

砷(III)对p53突变蛋白活性恢复作用的太赫兹物理机制

唐朝 张广旭 胡钧 吕军鸿

Terahertz physical mechanism of arsenic (III) restoring p53 mutant protein activity

Tang Chao Zhang Guang-Xu Hu Jun Lü Jun-Hong

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 128201 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20210647

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210647>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

蛋白质基忆阻器研究进展

Research progress of protein-based memristor

物理学报. 2020, 69(17): 178702 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200617>

低温生长砷化镓的超快光抽运-太赫兹探测光谱

Study on ultrafast dynamics of low-temperature grown GaAs by optical pump and terahertz probe spectroscopy

物理学报. 2017, 66(8): 087801 <https://doi.org/10.7498/aps.66.087801>

太赫兹表面极化激元

Terahertz surface polaritons

物理学报. 2017, 66(14): 148705 <https://doi.org/10.7498/aps.66.148705>

太赫兹频率编码器

Terahertz frequency coding metasurface

物理学报. 2019, 68(10): 104203 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20190032>

自旋电子太赫兹源研究进展

Research advances in spintronic terahertz sources

物理学报. 2020, 69(20): 200703 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200623>

应用太赫兹焦平面成像方法研究氧化镁晶体在太赫兹波段的双折射特性

Birefringence characteristics of magnesium oxide crystal in terahertz frequency region by using terahertz focal plane imaging

物理学报. 2020, 69(20): 208702 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200766>

专题: 太赫兹生物物理

砷 (III) 对 p53 突变蛋白活性恢复作用的太赫兹物理机制*

唐朝¹⁾²⁾³⁾ 张广旭¹⁾²⁾³⁾ 胡钧¹⁾²⁾ 吕军鸿^{1)2)†}

1) (中国科学院上海应用物理研究所, 中国科学院微观界面物理与探测重点实验室, 上海 201800)

2) (中国科学院上海高等研究院, 基础交叉研究中心, 上海 201210)

3) (中国科学院大学, 北京 100049)

(2021 年 4 月 7 日收到; 2021 年 4 月 16 日收到修改稿)

通过小分子配体结合 (如砷剂) 来恢复 p53 突变蛋白活性是抑癌蛋白靶向治疗的重要策略, 但 p53 蛋白在功能恢复过程中的分子集体动力学变化及其作用等机制基础尚不清楚. 本文基于全原子弹性网络模型的正则模式分析了 p53 蛋白位于太赫兹频率的低频集体振动模式, 以期解析砷 (III) 对 p53 突变蛋白功能恢复作用所涉及的物理机理. 结果表明, 在砷 (III) 配体结合后 p53 突变蛋白的 DNA 结合域的最低频率集体振动模式得到了有效恢复. 进一步从原子骨架波动和太赫兹频率振动模式统计的角度分析了 p53 蛋白分子功能恢复的运动特征, 并基于残基动力学相关性讨论了其运动耦合机理. 本文从太赫兹生物物理的角度揭示了砷 (III) 对 p53 蛋白活性恢复的可能机制, 为蛋白分子低频运动特性与蛋白功能之间的联系提供了新的证据.

关键词: p53 蛋白, 活性恢复, 太赫兹振动, 砷 (III)

PACS: 82.30.-b, 63.20.D-, 87.15.kj, 87.15.kp

DOI: 10.7498/aps.70.20210647

1 引言

肿瘤抑制蛋白 p53 是一种转录因子, 在细胞周期停滞、衰老和凋亡调控中发挥重要作用, 其突变导致的功能丧失与癌症敏感性高度相关^[1]. 迄今为止, p53 是癌症中突变频率最高的蛋白^[2], 使 p53 恢复其野生型构象和功能以触发肿瘤细胞凋亡是开发 p53 靶向药物的主要策略^[3,4]. 由 393 个残基构成的人 p53 蛋白分子自氮端起依次为反式激活结构域 (残基序列 1-61), 脯氨酸富集区域 (残基序列 64-94), 中央 DNA 结合域 (残基序列 95-292, 也称为 p53 蛋白核心结构域, p53C), 四聚化结构域和碳末端^[5]. 其中, p53C 区域及其与 DNA 分子结合的结构信息已被多个研究解析^[6,7], 如图 1 所示,

p53C 的 DNA 结合域包括两部分: DNA 主沟结合的 L1 环和 H2 螺旋区域, DNA 小沟结合的由 Zn²⁺稳定的 L2 环和 L3 环区域^[8]. p53C 极性基团中氢键对于全长 p53 蛋白的稳定性具有重要作用. 其中, R249 残基与相邻基团相互作用, 具有稳定 p53C 的功能^[9,10]. R249 突变作为 p53 蛋白最常发生的残基错义突变之一, 会破坏相邻残基的配位及氢键结构 (图 1(c)), 从而影响蛋白的稳定性, 进而显著影响 p53 蛋白活性^[11].

