

p53蛋白的序列、结构和功能分析

生信2班C队

主讲：黄律

组员：邓绪芳 张荣 高晓 陈兆国 黄律 张国恩
谭菲菲 黄雷 刘长龙 张瑞杰 赵兴旺

- 
- 一、概述（结构和功能）
 - 二、一级结构性状分析
 - 三、二级结构特性分析
 - 四、三级、四级结构性状分析
 - 五、结构突变



将要使用的生物信息工具

- 一级结构

PEPSTATS, PEPINFO, MEGA, Clustalx

- 二级结构

CDD, MEME, webLOGO, SMART,
PREDATOR, SPDBV

- 三级结构

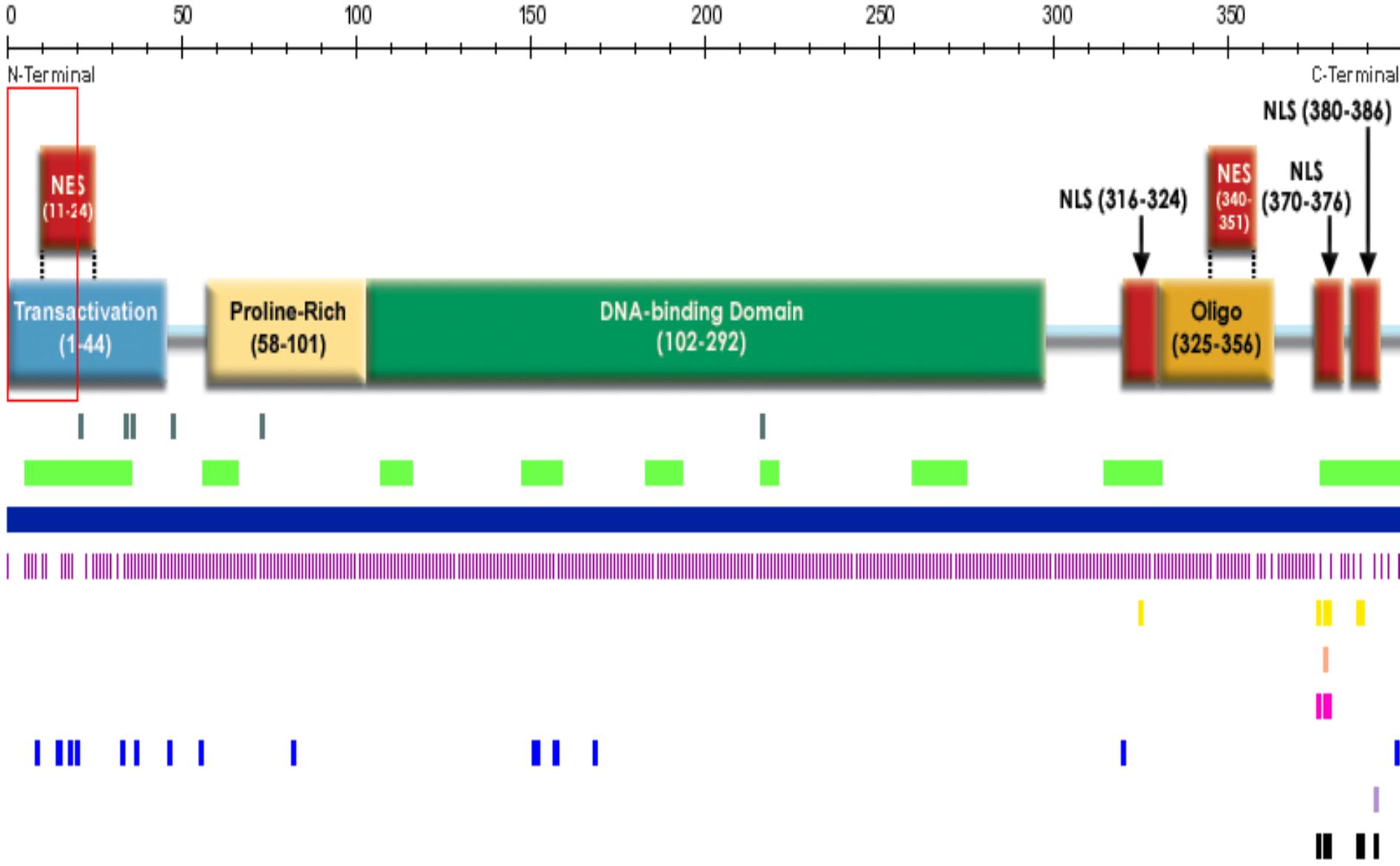
SPDBV



一、 p53蛋白概述

1、 结构

p53定位于人类17p13.1染色体上，全长约16-20 kb, 由11个外显子和10个内含子组成，其编码产生是393个氨基酸组成，是与核DNA结合的磷蛋白。p53基因的一级结构已基本清楚，含有三个结构区：（1）**N 端酸性区（1~75 位氨基酸）**；（2）**中间疏水区（75~150 位氨基酸 / 鼠，80~150 位氨基酸 / 人）**；（3）**C 端碱性区分布于276~390 位（鼠）或319~393 位（人）氨基酸之间**。其中部区能直接与DNA结合，绝大多数肿瘤中检查到的p53点突变即发生在该区域中。



Legend: ?

