

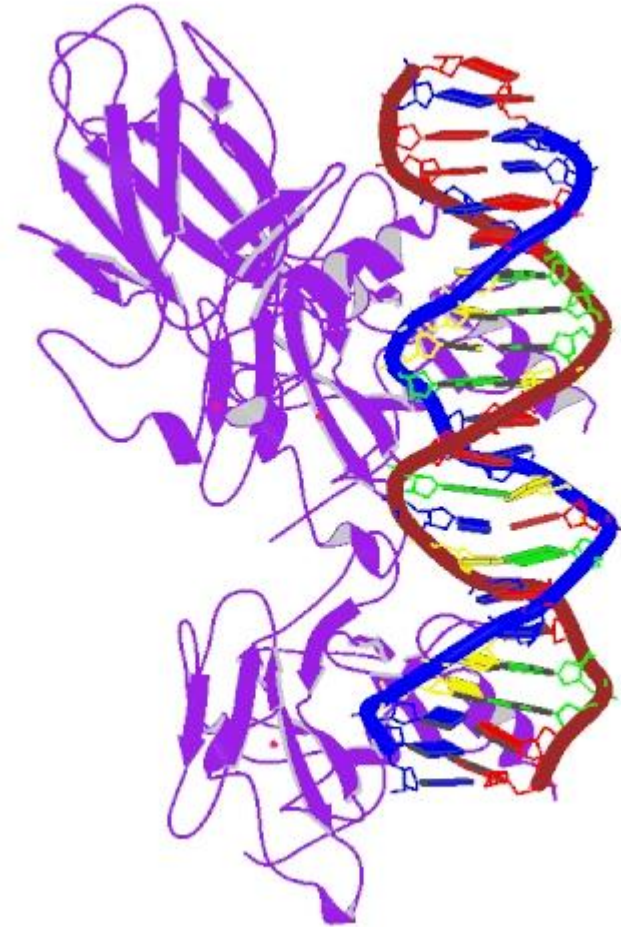
# Complexo da Proteína Supressora de Tumores p53 com DNA

Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.



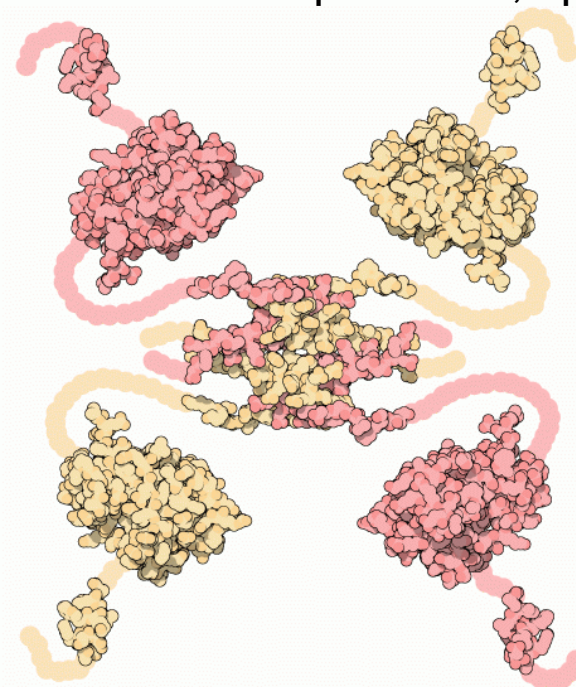
Trabalho discente efetivo sobre a estrutura tridimensional do complexo proteína supressora de tumores p53-DNA usando recursos computacionais interativos disponíveis no site <https://www.rcsb.org/3d-view/1TUP/1>.

Após o estudo do texto a seguir, responda as questões.