研究发现, 蛋白中的多个突变或者小分子结合能够恢复 p53 的活性^[5]. 最新报道显示, 三价砷 (As) 与包括 R249S 在内的多种 p53 突变型的结合具有恢复蛋白分子活性的变构调节作用^[12] (图 1(a) 和图 1(b)). 变构作用引发的动力学性质的差异可能是砷 (III) 结合恢复 p53 蛋白活性的关

* 国家自然科学基金 (批准号: U1732130) 和中国科学院前沿科学重点研究计划项目 (批准号: QYZDJSSW-SLH019) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: lvjh@sari.ac.cn

键, 其中的分子动力学等物理机制尚不清楚. 分子动力学模拟是探索蛋白质动力学特征的强大计算工具, 可以为蛋白-配体相互作用引起的结构变化提供理论见解^[13]. 基于主成分分析的理论研究表明, 蛋白质的构象波动中存在高度集中的太赫兹频率群体运动模式^[14]. 太赫兹光谱技术的发展使得测量生物分子在太赫兹频率的低频振动成为可能, 为研究蛋白-配体相互作用提供了重要手段^[15–17]. 基于弹性网络模型的正则模式分析有效地阐明了蛋白分子的低频集体振动^[18,19], 以解释配体结合引起的低频振动变化^[20]. 从太赫兹生物物理的角度揭示砷(III)对p53蛋白活性的恢复拯救机制, 有利于深入理解蛋白分子功能与太赫兹频率集体运动的关系.

本文对一系列蛋白分子的集体振动进行了分析, 计算了蛋白分子的低频率振动模式, 以研究砷(III)结合引起的R249S突变型p53C蛋白DNA结合域的低频振动模式恢复. 此外, 通过原子骨架波动和太赫兹频率振动模式统计分析了p53蛋白分子活性恢复的运动特征. 本研究为配体结合诱导的蛋白分子活性功能恢复提供了一种可能的物理机制阐释, 为蛋白分子的太赫兹频率运动与DNA结合活性之间的动力学关系提供了新的视角.

2 方法

2.1 野生型、突变体和As结合突变体p53的结构

从蛋白质数据库(PDB)^[21]中获得了未结合DNA的自由状态p53核心区域(p53C)的结构, 其中包括野生型p53(PDB: 1TSR A), R249S突变体(PDB: 3D06), 砷(III)结合的R249S突变体(PDB: 7DHZ), 截取其中核心区域, 即97–287残基用于模拟. 在计算前, 用Modeler软件(版本9.24)^[22]补全原始结构中缺失的残基, 并用Pdb-Viewer软件(版本4.1)^[23]补全其余缺失原子. 原始结构中缺失的残基不包含本文中特殊标记出的残基.

2.2 正则模式计算

首先评估了不同p53结构导致低频振动的差异. 通常, 正则模式分析需要通过从PDB中获得的p53结构进行扭曲, 使用能量最小化的初始结构. 我们使用了弹性网络模型, 该模型允许使用PDB中获得的原始结构作为初始结构. 为了更精确地展示特定残基中可能存在的重原子间相互作用

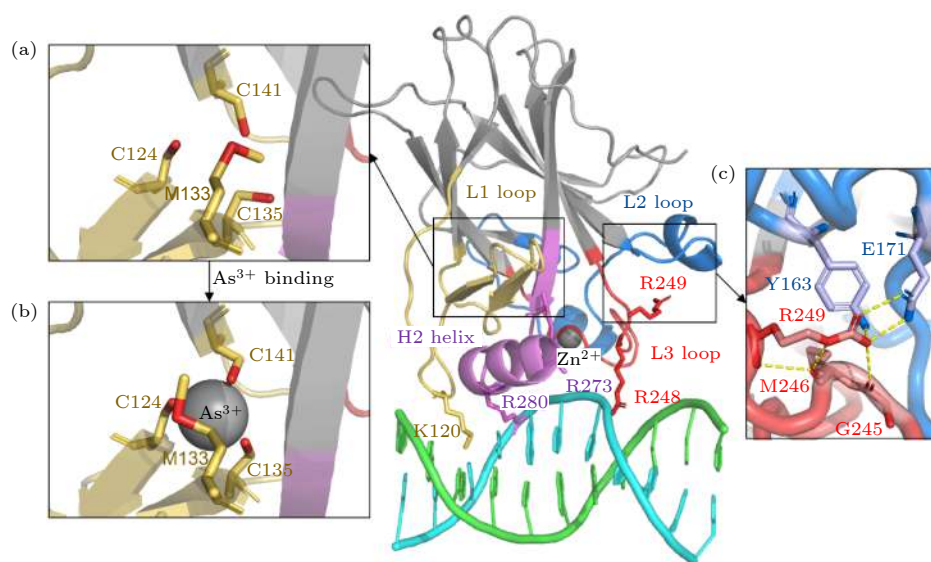


图1 p53C蛋白晶体结构 (a) 砷(III)结合位点没有砷(III)结合时的局部细节; (b) 砷(III)结合位点在砷(III)结合时的局部细节; (c) R249残基与相邻区域相互作用的局部示意图. 颜色标注如下: L1环及相邻区域(残基序列112–141)为黄色, L2环及相邻区域(残基序列163–195)为蓝色, L3环(残基序列236–251)为红色, H2螺旋(残基序列271–286)为紫色, DNA为青色/绿色. 除非注明, 后图颜色标注一致

