashaw, D. Coppola, G. E. Sussman, S. A. Shelley, S. V Nicosia and J. Q. Cheng, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 29973–82.
- 37 O. N. Ozes, L. D. Mayo, J. A. Gustin, S. R. Pfeffer, L. M. Pfeffer and D. B. Donner, *Nature*, 1999, **401**, 82–5.
- 38 C. M. Cahill and J. T. Rogers, *J. Biol. Chem.*, 2008, **283**, 25900–12.
- 39 D. Bai, L. Ueno and P. K. Vogt, *Int. J. Cancer*, 2009, **125**, 2863–70.
- 40 E. Ingley and B. A. Hemmings, *FEBS Lett.*, 2000, **478**, 253–9.
- 41 J. L. Yecies, H. H. Zhang, S. Menon, S. Liu, D. Yecies, A. I. Lipovsky, C. Gorgun, D. J. Kwiatkowski, G. S. Hotamisligil, C.-H. Lee and B. D. Manning, *Cell Metab.*, 2011, **14**, 21–32.
- 42 M. Luo, P. Langlais, Z. Yi, N. Lefort, E. A. De Filippis, H. Hwang, C. Y. Christ-Roberts and L. J. Mandarino, *Endocrinology*, 2007, **148**, 4895–905.
- 43 D. Milne, P. Kampanis, S. Nicol, S. Dias, D. G. Campbell, F. Fuller-Pace and D. Meek, *FEBS Lett.*, 2004, **577**, 270–6.
- 44 Y. Ogawara, S. Kishishita, T. Obata, Y. Isazawa, T. Suzuki, K. Tanaka, N. Masuyama and Y. Gotoh, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 21843–50.
- 45 Z. Yuan, D. Kim, S. Shu, J. Wu, J. Guo, L. Xiao, S. Kaneko, D. Coppola and J. Q. Cheng, *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, 3815–24.
- 46 D. Kim, S. Shu, M. D. Coppola, S. Kaneko, Z.-Q. Yuan and J. Q. Cheng, *PLoS One*, 2010, **5**, e9616.
- 47 D. Romano, D. Matallanas, G. Weitsman, C. Preisinger, T. Ng and W. Kolch, *Cancer Res.*, 2010, **70**, 1195–203.
- 48 I.-H. Lee, A. Dinudom, A. Sanchez-Perez, S. Kumar and D. I. Cook, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 29866–73.

- 49 M. E. Meima, B. A. Webb, H. E. Witkowska and D. L. Barber, *J. Biol. Chem.*, 2009, **284**, 26666–75.
- 50 A. K. Snabaitis, F. Cuello and M. Avkiran, *Circ. Res.*, 2008, **103**, 881–90.
- 51 L. Rössig, A. S. Jadidi, C. Urbich, C. Badorff, A. M. Zeiher and S. Dimmeler, *Mol. Cell. Biol.*, 2001, **21**, 5644–57.
- 52 B. P. Zhou, Y. Liao, W. Xia, B. Spohn, M. H. Lee and M. C. Hung, *Nat. Cell Biol.*, 2001, **3**, 245–52.
- 53 Y. Li, D. Dowbenko and L. A. Lasky, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 11352–61.
- 54 I. Shin, F. M. Yakes, F. Rojo, N.-Y. Shin, A. V Bakin, J. Baselga and C. L. Arteaga, *Nat. Med.*, 2002, **8**, 1145–52.
- 55 J. Liang, J. Zubovitz, T. Petrocelli, R. Kotchetkov, M. K. Connor, K. Han, J.-H. Lee, S. Ciarallo, C. Catzavelos, R. Beniston, E. Franssen and J. M. Slingerland, *Nat. Med.*, 2002, **8**, 1153–60.
- 56 N. Fujita, S. Sato, K. Katayama and T. Tsuruo, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 28706–13.
- 57 W.-C. Huang and C.-C. Chen, *Mol. Cell. Biol.*, 2005, **25**, 6592–602.
- 58 G.-L. Zhou, Y. Zhuo, C. C. King, B. H. Fryer, G. M. Bokoch and J. Field, *Mol. Cell. Biol.*, 2003, **23**, 8058–69.
- 59 A. Palamarchuk, A. Efanov, V. Maximov, R. I. Aqeilan, C. M. Croce and Y. Pekarsky, *Cancer Res.*, 2005, **65**, 11282–6.
- 60 L. Novellademunt, I. Tato, A. Navarro-Sabate, M. Ruiz-Meana, A. Méndez-Lucas, J. C. Perales, D. Garcia-Dorado, F. Ventura, R. Bartrons and J. L. Rosa, *J. Biol. Chem.*, 2013, **288**, 10640–51.
- 61 M. Pozuelo Rubio, M. Peggie, B. H. C. Wong, N. Morrice and C. MacKintosh, *EMBO J.*, 2003, **22**, 3514–23.
- 62 X. Li, B. Monks, Q. Ge and M. J. Birnbaum, *Nature*, 2007, **447**, 1012–6.
- 63 K. S. Kovacina, G. Y. Park, S. S. Bae, A. W. Guzzetta, E. Schaefer, M. J. Birnbaum and R. A. Roth, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 10189–94.
- 64 E. Vander Haar, S.-I. Lee, S. Bandhakavi, T. J. Griffin and D.-H. Kim, *Nat. Cell Biol.*, 2007, **9**, 316–23.
- 65 Y. Sancak, C. C. Thoreen, T. R. Peterson, R. A. Lindquist, S. A. Kang, E. Spooner, S. A. Carr and D. M. Sabatini, *Mol. Cell*, 2007, **25**, 903–15.
- 66 S. Zimmermann and K. Moelling, *Science*, 1999, **286**, 1741–4.
- 67 K. Moelling, K. Schad, M. Bosse, S. Zimmermann and M. Schweneker, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 31099–106.

- 68 K. L. Guan, C. Figueroa, T. R. Brtva, T. Zhu, J. Taylor, T. D. Barber and A. B. Vojtek, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 27354–9.
- 69 S.-K. Hong, J. H. Jeong, A. M. Chan and J.-I. Park, *Exp. Cell Res.*, 2013, **319**, 1732–43.
- 70 H. Srinivas, D. Xia, N. L. Moore, I. P. Uray, H. Kim, L. Ma, N. L. Weigel, P. H. Brown and J. M. Kurie, *Biochem. J.*, 2006, **395**, 653–62.
- 71 D. Gao, H. Inuzuka, A. Tseng, R. Y. Chin, A. Toker and W. Wei, *Nat. Cell Biol.*, 2009, **11**, 397–408.
- 72 H.-K. Lin, G. Wang, Z. Chen, J. Teruya-Feldstein, Y. Liu, C.-H. Chan, W.-L. Yang, H. Erdjument-Bromage, K. I. Nakayama, S. Nimer, P. Tempst and P. P. Pandolfi, *Nat. Cell Biol.*, 2009, **11**, 420–32.
- 73 R. Dentin, Y. Liu, S.-H. Koo, S. Hedrick, T. Vargas, J. Heredia, J. Yates and M. Montminy, *Nature*, 2007, **449**, 366–9.
- 74 A. R. Conery, Y. Cao, E. A. Thompson, C. M. Townsend, T. C. Ko and K. Luo, *Nat. Cell Biol.*, 2004, **6**, 366–72.
- 75 I. Remy, A. Montmarquette and S. W. Michnick, *Nat. Cell Biol.*, 2004, **6**, 358–65.
- 76 A. Palamarchuk, A. Efanov, V. Maximov, R. I. Aqeilan, C. M. Croce and Y. Pekarsky, *Cancer Res.*, 2005, **65**, 4515–9.
- 77 S. S. Kang, T. Kwon, D. Y. Kwon and S. I. Do, *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 13085–90.
- 78 J. Chung, P. Khadka and I. K. Chung, *J. Cell Sci.*, 2012, **125**, 2684–97.
- 79 K. Inoki, Y. Li, T. Zhu, J. Wu and K.-L. Guan, *Nat. Cell Biol.*, 2002, **4**, 648–57.
- 80 C. J. Potter, L. G. Pedraza and T. Xu, *Nat. Cell Biol.*, 2002, **4**, 658–65.
- 81 R. Mulloy, S. Salinas, A. Philips and R. A. Hipkind, *Oncogene*, 2003, **22**, 5387–98.
- 82 A. Vichalkovski, E. Gresko, D. Hess, D. F. Restuccia and B. A. Hemmings, *Oncogene*, 2010, **29**, 3554–65.
- 83 L. Zhang, F. Zhou, Y. Drabsch, R. Gao, B. E. Snar-Jagalska, C. Mickanin, H. Huang, K.-A. Sheppard, J. A. Porter, C. X. Lu and P. ten Dijke, *Nat. Cell Biol.*, 2012, **14**, 717–26.
- 84 Q.-S. Zhu, K. Rosenblatt, K.-L. Huang, G. Lahat, R. Brobey, S. Bolshakov, T. Nguyen, Z. Ding, R. Belousov, K. Bill, X. Luo, A. Lazar, A. Dicker, G. B. Mills, M.-C. Hung and D. Lev, *Oncogene*, 2011, **30**, 457–70.
- 85 K. Katayama, N. Fujita and T. Tsuruo, *Mol. Cell. Biol.*, 2005, **25**, 5725–37.
- 86 A. C. Vitari, M. Deak, B. J. Collins, N. Morrice, A. R. Prescott, A. Phelan, S. Humphreys and D. R. Alessi, *Biochem. J.*, 2004, **378**, 257–68.

