

УДК 577.15: 576.367

КАЗЕИНКИНАЗА 2 – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ РЕГУЛЯТОР ВЫЖИВАЕМОСТИ КЛЕТОК

© 2012 г. Ю. Л. Володина*, А. А. Штиль

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина
Российской академии медицинских наук, Москва, 115478

Поступила в редакцию 21.06.2011 г.

Принята к печати 13.09.2011 г.

Казеинкиназа 2 (casein kinase 2; СК2) – высококонсервативная полифункциональная серин/треониновая протеинкиназа – играет важнейшую роль в регуляции многих процессов у эукариот, включая пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. СК2 экспрессируется во всех тканях. Повышение уровня и активности СК2 характерно для опухолевых клеток. В отличие от других регуляторных белков СК2 постоянно находится в активной конформации. Особо важны антиапоптотические функции СК2: эта протеинкиназа регулирует выживание клеток на разных уровнях – способствует репарации ДНК, влияет на сигнальные каскады NF-κB, Wnt, PI3K/Akt и JAK-STAT, взаимодействует с шаперонами, активирует антиапоптотические и инактивирует проапоптотические белки, в том числе каспазы. Многообразие СК2-зависимого фосфорилирования обеспечивает выживание опухолевых клеток в ответ на воздействия, различные по природе и механизмам индукции гибели клеток. Универсальный характер СК2-опосредованной регуляции выживания позволяет рассматривать эту протеинкиназу как важную мишень для противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: казеинкиназа 2, апоптоз, внутриклеточные сигналы, опухолевые клетки, терапевтическая мишень.

CASEIN KINASE 2, THE VERSATILE REGULATOR OF CELL SURVIVAL, by Yu. L. Volodina*, A. A. Shtil (Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115478 Russia; *e-mail: uvo2003@mail.ru). Casein kinase 2 (CK2), a highly conservative, multifunctional serine/threonine protein kinase, is critically important for the regulation of a plethora of processes in eukaryotes, such as cell proliferation, differentiation and death. CK2 is expressed in all tissues; in particular, its amount and activity are elevated in tumor cells. Unlike many regulatory proteins CK2 permanently adopts an active conformation. Of the utmost importance are the anti-apoptotic functions of CK2. This protein kinase is capable of regulating cell survival at multiple levels including DNA repair, NF-κB, Wnt, PI3K/Akt and JAK-STAT signaling cascades, chaperones, activation of anti-apoptotic proteins and down-regulation of pro-apoptotic counterparts, in particular, caspases. The versatility of CK2-mediated phosphorylation ensures the survival of tumor cells exposed to stimuli that differ in the origin and mechanisms of cytotoxicity. This manifold mode of CK2-dependent survival makes this enzyme an important target for antitumor therapy.

Keywords: casein kinase 2, apoptosis, intracellular signaling, tumor cells, therapeutic target.

Фосфорилирование – важнейшая посттрансляционная модификация белков, обеспечивающая регуляцию многочисленных процессов у про- и эукариот. Около одной трети всех белков клетки подвергается фосфорилированию, часто по нескольким сайтам [1]. Регуляция фосфорилирования необходима для координированного функционирования путей передачи внутриклеточных сигналов; нарушения сигнализации приводят к развитию заболеваний и, в частности, новообразований. Поэтому ферменты, осуществляющие фос-

форилирование белков – протеинкиназы – привлекают особое внимание и рассматриваются в качестве возможных терапевтических мишеней [2]. Одна из таких протеинкиназ – казеинкиназа 2 (casein kinase 2, СК2) – открыта более 50 лет назад и вместе с казеинкиназой 1 получила название благодаря способности фосфорилировать казеин [3]. Это наименование закрепилось, хотя казеин не является субстратом СК2 в клетках. Информация о субстратах СК2 появилась только в 1990-х гг. К настоящему времени идентифицировано более 300 белков-субстратов СК2 и выяснено, что этот фермент играет ключевую роль в регуляции важ-

* Эл. почта: uvo2003@mail.ru

нейших функций клетки [4, 5]. Контроль клеточного цикла [5, 6], дифференцировка [5, 7–10] и старение клеток [11], многочисленные метаболические реакции [6, 12, 13], циркадные ритмы [14], межклеточные взаимодействия [15, 16], взаимодействие с вирусными белками [6, 16], злокачественная трансформация клеток [6, 17–19] – таков неполный перечень процессов, регулируемых посредством СК2. Накапливаются данные о роли СК2 в выживании клеток, особенно опухолевых. Действительно, гиперэкспрессия СК2 значительно повышает жизнеспособность клеток [20, 21], а подавление функции СК2 усиливает гибель опухолевых клеток в культуре [22] и в трансплантатах у лабораторных животных [23]. Эти данные, а также тот факт, что и уровень, и активность СК2 повышены в большинстве неоплазий, позволяют рассматривать СК2 в качестве важной мишени противоопухолевой терапии [24, 25].

В настоящем обзоре обобщены результаты изучения роли СК2 в регуляции выживания и гибели нормальных и опухолевых клеток. Другие аспекты биологии СК2 подробно изложены в работах [5, 6, 16, 26–30].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЗЕИНКИНАЗЫ 2

СК2 – один из наиболее консервативных белков. Эта протеинкиназа фосфорилирует остатки Ser и Thr в консенсусной последовательности Ser/Thr-XX-Asp/Glu [5, 6] и может проявлять свойства тирозинкиназы [31]. Голофермент СК2 состоит из четырех субъединиц – двух каталитических (α и α') и двух регуляторных β -субъединиц – в сочетаниях $\alpha_2\beta_2$, $\alpha\alpha'\beta_2$ или $\alpha'_2\beta_2$. Каталитические субъединицы соединяются между собой через регуляторные β -субъединицы. Все субъединицы кодируются отдельными генами. СК2 α и СК2 α' гомологичны, различаются только их С-концевые фрагменты; гомология β -субъединицы с другими белками не выявлена [6]. СК2 отличается от других протеинкиназ способностью использовать в качестве донора фосфатных групп как АТР, так и GTP, а также конститутивной активностью и отсутствием факторов, активирующих или ингибирующих ее в ответ на стимулы [32, 33]. Каталитические субъединицы СК2 постоянно находятся в активной конформации и способны фосфорилировать белки-субстраты как в составе голофермента, так и в отсутствие регуляторных β -субъединиц. Последние не влияют на каталитическую активность как таковую, но обеспечивают сборку тетрамера и его стабильность. Регуляторные β -субъединицы необходимы также для узнавания субстрата и физического взаимодействия с ним (recruitment), а образование димеров с каталитической субъединицей позволяет сформироваться

новым сайтам взаимодействия голофермента с субстратами или белками-партнерами [5]. Это может как усиливать, так и снижать эффективность фосфорилирования, осуществляемого каталитическими субъединицами [34, 35]. Кроме того, СК2 β способна модулировать активность других протеинкиназ, например A-Raf [34], c-Mos [35] и Chkl [36]. Необычной является способность β -субъединицы перемещаться на внешнюю сторону плазматической мембраны, благодаря чему СК2 может выполнять не характерные для протеинкиназ функции экзокиназы, фосфорилируя внеклеточные белки, например витронектин или компонент C9 системы комплемента, а также внеклеточные домены белков. Возможно, СК2 β способна играть роль “переносчика”, доставляя на наружную сторону плазматической мембраны не только каталитические субъединицы СК2, но и другие белки, связывающиеся с СК2 β [37].

СК2 экспрессируется во всех эукариотических клетках на уровне, характерном для каждого типа клеток, локализуется в различных клеточных компартментах и даже во внеклеточном матриксе. СК2 быстро перемещается из одного компартмента в другой при действии различных стимулов; субъединицы α и β могут передвигаться независимо друг от друга [16]. Компартментализация – один из способов регуляции функций СК2, наряду с фосфорилированием субъединиц и белок-белковыми взаимодействиями [32, 33, 38].