Fig. 1. Structure of p53C: (a) The structure of As^{3+} -binding region in the absence of As^{3+} ; (b) the structure of As^{3+} -binding region with As^{3+} ; (c) R249 region in detail. It is colored as following: L1 loop and adjacent area (residues 112–141) in yellow, L2 loop and adjacent area (residues 163–195) in blue, L3 loop (residues 236–251) in red, H2 helix (residues 271–286) in purple and DNA in cyan/green. Unless otherwise specified, the colored regions in following figures are consistent with this.

用, 采用了 Yao 等^[24] 开发的全原子弹性网络模型 (all-atom elastic network model, AAENM). 与其他粗粒度方法相比, AAENM 模型包括了所有的重原子. 这一基于全原子模型的结果与基于全经验力场计算得到的正则模式有较好的一致性. 所有正则模式计算的步骤均使用基于 R 语言的 Bio3D 软件包^[25] 实现.

2.3 分析

本文中所有可视化分析使用 PyMOL 软件绘制, 其中, 用 α 碳原子的轨迹表示各残基的轨迹. 为了更好地可视化 p53 的运动轨迹, 各运动模态的特征向量被放大了 2.5 倍.

原子波动统计了所有正则振动模式, 并按照下式计算^[26]:

$$\langle \Delta x_k^2 \rangle = k_B T \sum_{i=7}^{3N} \mathbf{u}_{k,i}^2 / (M_k \omega_i^2), \quad (1)$$

其中: 下角标 k 对应于原子在 x, y, z 方向上的运动分量; 下角标 i 为正则模式序号; T 为温度; k_B 为温度为 T 时的玻尔兹曼常数; \mathbf{u} , \mathbf{M} 和 ω 分别表示特征向量、对角质量矩阵和正则模式频率.

这里按照 Kaynak 和 Doruker^[27] 的方法分析了正则模式频率的移动. 结构 a 相对于结构 b 的第 i 个正则振动模式的频率偏移百分数 $f_s(i)$ 按下式计算:

$$f_s(i) = \frac{(\omega_i^a - \omega_i^b)}{\omega_i^b} \times 100\%, \quad (2)$$

其中, ω_i^a 和 ω_i^b 分别为结构 a 和结构 b 第 i 个太赫兹振动模式的频率. 具体到本研究中, 结构 a 为 R249S 突变体 (R249S) 或 砷 (III) 结合的 R249S 突变体 (R249S-As), 结构 b 即为野生型 p53C.

为比较 R249S 和 R249S-As 的频率偏移百分数, 这里定义第 i 个正则振动模式的频率恢复比例 $f_r(i)$, 按下式计算:

$$f_r(i) = \frac{f_s(i, \text{R249S-As}) - f_s(i, \text{R249S})}{f_s(i, \text{R249S})}. \quad (3)$$

所有正则振动模式的原子运动的动力学相关性可基于 (4) 式计算^[28]:

$$c_{ij} = \frac{\text{tr}([\sigma_{ij}]^{(3)})}{\sqrt{\text{tr}([\sigma_{ii}]^{(3)})} \cdot \sqrt{\text{tr}([\sigma_{jj}]^{(3)})}}, \quad (4)$$

其中, c_{ij} 为残基 i 和 j 间的皮尔逊相关系数, $[\sigma_{ij}]^{(3)}$ 为残基 i 和 j 间的 3×3 协方差矩阵的交叉子矩阵, $\text{tr}(\cdot)$ 表示矩阵的迹.

3 结果与讨论

3.1 砷 (III) 对 p53C 突变蛋白最低频率振动模式的恢复作用

我们使用基于 ENM 的计算展示了平衡位置附近的野生型 p53C (Wild type, WT), R249S 和 R249S-As 的最低频率集体振动模式. 如图 2(a) 所示, 野生型 p53C 的 DNA 结合域总体具有较小的振动幅度, L1 环和 H2 螺旋区域几乎在最低振动频率保持刚性, L2 环和 L3 环的振动特征值与整个 p53C 结构相比较小. 这种太赫兹频段的最低频率振动模式或许有助于 p53C 的 DNA 结合域与 DNA 结构分子对接的拓扑结构, 使其可以延伸到 DNA 的结合沟槽中. 由于 R249 的突变会破坏与相邻残基的氢键和配位结构, R249S 的最低频率振动模式表现出显著的变化 (图 2(b)): L1 环显示了

