

## Роль протеїнкінази СК2 у процесах онкогенезу, регуляції апоптозу та стресової відповіді клітини

Г.П. Волинець\*, А.Г. Голуб, В.Г. Бджола, С.М. Ярмолук

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
вул. Акад. Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

**Резюме.** Протеїнкіназа СК2 — убіквістична багатосубстратна кіназа, яка задіяна в регуляції великої кількості біохімічних функцій та інтеграції практично всіх шляхів внутрішньоклітинного сигналіngu. В огляді зроблено спробу узагальнити дані літератури щодо участі СК2 у процесах онкогенезу, апоптозу та стресової відповіді клітини. Зважаючи на те, що СК2 — важливий фактор пухлиноутворення та розвитку багатьох патологічних процесів, вона є перспективною мішенню для розробки ліків, які можуть використовуватися в медичній терапії.

**Ключові слова:** протеїнкіназа СК2, виживання клітини, онкогенез, стресові сигнальні шляхи.

**Вступ.** Нормальне функціонування організму передбачає координовану регуляцію росту, проліферації та диференціації кожної клітини. Регуляція цих процесів на молекулярному рівні відбувається за рахунок посттрансляційних модифікацій білків, особливо шляхом фосфорилювання [1]. Така форма ковалентної модифікації здійснюється за участі протеїнкіназ — ферментів, що каталізують фосфорилювання білкових субстратів шляхом переносу  $\gamma$ -фосфату АТФ до акцепторної амінокислоти. Залежно від останньої протеїнкінази класифікуються на серин-треонінові й тирозинові. Вченими встановлено, що 20-50 % усіх клітинних білків підлягають фосфорилюванню *in vivo* [2-4].

Існує велика кількість протеїнкіназ, що включаються в еукаріотичний сигналінг. За попереднім підрахунком, геном людини кодує 868 протеїнових кіназ [5], які утворюють найбільшу родину ферментів.

Важливою ланкою багатьох сигнальних шляхів клітини є протеїнкіназа СК2. Саме для

цього ферменту вперше виявлено протеїнкіназну активність [6]. Наступним етапом у дослідженні цієї кінази було одержання чистого препарату, що дало змогу вивчити структуру СК2, її основні властивості й функції.

Протеїнкіназа СК2 — тетрамерний холоензим, утворений асоціацією двох каталітичних (СК2 $\alpha$  або СК2 $\alpha'$ ) і двох регуляторних (СК2 $\beta$ ) субодиниць. Вона належить до родини серин-треонінових протеїнкіназ, проте для дріжджового гомолога СК2 відомий випадок фосфорилювання залишків тирозину імунофіліну Fpr3 [7]. Одна з найбільш характерних рис цієї кінази — її плейотропність. Відомо понад 300 субстратів цього ферменту.

За низкою ознак СК2 відрізняється від інших клітинних протеїнкіназ. Згідно з літературними даними, активність більшості кіназ регулюється специфічними білковими інгібіторами й активаторами. Протеїнкіназа СК2 є конститутивно активною і не залежить від процесів фосфорилювання, проте її активність модулюється факторами росту. Обробка клітин інсуліном [8], інсулінподібним фактором росту I [9] та епідермальним фактором росту [10] ефективно підвищує її активність.

СК2 наявна в багатьох організмах — від

\* Corresponding author.

Tel./fax: +38044-5222458

E-mail address: volinetc\_galina@mail.ru

найпростіших до людини. Ферменти, одержані з різних еукаріотичних організмів, мають високий рівень гомології молекулярної структури й каталітичної активності, що свідчить про надзвичайно важливі біохімічні функції ферменту.

Протеїнкіназа СК2 відіграє важливу роль у виживанні клітини та підтриманні її життєздатності. Відповідно до виконуваних функцій субстрати СК2 класифікують на:

- білки, що забезпечують функціонування нуклеїнових кислот, а також задіяні в процесі трансляції (ДНК-полімераза 1 та 2, РНК-полімераза 1, 2 і 3, фактори елонгації — eIF3, eIF5 та ін.);

- фактори транскрипції (с-Мув, с-Мус, HPV E6 і E7);

- білки сигнальної трансдукції (кальмодулін, інсуліновий рецептор та ін.);

- білки цитоскелета (клатрин, спектрин);

- ферменти метаболізму (глікоген-синтаза й орнітин-декарбоксілаза) [11].

У подальшому викладі йтиметься про роль СК2 у процесах виживання клітини, онкогенезу, регуляції апоптозу та її участі у стресових трансдукторних шляхах клітини.