КАЗЕИНКИНАЗА 2 И ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ФЕНОМЕНА

СК2 играет ключевую роль в процессах, обеспечивающих выживание микроорганизмов – *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* и *Dictyostelium discoideum*. Установлено, что для выживания клеток дрожжей недостаточно присутствия белка СК2 – требуется его каталитическая активность [6]. Об исключительной роли СК2 свидетельствует то, что не удается получить мышей с нокаутом генов, кодирующих СК2 α или СК2 β . Эмбрионы с нокаутом гена СК2 α погибают через 10.5 дней [7], а инактивация СК2 β летальна на уровне клетки [39]. Мыши с нокаутом каталитической субъединицы α' жизнеспособны, но стерильны из-за нарушения сперматогенеза в результате апоптоза половых клеток [40]. Эти данные позволяют предположить, что незаменимая α -субъединица может компенсировать функцию субъединицы α' . Тем не менее, гиперэкспрессия лишённого киназной активности мутанта СК2 α' в клетках остеосаркомы человека приводит к потере их жизнеспособности [41], что, возможно, свидетельствует об особой роли этой субъединицы в выживаемости клеток человека и/или в жизнеспособности костной ткани.

Гиперэкспрессия экзогенного гена *СК2α* защищает клетки от апоптоза, индуцированного химическими соединениями [42], а в линиях клеток, устойчивых к апоптозуиндуцирующим воздействиям, часто повышено количество белка СК2 [20]. В опытах с РНК-интерференцией показано, что снижение уровня субъединиц СК2 может приводить к снижению жизнеспособности опухолевых клеток [22, 23]. Подавление функции СК2 увеличивает чувствительность опухолевых клеток к апоптозу во многих экспериментальных системах: при удалении факторов роста из культуральной среды [43], действии многообразных химических и физических стимулов [42, 44, 45], а также физиологических регуляторов выживания и гибели клеток [21, 22, 46]. Недавно получены данные о том, что в хондроцитах, обработанных TNF- α (tumor necrosis factor α), ингибирование СК2 может привести не только к апоптотической гибели, но и к аутофагии [47].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СК2-ОПОСРЕДОВАННОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК

СК2-опосредованное фосфорилирование – один из ключевых механизмов ответа клеток на различные стрессовые воздействия. Необычайное многообразие СК2-зависимых процессов делает весьма затруднительным даже их перечисление. Известно, что эта протеинкиназа функционирует практически во всех компартментах клеток и регулирует ответ клеток на раздражители, существенно различающиеся по физической и химической природе и способам взаимодействия с клетками (рис. 1, рис. 2).

В ответ на воздействия, способные вызвать гибель клетки, происходит перемещение СК2 в ядро. Увеличение ядерного пула СК2 наблюдается при гипоксии, тепловом шоке, УФ-облучении, действии ионизирующего излучения [5, 6, 16]. При этом каждая субъединица может связываться с различными доменами внутри ядра, в частности, с ядерным матриксом и внутренними включениями (speckles). Диссоциация же СК2 и ядерных структур сопровождает индукцию апоптоза и остановку клеточного цикла [5, 6].

Одна из важнейших функций СК2 в ядре – непосредственное участие в репарации ДНК [16]. Так, СК2 обеспечивает сборку репарационных систем и их доставку к месту повреждения ДНК, фосфорилируя белки-платформы (scaffolds) XRCC1, XRCC4 (X-ray cross complementing proteins 1, 4) и MDC1 (mediator of DNA damage checkpoint protein 1). В результате фосфорилирования на белках-платформах образуются фосфоэпитопы, необходимые для взаимодействия с доменом FHA (fork-head associated) сигнальных/репарационных белковых комплексов, таких как PNKP (polynucleotide kinase/phosphatase) и NBS1

(Nijmegen breakage syndrome gene 1). Для быстрой репарации одноцепочечных разрывов ДНК требуется ассоциация PNKP с фосфорилированным белком XRCC1 [16]. СК2-зависимое фосфорилирование также стабилизирует XRCC1 и его комплекс с ДНК-лигазой III α , который осуществляет лигирование ДНК при репарации одноцепочечных разрывов, включая разрывы, образующиеся в процессе эксцизионной репарации [48]. К тому же у XRCC1, фосфорилированного посредством СК2, снижено сродство к ДНК. В клетках, содержащих мутантный нефосфорилируемый XRCC1, затруднено отделение этого белка-платформы и связанных с ним ферментативных комплексов от ДНК, что тормозит процесс эксцизионной репарации [49]. Фосфорилирование нескольких сайтов в белке-платформе MDC1 необходимо для его связывания с комплексом NBS1, осуществляющим репарацию двухцепочечных разрывов ДНК [16]. Недавно было показано, что СК2-зависимое фосфорилирование белка XRCC4 может иметь разный эффект: с одной стороны, фосфорилирование обеспечивает связывание XRCC4 с PNKP, что необходимо для репарации двухцепочечных разрывов ДНК, с другой, может ингибировать активность этого комплекса [50]. Предполагается, что СК2 участвует также в процессах, обеспечивающих доступность хроматина для сигнальных и репарационных белковых систем [51].

При нарушении целостности ДНК активируется опухолевый супрессор p53, что может привести к остановке клеточного цикла и/или индукции апоптоза. P53 – один из важнейших белков-партнеров СК2 [52–55]. СК2 образует комплекс с p53, для формирования которого требуется β -субъединица. В бесклеточной системе СК2 фосфорилирует p53 по остатку Ser392, что увеличивает ДНК-связывающую и транскрипционную активность p53 [52]. В ответ на УФ-облучение в клетках резко возрастает количество p53, фосфорилированного по Ser392, и образуется комплекс, содержащий активированный p53, СК2 и фактор элонгации транскрипции FACT (facilitates chromatin transcription) [53]. Связывание СК2 с FACT изменяет конформацию протеинкиназы, что повышает эффективность фосфорилирования p53 в бесклеточной системе [53]. И хотя высказано предположение, что Ser392 в p53 фосфорилируется не СК2, а другой, еще не идентифицированной протеинкиназой [54], очевидно, что взаимодействие СК2 и p53 имеет важное биологическое значение [55, 56]. Действительно, у трансгенных мышей, несущих p53 с мутированным сайтом связывания с СК2, повышена частота образования опухолей кожи в ответ на УФ-облучение [56]. Необходимо отметить, что ингибитор p53 – белок MDM2 (murine double minute 2) – является субстратом СК2 [6, 57, 58], хотя предстоит уточнить значение фосфорилирования центрального до-

