DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.04.012

蛋白激酶 CK2 神经生物学特性及功能研究进展*

陈岳彤　综述　　武　菲△　审校
（济宁医学院神经生物学研究所，济宁 272067）

摘　要　蛋白激酶 CK2 是一种普遍存在的多效性丝/苏氨酸蛋白激酶，在非神经细胞中发挥重要作用。近年来研究证实 CK2 在神经系统中也扮演不可或缺的角色：CK2 在大脑中大量表达，底物众多，通过磷酸化底物参与多种信号通路；在神经元中，CK2 存在于突触和细胞核等多种基质，并证实其参与调制神经元发育与生长、突触形成、突触传递、突触的可塑性、学习与记忆等生理活动；一些神经因子或化合物可通过 CK2 起着神经营养或保护作用。本文将对 CK2 的生物学特性及神经生物学功能研究的最新进展作一综述。

关键词　酪蛋白激酶；CK2；神经元；突触传递；神经保护
中图分类号：R338.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-9760(2019)08-279-06

Advances in neurobiological characteristics and function of protein kinase CK2

CHEN Yuetong, *WU Fei*
(*Neurobiology Institute*, *Jining Medical University*, *Jining* 272067, *China*)

Abstract: Protein kinase CK2 is a kind of ubiquitous multipotent serine/threonine protein kinase, which plays an important role in non-nervous cells. Recent studies have confirmed that CK2 also shows indispensable effects in the nervous system: (1) CK2 is abundantly expressed in brain and modulates plentiful substrates via phosphorylation participating in many signaling pathways; (2) CK2 exists in synapses, nuclei and other substrates in neurons, and has been proved to be involved in neuronal physiological activities such as development and growth, synaptogenesis and synaptic transmission, synaptic plasticity, learning and memory; (3) some neurokines or compounds could play neurotrophic or neuroprotective roles through CK2. This review will focus on the latest advances in the biological characteristics and neurobiological functions of CK2.

Keywords: Casein kinase; CK2; Neuron; Synaptic transmission; Neuroprotection

酪蛋白激酶(Casein kinase，CK)是一种多功能高度保守的丝/苏氨酸磷酸转移酶，在真核生物和酵母中大量表达、广泛分布[1]。与大多数蛋白激酶一样，CK 最初是依据其纯化所需的底物(酪蛋白)而命名的，但后来证实酪蛋白并非 CK 在细胞内的天然生理性底物。因此，有学者提出为避免对 CK 的生理功能产生误解，不再称其为“酪蛋白激酶”，只继续沿用其简称 CK[2]。CK1、CK2 可以通过二乙氨基乙基纤维素(DEAE-cellulose)色谱分析法分离纯化。CK1 是用 DEAE-cellulose 在单价离子密度接近于 0.007 ~ 0.13M 时洗提出来的，CK2 是在 0.15 ~ 0.22M 之间提取出来的。大量证据表明 CK2 在中枢神经系统中大量表达，并且参与神经发育、突触生成、突触传递、突触的可塑性调节等，并且在阿尔茨海默病、局灶性脑缺血、慢性酒精成瘾等疾病的病理生理机制中起着一定的作用。

1　CK2 生物学特点

1.1　组成和结构

CK2 全酶是由 2 个催化亚基和 2 个调节亚基构成的异源四聚体，催化亚基为 α、α′，调节亚基为 β。目前已发现 3 种四聚体，包括 α2β2，α′2β2 和

*[基金项目]山东省自然科学基金(ZR2019PC007)；济宁医学院青年教师科研扶持基金(JYFC2018KJ022)；济宁医学院大学生创新训练计划项目(cx2018031)
△[通信作者]武菲，E-mail：wufei@mail.jnmc.edu.cn

αα′β2。但是 CK2 并非必须以全酶形式存在并发挥催化作用。在某些物种和某些细胞中可能缺乏某种亚基,如果蝇和非洲爪蟾蜍的 CK2 缺少 α′亚基[2]。在猪的肝脏、盘基网柄菌、霉菌等细胞中还存在着仅由 α 亚基构成的非典型结构。另外,在细胞中还存在着大量游离的 α 亚基,数量远多于结合 β 亚基形成复合体的 α 亚基[3]。