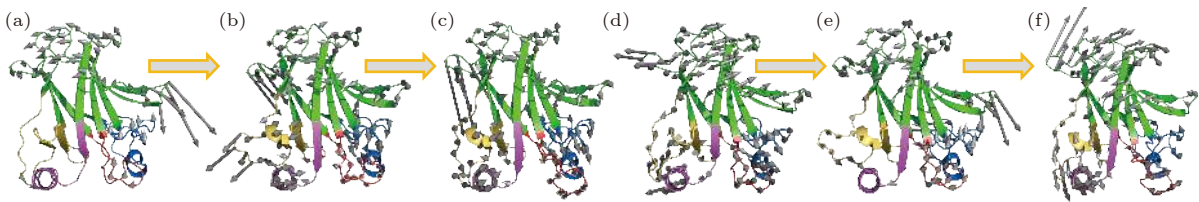


图 2 砷 (III) 对 p53C 突变体 R249S 的低频振动模式恢复 (a) 野生型 p53C (wild type, WT)、(b) R249S 突变型 p53C (R249S)、(c) 砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C 的最低频率集体振动模式轨迹; (d) 野生型 p53C (wild type, WT)、(e) R249S 突变型 p53C (R249S)、(f) 砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C 的次低频集体振动模式轨迹; 灰色箭头表示对应频率蛋白分子骨架的振动方向, 箭头长度代表相对振幅大小

Fig. 2. The trajectory of the lowest-frequency vibrations of (a) wild type (WT), (b) R249S, (c) R249S-As. The trajectory of the second lowest-frequency vibrations of (d) wild type (WT), (e) R249S, (f) R249S-As. Arrows represent the direction of motion of each residue from the initial position, with length of arrows indicating vibration amplitude, relatively.

较大的摆动运动幅度, 而 H2 螺旋的振动在 R249S 中很明显. 相比之下, L2 环和 L3 环在振动幅度上的增加较小. 总之, R249S 突变使 p53C 的 DNA 结合域最低频率振动幅度总体增加, 意味着突变导致了蛋白分子内部的太赫兹频率运动模式的变化, 蛋白分子的柔性构象变化反映了 DNA 结合能力的下降.

随后, 我们检验了 R249S-As 的最低频率振动模式. 在最近关于三氧化二砷 (III) 恢复 p53 突变蛋白活性的研究中, 认为砷 (III) 是通过与相邻残基的变构作用在结构上稳定 p53C 来恢复蛋白活性功能的^[12]. 为此, 我们研究了砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C (R249S-As) 的最低频率运动特征, 以探索小分子结合恢复蛋白功能的物理机制. 尽管 R249S-As 的整体最低频率运动模式与 WT 相比有所变化, 但其运动轨迹显示砷 (III) 极大地稳定了 R249S 的 L1 环区域的向外摆动运动, 使 DNA 主沟结合残基序列的局部运动状态得以恢复 (图 2(c)). 换句话说, R249S-As 整体最低频率振动模式相比 WT 发生了转换, 但其 DNA 结合域的运动显著恢复了.

此外, 在次低频振动模式中, 可观察到砷 (III) 结合对 R249S 突变体的 DNA 结合域运动的明显恢复作用 (图 2(d)—(f)). 其中, 野生型 p53C 结构的 L1 环和 H2 螺旋具有相对于 p53C 蛋白中心位置铰链开合的运动特征, 在 R249S 突变体中这一振动模式被抑制了, 而在砷 (III) 结合后, 这一铰链运动模式得到恢复; 从 DNA 结合域的振动特征模式方面看, 同样观察到 R249S-As 的运动更类似于野生型的振动模式. 可见, p53C 蛋白中心最低频率的两个振动模式都显示蛋白的活性与太赫兹频率集体振动有关.

3.2 砷 (III) 对 p53C 突变蛋白的原子波动恢复作用

通过统计所有正则振动模式的原子波动, 可以获得蛋白分子骨架的整体波动情况. 原子波动参数用以描述 p53C 野生型、突变结构和活性恢复结构之间的蛋白分子内部运动的特定差异^[29]. 如图 3 所示, WT, R249S 和 R249S-As 的原子波动在非 DNA 结合区域的趋势一致, 反映了 p53C 蛋白分子整体柔性和形变能较为稳定, 其总体趋势取决于蛋白分子骨架构成及二级结构. 我们注意到,

R249S 突变蛋白在 L1 环和 L2 环区域具有较高水平的原子波动, 这可能是 R249S 不利于 DNA 结合的原因之一; R249S-As 在 L1 环和 L2 环区域的原子波动恢复到了与野生型一致的水平, 而 R249S-As 的 L3 环原子波动幅度相比野生型有所增加. 综合最低频率轨迹和原子波动分析结果, 可以发现砷 (III) 结合明显改变 L1 环区域的低频运动, 意味着 L1 环区域的运动对 DNA 结合活性至关重要.