#### **Участь СК2 у процесі виживання клітини.**

Важливим фактором виживання клітини є транскрипція рРНК, одним із шляхів регуляції якої є активність СК2. Цей факт підтверджено на *in vitro*-системі транскрипції та в культурах клітин із використанням інгібіторів, специфічних до цієї протеїнкінази [12]. В основі регулюючої дії лежить здатність СК2 асоціювати з комплексом Pol 1/Rrn3 (Rrn3 — полімераза-асоційований транскрипційний фактор ініціації) і презентувати його до промоторної ділянки генів рРНК, активуючи транскрипцію. Інший механізм регуляції транскрипції Pol 1 пов'язаний із фосфорилуванням фактора UBF (*upstream binding factor*), що призводить до його взаємодії з SL1 (*selectivity factor 1*) [13]. Останній складається із ТВР (ТАТА-зв'язувального білка) і трьох ТВР-асоційованих факторів [14]. Утворений UBF/SL1-комплекс зв'язується з промотором гена рРНК, рекрутує Pol 1 і активує транскрипцію [13]. Високий рівень активності РНК полімерази 1, що забезпечує синтез рРНК, є необхідним для росту клітин та їх проліферації. Отже, СК2 як

ключовий регулятор Pol 1 є важливим фактором виживання клітини.

Роль СК2 в забезпеченні життєздатності організму також продемонстровано в експериментах із нокаутації гена регуляторної субодиниці СК2 у мишей та іРНК-опосередкованого блокування гена СК2 $\beta$  у *Caenorabditis elegans*. В обох випадках спостерігали летальні патології розвитку [15]. Окрім того, СК2 часто задіяна в різних патологічних процесах неопластичної трансформації.

**Роль СК2 в онкогенезі.** Ріст і проліферація клітин — надзвичайно регульовані процеси. Порушення контролю нормального функціонування поділу й диференціації призводить до цілої низки важких патологій, у тому числі й до злоякісної трансформації клітин. Існують різні механізми розвитку канцерогенного фенотипу. Це, зокрема, порушення регуляції апоптозу і проліферативної активності клітини.

СК2 — один із ключових факторів пухлиноутворення. У більшості неопластично трансформованих клітин, які досліджено як *in vivo*, так і *in vitro*, спостерігається її підвищена активність. Аномально високий рівень експресії СК2 характерний для таких типів пухлин, як аденокарцинома легень, рак молочної залози, простати, мозку й нирок, меланома і колоректальна карцинома [16]. Штучно підвищений рівень експресії цієї кінлази у Т-лімфоцитах призводить до розвитку лімфоми [17], а надекспресія СК2 у клітинах молочної залози — до розвитку раку [18]. Зростання титру цієї кінлази в клітинах пухлин відображає їх проліферативний статус та прояв прогресії онкогенезу, тобто стан дисплазії [19].

СК2 може бути залучена в регуляцію активності деяких клітинних і вірусних онкопротеїнів — с-Мус [20], HPV E6 і E7 [21, 22]. с-Мус — ядерний транскрипційний фактор, що індукує проліферацію клітин. Його стабільність і здатність взаємодіяти з ДНК регулюється фосфорилуванням. СК2 асоціює з с-Мус у клітині і фосфорилує консервативні сайти С-кінцевої ділянки (між амінокислотами 240-262 і 342-439). Таке фосфорилування перешкоджає протеасомо-залежній деградації цього клітинного онкопротеїну. Цей факт підтверджено експериментально за використання селективних до СК2 інгібіторів. Інгібування цьо-

го ферменту посилювало деградацію с-Мус. Отже, СК2 бере участь у розвитку пухлин і лейкемії, стабілізуючи транскрипційний фактор с-Мус [20].

Відомо, що білки E6 і E7 HPV — основні онкопротеїни вірусів папілом людини. Їх мішенями є клітинні онкосупресори p53 і pRb відповідно. E6 та E7 беруть участь в убиквітилюванні цих білків, викликаючи їх деградацію та індуючи пухлиноутворення [23]. Делеція сайтів фосфорилування СК2 в обох онкопротеїнах призводить до редукції неопластичної трансформації [22]. Отже, є підстави вважати, що СК2 є позитивним регулятором цих вірусних білків і, відповідно, важливим фактором онкогенезу.

В експериментах *in vitro* показано, що СК2 модулює активність Cut. Останній є регулятором транскрипції онкопротеїнів і має 5 висококонсервативних доменів: ділянку, що здатна формувати суперскручену спіраль, три Cut-високоповторювані регіони (*Cut repeats* (CR)) і Cut-гомеодомен (*Cut homeodomain* (HD)) [24]. В літературі є дані про те, що CR можуть функціонувати як специфічні ДНК-зв'язувальні домени [25]. Окрім того, С-кінцева ділянка Cut має два сайти репресії транскрипції. Отже, Cut-білки можуть зв'язуватися з ДНК та регулювати генну експресію за двома механізмами — активувати або репресувати. Ефект Cut на транскрипцію залежить від мішені, з якою цей регулятор взаємодіє: при зв'язуванні з Sp1-сайтом в промоторі с-Мус він обумовлює репресію транскрипції [26], у разі взаємодії з Sp1 промотора pRb — активацію транскрипції [27]. Активність Cut регулюється фосфорилуванням. СК2 фосфорилує CR1 і 3, унаслідок чого відбувається введення негативного заряду в ДНК-зв'язувальний домен, що супроводжується послабленням електростатичної взаємодії з ДНК. Інгібування взаємодії Cut із ДНК у результаті фосфорилування показано в експериментах за використання фосфатази при обробці ядерних екстрактів. Надекспресія субодиниць СК2 $\alpha$  і СК2 $\beta$  інгібувала зв'язування Cut із ДНК *in vitro*, але не у випадку мутантів Cut, у яких сайти фосфорилування СК2 (Ser-400, Ser-789 і Ser-987) замінено на залишки аланіну [28]. Таким чином, результати експериментів із ко-