CK2 的各个亚基在进化上高度保守。首先,α 亚基的序列在哺乳动物和其他物种(酿酒酵母菌、玉米、果蝇等)间序列同源性较高;其次,α 和 α′亚基的序列尽管在羧基端有些不同,但两者的结构非常相近;最后,β 亚基的 cDNA 顺序在果蝇、小鼠、大鼠、猪、牛和人类之间也高度一致[1,4]。

1.2　转录信息

CK2α、α′和 β 亚基是 3 个独特基因的产物。从酵母菌到人类的多个物种已明确了几个编码 CK2 亚基的基因。CK2α 基因定位在染色体 20p13,由 13 个外显子组成,具有一个称作管家基因的启动子区域,以及一个高 GC 含量、缺少 TATA 盒的多 GC 盒区域。CK2β 基因在染色体 6p21 上,其外显子含有 3 个转录起始位点和 1 个翻译起始位点。此外,它的启动子区域包含多重 GC 盒、CpG 岛和非典型位点的 CAAT 盒等。另外,CK2α′基因定位在染色体 16 上。CK2 各个亚基的基因结构高度保守,进化时间接近 3 千万年[5]。

采用 Northern blot 技术已检测了多个物种的 CK2α、α′和 β 亚基的 mRNA。然而,各个亚基 mRNA 的比例与蛋白质水平的比例并不相符,其原因可能是 1)因为 mRNA 有不同的非编码区域,因而稳定性、核质转运、翻译效率都可能不同,因而影响各个亚基的翻译;2)CK2 各亚基 mRNA 还具有信号分子和核定位序列的编码区域,在经核质转运等处理后可能有的被水解或保留至翻译。

1.3　组织与细胞分布

在大多数组织中 CK2 的两个催化亚基 α、α′其一占优,有报道在脾脏、心脏、大脑中 α 亚基 mRNA 水平更高,而在肝、卵巢中 α′亚基 mRNA 占优。但是 β 亚基 mRNA 水平与 α、α′亚基的 mRNA 总量并不相符,β 亚基的转录水平与 α 和 α′亚基的转录水平可相差 10 倍。原因可能包括 mRNA 的稳定性、翻译效率有差异,且催化亚基并不都与 β 亚基结合成全酶而存在,因此,mRNA 的拷贝数量并不能反映组织中 CK2 的分子水平[6]。

检测大鼠多种组织中 CK2 活性,证实在大脑和睾丸中 CK2 活性最高。皮质、中隔、海马、尾壳核、丘脑、嗅球、小脑等脑区以及脊髓,均有较高的 CK2 活性。CK2 免疫反应阳性遍及大鼠的大脑[1,3]。

CK2 亚细胞分布的相关研究发现,在胞质和胞核中均有 CK2 免疫反应阳性。在增殖细胞中 CK2 在细胞核中有较强的活性,且细胞核中发现了多种 CK2 的底物,也证实了 CK2 在核质和核仁内可能具有一定的功能。在指数增生期的细胞中,CK2 在细胞核中的水平约为细胞质水平的 3 ~ 15 倍,CK2 胞核/胞质比值及全细胞总量约为静止细胞的 2 倍,依据检测手段和细胞状态的不同而略有差异。这与 CK2 在 G0/G1 生长期之后迁移出细胞核相一致。在增殖期小鼠神经母细胞瘤细胞中,CK2 主要定位在核中,而在有丝分裂后开始分化的细胞中 CK2 开始由核迁移至细胞质。在大鼠的尾壳核中检测 CK2 的亚细胞分布,发现细胞质中 CK2 活性约占全细胞的 45%,在粗略突触结构提取物中 CK2 活性占 1/3,另约 10% 存在于细胞核中[1,3]。CK2 在分化终末的成熟神经元内质网、突触、轴突及轴丘中的分布,均提示 CK2 在神经元中发挥重要作用[6]。游离的 CK2α、α′、β 亚基在胞质和胞核中均有分布,以 α 亚基在细胞核中最多[7]。