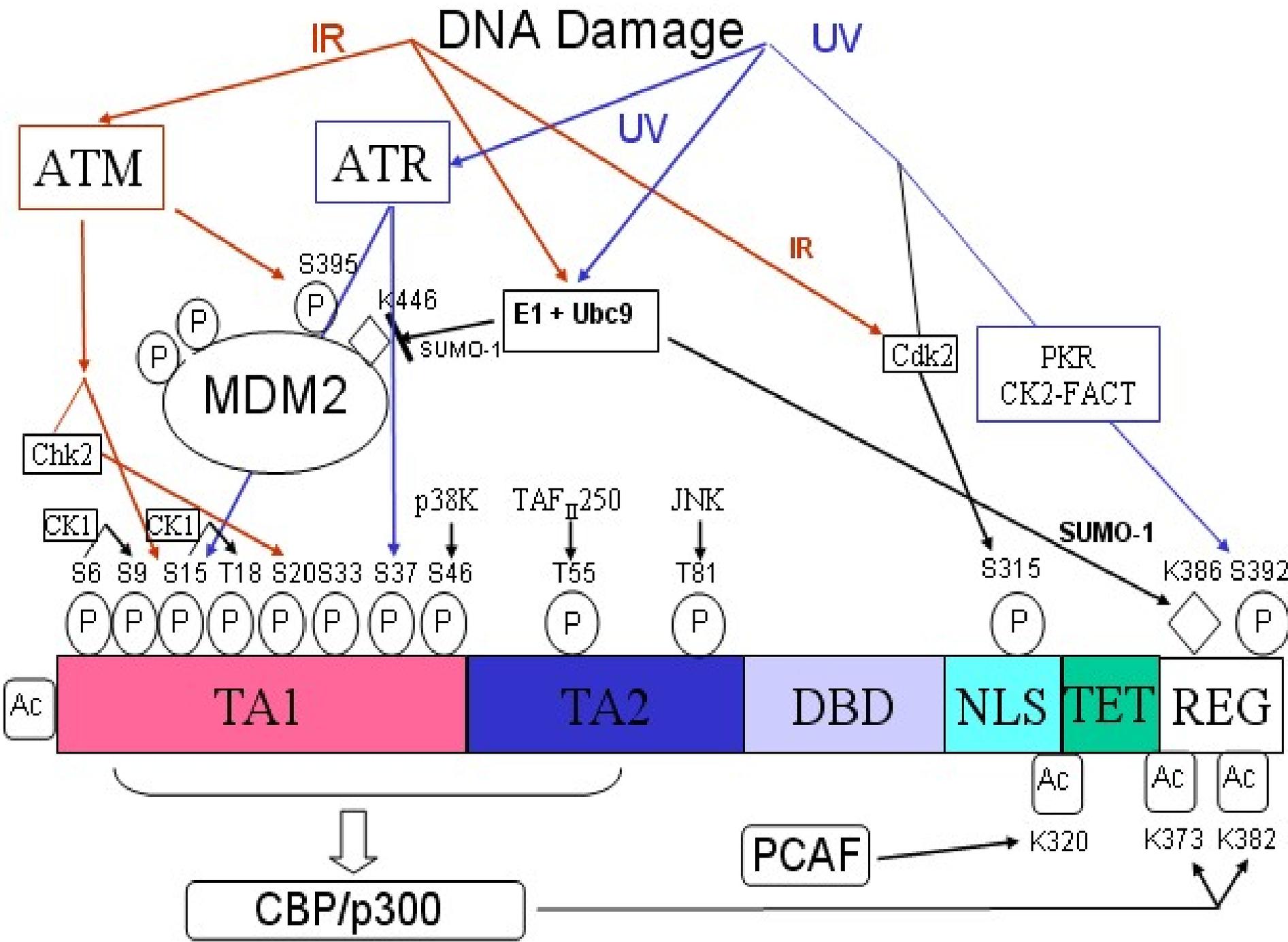
SNPs	Mutations	Antibody Binding Sites	Interactions	Acetylation	Methylation	NEDDylation
Phosphorylation	SUMOylation	Ubiquitination				

2、功能

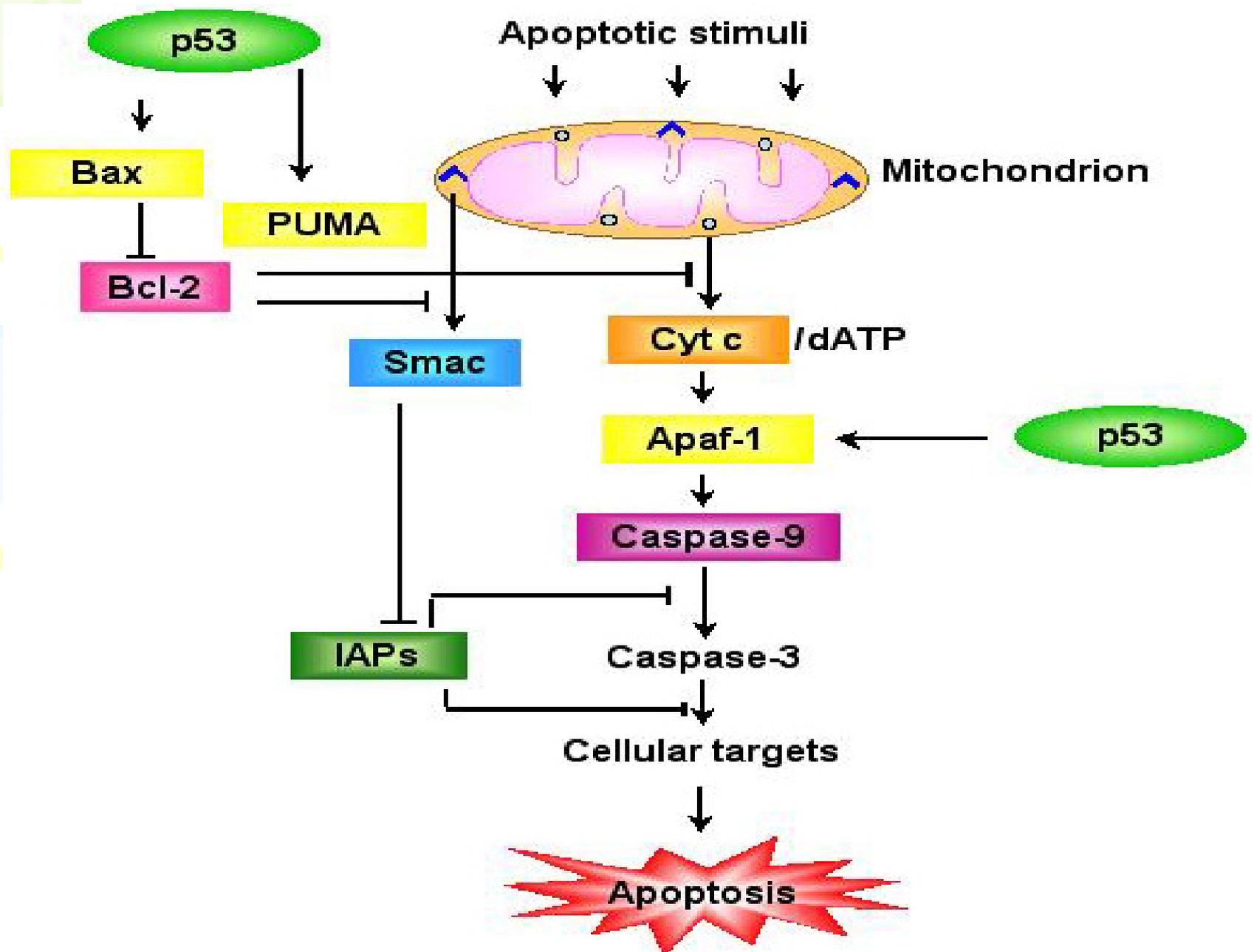
(1)、当我们的细胞受到外部环境的影响时，关键的细胞调节因子受到损害，细胞就会进入无限制的生长，产生肿瘤。这时候， p53就发挥作用，抑制肿瘤。

