

蛋白激酶CK2的结构及其生理功能研究进展

宛晨晨, 陈元利, 樊婷婷

合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230009

宛晨晨, 陈元利, 樊婷婷. 蛋白激酶CK2的结构及其生理功能研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(12): 4201-4214.

Wan CC, Chen YL, Fan TT. Advances in the structure and physiological function of protein kinase CK2. Chin J Biotech, 2021, 37(12): 4201-4214.

摘要: 蛋白激酶CK2是一种常见的、进化保守的、普遍存在的蛋白激酶。近年来,越来越多的研究表明CK2具有多种磷酸化蛋白底物,这些底物在生长发育及各类疾病中都具有重要的作用,因此CK2可以通过调控这些底物的磷酸化参与这些生理过程。文中简要综述了蛋白激酶CK2的结构特征及其在生长发育、免疫、肿瘤等疾病中的生理功能,以期为进一步研究CK2的调控机制和应用提供理论依据。

关键词: 蛋白激酶, 酪蛋白激酶(CK2), 疾病, 肿瘤

Advances in the structure and physiological function of protein kinase CK2

Chenchen Wan, Yuanli Chen, and Tingting Fan

School of Food and Bioengineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, Anhui, China

Abstract: Protein kinase CK2 is a common, evolutionarily conserved and ubiquitous protein kinase. In recent years, increasing evidences have shown that CK2 has a variety of phosphorylated protein substrates, which play important roles in growth, development and various diseases. Therefore, CK2 may participate in these physiological processes by regulating the phosphorylation of these substrates. This article briefly reviewed the structural characteristics of protein kinase CK2 and its physiological functions in growth, development, immunity, formation of tumor and other diseases, in order to provide knowledge basis for further research on the regulatory mechanism of CK2 and potential applications of its inhibitors.

Keywords: protein kinase, casein kinase (CK2), disease, tumor

翻译后蛋白质修饰(Post-translational modification, PTM),是细胞蛋白质的重要调节机制之一,具有多种生物学功能,是真核生物系统中对蛋白的功能和稳定性进行调控的广泛存在的

方式,体内的信号通路常常使用翻译后修饰的方法来传输信号。蛋白质可以在翻译后或翻译过程中发生不同类型的修饰,从而改变蛋白质的电荷状况、构象和稳定性,并影响其功能,进而导致

Received: December 16, 2020; **Accepted:** March 18, 2021

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 31872803).

Corresponding author: Tingting Fan. E-mail: fanting@hfut.edu.cn

国家自然科学基金(No. 31872803)资助。

网络出版时间: 2021-04-02

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20210401.1535.004.html>

丰富的多样性和异质性的产生^[1],同时在不同的细胞器中发挥不同的作用^[2]。蛋白质修饰可以控制大部分生理过程以确保细胞对刺激的动态反应,如免疫功能^[3]、体细胞生化反应的位置、时间和强度等,它们能改变靶蛋白的活性、调节蛋白质相互作用和蛋白寿命等^[4];一些特殊情况下,如在 Kinetoplastid 寄生虫中,PTM 是细胞周期的关键调节器,也是调节毒性和与不同宿主相互作用的重要机制^[1]。目前已发现 450 多种独特的蛋白质修饰方式^[5],包括磷酸化、乙酰化、泛素化和糖基化等,其中磷酸化是最为常见、也是研究最深入的蛋白质修饰之一,主要发生在靶蛋白的 Ser、Thr 和 Tyr 残基上。

在众多不同的细胞磷酸化蛋白质组中,酪蛋白激酶 2 (Casein kinase 2, CK2) 占很大一部分,真核细胞中主要存在于细胞质和细胞核中,在多种细胞器如核糖体、高尔基体、内质网和细胞膜中也有表达,CK2 可以使体内多种蛋白质磷酸化,如酿酒酵母基因组编码的蛋白质有 30% 以上是通过磷酸化或去磷酸化修饰的^[6]。CK2 一般磷酸化酸性氨基酸附近的 Ser/Thr 残基,可以磷酸化 300 多种的蛋白质,包括膜受体、蛋白酶、磷酸酶、转录因子、与 RNA 和蛋白质合成相关的蛋白质等,可以通过调节蛋白质间的相互作用、酶的活性或者蛋白质的定位来介导其对环境信号和内部过程的细胞应答。CK2 不仅能够使靶蛋白磷酸化,其自身也可以被磷酸化,如 CK2 β 亚基在四聚体的 N 端结构域组装后被自身磷酸化,这可能调节其蛋白降解,CK2 α 和 CK2 β 的 C 末端结构域也被 p34 cdc2 以细胞周期依赖性方式磷酸化^[7]。CK2 在进化上十分保守,其保守序列为(Ser/Thr)-(Asp/Glu)-X-(Asp/Glu)。CK2 被认为是双重特异性激酶,不仅可以接受 ATP 为磷酸供体和能量来源,还可以将其他嘌呤核苷三磷酸,如 GTP 或 ITP 作为共底物,是少数能同时利用两者作为磷酸盐来源的激酶之一;在特定条件下,CK2 还可能具有酪氨酸磷酸化甚至核苷酰化活性。CK2 对大多

数底物具有组成型活性,在细胞增殖代谢、细胞周期、细胞分化以及对环境的应激应答过程中有重要功能^[8]。总的来说,CK2 是一种多效性、第二信使非依赖性、无处不在的蛋白激酶,具有不寻常的底物、共底物范围和活性控制模式。

1 CK2 的亚基组成与结构特征

1.1 动物蛋白激酶 CK2

CK2 是类似蝴蝶状的不均一四聚体,天然存在的全酶是由两个催化亚基 (α 或 α') 和两个调节亚基 (β) 组成的异质复合物,有 3 种构成形式 $\alpha 2\beta 2, \alpha' 2\beta 2, \alpha\alpha' \beta 2$, 分子量约为 130 kDa, 非常稳定。催化亚单位 α 的分子量在 37–44 kDa 之间,它与蛋白激酶家族中的细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (Cyclin-dependent kinases, CDK2) 有约 33% 的同源性, α 亚基由两个基因编码, CK2 α (CSNK2A1) 和 CK2 α' (CSNK2A2)。在小鼠组织中, CK2 α 的表达水平高于 CK2 α' , 无内含子的 CK2 α 伪基因 (CK2 αP) 可以在哺乳动物细胞中被激活, 并且某种程度上与癌症有关^[9]。CK2 催化亚基还存在第 3 种形式即 α'' , 其构象尚不明确, 但与 α 亚基的氨基酸序列十分类似^[10]: 两者前 353 个氨基酸组成相同, 只是 α 亚基的第 127 位氨基酸为苏氨酸、 α'' 亚基为丙氨酸。在大多数情况下, 分子量为 24–26 kDa 的 β 亚基起调节作用, 一个单独的基因 CSNK2B 编码调节亚单位 CK2 β , 其调节 CK2 激酶的底物特异性并增强 CK2 四聚体复合物中的催化亚单位稳定性。研究还发现在酵母中仅有两个基因: β 和 β' , 而不存在 α 亚基^[11]。

CK2 全酶组装是动态的、短暂的, 单个的 α 和 β 亚单位显示不同的表达模式和亚细胞定位, 在对斑马鱼的研究中发现, 受精后 1 h (1 hpf) CK2 α 基因的表达水平高于 24 hpf 的表达水平, 而 CK2 β 基因的表达水平在 1–24 hpf 没有差异^[12]。CK2 α 有催化结构域和 ATP 结合区, CK2 β 的 N 端有自磷酸化位点; CK2 α 彼此不结合, 两分子 CK2 β 的 C 端分别结合一分子的催化亚单位 CK2 α , 并