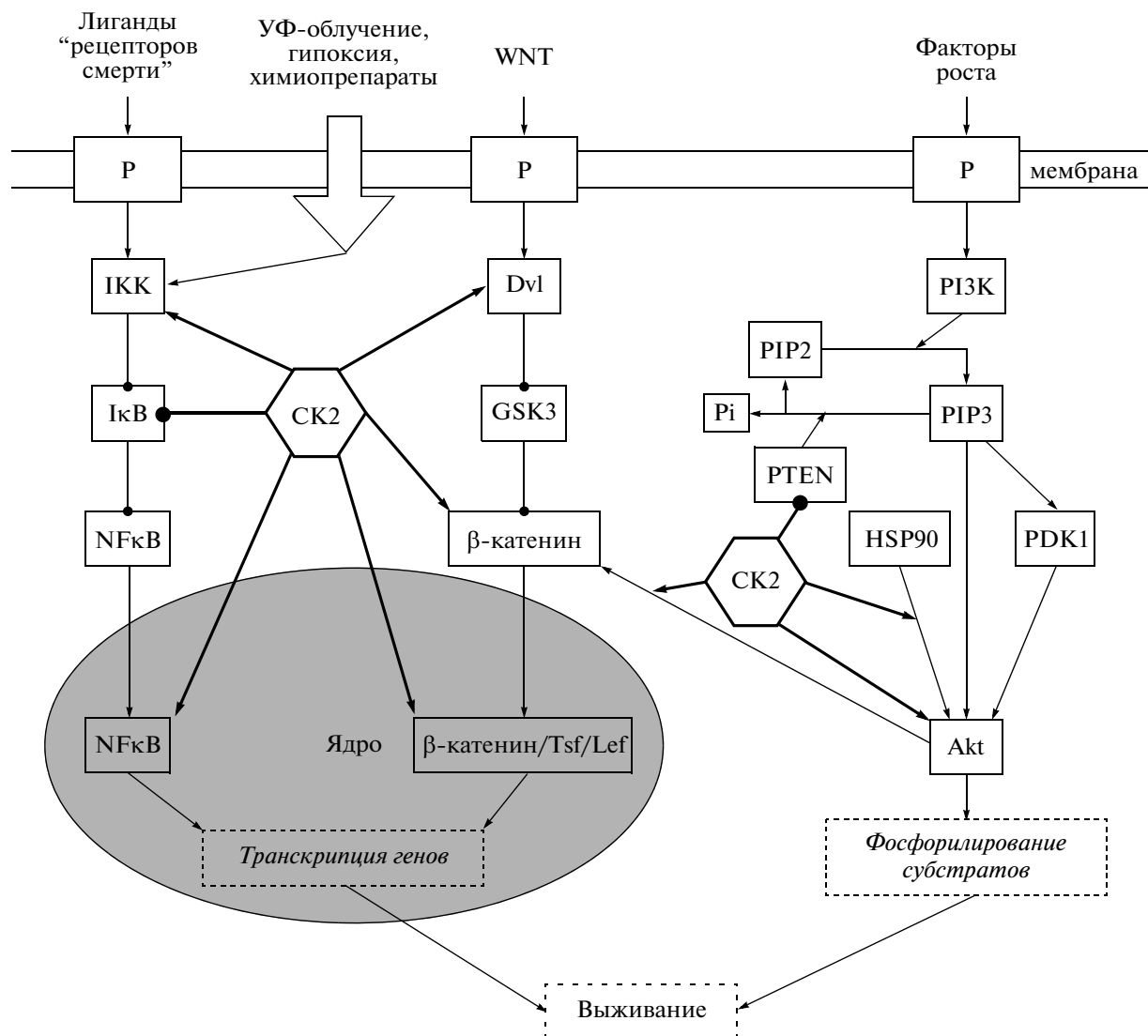


Рис. 1. CK2-зависимая регуляция NF-κB-, Wnt- и PI3K/Akt-сигнальных каскадов. Здесь и на рис. 2: P – рецептор; \longrightarrow CK2-независимая активация функции (прямая или опосредованная); \longrightarrow прямая или опосредованная активация функции с участием CK2; \bullet CK2-независимое ингибирование функции (прямое или опосредованное); \bullet ингибирование функции с участием CK2 (прямое или опосредованное); $-\bullet-$ предполагаемые CK2-зависимые влияния.

мена MDM2 посредством CK2 для образования комплексов p53-MDM2 и выживания или гибели клеток в конкретных ситуациях. Обработка клеток 4,5,6,7-тетрабромбензотриазолом (ТБВ) – ингибитором CK2 – приводит к индукции p53 и его мишеней MDM2 и p21, что также свидетельствует о важной роли CK2 в регуляции p53-зависимых сигнальных путей [58].

Показано, что p53, возможно, опосредует CK2-зависимую регуляцию активности белка HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) – важнейшего фактора транскрипции, регулирующего адаптацию клеток к гипоксии [59]. CK2, активность которой увеличивается при гипоксии, усиливает транскрипционную функцию HIF-1 [59, 60]. Ингибирование CK2 в условиях гипоксии приводит

к снижению активности HIF-1 в результате повышения количества белка p53 и его транскрипционной активности [59]. Интересно, что при длительном (16 ч) снижении содержания кислорода CK2β транспортируется в плазматическую мембрану, тогда как каталитические субъединицы перемещаются в ядро, что свидетельствует о сложности этого регуляторного процесса [59].

В процессе регуляции теплового шока CK2 фосфорилирует шаперон Hsp90 (heat shock protein 90) и кошапероны FKBP52 (FK506 binding protein) и Cdc37 (cell division cycle 37) [29]. Для функционирования комплекса Hsp90-Cdc37, стабилизирующего и поддерживающего в “правильной” конформации многие белки, в том числе протеинкиназы, необходимо CK2-зависимое фосфорилирование Cdc37 [29].

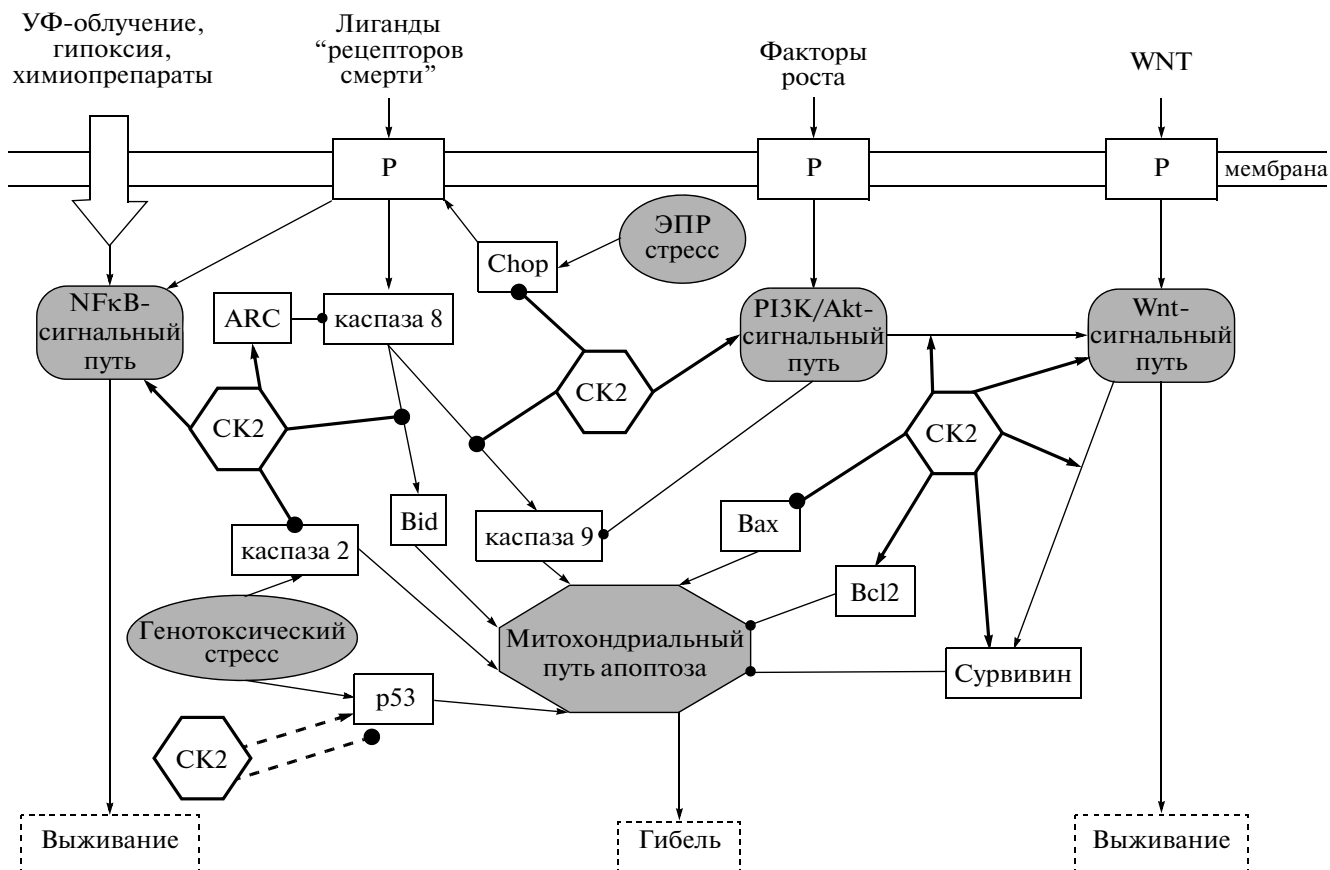


Рис. 2. СК2-зависимая регуляция основных механизмов выживания и гибели клеток.