трансфекції СК2 і сайт-направленого мутагенезу Cut є доказом того, що СК2 потенційно здатна фосфорилувати Cut-повтори, які задіяні в регуляції процесу онкогенезу.

Протеїнкіназа СК2 бере участь у реактивності Wnt/ $\beta$ -катенін-шляху під час канцерогенезу [29]. Wnt-сигналінг регулює проліферацію та диференціацію клітин [30]. Wnt-ліганди — глікопротеїни, що зв'язуються з певним класом GPCR-рецепторів, т.зв. *frizzleds*, у результаті чого відбувається активація гетеротримерних G-білків і фосфопротеїну Dishevelled. Активація мембранозв'язаного сигнального інтермедиату Dishevelled інгібує кіназу глікоген-синтетази (GSK3) і таким чином попереджує фосфорилування  $\beta$ -катеніну, що призводить до його деградації. СК2 фосфорилує  $\beta$ -катенін за Thr-393, забезпечуючи таким чином його стабілізацію і транслокацію в ядро, де він виконує роль кофактора транскрипційного активатора родини TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer binding factor) і посилює транскрипцію гена с-мус [31]. Отже, СК2 є позитивним регулятором експресії гена онкопротеїну.

Участь СК2 у процесах росту продемонстровано в експериментах з використанням антисенсових РНК  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць СК2. В обох випадках спостерігалось інгібування росту, індюваного EGFR [32].

Зазначені вище дані свідчать про роль СК2 в неопластичній трансформації та клітинному рості.

З онкогенним потенціалом цієї протеїнкінази можуть бути пов'язані її антиапоптичні властивості.

**СК2 — важливий фактор регуляції апоптозу.** Апоптоз — запрограмована смерть клітини. Він викликається різними сигналами, як фізіологічними — експресією кілерних цитокінів (Fas-ліганд і TNF- $\alpha$ ), так і нефізіологічними умовами — нестачею факторів росту, пошкодженням ДНК, гіпоксією та ін. Ключову роль у регуляції апоптозу відіграють білки родини Bcl-2, що можуть мати про- (Bax, Bid, Bim) та антиапоптичні (Bcl-x<sub>L</sub>) властивості. Апоптоз реалізується шляхом активації каспаз — родини цистеїнових протеїназ, що розщеплюють свої субстрати за залишками аспарагінової кислоти. Протеїнкіназа СК2 бере

участь у модуляції чутливості проапоптичних факторів до каспаз. Ряд субстратів каспаз мають сайти розщеплення, що містять Ser- або Thr- залишки. Значна частина сайтів містить кластери кислотних амінокислот, подібних до фосфоакцепторних сайтів СК2. Остання екранує ці амінокислотні послідовності від каспаз. Це, очевидно, є доказом того, що фосфорилування цією кіназою може бути важливим механізмом контролю розщеплення проапоптичних клітинних компонентів каспазами.

СК2 задіяна в регуляції апоптозу, опосередкованого рецепторами смерті. Експериментально доведено, що запрограмована клітинна смерть, викликана лігандами Fas-L, TRAIL і TNF- $\alpha$ , може бути супресована надекспресією цієї кінази.

Критичну роль у Fas-опосередкованому шляху сигналіну апоптозу відіграє проапоптичний член родини Bcl-2 — білок Bid. У процесі розщеплення Bid каспазою 8 утворюється C-термінальний фрагмент (tBid), що транслокується в мітохондрію і забезпечує вивільнення цитохрому C, що, у свою чергу, активує інші каспази. Проте фосфорилування Bid протеїназою СК2 забезпечує резистентність до розщеплення каспазою 8, що попереджує перехід клітини до запрограмованої смерті [33].

Аналогічну роль цієї кінази показано і для транскрипційного фактора Max, який є важливим у реалізації апоптозу. Фосфорильований за Ser-11 Max стає резистентним до дії каспази 5, що активується у процесі Fas-сигналіну [34].

Таким чином, СК2 захищає клітину від Fas-опосередкованого апоптозу шляхом безпосереднього впливу на трансдукцію сигналу апоптозу від плазматичної мембрани до мітохондрії.

