

УДК 616-006.04:577.112:575.153

О РОЛИ НУКЛЕОФОЗМИНА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ КЛЕТОК И В ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

© 2019 г. Д. А. Понкратова¹, *, А. А. Лушников¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

*e-mail: hunger13@mail.ru

Поступила в редакцию 17.05.2019 г.

После доработки 13.06.2019 г.

Принята к публикации 22.07.2019 г.

Нуклеофозмин/B23/NPM – многофункциональный белок, регулирующий важнейшие процессы жизнедеятельности клеток и апоптоз. Нарушения структуры гена *NPM* и экспрессии кодируемого им белка B23 играют важную роль в развитии и прогрессии онкологических, неврологических и других заболеваний. В обзоре рассмотрены структура гена *NPM* и белка B23, функции нуклеофозмина и его роль в канцерогенезе с позиций прикладных и фундаментальных молекулярно-биологических аспектов современной онкологии.

Ключевые слова: нуклеофозмин, NPM, функции, роль в канцерогенезе

DOI: 10.1134/S0042132419060061

ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов опухолевой прогрессии и поиск новых мишеней для молекулярно-направленной терапии новообразований являются актуальными научными проблемами. Молекулярно-генетические исследования злокачественных опухолей позволяют разработать методы ранней диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний. Благодаря молекулярно-направленной (таргетной) терапии возможно персонализированное лечение онкобольных, улучшающее их выживаемость. Однако во многих случаях таргетные препараты оказывают кратковременное действие, вызывая стабилизацию опухолевого процесса с последующим развитием резистентности к терапии. В обзоре рассмотрены структура, функции и роль в канцерогенезе белка нуклеофозмина/B23/NPM, регулирующего важнейшие процессы жизнедеятельности клеток и апоптоз. Взаимодействие B23 с широким спектром белков позволяет рассматривать нуклеофозмин как перспективную мишень для молекулярно-направленной терапии быстрорастущих и устойчивых к химиотерапии опухолей человека.

СТРУКТУРА B23 И КОДИРУЮЩЕГО ГЕНА

Нуклеофозмин, B23, или ньютатрин, относится к семейству многофункциональных негистоновых белков с высококонсервативной структурой. Он локализован, преимущественно, в яд-

рышке и выполняет ключевую роль во многих процессах, необходимых для поддержания стабильности в жизнедеятельности клетки.

Ген *NPM*, кодирующий белок B23, картирован на хромосоме 5q35 и состоит из 12 экзонов и 11 интронов. На 5'-концевом участке нуклеотидной последовательности гена идентифицирован сайт связывания с транскрипционным фактором YY1 (Chan et al., 1997). Первый интрон гена *NPM* содержит последовательность, с которой связывается онкогенный фактор транскрипции с-Мус (Zeller et al., 2001). Еще одной важной структурной особенностью гена *NPM* является т.н. сайт ломкости, локализованный внутри последовательности интрона 4, где наиболее часто происходят транслокации генов. В результате транслокации возникают слитные (fusion) белки, обнаруженные в некоторых типах опухолевых клеток (Chan et al., 1997; Cordell et al., 1999). Вследствие альтернативного сплайсинга мРНК *NPM* образуются 3 изоформы белка: полноразмерная с молекулярной массой 37 кДа, содержащая 294 аминокислотных остатка (а. о.), и две укороченные, включающие 259 аминокислот из-за делеции транскрипта экзона 12 и 265 аминокислот – вследствие делеции транскрипта экзона 8, функции этой формы ограничены (Kuramitsu et al., 2010).

Молекулы B23 содержат уникальные области, ответственные за олигомеризацию, шаперонную активность, взаимодействие с нуклеиновыми

кислотами и белками (Hingorani et al., 2000; Gjer-set, 2006).

N-концевой домен (с 1 по 110 а. о.) связан с олигомеризацией и шаперонной активностью, содержит 2 сигнальных мотива, отвечающих за ядерный экспорт молекул (NES) и обогащенных лейцином. Первый из NES (42–49 а. о.) связывается с рибосомным белком L5 и с 5S рРНК, а затем В23 переносит этот комплекс в цитоплазму (Herrera et al., 1995). Второй аминокислотный мотив NES (94–102 а. о.) отвечает за локализацию В23 в области центросом и контролирует их дупликацию (Wang et al., 2005; Okuwaki, 2008). Первые 15 аминокислотных остатков в молекуле нуклеофофмина обогащены метионином, однако функциональное значение этого мотива не вполне понятно. Предполагается его участие в усилении процесса инициации трансляции других белков, поскольку метиониновые кодоны входят в состав консенсусной последовательности Козак, фланкирующей стоп-кодон и важной для трансляции. Возможно, что Met-богатый участок В23 влияет на конформацию этого белка (Lindstrom, 2011). Функционирование В23 в качестве шаперонного белка предотвращает агрегацию белков в ядрышке и способствует сборке гистонов и нуклеосом (Okuwaki et al., 2001). Кроме того, N-концевой домен В23 играет важную роль в образовании олигомерных комплексов (Herrera et al., 1996; Hingorani et al., 2000). Однако по другим данным, для образования олигомерных комплексов необходим не только N-концевой домен, но и 5 остатков на С-концевом участке молекулы (Liu, Chan, 1991). За N-концевым доменом следуют 2 кислых отрицательно заряженных мотива, которые необходимы для связывания гистоновых и рибосомных белков, для сборки нуклеосом и ремоделирования хроматина. Между этими мотивами локализована последовательность, обуславливающая рибонуклеазную активность, которая критична для биогенеза рибосом, а также последовательность, отвечающая за ядерную локализацию белка (NLS, 190–197 а. о.). Основной домен локализован между 189 и 243 аминокислотами. Он играет ключевую роль в связывании В23 с нуклеиновыми кислотами и опосредует его участие в сборке нуклеосом и в регуляции структуры хроматина. Этот домен участвует в связывании В23 с p53, стабилизируя структуру белка-супрессора (Kurki et al., 2004a,b). Кроме того, в состав С-концевого домена входят ароматические аминокислоты, взаимодействующие с ДНК и РНК, а также сайты связывания с АТФ и гистонами (Lindstrom, 2011). В С-концевом домене локализован сигнал ядрышковой локализации NoLS. Транспорт В23 в различные клеточные компартменты регулируется с помощью мотивов NES, NLS и NoLS (Falini et al., 2010). Короткая пептидная последовательность сигнала ядерной локали-

зации NLS отличается от сигнала ядерного экспорта NES, поскольку последовательность NLS обогащена основными аминокислотами, а NES представляет собой консенсусную последовательность LXXLXXVXL, обогащенную лейцином (Bolli et al., 2007).

Показано, что С-концевой домен В23 вовлечен в специфичное распознавание G-квадруплексов – обогащенных гуанином последовательностей, образующих 4-цепочные структуры ДНК (Ваїуелос et al., 2013; Scognamiglio et al., 2014).

Несмотря на то, что ген *NPM* напоминает по структуре т.н. гены домашнего хозяйства, он содержит сигнальные последовательности, характерные для тканеспецифичных генов. Это указывает на возможность альтернативного сплайсинга мРНК и активацию дополнительных транскрипционных факторов в клетках различных тканей (Chang, Olson, 1990).

Функциональная активность В23 зависит от степени фосфорилирования. В молекуле В23 имеется несколько сайтов фосфорилирования киназами Cdc2, СК II, N-II, Plk2 (табл. 1).

Фосфорилирование молекул В23 чрезвычайно важно для регуляции клеточного цикла и контролируется также пептидил-пролил-цис/трансизомеразой, а нарушение этого процесса резко снижает пролиферацию клеток и опухолевую прогрессию (Zhao et al., 2015). Фосфорилирование молекул В23 необходимо также для взаимодействия с другими белками и для раскручивания молекул ДНК (Okuwaki, 2008). В процессах фосфорилирования задействован целый ряд киназ. Фосфорилирование Ser4 в молекуле В23 киназой Plk2 опосредует прохождение клеткой сверочной точки в фазе G1/S и дупликацию центромеры в S-фазе митоза (Dabbous et al., 2011). Мутации нуклеотидного триплета, кодирующего Ser4 В23, нарушают фосфорилирование белка и приводят к остановке клеточного цикла в S-фазе (Krause, Hoffmann, 2010). Известно, что фосфорилирование молекул В23 по остаткам Ser4 и Thr199, Thr 234, Thr 237 связано с высокой метастатической активностью гепатоклеточной карциномы, рака предстательной железы, легкого и ряда других солидных опухолей (Ching et al., 2015). В митозе В23 фосфорилируется циклинзависимой киназой 2 (CDK2) по остатку Thr199 и инициирует дупликацию центросомы (Peter et al., 1990). Показано также, что функциональная активность молекул В23 зависит от фосфорилирования остатков Ser10 и Ser70 циклинзависимой киназой 2. Обнаружено, что одновременная инактивация фосфорилирования этих аминокислот в молекуле В23 в клетках мышиного лейкоза ускоряет прохождение фазы G2/M клеточного цикла и прохождение клеткой сверочной точки G2/M. На границе фаз G1/S клеточного цикла фосфорилирование циклин

Таблица 1. Сайты фосфорилирования в пределах высококонсервативного N-конца молекулы B23 (по Mitrea, Kriwacki, 2012)

Сайт фосфорилирования	Консервативный остаток	Модифицирующие киназы
S4	S	PLK2
S10	S/G/N	CDK
Y17	Y/F	TK, PDGFR
S43	S	PKA, CaM-II, CKI
T46	T	CKI, CAMK
S48	S/T	PKA
Y67	Y	TK, Abl
S70	S/N	CDK
T75	T/V	PKA
T78	T/S	PKC
S82	S	CKI
S88	S	PKA, PKG, ATM
T95	T	PDK, cdc2, p38MAPK
S106	S	–
S112	S	PKA
S125	S	CK II, CDK2

E/cdk2 регулирует способность B23 связываться с центросомами (Токуяма et al., 2001): будучи фосфорилированным по Thr199 B23 диссоциирует из комплекса с центросомами, инициируя их репликацию (Okuda, 2002).