3.3 砷 (III) 对 p53C 突变蛋白的振动频率恢复作用

蛋白分子的欠阻尼振动的频率决定了运动发生的时间尺度. 对蛋白分子自由状态和结合状态的模拟研究表明, 配体的结合会造成频率向高频方向偏移^[30], 频率参数可能在反映蛋白-配体相互作用中有重要意义. 基于 ENM 获取的振动模式谱显示, p53C 自最低频率振动模式的 200 个太赫兹振动模式处于 0—1 THz 的频率范围内, 并且野生型、突变体和砷 (III) 结合突变体振动模式可以根据频率分布区分 (图 4(a)). 因此, 我们统计了突变体和砷 (III) 结合突变体前 200 个太赫兹振动模式相对野生型 p53C 的频率偏移. 如图 4(b) 所示, 在这一范围内, R249S 突变均造成了频率的负偏移, 而除了第 7 振动模式 (即最低频率振动模式) 外, 砷 (III) 结合的突变体对所有振动模式的频率展示出了明显的恢复作用. 图 4(b) 中插图展示了砷 (III) 结合对 R249S 突变体频率变化的恢复效果, 部分振动模式的恢复效果可达 60%. 此外, 这里专门研究了特定频率太赫兹振动模式的偏移, 如图 4(c) 所示. 在 0.3—1.3 THz 范围内, R249S 突变均造成了频率的负偏移, 偏移程度随频率升高而变小. 这暗示突变对太赫兹振动模式的影响可能主要体现在较低频段. 与之对应, 砷 (III) 结合对频率的恢复效果也主要体现在较低区域 (0.3—0.8 THz), 而在更高频段恢复效果较弱. 砷 (III) 结合对 p53C 突变体振动频率的恢复, 进一步表明蛋白活性的恢复与其太赫兹频率振动属性相关.

3.4 p53C 结构的动力学相关性分析

我们引入了动力学相关矩阵来解释突变和砷 (III) 结合对太赫兹振动的破坏和恢复. 如图 5 所示, 动力学正相关区域用黑色线框标出, 与 DNA 直接接触的 4 个残基和直接与砷 (III) 结合的 4 个

残基在横轴上分别用绿色和黄色虚线标出. 动力学相关矩阵显示, L1, L2, L3 和 H2 这 4 个区域是彼此动力学正相关的. 这意味着, 某一区域因突变而造成的动力学变化可以通过这种相关性网络传递到其他区域. 此外, 砷 (III) 结合的 L1 区域与本区

域的 K120 残基, 以及 H2 区域的 R273 和 R280 残基都具备明显的运动相关性, 尤其是两个 DNA 结合残基 (R273 和 R280) 的运动与 3 个砷 (III) 结合残基 (C124, M133, M135) 直接正相关. 这种动力学相关性网络可能是砷 (III) 结合作为一种有效的

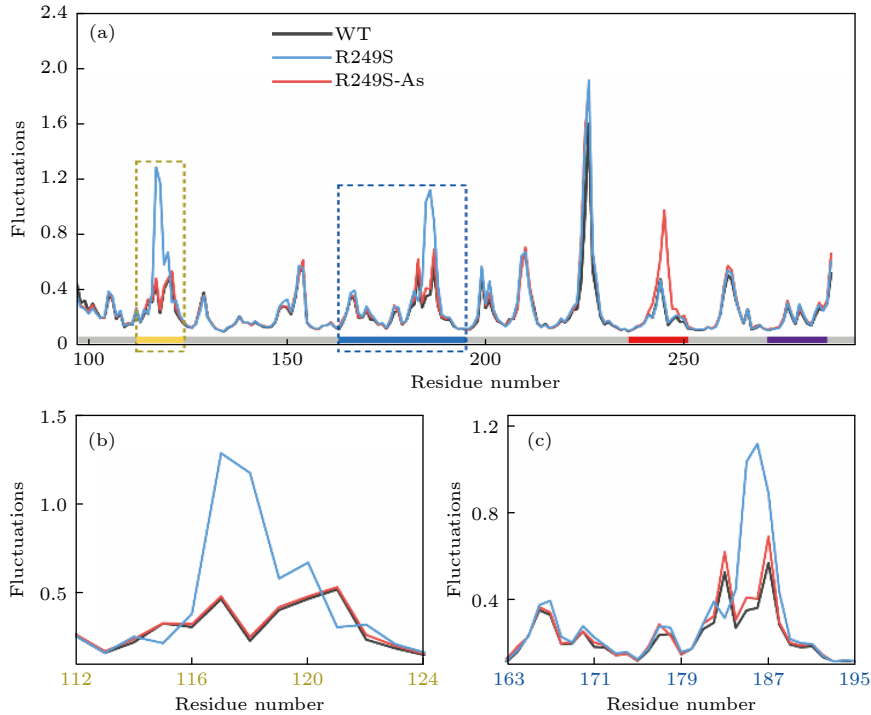


图 3 (a) p53C 野生型、R249S 突变型和砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C 的原子波动分析 (沿 X 轴的灰色条代表序列, 其中用四种不同颜色分别标记 4 个区域); (b) L1 环区域 (残基序列 112—124) 的局部原子波动分析; (c) L2 环区域 (残基序列 163—195) 的局部原子波动分析

Fig. 3. (a) Atomic fluctuation analysis of the DNA binding domain of the WT, R249S, and R249S-As. The gray bar above the X axis represents the sequence, where four regions are marked with four colors. (b) The details of the yellow (L1, residues 112–124) dotted areas. (c) The details of the blue (L2, residues 163–195) dotted areas.