СК2 відіграє ключову роль у негативній регуляції Apo2L/TRAIL (Apo2 ligand/tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand) — індукованого апоптозу. Apo2L/TRAIL, зв'язуючись зі своїм рецептором, рекрутує прокаспазу 8 і таким чином забезпечує її активацію. Каспаза 8 розрізає фактор Bid. Процесована форма Bid (tBid) індукує олігомеризацію Max, що є мультидоменним проапоптичним агентом родини Bcl-2 і забезпечує активацію каспази 9, яка безпосередньо запускає апоптоз [35]. Такий шлях апоптозу регулюється фосфорилу-

ванням. СК2, як і у випадку Fas-індукованого апоптозу, фосфорилує Bid, захищаючи від Apo2L/TRAIL-індукованого розщеплення каспазою 8 [36]. Також СК2 промотує NF- $\kappa$ B-опосередковану експресію Bcl-x<sub>L</sub>, який зв'язує tBid і знижує здатність до активації Max. Клітини пухлин із конститутивно підвищеною активністю СК2 мають високий рівень співвідношення Bcl-x<sub>L</sub>/tBid, що попереджує активацію каспази 9 і запобігає переходу клітини на шлях апоптозу. І навпаки, зниження співвідношення Bcl-x<sub>L</sub>/tBid у результаті інгібування СК2 робить клітини чутливими до Apo2L/TRAIL-індукованої активації каспази 9, що призводить до апоптозу [37]. Таким чином, СК2 є ключовим медіатором, що визначає чутливість клітини до Apo2L/TRAIL-індукованої смерті.

Інший механізм регуляції апоптозу СК2 пов'язаний із фосфорилуванням онкосупресорів p53 [38] і BRCA1 [39]. У відповідь на генотоксичний стрес p53 специфічно зв'язується з регуляторними ділянками ДНК, активуючи промотори. Найбільш характерною мішенню для p53-залежної активації є ген білка p21<sup>WAF1</sup> — інгібітора циклін-залежної кінази Cdk2. Його активація призводить до зупинки росту клітин у зв'язку із блокуванням G1/S-переходу [40]. Встановлено, що p53 здатний репресувати ряд клітинних і вірусних промоторів онкопротейнів [41], серед яких c-fos, c-jun, b-myb та ін. Відсутність репресорної функції p53 призводить до неопластичної трансформації клітин [42]. Фосфорилування p53 киназою 2 селективно регулює його специфічні активності. Мутації p53 за сайтами фосфорилування СК2 не впливають на його здатність до активації промотора p21<sup>WAF1</sup>. З іншого боку, відсутність фосфорилування p53 за Ser-386, що є фосфоакцепторною амінокислотою для СК2, специфічно впливає на p53-залежну транскрипційну репресію [38].

Серед клітинних субстратів СК2 відомий продукт гена-онкосупресора BRCA1. Гени BRCA1 кодують білки, залучені в регуляцію транскрипції та клітинного циклу. Активність BRCA1 регулюється через його фосфорилування. Під час генотоксичного стресу або клітинного поділу рівень фосфорилування BRCA1 зростає. За допомогою методу сайт-спрямованого мутагенезу встановлено, що про-

теїнкіназа СК2 фосфорилує BRCA1 у С-термінальній ділянці за Ser-1572 [39], блокуючи таким чином його онкосупресорну активність.

Необхідною умовою виживання клітини під час індукції апоптозу хімічними речовинами є каталітична активність СК2. Обробка клітин етопозидом чи діетилstilбестролом (загальновідомі медіатори апоптозу) призводила до значного зростання кількості СК2 в ядерному матриксі, що відображає захисну відповідь клітини на дію хімічних медіаторів апоптозу. З метою підтвердження цього факту проведено транз'єнтну трансфекцію (до обробки клітин речовинами) плазмідами, що містили різні субодиниці СК2. Показано, що захисну функцію виконує саме каталітична субодиниця цієї протеїнкінази, тоді як регуляторна не має такого ефекту [43]. Доведено, що надекспресія СК2 захищає клітини пухлин від хімічно-індукованого апоптозу [44].

Механізм, за яким СК2 $\alpha$  забезпечує захист від апоптозу, викликаного етопозидом, залишається не з'ясованим до кінця. Можливо, це обумовлено фосфорилуванням деяких субстратів, локалізованих у ядрі [45].

Отже, підвищений рівень експресії протеїнкінази СК2, детектований у багатьох типах пухлин, може призводити до підвищення потенціалу виживання ракових клітин завдяки антиапоптотичній функції.

**Функції СК2 у процесі відповіді клітини на стресові стимули.** Ще одним підтвердженням того, що СК2 є важливим фактором, який контролює вибір клітини щодо виживання чи апоптозу, є експериментальні дані, які вказують на зв'язок СК2 зі стресовими сигнальними шляхами.