В интерфазе (G2) B23 фосфорилируется по остатку Ser125 киназой II (СК II) (Lawson et al., 2005). Фосфорилирование B23 протеинкиназой СК II крайне важно для распределения молекул B23 в клеточном ядре. Нарушение взаимодействия B23 и СК II приводит к снижению скорости пролиферации и к индукции апоптоза (Qi et al., 2008). Фосфорилирование по Ser125 вызывает диссоциацию субстрата и B23. Кроме того, фосфорилирование по этому остатку влияет на миграцию молекул B23 в цитоплазме и ядре (Negi, Olson, 2006).

Известно, что рРНК-связывающая активность B23 регулируется путем фосфорилирования Thr199, Thr219, Thr234 и Thr237 циклин В/Cdc2. Фосфорилирование по этим остаткам подавляет связывание B23 с рРНК и, тем самым, помогает ингибировать расщепление рРНК (Bolli et al., 2009).

Специфичная для фазы митоза фосфорилированная форма B23 участвует в поддержании конденсированного состояния митотических хромосом (Lu et al., 1996).

Дефосфорилирование B23 в клетке происходит с помощью локализованной в ядрышках δ -изоформы протеинфосфатазы типа I – серинтреониновой фосфатазы (Kotani et al., 1998).

Кроме фосфорилирования, модификация молекул B23 возможна путем ацетилирования, убиквитинирования и связывания с убиквитин-подобными белками-модификаторами (SUMO), белками-супрессорами BRCA2 и p53, протеазами SENP3 и SENP5. Эти пока не до конца изученные процессы играют определенную роль в активации и поддержании стабильной структуры ядрышка, обеспечивая его функции (Szebeni et al., 1997; Tulchin et al., 2010). Белки семейства SUMO ковалентно присоединяются к остаткам лизина в молекуле B23, в сумоилировании участвует ядрышковый белок-супрессор ARF. Сумоилированный B23 препятствует образованию и созреванию 28S рРНК из предшественника 32S рРНК, влияя таким образом на биогенез рибосом и клеточный цикл (Haindl et al., 2008). Сумоилирование по аминокислотным остаткам Lys230 и Lys263 имеет большое значение также для локализации B23 в клетке. Например, ингибирование сумоилирования по Lys263 приводит к нарушению локализации B23, а также регуляции дупликации центросомы и клеточного цикла (Colombo et al., 2011).

Специфичное убиквитинирование B23 по одному сайту происходит с помощью убиквитинлигазы E3 и комплекса BRCA1, при этом структура B23 стабилизируется, и деградации молекулы не происходит (Sato et al., 2004). Показано, что убиквитинлигазная активность BRCA1/BARD1 важна для правильной сборки митотического веретена (Joukov et al., 2006). Убиквитиновые метки с молекул B23 удаляются протеазами SENP3 и USP36,

что приводит к стабилизации структуры этого белка. Известно, что инактивация или отсутствие протеазы USP36 в ядрышках нарушает биогенез рибосом, однако B23 может связываться с молекулами USP36 и транспортировать их в ядрышко (Endo et al., 2009).

Глутатионирование B23 по остатку Cys275 является необходимым условием для активации p53 в условиях стресса (Yang et al., 2016).

Ацетилирование B23 посредством p300 оказывает двойной эффект: стимулируется транслокация B23 из ядрышка в нуклеоплазму и РНК-полимераза II-зависимая транскрипция ДНК с участием B23 (Kotani et al., 1998). Ацетилирование остатков лизина B23, опосредованного ацетилтрансферазой p300, влияет на его гистон-связывающую активность и индуцирует транскрипцию хроматина (Swaminathan et al., 2005). С-концевой домен B23, включающий остатки Lys212, Lys215, Lys229, Lys230, Lys257, Lys267, Lys292, ацетируется p300. Ацетилированный B23 локализуется в нуклеоплазме, взаимодействует с транскрипционно-активной РНК-полимеразой II и активирует гены, связываясь с их промоторными последовательностями. Деацетилирование B23 с помощью HDAC класса III и SIRT1 значительно снижает уровень транскрипции генов (Shandilya et al., 2009).

Молекулы B23, локализованные на плазматической мембране, гликозилированы и связываются с различными вне- и внутриклеточными лигандами, регулируя молекулярный транспорт и сигналинг (Brandt et al., 2004).

Кроме фосфорилирования и других модификаций, на функции B23 влияет олигомеризация и местоположение в клетке. Олигомеризация молекулы B23 усиливает их шаперонную активность, увеличивает сродство к нуклеиновым кислотам и белкам и ускоряет созревание рибосом (Okuwaki, 2008; Kuramitsu et al., 2010). Мономеры B23 ассоциируют с образованием пентамерных комплексов посредством гидрофобных связей, заряд в которых распределяется асимметрично, так что отрицательный заряд сконцентрирован снаружи олигомера. Это позволяет B23 взаимодействовать как с гистонами хроматина, так и с нуклеиновыми кислотами, а также с различными по заряду белками. Пентамеры могут объединяться в декамер, сохраняющий структурную пластичность благодаря "гибкому" межмолекулярному интерфейсу. Фосфорилирование Thr95 или Ser125 сдвигает термодинамическое равновесие в сторону мономерной формы и тем самым увеличивает доступность киназ к остаткам, которые скрыты в пентамерных "складках", таких как Ser48 и Ser88 (Mitrea et al., 2014).

Олигомеризация B23 *in vivo* в виде гексамера усиливает экспрессию целого ряда генов, что ука-

зывает на онкогенную активность B23 (Okuwaki, 2008; Kuramitsu et al., 2010). Формирование мультимеров B23 возможно за счет посттрансляционных модификаций молекулы, чаще всего – фосфорилирования. В последнее время предложены подходы к ингибированию процессов олигомеризации и деградации B23 путем связывания его с соответствующими лигандами. Это позволяет рассматривать нуклеофозмин как перспективную мишень для молекулярно-направленной терапии быстрорастущих и устойчивых к стандартной химиотерапии опухолей человека (Di Matteo et al., 2016).

Взаимодействие мономера B23 с белком теплового шока HLL1 приводит к снижению уровня экспрессии генов с последующим замедлением клеточной пролиферации и роста опухоли (Chang et al., 2010).

Олигомерная форма B23 важна для ядерной локализации белка и регуляции клеточной пролиферации, в то время как мономерная форма белка участвует в ответе на повреждение ДНК и в индукции апоптоза (Koike et al., 2010).

Большое значение имеет локализация B23 в клетке на протяжении определенной фазы клеточного цикла: в ядерном матриксе B23 регулирует сборку функционального комплекса кинетохора и взаимодействует с РНК-ассоциированным белком CENP-W (Mitrea, Kriwacki, 2012); в интерфазе во время экспоненциальной фазы роста клеток B23 локализуется в ядрышках в гранулярном компоненте, где проходят поздние этапы сборки предшественников рибосом (Smetana et al., 1984; Spector et al., 1984). В плотном фибриллярном компоненте наблюдается совместная локализация B23 с C23 (Biggiogera et al., 1989). В непролиферирующих клетках или в стационарной фазе роста B23 локализован в нуклеоплазме (Yun et al., 2003). Однако в составе ядерного матрикса опухолевых клеток человека на долю B23 приходится около 23% от суммарного содержания белков матрикса. Отметим, что в моноцитах B23 обнаружен и в составе (FL)-специфических рецепторов, представленных на плазматической мембране в виде высокомолекулярных комплексов (Brandt et al., 2004). Условием для ядрышковой локализации B23 является наличие во-первых, двух остатков триптофана Trp288 и Trp290, которые предположительно обеспечивают нужную вторичную структуру B23 для его связывания с нуклеиновыми кислотами (Nishimura et al., 2002), во-вторых, двух остатков лизина Lys263 и Lys267 (Choi et al., 2008; Grummitt et al., 2008).

Экспрессия, локализация и олигомеризация молекул B23 опосредуют про- или антиапоптотические свойства этого белка, важные как для нормальной, так и для опухолевой клетки.

ФУНКЦИИ В23 В НОРМАЛЬНОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКЕ

Нуклеофозмин является многофункциональным регуляторным и транспортным белком-шапероном и выполняет различные функции.

Роль В23 в регуляции репликации, транскрипции и репарации ДНК

В процессе репликации ДНК молекулы В23 связываются с белком pRB, стимулируя активность ДНК-полимеразы- α (Takemura et al., 1994, 1999). Показано, что *in vitro* В23 усиливает репликацию ДНК аденовируса и ряда других вирусов (Takemura et al., 1999). Нуклеофозмин регулирует транскрипцию ДНК несколькими способами:

1) стимулирует транскрипцию, опосредованную РНК-полимеразой II, путем связывания В23 с промоторами ряда генов и с онкобелком с-Мус (Li et al., 2008). В23 участвует в регуляции метаболизма с-Мус и поэтому может повлиять на рост и злокачественную трансформацию клеток (Bonetti et al., 2008).

2) В23 взаимодействует с HEXIM1 – негативным регулятором РНК-полимеразы II и активирует транскрипцию ДНК (Gurumurthy et al., 2008).

3) При ацетилировании коровых гистонов и нуклеофозмина усиливается транскрипция, поскольку ацетилированный В23 участвует в деградации нуклеосом. Ацетилированный В23 встречается, главным образом, в нуклеоплазме в комплексе с РНК-полимеразой II (Swaminathan et al., 2005).