- 87 Z. Y. Jiang, Q. L. Zhou, J. Holik, S. Patel, J. Leszyk, K. Coleman, M. Chouinard and M. P. Czech, *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 21622–8.
- 88 H. C. Dan, M. Sun, S. Kaneko, R. I. Feldman, S. V Nicosia, H.-G. Wang, B. K. Tsang and J. Q. Cheng, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 5405–12.
- 89 S. Basu, N. F. Totty, M. S. Irwin, M. Sudol and J. Downward, *Mol. Cell*, 2003, **11**, 11–23.
- 90 E. L. Greer, P. R. Oskoui, M. R. Banko, J. M. Maniar, M. P. Gygi, S. P. Gygi and A. Brunet, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 30107–19.
- 91 D. M. Gwinn, D. B. Shackelford, D. F. Egan, M. M. Mihaylova, A. Mery, D. S. Vasquez, B. E. Turk and R. J. Shaw, *Mol. Cell*, 2008, **30**, 214–26.
- 92 A. I. Nieminen, V. M. Eskelinen, H. M. Haikala, T. A. Tervonen, Y. Yan, J. I. Partanen and J. Klefström, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013, **110**, E1839–48.
- 93 Y. Li, S. Xu, M. M. Mihaylova, B. Zheng, X. Hou, B. Jiang, O. Park, Z. Luo, E. Lefai, J. Y.-J. Shyy, B. Gao, M. Wierzbicki, T. J. Verbeuren, R. J. Shaw, R. A. Cohen and M. Zang, *Cell Metab.*, 2011, **13**, 376–88.
- 94 S. Hoppe, H. Bierhoff, I. Cado, A. Weber, M. Tiebe, I. Grummt and R. Voit, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2009, **106**, 17781–6.
- 95 K. Inoki, T. Zhu and K.-L. Guan, *Cell*, 2003, **115**, 577–90.
- 96 J. Kim, M. Kundu, B. Viollet and K.-L. Guan, *Nat. Cell Biol.*, 2011, **13**, 132–41.
- 97 B. H. Choi, M. Pagano, C. Huang and W. Dai, *J. Biol. Chem.*, 2014, **289**, 17951–9.
- 98 T. Bashir, N. V. Dorrello, V. Amador, D. Guardavaccaro and M. Pagano, *Nature*, 2004, **428**, 190–3.
- 99 W. Wei, N. G. Ayad, Y. Wan, G.-J. Zhang, M. W. Kirschner and W. G. Kaelin, *Nature*, 2004, **428**, 194–8.
- 100 B. Xu, A. H. O'Donnell, S.-T. Kim and M. B. Kastan, *Cancer Res.*, 2002, **62**, 4588–91.
- 101 M. Gatei, S. P. Scott, I. Filippovitch, N. Soronika, M. F. Lavin, B. Weber and K. K. Khanna, *Cancer Res.*, 2000, **60**, 3299–304.
- 102 J. Y. Ahn, J. K. Schwarz, H. Piwnica-Worms and C. E. Canman, *Cancer Res.*, 2000, **60**, 5934–6.
- 103 R. Khosravi, R. Maya, T. Gottlieb, M. Oren, Y. Shiloh and D. Shkedy, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1999, **96**, 14973–7.
- 104 M. McKerlie, S. Lin and X.-D. Zhu, *Nucleic Acids Res.*, 2012, **40**, 3975–89.
- 105 D. Cortez, S. Guntuku, J. Qin and S. J. Elledge, *Science*, 2001, **294**, 1713–6.

- 106 H. L. Ball and D. Cortez, *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 31390–6.
- 107 Q. Liu, S. Guntuku, X. S. Cui, S. Matsuoka, D. Cortez, K. Tamai, G. Luo, S. Carattini-Rivera, F. DeMayo, A. Bradley, L. A. Donehower and S. J. Elledge, *Genes Dev.*, 2000, **14**, 1448–59.
- 108 H. Zhao and H. Piwnica-Worms, *Mol. Cell. Biol.*, 2001, **21**, 4129–39.
- 109 M. Venere, A. Snyder, O. Zgheib and T. D. Halazonetis, *Cancer Res.*, 2007, **67**, 6100–5.
- 110 M. Kishida, S. Koyama, S. Kishida, K. Matsubara, S. Nakashima, K. Higano, R. Takada, S. Takada and A. Kikuchi, *Oncogene*, 1999, **18**, 979–85.
- 111 E. Yang, J. Zha, J. Jockel, L. H. Boise, C. B. Thompson and S. J. Korsmeyer, *Cell*, 1995, **80**, 285–91.
- 112 J. Zha, H. Harada, K. Osipov, J. Jockel, G. Waksman and S. J. Korsmeyer, *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, 24101–4.
- 113 A. Kelekar, B. S. Chang, J. E. Harlan, S. W. Fesik and C. B. Thompson, *Mol. Cell. Biol.*, 1997, **17**, 7040–6.
- 114 Z. N. Oltvai, C. L. Millman and S. J. Korsmeyer, *Cell*, 1993, **74**, 609–19.
- 115 X. M. Yin, Z. N. Oltvai and S. J. Korsmeyer, *Nature*, 1994, **369**, 321–3.
- 116 L. O'Connor, A. Strasser, L. A. O'Reilly, G. Hausmann, J. M. Adams, S. Cory and D. C. Huang, *EMBO J.*, 1998, **17**, 384–95.
- 117 R. C. Russell, Y. Tian, H. Yuan, H. W. Park, Y.-Y. Chang, J. Kim, H. Kim, T. P. Neufeld, A. Dillin and K.-L. Guan, *Nat. Cell Biol.*, 2013, **15**, 741–50.
- 118 O. Tetsu and F. McCormick, *Nature*, 1999, **398**, 422–6.
- 119 T. Ouchi, A. N. Monteiro, A. August, S. A. Aaronson and H. Hanafusa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, **95**, 2302–6.
- 120 H. Zhang, K. Somasundaram, Y. Peng, H. Tian, D. Bi, B. L. Weber and W. S. El-Deiry, *Oncogene*, 1998, **16**, 1713–21.
- 121 J. J. Chen, D. Silver, S. Cantor, D. M. Livingston and R. Scully, *Cancer Res.*, 1999, **59**, 1752s–1756s.
- 122 R. Scully, J. Chen, A. Plug, Y. Xiao, D. Weaver, J. Feunteun, T. Ashley and D. M. Livingston, *Cell*, 1997, **88**, 265–75.
- 123 C. R. Beals, C. M. Sheridan, C. W. Turck, P. Gardner and G. R. Crabtree, *Science*, 1997, **275**, 1930–4.
- 124 G. R. Crabtree, *Cell*, 1999, **96**, 611–4.
- 125 S. Yano, H. Tokumitsu and T. R. Soderling, *Nature*, 1998, **396**, 584–7.

- 126 I. Verbrugge, R. W. Johnstone and M. J. Smyth, *Cell*, 2010, **143**, 1192, 1192.e1–2.
- 127 J. R. Arron, M. Vologodskaia, B. R. Wong, M. Naramura, N. Kim, H. Gu and Y. Choi, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 30011–7.
- 128 H. Ye, J. R. Arron, B. Lamothe, M. Cirilli, T. Kobayashi, N. K. Shevde, D. Segal, O. K. Dzivenu, M. Vologodskaia, M. Yim, K. Du, S. Singh, J. W. Pike, B. G. Darnay, Y. Choi and H. Wu, *Nature*, 2002, **418**, 443–7.
- 129 B. S. Hostager, *Immunol. Res.*, 2007, **39**, 105–14.
- 130 J. W. Harbour, R. X. Luo, A. Dei Santi, A. A. Postigo and D. C. Dean, *Cell*, 1999, **98**, 859–69.
- 131 P. Liu, M. Begley, W. Michowski, H. Inuzuka, M. Ginzberg, D. Gao, P. Tsou, W. Gan, A. Papa, B. M. Kim, L. Wan, A. Singh, B. Zhai, M. Yuan, Z. Wang, S. P. Gygi, T. H. Lee, K.-P. Lu, A. Toker, P. P. Pandolfi, J. M. Asara, M. W. Kirschner, P. Sicinski, L. Cantley and W. Wei, *Nature*, 2014, **508**, 541–5.
- 132 S. Il Kim, C. S. Park, M. S. Lee, M. S. Kwon, E. Jho and W. K. Song, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, **317**, 478–83.
- 133 S. Ren and B. J. Rollins, *Cell*, 2004, **117**, 239–51.
- 134 T. Kawauchi, K. Chihama, Y. Nabeshima and M. Hoshino, *Nat. Cell Biol.*, 2006, **8**, 17–26.
- 135 Y. Sanchez, C. Wong, R. S. Thoma, R. Richman, Z. Wu, H. Piwnica-Worms and S. J. Elledge, *Science*, 1997, **277**, 1497–501.
- 136 S. Y. Shieh, J. Ahn, K. Tamai, Y. Taya and C. Prives, *Genes Dev.*, 2000, **14**, 289–300.
- 137 A. Hirao, Y. Y. Kong, S. Matsuoka, A. Wakeham, J. Ruland, H. Yoshida, D. Liu, S. J. Elledge and T. W. Mak, *Science*, 2000, **287**, 1824–7.
- 138 K. K. Khanna, K. E. Keating, S. Kozlov, S. Scott, M. Gatei, K. Hobson, Y. Taya, B. Gabrielli, D. Chan, S. P. Lees-Miller and M. F. Lavin, *Nat. Genet.*, 1998, **20**, 398–400.
- 139 C. E. Canman, D. S. Lim, K. A. Cimprich, Y. Taya, K. Tamai, K. Sakaguchi, E. Appella, M. B. Kastan and J. D. Siliciano, *Science*, 1998, **281**, 1677–9.
- 140 S. Banin, L. Moyal, S. Shieh, Y. Taya, C. W. Anderson, L. Chessa, N. I. Smorodinsky, C. Prives, Y. Reiss, Y. Shiloh and Y. Ziv, *Science*, 1998, **281**, 1674–7.
- 141 D. G. Bosc, K. C. Graham, R. B. Saulnier, C. Zhang, D. Prober, R. D. Gietz and D. W. Litchfield, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 14295–306.
- 142 J. Torres and R. Pulido, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 993–8.
- 143 A. M. Al-Khouri, Y. Ma, S. H. Togo, S. Williams and T. Mustelin, *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 35195–202.

- 144 E. Tokuda, N. Fujita, T. Oh-hara, S. Sato, A. Kurata, R. Katayama, T. Itoh, T. Takenawa, K. Miyazono and T. Tsuruo, *Cancer Res.*, 2007, **67**, 9666–76.
- 145 B. A. Witthuhn, F. W. Quelle, O. Silvennoinen, T. Yi, B. Tang, O. Miura and J. N. Ihle, *Cell*, 1993, **74**, 227–36.
- 146 J. N. Ihle and I. M. Kerr, *Trends Genet.*, 1995, **11**, 69–74.
- 147 W. J. Leonard, *Int. J. Hematol.*, 2001, **73**, 271–7.
- 148 T. R. Peterson, M. Laplante, C. C. Thoreen, Y. Sancak, S. A. Kang, W. M. Kuehl, N. S. Gray and D. M. Sabatini, *Cell*, 2009, **137**, 873–86.
- 149 J. Feng, J. Park, P. Cron, D. Hess and B. A. Hemmings, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 41189–96.
- 150 L. Bozulic, B. Surucu, D. Hynx and B. A. Hemmings, *Mol. Cell*, 2008, **30**, 203–13.
- 151 S. P. Lees-Miller, K. Sakaguchi, S. J. Ullrich, E. Appella and C. W. Anderson, *Mol. Cell. Biol.*, 1992, **12**, 5041–9.
- 152 S. Y. Shieh, M. Ikeda, Y. Taya and C. Prives, *Cell*, 1997, **91**, 325–34.
- 153 K. Inoki, H. Ouyang, T. Zhu, C. Lindvall, Y. Wang, X. Zhang, Q. Yang, C. Bennett, Y. Harada, K. Stankunas, C.-Y. Wang, X. He, O. A. MacDougald, M. You, B. O. Williams and K.-L. Guan, *Cell*, 2006, **126**, 955–68.
- 154 X. Wang, W. Li, M. Williams, N. Terada, D. R. Alessi and C. G. Proud, *EMBO J.*, 2001, **20**, 4370–9.
- 155 T. Virolle, E. D. Adamson, V. Baron, D. Birle, D. Mercola, T. Mustelin and I. de Belle, *Nat. Cell Biol.*, 2001, **3**, 1124–8.
- 156 K. H. Nielsen, M. A. Behrens, Y. He, C. L. P. Oliveira, L. S. Jensen, S. V Hoffmann, J. S. Pedersen and G. R. Andersen, *Nucleic Acids Res.*, 2011, **39**, 2678–89.
- 157 K.-H. Lim, B. B. Ancrile, D. F. Kashatus and C. M. Counter, *Nature*, 2008, **452**, 646–9.
- 158 M. Macrae, R. M. Neve, P. Rodriguez-Viciana, C. Haqq, J. Yeh, C. Chen, J. W. Gray and F. McCormick, *Cancer Cell*, 2005, **8**, 111–8.
- 159 C. W. Menges and D. J. McCance, *Oncogene*, 2008, **27**, 2934–40.
- 160 M. P. Scheid, K. M. Schubert and V. Duronio, *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 31108–13.
- 161 F. Luciano, A. Jacquell, P. Colosetti, M. Herrant, S. Cagnol, G. Pages and P. Auberger, *Oncogene*, 2003, **22**, 6785–93.
- 162 Q. Ding, W. Xia, J.-C. Liu, J.-Y. Yang, D.-F. Lee, J. Xia, G. Bartholomeusz, Y. Li, Y. Pan, Z. Li, R. C. Bargou, J. Qin, C.-C. Lai, F.-J. Tsai, C.-H. Tsai and M.-C. Hung, *Mol. Cell*, 2005, **19**, 159–70.