СК2 — важливий фактор адаптації клітини до генотоксичного стресу. Одна з найважливіших функцій цієї кінази у процесі сигналіngu — регуляція транскрипційної активності РНК полімерази III. Дослідження на дріжджах показали, що СК2 модулює синтез 5S рРНК і тРНК, регулюючи ініціацію полімерази III [46]. Ініціаторний комплекс складається з РНК-полімерази III та факторів 3С (ДНК-зв'язувального білка) і 3В. Останній включає ТАТА-зв'язувальний білок, здатний утворювати комплекс із СК2 [47]. Регуляторні субодиниці цієї протеїнкінази беруть участь у модуляції ак-

тивності комплексу ТВР/СК2. У відповідь на пошкодження ДНК відбувається дисоціація каталітичних  $\alpha/\alpha'$ -субодиниць СК2 від комплексу ТВР/СК2, що призводить до репресії транскрипції полімерази III [48]. Це має важливе значення для клітин із пошкодженою ДНК, оскільки репресія транскрипції забезпечує спрямування ресурсів клітини на репарацію ДНК та інші важливі для виживання клітини процеси.

СК2 також має відношення до відповіді на пошкодження ДНК у ссавців: її  $\beta$ -субодиниця пригнічує чутливість клітин ксеродерми до УФ [49] і знижує чутливість клітин СНО до ММС (*methyl methanesulfonate*) цитотоксичності [50].

Отже, СК2 виконує важливу роль у генотоксичному сигналіngu, регулюючи активність полімерази III в усіх еукаріот.

СК2 модулює деградацію багатьох білків. Під впливом УФ-радіації зростає активність цієї кінази. Це призводить до фосфорилування і деградації інгібітора NF $\kappa$ B-І $\kappa$ B [51] і субодиниці NF- $\kappa$ B-p65, що бере участь у регуляції експресії деяких антиапоптотичних генів [52]. З іншого боку, протеїнкіназа СК2 визначає стабільність B23 в ядерному матриксі [53]. B23, відомий як нуклеофозмін, — один із найбільш важливих білків ядра. Цей багатofункціональний протеїн є сенсором клітинного стресу. Під час індукції УФ-рівень експресії нуклеофозміну зростає. Трансфекція антисенсовою кДНК B23 робить клітини чутливими до УФ [54]. Крім того, рівень фосфорилування B23 зростає під час впливу рентгенівського випромінювання на клітини ссавців [55]. Таким чином, наведене вище свідчить, що B23 — ключова молекула, включена в регуляцію стресової відповіді клітини, а СК2 — основний фактор, що регулює її активність.

Цікавою є думка деяких авторів щодо специфічної ролі протеїнкінази СК2 у відповіді клітини на тепловий шок. Під час тривалої експозиції клітин за підвищеної температури відбувається транслокація клітинного пулу СК2 в ядро і підвищення її активності. За допомогою електронної мікроскопії показано диференційний розподіл субодиниць цієї кінази в ядрі в результаті впливу температури. Після теплового шоку  $\alpha$ -субодиниці СК2 концентру-

ються в щільні структури поблизу гетерохроматину, тоді як  $\beta$ -субодиниці локалізуються по периферії конденсованого хроматину. Основна функція цієї кінази в процесі відповіді клітини на тепловий шок пов'язана з її здатністю фосфорилувати білки шаперони, фактори транскрипції і репарації ДНК [56].

СК2 також бере участь у відповіді клітин і на такі стресові фактори, як гіпоксія, реактивні види кисню, арсеніт, анізоміцин та ін.

**Висновки.** Отже, СК2 є необхідним фактором виживання клітини. Вона належить до загальних регуляторів апоптозу і стресових сигнальних шляхів. Здатність фосфорилувати ряд субстратів, які задіяні у процесі онкогенезу, та підвищена активність цієї кінази у клітинах, які інтенсивно діляться, дозволяє розглядати її як один із факторів пухлино-

утворення. Це дає змогу визначати СК2 як зручний проліфераційний маркер клітин і мішень для створення протиракових ліків.

Окрім онкогенезу, СК2 задіяна в багатьох інших патологічних процесах. Вона бере участь у формуванні нейрофібрилярної сітки під час розвитку хвороби Альцгеймера [57], є ключовою молекулою, що визначає розвиток гломерулонефриту [58]. В останні роки охарактеризовано її роль у прогресуванні ретинальної неоваскуляризації під час діабету [59]. Стрімко зростає кількість описаних вірусних білків, що є субстратами для цієї кінази. Таким чином, СК2 є потенційною мішенню для створення препаратів, що можуть бути використані в медичній терапії.

Надійшла в редакцію 18.12.2006 р.