4) Связываясь с YY1, IRF1, p53, NF κ B и другими транскрипционными факторами В23 может функционировать как корепрессор или коактиватор транскрипции (Liu et al., 2007).

5) В23 участвует в регуляции транскрипции генов РНК-полимеразой I в ядрышке (Murano et al., 2008) и активирует транскрипционный фактор TAF(I)48, контролирующий транскрипцию генов рРНК (Bergstralh et al., 2007). Активность РНК-полимеразы I напрямую регулируется белками-супрессорами опухолей (например, p53) и онкогенами (с-Мус) (White, 2008). Как с-Мус, так и В23 связываются с участками рДНК в ядрышковом хроматине и активируют транскрипцию, опосредованную РНК-полимеразой I, поэтому гиперэкспрессия В23 усиливает синтез рРНК, индуцированный белком с-Мус (Arabi et al., 2005; Grandori et al., 2005). Известно, что эти белки активируют транскрипцию с промоторов, регулируемых РНК-полимеразой II, что критично для регуляции клеточного роста и злокачественной трансформации клеток.

Таким образом, В23 играет важную роль в транскрипции, опосредованной РНК-полимеразой I и II.

При репарации повреждений ДНК в нормальной клетке В23 переносит p14 в ядро и обеспечивает взаимодействие p14 с фактором MDM2 с последующей активацией p53. Однако связывание В23 с p14/ARF в ядрышке препятствует этой активации (Gjerset, 2006). Функционирование В23 как анти- или проапоптозного белка в процессе репарации обусловлено высоким уровнем экспрессии В23.

От уровня экспрессии В23 зависит также и функциональная активность APE1 – основной неспецифичной эндонуклеазы для эксцизионной репарации нуклеотидов (BER) у млекопитающих. Нуклеофозмин модулирует активность BER, контролируя уровень экспрессии гена *BER* и ядерную локализацию этого белка (Poletto et al., 2014).

Нормальное функционирование комплекса белков, включающего BRCA2, В23 и ROCK II, обеспечивает безошибочность клеточных делений и прохождение клеточного цикла. Этот белковый комплекс контролирует также репарацию ДНК, регулирует транскрипцию и скорость пролиферации клеток (Wang et al., 2011).

Участие В23 в стабилизации структуры и в сплайсинге мРНК

Нуклеофозмин обладает РНК-связывающей и эндонуклеазной активностями (Dabbous et al., 2011), а также участвует в полиаденилировании мРНК (Palaniswamy et al., 2006). Показано, что В23, фосфорилированный по треонину Thr199, полностью или частично ингибирует сплайсинг пре-мРНК (Tarapore et al., 2006).

Нокдаун В23 с помощью малых интерферирующих РНК нарушает процессинг пре-РНК (в частности, 28S рРНК), а блокировка его перемещения между ядром и цитоплазмой подавляет экспорт рибосомных субъединиц, что приводит к снижению скорости роста клеток (Itahana et al., 2003).

Роль В23 в контроле клеточного цикла и отдельных фаз митоза

Факты о содержании В23 в фазе митоза немногочисленны и противоречивы. Согласно одним данным (Jiang, Yung, 1999), уровень экспрессии мРНК В23 возрастает на ранних стадиях митоза – в прометафазе и метафазе. Однако в других исследованиях обнаружено повышение уровня В23 вскоре после митоза (Okuda et al., 2000), подавление синтеза В23 экспрессией антисенс-олиго-РНК, комплементарной его мРНК, приводит к

задержке клеток в предмитотическом периоде (Jiang, Yung, 1999). Кроме того, в N-концевом домене B23 был обнаружен новый сайт фосфорилирования по остатку серина Ser4 G2-специфической киназой Plk-1 (Polo-like kinase-1). Замена этого аминокислотного остатка в молекуле B23 на остаток аланина приводит к aberrациям митоза, например множественной полярности, обусловленной аномальным количеством centrosом в митозе (Zhang et al., 2004). С помощью иммуноцитохимического окрашивания *in situ* было показано, что в митозе B23 локализуется в четырех основных зонах: в цитоплазме, рибонуклеопротеидном перихромосомальном слое, на полюсах деления и в цитоплазматических гранулах NDF (nucleolar derived foci)/PNB (prenuclear bodies)-фиброгранулярных рибонуклеопротеидных предшествениках ядрышек, причем локализация B23 в процессе митоза изменяется. На ранней стадии митоза в профазе начинается деградация функциональной ядрышковой структуры, происходит равномерное перераспределение большей части белка B23 в нуклеоплазму, а после реорганизации ядерной оболочки в прометафазе — в цитоплазму, где B23 локализован в течение всего безъядерного периода деления клетки (Zatsepina et al., 1997). Однако, вместе с доминирующей цитоплазматической фракцией, часть молекул B23 в митозе концентрируется в околохромосомном слое и на полюсах деления, где он взаимодействует, очевидно, с белками цитоскелета (Okuda et al., 2000). Было показано, что уровень фосфорилирования B23 в цитоплазме значительно выше, чем в околохромосомном слое и полюсах деления (Okuwaki et al., 2002). В поздней анафазе *in situ* наблюдалось одновременное ослабление сигнала белка B23 в полюсах деления и значительное усиление его сигнала в околохромосомном слое, сопровождающееся образованием цитоплазматических частиц PNB-преядрышковых производных, содержащих белок B23. В ранней телофазе, с началом восстановления ядерной оболочки, гранулы PNB активно скапливаются в перинуклеарной области цитоплазмы и сливаются с ядрышкоорганизующими районами хромосом до их полной деградации на границе фаз M/G, что косвенно подтверждает гипотезу об их участии в инициации сборки постмитотических ядерных структур в телофазе (Zatsepina et al., 1997). По мере восстановления ядерной оболочки наблюдалось постепенное уменьшение уровня белка B23 в цитоплазме. Вплоть до полного исчезновения его цитоплазматической фракции в фазе G1. Этот процесс совпадает с распадом комплекса циклин E/CDK2, фосфорилирующего B23 в митозе.

Участие B23 в сборке митотического веретена, цитоскелета и центромер

При образовании веретена деления молекулы B23 формируют околохромосомный слой белков, который составляет основу созревающих рибосомных субъединиц и гранулярного компонента ядрышек.

Нуклеофозмин играет важную роль в дупликации centrosом. Показано, что в интерфазе молекулы B23 связаны с неразделившейся centrosомой и впоследствии высвобождаются путем фосфорилирования по треонину Thr199 киназой cdk2/cyclin E, что иницирует дупликацию centrosомы (Okuda et al., 2000). Известно, что молекулы B23 связываются с комплексом, содержащим CENPA (Centromere protein A) (Foltz et al., 2006).

Роль B23 в регуляции биогенеза рибосом

Как правило, в опухолевых клетках наблюдается гиперэкспрессия гена *NPM* и высокий уровень белка B23, что обуславливает усиление транскрипции рибосомных генов, обеспечивая транспорт в цитоплазму рибосомных субъединиц и репликацию ДНК в S-фазе митоза (Lindstrom, 2011).

Нуклеофозмин может связываться с незрелыми рибосомными частицами, в частности, с субъединицей 60S, функционируя как фактор сборки рибосом (Yu et al., 2006). В клетках *in vitro* B23 способствует разрезанию пре-рРНК, проявляя эндорибонуклеазную активность и обеспечивая созревание транскрипта рРНК. Кроме того, B23 контролирует процесс созревания рРНК (Pfister, D'Mello, 2015) и напрямую взаимодействует с рядом рибосомных белков, например, с RPL5 (Yu et al., 2006), RPS9 (Lindström, Zhang, 2008) и RPL23 (Wanzel et al., 2008).

Гиперэкспрессия B23 индуцирует с-Мус-зависимый синтез рРНК в ядрышке за счет усиления с-Мус-опосредованного синтеза рРНК. Кроме того, высокий уровень экспрессии B23 приводит к накоплению с-Мус в ядрышках и усиливает его протеолиз, а также с-Мус-опосредованный синтез рРНК (Lindstrom, 2011).

Участие B23 в модификации, синтезе и деградации белков

Показано, что B23 препятствует агрегации и тепловой денатурации некоторых белков, способствует ренатурации денатурированных белков и специфически связывает денатурированные субстраты (Szebeni, Olson, 1999; Pfister, D'Mello, 2015).

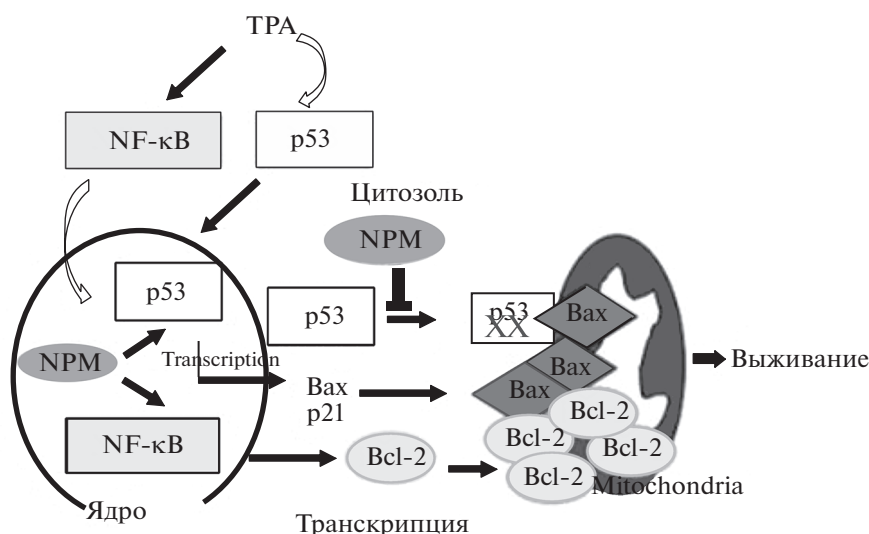


Рис. 1. Схема участия B23 в блокировании апоптоза.