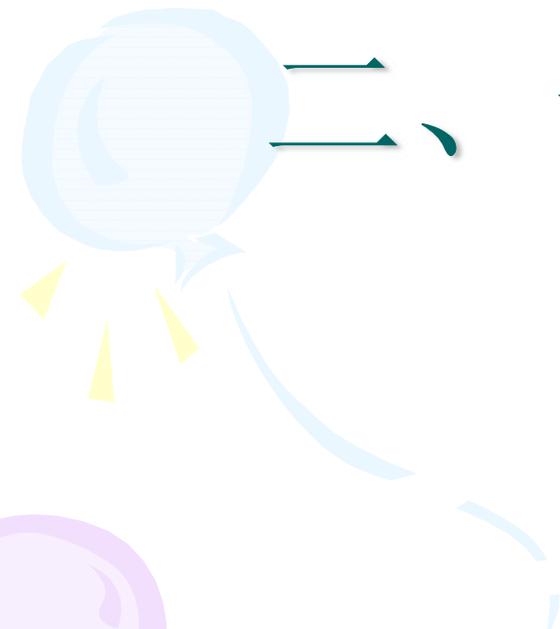
(2) 一般情况下p53的量很低，但当DNA受到损伤时， p53的量增加，启动保护性程序，致使细胞的程序性死亡，凋亡或者让细胞自杀，以此去除损伤。

