

综述

鼠双微染色体2作为肿瘤治疗新靶点的研究进展

王多多, 翁勤洁, 张 蕾, 何俏军, 杨 波

(浙江大学药学院药理毒理与生化药学研究所, 浙江 杭州 310058)

收稿日期 2008-4-2 修回日期 网络版发布日期 2009-6-16 接受日期 2008-9-16

摘要 鼠双微染色体2 (*mdm2*) 是一种进化保守的癌基因, 其编码蛋白参与细胞调控的多条通路, 在肿瘤的发生和发展过程中发挥重要作用。很多人类肿瘤中都存在着 *mdm2* 基因扩增和 (或) MDM2 蛋白的过度表达。MDM2 主要通过 P53 蛋白中 Phe¹⁹, Trp²³ 和 Leu²⁶ 位点的结合参与 MDM2-P53 作用的负反馈环。P53 蛋白可以促进 MDM2 的表达, 而 MDM2 则可以通过与 P53 蛋白的结合介导其出核, 减弱其转录活性, 并促进其降解, 发挥 P53 依赖性的 MDM2 活性作用。同时, MDM2 还可以通过与 P21 蛋白、早幼粒细胞白血病蛋白、成视网膜细胞瘤蛋白 Rb 等的结合而不依赖于 P53 促进肿瘤的生长。低氧环境及肿瘤抑制因子 PTEN、抑癌蛋白 ARF 等刺激因子均可以通过对 MDM2 的活性调控影响 MDM2 的功能发挥。在此基础上, 针对 MDM2-P53 之间相互作用的化合物研究受到了较大关注。其中 MDM2 特异性拮抗剂 nutlins 高度模拟了 P53 肽段进而与 P53 竞争结合 MDM2 表面的 P53 口袋域, 干扰 MDM2-P53 的相互作用, 从而导致了 P53 的稳定以及 P53 通路的激活。关于 nutlins 在肿瘤细胞周期、凋亡、新生血管形成及药物合用等方面的研究结果表明, 其作为分子工具可有效地抑制或阻断 MDM2 作用, 为肿瘤的治疗提供了全新的思路 and 策略。

关键词 [癌基因蛋白质c-mdm2](#) [肿瘤抑制蛋白P53](#) [肿瘤](#) [nutlins](#)

分类号 [R730](#)

Progress of murine double minute 2 as a new target for tumor therapy

WANG Duo-Duo, WENG Qin-Jie, ZHANG Lei, HE Qiao-Jun, YANG Bo

(Institute of Pharmacology, Toxicology and Biochemical Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract

Murine double minute 2 (*mdm2*), as an oncogene, contributes to several pathways involved in cellular regulation, which plays an important role in cancer etiology and progression. Overexpression of MDM2, found in many human tumors, effectively impairs P53 function. MDM2 binds the P53 tumor suppressor protein by Phe¹⁹, Trp²³, and Leu²⁶ with high affinity and negatively modulates its transcriptional activity and stability. P53 can activate MDM2 expression which, in turn, leads to the repression of P53 by three mechanisms. First, MDM2 binds P53 at its transactivation domain and blocks its ability to activate transcription. Second, it is involved in the nuclear export of P53. Third, MDM2 serves as a ubiquitin ligase that promotes P53 degradation. Besides, MDM2 may also interact with other proteins like P21, promyelocytic leukemia protein and Rb to exert P53-independent activities. Several main regulators, such as hypoxia, PTEN and ARF, were also presented in this review. Furthermore, nutlins, the specific antagonists of MDM2, can stabilize P53 by inhibition of MDM2-P53 interaction and offer a novel strategy for cancer therapy, indicating the potential value of MDM2 for new therapeutics against cancer.

Key words [proto-oncogene proteins c-mdm2](#) [tumor suppressor protein P53](#) [neoplasm](#) [nutlins](#)

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2009.03.012

通讯作者 杨波 yang924@zju.edu.cn

扩展功能

本文信息

▶ [Supporting info](#)

▶ [PDF\(719KB\)](#)

▶ [\[HTML全文\]\(0KB\)](#)

▶ [参考文献](#)

服务与反馈

▶ [把本文推荐给朋友](#)

▶ [加入我的书架](#)

▶ [加入引用管理器](#)

▶ [复制索引](#)

▶ [Email Alert](#)

▶ [文章反馈](#)

▶ [浏览反馈信息](#)

相关信息

▶ [本刊中 包含“癌基因蛋白质c-mdm2”的 相关文章](#)

▶ [本文作者相关文章](#)

- [王多多](#)
- [翁勤洁](#)
- [张 蕾](#)
- [何俏军](#)
- [杨 波](#)