以锌指结构为基础、锌离子为辅基二聚化,充当全酶的中心。除了在结构上稳定全酶、介导 CK2 四聚体的形成之外, β 亚基也促进全酶和底物相互作用; β 亚基通过与几种细胞内蛋白相互作用而具有独立于 CK2 催化亚基的功能,增加了稳定性以及对典型底物的整体催化活性。尽管催化亚基 α 本身是有活性的,但通常认为 CK2 β 亚基增强了 α 亚基的活性和调节酶的底物选择性。CK2 β 亚基是一种相对独特的非典型调节亚单位,与其他蛋白激酶的调节亚基或其大部分没有同源性,没有必要激活/灭活激酶,也不需要特定刺激作出反应,只有在变性条件下才能在体外从全酶中分离出来。四聚体全酶不是细胞中 CK2 的唯一形式,单个亚单位也可能与其他蛋白结合,即调节、催化亚基都可以作为单体独立存在于细胞核和细胞质中,并且都可能独立发挥作用,表现出独立的功能,参与额外的细胞过程,也可能存在亚单位特异性翻译或翻译后控制。 β 亚基有高度的保守性,但与其他蛋白激酶的调节亚基没有过多的同源性。此外,CK2 亚单位相互调节它们的蛋白质表达水平,例如抑制 CK2 α 可以降低 CK2 β 的表达,反之亦然^[13]。

1.2 人类蛋白激酶 CK2

CK2 是非常保守的,人类的 CK2 与其他哺乳动物的 CK2 差别很小,有一种调节亚单位 β ,和两种催化亚型 α 和 α' ,从而形成 $\alpha 2\beta 2$ 、 $\alpha' 2\beta 2$ 、 $\alpha\alpha' \beta 2$ 全酶,其三维结构如图 1 所示^[14]。人的 CK2 β 有 215 个氨基酸残基;CK2 α 和 CK2 α' 分别由 391 和 350 个氨基酸残基组成,除 C 末端外,序列几乎相同,所以一般来说,CK2 亚基的主结构是高度保守的。当将人类 CK2 基因的结构与线虫等进化距离较远的生物体的结构进行比较时,发现 CK2 α 和 CK2 α' 基因的 3 个内含子都位于相应的位置,CK2 β 基因的结构也是如此,表明催化亚单位基因和调节亚单位基因都起源于一个祖先基因,并且两个祖先在保守的位置都应该含有 3 个内含子。人类的 CK2 与其他哺乳动物的 CK2 差

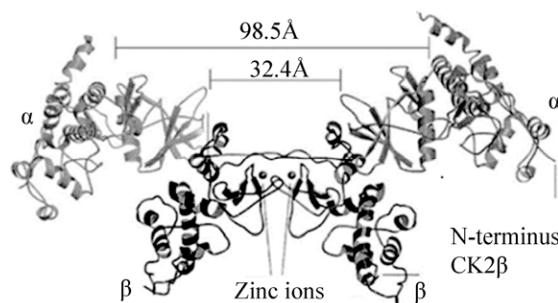


图 1 人类 CK2 酶的三维结构^[14]

Fig. 1 The three-dimensional structure of the whole enzyme CK2 in *Homo sapiens*^[14].

别很小,这对于利用模式生物的实验结果进行相应预测是非常重要的。

1.3 植物蛋白激酶 CK2

与动物不同的是,植物 CK2 一般由多基因编码。拟南芥中 CK2 的 α 和 β 亚基分别由 4 种不同的基因编码,它们在染色体上的分布如图 2。四种 β 亚基基因——CKBs 主要位于细胞核中;3 种 α 亚基基因存在于细胞核,CKA4 则定位于质体中。在植物不同器官中和生命周期的不同时间段,CK2 亚基的各个编码基因均有表达,且在细胞周期的不同阶段有一定的波动,即空间和时间表达模式略有不同。CK2 β 在 CK2 α 前合成,先形成 CK2 β 二聚体,再与催化亚基互作产生四聚体;在缺乏 CK2 催化亚单位的情况下,CK2 β 通过与核蛋白和细胞质蛋白形成复合物而发挥独立的功能。

对于植物来说,关于 CK2 的分子结构的结论性数据很少,目前已经从几个物种中分离出来了仅由催化亚基组成的植物单体形式,如 X-射线衍射解析的重组玉米 CK2 α 亚基的晶体结构显示玉米 CK2 α 亚基是一种典型的二叶结构,即两条 α 链彼此间没有相互连接在一起^[15]。在花椰菜和玉米中,这些单体形式能与较高分子量形式的催化亚基即其多聚体共存^[16]。在豌豆幼苗中,低聚 CK2 形式的结构由动物系统中的催化和调节亚基组成^[17]。CK2 单体形式是植物界的普遍规律,这与它在动物系统形成对比。然而,在玉米中有一个

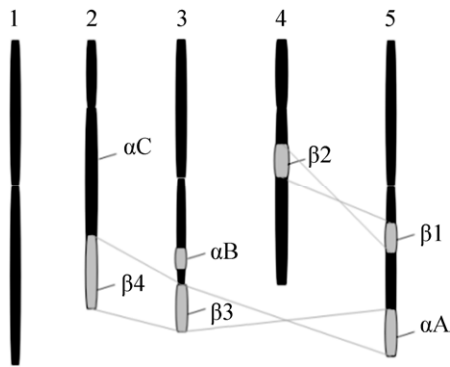


图 2 拟南芥 CK2 亚基基因的染色体分布

Fig. 2 Chromosome distribution of genes encoding CK2 subunits in *Arabidopsis thaliana*.

编码催化亚单位的 cDNA, 在拟南芥中则有两个。这些 cDNAs 与酵母和动物的 α 亚基有高达 76% 的同一性。此外, 已经从拟南芥中克隆了两个对应于调节亚单位同源物的 cDNAs, 可能指示 CK2 在植物和动物中的相似结构和调节特性^[18]。

2 蛋白激酶 CK2 的功能

CK2 是最早发现的蛋白激酶之一^[19], 已经研究了 60 多年, 但对其生理功能的了解依然有待加强。研究发现, 与 CK2 相关的疾病存在于许多组织和生物体中, 与其他蛋白激酶截然不同, 它不是依赖经典的激酶激活第二信使发挥作用, 而是依赖肝素和多胺等化合物的抑制和激活作用, 从而影响其活性。20 世纪 80 年代之前, 已知的内源性蛋白底物很少, 没有关于其生物学作用的信息, 而目前已经得到超过 300 多种的底物。CK2 可能在与转录和转录导向信号相关的过程中起作用, 如 CK2 的抑制作用使 Spt-Ada-Gcn5 乙酰转移酶 (Spt-Ada-Gcn5 acetyltransferase, SAGA) 复合物的 H2B 去泛素化活性增强, 表明这种磷酸化在协调转录过程中 SAGA 复合物的活性方面起着关键作用^[20]; 此外, CK2 在细胞核中水平最高, 并且在与人类具有惊人同源性的酿酒酵母中, 发现了与表达相关的含 CK2 蛋白的复合体, 一些细胞生长和细胞凋亡的相关活动似乎与 CK2 向核结