B23 как регулятор апоптоза

Взаимодействие между молекулами p53 и B23 может привести как к апоптозу, так и к выживанию клеток, в зависимости от присутствия p53 в митохондриях. В нормальных клетках стресс активирует p53 и транслокацию белка Bax в митохондрии, что индуцирует апоптоз. Нуклеофозмин стабилизирует p53 в ядре и активирует гены-мишени p53, включая *Bax*, а также транскрипционный фактор NF-κB и его гены-мишени, включая *Bcl-2*. В опухолевых клетках с высоким уровнем нуклеофозмина в цитозоле B23 связывается с p53 и блокирует его локализацию в митохондриях. Это защищает клетку от апоптоза, несмотря на повышение экспрессии *Bax* (рис. 1).

Как описывалось ранее, экспрессия B23 важна для стабилизации молекул белка ARF, подавляющего клеточную пролиферацию посредством p53-зависимых и p53-независимых механизмов. Известно, что B23 взаимодействует с белком-супрессором p53, ингибируя или активируя p53 в зависимости от активности с-Мус и ARF (рис. 2).

Онкогенный с-Мус рекрутирует ARF, что приводит к активации p53 и апоптозу посредством ингибирования Mdm2. Кроме того, ARF может связываться с с-Мус и опосредует p53-независимый апоптоз. При взаимодействии B23 и с-Мус активируется клеточная пролиферация и трансформация. В зависимости от баланса уровней экспрессии указанных белков наступает или апоптоз или злокачественная трансформация (Li et al., 2008).

В ядрышке B23 взаимодействует с супрессором p14^{ARF}, усиливая его деградацию с последующим апоптозом. Однако B23 может связываться также и с молекулами MDM2, ингибируя взаимо-

действие между p53 и MDM2 и защищая супрессор p53 от деградации, что приводит к индукции апоптоза (Mascaux et al., 2008; Hamilton et al., 2014).

Нуклеофозмин – белок, меняющий локализацию не только в процессе клеточного цикла, но и в ходе апоптоза, хотя зачастую местонахождение B23 в ядрышках прослеживается вплоть до последних стадий клеточной гибели (Martelli et al., 2000). Обнаружено, что транслокация B23 из ядрышка в нуклеоплазму коррелирует с цитотоксичностью целого ряда апоптотических агентов. Выход B23 из ядрышка является начальной стадией сегрегации клеток, при этом усиливается расщепление ДНК ядрышек нуклеазами (Liu, Yung, 1998). Действительно, транслокация B23 опережает такие события, как конденсация хроматина и ДНК-фрагментация. Фазы апоптоза коррелируют со степенью транслокации B23 из ядра. Не исключено, что белок B23 регулирует различные апоптотические сигналы.

В большинстве случаев при индукции апоптоза по разным причинам наблюдалось уменьше-

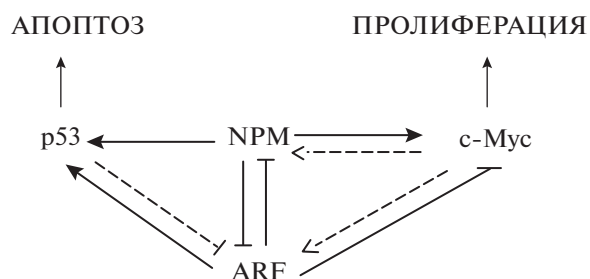


Рис. 2. Роль B23 в контроле клеточной пролиферации и апоптоза.

ние количества B23. Так, снижение уровня B23 при апоптозе клеток HL-60 после инкубации их с берберинном и натрий бутиратом/ванадатом было связано с уменьшением количества мРНК *NPM* и с падением теломеразной активности (Liu, Yung, 1998; Wu et al., 1999). Однако апоптоз в клетках этой же линии, вызванный ретиноевой кислотой, ассоциирован с взаимодействием B23 и IRF-1, с активацией каспазы 3 и уменьшением количества B23 за счет опосредованного каспазой протеолиза (Hsu, Yung, 2000). В ряде работ авторы связывают уменьшение количества B23 с появлением двух взаимно связанных сигналов, включающих дефосфорилирование белка и экспрессию протеазы, активной по отношению к дефосфорилированной форме B23 (Tawfic et al., 1993, 1995; Patterson et al., 1995). Фосфорилирование B23 киназой CDK2 защищает этот белок от апоптоз-зависимой деградации (Tawfic et al., 1995). Протеаза, ответственная за деградацию матричных белков, включая B23, точно неизвестна, в этот процесс могут быть включены, помимо каспаз, и другие протеазы. Уменьшение концентрации B23 и его заряда может повлиять как на сборку рибосом, так и на целостность ядерного матрикса и привести к изменению экспрессии генов, ассоциированных с программируемой клеточной гибелью.

Известно, что гиперэкспрессия B23 понижает чувствительность опухолевых клеток к апоптозу и увеличивает теломеразную активность (Ye, 2005), что приводит к выживанию клеток с поврежденным геномом и часто служит причиной ряда тяжелых заболеваний. Это связано с активным участием B23 в процессах репарации ДНК. Показано, что действие УФ на эмбриональные фибробласты мыши, диплоидные фибробласты человека или различные линии опухолевых клеток, содержащих эндогенный p53, сопровождается индукцией транскрипции и экспрессии B23 (Wu, Yung, 2002).

При стрессе, вызванном гипоксией или УФ-излучением, экспрессия B23 усиливается (Wu, Yung, 2002; Yang et al., 2002), наблюдается его транслокация из ядрышка в нуклеоплазму, где B23 связывается с p53 и ингибирует его транскрипционную активность, нарушая фосфорилирование p53 по остатку Ser15. При этом индукции апоптоза не происходит (Kurki et al., 2004a,b).

Роль B23 в регуляции сигналинга

Известно, что B23 стабилизирует уровень K-Ras на плазматической мембране, что приводит к увеличению кластерной фракции K-Ras с последующей активацией MAPK сигнального пути (Inder et al., 2009).

Факторы роста индуцируют формирование комплекса B23 с Akt как в ядрышке, так и в цитоплазме, где необходима активация Akt, причем

С-концевой участок B23 связывается с РН-доме-ном Akt. Протеолитическая деградация комплекса Akt–B23 каспазой 3 повышает выживаемость клеток. Сумоилирование и стабилизация B23 специфически регулируются изоформой Akt2, а ядерная фракция Akt вовлечена в B23-опосредованную регуляцию клеточного цикла. Молекулы Akt, локализованные в ядре, связываются с B23 и стабилизируют этот белок в нуклеоплазме (Lee et al., 2008).

Участие B23 в сборке нуклеосом

Молекулы B23 могут взаимодействовать с гистонами H3, H4, H2A и H2B и тем самым регулировать сборку нуклеосом, ремоделирование хроматина и модификацию гистонов с участием ряда ферментов (Grisendi et al., 2006).

Транспорт белков и передача сигналов

Благодаря транспортной функции B23, обеспечивается импорт и экспорт рибосомных белков в ядро и из ядра к месту их синтеза, транспорт ядрышковых белков, а также вирусных белков Rev, Rex и Tat в ядрышко (Falini et al., 2009a,b; Sheng, Zhang, 2010). Известно, что B23 переносит положительно заряженные рибосомные белки из цитоплазмы в ядро (Yu et al., 2006).

МУТАЦИИ ГЕНА *NPM* В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

В большинстве опухолей наблюдается повышенный уровень экспрессии B23 и его колокализация с белками-продуктами онкогенов или генов-супрессоров c-Fos, c-Myc, p53 и pRb, как в клетках гепатокарциномы человека линии SMMC-772 (Krause, Hoffmann, 2010).

Гиперэкспрессия *NPM* обусловлена индукцией промотора, например, при связывании его с белком Myc, и связана также с мутациями в различных экзонах этого гена. Наиболее полно такие мутации исследованы при гемобластозах, включая острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). В большинстве этих опухолей обнаружена гиперэкспрессия гена *NPM* в результате сдвига рамки считывания на 3'-конце мРНК. Мутации гена *NPM* приводят к нарушению цитоплазматической локализации B23, что, в свою очередь, активирует клеточную пролиферацию и канцерогенез (Falini et al., 2009a,b). Описано более 50 мутаций гена *NPM*, большинство из которых выявлено у больных ОМЛ. До 80% всех известных мутаций картировано в экзоне 12 этого гена и обуславливает структурные изменения на С-конце молекулы B23. Наиболее частая из описанных мутаций приводит к замене остатков триптофана Trp288 и Trp290, определяющих локализацию мотива –

дополнительного сигнала ядерного экспорта. Это вызывает накопление мутантного белка в цитоплазме.

Пока нет убедительных данных о том, что потеря аллелей (LON) гена *NPM* приводит к нарушению клеточного цикла, к индукции апоптоза и другим процессам. Мутантная цитоплазматическая изоформа B23 подавляет p53/ARF-зависимую супрессию и активирует онкогенный с-Мус-зависимый рост клеток, способствуя развитию опухоли (Adachi et al., 1993).