(3) 此外还通过细胞外和细胞内途径促进细胞凋亡，调控细胞周期。



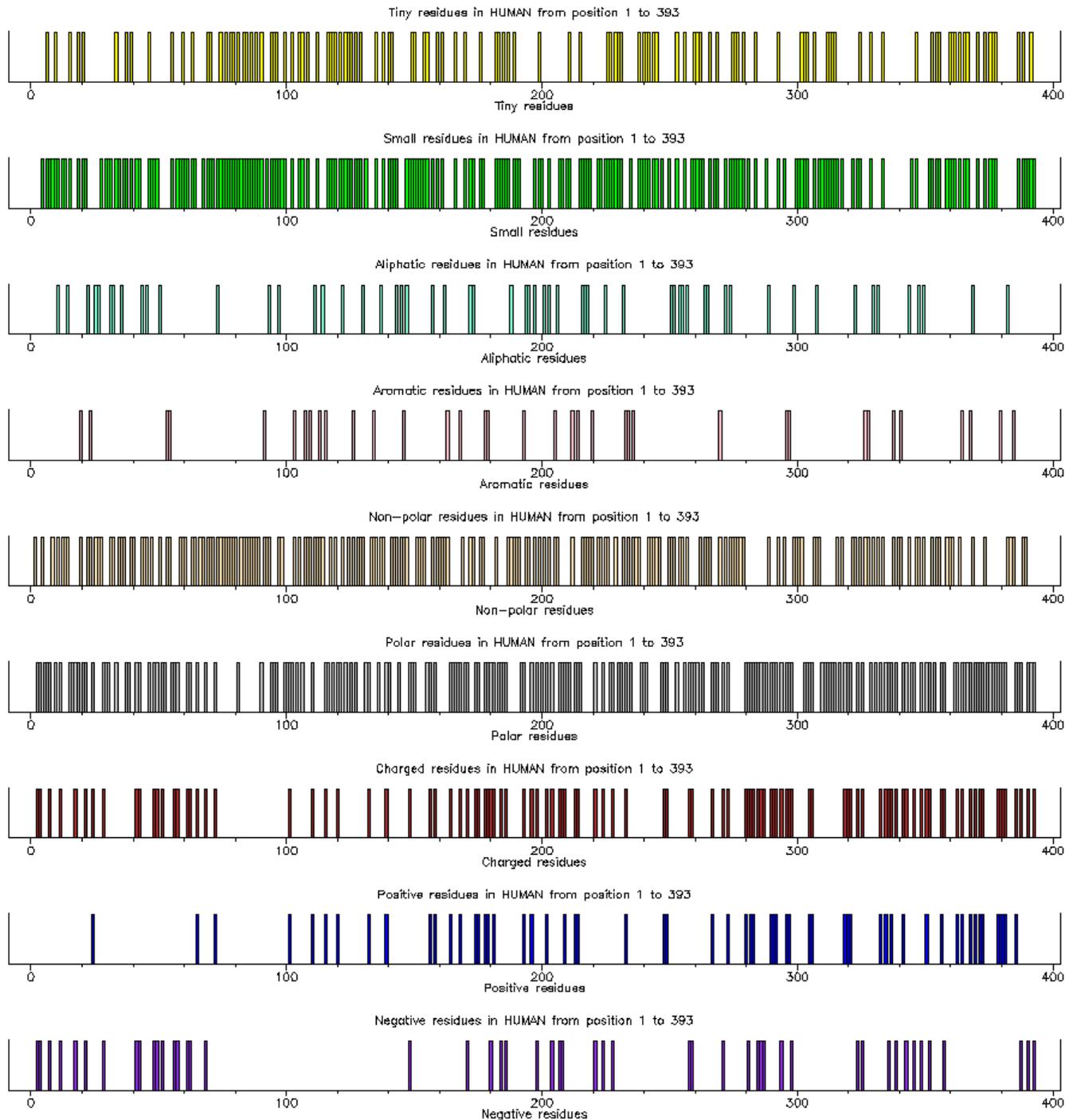
p53细胞凋亡机制

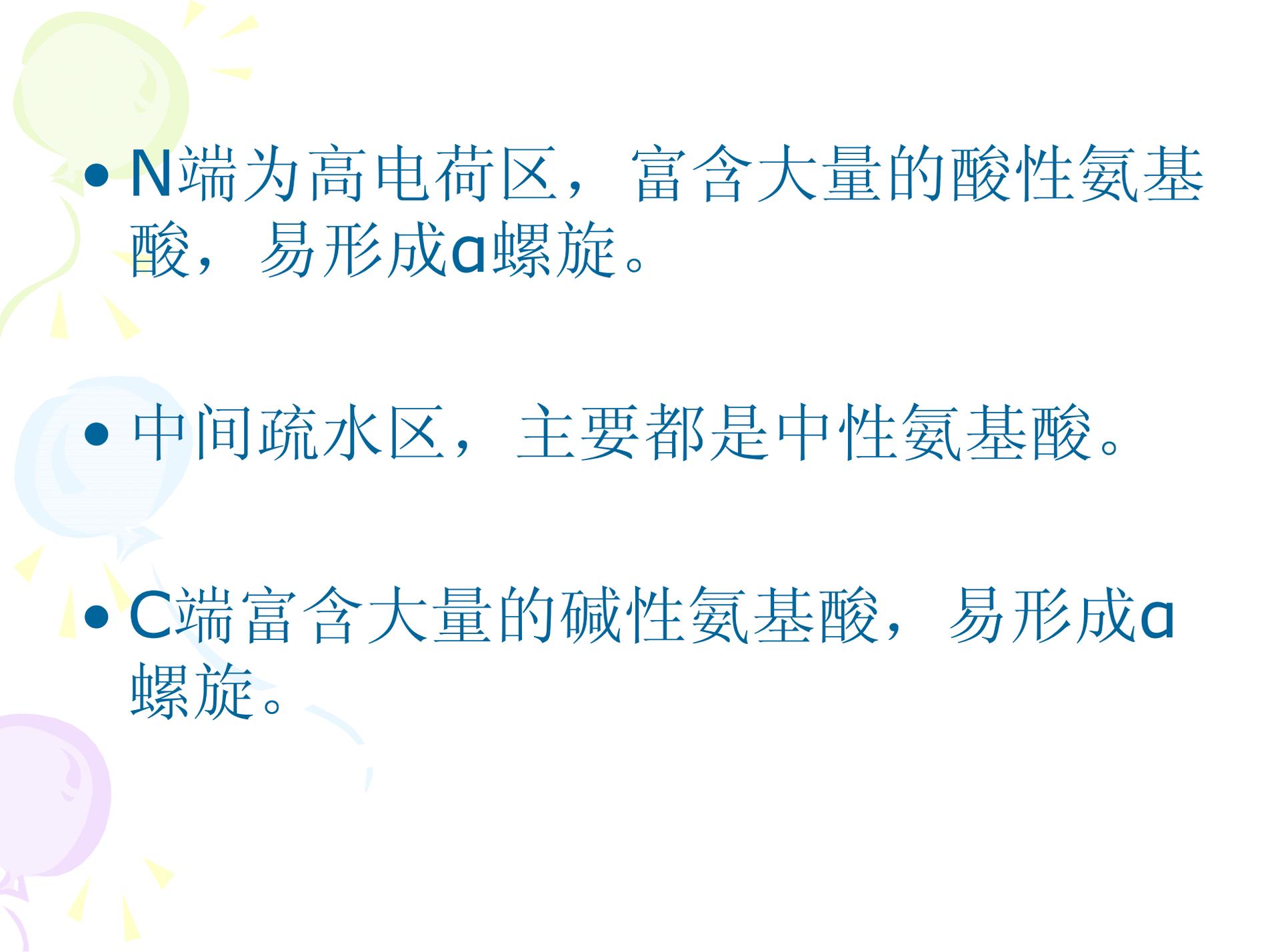




二、一级结构性状分析

1、用 PEPINFO 分析人 p53 蛋白的氨基酸种类特性

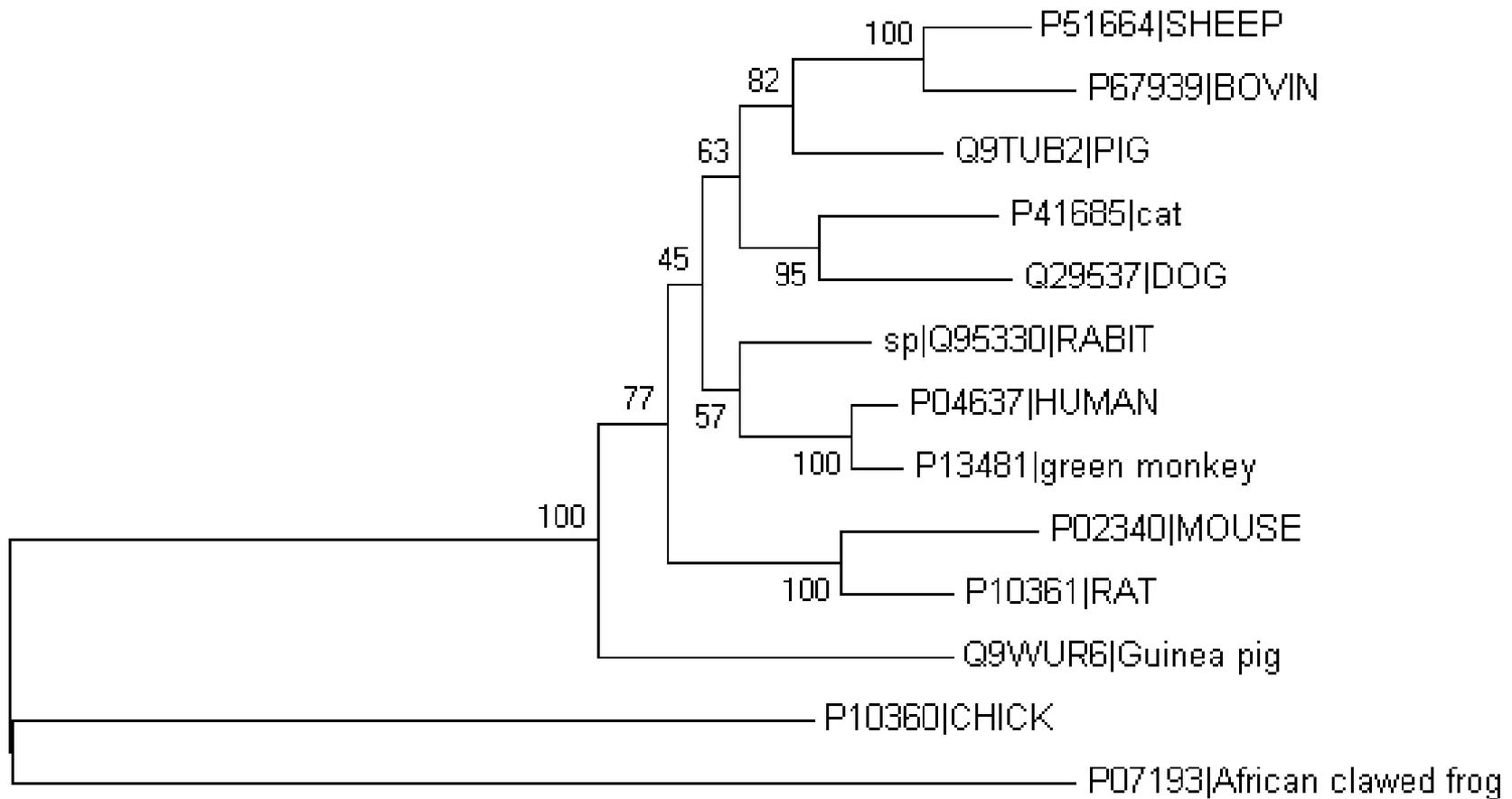


- 
- N端为高电荷区，富含大量的酸性氨基酸，易形成 α 螺旋。
 - 中间疏水区，主要都是中性氨基酸。
 - C端富含大量的碱性氨基酸，易形成 α 螺旋。

2、13种动物的p53蛋白分析

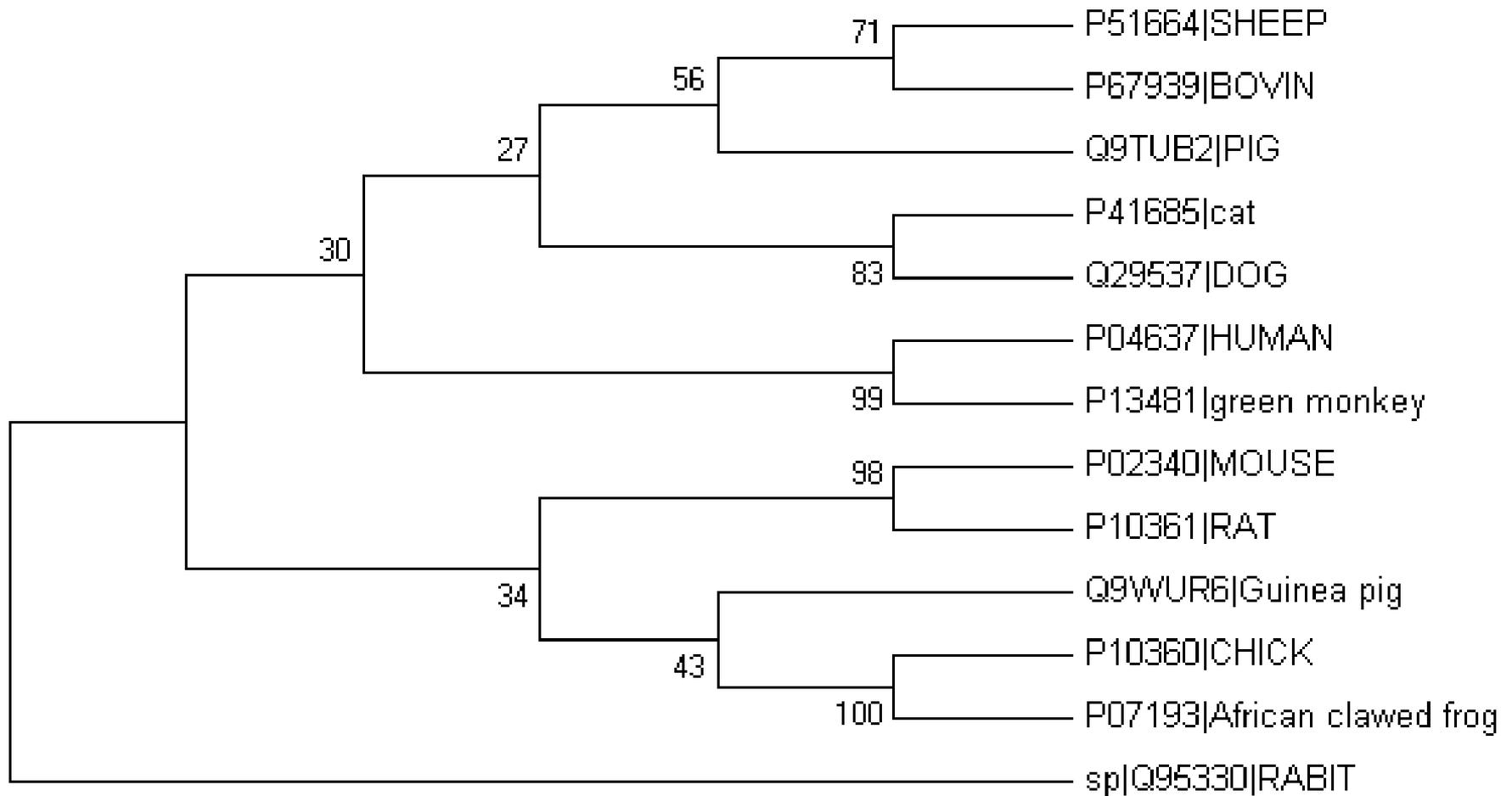
	动物种类	蛋白序列号	蛋白长度
P04637_HUMAN	人	P04637	393
P02340_MOUSE	小鼠	P02340	390
Q9TUB2_pig	猪	Q9TUB2	386
P10360_chick	鸡	P10360	367
P10361_RAT	大鼠	P10360	391
P13481_green monkey	绿猴	P13481	393
P41685_cat	猫	P41685	386
P51664_SHEEP	绵羊	P51664	382
P67939_BOVIN	牛	P67939	386
Q9WUR6_Guinea pig	豚鼠	Q9WUR6	391
Q29537_DOG	狗	Q29537	381
Q95330_RABIT	兔	Q95330	391
P53_African clawed frog	非洲爪蛙，两栖纲	P07193	363