2　CK2 的神经生物学功能

CK2 磷酸化底物的丝氨酸/苏氨酸残基,其底物上的共有识别序列为 S/T-X-X-E/D。目前已知的 CK2 底物多达 300 多种,许多常见的天然蛋白质具有 CK2 的共有识别序列,新的 CK2 底物也在不断发现中[8]。CK2 及其底物不仅在非神经组织广泛分布,在神经系统中也有大量表达和分布。与非神经组织相比,神经组织中的 CK2 底物并无本质上的差异,如参与 DNA 转录和翻译的底物基本一致。CK2 通过磷酸化底物,调制底物的活性或稳定性,从而发挥作用[9]。

2.1　参与调控神经元发育与分化

CK2 及其底物参与神经元发育、分化的各个阶段,包括神经发生、轴突分支、生长锥活动和突触联系的形成[10]。通过显微注射 CK2 亚基 mRNA 的反义寡核苷酸链或某亚基的抗体等研究方法,发现

在非神经细胞中细胞核内的 CK2 对于细胞增殖具有重要作用,是由 G0 期向 G1 期转化所必需的[2],尽管神经元并不存在增殖的问题,但对神经元的发育研究仍有一定的指示作用。CK2 可通过底物参与神经元发育与分化,其底物中参与调控神经元分化的有核因子 κB 的抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB)、Cut 同源结构域蛋白(cut homeodomain protein)、类固醇激素受体等,参与调控神经突生成、特异性突触联系的底物包括微管相关蛋白-1B(Microtubule-associated protein-1B, MAP-1B)、生长相关蛋白-43(Growth associated protein-43, GAP-43)、cAMP 依赖的蛋白激酶(cAMP-dependent protein kinase, PKA)等[11]。

如突触相关蛋白 102(Synapse-associated protein 102, SAP102)是发育早期高度表达的一种支架蛋白,在突触发生过程中参与谷氨酸受体的转运及突触靶向调控。人类 SAP102 的突变可导致智力障碍。CK2 可磷酸化 SAP102 C 端选择性剪接区域内的丝氨酸 632 位点,通过后者的磷酸化调节 SAP102 的运动,并促进 SAP102 的突触富集[12]。细胞周期素 F(Cyclin F)蛋白为泛素蛋白连接酶复合体的组分,参与蛋白酶体的泛素化降解过程,为 CCNF(Cyclin F)基因的编码产物。CK2 可磷酸化 Cyclin F 的丝氨酸 621 位点,从而调制泛素蛋白连接酶(cyclin F)复合体的 E3 连接酶活性。Cyclin F 的丝氨酸 621 位点若发生突变,CK2 不能使其磷酸化,则赖氨酸 48 位点的泛素化活性增强[13]。CCNF 基因突变和 Cyclin F 功能异常为散发或者家族性的肌萎缩性脊髓侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)伴发额颞痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的共有突变型和病理表现[14]。少突胶质细胞转录因子(Oligodendrocyte lineage transcription factor 2, Olig2)也是 CK2 的底物,CK2 可磷酸化 Olig2 的三丝氨酸模体(S10、S13、S14),调制其胶质源性致分裂功能。在脊椎动物中枢神经系统发育过程中,Olig2 可保持神经前体细胞的繁殖扩增能力,保证前体细胞增殖分化为神经元或少突胶质细胞,但是 Olig2 也是胶质瘤的病理机制之一[15]。

2.2　参与调控突触信息传递

CK2 存在于神经元的细胞核和细胞质中,同时也清楚地定位于质膜以及突触后成分上[16],并且在突触小体中有较强的活性。CK2 在调节离子型谷氨酸受体 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor, AMPA)和 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)功能活动中发挥重要作用,通过调节 AMPA 及 NMDA 受体的表达及功能特性,从而影响神经元的兴奋性和突触传递。AMPA 及 NMDA 受体均为 CK2 底物,其活性受 CK2 调节,抑制 CK2 可降低 NMDA 受体活性[17]。在体内外,CK2 可磷酸化 NMDAR 的 NR2B 亚基及突触后致密蛋白-95(postsynaptic density-95, PSD-95),导致受体与 PSD-95 相互作用中断,进而使受体在细胞表面表达减少[18]。这种内化过程是对受体激活的反应,表明 CK2 参与 NMDA 受体脱敏。另外,CK2 通过活性诱导的钙内流激活 Ca^{2+}/钙调素依赖性蛋白激酶Ⅱ(Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ, CaMK Ⅱ),将 CK2 与 NR2B 结合到一个三聚体复合物中,也是 CK2 促使 NMDA NR2B 亚基内化的原因之一。虽然 NMDA 受体的 NR2A 亚基不是 CK2 的底物,但它仍可受到 CK2 的间接调节,因为磷酸化依赖的 NR2B 内吞作用导致突触处 NR2A 在膜上表达增加。从 NR2B 到 NR2A 的这种转换是至关重要的,并且与胚胎发育期间 CK2 表达的激增相对应。在下丘脑神经元中也检测到这种 CK2 依赖的由 NR2B 到 NR2A 亚基的转换,可使神经元兴奋性增加。另有报道,CK2 可磷酸化 AMPA 受体亚基 GluA1,促进后者在细胞表面积聚[19]。