- 163 C. M. Porter, M. A. Havens and N. A. Clipstone, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 3543–51.
- 164 P. P. Roux, B. A. Ballif, R. Anjum, S. P. Gygi and J. Blenis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 13489–94.
- 165 W. Yang, Y. Zheng, Y. Xia, H. Ji, X. Chen, F. Guo, C. A. Lyssiotis, K. Aldape, L. C. Cantley and Z. Lu, *Nat. Cell Biol.*, 2012, **14**, 1295–304.
- 166 C. Settembre, C. Di Malta, V. A. Polito, M. Garcia Arencibia, F. Vetrini, S. Erdin, S. U. Erdin, T. Huynh, D. Medina, P. Colella, M. Sardiello, D. C. Rubinsztein and A. Ballabio, *Science*, 2011, **332**, 1429–33.
- 167 L. Ma, Z. Chen, H. Erdjument-Bromage, P. Tempst and P. P. Pandolfi, *Cell*, 2005, **121**, 179–93.
- 168 E. Viré, C. Brenner, R. Deplus, L. Blanchon, M. Fraga, C. Didelot, L. Morey, A. Van Eynde, D. Bernard, J.-M. Vanderwinden, M. Bollen, M. Esteller, L. Di Croce, Y. de Launoit and F. Fuks, *Nature*, 2006, **439**, 871–4.
- 169 H. Hsu, H. B. Shu, M. G. Pan and D. V. Goeddel, *Cell*, 1996, **84**, 299–308.
- 170 H. C. Chen and J. L. Guan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1994, **91**, 10148–52.
- 171 H. C. Chen, P. A. Appeddu, H. Isoda and J. L. Guan, *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 26329–34.
- 172 X. Yang, R. Khosravi-Far, H. Y. Chang and D. Baltimore, *Cell*, 1997, **89**, 1067–76.
- 173 S. Ramaswamy, N. Nakamura, I. Sansal, L. Bergeron and W. R. Sellers, *Cancer Cell*, 2002, **2**, 81–91.
- 174 K. Katayama, A. Nakamura, Y. Sugimoto, T. Tsuruo and N. Fujita, *Oncogene*, 2008, **27**, 1677–86.
- 175 J. Seoane, H.-V. Le, L. Shen, S. A. Anderson and J. Massagué, *Cell*, 2004, **117**, 211–23.
- 176 K. Sekine, Y.-R. Chen, N. Kojima, K. Ogata, A. Fukamizu and A. Miyajima, *EMBO J.*, 2007, **26**, 3607–15.
- 177 X. Deng, W. Zhang, I. O'Sullivan, J. B. Williams, Q. Dong, E. A. Park, R. Raghoebar, T. G. Unterman and M. B. Elam, *J. Biol. Chem.*, 2012, **287**, 20132–43.
- 178 V. Modur, R. Nagarajan, B. M. Evers and J. Milbrandt, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 47928–37.
- 179 S. Yalcin, X. Zhang, J. P. Luciano, S. K. Mungamuri, D. Marinkovic, C. Vercherat, A. Sarkar, M. Grisotto, R. Taneja and S. Ghaffari, *J. Biol. Chem.*, 2008, **283**, 25692–705.
- 180 H. Tran, A. Brunet, J. M. Grenier, S. R. Datta, A. J. Fornace, P. S. DiStefano, L. W. Chiang and M. E. Greenberg, *Science*, 2002, **296**, 530–4.

- 181 G. J. P. L. Kops, T. B. Dansen, P. E. Polderman, I. Saarloos, K. W. A. Wirtz, P. J. Coffey, T.-T. Huang, J. L. Bos, R. H. Medema and B. M. T. Burgering, *Nature*, 2002, **419**, 316–21.
- 182 S. Khatri, H. Yepiskoposyan, C. A. Gallo, P. Tandon and D. R. Plas, *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, 15960–5.
- 183 C. Urbich, A. Knau, S. Fichtlscherer, D. H. Walter, T. Brühl, M. Potente, W. K. Hofmann, S. de Vos, A. M. Zeiher and S. Dimmeler, *FASEB J.*, 2005, **19**, 974–6.
- 184 Q. Zhan, M. J. Antinore, X. W. Wang, F. Carrier, M. L. Smith, C. C. Harris and A. J. Fornace, *Oncogene*, 1999, **18**, 2892–900.
- 185 S. Jin, T. Tong, W. Fan, F. Fan, M. J. Antinore, X. Zhu, L. Mazzacurati, X. Li, K. L. Petrik, B. Rajasekaran, M. Wu and Q. Zhan, *Oncogene*, 2002, **21**, 8696–704.
- 186 M. L. Smith, I. T. Chen, Q. Zhan, I. Bae, C. Y. Chen, T. M. Gilmer, M. B. Kastan, P. M. O'Connor and A. J. Fornace, *Science*, 1994, **266**, 1376–80.
- 187 H. A. Dbouk, O. Vadas, A. Shymanets, J. E. Burke, R. S. Salamon, B. D. Khalil, M. O. Barrett, G. L. Waldo, C. Surve, C. Hsueh, O. Perisic, C. Harteneck, P. R. Shepherd, T. K. Harden, A. V Smrcka, R. Taussig, A. R. Bresnick, B. Nürnberg, R. L. Williams and J. M. Backer, *Sci. Signal.*, 2012, **5**, ra89.
- 188 S. Jia, Z. Liu, S. Zhang, P. Liu, L. Zhang, S. H. Lee, J. Zhang, S. Signoretti, M. Loda, T. M. Roberts and J. J. Zhao, *Nature*, 2008, **454**, 776–9.
- 189 J. Guillermet-Guibert, K. Bjorklof, A. Salpekar, C. Gonella, F. Ramadani, A. Bilancio, S. Meek, A. J. H. Smith, K. Okkenhaug and B. Vanhaesebroeck, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2008, **105**, 8292–7.
- 190 C. Murga, S. Fukuhara and J. S. Gutkind, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 12069–73.
- 191 R. Fritsch, I. de Krijger, K. Fritsch, R. George, B. Reason, M. S. Kumar, M. Diefenbacher, G. Stamp and J. Downward, *Cell*, 2013, **153**, 1050–63.
- 192 P. P. Hsu, S. A. Kang, J. Rameseder, Y. Zhang, K. A. Ottina, D. Lim, T. R. Peterson, Y. Choi, N. S. Gray, M. B. Yaffe, J. A. Marto and D. M. Sabatini, *Science*, 2011, **332**, 1317–22.
- 193 K. R. Wick, E. D. Werner, P. Langlais, F. J. Ramos, L. Q. Dong, S. E. Shoelson and F. Liu, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 8460–7.
- 194 P. Langlais, L. Q. Dong, F. J. Ramos, D. Hu, Y. Li, M. J. Quon and F. Liu, *Mol. Endocrinol.*, 2004, **18**, 350–8.
- 195 S. Ikeda, S. Kishida, H. Yamamoto, H. Murai, S. Koyama and A. Kikuchi, *EMBO J.*, 1998, **17**, 1371–84.
- 196 M. J. Hart, R. de los Santos, I. N. Albert, B. Rubinfeld and P. Polakis, *Curr. Biol.*, 1998, **8**, 573–81.

- 197 L. Zhang, Y. Wang, F. Xiao, S. Wang, G. Xing, Y. Li, X. Yin, K. Lu, R. Wei, J. Fan, Y. Chen, T. Li, P. Xie, L. Yuan, L. Song, L. Ma, L. Ding, F. He and L. Zhang, *Cell Res.*, 2014, **24**, 742–61.
- 198 J. A. Diehl, M. Cheng, M. F. Roussel and C. J. Sherr, *Genes Dev.*, 1998, **12**, 3499–511.
- 199 G. I. Welsh, C. M. Miller, A. J. Loughlin, N. T. Price and C. G. Proud, *FEBS Lett.*, 1998, **421**, 125–30.
- 200 M. A. Gregory, Y. Qi and S. R. Hann, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 51606–12.
- 201 M. Yoeli-Lerner, Y. R. Chin, C. K. Hansen and A. Toker, *Mol. Cancer Res.*, 2009, **7**, 425–32.
- 202 F. Demarchi, R. Verardo, B. Varnum, C. Brancolini and C. Schneider, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 31738–44.
- 203 J. Y. Lee, S. J. Yu, Y. G. Park, J. Kim and J. Sohn, *Mol. Cell. Biol.*, 2007, **27**, 3187–98.
- 204 R. E. Bachelder, S.-O. Yoon, C. Franci, A. G. de Herreros and A. M. Mercurio, *J. Cell Biol.*, 2005, **168**, 29–33.
- 205 B. P. Zhou, J. Deng, W. Xia, J. Xu, Y. M. Li, M. Gunduz and M.-C. Hung, *Nat. Cell Biol.*, 2004, **6**, 931–40.
- 206 M.-P. Simon, R. Tournaire and J. Pouyssegur, *J. Cell. Physiol.*, 2008, **217**, 809–18.
- 207 H. Liao, M. C. Hyman, D. A. Lawrence and D. J. Pinsky, *FASEB J.*, 2007, **21**, 935–49.
- 208 W. Luo, H. Hu, R. Chang, J. Zhong, M. Knabel, R. O’Meally, R. N. Cole, A. Pandey and G. L. Semenza, *Cell*, 2011, **145**, 732–44.
- 209 M.-H. Yang and K.-J. Wu, *Cell Cycle*, 2008, **7**, 2090–6.
- 210 M.-H. Yang, M.-Z. Wu, S.-H. Chiou, P.-M. Chen, S.-Y. Chang, C.-J. Liu, S.-C. Teng and K.-J. Wu, *Nat. Cell Biol.*, 2008, **10**, 295–305.
- 211 D. Shweiki, A. Itin, D. Soffer and E. Keshet, *Nature*, 1992, **359**, 843–5.
- 212 B. H. Jiang, F. Agani, A. Passaniti and G. L. Semenza, *Cancer Res.*, 1997, **57**, 5328–35.
- 213 Z. Chen, M. C. Gropler, M. S. Mitra and B. N. Finck, *PLoS One*, 2012, **7**, e51320.
- 214 R. Wu, H. Kausar, P. Johnson, D. E. Montoya-Durango, M. Merchant and M. J. Rane, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 21598–608.
- 215 S. Sato, N. Fujita and T. Tsuruo, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, **97**, 10832–7.
- 216 Z. J. Chen, *Nat. Cell Biol.*, 2005, **7**, 758–65.