构 (如染色质和核基质) 发出的信号有关^[21]。CK2 在细胞中具有双重作用, 即参与生长和增殖又抑制凋亡, 如 CK2 下调诱导 H3K9me3 和 SAHF 的形成, 从而抑制了细胞周期进程基因如编码细胞周期蛋白 D1 的表达^[22]。同时, 其在肿瘤增殖和发展中也有重要意义, 在实体瘤、快速增殖组织以及胚胎发生期间, CK2 活性在转化细胞系中增强, 有很强的抗凋亡活性, 如 KLF4 的乙酰化具有 p21 依赖性, 以作为肿瘤抑制剂抑制膀胱癌细胞的生长, 其乙酰化状态可激活或抑制靶基因转录, 该状态由 p21 和 CK2 相互作用的 HDAC2 磷酸化调节^[23]; CK2 还与抑郁症有关, 可能通过磷酸化 NRG1 影响其泛素化和降解, 进而导致 NRG1 功能障碍, 最终导致抑郁^[24]。总之, 蛋白激酶 CK2 与人类生长发育和多种疾病密切相关。

2.1 CK2 与免疫调节

CK2 在动植物体内与免疫系统密切相关。研究发现, *Lv* CK2 (*Litopenaeus vannamei* CK2) 通过调节血细胞凋亡在虾的免疫反应中起重要作用。*Lv* CK2 α 和 *Lv* CK2 β 被广泛表达于大多数虾组织和免疫后诱导。在高 caspase3/7 活性条件下, *Lv* CK2 α 表达减少会增加血细胞凋亡、*Lv* Caspase3 和细胞色素 C 的表达, 而 *Lv* Bcl2、*Lv* IAP1 和 *Lv* IAP2 的表达降低^[24]。*Lv* CK2 耗竭后副溶血性弧菌感染会增加虾的累积死亡率^[25]。

CK2 在 CD4⁺ T 细胞中最显著的功能是作为 Th17-Treg 轴的主要调节因子, 促进 Th17 细胞的分化和效应子功能^[26]。在细胞水平上, Treg 细胞对于免疫耐受网络至关重要, 缺乏 Treg 的细胞会导致属于淋巴谱系和髓系谱系的免疫系统细胞多克隆激活和增殖^[27]。因此, 在许多疾病中, 体内调节 Treg 细胞活性被认为是有价值的治疗策略。其中, 激酶已成为治疗因免疫系统异常引起的疾病的重要靶标, 研究发现在人和小鼠 Treg 细胞中蛋白激酶 CK2 介导的 T 细胞抗原受体激活具有“优先”活性^[28]。

同样地, CK2 还是肠道上皮稳态的关键调节剂, 在急性和慢性炎症中调节 CK2 的活性可能为增强炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 的上皮恢复提供新的方法。在从急性葡聚糖硫酸钠盐 (Dextran sulfate sodium salt, DSS) 结肠炎到慢性 DSS 结肠炎的过程中 CK2 α 的蛋白表达似乎是高度动态的, 在急性炎症中蛋白水平大大降低, 而该激酶的核积累与蛋白质表达的变化无关, 并且可能受不同机制的调节^[29]。数据表明 CK2 活性对于正常肠黏膜上皮细胞 (Intestinal epithelial cell, IECs) 的增殖和迁移至关重要^[30]。此外, CK2 表达增加可保护 IECs 免受细胞因子诱导的细胞凋亡, 这可能是对慢性升高的粘膜细胞因子浓度的保护反应, CK2 活性的增强也可以加速粘膜伤口愈合。另外, 在正常粘膜的表面上皮细胞中核 CK2 α 的观察结果表明, CK2 也可能参与健康肠中 IEC 脱落的调节, 保护正常 IECs 免受细胞因子诱导的凋亡^[29]。

越来越多的证据表明, CK2 可以促进多种细胞类型的炎症功能, 这对炎症性疾病的治疗具有重要意义, 但是仍然存在一些问题。有必要进行进一步的研究以了解 CK2 调节细胞免疫的分子机制。另外, 调节 CK2 表达和活性的因素还没有很好地解释。同时, CK2 在促进炎症中的作用表明, 抑制作用可能会对抗肿瘤免疫产生不良影响。所以, 了解不同炎症环境下免疫细胞中 CK2 自身如何受到调控非常重要。

2.2 CK2 与肿瘤

到目前为止, 几乎所有研究过的癌细胞系都过度表达了 CK2 蛋白, 实验研究表明, 在细胞中过度表达 CK2 可以有力地抑制由各种制剂 (包括去除生存因素、化学和物理制剂以及死亡受体配体) 所调解的凋亡, 而化学抑制剂或 siRNA 抑制 CK2 表达, 导致凋亡的诱导力增强^[29]; 高 CK2 活性会通过广泛的互补机制促进细胞增殖和扩散, 同时抑制凋亡, 癌细胞倾向于将高比例的 CK2 蛋白转化入细胞核, 在多种类型肿瘤中抑制 CK2

的活性能够诱导细胞凋亡^[30]。研究发现, CK2 在小鼠中的过度表达诱发了癌症, 表明 CK2 在癌症发病机制中起着重要作用, 因此, 过度表达 CK2 的细胞将倾向于变成癌细胞^[31]。研究表明, CK2 亚基的化学计量的正确表达确保了其正常生理功能, 如含有 CK2 α 亚基的过度表达与一些恶性肿瘤有关, 如人类鳞状细胞癌、乳腺癌和其他杂项肿瘤^[32-34]。在上皮癌细胞中, CK2 α 的表达增强和核易位均显示出促进增殖、抑制凋亡和增强细胞迁移的作用^[29]。CK2 还参与胃肠恶性肿瘤的发病机制, 包括肝胆癌、食道癌和胃癌, 以及其他类型的肿瘤, 如肾癌、宫颈癌和多形性胶质母细胞瘤。

最近有研究表明, CK2 在肌肉病理学如肌肉肿瘤中有重要作用^[35]。CK2 促进肿瘤发生的能力在很大程度上取决于它如何调节关键信号通路, 这在不同的癌症中可能是不同的。表 1 总结了 CK2 在常见恶性实体肿瘤中的表达水平及其对肿瘤生物学行为的影响。

核因子- κ B 是肝脏发育、再生和肿瘤进展中涉及的抗凋亡因子, 此前研究已经表明, 在治疗生长因子 (Transforming growth factor, TGF) $-\alpha$ 1 的肝细胞后, 抑制剂 κ B(I κ B)- α 抑制 NF- κ B 的活性, 从而允许诱导 AP-1/SMAD 培养的肝细胞死亡。由于基础 I κ B- α 蛋白的周转量受蛋白激酶 CK2 的调节, 研究证明了 CK2 激酶活性的调节与在 TGF- α 1 治疗后控制 NF- κ B 的水平有关。研究表明, 在肝细胞的 TGF- α 1 刺激下, CK2 催化亚基的 mRNA 和蛋白质水平均被降低, 而对 CK2 激酶活性的抑制促进 I κ B 蛋白的稳定, 导致 NF- κ B 活性被抑制从而诱导细胞凋亡^[49]。CK2 α 的异位表达通过持续激活 NF- κ B 抑制 TGF- α 1 诱导的凋亡。相反, CK2 α 激酶-死亡突变体的表达使 TGF- β 1 有效地杀死细胞。重要的是, 从 TGF- β 1 转基因小鼠和人类原发性肝癌 (Hepatic cell carcinoma, HCC) 细胞系衍生的 HCCs 显示增强 CK2 I κ B 激酶活性, 在一定程度上有助于体内