Недавно СК2 идентифицировали как элемент механизма выживания клеток в условиях стресса, индуцированного денатурацией белков (misfolded protein stress). Роль СК2 состоит в фосфорилировании гистондеацетилазы HDAC6. В результате фосфорилирования стимулируется активность HDAC6 в цитоплазме, необходимая одновременно и для перемещения, и для инактивации токсичных белковых агрегатов – агрегсом [61].

СК2-опосредованная регуляция апоптоза

Фосфорилирование субстратов СК2 – важнейший механизм защиты клеток от апоптоз-индуцирующих воздействий. Эта протеинкиназа контролирует и апоптоз в ответ на действие внеклеточных агентов, и физиологический апоптоз, вызванный внутренними причинами, например, повреждением ДНК [17]. Гибель клеток с участием митохондриальных механизмов [17, 19] и апоптоз при нарушении структуры и функций эндоплазматического ретикулаума (ЭПР-стресс) могут регулироваться СК2 [62]. В отличие от других протеинкиназ, функции которых в апоптозе зависят от тканевой принадлежности клеток и их метаболического состояния, СК2 практически

всегда ограничивает гибель благодаря ингибированию проапоптотических и активации антиапоптотических белков. Многие из этих белков участвуют в важнейших сигнальных каскадах. Так, “судьбоносные” для клетки сигнальные пути NF-κB (nuclear factor kappa B), Wnt, PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt и JAK-STAT (Janus kinase – signal transducer and activator of transcription) регулируются СК2 [19, 30, 63].

Активация опосредованных NF-κB сигналов способствует, как правило, выживанию клеток. В покоящихся клетках NF-κB находится в цитозоле в комплексе с ингибитором IκB (inhibitor kappa B). Для высвобождения NF-κB необходим протеолиз IκB, в результате чего NF-κB перемещается в ядро и активирует транскрипцию антиапоптотических генов. СК2 регулирует разные уровни этого процесса (рис. 1). СК2-зависимое С-концевое фосфорилирование IκB – альтернативный механизм, обеспечивающий протеолиз IκB наряду с каноническим путем, когда N-концевое фосфорилирование с последующим убиквитинированием и деградацией IκB осуществляется протеинкиназой IKK (IκB kinase), которая также контролируется СК2 [19, 30, 64]. Более того, сам NF-κB, а именно, его субъединица RelA (p65), регулируется

СК2 как непосредственно путем фосфорилирования RelA [65], так и посредством связывания и фосфорилирования протеинкиназы MSK2 (mitogen- and stress-activated protein kinase 2), необходимой для трансактивирующей функции RelA [66].

Гликопротеин Wnt способствует выживанию клеток, поддерживая высокий уровень β -катенина – кофактора факторов транскрипции семейства Tsf/Lef (T-cell factor/lymphocyte enhancer binding factor). В отсутствие Wnt β -катенин фосфорилируется мультибелковым “деструктивным комплексом”, в состав которого входит протеинкиназа GSK3 (glycogen synthase kinase 3), и подвергается деградации в протеасоме. Wnt активирует белок Dvl (disheveled), ингибирующий действие “деструктивного комплекса”, в результате чего β -катенин стабилизируется, перемещается в ядро и связывается с Tsf/Lef, способствуя активации транскрипции генов. СК2 регулирует Wnt-сигнальный путь на разных уровнях, фосфорилируя и Dvl, и β -катенин, и Tsf/Lef (рис. 1). В результате фосфорилирования Dvl и β -катенин стабилизируются, а фосфорилирование Tsf/Lef повышает эффективность взаимодействия транскрипционного комплекса с ДНК [19, 30].

И в антиапоптотическом пути PI3K/Akt СК2 действует как многофункциональный активатор [19] (рис. 1). Во-первых, мишенью СК2 служит опухолевый супрессор PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10). PTEN дефосфорилирует фосфатидилинозит-3-фосфат (PIP3), препятствуя проведению сигнала. СК2 фосфорилирует PTEN, что, несмотря на стабилизацию белка, снижает его фосфатазную активность и стимулирует Akt-зависимую сигнализацию [67]. СК2 физически взаимодействует также с самой протеинкиназой Akt и фосфорилирует Ser129 в ней, что повышает активность Akt по сравнению с каноническим фосфорилированием Thr308 и Ser473 протеинкиназой PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase-1) [68]. Недавно показали, что Akt, активированная СК2, стимулирует транскрипционную функцию β -катенина [69, 70]. К тому же, фосфорилирование Ser129 в молекуле Akt стабилизирует ассоциацию Akt с Hsp90, защищая фосфорилированный Thr308 от дефосфорилирования [68].

Выявлена способность СК2 взаимодействовать с тирозинкиназами семейства JAK и активировать сигнальный путь JAK-STAT, важный для регуляции выживания клеток. СК2 взаимодействует с JAK1 и JAK2 и может фосфорилировать JAK2 [63]. Ингибирование СК2 приводит к индукции апоптоза в клетках больных полицитемией за счет подавления JAK-STAT-зависимой сигнализации [63].

Помимо регуляции указанных сигнальных путей, СК2 модулирует активность большого числа

про- и антиапоптотических белков (рис. 2), влияя на их характеристики, в частности, на количество, стабильность, активность, структурную организацию и локализацию (таблица). Например, подавление функции СК2 в клетках рака предстательной железы, обработанных TNF α или TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), приводит к снижению количества белков – ингибиторов апоптоза семейства IAP (inhibitor of apoptosis protein) [71]. Один из IAP-белков – сурвивин – регулируется СК2 на нескольких уровнях: транскрипционном (количество мРНК и белка увеличивается благодаря повышению активности СК2 [69, 70, 72]) и посттрансляционному – СК2 фосфорилирует Thr48 в домене BIR (baculovirus IAP repeat) сурвивина, что необходимо для выполнения его антиапоптотических и про-пролиферативных функций [73].

Антиапоптотический белок – деацетилаза SIRT1 – является субстратом СК2. SIRT1 защищает клетки от апоптоза, деацетилируя различные субстраты, в том числе p53. СК2 фосфорилирует SIRT1 по нескольким сайтам, в результате чего повышается ее субстрат-связывающая и деацетилазная активность [74]. СК2 фосфорилирует активатор апоптоза – фактор транскрипции СНОР, функционирующий при ЭПР-стрессе. Фосфорилирование ингибирует транскрипционную активность СНОР, подавляя его проапоптотическую функцию, в частности, способность повышать экспрессию гена, кодирующего “рецептор смерти” DR5 (death receptor 5) [62, 75].