- 217 M. C. Puckett, E. H. Goldman, L. M. Cockrell, B. Huang, A. L. Kasinski, Y. Du, C.-Y. Wang, A. Lin, H. Ichijo, F. Khuri and H. Fu, *Mol. Cell. Biol.*, 2013, **33**, 2252–9.
- 218 M. C.-T. Hu, D.-F. Lee, W. Xia, L. S. Golfman, F. Ou-Yang, J.-Y. Yang, Y. Zou, S. Bao, N. Hanada, H. Saso, R. Kobayashi and M.-C. Hung, *Cell*, 2004, **117**, 225–37.
- 219 J. A. DiDonato, M. Hayakawa, D. M. Rothwarf, E. Zandi and M. Karin, *Nature*, 1997, **388**, 548–54.
- 220 F. Mercurio, H. Zhu, B. W. Murray, A. Shevchenko, B. L. Bennett, J. Li, D. B. Young, M. Barbosa, M. Mann, A. Manning and A. Rao, *Science*, 1997, **278**, 860–6.
- 221 E. Zandi, D. M. Rothwarf, M. Delhase, M. Hayakawa and M. Karin, *Cell*, 1997, **91**, 243–52.
- 222 Y. Xu, E. Lai, J. Liu, J. Lin, C. Yang, C. Jia, Y. Li, X. Bai and M. Li, *Cell. Signal.*, 2013, **25**, 2239–45.
- 223 D.-F. Lee, H.-P. Kuo, C.-T. Chen, J.-M. Hsu, C.-K. Chou, Y. Wei, H.-L. Sun, L.-Y. Li, B. Ping, W.-C. Huang, X. He, J.-Y. Hung, C.-C. Lai, Q. Ding, J.-L. Su, J.-Y. Yang, A. A. Sahin, G. N. Hortobagyi, F.-J. Tsai, C.-H. Tsai and M.-C. Hung, *Cell*, 2007, **130**, 440–55.
- 224 S. Persad, S. Attwell, V. Gray, N. Mawji, J. T. Deng, D. Leung, J. Yan, J. Sanghera, M. P. Walsh and S. Dedhar, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 27462–9.
- 225 S. N. Nikolopoulos and C. E. Turner, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 23499–505.
- 226 A. Chakraborty, M. A. Koldobskiy, N. T. Bello, M. Maxwell, J. J. Potter, K. R. Juluri, D. Maag, S. Kim, A. S. Huang, M. J. Dailey, M. Saleh, A. M. Snowman, T. H. Moran, E. Mezey and S. H. Snyder, *Cell*, 2010, **143**, 897–910.
- 227 W. Wei, M. Li, J. Wang, F. Nie and L. Li, *Mol. Cell. Biol.*, 2012, **32**, 3903–12.
- 228 M. Rossi, V. De Laurenzi, E. Munarriz, D. R. Green, Y.-C. Liu, K. H. Vousden, G. Cesareni and G. Melino, *EMBO J.*, 2005, **24**, 836–48.
- 229 S. Gupta, D. Campbell, B. Dérijard and R. J. Davis, *Science*, 1995, **267**, 389–93.
- 230 M.-H. Lee, P. Koria, J. Qu and S. T. Andreadis, *FASEB J.*, 2009, **23**, 3874–83.
- 231 C. Weiss, S. Schneider, E. F. Wagner, X. Zhang, E. Seto and D. Bohmann, *EMBO J.*, 2003, **22**, 3686–95.
- 232 M. A. G. Essers, S. Weijzen, A. M. M. de Vries-Smits, I. Saarloos, N. D. de Ruiter, J. L. Bos and B. M. T. Burgering, *EMBO J.*, 2004, **23**, 4802–12.
- 233 C. W. Chow, M. Rincón, J. Cavanagh, M. Dickens and R. J. Davis, *Science*, 1997, **278**, 1638–41.
- 234 C. Mayer, H. Bierhoff and I. Grummt, *Genes Dev.*, 2005, **19**, 933–41.

- 235 V. Tomlinson, K. Gudmundsdottir, P. Luong, K.-Y. Leung, A. Knebel and S. Basu, *Cell Death Dis.*, 2010, **1**, e29.
- 236 T. Oka, V. Mazack and M. Sudol, *J. Biol. Chem.*, 2008, **283**, 27534–46.
- 237 B. N. Finck, M. C. Gropler, Z. Chen, T. C. Leone, M. A. Croce, T. E. Harris, J. C. Lawrence and D. P. Kelly, *Cell Metab.*, 2006, **4**, 199–210.
- 238 R. J. Shaw, M. Kosmatka, N. Bardeesy, R. L. Hurley, L. A. Witters, R. A. DePinho and L. C. Cantley, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 3329–35.
- 239 A. Vannini, R. Ringel, A. G. Kusser, O. Berninghausen, G. A. Kassavetis and P. Cramer, *Cell*, 2010, **143**, 59–70.
- 240 M. Yoeli-Lerner, G. K. Yiu, I. Rabinovitz, P. Erhardt, S. Jauliac and A. Toker, *Mol. Cell*, 2005, **20**, 539–50.
- 241 J. D. Oliner, J. A. Pietenpol, S. Thiagalingam, J. Gyuris, K. W. Kinzler and B. Vogelstein, *Nature*, 1993, **362**, 857–60.
- 242 D. S. Haines, J. E. Landers, L. J. Engle and D. L. George, *Mol. Cell. Biol.*, 1994, **14**, 1171–8.
- 243 C. M. Crews, A. Alessandrini and R. L. Erikson, *Science*, 1992, **258**, 478–80.
- 244 J. Yang, Y. Lin, Z. Guo, J. Cheng, J. Huang, L. Deng, W. Liao, Z. Chen, Z. Liu and B. Su, *Nat. Immunol.*, 2001, **2**, 620–4.
- 245 C.-J. Chang, C.-H. Chao, W. Xia, J.-Y. Yang, Y. Xiong, C.-W. Li, W.-H. Yu, S. K. Rehman, J. L. Hsu, H.-H. Lee, M. Liu, C.-T. Chen, D. Yu and M.-C. Hung, *Nat. Cell Biol.*, 2011, **13**, 317–23.
- 246 M. Korpál, E. S. Lee, G. Hu and Y. Kang, *J. Biol. Chem.*, 2008, **283**, 14910–4.
- 247 T. Kim, A. Veronese, F. Pichiorri, T. J. Lee, Y.-J. Jeon, S. Volinia, P. Pineau, A. Marchio, J. Palatini, S.-S. Suh, H. Alder, C.-G. Liu, A. Dejean and C. M. Croce, *J. Exp. Med.*, 2011, **208**, 875–83.
- 248 P. A. Gregory, A. G. Bert, E. L. Paterson, S. C. Barry, A. Tsykin, G. Farshid, M. A. Vadas, Y. Khew-Goodall and G. J. Goodall, *Nat. Cell Biol.*, 2008, **10**, 593–601.
- 249 L. Ma, J. Young, H. Prabhala, E. Pan, P. Mestdagh, D. Muth, J. Teruya-Feldstein, F. Reinhardt, T. T. Onder, S. Valastyan, F. Westermann, F. Speleman, J. Vandesompele and R. A. Weinberg, *Nat. Cell Biol.*, 2010, **12**, 247–56.
- 250 P. Staller, K. Peukert, A. Kiermaier, J. Seoane, J. Lukas, H. Karsunky, T. Möröy, J. Bartek, J. Massagué, F. Hänel and M. Eilers, *Nat. Cell Biol.*, 2001, **3**, 392–9.
- 251 J.-H. Lee and T. T. Paull, *Science*, 2004, **304**, 93–6.
- 252 J.-H. Lee and T. T. Paull, *Science*, 2005, **308**, 551–4.

- 253 M. K. Lehtinen, Z. Yuan, P. R. Boag, Y. Yang, J. Villén, E. B. E. Becker, S. DiBacco, N. de la Iglesia, S. Gygi, T. K. Blackwell and A. Bonni, *Cell*, 2006, **125**, 987–1001.
- 254 D. Matallanas, D. Romano, K. Yee, K. Meissl, L. Kucerovala, D. Piazzolla, M. Baccarini, J. K. Vass, W. Kolch and E. O’neill, *Mol. Cell*, 2007, **27**, 962–75.
- 255 A. C. Gingras, S. P. Gygi, B. Raught, R. D. Polakiewicz, R. T. Abraham, M. F. Hoekstra, R. Aebersold and N. Sonenberg, *Genes Dev.*, 1999, **13**, 1422–37.
- 256 C. C. Hudson, M. Liu, G. G. Chiang, D. M. Otterness, D. C. Loomis, F. Kaper, A. J. Giaccia and R. T. Abraham, *Mol. Cell. Biol.*, 2002, **22**, 7004–14.
- 257 S. C. Land and A. R. Tee, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 20534–43.
- 258 T. A. Huffman, I. Mothe-Satney and J. C. Lawrence, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, **99**, 1047–52.
- 259 T. R. Peterson, S. S. Sengupta, T. E. Harris, A. E. Carmack, S. A. Kang, E. Balderas, D. A. Guertin, K. L. Madden, A. E. Carpenter, B. N. Finck and D. M. Sabatini, *Cell*, 2011, **146**, 408–20.
- 260 T. Kantidakis, B. A. Ramsbottom, J. L. Birch, S. N. Dowding and R. J. White, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010, **107**, 11823–8.
- 261 Y. Wei, C. K. Tsang and X. F. S. Zheng, *EMBO J.*, 2009, **28**, 2220–30.
- 262 A. A. Michels, A. M. Robitaille, D. Buczynski-Ruchonnet, W. Hodroj, J. H. Reina, M. N. Hall and N. Hernandez, *Mol. Cell. Biol.*, 2010, **30**, 3749–57.
- 263 A. Duran, R. Amanchy, J. F. Linares, J. Joshi, S. Abu-Baker, A. Porollo, M. Hansen, J. Moscat and M. T. Diaz-Meco, *Mol. Cell*, 2011, **44**, 134–46.
- 264 M. K. Holz, B. A. Ballif, S. P. Gygi and J. Blenis, *Cell*, 2005, **123**, 569–80.
- 265 Q. Sun, X. Chen, J. Ma, H. Peng, F. Wang, X. Zha, Y. Wang, Y. Jing, H. Yang, R. Chen, L. Chang, Y. Zhang, J. Goto, H. Onda, T. Chen, M.-R. Wang, Y. Lu, H. You, D. Kwiatkowski and H. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011, **108**, 4129–34.
- 266 R. T. Peterson, B. N. Desai, J. S. Hardwick and S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1999, **96**, 4438–42.
- 267 P. Gulhati, K. A. Bowen, J. Liu, P. D. Stevens, P. G. Rychahou, M. Chen, E. Y. Lee, H. L. Weiss, K. L. O’Connor, T. Gao and B. M. Evers, *Cancer Res.*, 2011, **71**, 3246–56.
- 268 E. Jacinto, R. Loewith, A. Schmidt, S. Lin, M. A. Ruegg, A. Hall and M. N. Hall, *Nat. Cell Biol.*, 2004, **6**, 1122–8.
- 269 T. Porstmann, C. R. Santos, B. Griffiths, M. Cully, M. Wu, S. Leever, J. R. Griffiths, Y.-L. Chung and A. Schulze, *Cell Metab.*, 2008, **8**, 224–36.
- 270 K. Yokogami, S. Wakisaka, J. Avruch and S. A. Reeves, *Curr. Biol.*, 2000, **10**, 47–50.