Остаток лизина Lys263 в сайте связывания обеспечивает взаимодействие B23 с АТФ. Замена Lys263 на аспарагин (K263N) нарушает связывание B23 с АТФ. В то время как дикий тип B23 локализуется в ядрышке, мутантный B23 K263N распределяется по всему ядру, от ядрышка до нуклеоплазмы. Молекулы мутантного B23 K263N неустойчивы и быстро деградируют. Недостаток АТФ блокирует транслокацию B23 из ядрышка в нуклеоплазму (Finch, Chan, 1996). Показано, что B23 является стабильным белком с периодом полураспада более суток, в то время как мутантный B23 K263N не связывается с B23 и деградирует в течение 10 ч. Таким образом, одной из вероятных причин повышенной нестабильности B23 может быть аминокислотная замена K263N и локализация B23 в нуклеоплазме. Известно, что уровень белка B23 коррелирует с клеточной пролиферацией. Мутация K263N усиливает нестабильность B23 через убиквитинирование и протеосомную деградацию, влияющих на пролиферацию клеток. Усиление экспрессии B23 дикого типа приводит к увеличению скорости пролиферации, в то время как B23 K263N снижает скорость пролиферации. Таким образом, мутации могут привести к структурным изменениям молекулы B23, что приводит в нестабильной форме белка и к отсутствию митогенетического эффекта.

С-концевой участок молекулы B23 важен для взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, а обогащенный остатками лизина мотив связывается с АТФ (Chang et al., 1998). Показано, что аминокислотный мотив P1(3,4,5)P3 напрямую связывается с С-концевым доменом B23, ингибируя фрагментацию ДНК в ядре. Более того, K263 является специфическим сайтом связывания АТФ с B23, и его замена приводит к перемещению молекул B23 дикого типа из ядрышек с ингибированием повторного входа белка в ядрышки. Известно также, что мутация K263N приводит к усилению нестабильности и к деградации B23, что способствует снижению скорости клеточной пролиферации.

Показано, что Lys263 является основным сайтом сумоилирования в молекуле B23, и мутация K263R нарушает локализацию нуклеофозмина в центросомах и его агрегирование в ядрышках (Liu

et al., 2007). Нуклеофозмин транслоцируется из ядрышка в нуклеоплазму в период стационарной фазы роста опухоли или в результате воздействия некоторых противоопухолевых препаратов. При низком содержании АТФ делокализация B23 из ядрышек блокируется, и вновь синтезированная рРНК сохраняется в ядрах. Однако пока не ясно, как белок B23 K263 (R или N) выходит из ядрышка. Предполагается, что конформационные изменения и выход B23 увеличивают нестабильность молекул нуклеофозмина путем убиквитинирования и протеосомной деградации. При определенных обстоятельствах наблюдается стабилизация B23 за счет связывания с АТФ с последующей локализацией в ядрышке и, в конечном итоге, активная пролиферация клеток (Choi et al., 2008). За локализацию в ядрышках отвечает мотив, содержащий 2 остатка триптофана Trp288, предположительно обеспечивающих правильную структуру аминокислотной последовательности для связывания с нуклеиновыми кислотами, и 2 остатка лизина – Lys263 и Lys267.

Для реализации шаперонной активности B23 необходима олигомеризация и наличие N-концевого цистеинового остатка Cys21. Замена Cys21 на фенилаланин или триптофан резко снижает способность B23 к формированию олигомерных структур высших порядков, а замена на фенилаланин ингибирует шаперонную активность B23. Мутации C21F или C21W нарушали образование пентамера B23, но замена C21S, напротив, стабилизирует димерную форму B23. Мутантный белок с заменой C21F не образует олигомеры с эндогенным B23 дикого типа (Prinos et al., 2010). Мутации L42A и L44A блокируют ядерный экспорт B23 (Yu et al., 2006). Замена L102A в последовательности 94-ITPPVVLRL-102 блокирует не только ядерный экспорт, но и перемещение B23 между ядром и цитоплазмой (Pearson et al., 2012).

Мутации гена *NPM* чаще встречаются при ОМЛ. В основном, они представлены хромосомными транслокациями, например NPM1-ALK, NPM1-RAR α , NPM1-MLF1, и недавно обнаруженными при других формах лейкоза и лимфомах – NPM1-TYK2 и NPM1-HAUS1. Ключевой особенностью этих транслокаций является сохранение N-концевого домена белка B23.

Мутантный белок NPM1-ALK t(2;5)(p23;q35) активирует несколько нижестоящих сигнальных путей, таких как STAT3 (Chiarle et al., 2005; Staber et al., 2007), MEK/ERK (Slupianek et al., 2001; Watanabe et al., 2005) и PI3K/AKT (Redner et al., 2000). Эти сигнальные пути поддерживают рост клеток, ингибируют апоптоз и способствуют миграции клеток. Указанная транслокация чаще всего встречается при анапластической крупноклеточной лимфоме.

Мутантный белок NPM1-RAR α t(5;17)(q35;q21) может изменять экспрессию генов, чувствительных к ретиноидам, положительным или отрицательным образом, в зависимости от контекста промотора, а также нарушать транскрипционную активацию различных генов, обуславливая фенотип острого промиелоцитарного лейкоза (Pollock et al., 2014). В лейкозных клетках экспрессируются как NPM-RAR, так и RAR-NPM – продукты реципрокной транслокации этих генов. Экспрессия TGF β более чем наполовину ингибирует витамин D – трансформирующую TGF β -опосредованную дифференцировку клеток. И напротив, экспрессия RAR-NPM не изменяет витамин D/TGF β -опосредованную дифференцировку. Таким образом, NPM-RAR, не RAR-NPM, главный медиатор ареста миелоидной дифференцировки в t(5;17) APL (Yoneda-Kato et al., 1996).

NPM1-MLF1 объединяется с антиапоптотическими онкопротеинами и может играть важную роль в многоступенчатом прогрессировании от миелодиспластического синдрома до ОМЛ (Velusamy et al., 2014).

NPM1-ТΥΚ2 t(5q35)(19p13) приводит к конститутивной активации киназы ТΥΚ2, в свою очередь, активируя нижестоящие эффекторные молекулы, такие как STAT1, STAT3 и STAT5. Известно, что в мутантных клетках NPM1-ТΥΚ2 с дефектной киназой передачи сигналов STAT не происходит.

Химерный белок NPM1-NAUS1 t(5;18)(q35;q21) способствует лейкемогенезу путем инактивации B23 за счет его связывания и транслокации в цитозоль (Ruggero, Pandolfi, 2003).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ B23 С ДРУГИМИ МОЛЕКУЛАМИ, ПРО- И АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Нуклеофозмин может функционировать как потенциальный опухолевый супрессор, активность которого, в отличие от типичных супрессоров, зависит не только от уровня экспрессии B23 в клетке, но и от его локализации в ядрышке, нуклеоплазме или цитоплазме, а также от функционального статуса p53 и ARF (Hingorani et al., 2000). Кроме того, при повышении уровня экспрессии B23 усиливается биогенез рибосом и подавляется апоптоз (Grisendi et al., 2006; Karhemo et al., 2011).

В клетках немелкоклеточного рака легкого человека линий CL1-0 и CL1-5 выявлены олигомеры B23. Степень олигомеризации зависит от активности белка теплового шока HLI1. После формирования гетеромеров HLI1–B23 происходит рекрутирование регуляторного белка-корепрессора AP2 α к промотору гена, кодирующего матричную металлопротеиназу MMP-2. При взаимо-

действии молекул B23 с HLI1, B23 в мономерной форме участвует в регуляции (снижении) уровня экспрессии генов, что приводит к замедлению клеточной пролиферации и роста опухоли. Напротив, олигомеризация B23 *in vivo* в виде гексамера стимулирует экспрессию целого ряда генов, что указывает на онкогенную активность B23 (Chang et al., 2010).

Фосфорилированные молекулы B23 взаимодействуют также с белками ряда вирусов, формируя транспортный комплекс для переноса вирусных нуклеиновых кислот в ядро. Как было показано некоторыми авторами, инактивация B23 снижает репликативную способность штаммов вирусов папилломы высокого риска и экспрессию вирусных белков E6/E7, а также усиливает экспрессию маркеров клеточной дифференцировки *in vitro* и *in vivo*. Нокаут гена *NPM* в кератиноцитах, экспрессирующих вирусные белки E6/E7, вызывает усиление экспрессии белков-супрессоров p53 и pRb. Таким образом, B23 необходим для пролиферации и ингибирования клеточной дифференцировки в инфицированных HPV-клетках, экспрессирующих вирусные белки E6/E7 (табл. 2 и 3) (Takemura et al., 1999).

Связь между B23 и ядерным фактором NF- κ B – основным фактором транскрипции, играет решающую роль в инициации, развитии и прогрессировании опухоли. B23 связывается непосредственно с ДНК-связывающим доменом NF- κ B, облегчая его связывание с ДНК, чтобы способствовать транскрипционной активации целевых генов (Grisendi et al., 2006).

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ B23 НА ОПУХОЛЕВУЮ ПРОГРЕССИЮ

Было показано, что в активно пролиферирующих опухолевых клетках уровень B23 выше, чем в нормальных (Lindstrom, 2011).