在神经组织中,涉及突触信息传递的 CK2 底物除了谷氨酸受体以外,还包括另一类膜蛋白电压门控钠通道(Voltage-gated Na^+ channel, NAvs),以及参与突触囊泡重摄取的蛋白质,如突触结合蛋白(synaptotagmin)、动力蛋白 1(dynamin 1)。CK2 直接磷酸化电压门控钠通道 NAv1,从而增强其与锚蛋白(ankyrin)的结合并在轴突始段积累,这是动作电位快速传播所必需的条件[20]。CK2 抑制剂可通过消除 CK2 介导的成纤维细胞生长因子 14(fibroblast growth factor 14, FGF14)受体磷酸化,并减少 FGF14 与电压门控钠通道 NAv1.2 和 1.6 的相互作用,从而降低神经元的兴奋性[20]。突触结合蛋白为单次跨膜蛋白,包含一个胞质磷脂结合区域,此区域参与介导突触囊泡与突触前膜的相互作

用,而动力蛋白 1 则通过调节 PKC 磷酸化及钙离子流从而调节突触囊泡再循环。CK2 可磷酸化突触结合蛋白的磷脂识别位点,并磷酸化动力蛋白 1,抑制后者对蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)的磷酸化作用,从而参与突触囊泡胞吐及内吞的突触前调节,联系突触囊泡再循环的不同信号通路[1]。这是 CK2 通过调制底物磷酸化从而改变其活性,产生相应生物学效应的典型代表之一。

神经肌肉接头(neuromuscular junction,NMJ)是一种特殊的突触,即突触前神经元与效应器之间的突触。已证实 CK2 在 NMJ 处大量分布,可与肌特异性受体酪氨酸激酶(muscle specific receptor tyrosine kinase,MuSK)受体互作并使其磷酸化,从而阻止 NMJ 的分裂。CK2 与 NMJ 处信息传递相关的多种蛋白存在互作,包括 N 型乙酰胆碱受体的 α/β 亚基、蓬乱蛋白(dishevelled,Dsh),并与缔合蛋白(Rapsyn)、Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1,Rac1)、14-3-3γ 蛋白、接头蛋白 Dok-7(Docking-7)有较强的互作。CK2 还可磷酸化 14-3-3γ 的丝氨酸 235 位点以及 Dok-7 的多个丝氨酸位点。Dok-7 与肌管膜上乙酰胆碱受体表达密切相关,磷酸化型 Dok-7 较野生型可显著增强乙酰胆碱受体在肌管膜上的富集,从而参与调控 NMJ 的信息传递过程[21]。

2.3　参与调节学习与记忆

记忆是编码和连接感觉印象的神经网络中特定突触上的长期活动变化,而长时程增强(long-term potentiation,LTP)为研究脊椎动物神经系统的记忆程序的主流模型。CK2 可通过调节 LTP、突触可塑性参与调节学习与记忆。

在诱导海马 LTP 期间,高频电刺激后 5min 可检测到 CK2 活性的瞬时升高。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)以活性依赖的方式释放,并且通过激活 CK2 对突触可塑性起着调节作用,并呈剂量依赖[1]。因此,CK2 本身的活性调节是以突触活性依赖的方式进行的。此外,CK2 抑制剂 5,6-二氯-1-β-d-核糖基苯并咪唑 (5, 6-dichloro-1-β-d-ribofuranosylbenzimidazole, DRB)可减少恐惧动机诱发的学习。与上述发现不一致的是,也有报道转染 CK2 显性失活的突变体可增强空间学习[22]。但不论结果如何,CK2 的确参与调节学习与记忆。