(1)、用邻接法13种动物p53蛋白的系统树

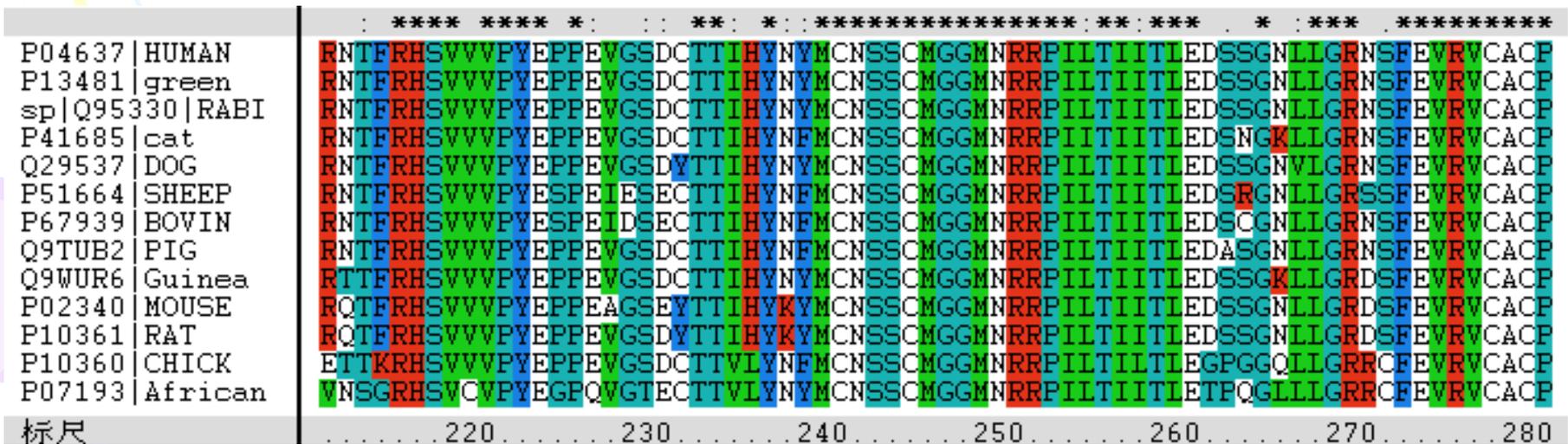
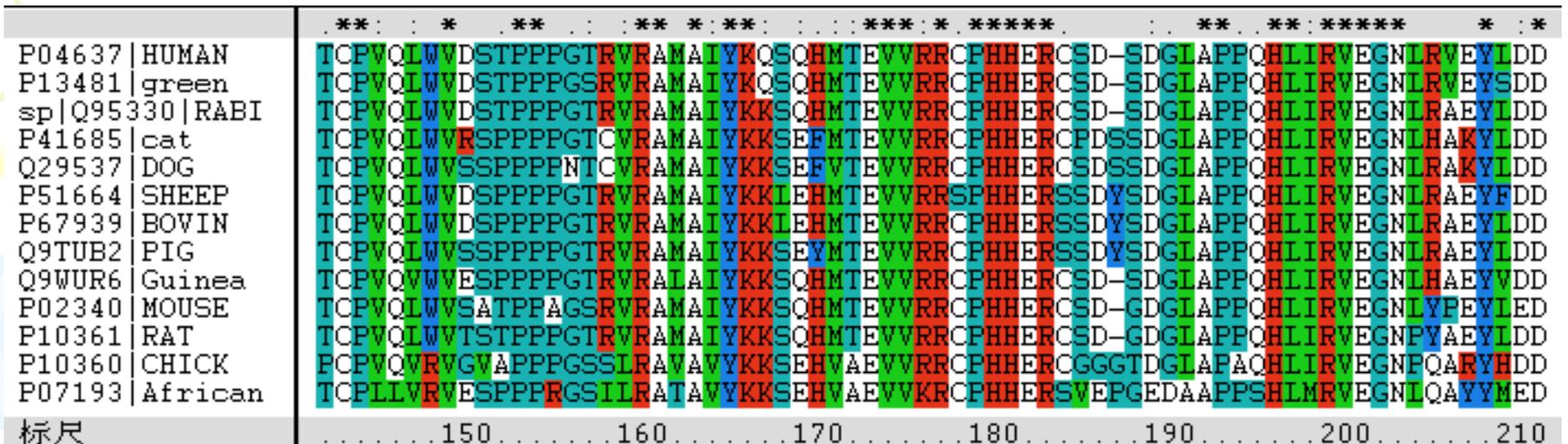