В некоторых исследованиях отмечена взаимозависимость уровней экспрессии B23, локализованного в ядрышках, ядрах и цитоплазме, и клинико-патологических характеристик. Например, выявлено снижение уровня экспрессии *NPM* в быстрорастущих опухолях молочной железы с плохим прогнозом заболевания. Инвазивный потенциал клеток с более высоким уровнем экспрессии нуклеофозмина снижен. На супрессорную функцию B23 в отдельных солидных опухолях указывают также результаты экспериментов с нокаутными мышами, несущими единственный инактивированный аллель гена *NPM*, что индуцирует рост опухоли (Yung, 2007). Однако снижение уровня экспрессии нуклеофозмина, а также ряда других белков ядерного матрикса в процессе апоптоза клеток остеосаркомы человека линии MG-63 говорит о противоположной регулятор-

Таблица 2. Антиапоптозные свойства B23

Процесс/модификация молекулы B23	Результат	Источник
Изменение уровня экспрессии B23	Нарушение транспорта гистонов и регуляции сборки хроматина. Это приводит к нарушению процесса митоза, индуцирует геномную нестабильность и развитие опухоли	Okuwaki, 2008; Kuramitsu et al., 2010
Связывание B23 с белком p14/ARF в ядрышке	Препятствие активации белка-супрессора p53 в клетках	Gjerset, 2006
Олигомеризация мономеров B23 <i>in vivo</i> в виде гексамера	Стимулирует экспрессию целого ряда генов, что указывает на онкогенную активность B23	Okuwaki, 2008; Kuramitsu et al., 2010
Фосфорилирование молекул B23 и его взаимодействие с белками ряда вирусов	Формирование транспортного комплекса для переноса вирусных нуклеиновых кислот в ядро	Takemura et al., 1999

Таблица 3. Проапоптозные свойства B23

Процесс	Результат	Источник
Повреждение ДНК, B23 транспортирует p14 в ядро	Обеспечение взаимодействия p14 с фактором MDM2, которое приводит к активации p53	Gjerset, 2006
Нормальное функционирование комплекса белков BRCA2-B23-Rho-зависимая полимеразы ROCK II	Безошибочность клеточных делений и скорость прохождения клеточного цикла, этот комплекс также обеспечивает репарацию ДНК, регулирует транскрипцию и нормальную пролиферацию клеток	Chang et al., 2010
Взаимодействие молекул B23 и белка теплового шока HJ1, B23 представлен мономерной формой	Участие в снижении уровня экспрессии генов. В итоге пролиферация и рост опухоли замедляются	Okuwaki, 2008; Kuramitsu et al., 2010
Инактивация B23	Снижение репликативной способности штаммов папиллома-вирусов высокого риска и экспрессии вирусных белков E6/E7, а также усиление экспрессии маркеров клеточной дифференцировки <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	Takemura et al., 1999
Нокаут <i>NPM</i> в кератиноцитах, экспрессирующих вирусные белки E6/E7	Вызывает усиление экспрессии белков-супрессоров p53 и pRb	McCloskey et al. 2010

ной роли B23 (Lee et al., 2008). Таким образом, немаловажную роль играет и пониженная экспрессия B23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нуклеофозмин/B23 – многофункциональный белок, циркулирующий между ядром и цитоплазмой. Он играет ключевую роль в большинстве жизненно важных клеточных процессов, регулирует скорость прохождения клеточного цикла, сборку веретена деления, структуру хроматина и G-квадруплекса, транспорт и фолдинг белков, клеточный сигналинг, ангиогенез и апоптоз, ре-

гулирует процессы созревания рибосом, сборки хроматина и внутриклеточный транспорт молекул. Механизмы этих процессов изучены недостаточно. Фосфорилирование и дефосфорилирование молекул B23 играют важную роль при репарации повреждений ДНК, обусловленных облучением и генотоксическим стрессом, и регулирует апоптоз, что важно учитывать при химиолучевой терапии новообразований. Однако роль B23 в канцерогенезе неоднозначна, поскольку он может функционировать и как онкоген, и как опухолевый супрессор. Локализация B23 в ядрышке и ядре, его взаимодействие с множеством регуляторных белков и участие в важнейших клеточных функциях

позволяет рассматривать этот белок в качестве атипичного опухолевого супрессора. Поэтому растет интерес к B23 как к потенциальной мишени для таргетной терапии опухолей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adachi Y., Copeland T., Hatanaka M.* Nucleolar targeting signal of Rex protein of human T-cell leukemia virus type I specifically binds to nucleolar shuttle protein B23 // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 13930–13934.
- Arabi A., Wu S., Ridderstråle K.* c-Myc associates with ribosomal DNA and activates RNA polymerase I transcription // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. P. 303–310.
- Bañuelos S., Lectez B., Taneva S.G. et al.* Recognition of intermolecular G-quadruplexes by full length nucleophosmin. Effect of a leukaemia-associated mutation // *FEBS Lett.* 2013. V. 587. P. 2254–2259.
- Bergstralh D.T., Conti B.J., Moore C.B. et al.* Global functional analysis of nucleophosmin in Taxol response, cancer, chromatin regulation, and ribosomal DNA transcription // *Experim. Cell Res.* 2007. V. 317. P. 65–76.
- Biggiogera M., Fakan S., Kaufmann S.H.* Simultaneous immunoelectron microscopic visualization of protein B23 and C23 distribution in the HeLa cell nucleolus // *J. Histochem. Cytochem.* 1989. V. 37. P. 1371–1374.
- Bolli N., De Marco M.F., Martelli M.P. et al.* A dose-dependent tug of war involving the NPM1 leukaemic mutant, nucleophosmin, and ARF // *Leukemia.* 2009. V. 23. P. 501–509.
- Bolli N., Nicoletti I., De Marco M.F. et al.* Born to be exported: COOH-terminal nuclear export signals of different strength ensure cytoplasmic accumulation of nucleophosmin leukemic mutants // *Cancer Res.* 2007. V. 67. P. 6230–6237.
- Bonetti P., Davoli T., Sironi C. et al.* Nucleophosmin and its AML-associated mutant regulate c-Myc turnover through Fbw7 γ // *J. Cell Biol.* 2008. V. 182. P. 19–26.
- Brandt R., Nawka M., Kellermann J.* Nucleophosmin is a component of the fructosylsine-specific receptor in cell membranes of Mono Mac 6 and U937 monocytelike cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1670. P. 132–136.
- Chan P.K., Chan F.Y., Morris S.W., Xie Z.* Isolation and characterization of the human nucleophosmin/B23 (NPM) gene: identification of the YY1 binding site at the 5' enhancer region // *Nucl. Acids. Res.* 1997. V. 25. P. 1225–1232.
- Chang J.H., Lin J.Y., Wu M.H., Yung B.Y.* Evidence for the ability of nucleophosmin/B23 to bind ATP // *Biochem. J.* 1998. V. 329. P. 539–544.
- Chang J.H., Olson M.O.* Structure of the gene for rat nucleolar protein B23 // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 18227–18233.
- Chang T.P., Yu S.-L., Lin S.-Y. et al.* Tumor suppressor HLJ1 binds and functionally alters nucleophosmin via activating enhancer binding protein 2 α complex formation // *Cancer Res.* 2010. V. 70. P. 1656–1667.
- Chiarle R., Simmons W.J., Cai H. et al.* Stat3 is required for ALK-mediated lymphomagenesis and provides a possible therapeutic target // *Nat. Med.* 2005. V. 11. P. 623–629.
- Ching R.H., Lau E.Y., Ling P.M.* Phosphorylation of nucleophosmin at threonine 234/237 is associated with HCC metastasis // *Oncotarget.* 2015. V. 6. P. 43483–43495.
- Choi J.W., Lee S.B., Kim C.K. et al.* Lysine 263 residue of NPM/B23 is essential for regulating ATP binding and B23 stability // *FEBS Lett.* 2008. V. 582. P. 1073–1080.
- Colombo E., Alcalay M., Pelicci P.G.* Nucleophosmin and its complex network: a possible therapeutic target in hematological diseases // *Oncogene.* 2011. V. 30. P. 2595–2609.
- Cordell J.L., Pulford K.A., Bigerna B. et al.* Detection of normal and chimeric nucleophosmin in human cells // *Blood.* 1999. V. 93. P. 632–642.
- Dabbous M., Jefferson M., Haney L.* Biomarkers of metastatic potential in cultured adenocarcinoma clones // *Clin. Exp. Metastasis.* 2011. V. 93. P. 101–111.
- Di Matteo A., Franceschini M., Chiarella S.* Molecules that target nucleophosmin for cancer treatment an update // *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 44821–44840.
- Endo A., Matsumoto M., Inada T.* Nucleolar structure and function are regulated by the deubiquitylating enzyme USP36 // *J. Cell Sci.* 2009. V. 122. P. 678–686.
- Falini B., Bolli N., Liso A.* Altered nucleophosmin transport in acute myeloid leukaemia with mutated NPM1: molecular basis and clinical implications // *Leukemia.* 2009a. V. 23. P. 1731–1743.
- Falini B., Maciejewski K., Weiss T. et al.* Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1) // *Blood.* 2010. V. 115. P. 3776–3786.
- Falini B., Sportoletti P., Martelli M.P.* Acute myeloid leukemia with mutated NPM1: diagnosis, prognosis and therapeutic perspectives // *Curr. Opin. Oncol.* 2009b. V. 21. P. 573–581.
- Finch R.A., Chan P.K.* ATP depletion affects NPM translocation and exportation of rRNA from nuclei // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. V. 222. P. 553–558.
- Foltz D.R., Jansen L.E., Black B.E. et al.* The human CENP-A centromeric nucleosome-associated complex // *Nat. Cell Biol.* 2006. V. 8. P. 458–469.
- Gjerset R.* DNA damage, p14ARF, nucleophosmin (NPM1/B23), and cancer // *J. Mol. Histol.* 2006. V. 37. P. 239–251.
- Grandori C., Gomez-Roman N., Felton-Edkins Z.A.* c-Myc binds to human ribosomal DNA and stimulates transcription of rRNA genes by RNA polymerase I // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. P. 311–318.
- Grisendi S., Mecucci C., Falini B., Pandolfi P.P.* Nucleophosmin and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. V. 6. P. 493–505.