CK2 的底物中与突触可塑性相关的包括,参与突触囊泡膜交换和神经递质释放的蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase type 2A,PP2A),一些蛋白激酶如 PKA、转录因子如 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-responsive enhancer binding protein, CREB),以及某些涉及基因表达和蛋白质合成的蛋白底物,对于 LTP 建立和记忆巩固均有重要意义。CK2 还通过磷酸化作用修饰 NMDA 受体,后者在突触可塑性中起重要作用[1]。

CK2 选择性抑制剂 DRB 和 4,5,6,7-四溴苯并三唑(4,5,6,7-tetrabromobenzotriazole,TBB)可显著抑制海马脑片 NMDA 受体依赖的 LTP,DRB 还抑制 NMDA 受体介导的突触传递,但是 NMDA 受体无关的 LTP 并不受影响。因此,可推测 CK2 以 NMDA 受体为主要靶点调节突触可塑性。虽然长时程抑制(long-term depression,LTD)和 LTP 都与 NMDA 受体介导的钙离子流有关,但 LTD 并不受 CK2 抑制剂的影响,原因可能是 CK2 主要调制突触上的 NMDA 受体,而非突触外存在的 NMDA 受体,而突触外受体是介导 LTD 的主要成分。可推测 CK2 对 LTP 的选择性调节是由于其对 NMDA 受体的选择性调节,即 CK2 通过选择性修饰突触部位的 NMDA 受体,以受体定位特异性的方式选择性地影响 LTP[23]。

2.4　神经营养与保护

某些神经营养因子如 BDNF、神经营养素(neurotrophin,NT)等是已知的各类型神经元分化和存活所必需的。BDNF、NT-3、NT-4 可激活海马 CK2,上调其活性。CK2 还可通过上调 PTEN(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten)磷酸化水平、改变 PTEN 稳定性,促进 BDNF 和神经生长因子(nerve growth factor,NGF)发挥神经保护作用,促进海马神经元存活[24]。

在脑缺血模型中发现 CK2 表达或活性水平与神经元损伤程度相关。在短暂性脑缺血模型中,脑缺血损伤敏感区域 CK2 有明显下调,而在脑缺血损伤抵抗区域 CK2 有一定水平的上调。大鼠在体局灶性脑缺血模型中,CK2 表达水平自脑缺血 2h 开始下降,其下调持续至再灌注 72h[25]。而在全脑缺血模型中,齿状回中检测到 CK2 活性上调[26]。采用 CK2 抑制剂(2E)-3-(2,3,4,5-四溴苯

肼)-2-丙烯酸((2E)-3-(2,3,4,5-tetrabromophenyl)-2-propenoic acid, tetrabromocinnamic acid, TBCA)可造成神经元,主要是灰质损伤。相反地,在白质中 CK2 抑制可保护白质成分[27]。更重要的是,在脑缺血模型中发现 CK2 参与多个信号通路,对神经元保护具有重要作用。CK2 活性下调与磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 MKK(3/6)、p38、组蛋白去乙酰酶活性抑制有关。CK2 是氧化应激机制中 NADPH 氧化酶的负性调节子,CK2 抑制诱发 NADPH 氧化酶 2(NOX2)激活,促进了活性氧释放及促凋亡因子从线粒体中释放,最终发生神经元凋亡。

另外,发现多种天然或合成物质可通过 CK2 发挥神经保护作用。神经肽 Apelin-13 可通过其自身受体/G 蛋白/CK2 保护神经元,对抗内质网应激介导的凋亡[25]。一种新的外消旋 3-n-丁基苯酞类似物 5d 可通过正性调控 CK2 抑制 NADPH 氧化酶[28]。西洛他唑的保护机制包括最大钾通道开放、上调 CK2 磷酸化、下调 PTEN 磷酸化。上述结果提示 CK2 参与多种信号通路,可作为神经营养与保护的靶点。