0.05

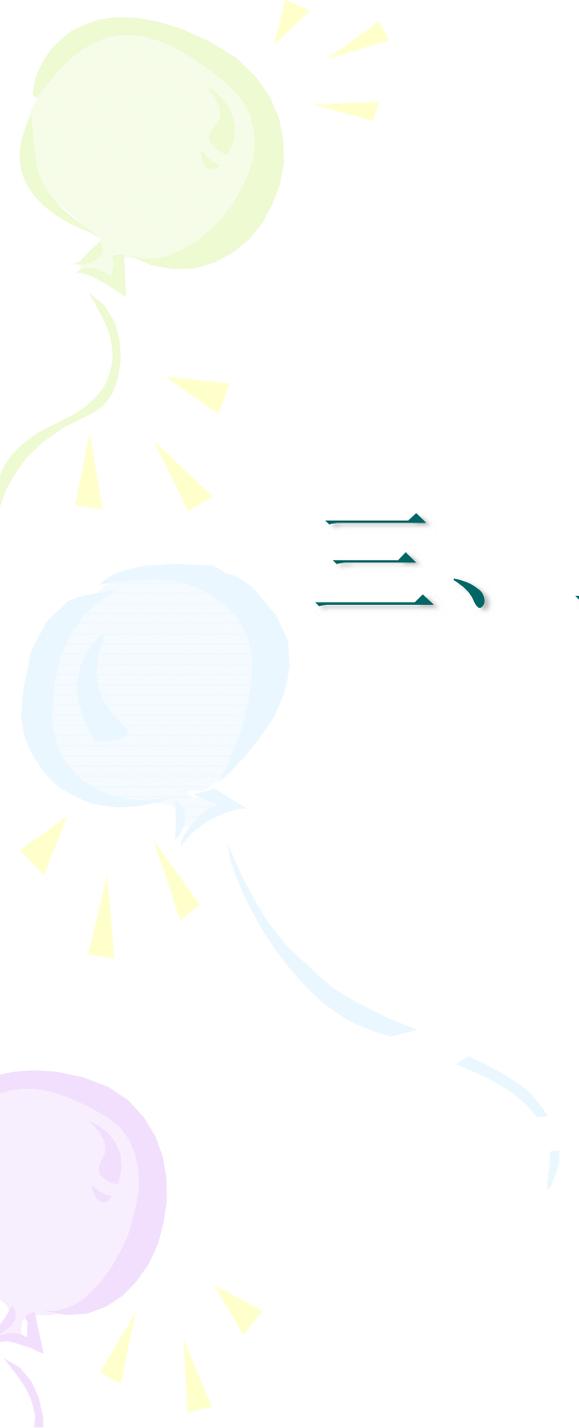
(2)、用最大简约法13种动物p53蛋白的系统树



(3)、用Clustalx对13种p53蛋白进行多序列比较

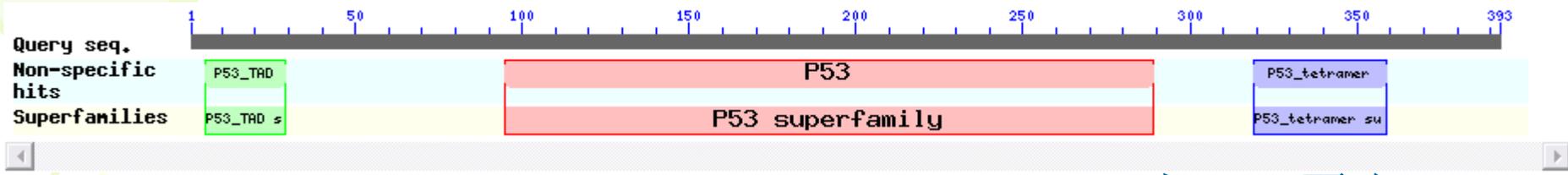


- 通过**13种p53**蛋白的进化树可以看出**13个物种**来源的**p53**蛋白起源于同一个祖先分子，且同属于一个有相似功能作用的蛋白家族。
- 可以看出小鼠跟人类的**p53**蛋白在进化关系上相距确甚远，这可能由于在进化过程中它们功能发生的重要变化。这就提示我们啮齿动物可能并不具备有与人类相同的、由进化发展出的**p53**调控网络，在研究人**p53**蛋白的研究中不适宜用小鼠作为模式生物。
- **p53**的中间疏水区（**80-280**）存在着大量的保守序列，可能与它的功能有关。

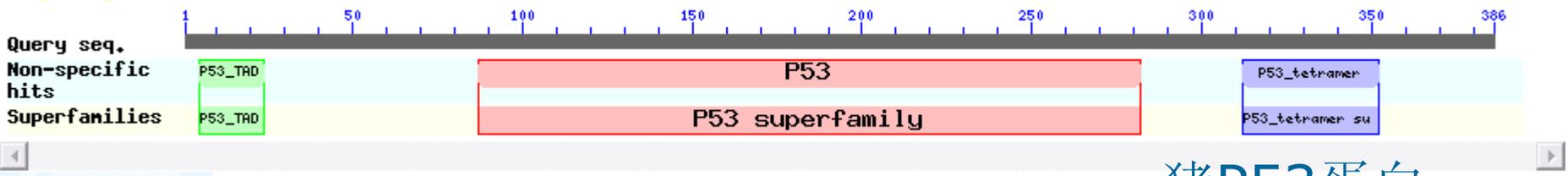
The left side of the slide features three decorative balloons: a green one at the top, a blue one in the middle, and a purple one at the bottom. Each balloon is accompanied by several small yellow triangular shapes, resembling streamers or confetti, extending from its base.