СК2-зависимое фосфорилирование в районе сайта убиквитинирования может способствовать протеолитической деградации опухолевого супрессора PML (progressive multifocal leukoencephalopathy) – регулятора пролиферации и выживания клеток [76]. По такому же механизму инактивируется проапоптотическая протеинкиназа IP6K2 (inositol hexakisphosphate kinase 2) – медиатор p53-зависимой гибели [77]. Компонент E3 убиквитинлигазы – проапоптотический белок SAG (sensitive to apoptosis gene) – в результате СК2-зависимого фосфорилирования также подвергается деградации в протеасоме [78]. Напротив, фосфорилирование предотвращает протеолиз некоторых антиапоптотических белков, таких как FLIP (FLICE-inhibitory protein), который препятствует индуцируемому TRAIL/Fas (fatty acid synthetase) апоптозу [79], и онкобелок Мус [80].

Показано, что СК2 фосфорилирует опухолевый супрессор FAF1 (Fas-associated factor 1) – компонент пути гибели клеток, инициируемого взаимодействием рецептора Fas с лигандом. Фосфорилирование обеспечивает транспорт FAF1 в ядро, препятствуя апоптозу [81]. Поскольку FAF1 – многофункциональный регуляторный белок, взаимодействующий с элементами сигнальных пу-

Многообразие функциональных последствий СК2-зависимого фосфорилирования

Свойства	Белок	Ссылка
СТАБИЛЬНОСТЬ		
стабилизация		
– защита от протеолиза	β -катенин, Dvl	[30]
	FLIP	[79]
	Мус	[80]
– защита от расщепления каспазами	Bid	[89]
	HS-1, Мах, коннексин 45.6, пресенилин-2, PTEN	[90]
	каспаза 9	[93]
дестабилизация		
– расщепление в протеасоме	IкВ	[30, 64]
	PML	[76]
	IP6K2	[77]
	SAG	[78]
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ		
активация		
	HDAC6 : повышение деацетилазной активности в цитоплазме	[61]
	Akt : повышение протеинкиназной активности	[68]
	SIRT-1 : повышение деацетилазной активности	[74]
ингибирование		
	PTEN : снижение фосфатазной активности	[67]
	Chop : снижение транскрипционной активности	[75]
ОБРАЗОВАНИЕ НАДМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ		
усиливает	XRCC1, XRCC4, MDC1 : фосфорилирование обеспечивает связывание с ферментами репарации ДНК	[16]
ослабляет	XRCC1 : фосфорилирование ослабляет связывание с ДНК	[49]
	каспаза 2 : фосфорилирование препятствует гомодимеризации	[92]
ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ		
ядерная	FAF1 : фосфорилирование препятствует развитию Fas-опосредованного апоптоза, способствуя перемещению FAF1 из цитоплазмы в ядро	[81]
митохондриальная	ARC : фосфорилирование обеспечивает накопление в митохондриях, необходимое для инактивации каспазы 8	[91]

тей NF κ B [82] и Wnt [83], то СК2 обеспечивает дополнительные уровни регуляции этих путей.

Недавно установили, что способность IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3) – одного из белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста, – вызывать апоптоз клеток рака предстательной железы модулируется сайт-специфическим фосфорилированием посредством СК2 [84]. Субстратом СК2 служит и белок PDCD5 (programmed cell death 5) [85], регулирующий апоптоз и другие типы клеточной гибели, в частности, параптоз [86]. Дефосфорилирование

PDCD5 приводит к значительному усилению апоптоза клеток остеосаркомы в ответ на доксорубин или УФ-облучение [85].

СК2 регулирует белки семейства Bcl-2, с функциями которых связаны митохондриальные механизмы апоптоза. Так, подавление функции СК2 в клетках рака предстательной железы приводит к инактивации антиапоптотических белков Bcl-X_L и Bcl-2 и активации проапоптотического белка Вах, тогда как повышенная экспрессия экзогенного СК2 предотвращает эти события [87]. Другой проапоптотический белок этого семейства –

Bid – фосфорилируется каталитической субъединицей СК2 α [88]. Для инициации митохондриального механизма апоптоза необходима активация каспазы 8, а для дальнейшего развития этого процесса требуется расщепление Bid этой каспазой. В результате фосфорилирования Bid создается временный барьер между активацией каспазы 8 и его расщеплением, что приводит к ингибированию апоптоза. Подавление функции СК2 значительно сокращает этот барьер [89].

Снижение каспазозависимого протеолиза можно рассматривать как проявление универсальности защитной роли СК2. Сайты расщепления белков каспазами близки к консенсусной последовательности, фосфорилируемой СК2 (Ser/Thr-XX-Acidic), и фосфорилирование препятствует протеолизу [5, 90]. Среди белков, которые СК2 защищает от действия каспаз – Max, HS-1 (haematopoietic lineage cell-specific protein 1), коннексин 45.6, пресенилин-2 и PTEN [90]. СК2 регулирует и активность самих каспаз – с участием ингибитора каспаз ARC (apoptosis repressor with caspase recruitment domain) или непосредственно [91–93]. Для ингибирования каспазы 8 необходимо СК2-зависимое фосфорилирование ARC [91]. Примером прямой регуляции активности каспаз служит фосфорилирование каспаз 2 [92] и 9 [93]. Фосфорилируя каспазу 9, СК2 защищает ее от расщепления каспазой 8 и останавливает развитие апоптоза [93]. Регуляция каспазы 2 происходит иначе: для ее активации необходима гомодимеризация. СК2 фосфорилирует каспазу 2, предотвращая образование димеров и активацию этой протеазы [92].

КАЗЕИНКИНАЗА 2 И ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

СК2 – полифункциональный регуляторный белок, важный для злокачественной трансформации клеток: во всех проанализированных опухолях повышены и количество, и активность СК2, а также концентрация внутриядерной СК2, что отражает не только пролиферативную активность опухолевых клеток (уровень СК2 повышен в интенсино делящихся клетках), но и степень их дисплазии [18, 19]. СК2 рассматривается в качестве прогностического маркера некоторых новообразований – чем больше белка СК2, тем менее благоприятен прогноз [94–97]. Эти факты, наряду со способностью СК2 существенно снижать эффективность химиотерапии, позволяют предположить, что гиперэкспрессия СК2 создает условия для формирования и прогрессии опухолевого фенотипа [19, 98, 99]. Вероятно, для поддержания опухолевого фенотипа неоплазии “нуждаются” в высоком уровне и/или высокой активности СК2 [19], а снижение аномально высокой активности СК2 может снизить степень злокачественности.

Из приведенных данных следует, что СК2 – важная мишень для терапии опухолей. Поиск эффективных ингибиторов СК2 осуществляет ряд исследовательских групп и фармацевтических компаний [100–105]. В 2009 году начались клинические испытания одного из них – соединения СХ-4945 (5-(3-хлорфениламино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота). СХ-4945 вызывает апоптоз и остановку клеточного цикла в культуре опухолевых клеток человека за счет подавления сигнализации Akt и проявляет противоопухолевую активность на моделях перевиваемых опухолей у лабораторных животных [106–108]. Клиническая перспективность ингибирования СК2 нуждается в дальнейшем изучении. Неясно, за счет чего повышается количество и активность протеинкиназы в опухолях, чем именно отличается активированная СК2 – различий в структуре белка и в наборе субстратов фосфорилирования в нормальных и опухолевых клетках обнаружить пока не удается. Неизвестно также, каков вклад β -субъединицы в опухолевую трансформацию и каким образом можно подавить функции этой субъединицы [18, 98]. Выживание опухолевых клеток сильнее зависит от СК2, чем жизнеспособность нормальных тканей [19]. Но можно ли, ингибируя активность такого многофункционального фермента, как СК2, избежать нежелательных последствий для организма? Подробный анализ этой проблемы выходит за рамки нашей статьи. Клинические испытания должны показать терапевтическую перспективность этого подхода и уточнить требования к антагонистам “вездесущей” протеинкиназы СК2.