表 1 CK2 在常见实体肿瘤中的表达水平

Table 1 Expression level of CK2 in common solid tumors

Tumor types	Expression level of CK2	Affected biological behaviors	References
Lung carcinoma	CK2 α , CK2 α' , CK2 β and CK2 α P \uparrow *	Cell proliferation, survival, migration and invasion, maintenance of stem cell	[9]
Mammary carcinoma	CK2 α \uparrow , CK2 β \uparrow , CK2 α' \downarrow *	Cell morphology, proliferation, migration and invasion	[36-37]
Hepatocellular carcinoma	CK2 α , CK2 α' \uparrow	Cell proliferation and colony formation, cell cycle distribution, apoptosis, migration and invasion	[38]
Gastric carcinoma	CK2 α \uparrow	Cell proliferation, migration and apoptosis	[39]
Cervical carcinoma	Not yet clear	Cell proliferation, tumor stem cell maintenance	[40]
Melanoma	CK2 α \uparrow	Cell proliferation	[41]
Ovarian carcinoma	CK2 α \uparrow	Tumor stem cell maintenance	[42-43]
Prostatic carcinoma	CK2 α \uparrow	Apoptosis, invasion	[44]
Muscle tumors	CK2 β \downarrow	Regulation of protein	[35]
Liver cancer	CK2 α \uparrow	Activate NF- κ B	[45]
Multiple cancers	CK2 α \uparrow	Ubiquitin-proteasome pathway	[46]
breast cancer	CK2 α \uparrow , CK2 α' \uparrow	Palladin phosphorylation by AKT1	[47]
ALL	CK2 α \uparrow	Increases Ikaros function	[48]

NF- κ B 活性升高。总之, TGF- α 1 抑制 CK2 表达水平对诱导肝细胞凋亡至关重要, 通过激活转化细胞中 CK2 的活性可能有助于促进 TGF- κ 1 诱导的肝癌^[46]。

同时, CK2 还调节多种信号级联, 如 WNT、STAT 和 PI3K 信号通路。这些信号通路的失调会导致肿瘤的发生。CK2 以多种方式促进肿瘤发生, 例如, 增强 MYC 原癌基因的稳定性、激活抗凋亡因子、抑制 DNA 修复和抑制肿瘤等。CK2 最明显的影响之一是磷酸化激活 CDC37, 一种与 HSP90、CK2 结合的共伴侣, 通过使其磷酸化, 使得活化的 CDC37 与 HSP90 相互作用, 为多种蛋白激酶提供伴侣活性, 包括 AKT、EGFR、PDGFR、IKK、RIP1、CDC2、CDK2、CDK4 和 CDK6, 其中许多蛋白激酶在促进细胞增殖和存活中发挥作用^[50-51]。这种伴侣活性倾向于减缓这些激酶的蛋白质分解, 以延长它们的有效半衰期;

同时还有助于癌症中的该激酶的某些突变型的活性形式的稳定存在。迄今为止, CK2 是已知唯一能激活 CDC37 的上游激酶, 因此, 通过评估 CDC37 的 Ser13 磷酸化可以确定体内 CK2 的活性。CK2 还可以通过其他方式增强癌症侵袭性和化学抗性的信号通路的活性, 使癌症变得更加恶化, 更难杀死癌细胞; 它还能促进表皮-间充质的转化, 有助于 DNA 修复的效率^[49]。

CK2 活性的升高与几种组织的恶性转化有关, 并且与侵略性肿瘤行为有关, 虽然 CK2 在肿瘤发生中的确切作用仍然不完全了解, 但越来越多的证据表明, CK2 通过调节肿瘤抑制器和肿瘤基因活性, 在抑制细胞凋亡方面发挥作用^[52]。目前, CK2 已经成为一个潜在的抗癌目标, 在多种肿瘤中进行了研究, 包括肺癌、头颈癌、胆管癌、宫颈癌和多发性骨髓瘤等。目前, 几种有效且相对特异的 CK2 抑制剂正被评估为潜在的抗癌药

物,例如 CX-4945——一个针对 CK2 的小分子,正作为一种潜在的抗癌药物进行 II 期临床试验,其在细胞培养研究和异种移植模型中表现出令人印象深刻的活性,在癌细胞的 DNA 损伤修复机制中起着重要作用,与脱氧核糖核酸破坏药物联合使用特别有效^[53-55]。有研究发现 ISL——一种具有线性支架 (2-丙酮) 的天然产品,能够抑制 CK2。然后,通过将片段混合计算设计与体外测定相结合,对线性基架的一系列新型化合物的抑制潜力进行了调查,结果阐明了 CK2 新化合物的结合模式,说明了氢键与铰链区域结合和识别的重要性,为使用线性支架进一步优化 CK2 抑制剂提供了新的见解^[56]。天然黄酮芹菜素也能抑制 CK2,最近的研究表明,以平面结构和 7',4'位羟基化为特征的一系列黄酮和黄酮醇,包括芹菜素、木犀草素、槲皮素和杨梅素等可抑制 K_s 对 CK2 的作用,这些药物中的每一种都能在体外抑制癌细胞系的生长,并在大鼠体内抑制人类异种移植物的生长。在生理上可达到的浓度下,这些黄酮类药物可能主要通过抑制 CK2 实现抗癌作用^[57]。吸收效率低和快速结合限制了口服类黄酮的生物效率。CK2 抑制剂对实体瘤和血液系统恶性肿瘤具有很高的疗效,抑制剂可用作单一治疗剂,就像某些癌症中的其他信号转导抑制剂一样;它们也可以与其他疗法或其他药物联合使用,如 CK2 作为半胱胺加 EGCG 联合治疗 F508del 患者的药理学靶标,但其在这一复杂过程中的作用机制尚不完全清楚^[58]。探索黄酮/黄酮醇等作为 CK2 抑制剂用于癌症治疗具有重大的临床潜力。

2.3 CK2 与发育

动物的发育取决于信号通路,这些信号通路以惊人的时空精度驱动细胞命运^[59]。

CK2 在多囊卵巢综合征 (Polycystic ovarian syndrome, PCOS) 的形成中发挥了重要作用,可以磷酸化雄激素受体 (Androgen receptor, AR) 并维持其稳定性,触发 AR 和排卵相关基因的过

度表达;同时还能促进人卵巢颗粒细胞的细胞增殖,抑制细胞凋亡,从而可能导致排卵障碍^[60]。蛋白激酶 CK2 还参与细胞侵袭的控制,对胚胎和精子的生成有严重影响,尤其在建立胎儿-母体循环中起着重要作用,CK2 水平上升可能构成一种补偿机制,以确保正常的妊娠进程。小鼠可以在没有 CK2 α '的情况下存活,但是雄性小鼠变得不育^[61]。目前已有研究证明 CK2 是胎盘发育的关键因素^[62]。CK2 对胎盘中关键发育过程的控制可能有助于恢复关键的发育过程,如滋养层增殖、合胞体化、迁移和侵袭,突出了其在妊娠中的重要性;此外,CK2 有助于克服先兆子痫相关的氧化应激,在哺乳动物系统中,对缺氧的适应性反应伴随着多种基因表达的增加,包括糖酵解酶和乙醇脱氢酶^[63]。因此,CK2 可能被列为对胎盘中发生的代偿过程有贡献的关键酶,以使妊娠得以进行。总之,胎盘 CK2 在妊娠的前 3 个月起着至关重要的作用,它的表达在妊娠早期是不受调节的。