3　小结与展望

蛋白激酶 CK2 自上世纪被发现以来,其相关研究主要在非神经细胞方面,然而近来的研究表明 CK2 在神经系统中也发挥着重要作用。CK2 在几乎所有神经组织中大量表达,且底物繁多。也就是说,CK2 与其他蛋白激酶如 PKC 和 PKA 一样,不论存在于胞质或其他区室中,可通过调制底物的磷酸化水平发挥作用。鉴于 CK2 底物多达 365 种,CK2 及其底物可参与广泛而相互交叉的信号通路,在神经元的发育、分化、存活以及突触信息传递、突触可塑性等功能机制中均承担着重要角色。

如果一个信号目标包含多重信号调控位点需要其激活,则该信号就可能通过磷酸化这些位点,从而激活目标。这种机制高效但繁复,可能造成多条通路相互交叉,因此激活或者抑制该信号目标可能造成多个预期外的“靶点外效应”,而 CK2 就属于这种信号目标[29]。因此,未来的主要研究目标应当细化 CK2 相关的信号路径,明确 CK2 及其底物磷酸化的调节作用,实现 CK2 信号的微调,更好地研究 CK2 在神经系统中的生理、病理生理作用及机制,开发神经系统疾病新的治疗靶点。

参考文献:

[1] Scheepstra M, Hekking KFW, van Hijfte L, et al. Bivalent ligands for protein degradation in drug discovery [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2019, 17: 160-176. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.01.006.

[2] Suhas KS, Parida S, Gokul C, et al. Casein kinase 2 inhibition impairs spontaneous and oxytocin-induced contractions in late pregnant mouse uterus[J]. Exp Physiol, 2018, 103(5): 621-628. DOI: 10.1113/EP086826.

[3] Castello J, Ragnauth A, Friedman E, et al. CK2-an emerging target for neurological and psychiatric disorders [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2017, 10(1): E7. DOI: 10.3390/ph10010007.

[4] Cannon CM, Trembley JH, Kren BT, et al. Evaluation of protein kinase CK2 as a therapeutic target for squamous cell carcinoma of cats[J]. Am J Vet Res, 2017, 78(8): 946-953. DOI: 10.2460/ajvr.78.8.946.

[5] Franchin C, Borgo C, Cesaro L, et al. Re-evaluation of protein kinase CK2 pleiotropy: new insights provided by a phosphoproteomics analysis of CK2 knockout cells [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(11): 2011-2026. DOI: 10.1007/s00018-017-2705-8.

[6] Bitirim CV, Tuncay E, Turan B. Demonstration of subcellular migration of CK2α localization from nucleus to sarco(endo)plasmic reticulum in mammalian cardiomyocytes under hyperglycemia[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 443(1/2): 25-36. DOI: 10.1007/s11010-017-3207-6.

[7] Battistutta R, Lolli G. Structural and functional determinants of protein kinase CK2α: facts and open questions [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 356(1/2): 67-73. DOI: 10.1007/s11010-011-0939-6.

[8] Buontempo F, McCubrey JA, Orsini E, et al. Therapeutic targeting of CK2 in acute and chronic leukemias[J]. Leukemia, 2018, 32(1): 1-10. DOI: 10.1038/leu.2017.301.

[9] Takai T, Matsuda T, Matsuura Y, et al. Casein kinase 2 phosphorylates and stabilizes C/EBPβ in pancreatic β cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 451-456. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.108.

[10] Sanchez-Ponce D, Muñoz A, Garrido JJ. Casein kinase 2 and microtubules control axon initial segment formation [J]. Mol Cell Neurosci, 2011, 46(1): 222-234. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.09.005.

[11] Bender M, Schwind L, Grundmann D, et al. Impact of protein kinase CK2 inhibitors on proliferation and differentiation of neural stem cells[J]. Heliyon, 2017, 3(6): e00318. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00318.

[12] Wei Z, Wu GY, Chen BS. Regulation of SAP102 synaptic targeting by phosphorylation[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6215-6226. DOI: 10.1007/s12035-017-0836-4.