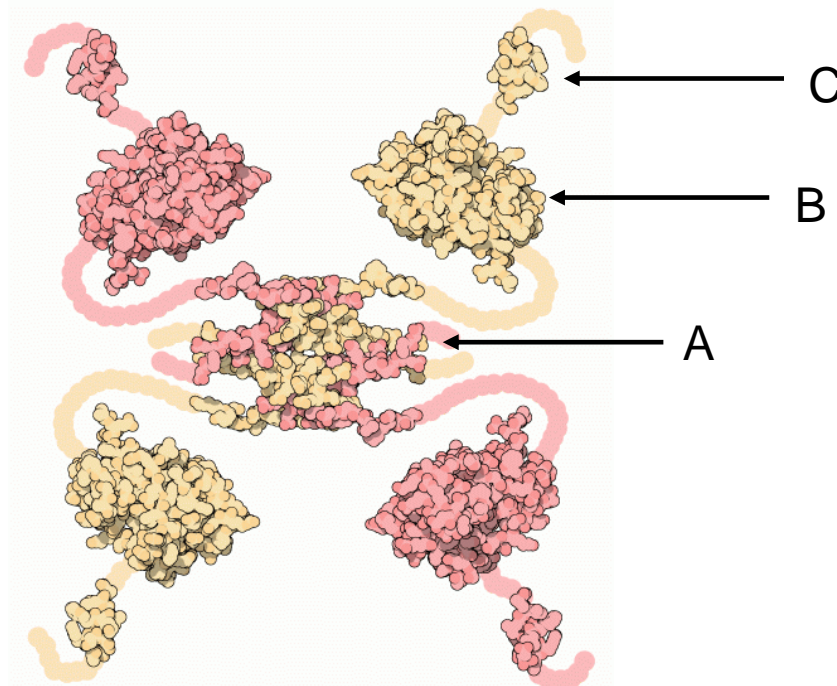


Estrutura cristalográfica da p53 em complexo com a molécula de DNA. Código PDB: 1TUP (Cho *et al.*, 1994).

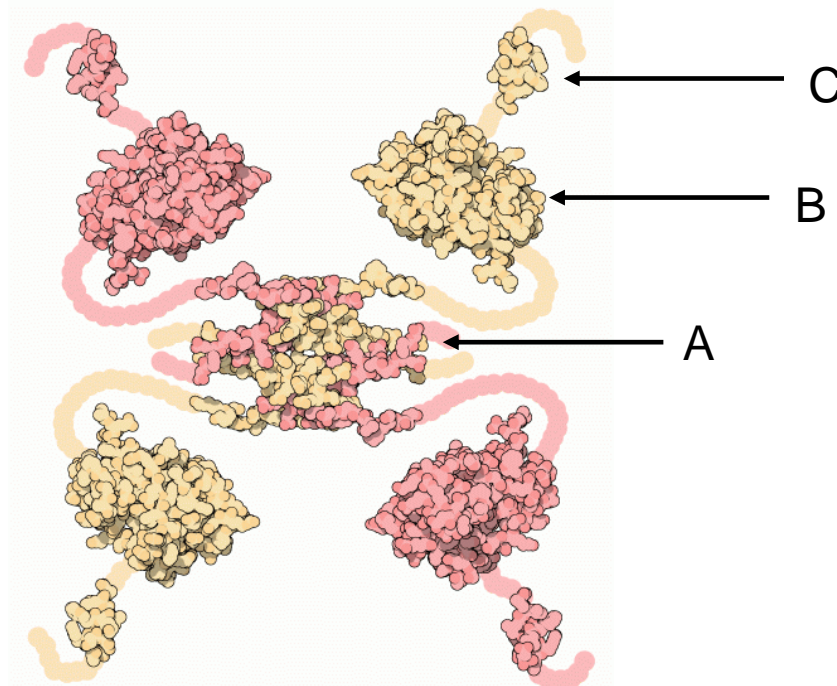
A célula é normalmente atacada por agentes químicos, vírus e radiação que podem levar a danos celulares que resultam em tumores. Para prevenir o aparecimento e progressão de tumores, a célula dispõe de mecanismos de defesa, entre eles há um mediado pela proteína supressora de tumor p53. Esta proteína apresenta uma estrutura tetramérica, como mostrada abaixo. Na estrutura há trechos longos conectando suas unidades. Contudo, como as regiões conectoras são flexíveis, até o momento não foi conseguida a estrutura cristalográfica completa do complexo. Por outro lado, temos as estruturas dos componentes, que possibilitam a montagem do quebra-cabeça molecular.