CK2 还会影响早期胶质的形成。CK2 可剂量依赖性地减少或增加神经球的数量和大小。在分化开始时加入 CK2 抑制剂 CX-4945,细胞活力和胶质细胞分化对 CX-4945 具有剂量依赖性;在分化开始时,加入第二种 CK2 抑制剂奎那利嗪会导致凋亡水平升高,并伴有神经分化减少;在分化开始后 72 h 添加 CK2 抑制剂则对干细胞分化没有影响,所以,CK2 的抑制以时间和浓度依赖性的方式影响早期胶质的形成^[64]。转录因子 Pax3 是早期骨骼肌发育的基本参与者,并且是正常骨骼肌发生的关键组成部分,CK2 通过将 Pax3 有序磷酸化,从而参与整个早期成肌过程^[65]。

2.4 CK2 与神经退行性疾病

蛋白激酶 CK2 在大脑中的含量远高于其他任何组织,与控制不同水平的神经元分化和特定的神经功能相关,包括神经发生和突触连接的形成,许多参与神经系统功能的结构蛋白和酶已被确定为 CK2 底物^[66]。CK2 似乎与整合到达大脑皮层

区域的各种细胞信号的神经回路有关,对来自脑室下区的神经干细胞的增殖和分化具有强烈的影响,酶的抑制会导致增殖能力的显著降低^[64]。CK2除了参与正常组织的特定神经功能外,越来越多的数据表明,CK2与中枢神经系统的重要疾病有关。

阿尔兹海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理特征是形成了含有错误折叠的淀粉样 β 肽的斑块和病理性细胞骨架结构,称为神经原纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFTs), 积聚在患者的神经元中。阿尔茨海默病患者的皮层中 CK2 的表达减少,特异性活性增加。精神分裂症患者的 CK2 表达水平也降低了,这伴随着内源性底物的 CK2 介导的磷酸化减少。CK2 在 TAU 蛋白积累之前的这一过程中可能发挥作用。人脑 TAU 蛋白的体外磷酸化分析显示,单个重组 TAU 亚型被不同程度地磷酸化,并且含有 N 末端酸性氨基酸插入物的 TAU 亚型是 CK2 的优选底物。尽管目前这些观察结果的体内相关性仍有待阐明,但上述数据表明 TAU 蛋白具有选择性 CK2 介导的靶向性,在疾病进展过程中调节 TAU 蛋白异常磷酸化具有重要意义。

帕金森病是一种中枢神经系统的退化性疾病,经常损害患者的运动技能和语言,其特征是皮质下细胞质内含物的发育,称为路易体,研究发现 CK2 可以磷酸化路易体中的 α -突触核蛋白和突触素-1^[67]。带有路易体的帕金森病患者大脑的免疫组织中有 CK2 β 的存在,但没有 CK2 α 亚单位的存在,表明 CK2 的调节性 β 亚单位可能在人类含 α -突触核蛋白病的胞内内含物形成中起作用。

中风通常会影响到大脑灰质中的神经元以及脑白质 (White matter, WM) 中的神经胶质细胞和轴突。WM 占人类大脑体积的一半,对轴突的损伤在很大程度上转变为中风后观察到的功能丧失。CK2 抑制了 AKT 和 CDK5 信号传导途径,在受伤前对年轻和衰老的 WM 的结构和功能提供

保护,而 AKT 信号传导特别有助于缺血后保护^[68]。因此,CK2 抑制剂可用于为缺血性中风患者提供新的治疗靶点。CK2 信号在 WM 损伤中的作用也适用于其他以轴突损伤为特征的神经退行性疾病,例如:外伤性脑损伤、脊髓损伤和多发性硬化症^[69]。所以 CK2 在神经退行性疾病病因学研究中有重要意义,其具体的功能机制仍需进一步深入研究。

2.5 CK2 与血管系统生物学

CK2 是一种多效蛋白激酶,与许多血管生成生长因子有关,最近发现 CK2 可以介导内皮细胞的增殖、迁移和血管生成,在血管生成和血管生成相关的疾病中也起着重要作用,如 CK2 是内脏异位病变中血管生成的重要调控因子,可能代表着建立未来治疗子宫内膜异位的抗血管生成策略的新目标,当然这还需要开发高度特异性的 CK2 抑制剂使其在病理条件下抑制血管生成而不会引起明显的副作用^[70-71]。此外,在小鼠氧诱导视网膜病模型上进行的实验显示,用生长抑素类似物奥曲肽和 CK2 抑制剂大黄素或 4,5,6,7-四溴苯并三唑联合治疗导致新血管簇的持续减少,同时主血管树基本上保持不变,所以 CK2 的下调可用于治疗病理性血管生成,如增生性视网膜病^[72]。

动脉粥样硬化是一种影响动脉血管的疾病。它是由于脂蛋白沉积在动脉壁上,导致动脉内形成多个斑块。动脉粥样硬化的形成与巨噬细胞炎症、泡沫化、内皮激活及平滑肌细胞表型转换密切相关。肝 X 受体 (Liver X receptor, LXR) 蛋白是细胞内胆固醇的感受器,发挥降低泡沫细胞的形成、抗炎等功能,预示着其具有强大的抗动脉粥样硬化功能。研究结果也证明激活 LXR 蛋白能够抑制动脉粥样硬化的发生发展^[73-74]。LXR 是 CK2 的一个靶基因,能够促使 LXR 磷酸化位点 S198 磷酸化。磷酸化的 LXR 的转录活性发生部分改变,如其对胆固醇代谢相关靶基因 (*ABCA1*、*ABCG1*) 的调控不敏感,但是能够特异性地激活

CCL24 的表达,可能会部分阻碍其抗动脉粥样硬化作用^[75]。CK2 能够被 ERK1/2 特异性激活。研究发现,ERK1/2 抑制剂能够通过调控胆固醇代谢而抑制巨噬细胞泡沫化^[76-77]。而 ERK1/2 的抑制剂与 LXR 的配体能够协同抑制动脉粥样硬化,可能是通过抑制 CK2 介导的 LXRα 的磷酸化而实现的^[74]。细胞因子干扰素- γ 通过控制免疫细胞向炎症、细胞增殖和泡沫细胞形成部位的募集来调节动脉粥样硬化过程,CK2 和 PI3K 的抑制作用减弱了干扰素- γ 介导的单核细胞趋化蛋白-1 的表达,从而在动脉粥样硬化的发病机制中发挥作用。层流剪切应力表明血流状况促进内皮细胞释放抑制凝血、白细胞迁移和平滑肌增生的因子,同时促进内皮细胞存活。在这些条件下,内皮型一氧化氮合酶介导的一氧化氮生成增加,而一氧化氮合酶的活性主要依赖于辅因子 BH4,其丢失导致内皮细胞功能障碍。研究发现,GTP 环水解酶 (GTP cyclohydrolase, GTPCH) 催化了 BH4 从头合成的第一步,GTPCH 的活性被 PKC 和 CK2 催化得磷酸化上调;剪切应力诱导的 CK2 α' 亚单位催化的 GTPCH 磷酸化增强了 GTPCH 的活性,而蛋白质水平保持不变。CK2 需要对 SP-1 进行磷酸化,阻止 SP-1 诱导的 Toll 样受体 2 对炎症刺激反应的上调,表明 CK2 可能对维持层流剪切应力流的血管稳态发挥保护作用,因此,正常的内皮细胞功能对于防止动脉粥样硬化形成十分重要。同时,新内膜发展会导致血管闭塞,其腔内血管平滑肌细胞的积累会通过促进闭塞性肿块为动脉粥样硬化奠定基础,而 CK2-PRH 信号轴具有抑制血管平滑肌细胞增殖从而改善新内膜形成的潜力^[78]。