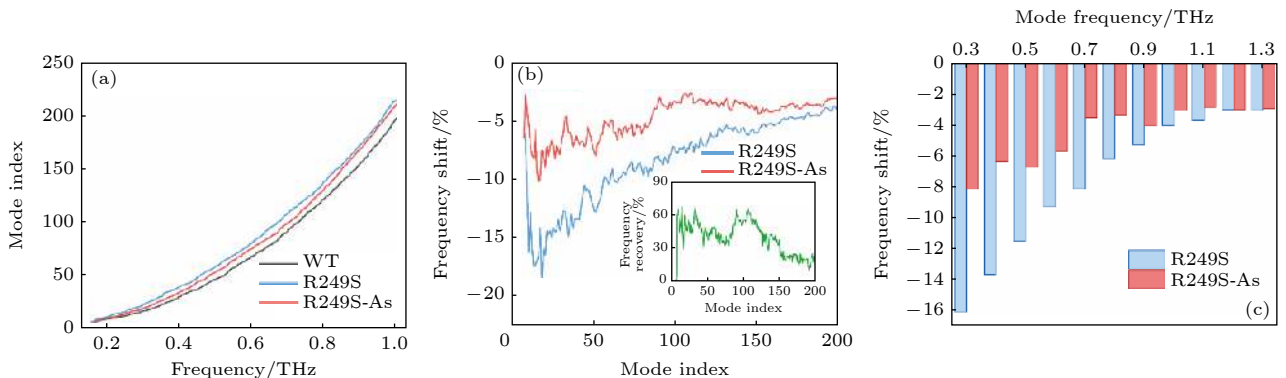


图 4 (a) 0—1.0 THz 内的野生型 p53C (WT), 突变体 (R249S) 和砷 (III) 结合突变体 (R249S-As) 的振动谱; (b) 突变体 (R249S) 和砷 (III) 结合突变体 (R249S-As) 相对于野生型 p53 C 的前 200 个振动模式的太赫兹振动频率偏移百分数, 插图为了砷 (III) 结合后突变体的频率恢复比例; (c) R249S 和 R249S-As 在野生型 p53C 特定频率处对应振动模式的频率偏移百分数

Fig. 4. (a) Mode index spectra of wild-type p53C (WT), mutant (R249S) and As-bound mutant (R249S-As) in 0–1.0 THz; (b) the frequency shift (%) of the R249S and the R249S-As mutant from the WT in first 200 collective vibration modes, and the insert shows the proportion of frequency recovery for the As-bound R249S mutants; (c) the frequency shift (%) of corresponding mode of the R249S and the R249S-As at certain frequencies of WT.