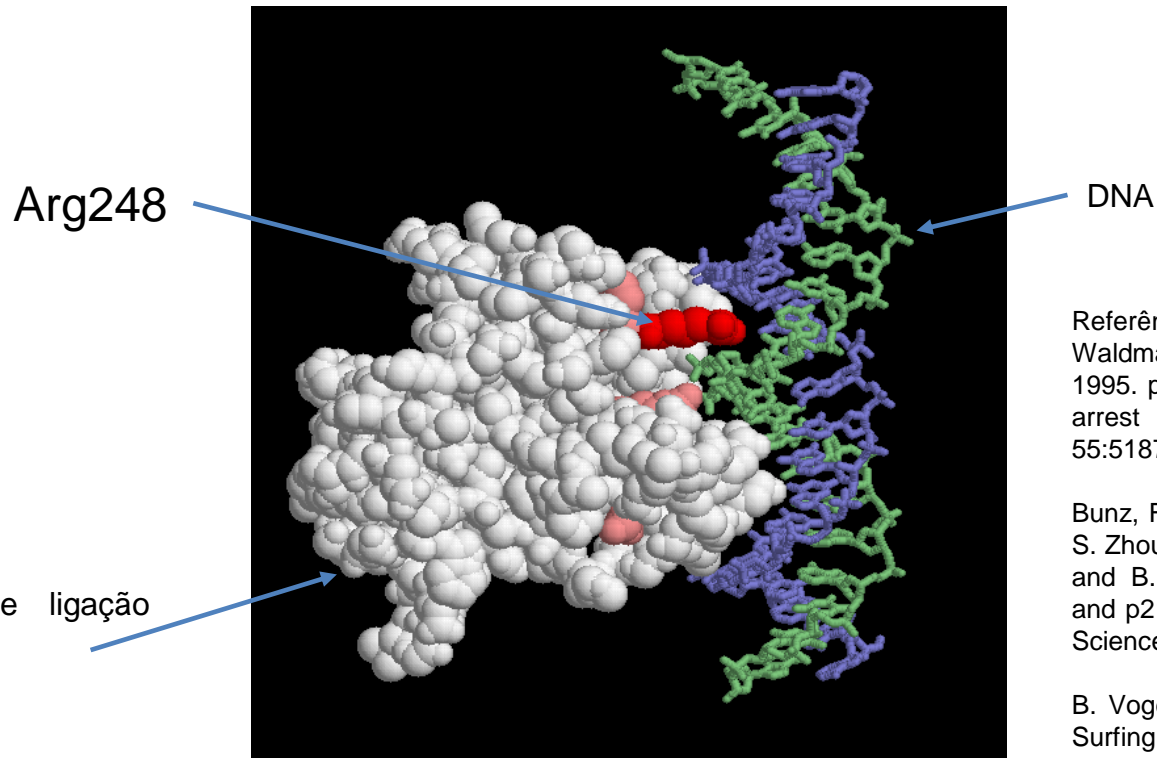
No centro da p53 temos o domínio de tetramerização (indicado por A), que serve para a ancoragem dos outros domínios da proteína. Conectado ao centro, temos quatro domínios de ligação ao DNA (*DNA-binding domain*) (indicados por B). Ao final dos domínios de ligação ao DNA, temos os domínios de transativação (*transactivation domain*) (indicados por C), que ativam o mecanismo de leitura do DNA.



Como podemos inferir pelo nome da proteína, a p53 tem um papel importante no câncer. Há dois tipos de mutações associadas ao câncer. O primeiro está relacionado com o crescimento celular descontrolado e com a multiplicação celular. O segundo está relacionado com mutações em mecanismos de controle normais que protegem a célula contra o crescimento anormal. A p53 enquadra-se no segundo tipo.