研究发现,CK2 可以通过 AKT/mTOR 途径影响细胞因子 SDF-1 的释放,从而影响 SDF-1 的募集和血管生成 EP;同时,CK2 还可以参与雌激素对 EPC 的募集,加入 CK2 的特异性抑制剂 CX-4945 完全逆转了 EPC 的雌激素增强的迁移和

血管生成作用。CK2 抑制剂大黄素降低了毛细血管密度,并逆转了雌激素引起的毛细血管密度的增加,说明 CK2 表达对 EPC 响应雌激素的募集和增殖活性具有关键作用^[79]。

目前,CK2 在人类心血管疾病中的作用仍不完全清楚,CK2 抑制剂的抗血管生成作用的机制也未完全阐明。

2.6 CK2 与病毒性疾病

自 1999 年以来,研究人员已经对许多人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 蛋白进行了深入研究,其中 CK2 在调节其酶活性中起着重要作用。CK2 在体外和体内磷酸化 HIV-1 反转录酶 (HIV-1 Rev),并且磷酸化完全依赖于 CK2 β 亚基;CK2 磷酸化 HIV-2Nef 蛋白——一种辅助蛋白,其在感染进展中起着关键作用^[80]。许多单纯疱疹病毒蛋白也被鉴定为 CK2 底物靶标^[81]。

截至 2021 年 12 月 14 日,严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (Severe acute respiratory syndrome-coronaviridae 2, SARS-CoV-2) 的病原体已感染全球超过 2.7 亿人,累计死亡病例超过 530 万人,迫切需要开发抗病毒疗法。SARS-CoV-2 感染促进 CK2 活化,多种细胞因子的产生以及有丝分裂激酶的失活,从而导致细胞周期停滞,还诱导了具有出芽的病毒颗粒的含 CK2 的丝状突起。研究发现 CK2 的药理抑制剂具有很强的抗病毒功效,表明该激酶在调节 SARS-CoV-2 生命周期中具有重要作用^[82]。

许多在其他病毒类型 (例如人类巨细胞病毒、丙型和乙型肝炎病毒、博尔纳病毒、腺病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒和水痘带状疱疹病毒) 中表达的蛋白质与 CK2 相互作用并被其磷酸化。CK2 似乎对病毒底物具有自发活性,也可以在受病毒感染的宿主细胞的复制过程中进行调节,而不改变 CK2 表达水平。在未来,鉴于 CK2 底物的多样性,更具体地确定其在靶向病毒蛋白方面的作用将是至关重要的,以期研究开发有效且可

行的抗病毒感染治疗策略。

3 蛋白激酶 CK2 的抑制剂

CK2 在多种疾病的发生和发展过程中均具有重要的生理功能, 因此研究 CK2 的特异性抑制剂具有潜在的临床治疗价值。自 1986 年以来, 已经发现了多种 CK2 抑制剂报道, 其中大多表现出优良的疗效^[83]。CK2 抑制剂可以分为 4 大类^[84]: (1) 作用于 ATP 位点的 ATP 竞争抑制剂; (2) 非 ATP 竞争性抑制剂, 这类抑制剂包括了阻断 CK2 α 与 CK2 β 结合的抑制剂和 CK2 β 靶向抑制剂; (3) 底物靶向抑制剂; (4) 双位点抑制剂。目前大多数 CK2 抑制剂属于 ATP 竞争抑制剂, 大量研究说明这类抑制剂具备成为抗癌药物的研究潜力, 如 CX-4945 进入了临床 II 期研究。因此, CK2 特异性抑制剂的筛选及其作用机理的研究具有重要理论和临床意义。

4 总结与展望

蛋白激酶 CK2 在细胞中普遍存在, 对蛋白质的磷酸化以及在细胞信号转导中发挥了至关重要的作用。近些年现代分子生物学技术和条件小鼠模型的发展使研究者们能够更快速简便地解决 CK2 的重要生物学问题, CK2 在细胞的生长和凋亡中均扮演着重要角色, 是干预各种癌症、炎症、神经退行性疾病和其他疾病的高度潜在目标。所以, CK2 可能是肿瘤和艾滋病等疾病治疗的重要靶分子之一, 其特异性抑制剂具有潜在的临床治疗价值。此外, CK2 作为蛋白激酶具有许多蛋白底物, 它可以通过磷酸化不同底物进而参与调节细胞的存活、增殖和分化等生理过程, 因此, CK2 在细胞生长调控中具有十分重要的作用, 但是 CK2 的作用机制十分复杂, 因此, 进一步阐明完整细胞内 CK2 的调控网络将会给细胞功能调节带来新突破。

REFERENCES

- [1] Manzano-Román R, Fuentes M. Relevance and proteomics challenge of functional posttranslational modifications in *Kinetoplastid parasites*. *J Proteomics*, 2020, 220: 103762.
- [2] Zamaraev AV, Kopeina GS, Prokhorova EA, et al. Post-translational modification of caspases: the other side of apoptosis regulation. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(5): 322-339.
- [3] Liu J, Qian C, Cao XT. Post-translational modification control of innate immunity. *Immunity*, 2016, 45(1): 15-30.
- [4] Venne AS, Kollipara L, Zahedi RP. The next level of complexity: crosstalk of posttranslational modifications. *Proteomics*, 2014, 14 (4/5): 513-524.
- [5] Audagnotto M, Dal Peraro M. Protein post-translational modifications: *in silico* prediction tools and molecular modeling. *Compt Struct Biotechnol J*, 2017, 15: 307-319.
- [6] Ptacek J, Devgan G, Michaud G, et al. Global analysis of protein phosphorylation in yeast. *Nature*, 2005, 438(7068): 679-684.
- [7] Kramerov AA, Ljubimov AV. Focus on molecules: protein kinase CK2. *Exp Eye Res*, 2012, 101: 111-112.
- [8] Cho BR, Hahn JS. CK2-dependent phosphorylation positively regulates stress-induced activation of Msn2 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2017, 1860(6): 695-704.
- [9] Ortega CE, Seidner Y, Dominguez I. Mining CK2 in cancer. *PLoS ONE*, 2014, 9(12): e115609.
- [10] Litchfield DW. Protein kinase CK2: Structure, regulation and role in cellular decisions of life and death. *Biochem J*, 2003, 369(1): 1-15.
- [11] Bidwai AP, Reed JC, Glover CVC. Casein kinase II of *Saccharomyces cerevisiae* contains two distinct regulatory subunits, β and β' . *Arch Biochem Biophys*, 1994, 309(2): 348-355.
- [12] Lian HW, Su M, Zhu YJ, et al. Protein kinase CK2, a potential therapeutic target in carcinoma management. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(1): 23-32.
- [13] Olsen BB, Issinger OG, Guerra B. Regulation of DNA-dependent protein kinase by protein kinase