- Grummitt C.G., Townsley F.M., Johnson C.M. et al. Structural consequences of nucleophosmin mutations in acute myeloid leukemia // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 23326–23332.
- Gurumurthy M., Tan C.H., Ng R. Nucleophosmin interacts with HEXIM1 and regulates RNA polymerase II transcription // *J. Mol. Biol.* 2008. V. 378. P. 302–317.
- Haindl M., Harasim T., Eick D., Muller S. The nucleolar SUMO-specific protease SENP3 reverses SUMO modification of nucleophosmin and is required for rRNA processing // *EMBO Rep.* 2008. V. 9. P. 273–279.
- Hamilton G., Abraham A.G., Morton J. AKT regulates NPM dependent ARF localization and p53^{mut} stability in tumors // *Oncotarget.* 2014. V. 5. P. 6142–6167.
- Herrera J.E., Correia J.J., Jones A.E., Olson M.O.J. Sedimentation analyses of the salt- and divalent metal ion-induced oligomerization of nucleolar protein B23 // *Biochemistry.* 1996. V. 35. P. 2668–2673.
- Herrera J.E., Savkur R., Olson M.O. The ribonuclease activity of nucleolar protein B23 // *Nucl. Acids Res.* 1995. V. 23. P. 3974–3979.
- Hingorani K., Szebem A., Olson M.O. Mapping the functional domains of nucleolar protein B23 // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 24451–24457.
- Hsu C.Y., Yung B.Y. Over-expression of nucleophosmin/B23 decreases the susceptibility of human leukemia HL-60 cells to retinoic acid-induced differentiation and apoptosis // *Int. J. Cancer.* 2000. V. 88. P. 392–400.
- Inder K.L., Lau C., Loo D. et al. Nucleophosmin and nucleolin regulate K-Ras plasma membrane interactions and MAPK signal transduction // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 28410–28419.
- Itahana K., Bhat K.P., Jin A. Tumor suppressor ARF degrades B23, a nucleolar protein involved in ribosome biogenesis and cell proliferation // *Mol. Cell.* 2003. V. 12. P. 1151–1164.
- Jiang P.S., Yung B.Y. Down-regulation of nucleophosmin/B23 mRNA delays the entry of cells into mitosis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. V. 257. P. 865–870.
- Joukov V., Groen A.C., Prokhorova T. et al. The BRCA1/BARD1 heterodimer modulates ran-dependent mitotic spindle assembly // *Cell.* 2006. V. 127. P. 539–552.
- Karhemo P.R., Rivinoja A., Lundin J. et al. An extensive tumor array analysis supports tumor suppressive role for nucleophosmin in breast cancer // *Am. J. Pathol.* 2011. V. 179. P. 1004–1014.
- Koike A., Nishikawa H., Wu W. et al. Recruitment of phosphorylated NPM1 to sites of DNA damage through RNF8-dependent ubiquitin conjugates // *Cancer Res.* 2010. V. 70. P. 6746–6756.
- Kotani H., Ito M., Hamaguchi T. The delta isoform of protein phosphatase type 1 is localized in nucleolus and dephosphorylates nucleolar phosphoproteins // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 249. P. 292–296.
- Krause A., Hoffmann I. Polo-Like kinase 2-dependent phosphorylation of NPM/B23 on serine 4 triggers centriole duplication // *PLoS One.* 2010. V. 5. P. 9849.
- Kuramitsu Y., Hayashi E., Okada F. Proteomic analysis for nucleolar proteins related to tumor malignant progression: a comparative proteomic study between malignant progressive cells and regressive cells // *Anticancer Res.* 2010. V. 30. P. 2093–2099.
- Kurki S., Peltonen K., Laiho M. Nucleophosmin, HDM2 and p53: players in UV damage incited nucleolar stress response // *Cell Cycle.* 2004a. V. 3. P. 976–979.
- Kurki S., Peltonen K., Latonen L. et al. Nucleolar protein NPM interacts with HDM2 and protects tumor suppressor protein p53 from HDM2-mediated degradation // *Cancer Cell.* 2004b. V. 5. P. 465–475.
- Lawson K., Larentowicz L., Laury-Kleintop L., Gilmour S.K. B23 is a downstream target of polyamine-modulated CK2 // *Mol. Cell. Biochem.* 2005. V. 274. P. 103–114.
- Lee S.B., Xuan Nguyen T.L., Choi J.W. et al. Nuclear Akt interacts with B23/NPM and protects it from proteolytic cleavage, enhancing cell survival // *PNAS USA.* 2008. V. 105. P. 16584–16589.
- Li Z., Boone D., Hann S.R. Nucleophosmin interacts directly with c-Myc and controls c-Myc-induced hyperproliferation and transformation // *PNAS USA.* 2008. V. 105. P. 18794–18799.
- Lindstrom M. NPM/B23: a multifunctional chaperone in ribosome biogenesis and chromatin remodeling // *Biochem. Res. Int.* 2011. V. 2011. P. 195209.
- Lindström M.S., Zhang Y. Ribosomal protein S9 is a novel B23/NPM-binding protein required for normal cell proliferation // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 15568–15576.
- Liu H., Tan B.C.-M., Tseng K.H. Nucleophosmin acts as a novel AP2 α -binding transcriptional corepressor during cell differentiation // *EMBO Reports.* 2007. V. 8. P. 394–400.
- Liu Q.R., Chan P.K. Formation of nucleophosmin/B23 oligomers requires both the amino- and the carboxyl-terminal domains of the protein // *Eur. J. Biochem.* 1991. V. 329. P. 715–721.
- Liu W.H., Yung B.Y. Mortalization of human promyelocytic leukemia HL-60 cells to be more susceptible to sodium butyrate-induced apoptosis and inhibition of telomerase activity by down-regulation of nucleophosmin/B23 // *Oncogene.* 1998. V. 17. P. 3055–3064.
- Lu Y.Y., Lam C.Y., Yung B.Y. Decreased accumulation and dephosphorylation of the mitosis-specific form of nucleophosmin/B23 in staurosporine-induced chromosome decondensation // *Biochem. J.* 1996. V. 317. P. 321–327.
- Martelli A.M., Robuffo I., Bortul R. et al. Behavior of nucleolar proteins during the course of apoptosis in camptothecin-treated HL60 cells // *J. Cell. Biochem.* 2000. V. 78. P. 264–277.
- Mascaux C., Bex F., Martin B. The role of NPM, p14^{arf} and MDM2 in precursors of bronchial squamous cell carcinoma // *Eur. Respir. J.* 2008. V. 32. P. 678–686.
- McCloskey R., Menges C., Friedman A. et al. Human papillomavirus type 16 E6/E7 upregulation of nucleophosmin is important for proliferation and inhibition of differentiation // *J. Virol.* 2010. V. 84. P. 5131–5139.
- Mitrea D.M., Kriwacki R.W. Cryptic disorder: an order-disorder transformation regulates the function of nucleophosmin // *Pac. Symp. Biocomput.* 2012. P. 152–163.
- Mitrea D.M., Grace C.R., Buljan M. et al. Structural polymorphism in the N-terminal oligomerization domain of NPM1 // *PNAS USA.* 2014. V. 111. P. 4466–4471.