#### The role of protein kinase CK2 in the regulation of oncogenesis, apoptosis and cellular stress response

G.P. Volynets, A.G. Golub, V.G. Bdzhola, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine  
150 Zabolotny Str., Kyiv, 03143, Ukraine

**Summary.** Protein kinase CK2 is an ubiquitously expressed and pleiotropic protein kinase. CK2 is implicated in the regulation of several important cellular processes. CK2 is an important component in the network of integrated signaling pathways.

The main aim of review is a characterization of the role of CK2 in the regulation of neoplastic transformation, apoptosis and cellular stress response. CK2 takes part in oncogenesis and in progression of other pathological processes. Thus, CK2 is a potential target for developing of drugs, that can be used in medicine.

**Keywords:** protein kinase CK2, cell survival, oncogenesis, stress signaling pathway.

#### Перелік літератури

1. *Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R.* Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 7, No 2. — P. 85-96.
2. *Pinna L.A., Ruzzene M.* How do protein kinases recognize their substrates // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1996. — Vol. 1341. — P. 191-225.
3. *Williams D.M., Cole P.A.* Kinase chips hit the proteomics era // *Trends Biochem. Science.* — 2001. — Vol. 26. — P. 271-273.
4. *Loog M.* Studies on the differential specificity of protein kinases and its applications // *Acta Universitatis Upsaliensis.* — 2001. — Vol. 1073. — P. 1-48.
5. *Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al.* The sequence of human genome // *Science.* — 2001. — Vol. 291. — P. 1304-1351.
6. *Burnett G., Kennedy E.P.* The enzymatic phosphorylation of proteins // *J. Biol. Chem.* — 1954. — Vol. 211. — P. 969-980.
7. *Marin O., Meggio F., Sarno S., Cesaro L., Pagano M.A., Pinna L.A.* Tyrosine versus serine/threonine phosphorylation by protein kinase casein kinase-2. A study with peptide substrates derived from immunophilin Fpr3 // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274, No. 41. — P. 29260-29265.
8. *Sommercorn J., Mulligan J.A., Lozeman F.J., Krebs E.G.* Activation of casein kinase II in response to insulin and to epidermal growth factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1987. — Vol. 84, No. 24. — P. 8834-8838.
9. *Klarlund J.K., Czech M.P.* Insulin-like growth factor I and insulin rapidly increase casein kinase II activity in BALB/c 3T3 fibroblasts // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263, No. 31. — P. 15872-15875.
10. *Ackerman P., Osheroff N.* Regulation of casein kinase II activity by epidermal growth factor in human A-431 carcinoma cells // *J. Biol. Chem.* — 1989. — Vol. 264, No. 20. — P. 11958-11965.
11. *Meggio F., Pinna L.A.* One-thousand-and-one substrates of protein kinase CK2 // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 3. — P. 349-68.
12. *Lin Ch.-Yi., Navarro S., Reddy S., Comai L.* CK2-mediated stimulation of Pol I transcription by stabilization of UBF — SL1 interaction // *Nucleic Acids Res.* — 2006. — Vol. 34, No. 17. — P. 4752-4766.
13. *Hempel W.M., Cavanaugh A.H., Hannan R.D., Taylor L., Rothblum L.I.* The species-specific RNA polymerase I transcription factor SL-1 binds to upstream binding factor // *Mol. Cell. Biol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 557-563.
14. *Moss T.* Growth factor signaling regulates elongation of RNA polymerase I transcription in mammals via

UBF phosphorylation and r-chromatin remodeling // *Mol. Cell.* — 2006. — Vol. 21. — P. 629-639.

15. Ahmed K., Gerber D.A., Cochet C. Joining the cell survival squad: an emerging role for protein kinase CK2 // *Trends Cell Biol.* — 2002. — Vol. 12, No. 5. — P. 226-230.

16. Tawfic S., Yu S., Wang H., Faust R., Davis A., Ahmed K. Protein kinase CK2 signal in neoplasia // *Histol. Histopathol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 573-582.

17. Seldin D.C., Leder P. Casein kinase II alpha transgene-induced murine lymphoma: relation to theileriosis in cattle // *Science.* — 1995. — Vol. 267. — P. 894-897.

18. Landesman-Bollag E., Romieu-Mourez R., Song D.H., Sonenshein G.E., Cardiff R.D., Seldin D.C. Protein kinase CK2 in mammary gland tumorigenesis // *Oncogene.* — 2001. — Vol. 20. — P. 3247-3257.

19. Landesman-Bollag E., Song D.H., Romieu-Mourez R., Sussman D.J., Cardiff R.D., Sonenshein G.E., Seldin D.C. Protein kinase CK2: signaling and tumorigenesis in the mammary gland // *Mol. Cell. Biochem.* — 2001. — Vol. 227, No. 1-2. — P. 153-165.

20. Channavajhala P., Seldin D.C. Functional interaction of protein kinase CK2 and c-Myc in lymphomagenesis // *Oncogene.* — 2002. — Vol. 21, No. 34. — P. 5280-5288.