Авторы благодарны Н.А. Боголюбовой за помощь в оформлении рисунков.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahn N.G., Resing K.A. 2001. Toward the phosphoproteome. *Nat. Biotechnol.* **19**, 317–318.
2. Hopkins A.L., Groom C.R. 2002. The druggable genome. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **1**, 727–730.
3. Burnett G., Kennedy E.P. 1954. The enzymatic phosphorylation of proteins. *J. Biol. Chem.* **211**, 969–980.
4. Meggio F., Pinna L.A. 2003. One thousand and one substrates of protein kinase CK2? *FASEB J.* **17**, 349–368.
5. Litchfield D.W. 2003. Protein kinase CK2: structure, regulation and role in cellular decisions of life and death. *Biochem. J.* **369**, 1–15.
6. St-Denis N.A., Litchfield D.W. 2009. Protein kinase CK2 in health and disease: From birth to death: the role of protein kinase CK2 in the regulation of cell proliferation and survival. *Cell. Mol. Life Sci.* **11–12**, 1817–1829.

7. Lou D.Y., Dominguez I., Toselli P., et al. 2008. The alpha catalytic subunit of protein kinase CK2 is required for mouse embryonic development. *Mol. Cell. Biol.* **28**, 131–139.
8. Mannowetz N., Kartarius S., Wennemuth G., Montemarh M. 2010. Protein kinase CK2 and new binding partners during spermatogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.* **67**, 3905–3913.
9. Bragdon B., Thinakaran S., Moseychuk O., et al. 2010. Casein kinase 2 beta-subunit is a regulator of bone morphogenetic protein 2 signaling. *Biophys. J.* **99**, 897–904.
10. Dietz K.N., Miller P.J., Iyengar A.S., et al. 2011. Identification of serines 201 and 209 as sites of Pax3 phosphorylation and the altered phosphorylation status of Pax3-FOXO1 during early myogenic differentiation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **43**, 936–945.
11. Ryu S.W., Woo J.H., Kim Y.H., et al. 2006. Downregulation of protein kinase CKII is associated with cellular senescence. *FEBS Lett.* **580**, 988–994.
12. Barz T., Ackermann K., Pyerin W. 2006. Control of methionine biosynthesis genes by protein kinase CK2-mediated phosphorylation of Cdc34. *Cell. Mol. Life Sci.* **63**, 2183–2190.
13. An S., Kyoung M., Allen J.J., et al. 2010. Dynamic regulation of a metabolic multi-enzyme complex by protein kinase CK2. *J. Biol. Chem.* **285**, 11093–11099.
14. Allada R., Meissner R.A. 2005. Casein kinase 2, circadian clocks, and the flight from mutagenic light. *Mol. Cell. Biochem.* **274**, 141–149.
15. Bohana-Kashtan O., Pinna L.A., Fishelson Z. 2005. Extracellular phosphorylation of C9 by protein kinase CK2 regulates complement-mediated lysis. *Eur. J. Immunol.* **35**, 1939–1948.
16. Filhol O., Cochet C. 2009. Cellular functions of protein kinase CK2: a dynamic affair. *Cell. Mol. Life Sci.* **66**, 1830–1839.
17. Ahmad K.A., Wang G., Unger G., et al. 2008. Protein kinase CK2 – a key suppressor of apoptosis. *Adv. Enzyme Regul.* **48**, 179–187.
18. Trembley J.H., Wang G., Unger G., et al. 2009. Protein kinase CK2 in health and disease: CK2: a key player in cancer biology. *Cell. Mol. Life Sci.* **66**, 1858–1867.
19. Ruzzene M., Pinna L.A. 2010. Addiction to protein kinase CK2: a common denominator of diverse cancer cells? *Biochim. Biophys. Acta.* **1804**, 499–504.
20. Di Maira G., Brustolon F., Tosoni K., et al. 2008. Comparative analysis of CK2 expression and function in tumor cell lines displaying sensitivity vs. resistance to chemical induced apoptosis. *Mol. Cell. Biochem.* **316**, 155–161.
21. Wang G., Ahmad K.A., Ahmed K. 2005. Modulation of death receptor-mediated apoptosis by CK2. *Mol. Cell. Biochem.* **274**, 201–205.
22. Wang G., Unger G., Ahmad K.A., et al. 2005. Downregulation of CK2 induces apoptosis in cancer cells – a potential approach to cancer therapy. *Mol. Cell. Biochem.* **274**, 77–84.
23. Slaton J., Unger G., Sloper D., et al. 2004. Induction of apoptosis by antisense CK2 in human prostate cancer xenograft model. *Mol. Cancer Res.* **2**, 712–721.
24. Trembley J.H., Chen Z., Unger G., et al. 2010. Emergence of protein kinase CK2 as a key target in cancer therapy. *Biofactors.* **36**, 187–195.
25. Hanif I.M., Hanif I.M., Shazib M.A., et al. 2010. Casein Kinase II: an attractive target for anti-cancer drug design. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 1602–1605.
26. Canton D.A., Litchfield D.W. 2006. The shape of things to come: an emerging role for protein kinase CK2 in the regulation of cell morphology and the cytoskeleton. *Cell Signal.* **18**, 267–275.
27. Mehta A. 2008. Cystic fibrosis as a bowel cancer syndrome and the potential role of CK2. *Mol. Cell. Biochem.* **316**, 169–175.
28. Singh N.N., Ramji D.P. 2008. Protein kinase CK2, an important regulator of the inflammatory response? *J. Mol. Med.* **86**, 887–897.
29. Miyata Y. 2009. Protein kinase CK2 in health and disease: CK2: the kinase controlling the Hsp90 chaperone machinery. *Cell. Mol. Life Sci.* **66**, 1840–1849.
30. Dominguez I., Sonenshein G.E., Seldin D.C. 2009. Protein kinase CK2 in health and disease: CK2 and its role in Wnt and NF-kappaB signaling: linking development and cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* **66**, 1850–1857.
31. Vilck G., Weber J.E., Turowec J.P., et al. 2008. Protein kinase CK2 catalyzes tyrosine phosphorylation in mammalian cells. *Cell Signal.* **20**, 1942–1951.
32. Olsten M.E., Litchfield D.W. 2004. Order or chaos? An evaluation of the regulation of protein kinase CK2. *Biochem. Cell Biol.* **82**, 681–693.
33. Olsten M.E., Weber J.E., Litchfield D.W. 2005. CK2 interacting proteins: emerging paradigms for CK2 regulation? *Mol. Cell Biochem.* **274**, 115–124.
34. Hagemann C., Kalmes A., Wixler V., et al. 1997. The regulatory subunit of protein kinase CK2 is a specific A-Raf activator. *FEBS Lett.* **403**, 200–202.
35. Lieberman S.L., Ruderman J.V. 2004. CK2 beta, which inhibits Mos function, binds to a discrete domain in the N-terminus of Mos. *Dev. Biol.* **268**, 271–279.
36. Guerra B., Issinger O.G., Wang J.Y. 2003. Modulation of human checkpoint kinase Chk1 by the regulatory beta-subunit of protein kinase CK2. *Oncogene.* **22**, 4933–4942.
37. Rodriguez F.A., Contreras C., Bolanos-Garcia V., Allende J.E. 2008. Protein kinase CK2 as an ectokinase: the role of the regulatory CK2beta subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **105**, 5693–5698.
38. Montemarh M. 2010. Cellular regulators of protein kinase CK2. *Cell Tissue Res.* **342**, 139–146.
39. Buchou T., Vernet M., Blond O., et al. 2003. Disruption of the regulatory beta subunit of protein kinase CK2 in mice leads to a cell-autonomous defect and early embryonic lethality. *Mol. Cell Biol.* **23**, 908–915.
40. Xu X., Toselli P.A., Russell L.D., Seldin D.C. 1999. Globozoospermia in mice lacking the casein kinase II alpha' catalytic subunit. *Nat. Genet.* **23**, 118–121.
41. Vilck G., Saulnier R.B., St Pierre R., Litchfield D.W. 1999. Inducible expression of protein kinase CK2 in mammalian cells. Evidence for functional specialization of CK2 isoforms. *J. Biol. Chem.* **274**, 14406–14414.
42. Guo C., Yu S., Davis A.T., et al. 2001. A potential role of nuclear matrix associated protein kinase CK2 in protection against drug induced apoptosis in cancer cells. *J. Biol. Chem.* **276**, 5992–5999.
43. Wang H., Davis A., Yu S., Ahmed K. 2001. Response of cancer cells to molecular interruption of the CK2 signal. *Mol. Cell Biochem.* **227**, 167–174.

