

Взаимодействие E3-убиквитинлигазы MDM2 и опухолевого супрессора PTEN

Научный руководитель – Фёдорова Ольга Андреевна

Проснякова Оксана Андреевна

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский Академический университет - научно-образовательный центр нанотехнологий Российской академии наук, Ленинградская область, Россия

E-mail: oksanaprosniakova@yandex.ru

Белок MDM2 играет важную роль в развитии и течении онкологических заболеваний. Во многих раковых опухолях наблюдается его оверэкспрессия. Известно, что MDM2 является E3-убиквитинлигазой и с помощью убиквитинирования способен запускать процесс деградации опухолевого супрессора p53 и других белков, регулирующих опухолеобразование [3]. Также известно, что другой супрессор, PTEN, является одним из важнейших ингибиторов PI3K/АКТ-сигнального пути. При этом известно, что PTEN ингибирует транслокацию Mdm2 в ядро, что приводит к активации p53 [2]. Учитывая, что MDM2 является убиквитинлигазой, вызывает особый интерес проанализировать влияние MDM2 на деградацию PTEN.

Целью данной работы было определить возможность взаимодействия MDM2-PTEN и влияние MDM2 на количество PTEN в раковых клетках.

С помощью метода GST-пуллдауна и последующего вестерн-блот анализа мы показали, что PTEN и MDM2 могут взаимодействовать друг с другом. Также мы выяснили, что за связывание с PTEN отвечает RING-finger домен MDM2. Важно отметить, что RING-finger домен важен для функционирования MDM2 как убиквитинлигазы [1]. Мы предположили, что MDM2 также способен убиквитинировать PTEN и отправлять его на протеасомную деградацию. Для проверки данной гипотезы была проведена трансфекция клеточных линий HeLa и HEK293 разным количеством плазмиды, кодирующей ген MDM2. Результаты последующего вестерн-блоттинга показали, что увеличение количества белка MDM2 в клетках приводит к уменьшению количества белка PTEN. Таким образом, можно сделать вывод, что MDM2 участвует в деградации важнейшего ингибитора PI3K-АКТ пути в раковых клетках.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 18-75-10076).

Источники и литература

- 1) Honda R, Yasuda H. Activity of MDM2, a ubiquitin ligase, toward p53 or itself is dependent on the RING finger domain of the ligase. *Oncogene*. 2000 Mar 9;19(11):1473-6. doi: 10.1038/sj.onc.1203464. PMID: 10723139.
- 2) Mayo LD, Dixon JE, Durden DL, Tonks NK, Donner DB. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J Biol Chem*. 2002 Feb 15;277(7):5484-9. doi: 10.1074/jbc.M108302200. Epub 2001 Nov 29. PMID: 11729185.
- 3) Meek DW, Knippschild U. Posttranslational modification of MDM2. *Mol Cancer Res*. 2003 Dec;1(14):1017-26. PMID: 14707285.