- 271 S. Peña-Llopis, S. Vega-Rubin-de-Celis, J. C. Schwartz, N. C. Wolff, T. A. T. Tran, L. Zou, X.-J. Xie, D. R. Corey and J. Brugarolas, *EMBO J.*, 2011, **30**, 3242–58.
- 272 C. Mayer, J. Zhao, X. Yuan and I. Grummt, *Genes Dev.*, 2004, **18**, 423–34.
- 273 E. Y. Chan, *Sci. Signal.*, 2009, **2**, pe51.
- 274 C. H. Jung, C. B. Jun, S.-H. Ro, Y.-M. Kim, N. M. Otto, J. Cao, M. Kundu and D.-H. Kim, *Mol. Biol. Cell*, 2009, **20**, 1992–2003.
- 275 I. G. Ganley, D. H. Lam, J. Wang, X. Ding, S. Chen and X. Jiang, *J. Biol. Chem.*, 2009, **284**, 12297–305.
- 276 N. Hosokawa, T. Hara, T. Kaizuka, C. Kishi, A. Takamura, Y. Miura, S. Iemura, T. Natsume, K. Takehana, N. Yamada, J.-L. Guan, N. Oshiro and N. Mizushima, *Mol. Biol. Cell*, 2009, **20**, 1981–91.
- 277 J. T. Cunningham, J. T. Rodgers, D. H. Arlow, F. Vazquez, V. K. Mootha and P. Puigserver, *Nature*, 2007, **450**, 736–40.
- 278 D. D. Sarbassov, D. A. Guertin, S. M. Ali and D. M. Sabatini, *Science*, 2005, **307**, 1098–101.
- 279 S. Sengupta, A. Lorente-Rodríguez, S. Earnest, S. Stippec, X. Guo, D. C. Trudgian, H. Mirzaei and M. H. Cobb, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013, **110**, 18826–31.
- 280 X. Li and T. Gao, *EMBO Rep.*, 2014, **15**, 191–8.
- 281 J. M. García-Martínez and D. R. Alessi, *Biochem. J.*, 2008, **416**, 375–85.
- 282 H. Hermeking, C. Rago, M. Schuhmacher, Q. Li, J. F. Barrett, A. J. Obaya, B. C. O’Connell, M. K. Mateyak, W. Tam, F. Kohlhuber, C. V Dang, J. M. Sedivy, D. Eick, B. Vogelstein and K. W. Kinzler, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, **97**, 2229–34.
- 283 C. Bouchard, K. Thieke, A. Maier, R. Saffrich, J. Hanley-Hyde, W. Ansorge, S. Reed, P. Sicinski, J. Bartek and M. Eilers, *EMBO J.*, 1999, **18**, 5321–33.
- 284 J. Seoane, C. Pouponnot, P. Staller, M. Schader, M. Eilers and J. Massagué, *Nat. Cell Biol.*, 2001, **3**, 400–8.
- 285 X.-H. Feng, Y.-Y. Liang, M. Liang, W. Zhai and X. Lin, *Mol. Cell*, 2002, **9**, 133–43.
- 286 J. Seoane, H.-V. Le and J. Massagué, *Nature*, 2002, **419**, 729–34.
- 287 W. Yang, J. Shen, M. Wu, M. Arsura, M. FitzGerald, Z. Suldan, D. W. Kim, C. S. Hofmann, S. Pianetti, R. Romieu-Mourez, L. P. Freedman and G. E. Sonenshein, *Oncogene*, 2001, **20**, 1688–702.
- 288 M. J. Ravitz, L. Chen, M. Lynch and E. V Schmidt, *Cancer Res.*, 2007, **67**, 11209–17.
- 289 C.-D. Fan, M. A. Lum, C. Xu, J. D. Black and X. Wang, *J. Biol. Chem.*, 2013, **288**, 1674–84.

- 290 X. Wang, L. C. Trotman, T. Koppie, A. Alimonti, Z. Chen, Z. Gao, J. Wang, H. Erdjument-Bromage, P. Tempst, C. Cordon-Cardo, P. P. Pandolfi and X. Jiang, *Cell*, 2007, **128**, 129–39.
- 291 R. Zhou, S. V Patel and P. M. Snyder, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 20207–12.
- 292 C. Debonneville, S. Y. Flores, E. Kamynina, P. J. Plant, C. Tauxe, M. A. Thomas, C. Münster, A. Chraïbi, J. H. Pratt, J. D. Horisberger, D. Pearce, J. Löffing and O. Staub, *EMBO J.*, 2001, **20**, 7052–9.
- 293 P. M. Snyder, D. R. Olson and B. C. Thomas, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 5–8.
- 294 R. Zhou and P. M. Snyder, *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 4518–23.
- 295 S. C. Sun, P. A. Ganchi, D. W. Ballard and W. C. Greene, *Science*, 1993, **259**, 1912–5.
- 296 K. Brown, S. Park, T. Kanno, G. Franzoso and U. Siebenlist, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1993, **90**, 2532–6.
- 297 M. J. Barberà, I. Puig, D. Domínguez, S. Julien-Grille, S. Guaita-Esteruelas, S. Peiró, J. Baulida, C. Francí, S. Dedhar, L. Larue and A. García de Herreros, *Oncogene*, 2004, **23**, 7345–54.
- 298 L. Ling, Z. Cao and D. V Goeddel, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, **95**, 3792–7.
- 299 K. G. Leong, K. Niessen, I. Kulic, A. Raouf, C. Eaves, I. Pollet and A. Karsan, *J. Exp. Med.*, 2007, **204**, 2935–48.
- 300 K. T. Kahle, J. Rinehart, P. de Los Heros, A. Louvi, P. Meade, N. Vazquez, S. C. Hebert, G. Gamba, I. Gimenez and R. P. Lifton, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2005, **102**, 16783–8.
- 301 T. Garzón-Muvdi, D. Pacheco-Alvarez, K. B. E. Gagnon, N. Vázquez, J. Ponce-Coria, E. Moreno, E. Delpire and G. Gamba, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2007, **292**, F1197–207.
- 302 J. Rinehart, Y. D. Maksimova, J. E. Tanis, K. L. Stone, C. A. Hodson, J. Zhang, M. Risinger, W. Pan, D. Wu, C. M. Colangelo, B. Forbush, C. H. Joiner, E. E. Gulcicek, P. G. Gallagher and R. P. Lifton, *Cell*, 2009, **138**, 525–36.
- 303 P. de Los Heros, D. R. Alessi, R. Gourlay, D. G. Campbell, M. Deak, T. J. Macartney, K. T. Kahle and J. Zhang, *Biochem. J.*, 2014, **458**, 559–73.
- 304 K. Piechotta, J. Lu and E. Delpire, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 50812–9.
- 305 T. Moriguchi, S. Urushiyama, N. Hisamoto, S. Iemura, S. Uchida, T. Natsume, K. Matsumoto and H. Shibuya, *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 42685–93.
- 306 F. J. Stott, S. Bates, M. C. James, B. B. McConnell, M. Starborg, S. Brookes, I. Palmero, K. Ryan, E. Hara, K. H. Vousden and G. Peters, *EMBO J.*, 1998, **17**, 5001–14.
- 307 Y. Zhang, Y. Xiong and W. G. Yarbrough, *Cell*, 1998, **92**, 725–34.

- 308 M. A. Lohrum, M. Ashcroft, M. H. Kubbutat and K. H. Vousden, *Curr. Biol.*, 2000, **10**, 539–42.
- 309 I. Reynisdóttir and J. Massagué, *Genes Dev.*, 1997, **11**, 492–503.
- 310 A. A. Russo, L. Tong, J. O. Lee, P. D. Jeffrey and N. P. Pavletich, *Nature*, 1998, **395**, 237–43.
- 311 A. Satyanarayana, M. B. Hilton and P. Kaldis, *Mol. Biol. Cell*, 2008, **19**, 65–77.
- 312 J. W. Harper, G. R. Adami, N. Wei, K. Keyomarsi and S. J. Elledge, *Cell*, 1993, **75**, 805–16.
- 313 R. Fotedar, P. Fitzgerald, T. Rousselle, D. Cannella, M. Dorée, H. Messier and A. Fotedar, *Oncogene*, 1996, **12**, 2155–64.
- 314 N. K. Moskowitz, F. J. Borao, O. Dardashti, H. D. Cohen and F. J. Germino, *Oncol. Res.*, 1996, **8**, 343–52.
- 315 Y. Xiong, G. J. Hannon, H. Zhang, D. Casso, R. Kobayashi and D. Beach, *Nature*, 1993, **366**, 701–4.
- 316 Y. Luo, J. Hurwitz and J. Massagué, *Nature*, 1995, **375**, 159–61.
- 317 S. Waga, G. J. Hannon, D. Beach and B. Stillman, *Nature*, 1994, **369**, 574–8.
- 318 R. Li, S. Waga, G. J. Hannon, D. Beach and B. Stillman, *Nature*, 1994, **371**, 534–7.
- 319 H. Toyoshima and T. Hunter, *Cell*, 1994, **78**, 67–74.
- 320 X. Xu, T. Nakano, S. Wick, M. Dubay and L. Brizuela, *Biochemistry*, 1999, **38**, 8713–22.
- 321 B. Cai, S. H. Chang, E. B. E. Becker, A. Bonni and Z. Xia, *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**, 25215–22.
- 322 T. M. Thornton, G. Pedraza-Alva, B. Deng, C. D. Wood, A. Aronshtam, J. L. Clements, G. Sabio, R. J. Davis, D. E. Matthews, B. Doble and M. Rincon, *Science*, 2008, **320**, 667–70.
- 323 T. Miyashita, S. Krajewski, M. Krajewska, H. G. Wang, H. K. Lin, D. A. Liebermann, B. Hoffman and J. C. Reed, *Oncogene*, 1994, **9**, 1799–805.
- 324 L. B. Owen-Schaub, W. Zhang, J. C. Cusack, L. S. Angelo, S. M. Santee, T. Fujiwara, J. A. Roth, A. B. Deisseroth, W. W. Zhang and E. Kruzel, *Mol. Cell. Biol.*, 1995, **15**, 3032–40.
- 325 M. Bennett, K. Macdonald, S. W. Chan, J. P. Luzio, R. Simari and P. Weissberg, *Science*, 1998, **282**, 290–3.
- 326 F. Carrier, M. L. Smith, I. Bae, K. E. Kilpatrick, T. J. Lansing, C. Y. Chen, M. Engelstein, S. H. Friend, W. D. Henner and T. M. Gilmer, *J. Biol. Chem.*, 1994, **269**, 32672–7.