21. Firzloff J.M., Galloway D.M., Eisenman R.N., Luschner B. The E7 protein of human papilloma virus type 16 is phosphorylated by casein kinase II // *New Biol.* — 1989. — Vol. 1. — P. 44-53.

22. Barbosa M.S., Edmonds C., Fisher C., Schiller J.T., Lowy D.R., Vousden K.H. The region of the HPV E7 oncoprotein homologous to adenovirus Eta and SV40 large T-antigen contains separate domains for Rb binding and casein kinase II phosphorylation // *EMBO J.* — 1990. — Vol. 9. — P. 153-160.

23. Massimi P., Pim D., Kuhne C., Banks L. Regulation of the human papillomavirus oncoproteins by differential phosphorylation // *Mol. Chem. Biochem.* — 2001. — Vol. 227. — P. 137-144.

24. Dufort D., Nepveu A. The human cut homeodomain protein represses transcription from the c-myc promoter // *Mol. Cell. Biol.* — 1994. — Vol. 14, Issue 6. — P. 4251-4257.

25. Mailly F., Bérubé G., Harada R., Mao P.-L., Phillips S., Nepveu A. The human cut homeodomain protein can repress gene expression by two distinct mechanisms: active repression and competition for binding site occupancy // *Mol. Cell. Biol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 5346-5357.

26. Harada R., Berube G., Tamplin O.J., Denis-Larose C., Nepveu A. DNA-binding specificity of the cut repeats from the human cut-like protein // *Mol. Cell. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 129-140.

27. Vanwijnen A.J., Vangurp M.F., Deridder M.C., Tufarelli C., Last T.J., Birnbaum M., Vaughan P.S., Giordano A., Krek W., Neufeld E.J., Stein J.L., Stein G.S. CDP/cut is the DNA-binding subunit of histone gene transcription factor HiNF-D: A mechanism for gene regulation at the G<sub>1</sub>/S phase cell cycle transition point independent of transcription factor E2F // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1996. — Vol. 93. — P. 11516-11521.

28. Coqueret O., Martin N., Bérubé G., Rabbat M., David W. Litchfield and Alain Nepveu. DNA binding by cut homeodomain proteins is down-modulated by casein kinase II // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, No. 5. — P. 2561-2566.

29. Willert K., Brown J.D., Danenberg E., Duncan A.W., Weissman I.L., Reya T., Yates J.R., Nusse R. Wnt pro-

teins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors // *Nature.* — 2003. — Vol. 423, Issue 6938. — P. 448-452.

30. Wang J., Wynshaw-Boris A. The canonical Wnt pathway in early mammalian embryogenesis and stem cell maintenance/differentiation // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 2004. — Vol. 14, No. 5. — P. 533-539.

31. Wang S., Jones K.A. CK2 controls the recruitment of Wnt regulators to target genes in vivo // *Curr. Biol.* — 2006. — Vol. 16, No. 22. — P. 2239-2244.

32. Huang W.C., Hsu R.M., Chi L.M., Leu Y.L., Chang Y.S. Selective downregulation of EGF receptor and downstream MAPK pathway in human cancer cell lines by active components partially purified from the seeds of *Livistona chinensis* R. Brown // *Cancer Lett.* — 2007. — Vol. 248, No. 1. — P. 137-146.

33. Olsen B.B., Petersen J., Issinger O.G. BID, an interaction partner of protein kinase CK2alpha // *Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 387, No. 4. — P. 441-449.

34. Krippner-Heidenreich A., Talanian R.V., Sekul R., Kraft R., Thole H., Otteleben H., Luschner B. Targeting of the transcription factor Max during apoptosis: phosphorylation — regulated cleavage by caspase — 5 at an unusual glutamic acid residue in position P1 // *Biochem. J.* — 2001. — Vol. 358, No. 3. — P. 705-15.

35. Niefind K., Guerra B., Ermakowa I., Issinger O.G. Crystal structure of human protein kinase CK2: insights into basic properties of the CK2 holoenzyme // *EMBO J.* — 2001. — Vol. 20, No. 19. — P. 5320-5331.

36. Wang G., Ahmad K.A., Ahmed K. Role of protein kinase CK2 in the regulation of tumor necrosis factor - related apoptosis inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, No. 4. — P. 2242-2249.

37. Ravi R., Bedi A. Sensitization of tumor cells to apo2 Ligand /TRAIL-induced apoptosis by inhibition of casein kinase II // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 4180-4185.

38. Schuster N., Prowald A., Schneider E., Scheidtmann K.H., Montenarh M., Schuster N. Regulation of p53 mediated transactivation by the beta-subunit of protein kinase CK2 // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 447, No. 2-3. — P. 160-166.

39. O'Brien K.A., Lemke S.J., Cocke K.S., Rao R.N., Beckmann R.P. Casein kinase 2 binds to and phosphorylates BRCA1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — Vol. 260, No. 3. — P. 658-664.

