

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ MDM4 И P53

Розен Т.А.¹, Давидович П.Б.¹, Трибулович В.Г.^{1,2}, Барлев Н.А.^{1,3}, Гарабаджиу А.В.¹,
Мелино Дж.¹

¹СПбГТИ (ТУ), НИЛ «Молекулярная фармакология», Россия, Санкт-Петербург, 190013,
Московский пр, 26, rozentatiana@gmail.com

²ФГБУ НИИ Гриппа, Россия, Санкт-Петербург, 197376, ул. проф. Попова, 15/17

³ФГБУН ИНЦ РАН, Россия, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий проспект, 4

p53 является одним из наиболее важных онкосупрессоров, который регулирует арест клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоз. Его ингибирование играет важную роль в развитии рака. Наиболее исследованным ингибитором p53 является человеческая E3-лигаза MDM2 или ее мышинный аналог - MDM2. Однако онкопротеин MDM4 (MDMX) также является одним из ключевых негативных регуляторов p53.

MDM2 и MDM4 играют важную роль в подавлении активности p53 независимо от состояния пролиферации или дифференцировки клеток [1]. Кроме того, MDM4 является ключевым фактором нарушения функций p53 при меланоме, что делает его перспективной мишенью для комбинированной терапии меланомы [2].

MDM4 является p53-связывающим белком, который способен образовывать гетеродимеры с MDM2. Хотя MDM2 предотвращает накопление белка p53, MDM4 вносит свой вклад в общее ингибирование активности p53 независимо от MDM2 [1]. MDM4 на 90% гомологичен MDM2, в основном в p53-связывающем и в RING доменах, однако Nutlin-3, известный ингибитор взаимодействия MDM2-p53, значительно менее эффективен в ингибировании взаимодействия MDM4-p53 [3]. Хотя роль MDM4-p53 взаимодействия очевидно велика, четкое понимание этого механизма пока отсутствует.

Целью работы было компьютерное моделирование взаимодействия MDM4 и p53 для последующего скрининга низкомолекулярных ингибиторов взаимодействия этих белков и кросс-скрининга мультитаргетных MDM4-p53 и MDM2-p53 ингибиторов. Возможность взаимодействия и энергия связывания белкового комплекса были исследованы методом макромолекулярного (белок-белкового) докинга [4].

Работа осуществлена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации № 11.G34.31.0069 от 21.10.2011.

Литература

1. Francoz S., Froment P., Bogaerts S. Mdm4 and Mdm2 cooperate to inhibit p53 activity in proliferating and quiescent cells in vivo // *PNAS* **Том 103**, № 9, 2006. Стр. 3232-3237.
2. Gembarska A., Luciani F., Fedele C. MDM4 is a key therapeutic target in cutaneous melanoma // *Nature Medicine* **Том 18**, 2012. Стр. 1239–1247.
3. Shadfan M., Lopez-Pajares V., Yuan ZM. MDM2 and MDMX: Alone and together in regulation of p53 // *Transl. Cancer Res.* **Том 1**, № 2, 2012. Стр. 88-89.
4. Davidovich P., Tribulovich V., Melino G. E3 ligase and the p53 family proteins interaction modeling // Abstracts of the Eight International Conference on Bioinformatics of Genome Regulations and Structure. Systems Biology, 2012. Стр. 78.