- 327 M. B. Kastan, Q. Zhan, W. S. el-Deiry, F. Carrier, T. Jacks, W. V Walsh, B. S. Plunkett, B. Vogelstein and A. J. Fornace, *Cell*, 1992, **71**, 587–97.
- 328 Y. Barak, T. Juven, R. Haffner and M. Oren, *EMBO J.*, 1993, **12**, 461–8.
- 329 E. Oda, R. Ohki, H. Murasawa, J. Nemoto, T. Shibue, T. Yamashita, T. Tokino, T. Taniguchi and N. Tanaka, *Science*, 2000, **288**, 1053–8.
- 330 Y. Li, C. W. Jenkins, M. A. Nichols and Y. Xiong, *Oncogene*, 1994, **9**, 2261–8.
- 331 W. S. el-Deiry, T. Tokino, V. E. Velculescu, D. B. Levy, R. Parsons, J. M. Trent, D. Lin, W. E. Mercer, K. W. Kinzler and B. Vogelstein, *Cell*, 1993, **75**, 817–25.
- 332 P. Jackson, P. Ridgway, J. Rayner, J. Noble and A. Braithwaite, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, **203**, 133–40.
- 333 T. Kawase, R. Ohki, T. Shibata, S. Tsutsumi, N. Kamimura, J. Inazawa, T. Ohta, H. Ichikawa, H. Aburatani, F. Tashiro and Y. Taya, *Cell*, 2009, **136**, 535–50.
- 334 V. Stambolic, D. MacPherson, D. Sas, Y. Lin, B. Snow, Y. Jang, S. Benchimol and T. W. Mak, *Mol. Cell*, 2001, **8**, 317–25.
- 335 K. Nakano and K. H. Vousden, *Mol. Cell*, 2001, **7**, 683–94.
- 336 A. V Budanov and M. Karin, *Cell*, 2008, **134**, 451–60.
- 337 G. Fiucci, S. Beaucourt, D. Duflaut, A. Lespagnol, P. Stumptner-Cuvelette, A. Géant, G. Buchwalter, M. Tuynder, L. Susini, J.-M. Lassalle, C. Wasylyk, B. Wasylyk, M. Oren, R. Amson and A. Telerman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 3510–5.
- 338 K. Fujita, I. Horikawa, A. M. Mondal, L. M. M. Jenkins, E. Appella, B. Vojtesek, J.-C. Bourdon, D. P. Lane and C. C. Harris, *Nat. Cell Biol.*, 2010, **12**, 1205–12.
- 339 S.-P. Wang, W.-L. Wang, Y.-L. Chang, C.-T. Wu, Y.-C. Chao, S.-H. Kao, A. Yuan, C.-W. Lin, S.-C. Yang, W.-K. Chan, K.-C. Li, T.-M. Hong and P.-C. Yang, *Nat. Cell Biol.*, 2009, **11**, 694–704.
- 340 K. M. Dameron, O. V Volpert, M. A. Tainsky and N. Bouck, *Science*, 1994, **265**, 1582–4.
- 341 K. Bensaad, A. Tsuruta, M. a Selak, M. N. C. Vidal, K. Nakano, R. Bartrons, E. Gottlieb and K. H. Vousden, *Cell*, 2006, **126**, 107–20.
- 342 B. Raught, F. Peiretti, A.-C. Gingras, M. Livingstone, D. Shahbazian, G. L. Mayeur, R. D. Polakiewicz, N. Sonenberg and J. W. B. Hershey, *EMBO J.*, 2004, **23**, 1761–9.
- 343 D. Shahbazian, P. P. Roux, V. Mieulet, M. S. Cohen, B. Raught, J. Taunton, J. W. B. Hershey, J. Blenis, M. Pende and N. Sonenberg, *EMBO J.*, 2006, **25**, 2781–91.
- 344 L. S. Harrington, G. M. Findlay, A. Gray, T. Tolkacheva, S. Wigfield, H. Rebholz, J. Barnett, N. R. Leslie, S. Cheng, P. R. Shepherd, I. Gout, C. P. Downes and R. F. Lamb, *J. Cell Biol.*, 2004, **166**, 213–23.

- 345 F. Tremblay, S. Brûlé, S. Hee Um, Y. Li, K. Masuda, M. Roden, X. J. Sun, M. Krebs, R. D. Polakiewicz, G. Thomas and A. Marette, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, **104**, 14056–61.
- 346 J. Zhu, J. Blenis and J. Yuan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2008, **105**, 6584–9.
- 347 C.-K. Chou, D.-F. Lee, H.-L. Sun, L.-Y. Li, C.-Y. Lin, W.-C. Huang, J.-M. Hsu, H.-P. Kuo, H. Yamaguchi, Y.-N. Wang, M. Liu, H.-Y. Wu, P.-C. Liao, C.-J. Yen and M.-C. Hung, *Mol. Carcinog.*, 2009, **48**, 1048–58.
- 348 N. V. Dorrello, A. Peschiaroli, D. Guardavaccaro, N. H. Colburn, N. E. Sherman and M. Pagano, *Science*, 2006, **314**, 467–71.
- 349 P. Jenö, L. M. Ballou, I. Novak-Hofer and G. Thomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1988, **85**, 406–10.
- 350 X. M. Ma, S.-O. Yoon, C. J. Richardson, K. Jülich and J. Blenis, *Cell*, 2008, **133**, 303–13.
- 351 G. Melino, F. Bernassola, M. Ranalli, K. Yee, W. X. Zong, M. Corazzari, R. A. Knight, D. R. Green, C. Thompson and K. H. Vousden, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 8076–83.
- 352 A. Bonni, A. Brunet, A. E. West, S. R. Datta, M. A. Takasu and M. E. Greenberg, *Science*, 1999, **286**, 1358–62.
- 353 J. Zhao, X. Yuan, M. Frödin and I. Grummt, *Mol. Cell*, 2003, **11**, 405–13.
- 354 D. C. Edwards, L. C. Sanders, G. M. Bokoch and G. N. Gill, *Nat. Cell Biol.*, 1999, **1**, 253–9.
- 355 L. C. Sanders, F. Matsumura, G. M. Bokoch and P. de Lanerolle, *Science*, 1999, **283**, 2083–5.
- 356 A. J. King, H. Sun, B. Diaz, D. Barnard, W. Miao, S. Bagrodia and M. S. Marshall, *Nature*, 1998, **396**, 180–3.
- 357 A. Chaudhary, W. G. King, M. D. Mattaliano, J. A. Frost, B. Diaz, D. K. Morrison, M. H. Cobb, M. S. Marshall and J. S. Brugge, *Curr. Biol.*, 2000, **10**, 551–4.
- 358 Z. Yang, S. Rayala, D. Nguyen, R. K. Vadlamudi, S. Chen and R. Kumar, *Cancer Res.*, 2005, **65**, 3179–84.
- 359 C. Suzuki, R. G. Garces, K. A. Edmonds, S. Hiller, S. G. Hyberts, A. Marintchev and G. Wagner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2008, **105**, 3274–9.
- 360 D. R. Alessi, S. R. James, C. P. Downes, A. B. Holmes, P. R. Gaffney, C. B. Reese and P. Cohen, *Curr. Biol.*, 1997, **7**, 261–9.
- 361 D. Stokoe, L. R. Stephens, T. Copeland, P. R. Gaffney, C. B. Reese, G. F. Painter, A. B. Holmes, F. McCormick and P. T. Hawkins, *Science*, 1997, **277**, 567–70.
- 362 T. Gao, F. Furnari and A. C. Newton, *Mol. Cell*, 2005, **18**, 13–24.

- 363 T. F. Franke, S. I. Yang, T. O. Chan, K. Datta, A. Kazlauskas, D. K. Morrison, D. R. Kaplan and P. N. Tsichlis, *Cell*, 1995, **81**, 727–36.
- 364 Y. R. Hadari, E. Tzahar, O. Nadiv, P. Rothenberg, C. T. Roberts, D. LeRoith, Y. Yarden and Y. Zick, *J. Biol. Chem.*, 1992, **267**, 17483–6.
- 365 L. M. Shaw, *Mol. Cell. Biol.*, 2001, **21**, 5082–93.
- 366 M. Whitman, C. P. Downes, M. Keeler, T. Keller and L. Cantley, *Nature*, 1988, **332**, 644–6.
- 367 P. Cohen, D. R. Alessi and D. A. Cross, *FEBS Lett.*, 1997, **410**, 3–10.
- 368 E. E. Sander, S. van Delft, J. P. ten Klooster, T. Reid, R. A. van der Kammen, F. Michiels and J. G. Collard, *J. Cell Biol.*, 1998, **143**, 1385–98.
- 369 R. J. Cain, B. Vanhaesebroeck and A. J. Ridley, *J. Cell Biol.*, 2010, **188**, 863–76.
- 370 J. Han, K. Luby-Phelps, B. Das, X. Shu, Y. Xia, R. D. Mosteller, U. M. Krishna, J. R. Falck, M. A. White and D. Broek, *Science*, 1998, **279**, 558–60.
- 371 W. Yang, Y. Xia, Y. Cao, Y. Zheng, W. Bu, L. Zhang, M. J. You, M. Y. Koh, G. Cote, K. Aldape, Y. Li, I. M. Verma, P. J. Chiao and Z. Lu, *Mol. Cell*, 2012, **48**, 771–84.
- 372 C. Du, C. Zhang, S. Hassan, M. H. U. Biswas and K. C. Balaji, *Cancer Res.*, 2010, **70**, 7810–9.
- 373 W. Yang, Y. Xia, H. Ji, Y. Zheng, J. Liang, W. Huang, X. Gao, K. Aldape and Z. Lu, *Nature*, 2011, **480**, 118–22.
- 374 W. Yang, Y. Xia, D. Hawke, X. Li, J. Liang, D. Xing, K. Aldape, T. Hunter, W. K. Alfred Yung and Z. Lu, *Cell*, 2012, **150**, 685–96.
- 375 X. Gao, H. Wang, J. J. Yang, X. Liu and Z.-R. Liu, *Mol. Cell*, 2012, **45**, 598–609.
- 376 D. Xu, Y. Yao, X. Jiang, L. Lu and W. Dai, *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, 39935–42.
- 377 R. Bernardi, I. Guernah, D. Jin, S. Grisendi, A. Alimonti, J. Teruya-Feldstein, C. Cordon-Cardo, M. C. Simon, S. Rafii and P. P. Pandolfi, *Nature*, 2006, **442**, 779–85.
- 378 L. C. Trotman, A. Alimonti, P. P. Scaglioni, J. A. Koutcher, C. Cordon-Cardo and P. P. Pandolfi, *Nature*, 2006, **441**, 523–7.
- 379 E. Lapi, S. Di Agostino, S. Donzelli, H. Gal, E. Domany, G. Rechavi, P. P. Pandolfi, D. Givol, S. Strano, X. Lu and G. Blandino, *Mol. Cell*, 2008, **32**, 803–14.
- 380 E. L. Denchi and T. de Lange, *Nature*, 2007, **448**, 1068–71.
- 381 J. Mi, E. Bolesta, D. L. Brautigan and J. M. Lerner, *Mol. Cancer Ther.*, 2009, **8**, 135–40.