40. Kuerbitz S.J., Plunkett B.S., Walsh W.V., Kastan M.B. Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1992. — Vol. 89, No. 16. — P. 7491-7495.

41. Jackson P., Bos E., Braithwaite A.W. Wild-type mouse p53 down-regulates transcription from different virus enhancer/promoters // *Oncogene.* — 1993. — Vol. 8, No. 3. — P. 589-597.

42. Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B., Harris C. p53 mutations in human cancers // *Science.* — 1991. — Vol. 253, No. 5015. — P. 49-53.

43. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation // *Science.* — 1998. — Vol. 281. — P. 1305-1308.

44. Guo C., Yu S., Davis A.T., Wang H., Green J.E., Ahmed K. A potential role of nuclear matrix — associated protein kinase CK2 in protection against drug-induced apoptosis in cancer cells // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, No. 8. — P. 5992-5999.

45. Faust M., Montenarh M. Subcellular localization of protein kinase CK2. A key to its function? // *Cell Tissue Res.* — 2000. — Vol. 301. — P. 329-340.
46. Hu P., Wu S., Hernandez N. A minimal RNA polymerase III transcription system from human cells reveals positive and negative regulatory roles for CK2 // *Mol. Cell.* — 2003. — Vol. 12, No. 3. — P. 699-709.
47. Alzuherri H.M., White R.J. Regulation of a TATA-binding protein — associated factor during cellular differentiation. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, No. 27. — P. 17166-17171.
48. Toczyski D.P., Galgoczy D.J., Hartwell L.H. CDC5 and CKII control adaptation to the yeast DNA damage checkpoint // *Cell.* — 1997. — Vol. 90, No. 6. — P. 1097-106.
49. Teitz T., Eli D., Penner M., Bakhanashvili M., Naiman T., Timme T.L., Wood C.M., Moses R.E., Canaani D. Expression of the cDNA for the beta subunit of human casein kinase II confers partial UV resistance on xeroderma pigmentosum cells // *Mutat. Res.* — 1990. — Vol. 236, No. 1. — P. 85-97.
50. Fritz G., Kaina B. Phosphorylation of the DNA repair protein APE/REF-1 by CKII affects redox regulation of AP-1 // *Oncogene.* — 1999. — Vol. 18, No. 4. — P. 1033-1040.
51. Schwarz E.M. Constitutive phosphorylation of I $\kappa$ B  $\alpha$  by casein kinase II occurs at serine 291: requirement for degradation of free I $\kappa$ B  $\alpha$  // *Mol. Cell. Biol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 3554-3559.
52. Wang D., Westerheide S.D., Hanson J.L., Baldwin A.S. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of RelA/p65 on Ser529 is controlled by casein kinase II // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, No. 42. — P. 32592-32597.
53. Negi S.S., Olson M.O. Effects of interphase and mitotic phosphorylation on the mobility and location of nucleolar protein B23 // *J. Cell. Sci.* — 2006. — Vol. 119, No. 17. — P. 3676-85.
54. Hirano J., Wang X.L., Kita K. et al. Low levels of NPM gene expression in UV-sensitive human cell lines // *Cancer Lett.* — 2000. — Vol. 153. — P. 183-188.
55. Ramsamoop P., Nataro V., Dritschilo A. Modification of nucleolar protein B23 after exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* — 1995. — Vol. 143. — P. 158-164.
56. Delphine A. Gerber, S. Souquere-Besse, Puvion F., Dubois M.-F., Bensaude O., Cochet C. Implication of CK2 in the context of cellular stress. Heat-induced Relocalization of Protein Kinase CK2 // *JBC Papers in Press.* — 2000. — Vol. 275, No. 31. — P. 23919-23926.
57. Raftery M., Campbell R., Glaros E.N., Rye K.A., Halliday G.M., Jessup W., Garner B. Phosphorylation of apolipoprotein-E at an atypical protein kinase CK2 PSD/E site in vitro // *Biochemistry.* — 2005. — Vol. 44, No. 19. — P. 7346-7353.
58. Yamada M., Katsuma S., Adachi T., Hirasawa A., Shirojima S., Kadowaki T., Okuno Y., Koshimizu T., Fujii S., Sekiya Y., Miyamoto Y., Tamura M., Yumura W., Nihei H., Kobayashi M., Tsujimoto G. Inhibition of protein kinase CK2 prevents the progression of glomerulonephritis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2005. — Vol. 102, No. 21. — P. 7736-7741.
59. Kramerov A.A., Saghizadeh M., Pan H., Kabosova A., Montenarh M., Ahmed K., Penn J.S., Chan C.K., Hinton D.R., Grant M.B., Ljubimov A.V. Expression of protein kinase CK2 in astroglial cells of normal and neovascularized retina // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 168, No. 5. — P. 1722-1736.