44. Davis A.T., Wang H., Zhang P., Ahmed K. 2002. Heat shock mediated modulation of protein kinase CK2 in the nuclear matrix. *J. Cell Biochem.* **85**, 583–591.
45. Yamane K., Kinsella T.J. 2005. CK2 inhibits apoptosis and changes its cellular localization following ionizing radiation. *Cancer Res.* **65**, 4362–4367.
46. Kim H.R., Kim K., Lee K., et al. 2008. Inhibition of casein kinase 2 enhances the death ligand- and natural killer cell-induced hepatocellular carcinoma cell death. *Clin. Exp. Immunol.* **152**, 336–344.
47. Lee S.W., Song Y.S., Lee S.Y., et al. 2011. Downregulation of protein kinase CK2 activity facilitates tumor necrosis factor- α -mediated chondrocyte death through apoptosis and autophagy. *PLoS One.* **6(4)**, e19163.
48. Parsons J.L., Dianova I.I., Finch D., et al. 2010. XRCC1 phosphorylation by CK2 is required for its stability and efficient DNA repair. *DNA Repair.* **9**, 835–841.
49. Ström C.E., Mortusewicz O., Finch D., et al. 2011. CK2 phosphorylation of XRCC1 facilitates dissociation from DNA and single-strand break formation during base excision repair. *DNA Repair (Amst).* **10(9)**, 961–969.
50. Mani R.S., Yu Y., Fang S., et al. 2010. Dual modes of interaction between XRCC4 and polynucleotide kinase/phosphatase: implications for nonhomologous end joining. *J. Biol. Chem.* **285**, 37619–37629.
51. Ayoub N., Jeyasekharan A.D., Bernal J.A., Venkitaraman A.R. 2008. HP1- β mobilization promotes chromatin changes that initiate the DNA damage response. *Nature.* **453**, 682–686.
52. Kapoor M., Lozano G. 1998. Functional activation of p53 via phosphorylation following DNA damage by UV but not gamma radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **95**, 2834–2837.
53. Keller D.M., Lu H. 2002. p53 serine 392 phosphorylation increases after UV through induction of the assembly of the CK2.hSPT16.SSRP1 complex. *J. Biol. Chem.* **277**, 50206–50213.
54. Cox M.L., Meek D.W. 2010. Phosphorylation of serine 392 in p53 is a common and integral event during p53 induction by diverse stimuli. *Cell Signal.* **22**, 564–571.
55. Meek D.W., Cox M. 2011. Induction and activation of the p53 pathway: a role for the protein kinase CK2? *Mol. Cell Biochem.* PMID: 21769452.
56. Bruins W., Zwart E., Attardi L.D., et al. 2004. Increased sensitivity to UV radiation in mice with a p53 point mutation at Ser389. *Mol. Cell Biol.* **24**, 8884–8894.
57. Hjerrild M., Milne D., Dumaz N., et al. 2001. Phosphorylation of murine double minute clone 2 (MDM2) protein at serine-267 by protein kinase CK2 *in vitro* and in cultured cells. *Biochem. J.* **355**, 347–356.
58. Allende-Vega N., Dias S., Milne D., Meek D. 2005. Phosphorylation of the acidic domain of Mdm2 by protein kinase CK2. *Mol. Cell Biochem.* **274**, 85–90.
59. Hubert A., Paris S., Piret J.P., et al. 2006. Casein kinase 2 inhibition decreases hypoxia-inducible factor-1 activity under hypoxia through elevated p53 protein level. *J. Cell Sci.* **119**, 3351–3362.
60. Mottet D., Ruys S.P., Demazy C., et al. 2005. Role for casein kinase 2 in the regulation of HIF-1 activity. *Int. J. Cancer.* **117**, 764–774.
61. Watabe M., Nakaki T. 2011. Protein kinase CK2 regulates the formation and clearance of aggresomes in response to stress. *J. Cell Sci.* **124**, 1519–1532.
62. Hossenauer A., Schneider C.C., Götz C., Montenarh M. 2011. CK2 inhibition induces apoptosis via the ER stress response. *Cell Signal.* **23**, 145–151.
63. Zheng Y., Qin H., Frank S.J., et al. 2011. A CK2-dependent mechanism for activation of the JAK-STAT signaling pathway. *Blood.* **118(1)**, 156–166.
64. Tsuchiya Y., Asano T., Nakayama K., et al. 2010. Nuclear IKK β is an adaptor protein for I κ B α ubiquitination and degradation in UV-induced NF- κ B activation. *Mol. Cell.* **39**, 570–582.
65. Chantome A., Pance A., Gauthier N., et al. 2004. Casein kinase II-mediated phosphorylation of NF- κ B p65 subunit enhances inducible nitric-oxide synthase gene transcription *in vivo*. *J. Biol. Chem.* **279**, 23953–23960.
66. Jacks K.A., Koch C.A. 2010. Differential regulation of mitogen- and stress-activated protein kinase-1 and -2 (MSK1 and MSK2) by CK2 following UV radiation. *J. Biol. Chem.* **285**, 1661–1670.
67. Silva A., Yunes J.A., Cardoso B.A., et al. 2008. PTEN posttranslational inactivation and hyperactivation of the PI3K/Akt pathway sustain primary T cell leukemia viability. *J. Clin. Invest.* **118**, 3762–3774.
68. Di Maira G., Brustolon F., Pinna L.A., Ruzzene M. 2009. Dephosphorylation and inactivation of Akt/PKB is counteracted by protein kinase CK2 in HEK 293T cells. *Cell. Mol. Life. Sci.* **66**, 3363–3373.
69. Ponce D.P., Maturana J.L., Cabello P., et al. 2011. Phosphorylation of AKT/PKB by CK2 is necessary for the AKT-dependent up-regulation of β -catenin transcriptional activity. *J. Cell Physiol.* **226**, 1953–1959.
70. Ponce D.P., Yefi R., Cabello P., et al. 2011. CK2 functionally interacts with AKT/PKB to promote the β -catenin-dependent expression of survivin and enhance cell survival. *Mol. Cell Biochem.* PMID: 21735093.
71. Wang G., Ahmad K.A., Ahmed K. 2008. Impact of protein kinase CK2 on inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) in prostate cancer cells. *Mol. Cell Biochem.* **316**, 91–97.
72. Tapia J.C., Torres V.A., Rodriguez D.A., et al. 2006. Casein kinase 2 (CK2) increases survivin expression via enhanced β -catenin-T cell factor/lymphoid enhancer binding factor-dependent transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**, 15079–15084.
73. Barrett R.M., Colnaghi R., Wheatley S.P. 2011. Threonine 48 in the BIR domain of survivin is critical to its mitotic and anti-apoptotic activities and can be phosphorylated by CK2 *in vitro*. *Cell Cycle.* **10**, 538–548.
74. Kang H., Jung J.W., Kim M.K., Chung J.H. 2009. CK2 is the regulator of SIRT1 substrate-binding affinity, deacetylase activity and cellular response to DNA-damage. *PLoS One.* **4**, e6611.
75. Ubeda M., Habener J.F. 2003. CHOP transcription factor phosphorylation by casein kinase 2 inhibits transcriptional activation. *J. Biol. Chem.* **278**, 40514–40520.
76. Scaglioni P.P., Yung T.M., Choi S., et al. 2008. CK2 mediates phosphorylation and ubiquitin-mediated degradation of the PML tumor suppressor. *Mol. Cell Biochem.* **316**, 149–154.
77. Chakraborty A., Werner J.K.Jr, Koldobskiy M.A., et al. 2011. Casein kinase-2 mediates cell survival