A maioria das mutações na p53 associadas com câncer ocorrem no domínio de ligação de DNA (*DNA-binding domain*) (Vogelstein *et al.*, 2000). A mutação mais comum ocorre no resíduo Arg248, indicada na figura abaixo. A p53 induz a expressão da proteína inibidora de CDKs, p21 (Waldman *et al.*, 1995; Bunz *et al.*, 1998). O que indica a importância da inibição das CDKs para câncer.

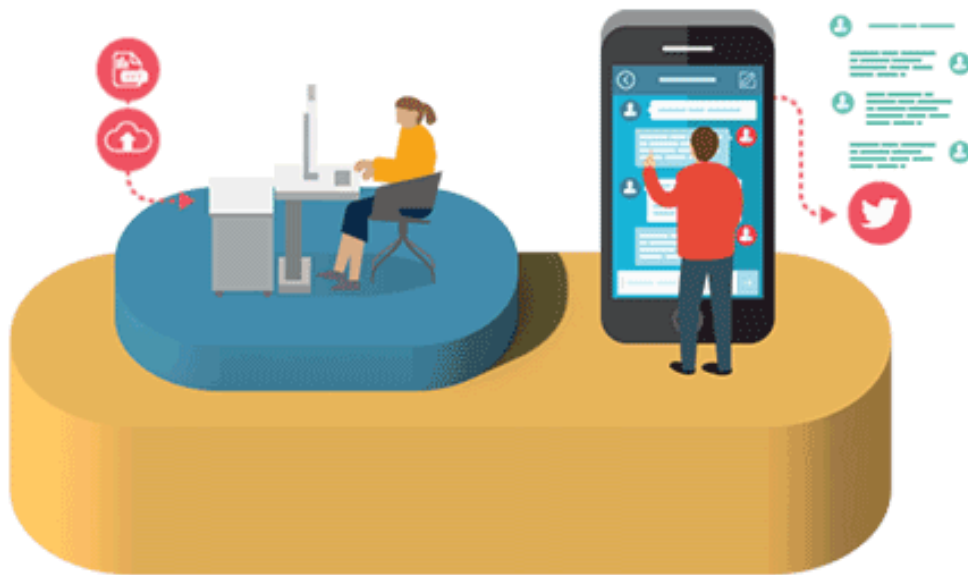


Referências:

Waldman, T., K. W. Kinzler, and B. Vogelstein. 1995. p21 is necessary for the p53-mediated G1 arrest in human cancer cells. *Cancer Res.* 55:5187-5190.

Bunz, F., A. Dutriaux, C. Lengauer, T. Waldman, S. Zhou, J. P. Brown, J. M. Sedivy, K. W. Kinzler, and B. Vogelstein. 1998. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science* 282:1497-1501.

B. Vogelstein, B., Lane, D., Levine, A.J. (2000): Surfing the p53 network. *Nature* 408, pp. 307-310.



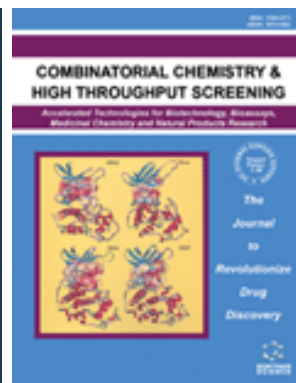
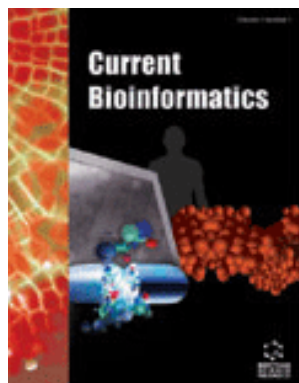
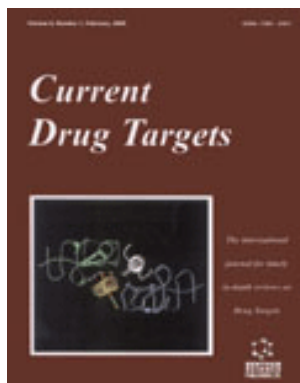
Use o 3D-View para responder as questões abaixo.