- CK2 in human glioblastoma cells. *Oncogene*, 2010, 29(45): 6016-6026.
- [14] Pyerin W, Ackermann K. The genes encoding human protein kinase CK2 and their functional links. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2003, 74: 239-273.
- [15] 黄功华, 刘新光, 梁念慈. 蛋白激酶 CK2 的研究进展. *生命的化学*, 2003, 23(3): 169-171.
Huang GH, Liu XG, Liang NC. Progress of protein kinase CK2. *Chem Life*, 2003, 23(3): 169-171 (in Chinese).
- [16] Klimczak LJ, Cashmore AR. Microheterogeneous cytosolic high-mobility group proteins from broccoli co-purify with and are phosphorylated by casein kinase II. *Plant Physiol*, 1994, 105(3): 911-919.
- [17] Zhang S, Jin CD, Roux SJ. Casein kinase II-type protein kinase from pea cytoplasm and its inactivation by alkaline phosphatase *in vitro*. *Plant Physiol*, 1993, 103(3): 955-962.
- [18] Collinge MA, Walker JC. Isolation of an *Arabidopsis thaliana* casein kinase II β subunit by complementation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Plant Mol Biol*, 1994, 25(4): 649-658.
- [19] Burnett G, Kennedy EP. The enzymatic phosphorylation of proteins. *J Biol Chem*, 1954, 211(2): 966-980.
- [20] Basnet H, Su XB, Tan YL, et al. Tyrosine phosphorylation of histone H2A by CK2 regulates transcriptional elongation. *Nature*, 2014, 516(7530): 267-271.
- [21] Ahmad K, Wang GX, Unger G, et al. Protein kinase CK2 — a key suppressor of apoptosis. *Adv Enzyme Regulat*, 2008, 48(1): 179-187.
- [22] Jia ZM, Ai X, Teng JF, et al. p21 and CK2 interaction-mediated HDAC2 phosphorylation modulates KLF4 acetylation to regulate bladder cancer cell proliferation. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8293-8304.
- [23] Park JW, Kim JJ, Bae YS. CK2 downregulation induces senescence-associated heterochromatic foci formation through activating SUV39h1 and inactivating G9a. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 67-73.
- [24] 曾宽. CK2 缺失介导抑郁症 NRG1-ErbB4 通路紊乱机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
Zeng K. CK2 deficiency induces the dysfunction of NRG1-ErbB4 pathway in depression[D]. Wuhan: Huazhong University of Science & Technology, 2017 (in Chinese).
- [25] Feng Q, Huang YQ, Yao DF, et al. *Litopenaeus vannamei* CK2 is involved in shrimp innate immunity by modulating hemocytes apoptosis. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 94: 643-653.
- [26] Gibson SA, Benveniste EN. Protein kinase CK2: an emerging regulator of immunity. *Trends Immunol*, 2018, 39(2): 82-85.
- [27] Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat Immunol*, 2007, 8(2): 191-197.
- [28] Ulges A, Klein M, Reuter S, et al. Protein kinase CK2 enables regulatory T cells to suppress excessive TH2 responses *in vivo*. *Nat Immunol*, 2015, 16(3): 267-275.
- [29] Koch S, Capaldo CT, Hilgarth RS, et al. Protein kinase CK2 is a critical regulator of epithelial homeostasis in chronic intestinal inflammation. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(1): 136-145.
- [30] Zanin S, Molinari S, Cozza G, et al. Intracellular protein kinase CK2 inhibition by ferulic acid-based trimodal nanodevice. *Int J Biol Macromol*, 2020, 165 (Pt A): 701-712.
- [31] Zhang HX, Jiang SS, Zhang XF, et al. Protein kinase CK2 α catalytic subunit is overexpressed and serves as an unfavorable prognostic marker in primary hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34800-34817.
- [32] Deshiere A, Duchemin-Pelletier E, Spreux E, et al. Unbalanced expression of CK2 kinase subunits is sufficient to drive epithelial-to-mesenchymal transition by Snail1 induction. *Oncogene*, 2013, 32(11): 1373-1383.
- [33] Van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, et al. RhoC GTPase overexpression modulates induction of angiogenic factors in breast cells. *Neoplasia*, 2000,

- 2(5): 418-425.
- [34] Drygin D, Ho CB, Omori M, et al. Protein kinase CK2 modulates IL-6 expression in inflammatory breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(1): 163-167.
- [35] Hashemolhosseini S. The role of protein kinase CK2 in skeletal muscle: myogenesis, neuromuscular junctions, and rhabdomyosarcoma. *Neurosci Lett*, 2020, 729: 135001.
- [36] Kren NP, Zagon IS, McLaughlin PJ. Mutations in the opioid growth factor receptor in human cancers alter receptor function. *Int J Mol Mecl*, 2015, 36(1): 289-293.
- [37] Bae Y, Green ES, Kim GY, et al. Dipeptide-functionalized polyamidoamine dendrimer-mediated apoptin gene delivery facilitates apoptosis of human primary glioma cells. *Int J Pharmacol*, 2016, 515(1/2): 186-200.
- [38] Zhang DY, Goossens N, Guo J, et al. A hepatic stellate cell gene expression signature associated with outcomes in hepatitis C cirrhosis and hepatocellular carcinoma after curative resection. *Gut*, 2016, 65(10): 1754.
- [39] Lee YH, Apolo AB, Agarwal PK, et al. Characterization of HGF/Met signaling in cell lines derived from urothelial carcinoma of the bladder. *Cancers*, 2014, 6(4): 2313-2329.
- [40] Liu D, Zhou H, Wu J, et al. Infection by Cx43 adenovirus increased chemotherapy sensitivity in human gastric cancer BGC-823 cells: not involving in induction of cell apoptosis. *Gene*, 2015, 574(2): 217-224.
- [41] Zhou J, Ling JJ, Song HZ, et al. Neurokinin-1 receptor is a novel positive regulator of Wnt/beta-catenin signaling in melanogenesis. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81268-81280.
- [42] Pathak HB, Zhou Y, Sethi G, et al. A synthetic lethality screen using a focused sirna library to identify sensitizers to dasatinib therapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *PLoS ONE*, 2015, 10(12): e0144126.
- [43] Tang JM, Min J, Li BS, et al. Therapeutic effects of punicalagin against ovarian carcinoma cells in association with beta-catenin signaling inhibition. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(9): 1557-1563.
- [44] Yoo NJ, Park SW, Lee SH. Mutational analysis of tumour suppressor gene NF2 in common solid cancers and acute leukaemias. *Pathology*, 2012, 44(1): 29-32.
- [45] Cavin LG, Romieu-Mourez R, Panta GR, et al. Inhibition of CK2 activity by TGF- β 1 promotes I κ B- α protein stabilization and apoptosis of immortalized hepatocytes. *Hepatology*, 2003, 38(6): 1540-1551.
- [46] Borgo C, Vilardell J, Bosello-Travain V, et al. Dependence of HSP27 cellular level on protein kinase CK2 discloses novel therapeutic strategies. *BBA General Subjects*, 2018, 1862(12): 2902-2910.
- [47] Ruzzene M, Bertacchini J, Toker A, et al. Cross-talk between the CK2 and AKT signaling pathways in cancer. *Adv Biol Regul*, 2017, 64: 1-8.
- [48] Gowda C, Song C, Kapadia M, et al. Regulation of cellular proliferation in acute lymphoblastic leukemia by casein kinase II (CK2) and Ikaros. *Adv Biol Regul*, 2017, 63: 71-80.
- [49] McCarty MF, Assanga SI, Lujan LL. Flavones and flavonols may have clinical potential as CK2 inhibitors in cancer therapy. *Med Hypotheses*, 2020, 141: 109723.
- [50] Lu YB, Shi C, Yang B, et al. Long noncoding RNA *ZNF800* suppresses proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by upregulating PTEN and inhibiting AKT/mTOR/HIF-1 α signaling. *Atherosclerosis*, 2020, 312: 43-53.
- [51] Deng MM, Liu BF, Zhang Z, et al. Loss of G-protein-signaling modulator 2 accelerates proliferation of lung adenocarcinoma *via* EGFR signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 122: 105716.
- [52] Duncan JS, Litchfield DW. Too much of a good thing: the role of protein kinase CK2 in tumorigenesis and prospects for therapeutic inhibition of CK2. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784(1): 33-47.
- [53] Cozza G, Pinna LA, Moro S. Protein kinase CK2

- inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2012, 22(9): 1081-1097.
- [54] 王浩, 徐宛婷, 王加茹, 等. CK2 在常见消化道肿瘤中的分子作用机制及潜在的治疗靶点. *现代畜牧科技*, 2018, 7: 8-10.
- Wang H, Xu WT, Wang JR, et al. Molecular mechanism and potential therapeutic targets of CK2 in common gastrointestinal cancers. *Mod Animal Husbandry Sci Technol*, 2018, 7:8-10 (in Chinese).
- [55] Siddiqui-Jain A, Bliesath J, Macalino D, et al. CK2 Inhibitor CX-4945 suppresses DNA repair response triggered by DNA-targeted anticancer drugs and augments efficacy: mechanistic rationale for drug combination therapy. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(4): 994-1005
- [56] Qi XQ, Zhang N, Zhao LJ, et al. Structure-based identification of novel CK2 inhibitors with a linear 2-propenone scaffold as anti-cancer agents. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 208-212.
- [57] Golub AG, Bdzhola VG, Ostrynska OV, et al. Discovery and characterization of synthetic 4'-hydroxyflavones—new CK2 inhibitors from flavone family. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(21): 6681-6689.
- [58] De Stefano D, Vilella VR, Esposito S, et al. Restoration of CFTR function in patients with cystic fibrosis carrying the F508del-CFTR mutation. *Autophagy*, 2014, 10(11): 2053-2074.
- [59] Bose A, Kahali B, Zhang S, et al. *Drosophila* CK2 regulates lateral-inhibition during eye and bristle development. *Mech Dev*, 2006, 123(9): 649-664.
- [60] Yu CJ, Liu X, Zhou ZY, et al. The casein kinase 2 α promotes the occurrence polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(1): 121-128.
- [61] Buchou T, Vernet M, Blond O, et al. Disruption of the regulatory β subunit of protein kinase CK2 in mice leads to a cell-autonomous defect and early embryonic lethality. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(3): 908-915.
- [62] Abi Nahed R, Reynaud D, Lemaitre N, et al. Protein kinase CK2 contributes to placental development: physiological and pathological implications. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(1): 123-133.
- [63] Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, et al. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*, 2018, 69: 153-161
- [64] Schwind L, Grundmann D, et al. Impact of protein kinase CK2 inhibitors on proliferation and differentiation of neural stem cells. *Heliyon*, 2017, 3(6): e00318.
- [65] Dietz KN, Miller PJ, Iyengar AS, et al. 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*, 2011, 43(6): 936-945.
- [66] Díaz-Nido J, Mizuno K, Nawa H, et al. Regulation of protein kinase CK2 isoform expression during rat brain development. *Cell Mol Biol Res*, 1994, 40(5/6): 581-585.
- [67] Ishii A, Nonaka T, Taniguchi S, et al. Casein kinase 2 is the major enzyme in brain that phosphorylates Ser129 of human α -synuclein: implication for α -synucleinopathies. *FEBS Lett*, 2007, 581(24): 4711-4717.
- [68] Liu G, Zhang BF, Hu Q, et al. Syringic acid mitigates myocardial ischemia reperfusion injury by activating the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(2): 242-249.
- [69] Bastian C, Quinn J, Tripathi A, et al. CK2 inhibition confers functional protection to young and aging axons against ischemia by differentially regulating the CDK5 and AKT signaling pathways. *Neurobiol Dis*, 2019, 126: 47-61.
- [70] Ljubimov AV, Caballero S, Aoki AM, et al. Involvement of protein kinase CK2 in angiogenesis and retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 45(12): 4583-4591.
- [71] Feng DL, Welker S, Körbel C, et al. CK2 is a regulator of angiogenesis in endometriotic lesions. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 243-252.
- [72] Kramerov AA, Saghizadeh M, Pan H, et al. Expression of protein kinase CK2 in astroglial cells

- of normal and neovascularized retina. *Am J Pathol*, 2006, 168(5): 1722-1736.
- [73] Chen YL, Duan YJ, Kang YH, et al. Activation of liver X receptor induces macrophage interleukin-5 expression. *J Biol Chem*, 2012, 287(52): 43340-43350.
- [74] Chen YL, Duan YJ, Yang XX, et al. Inhibition of ERK1/2 and activation of LXR synergistically reduce atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice. *Arterioscl Throm Vas*, 2015, 35(4): 948-959.
- [75] Torra IP, Ismaili N, Feig JE, et al. Phosphorylation of liver X receptor α selectively regulates target gene expression in macrophages. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(8): 2626-2636.
- [76] Li XJ, Cao XY, Zhang XM, et al. MEK1/2 inhibitors induce interleukin-5 expression in mouse macrophages and lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473: 939-946.
- [77] Zhang L, Chen YL, Yang XX, et al. MEK1/2 inhibitors activate macrophage ABCG1 expression and reverse cholesterol transport—an anti-atherogenic function of ERK1/2 inhibition. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2016, 1861(9): 1180-1191.
- [78] Wadey KS, Brown BA, Sala-Newby GB, et al. Protein kinase CK2 inhibition suppresses neointima formation via a proline-rich homeodomain-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol*, 2017, 99: 34-44.
- [79] Zhao R, Feng DL, Zhuang GB, et al. Protein kinase CK2 participates in estrogen-mediated endothelial progenitor cell homing to endometriotic lesions through stromal cells in a stromal cell-derived factor-1–CXCR4-dependent manner. *Fertil Steril*, 2020, 113(5): 1067-1079.e5.
- [80] Caples MJ, Clements JE, Barber SA. Protein kinase CK2 phosphorylates the Nef protein from a neurovirulent simian immunodeficiency virus. *Virology*, 2006, 348(1): 156-164.
- [81] Medina-Palazon C, Gruffat H, Mure F, et al. Protein kinase CK2 phosphorylation of EB2 regulates its function in the production of Epstein-Barr virus infectious viral particles. *J Virol*, 2007, 81(21): 11850-11860.
- [82] Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. *Cell*, 2020, 182(3): 685-712.e19.
- [83] Qiao YT, Chen TK, Yang HY, et al. Small molecule modulators targeting protein kinase CK1 and CK2. *Eur J Med Chem*, 2019, 181(1):111581
- [84] Zandomeni R, Zandomeni MC, Shugar D, et al. Casein kinase type II is involved in the inhibition by 5,6-dichloro-1-beta-D-ribofuranosylbenzimidazole of specific RNA polymerase II transcription. *J Biol Chem*, 1986, 261(7): 3414-3419.

(本文责编 陈宏宇)