- through phosphorylation and degradation of inositol hexakisphosphate kinase-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**, 2205–2209.
78. He H., Tan M., Pamarthy D., et al. 2007. CK2 phosphorylation of SAG at Thr10 regulates SAG stability, but not its E3 ligase activity. *Mol. Cell Biochem*. **295**, 179–188.
79. Llobet D., Eritja N., Encinas M., et al. 2008. CK2 controls TRAIL and Fas sensitivity by regulating FLIP levels in endometrial carcinoma cells. *Oncogene*. **27(18)**, 2513–2524.
80. Channavajhala P., Seldin D.C. 2002. Functional interaction of protein kinase CK2 and c-Myc in lymphomagenesis. *Oncogene*. **21(34)**, 5280–5288.
81. Olsen B.B., Jessen V., Højrup P., et al. 2003. Protein kinase CK2 phosphorylates the Fas-associated factor FAF1 *in vivo* and influences its transport into the nucleus. *FEBS Lett*. **546**, 218–222.
82. Menges C.W., Altomare D.A., Testa J.R. 2009. FAS-associated factor 1 (FAF1): diverse functions and implications for oncogenesis. *Cell Cycle*. **8(16)**, 2528–2534.
83. Zhang L., Zhou F., van Laar T., et al. 2011. Fas-associated factor 1 antagonizes Wnt signaling by promoting β -catenin degradation. *Mol. Biol. Cell*. **22(9)**, 1617–1624.
84. Cobb L.J., Mehta H., Cohen P. 2009. Enhancing the apoptotic potential of insulin-like growth factor-binding protein-3 in prostate cancer by modulation of CK2 phosphorylation. *Mol. Endocrinol*. **23**, 1624–1633.
85. Salvi M., Xu D., Chen Y., et al. 2009. Programmed cell death protein 5 (PDCD5) is phosphorylated by CK2 *in vitro* and in 293T cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **387**, 606–610.
86. Wang Y., Li X., Wang L., et al. 2004. An alternative form of paraptosis-like cell death, triggered by TAJ/TROY and enhanced by PDCD5 overexpression. *J. Cell Sci*. **117**, 1525–1532.
87. Wang G., Ahmad K.A., Ahmed K. 2006. Role of protein kinase CK2 in the regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res*. **66(4)**, 2242–2249.
88. Olsen B.B., Petersen J., Issinger O.G. 2006. BID, an interaction partner of protein kinase CK2 α . *Biol. Chem*. **387**, 441–449.
89. Hellwig C.T., Ludwig-Galezowska A.H., Concannon C.G., et al. 2010. Activity of protein kinase CK2 uncouples Bid cleavage from caspase-8 activation. *J. Cell Sci*. **123**, 1401–1406.
90. Duncan J.S., Turowec J.P., Vilks G., et al. 2010. Regulation of cell proliferation and survival: convergence of protein kinases and caspases. *Biochim. Biophys. Acta*. **1804**, 505–510.
91. Li P.F., Li J., Muller E.C., et al. 2002. Phosphorylation by protein kinase CK2: a signaling switch for the caspase-inhibiting protein ARC. *Mol. Cell*. **10**, 247–258.
92. Shin S., Lee Y., Kim W., et al. 2005. Caspase-2 primes cancer cells for TRAIL-mediated apoptosis by processing procaspase-8. *EMBO J*. **24**, 3532–3542.
93. McDonnell M., Abedin A., Melendez M.J., et al. 2008. Phosphorylation of murine caspase-9 by the protein kinase casein kinase 2 regulates its cleavage by caspase-8. *J. Biol. Chem*. **283**, 20149–20158.
94. Guerra B., Issinger O.G. 2008. Protein kinase CK2 in human disease. *Curr. Med. Chem*. **15**, 1870–1886.
95. Lin K.Y., Tai C., Hsu J.C., et al. 2011. Overexpression of nuclear protein kinase CK2 α catalytic subunit (CK2 α) as a poor prognosticator in human colorectal cancer. *PLoS One*. **6**, e17193.
96. Giusiano S., Cochet C., Filhol O., et al. 2011. Protein kinase CK2 α subunit over-expression correlates with metastatic risk in breast carcinomas: quantitative immunohistochemistry in tissue microarrays. *Eur. J. Cancer*. **47**, 792–801.
97. Lin K.Y., Fang C.L., Chen Y., et al. 2010. Overexpression of nuclear protein kinase CK2 Beta subunit and prognosis in human gastric carcinoma. *Ann. Surg. Oncol*. **17**, 1695–1702.
98. Pinna L.A., Allende J.E. 2009. Protein kinase CK2 in health and disease: Protein kinase CK2: an ugly duckling in the kinome pond. *Cell Mol. Life Sci*. **66**, 1795–1799.
99. Ruzzene M., Tosoni K., Zanin S., et al. 2011. Protein kinase CK2 accumulation in “oncophilic” cells: causes and effects. *Mol. Cell Biochem*. PMID: 21735095
100. Battistutta R. 2009. Protein kinase CK2 in health and disease: Structural bases of protein kinase CK2 inhibition. *Cell Mol. Life Sci*. **66**, 1868–1889.
101. Niefind K., Issinger O.G. 2010. Conformational plasticity of the catalytic subunit of protein kinase CK2 and its consequences for regulation and drug design. *Biochim. Biophys. Acta*. **1804(3)**, 484–492.
102. Hanif I.M., Hanif I.M., Shazib M.A., et al. 2010. Casein kinase II: an attractive target for anti-cancer drug design. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. **42(10)**, 1602–1605.
103. Sarno S., Papinutto E., Franchin C., et al. 2011. ATP site-directed inhibitors of protein kinase CK2: an update. *Curr. Top. Med. Chem*. **11(11)**, 1340–1351.
104. Cozza G., Meggio F., Moro S. 2011. The dark side of protein kinase CK2 inhibition. *Curr. Med. Chem*. **18(19)**, 2867–2884.
105. Battistutta R., Cozza G., Pierre F., et al. 2011. Unprecedented selectivity and structural determinants of a new class of protein kinase CK2 inhibitors in clinical stage for the treatment of cancer. *Biochemistry*. PMID: 21870818.
106. Siddiqui-Jain A., Drygin D., Streiner N., et al. 2010. CX-4945, an orally bioavailable selective inhibitor of protein kinase CK2, inhibits pro-survival and angiogenic signaling and exhibits antitumor efficacy. *Cancer Res*. **70(24)**, 10288–10298.
107. Ferguson A.D., Sheth P.R., Basso A.D., et al. 2011. Structural basis of CX-4945 binding to human protein kinase CK2. *FEBS Lett*. **585(1)**, 104–110.
108. Pierre F., Chua P.C., O'Brien S.E., et al. Pre-clinical characterization of CX-4945, a potent and selective small molecule inhibitor of CK2 for the treatment of cancer. *Mol. Cell Biochem*. PMID: 21755459.