- Murano K., Okuwaki M., Hisaoka M., Nagata K.* Transcription regulation of the rRNA gene by a multifunctional nucleolar protein, B23/nucleophosmin, through its histone chaperone activity // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. P. 3114–3126.
- 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. V. 119. P. 3676–3685.
- Nishimura Y., Ohkubo T., Furuichi Y., Umekawa H.* Tryptophans 286 and 288 in the C-terminal region of protein B23.1 are important for its nucleolar localization // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002. V. 66. P. 2239–2242.
- Okuda M.* The role of nucleophosmin in centrosome duplication // *Oncogene.* 2002. V. 21. P. 6170–6174.
- Okuda M., Horn H.F., Tarapore P.* Nucleophosmin/B23 is a target of CDK2/cyclin E in centrosome duplication // *Cell.* 2000. V. 103. P. 127–140.
- Okuwaki M.* The structure and functions of NPM1/Nucleophosmin/B23, a multifunctional nucleolar acidic protein // *J. Biochem.* 2008. V. 143. P. 441–448.
- Okuwaki M., Matsumoto K., Tsujimoto M., Nagata K.* Function of nucleophosmin/B23, a nucleolar acidic protein, as a histone chaperone // *FEBS Lett.* 2001. V. 506. P. 272–276.
- Okuwaki M., Tsujimoto M., Nagata K.* The RNA binding activity of a ribosome biogenesis factor, nucleophosmin/B23, is modulated by phosphorylation with a cell cycle-dependent kinase and by association with its subtype // *Mol. Biol. Cell.* 2002. V. 13. P. 2016–2030.
- Palaniswamy V., Moraes K.C.M., Wilusz C.J., Wilusz J.* Nucleophosmin is selectively deposited on mRNA during polyadenylation // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006. V. 13. P. 429–435.
- Patterson S.D., Grossman J.S., D'Andrea P., Latter G.I.* Reduced numatrin/B23/nucleophosmin labeling in apoptotic Jurkat T-lymphoblasts // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 9429–9436.
- Pearson J.D., Lee J.K., Bacani J.T. et al.* NPM-ALK: the prototypic member of a family of oncogenic fusion tyrosine kinases // *J. Signal. Transduct.* 2012. V. 2012. P. 123253.
- Peter M., Nakagawa J., Dorée M. et al.* Identification of major nucleolar proteins as candidate mitotic substrates of cdc2 kinase // *Cell.* 1990. V. 60. P. 791–801.
- Pfister J.A., D'Mello S.R.* Insights into the regulation of neuronal viability by nucleophosmin/B23 // *Experim. Biol. Med. (Maywood, N.J.).* 2015. V. 240. P. 774–786.
- Poletto M., Lirussi L., Wilson D.M. 3rd, Tell G.* Nucleophosmin modulates stability, activity and nucleolar accumulation of base excision repair proteins // *Mol. Biol. Cell.* 2014. V. 25. P. 1641–1652.
- Pollock S.L., Rush E.A., Redner R.L.* NPM-RAR, not the RAR-NPM reciprocal t(5;17)(q35;q21) acute promyelocytic leukemia fusion protein, inhibits myeloid differentiation // *Leuk. Lymphoma.* 2014. V. 55. P. 1383–1387.
- Prinos P., Lacoste M.C., Wong J. et al.* Mutation of cysteine 21 inhibits nucleophosmin/B23 oligomerization and chaperone activity // *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2010. V. 2. P. 24–30.
- Qi W., Shakalya K., Stejskal A.* NSC348884 a nucleophosmin inhibitor disrupts oligomer formation and induces apoptosis in human cancer cells // *Oncogene.* 2008. V. 27. P. 4210–4220.
- Redner R.L., Chen J.D., Rush E.A. et al.* The t(5;17) acute promyelocytic leukemia fusion protein NPM-RAR interacts with co-repressor and co-activator proteins and exhibits both positive and negative transcriptional properties // *Blood.* 2000. V. 95. P. 2683–2690.
- Ruggero D., Pandolfi P.P.* Does the ribosome translate cancer? // *Nat. Rev. Cancer.* 2003. V. 3. P. 179–192.
- Sato K., Hayami R., Wu W. et al.* Nucleophosmin/B23 is a candidate substrate for the BRCA1-BARD1 ubiquitin ligase // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 30919–30922.
- Scognamiglio P.L., Di Natale C., Leone M. et al.* G-quadruplex DNA recognition by nucleophosmin: new insights from protein dissection // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1840. P. 2050–2059.
- Shandilya J., Swaminathan V., Gadad S.S. et al.* Acetylated NPM1 localizes in the nucleoplasm and regulates transcriptional activation of genes implicated in oral cancer manifestation // *Mol. Cell. Biol.* 2009. V. 29. P. 5115–5127.
- Sheng J., Zhang W.* Identification biomarkers for cervical cancer in peripheral blood lymphocytes by oligonucleotide microarrays // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010. V. 90. P. 2611–2615.
- Slupianek A., Nieborowska-Skorska M., Hoser G. et al.* Role of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway in nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase-mediated lymphomagenesis // *Cancer Res.* 2001. V. 61. P. 2194–2199.
- Smetana K., Ochs R., Lischwe M.A. et al.* Immunofluorescence studies on proteins B23 and C23 in nucleoli of human lymphocytes // *Exp. Cell Res.* 1984. V. 152. P. 195–203.
- Spector D.L., Ochs R.L., Busch H.* Silver staining, immunofluorescence, and immunoelectron microscopic localization of nucleolar phosphoproteins B23 and C23 // *Chromosoma.* 1984. V. 90. P. 139–148.
- Staber P.B., Vesely P., Haq N. et al.* The oncoprotein NPM-ALK of anaplastic large-cell lymphoma induces JUNB transcription via ERK1/2 and JunB translation via mTOR signaling // *Blood.* 2007. V. 110. P. 3374–3383.
- Swaminathan V., Kishore A.H., Febitha K.K., Kundu T.K.* Human histone chaperone nucleophosmin enhances acetylation-dependent chromatin transcription // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. P. 7534–7545.
- Szebeni A., Olson M.O.* Nucleolar protein B23 has molecular chaperone activities // *Protein Sci.* 1999. V. 8. P. 905–912.
- Szebeni A., Mehrotra B., Baumann A.* Nucleolar protein B23 stimulated nuclear import of the HIV-1 Rev protein and NLS-conjugated albumin // *Biochemistry.* 1997. V. 36. P. 3941–3949.
- Takemura M., Ohta N., Furuichi Y.* Stimulation of calf thymus DNA polymerase α activity by nucleolar protein B23 // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1994. V. 199. P. 46–51.
- Takemura M., Sato K., Nishio M. et al.* Nucleolar protein B23.1 binds to retinoblastoma protein and synergistically stimulates DNA polymerase α activity // *J. Biochem.* 1999. V. 125. P. 904–909.
- Tarapore P., Shinmura K., Suzuki H.* Thr199 phosphorylation targets nucleophosmin to nuclear speckles and represses pre-mRNA processing // *FEBS Lett.* 2006. V. 580. P. 399–409.
- Tawfic S., Goueli S.A., Olson M.O., Ahmed K.* Androgenic regulation of the expression and phosphorylation of

- prostatic nucleolar protein B23 // *Cell Mol. Biol. Res.* 1993. V. 39. P. 43–51.
- Tawfic S., Olson M.O., Ahmed K. Role of protein phosphorylation in post-translational regulation of protein B23 during programmed cell death in the prostate gland // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 21009–21015.
- Tokuyama Y., Horn H.F., Kawamura K. et al. Specific phosphorylation of nucleophosmin on Thr(199) by cyclin-dependent kinase 2-cyclin E and its role in centrosome duplication // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 21529–21537.
- Tulchin N., Chambon M., Juan G. BRCA1 protein and nucleolin colocalize in breast carcinoma tissue and cancer cell lines // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 176. P. 1203–1214.
- Velusamy T., Kiel M.J., Sahasrabudhe A.A. et al. A novel recurrent NPM1-TYK2 gene fusion in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders // *Blood.* 2014. V. 124. P. 3768–3771.
- Wang H-F., Takenaka K., Nakanishi A. et al. BRCA2 and nucleophosmin coregulate centrosome amplification and form complex with the Rho effector kinase ROCK2 // *Cancer Res.* 2011. V. 71. P. 68–77.
- Wang W., Budhu A., Forgues M., Wang X.W. Temporal and spatial control of nucleophosmin by the Ran-Crm1 complex in centrosome duplication // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. P. 823–830.
- Wanzel M., Russ A.C., Kleine-Kohlbrecher D. et al. A ribosomal protein L23-nucleophosmin circuit coordinates Miz1 function with cell growth // *Nat. Cell Biol.* 2008. V. 10. P. 1051–1061.
- Watanabe M., Sasaki M., Itoh K. et al. JunB induced by constitutive CD30-extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase signaling activates the CD30 promoter in anaplastic large cell lymphoma and reed-sternberg cells of Hodgkin lymphoma // *Cancer Res.* 2005. V. 65. P. 7628–7634.
- White R.J. RNA polymerases I and III, non-coding RNAs and cancer // *Trends in Genetics.* 2008. V. 24. P. 622–629.
- Wu H.L., Hsu C.Y., Liu W.H., Yung B.Y. Berberine-induced apoptosis of human leukemia HL-60 cells is associated with down-regulation of nucleophosmin/B23 and telomerase activity // *Int. J. Cancer.* 1999. V. 81. P. 923–929.
- Wu M.H., Yung B.Y. UV stimulation of nucleophosmin/B23 expression is an immediate-early gene response induced by damaged DNA // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 48234–48240.
- Yang C., Maiguel D.A., Carrier F. Identification of nucleolin and nucleophosmin as genotoxic stress-responsive RNA-binding proteins // *Nucl. Acids Res.* 2002. V. 30. P. 2251–2260.
- Yang K., Wang M., Zhao Y. et al. A redox mechanism underlying nucleolar stress sensing by nucleophosmin // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 13599.
- Ye K. Nucleophosmin/B23, a multifunctional protein that can regulate apoptosis // *Cancer Biol. Ther.* 2005. V. 4. P. 918–923.
- Yoneda-Kato N., Look A.T., Kirstein M.N. et al. The t(3;5)(q25.1;q34) of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia produces a novel fusion gene, NPM-MLF1 // *Oncogene.* 1996. V. 12. P. 265–275.
- Yu Y., Maggi L.B Jr., Brady S.N. Nucleophosmin is essential for ribosomal protein L5 nuclear export // *Mol. Cell. Biol.* 2006. V. 26. P. 3798–3809.
- Yun J.P., Chew E.C., Liew C.T. Nucleophosmin/B23 is a proliferate shuttle protein associated with nuclear matrix // *J. Cell. Biochem.* 2003. V. 90. P. 1140–1148.
- Yung B.Y. Oncogenic role of nucleophosmin/B23 // *Chang Gung Med. J.* 2007. V. 30. P. 285–293.
- Zatsepina O.V., Todorov I.T., Philipova R.N. et al. Cell cycle-dependent translocations of a major nucleolar phosphoprotein, B23, and some characteristics of its variants // *Eur. J. Cell. Biol.* 1997. V. 73. P. 58–70.
- Zeller K.I., Haggerty T.J., Barrett J.F. Characterization of nucleophosmin (B23) as a Myc target by scanning chromatin immunoprecipitation // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 48285–48291.
- Zhang H., Shi X., Paddon H. et al. B23/nucleophosmin serine 4 phosphorylation mediates mitotic functions of polo-like kinase 1 // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 35726–35734.
- Zhao X., Ji J., Yu L.R. Cell cycle-dependent phosphorylation of nucleophosmin and its potential regulation by peptidyl-prolyl cis/trans isomerase // *J. Mol. Biochem.* 2015. V. 4. P. 95–103.

The Role of Nucleophosmin in the Cell Functioning and Tumour Progression

D. A. Ponkratova^a, * and A. A. Lushnikova^a

^a*Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia*

**e-mail: hunger13@mail.ru*

Received May 17, 2019;

Revised June 13, 2019;

Accepted July 22, 2019

Nucleophosmin/B23/NPM is a multifunctional protein that regulates the most important processes of the cell viability and apoptosis. Abnormalities of the *NPM* gene structure and B23 expression are important for development and progression of oncological, neurological and other diseases. This review considers the structure of *NPM* gene and encoded protein B23, nucleophosmin functions and its role in carcinogenesis from point of view of applied and fundamental molecular biological aspects of modern oncology.

Keywords: nucleophosmin/B23, NPM, functions, the role in carcinogenesis