- 382 M. D. Dennis, C. S. Coleman, A. Berg, L. S. Jefferson and S. R. Kimball, *Sci. Signal.*, 2014, **7**, ra68.
- 383 R. B. Vega, J. M. Huss and D. P. Kelly, *Mol. Cell. Biol.*, 2000, **20**, 1868–76.
- 384 N. Oshiro, R. Takahashi, K. Yoshino, K. Tanimura, A. Nakashima, S. Eguchi, T. Miyamoto, K. Hara, K. Takehana, J. Avruch, U. Kikkawa and K. Yonezawa, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 20329–39.
- 385 L. Wang, T. E. Harris, R. A. Roth and J. C. Lawrence, *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 20036–44.
- 386 V. Stambolic, A. Suzuki, J. L. de la Pompa, G. M. Brothers, C. Mirtsos, T. Sasaki, J. Ruland, J. M. Penninger, D. P. Siderovski and T. W. Mak, *Cell*, 1998, **95**, 29–39.
- 387 M. S. Song, A. Carracedo, L. Salmena, S. J. Song, A. Egia, M. Malumbres and P. P. Pandolfi, *Cell*, 2011, **144**, 187–99.
- 388 W. H. Shen, A. S. Balajee, J. Wang, H. Wu, C. Eng, P. P. Pandolfi and Y. Yin, *Cell*, 2007, **128**, 157–70.
- 389 Z. H. Chen, M. Zhu, J. Yang, H. Liang, J. He, S. He, P. Wang, X. Kang, M. A. McNutt, Y. Yin and W. H. Shen, *Cell Rep.*, 2014, **8**, 2003–14.
- 390 D. J. Freeman, A. G. Li, G. Wei, H.-H. Li, N. Kertesz, R. Lesche, A. D. Whale, H. Martinez-Diaz, N. Rozengurt, R. D. Cardiff, X. Liu and H. Wu, *Cancer Cell*, 2003, **3**, 117–30.
- 391 J. D. Su, L. D. Mayo, D. B. Donner and D. L. Durden, *Cancer Res.*, 2003, **63**, 3585–92.
- 392 M. Zhou, L. Gu, H. W. Findley, R. Jiang and W. G. Woods, *Cancer Res.*, 2003, **63**, 6357–62.
- 393 U. G. Knaus, Y. Wang, A. M. Reilly, D. Warnock and J. H. Jackson, *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 21512–8.
- 394 M. A. del Pozo, L. S. Price, N. B. Alderson, X. D. Ren and M. A. Schwartz, *EMBO J.*, 2000, **19**, 2008–14.
- 395 C. A. Lange-Carter, C. M. Pleiman, A. M. Gardner, K. J. Blumer and G. L. Johnson, *Science*, 1993, **260**, 315–9.
- 396 E. O'Neill, L. Rushworth, M. Baccarini and W. Kolch, *Science*, 2004, **306**, 2267–70.
- 397 C.-S. Zhang, B. Jiang, M. Li, M. Zhu, Y. Peng, Y.-L. Zhang, Y.-Q. Wu, T. Y. Li, Y. Liang, Z. Lu, G. Lian, Q. Liu, H. Guo, Z. Yin, Z. Ye, J. Han, J.-W. Wu, H. Yin, S.-Y. Lin and S.-C. Lin, *Cell Metab.*, 2014, **20**, 526–40.
- 398 Y. Sancak, L. Bar-Peled, R. Zoncu, A. L. Markhard, S. Nada and D. M. Sabatini, *Cell*, 2010, **141**, 290–303.

- 399 L. Bar-Peled, L. D. Schweitzer, R. Zoncu and D. M. Sabatini, *Cell*, 2012, **150**, 1196–208.
- 400 E.-K. Yim, G. Peng, H. Dai, R. Hu, K. Li, Y. Lu, G. B. Mills, F. Meric-Bernstam, B. T. Hennessy, R. J. Craven and S.-Y. Lin, *Cancer Cell*, 2009, **15**, 304–14.
- 401 B. R. Wong, D. Besser, N. Kim, J. R. Arron, M. Vologodskaia, H. Hanafusa and Y. Choi, *Mol. Cell*, 1999, **4**, 1041–9.
- 402 P. Rodriguez-Viciana, P. H. Warne, R. Dhand, B. Vanhaesebroeck, I. Gout, M. J. Fry, M. D. Waterfield and J. Downward, *Nature*, 1994, **370**, 527–32.
- 403 S. Gupta, A. R. Ramjaun, P. Haiko, Y. Wang, P. H. Warne, B. Nicke, E. Nye, G. Stamp, K. Alitalo and J. Downward, *Cell*, 2007, **129**, 957–68.
- 404 A. B. Vojtek, S. M. Hollenberg and J. A. Cooper, *Cell*, 1993, **74**, 205–14.
- 405 P. H. Warne, P. R. Viciano and J. Downward, *Nature*, 1993, **364**, 352–5.
- 406 H. J. Oh, K.-K. Lee, S. J. Song, M. S. Jin, M. S. Song, J. H. Lee, C. R. Im, J.-O. Lee, S. Yonehara and D.-S. Lim, *Cancer Res.*, 2006, **66**, 2562–9.
- 407 S. P. Chellappan, S. Hiebert, M. Mudryj, J. M. Horowitz and J. R. Nevins, *Cell*, 1991, **65**, 1053–61.
- 408 M. P. DeYoung, P. Horak, A. Sofer, D. Sgroi and L. W. Ellisen, *Genes Dev.*, 2008, **22**, 239–51.
- 409 J. Brugarolas, K. Lei, R. L. Hurley, B. D. Manning, J. H. Reiling, E. Hafen, L. A. Witters, L. W. Ellisen and W. G. Kaelin, *Genes Dev.*, 2004, **18**, 2893–904.
- 410 A. Sofer, K. Lei, C. M. Johannessen and L. W. Ellisen, *Mol. Cell. Biol.*, 2005, **25**, 5834–45.
- 411 J. T. Lee, J. Shan, J. Zhong, M. Li, B. Zhou, A. Zhou, R. Parsons and W. Gu, *Cell Res.*, 2013, **23**, 552–64.
- 412 K. Inoki, Y. Li, T. Xu and K.-L. Guan, *Genes Dev.*, 2003, **17**, 1829–34.
- 413 N. Watanabe, T. Kato, A. Fujita, T. Ishizaki and S. Narumiya, *Nat. Cell Biol.*, 1999, **1**, 136–43.
- 414 E. Sahai and C. J. Marshall, *Nat. Cell Biol.*, 2002, **4**, 408–15.
- 415 E. Sahai, T. Ishizaki, S. Narumiya and R. Treisman, *Curr. Biol.*, 1999, **9**, 136–45.
- 416 M. Blonska, P. B. Shambharkar, M. Kobayashi, D. Zhang, H. Sakurai, B. Su and X. Lin, *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 43056–63.
- 417 F. Le Boeuf, F. Houle, M. Sussman and J. Huot, *Mol. Biol. Cell*, 2006, **17**, 3508–20.
- 418 M. J. Marinissen, M. Chiariello, T. Tanos, O. Bernard, S. Narumiya and J. S. Gutkind, *Mol. Cell*, 2004, **14**, 29–41.

- 419 A. Minden, A. Lin, F. X. Claret, A. Abo and M. Karin, *Cell*, 1995, **81**, 1147–57.
- 420 J. a Engelman, *Nat. Rev. Cancer*, 2009, **9**, 550–62.
- 421 B. Margolis and E. Y. Skolnik, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994, **5**, 1288–99.
- 422 C.-H. Chan, C.-F. Li, W.-L. Yang, Y. Gao, S.-W. Lee, Z. Feng, H.-Y. Huang, K. K. C. Tsai, L. G. Flores, Y. Shao, J. D. Hazle, D. Yu, W. Wei, D. Sarbassov, M.-C. Hung, K. I. Nakayama and H.-K. Lin, *Cell*, 2012, **149**, 1098–111.
- 423 A. C. Carrano, E. Eytan, A. Hershko and M. Pagano, *Nat. Cell Biol.*, 1999, **1**, 193–9.
- 424 A. Brunet, J. Park, H. Tran, L. S. Hu, B. A. Hemmings and M. E. Greenberg, *Mol. Cell. Biol.*, 2001, **21**, 952–65.
- 425 M. Winter, D. Sombroek, I. Dauth, J. Moehlenbrink, K. Scheuermann, J. Crone and T. G. Hofmann, *Nat. Cell Biol.*, 2008, **10**, 812–24.
- 426 I. Horikawa, K. Fujita and C. C. Harris, *Aging (Albany. NY)*, 2011, **3**, 26–32.
- 427 M. C. Motta, N. Divecha, M. Lemieux, C. Kamel, D. Chen, W. Gu, Y. Bultsma, M. McBurney and L. Guarente, *Cell*, 2004, **116**, 551–63.
- 428 K. M. Hajra, D. Y.-S. Chen and E. R. Fearon, *Cancer Res.*, 2002, **62**, 1613–8.
- 429 C.-R. Chen, Y. Kang, P. M. Siegel and J. Massagué, *Cell*, 2002, **110**, 19–32.
- 430 K. Yagi, M. Furuhashi, H. Aoki, D. Goto, H. Kuwano, K. Sugamura, K. Miyazono and M. Kato, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 854–61.
- 431 A. Moustakas and D. Kardassis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, **95**, 6733–8.
- 432 T. Vincent, E. P. A. Neve, J. R. Johnson, A. Kukalev, F. Rojo, J. Albanell, K. Pietras, I. Virtanen, L. Philipson, P. L. Leopold, R. G. Crystal, A. G. de Herreros, A. Moustakas, R. F. Pettersson and J. Fuxe, *Nat. Cell Biol.*, 2009, **11**, 943–50.
- 433 E. Batlle, E. Sancho, C. Francí, D. Domínguez, M. Monfar, J. Baulida and A. García De Herreros, *Nat. Cell Biol.*, 2000, **2**, 84–9.
- 434 A. Cano, M. A. Pérez-Moreno, I. Rodrigo, A. Locascio, M. J. Blanco, M. G. del Barrio, F. Portillo and M. A. Nieto, *Nat. Cell Biol.*, 2000, **2**, 76–83.
- 435 A. Arcaro, M. Aubert, M. E. Espinosa del Hierro, U. K. Khanzada, S. Angelidou, T. D. Tetley, A. G. Bittermann, M. C. Frame and M. J. Seckl, *Cell. Signal.*, 2007, **19**, 1081–92.
- 436 J. E. Jung, H. S. Kim, C. S. Lee, Y. J. Shin, Y. N. Kim, G. H. Kang, T. Y. Kim, Y. S. Juhn, S. J. Kim, J. W. Park, S. K. Ye and M. H. Chung, *Exp. Mol. Med.*, 2008, **40**, 479–85.
- 437 M. R. Pawlus, L. Wang and C.-J. Hu, *Oncogene*, 2014, **33**, 1670–9.
- 438 H. Song, X. Jin and J. Lin, *Oncogene*, 2004, **23**, 8301–9.