[13] Lee A, Rayner SL, De Luca A, et al. Casein kinase Ⅱ phosphorylation of cyclin F at serine 621 regulates the Lys48-ubiquitylation E3 ligase activity of the SCF(cyclin F) complex[J]. Open Biol, 2017, 7(10): 170058. DOI: 10.1098/rsob.170058.

[14] Williams KL, Topp S, Yang S, et al. CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11253. DOI: 10.1038/ncomms11253.

[15] Zhou J, Tien AC, Alberta JA, et al. A sequentially priming phosphorylation cascade activates the gliomagenic transcription factor olig2[J]. Cell Rep, 2017, 18(13): 3167-3177. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.003.

[16] Soto D, Pancetti F, Marengo JJ, et al. Protein kinase CK2 in postsynaptic densities: phosphorylation of PSD-95/SAP90 and NMDA receptor regulation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322(2): 542-550. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.158.

[17] Leo L, Weissmann C, Burns M, et al. Mutant spastin proteins promote deficits in axonal transport through an isoform-specific mechanism involving casein kinase 2 activation[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(12): 2321-2334. DOI: 10.1093/hmg/ddx125.

[18] Sanz-Clemente A, Gray JA, Ogilvie KA, et al. Activated CaMKⅡ couples GluN2B and casein kinase 2 to control synaptic NMDA receptors[J]. Cell Rep, 2013, 3(3): 607-614. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.02.011.

[19] Lussier MP, Gu XL, Lu W, et al. Casein kinase 2 phosphorylates GluA1 and regulates its surface expression[J]. Eur J Neurosci, 2014, 39(7): 1148-1158. DOI: 10.1111/ejn.12494.

[20] Hsu WC, Scala F, Nenov MN, et al. CK2 activity is required for the interaction of FGF14 with voltage-gated sodium channels and neuronal excitability[J]. FASEB J, 2016, 30(6): 2171-2186. DOI: 10.1096/fj.201500161.

[21] Herrmann D, Straubinger M, Hashemolhosseini S. Protein kinase CK2 interacts at the neuromuscular synapse with Rapsyn, Rac1, 14-3-3γ, and Dok-7 proteins and phosphorylates the latter two[J]. J Biol Chem, 2015, 290(37): 22370-22384. DOI: 10.1074/jbc.M115.647610.

[22] Han B, Fang Y, Feng M, et al. Brain membrane proteome and phosphoproteome reveal molecular basis associating with nursing and foraging behaviors of honeybee workers[J]. J Proteome Res, 2017, 16(10): 3646-3663. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00371.

[23] Lezmy J, Lipinsky M, Khrapunsky Y, et al. M-current inhibition rapidly induces a unique CK2-dependent plasticity of the axon initial segment[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(47): E10234-E10243. DOI: 10.1073/pnas.1708700114.

[24] Lee HR, Park SY, Kim HY, et al. Protection by cilostazol against amyloid-β(1-40)-induced suppression of viability and neurite elongation through activation of CK2α in HT22 mouse hippocampal cells[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(8): 1566-1576. DOI: 10.1002/jnr.23037.

[25] Wu F, Qiu J, Fan Y, et al. Apelin-13 attenuates ER stress-mediated neuronal apoptosis by activating Gαi/Gαq-CK2 signaling in ischemic stroke[J]. Exp Neurol, 2018, 302: 136-144. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.01.006.

[26] Blanquet PR, Mariani J, Fournier B. Temporal assessment of histone H3 phospho-acetylation and casein kinase 2 activation in dentate gyrus from ischemic rats[J]. Brain Res, 2009, 1302: 10-20. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.030.

[27] Baltan S, Bastian C, Quinn J, et al. CK2 inhibition protects white matter from ischemic injury[J]. Neurosci Lett, 2018, 687: 37-42. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.08.021.

[28] Zhou J, Zhang YH, Song HZ, et al. 5d, a novel analogue of 3-n-butylphthalide, decreases NADPH oxidase activity through the positive regulation of CK2 after ischemia/reperfusion injury[J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39444-39457. DOI: 10.18632/oncotarget.8548.

[29] 武菲,程葆华,陈京,等. Caspases 与蛋白激酶在凋亡中的相互作用[J]. 济宁医学院学报,2015,38(4): 281-285. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2015.04.016.

(收稿日期 2019-01-03)

(本文编辑:石俊强)