

века приводит к дисбалансу количественного соотношения нуклеотидов. В свою очередь MDM2-опосредованное повышение количества УМФ и ТМФ может оказывать важное влияние на опухолевые клетки.

Из имеющихся литературных данных известно, что в клетках строго поддерживается количественный баланс всех нуклеотидов (Lau, 1997). Нарушение этого количественного соотношения приводит к многочисленным мутациям и, следовательно, способствует геномной нестабильности (Mathews, 2006; Pai, Kearsey, 2017). При этом хорошо известно, что геномная нестабильность является одной из основных характеристик раковых клеток, лежащих в основе их высокой пластичности и способности адаптироваться к различным стрессовым воздействиям (Negrini et al., 2010). Таким образом, возможно, иницируемый MDM2 дисбаланс нуклеотидного состава может способствовать усилению злокачественности опухоли и ее прогрессии.

Интересно отметить, что в литературе уже имеются данные о роли убиквитинлигазы MDM2 в геномной нестабильности. Показано, что MDM2 физически взаимодействует и ингибирует активность белка нибрина (NBN) — компонента комплекса MRE11—RAD50—NBN, участвующего в репарации «путем неомологичного воссоединения концов» (Bouska et al., 2008).

Полученные нами данные указывают на еще один потенциальный механизм вовлеченности MDM2 в геномную нестабильность опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих данную убиквитинлигазу, — дисбаланс количественного соотношения нуклеотидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-15-00816).

### Список литературы

- Дакс А. А., Мелино Д., Барлев Н. А. 2013. Роль различных E3-убиквитинлигаз в регуляции активности онкосупрессора p53. Цитология. 55 (10) : 673—687. (Daks A. A., Melino D., Barlev N. A. 2013. The role of different E3-ubiquitin ligases in the regulation of the activity of the suppressor p53. Tsitologiya. 55 (10) : 673—687.)
- Шувалов О. Ю., Федорова О. А., Петухов А. В., Дакс А. А., Васильева Е. А., Григорьева Т. А., Барлев Н. А. 2015. Негативные регуляторы онкосупрессора p53 в контексте направленной противоопухолевой терапии. Цитология. 57 (12) : 847—854. (Shuvalov O. Yu., Fedorova O. A., Petukhov A. V., Daks A. A., Vasilieva E. A., Grigorieva T. A., Barlev N. A. 2015. Negative regulators of the suppressor p53 in the context of a directed antitumor therapy. Tsitologiya. 57 (12) : 847—854.)
- Bouska A., Lushnikova T., Plaza S., Eischen C. M. 2008. Mdm2 promotes genetic instability and transformation independent of p53. Mol. Cell. Biol. 28 : 4862—4874.
- Fähraeus R., Olivares-Illana V. 2014. MDM2's social network. Oncogene. 33 : 4365.
- Lau C. 1997. Nucleotide pool imbalance. In: Drug toxicity in embryonic development I. Berlin: Springer. 341—372.
- Locasale J. W. 2013. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. Nat. Rev. Cancer. 13 : 572.
- Maguire M., Nield P. C., Devling T., Jenkins R. E., Park B. K., Polanski R., Boyd M. T. 2008. MDM2 regulates dihydrofolate reductase activity through monoubiquitination. Cancer Res. 68 : 3232—3242.
- Manfredi J. J. 2010. The Mdm2—p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor. Genes Develop. 24 : 1580—1589.
- Mathews C. K. 2006. DNA precursor metabolism and genomic stability. FASEB J. 20 : 1300—1314.
- McCann A. H., Kirley A., Carney D. N., Corbally N., Magee H. M., Keating G., Dervan P. A. 1995. Amplification of the MDM2 gene in human breast cancer and its association with MDM2 and p53 protein status. Br. J. Cancer. 71 : 981.
- Negrini S., Gorgoulis V. G., Halazonetis T. D. 2010. Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 11 : 220.
- Pai C. C., Kearsey S. E. 2017. A critical balance: dNTPs and the maintenance of genome stability. Genes. 8 : 57.
- Shuvalov O., Kizenko A., Shakirova A., Fedorova O., Petukhov A., Aksenov N., Barlev N. 2018. Nutlin sensitizes lung carcinoma cells to interferon-alpha treatment in MDM2-dependent but p53-independent manner. Biochem. Biophys. Res. Commun. 495 : 1233—1239.
- Shuvalov O., Petukhov A., Daks A., Fedorova O., Vasileva E., Barlev N. A. 2017. One-carbon metabolism and nucleotide biosynthesis as attractive targets for anticancer therapy. Oncotarget. 8 : 23 955.

Поступила 16 VII 2018

## OVEREXPRESSION OF MDM2 UBIQUITINE LIGASE IN CELLULAR MODEL OF HUMAN BREAST CARCINOMA CAUSES AN IMBALANCE OF NUCLEOTIDES QUANTITATIVE RATIO

O. Yu. Shuvalov,\* A. V. Petukhov, O. A. Fedorova, A. A. Daks, N. A. Barlev

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064;

\* e-mail: oleg8988@mail.ru

Ubiquitin ligase MDM2 is the main negative regulator of the p53 oncosuppressor and therefore it is often overexpressed in various tumors, including breast carcinoma. In addition, MDM2 can play a key role in various biological processes, regardless of p53. Very little is known about the role of MDM2 in onco-associated metabolism. It was previously shown that MDM2 inhibits the activity of DHFR — one of the main enzymes of the folate cycle, closely related biochemically with the biosynthesis of nucleotides. In this study, we evaluated the effect of overexpression of MDM2 on the quantity and intensity of nucleotide biosynthesis in the human breast carcinoma cell model. We showed that overexpression of MDM2 leads to an imbalance in the quantitative ratio of nucleotides due to an increase in the amount of TMP and UMP. It is known from the literature data that the interruption of the quantitative ratio of nucleotides leads to numerous mutations and, consequently, promotes genomic instability. Thus, it is possible that the MDM2-induced imbalance of the nucleotide quantitative ratio may contribute to the malignancy of the tumor and its progression.

Key words: ubiquitin ligase MDM2, folate cycle, biosynthesis of nucleotides, breast carcinoma