- 439 X. Zha, Z. Hu, S. He, F. Wang, H. Shen and H. Zhang, *Cancer Lett.*, 2011, **313**, 211–7.
- 440 G. Z. Cheng, W. Z. Zhang, M. Sun, Q. Wang, D. Coppola, M. Mansour, L. M. Xu, C. Costanzo, J. Q. Cheng and L.-H. Wang, *J. Biol. Chem.*, 2008, **283**, 14665–73.
- 441 J. Ninomiya-Tsuji, K. Kishimoto, A. Hiyama, J. Inoue, Z. Cao and K. Matsumoto, *Nature*, 1999, **398**, 252–6.
- 442 Y.-H. Ou, M. Torres, R. Ram, E. Formstecher, C. Roland, T. Cheng, R. Brekken, R. Wurz, A. Tasker, T. Polverino, S.-L. Tan and M. A. White, *Mol. Cell*, 2011, **41**, 458–70.
- 443 J. L. Wrana, L. Attisano, J. Cárcamo, A. Zentella, J. Doody, M. Laiho, X. F. Wang and J. Massagué, *Cell*, 1992, **71**, 1003–14.
- 444 J. L. Wrana, L. Attisano, R. Wieser, F. Ventura and J. Massagué, *Nature*, 1994, **370**, 341–7.
- 445 J. Massaos and A. Hata, *Trends Cell Biol.*, 1997, **7**, 187–92.
- 446 C. H. Heldin, K. Miyazono and P. ten Dijke, *Nature*, 1997, **390**, 465–71.
- 447 A. Nakao, T. Imamura, S. Souchelnytskyi, M. Kawabata, A. Ishisaki, E. Oeda, K. Tamaki, J. Hanai, C. H. Heldin, K. Miyazono and P. ten Dijke, *EMBO J.*, 1997, **16**, 5353–62.
- 448 J. M. Lambert, Q. T. Lambert, G. W. Reuther, A. Malliri, D. P. Siderovski, J. Sondek, J. G. Collard and C. J. Der, *Nat. Cell Biol.*, 2002, **4**, 621–5.
- 449 I. Grummt, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 1999, **62**, 109–54.
- 450 W. H. Hu, H. Johnson and H. B. Shu, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 10838–44.
- 451 D. H. Tsao, T. McDonagh, J. B. Telliez, S. Hsu, K. Malakian, G. Y. Xu and L. L. Lin, *Mol. Cell*, 2000, **5**, 1051–7.
- 452 H. Hsu, J. Huang, H. B. Shu, V. Baichwal and D. V Goeddel, *Immunity*, 1996, **4**, 387–96.
- 453 Y. C. Park, H. Ye, C. Hsia, D. Segal, R. L. Rich, H. C. Liou, D. G. Myszka and H. Wu, *Cell*, 2000, **101**, 777–87.
- 454 N. L. Malinin, M. P. Boldin, A. V Kovalenko and D. Wallach, *Nature*, 1997, **385**, 540–4.
- 455 C. C. Davies, T. W. Mak, L. S. Young and A. G. Eliopoulos, *Mol. Cell. Biol.*, 2005, **25**, 9806–19.
- 456 W.-L. Yang, J. Wang, C.-H. Chan, S.-W. Lee, A. D. Campos, B. Lamothe, L. Hur, B. C. Grabiner, X. Lin, B. G. Darnay and H.-K. Lin, *Science*, 2009, **325**, 1134–8.
- 457 W.-L. Yang, C.-Y. Wu, J. Wu and H.-K. Lin, *Cell Cycle*, 2010, **9**, 487–97.

- 458 J. Karlseder, K. Hoke, O. K. Mirzoeva, C. Bakkenist, M. B. Kastan, J. H. J. Petrini and T. de Lange, *PLoS Biol.*, 2004, **2**, E240.
- 459 K. Du, S. Herzig, R. N. Kulkarni and M. Montminy, *Science*, 2003, **300**, 1574–7.
- 460 M. van Slegtenhorst, M. Nellist, B. Nagelkerken, J. Cheadle, R. Snell, A. van den Ouweland, A. Reuser, J. Sampson, D. Halley and P. van der Sluijs, *Hum. Mol. Genet.*, 1998, **7**, 1053–7.
- 461 G. Benvenuto, S. Li, S. J. Brown, R. Braverman, W. C. Vass, J. P. Cheadle, D. J. Halley, J. R. Sampson, R. Wienecke and J. E. DeClue, *Oncogene*, 2000, **19**, 6306–16.
- 462 G. Z. Cheng, J. Chan, Q. Wang, W. Zhang, C. D. Sun and L.-H. Wang, *Cancer Res.*, 2007, **67**, 1979–87.
- 463 M.-H. Yang, D. S.-S. Hsu, H.-W. Wang, H.-J. Wang, H.-Y. Lan, W.-H. Yang, C.-H. Huang, S.-Y. Kao, C.-H. Tzeng, S.-K. Tai, S.-Y. Chang, O. K.-S. Lee and K.-J. Wu, *Nat. Cell Biol.*, 2010, **12**, 982–92.
- 464 F. Vesuna, P. van Diest, J. H. Chen and V. Raman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, **367**, 235–41.
- 465 Y. H. Ng, H. Zhu and P. C. K. Leung, *Endocrinology*, 2012, **153**, 925–36.
- 466 L. Hao, J. R. Ha, P. Kuzel, E. Garcia and S. Persad, *Br. J. Dermatol.*, 2012, **166**, 1184–97.
- 467 S. Piccinin, E. Tonin, S. Sessa, S. Demontis, S. Rossi, L. Pecciarini, L. Zanatta, F. Pivetta, A. Grizzo, M. Sonego, C. Rosano, A. P. Dei Tos, C. Doglioni and R. Maestro, *Cancer Cell*, 2012, **22**, 404–15.
- 468 M. Shiota, H. Izumi, T. Onitsuka, N. Miyamoto, E. Kashiwagi, A. Kidani, G. Hirano, M. Takahashi, S. Naito and K. Kohno, *Oncogene*, 2008, **27**, 5543–53.
- 469 P. Crespo, K. E. Schuebel, A. A. Ostrom, J. S. Gutkind and X. R. Bustelo, *Nature*, 1997, **385**, 169–72.
- 470 P. H. Maxwell, M. S. Wiesener, G. W. Chang, S. C. Clifford, E. C. Vaux, M. E. Cockman, C. C. Wykoff, C. W. Pugh, E. R. Maher and P. J. Ratcliffe, *Nature*, 1999, **399**, 271–5.
- 471 M. E. Cockman, N. Masson, D. R. Mole, P. Jaakkola, G. W. Chang, S. C. Clifford, E. R. Maher, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe and P. H. Maxwell, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 25733–41.
- 472 S. Shreeram, O. N. Demidov, W. K. Hee, H. Yamaguchi, N. Onishi, C. Kek, O. N. Timofeev, C. Dudgeon, A. J. Fornace, C. W. Anderson, Y. Minami, E. Appella and D. V Bulavin, *Mol. Cell*, 2006, **23**, 757–64.
- 473 B. Xu, S. Stippec, P.-Y. Chu, A. Lazrak, X.-J. Li, B.-H. Lee, J. M. English, B. Ortega, C.-L. Huang and M. H. Cobb, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2005, **102**, 10315–20.

- 474 P. Bhanot, M. Brink, C. H. Samos, J. C. Hsieh, Y. Wang, J. P. Macke, D. Andrew, J. Nathans and R. Nusse, *Nature*, 1996, **382**, 225–30.
- 475 J. Yang-Snyder, J. R. Miller, J. D. Brown, C. J. Lai and R. T. Moon, *Curr. Biol.*, 1996, **6**, 1302–6.
- 476 S. Maddika, S. Kavela, N. Rani, V. R. Palicharla, J. L. Pokorny, J. N. Sarkaria and J. Chen, *Nat. Cell Biol.*, 2011, **13**, 728–33.
- 477 S. Strano, E. Munarriz, M. Rossi, L. Castagnoli, Y. Shaul, A. Sacchi, M. Oren, M. Sudol, G. Cesareni and G. Blandino, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 15164–73.
- 478 D. Levy, Y. Adamovich, N. Reuven and Y. Shaul, *Cell Death Differ.*, 2007, **14**, 743–51.
- 479 J. Comijn, G. Berx, P. Vermassen, K. Verschueren, L. van Grunsven, E. Bruyneel, M. Mareel, D. Huylebroeck and F. van Roy, *Mol. Cell*, 2001, **7**, 1267–78.
- 480 J. Rodon, R. Dienstmann, V. Serra and J. Tabernero, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2013, **10**, 143–53.
- 481 D. A. Fruman and C. Rommel, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2014, **13**, 140–56.
- 482 R. Dienstmann, J. Rodon, V. Serra and J. Tabernero, *Mol. Cancer Ther.*, 2014, **13**, 1021–31.
- 483 A. Arora and E. M. Scholar, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, **315**, 971–9.
- 484 M. A. Ayoub, M. Damian, C. Gespach, E. Ferrandis, O. Lavergne, O. De Wever, J.-L. Banères, J.-P. Pin and G. P. Prévost, *J. Biol. Chem.*, 2009, **284**, 29136–45.
- 485 T. Huang, M. Karsy, J. Zhuge, M. Zhong and D. Liu, *J. Hematol. Oncol.*, 2013, **6**, 30.
- 486 C. D. Britten, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2013, **71**, 1395–409.
- 487 M. Wade, Y.-C. Li and G. M. Wahl, *Nat. Rev. Cancer*, 2013, **13**, 83–96.
- 488 S. Zhang and D. Yu, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2012, **33**, 122–8.
- 489 A. W. Boyd, P. F. Bartlett and M. Lackmann, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2014, **13**, 39–62.
- 490 C. B. Harley, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, **8**, 167–79.
- 491 N. J. Curtin, *Nat. Rev. Cancer*, 2012, **12**, 801–17.
- 492 N. Hosoya and K. Miyagawa, *Cancer Sci.*, 2014, **105**, 370–88.
- 493 W. R. Wilson and M. P. Hay, *Nat. Rev. Cancer*, 2011, **11**, 393–410.
- 494 A. L. Smith, T. P. Robin and H. L. Ford, *Clin. Cancer Res.*, 2012, **18**, 4514–21.

- 495 A. Schultze and W. Fiedler, *Anticancer. Agents Med. Chem.*, 2011, **11**, 593–9.
- 496 E. R. Andersson and U. Lendahl, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2014, **13**, 357–78.
- 497 S. Thomas, B. A. Quinn, S. K. Das, R. Dash, L. Emdad, S. Dasgupta, X.-Y. Wang, P. Dent, J. C. Reed, M. Pellecchia, D. Sarkar and P. B. Fisher, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, **17**, 61–75.
- 498 T. M. Pitts, S. L. Davis, S. G. Eckhardt and E. L. Bradshaw-Pierce, *Pharmacol. Ther.*, 2014, **142**, 258–69.