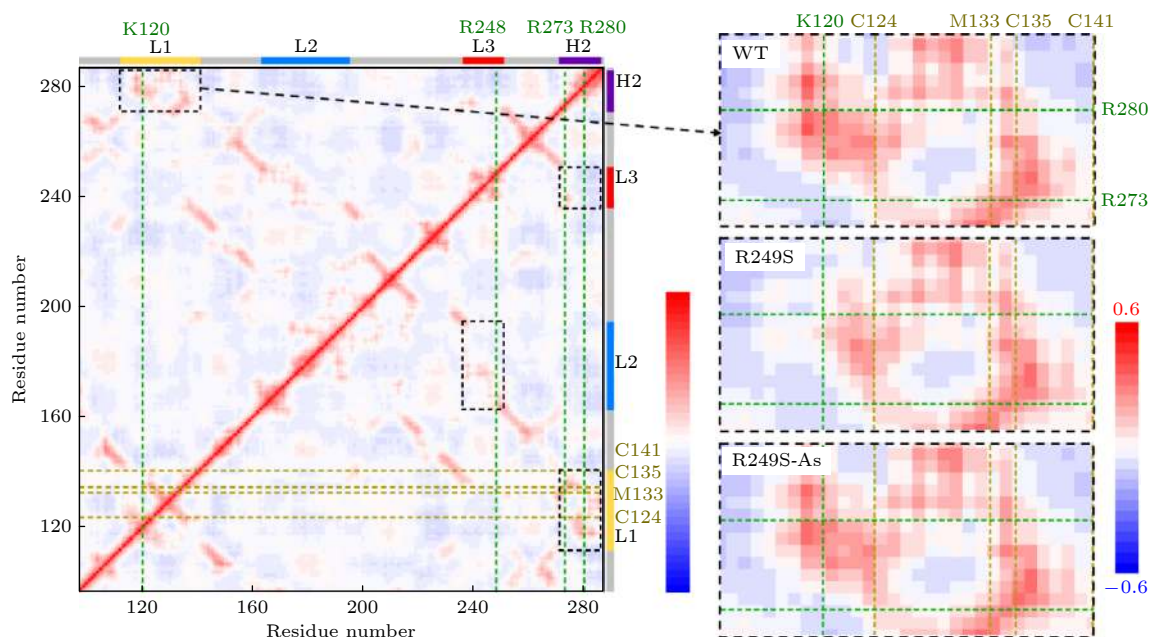


图5 野生型 p53C 的动力学相关矩阵. 每个点根据它在 X 轴和 Y 轴上的两个残基的 C_{ab} 值 (残基 a 与 b 之间的相关性) 来着色. C_{ab} 值根据所得太赫兹振动模式计算, 其中 C_{ab} 为 1, -1 和 0, 分别表示完全相关、完全负相关和无关. 横轴上用绿色虚线标出了 4 个与 DNA 作用的残基, 纵轴上用黄色虚线标出了 4 个与砷 (III) 结合的残基. 黑色虚线框标出了 4 个正相关区域, 其中 L1 与 H2 相关区域被专门表示在右边, 并与 R249S 突变体, 砷 (III) 结合 R249S 突变体动力学相关矩阵的对应区域比较

Fig. 5. Residue-residue motion correlation map of the DNA binding domain of the wild type p53C, where each point is colored according to its C_{ab} (correlation between residues a and b) of the two residues on the X axis and Y axis. The C_{ab} are calculated by all modes, where $C_{ab} = 1, -1, 0$ means completely correlation, completely anticorrelation and no correlation, respectively. The four DNA-contact residues are marked in dark green dash curves on the X axis, and the four As-bound residues are marked in yellow dash curves on the Y axis. The black dashed boxes mark the four positively correlated regions, where the correlated regions between L1 and H2 are specifically represented on the right and compared with the corresponding regions of the correlation map of the R249S and the As-bound R249S mutant.

p53 蛋白活性恢复策略的生物物理基础.

我们进一步具体阐释了砷 (III) 结合对 L1-H2 动力学相关网络的调控作用. 不同结构区域间运动的正相关性意味着在大多数太赫兹振动模式中, 两区域的运动是一个方向的, 这种协同振动具有重要的功能意义. 对野生型 p53C, 两区域间残基的运动显示出了广泛的正相关性, 尤其是两个 DNA 结合残基 (K120 和 R280) 之间展示出了运动相关性, 这可能与 DNA 结合过程中的协同运动有关. 这种相关性在 R249S 突变体中被显著削弱, 而在砷 (III) 结合后得以恢复. 综上, 动力学相关性分析显示砷 (III) 的结合具有跨区域的运动耦合相关性影响, 使砷 (III) 结合区域 (L1) 的残基与 H2 区域的运动耦合恢复至野生型 p53C 状态.

4 结 论

本文采用分子动力学模拟的方法描述了 p53C 蛋白, 其 R249S 突变蛋白和砷 (III) 结合的 R249S

突变蛋白结构的低频运动. 基于全原子弹性网络模型的正则模式分析, 砷 (III) 结合对 p53C 突变蛋白的 DNA 结合域的太赫兹频率运动有恢复作用, 主要体现在 L1 环区域的最低频率振动模式和 DNA 结合域的次低频振动模式的恢复. 同时, 所有正则模式振动的统计结果表明砷 (III) 的结合影响了 R249S 突变蛋白 DNA 结合域的原子波动, 使 L1 和 L2 环的原子波动恢复至野生型 p53C 的水平. 除了砷 (III) 对 DNA 结合域的低频运动有恢复作用外, 振动频移还反映出 p53C 太赫兹振动态分布的恢复. 基于残基动力学相关矩阵进一步解释了砷 (III) 结合导致的结构变化与太赫兹运动恢复之间的关联机理. 本研究从太赫兹生物物理的角度分析了小分子配体对蛋白活性恢复的动力学过程, 为理解蛋白的功能和集体低频振动的关系提供了一个新的证据, 有望启发 p53 蛋白相关的癌症发病机理和精准治疗研究.