- 1) Identifique os dois tipos de macromoléculas presentes na estrutura com código PDB 1TUP (acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/1TUP/1>)
- 2) Há moléculas de água na estrutura com código PDB 1TUP?
- 3) Clique na sequência de nucleotídeos, mostrada à esquerda superior da tela, e identifique pelo menos 3 aminoácidos que interagem com os nucleotídeos (veja o código de três letras do aminoácido e o número). Use o link: <https://www.rcsb.org/3d-view/1TUP/1>).
- 4) Descreva com suas palavras qual o papel biológico da p53 e sua importância para o câncer.



Prof. Azevedo is Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) of the Current Drug Targets, section editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) of the Current Medicinal Chemistry, section editor (Combinatorial/Medicinal Chemistry) for the Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, member of the editorial board of Current Bioinformatics, and editor of Docking Screens for Drug Discovery (Methods of Molecular Biology)(Springer Nature). He is also member of the editorial board of PeerJ, PeerJ Physical Chemistry, Organic & Medicinal Chemistry International Journal, and section editor in chief (Bioinformatics) of the Bioengineering International. He graduated in Physics (BSc in Physics) from the University of São Paulo (USP) in 1990. He completed a Master Degree in Applied Physics also from the USP (1992), working under the supervision of Prof. Yvonne P. Mascarenhas, the founder of crystallography in Brazil. His dissertation was about X-ray crystallography applied to organometallics compounds (De Azevedo Jr. et al., 1995). During his PhD, he worked under the supervision of Prof. Sung-Hou Kim (University of California, Berkeley), on a split Ph.D. program with a fellowship from Brazilian Research Council (CNPq)(1993-1996). His PhD was about the crystallographic structure of CDK2 (De Azevedo Jr. et al., 1996). His current position is coordinator of the Structural Biochemistry Laboratory at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). His research interests are interdisciplinary with two major emphases: molecular simulations and protein-ligand interactions. He published over 190 scientific papers about protein structures and computer models to assess intermolecular interactions involving biomolecules and potential ligands (H-index: 37, RG Index > 41.0). These publications have over 4900 citations in the Web of Science (Publons h-index: 37), more than 5600 citations in the Scopus (h-index: 41), and over 7100 citations in the Google Scholar (h-index: 44).

**PROUD**  
to be  
a **Springer Author**  
Read a free  
preview!





<https://www.facebook.com/azevedolab.net/>

The screenshot shows the Facebook profile for 'Azevedolab'. The profile name is 'Azevedolab' with the bio 'Ciência, tecnologia e engenharia em Porto Alegre, Rio Grande do Sul' and 'Sempre aberto'. The page features a cover photo with a schematic flowchart titled 'Schematic Flowchart for Application of Bioinformatics Tools to Discover Drugs Against COVID-19'. The flowchart details a process starting from 'Protein Structures of SARS-CoV-2' and 'Selection of Targets of SARS-CoV-2', moving through 'Machine Learning' (involving IC50 and 3D Structures), 'Molecular Docking', 'Virtual Screening', and 'Selection of the Best Hits (Potential New Drugs Against COVID-19)'. It also mentions 'Protein-Ligand Binding Affinity Databases' and 'ZINC Database'. Below the flowchart are three images: a book cover 'TOP DOWNLOADED PAPER 2019-2019' by Walter Filgueira de Azevedo, Jr., a 'CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN' book cover, and the movie poster for 'ALIEN'. The right sidebar shows community statistics (97 likes, 97 followers) and location information (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) at 5.61 km).

Waiting for static.xx.fbcdn.net...

Bunz F, Dutriaux A, Lengauer C, Waldman T, Zhou S, Brown JP, Sedivy JM, Kinzler KW, Vogelstein B. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science*. 1998; 282: 1497–1501.

Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich NP. Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science*. 1994; 265(5170): 346–355.

Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000; 408(6810): 307–310.

Waldman T, Kinzler KW, Vogelstein B. p21 is necessary for the p53-mediated G1 arrest in human cancer cells. *Cancer Res*. 1995; 55: 5187–5190.