参考文献

- [1] Vousden K H, Lane D P 2007 *Nat. Rev. Mol. Cell. Bio.* **8** 275
- [2] Zehir A, Benayed R, Shah R H, et al. 2017 *Nat. Med.* **23** 703
- [3] Perdrix A, Najem A, Saussez S, et al. 2017 *Cancers* **9** 172
- [4] Ding L, Zhang X Y 2020 *J. Yangzhou Univ. (Agric. Life Sci. Ed.)* **41** 57 (in Chinese) [丁笠, 张新跃 2020 扬州大学学报 (农业与生命科学版) **41** 57]
- [5] Joerger A C, Fersht A R 2008 *Annu. Rev. Biochem.* **77** 557
- [6] Canadillas J M P, Tidow H, Freund S M V, et al. 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103** 2109
- [7] Viadiu H, Fronza G, Inga A 2014 *Subcell. Biochem.* **85** 119
- [8] Duan J, Nilsson L 2006 *Biochemistry* **45** 7483
- [9] Kitayner M, Rozenberg H, Kessler N, et al. 2006 *Mol. Cell* **22** 741
- [10] Cho Y J, Gorina S, Jeffrey P D, et al. 1994 *Science* **265** 346
- [11] Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. 2007 *Hum. Mutat.* **28** 622
- [12] Chen S, Wu J L, Liang Y, et al. 2021 *Cancer Cell* **39** 225
- [13] Karplus M, McCammon J A 2002 *Nat. Struct. Biol.* **9** 646
- [14] Kitao A, Go N 1999 *Curr. Opin. Struct. Biol.* **9** 164
- [15] Acbas G, Niessen K A, Snell E H, et al. 2014 *Nat. Commun.* **5** 3076
- [16] Niessen K A, Xu M, George D K, et al. 2019 *Nat. Commun.* **10** 1026
- [17] Turton D A, Senn H M, Harwood T, et al. 2014 *Nat. Commun.* **5** 3999
- [18] Bahar I, Lezon T R, Bakan A, et al. 2010 *Chem. Rev.* **110** 1463
- [19] Bahar I, Lezon T R, Yang L-W, et al. 2010 *Annu. Rev. Biophys.* **39** 23
- [20] Balog E, Perahia D, Smith J C, et al. 2011 *J. Phys. Chem. B* **115** 6811
- [21] Berman H M, Westbrook J, Feng Z, et al. 2000 *Nucleic Acids Res.* **28** 235
- [22] Eswar N, Webb B, Marti-Renom M A, et al. 2007 *Curr. Protoc. Protein. Sci.* **50** 2.9.1
- [23] Guex N, Peitsch M C 1997 *Electrophoresis* **18** 2714
- [24] Yao X Q, Skjærven L, Grant B J 2016 *J. Phys. Chem. B* **120** 8276
- [25] Grant B J, Rodrigues A P C, ElSawy K M, et al. 2006 *Bioinformatics* **22** 2695
- [26] Brooks B R, Janežič D, Karplus M 1995 *J. Comput. Chem.* **16** 1522
- [27] Kaynak B T, Doruker P 2019 *J. Chem. Inf. Model.* **59** 2352
- [28] Ichiye T, Karplus M 1991 *Proteins* **11** 205
- [29] Tiwari S P, Fuglebakk E, Hollup S M, et al. 2014 *BMC Bioinformatics* **15** 427
- [30] Alakent B, Baskan S, Doruker P 2011 *J. Comput. Chem.* **32** 483

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Terahertz physical mechanism of arsenic (III) restoring p53 mutant protein activity^{*}Tang Chao¹⁾²⁾³⁾ Zhang Guang-Xu¹⁾²⁾³⁾ Hu Jun¹⁾²⁾ Lü Jun-Hong^{1)2)†}1) (*Key Laboratory of Interfacial Physics and Technology, Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China*)2) (*Fundamental Interdisciplinary Research Center, Shanghai Advanced Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China*)3) (*University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*)

(Received 7 April 2021; revised manuscript received 16 April 2021)

Abstract

Recovering the protein activity of p53 mutants through small molecule ligand binding (eg. arsenic) is an important strategy for tumor suppressor therapy. However, the mechanistic basis on the changes of collective dynamics and their roles of p53 protein in functional recovery process has not been fully elucidated. Herein, the normal mode calculations based on all-atom elastic network model are employed to characterize the terahertz low frequency motions of core DNA-binding domain (p53C) which is essential for p53 protein activities in transcriptional transactivation. We find that the lowest-frequency collective vibration mode of the p53C mutant is effectively restored by the binding of arsenic (III) ligand. In R249S mutant, the L1 loop is stabilized through restricting the swing-out movement. The results obtained from atomic backbone fluctuations suggest that the arsenic binding can significantly improve the L1 loop and L2 loop fluctuations. The statistical analysis of low frequency vibration mode reflects that the arsenic-bound R249S mutant has an apparent recovery of frequency shift in the terahertz range. The residue-residue motion correlation also suggests that structural components binding to arsenic are dynamically coupled. In the H2 helix with arsenic-binding residues, the motions of C124, C135, M133 and C141, are correlated with the arsenic recovery. These results provide the terahertz biophysical mechanism for the recovery effect of arsenic (III) on the p53 protein activity and new evidence for the coupling of the low-frequency vibration characteristics of protein structures with its function, thus giving a new physical insight into the p53 related cancer therapies.

Keywords: p53 protein, function recovery, terahertz vibration, arsenic (III)**PACS:** 82.30.-b, 63.20.D-, 87.15.kj, 87.15.kp**DOI:** 10.7498/aps.70.20210647

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. U1732130) and the Key Research Program of Frontier Sciences of the Chinese Academy of Sciences (Grant No. QYZDJSSW-SLH019).

[†] Corresponding author. E-mail: lvjh@sari.ac.cn