三、二级结构特性分析

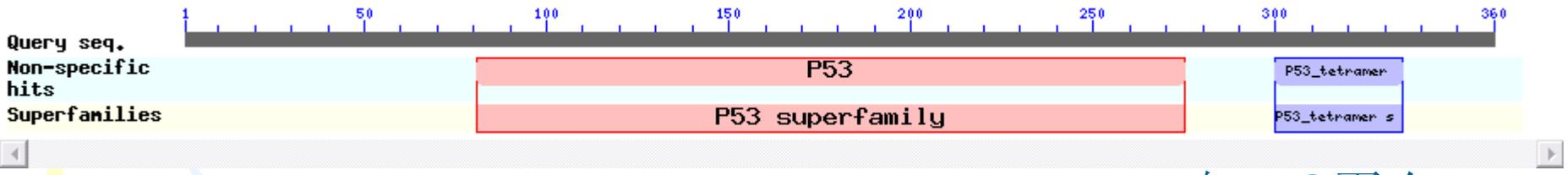
1、用CDD 预测p53蛋白的保守结构域



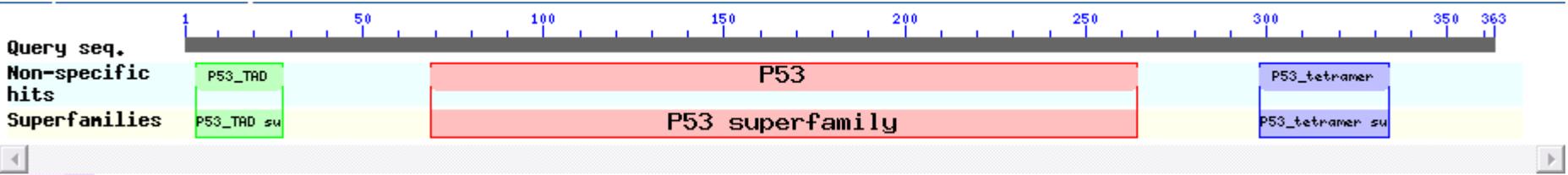
人P53蛋白



猪P53蛋白

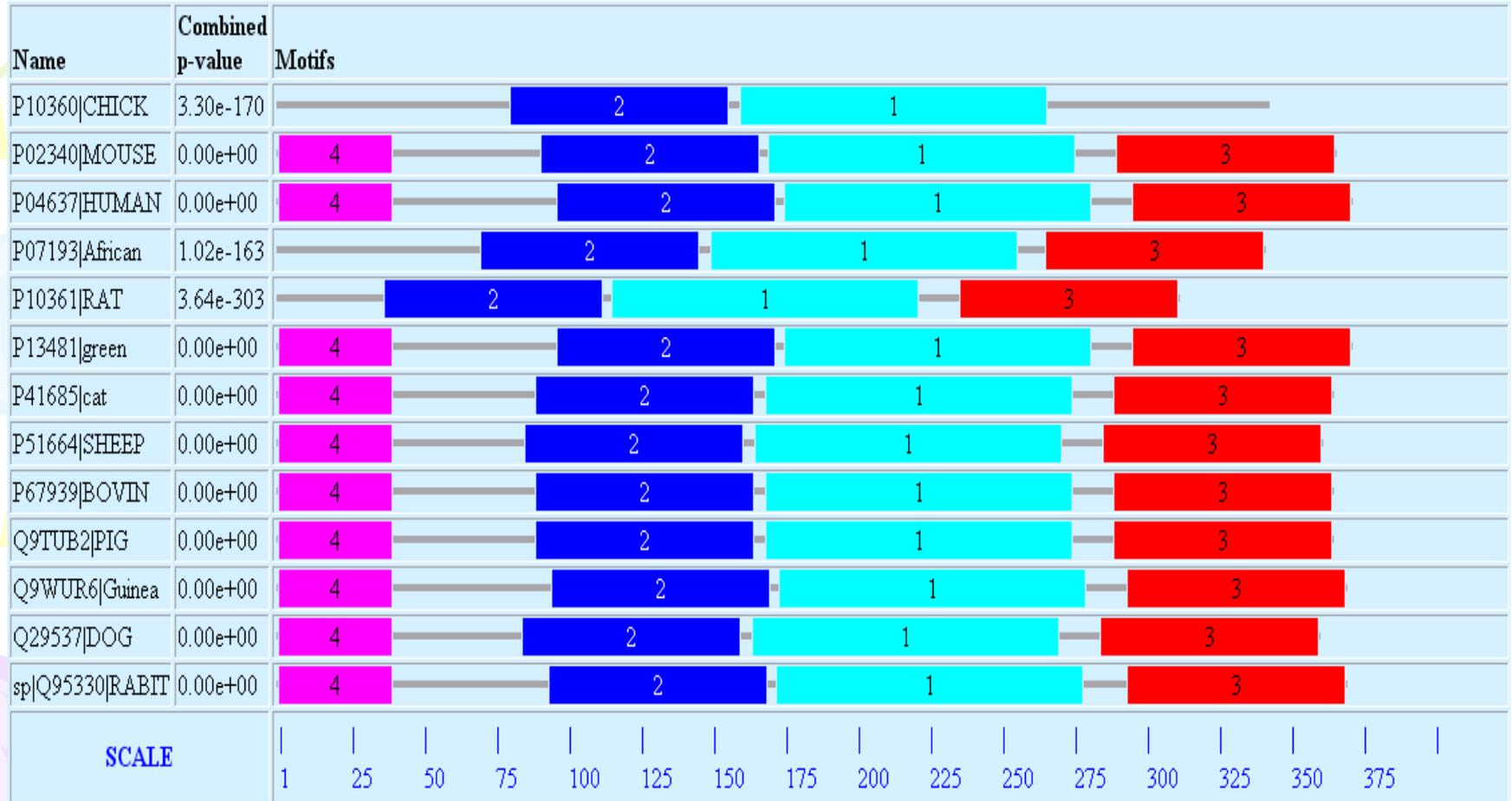


鸡P53蛋白

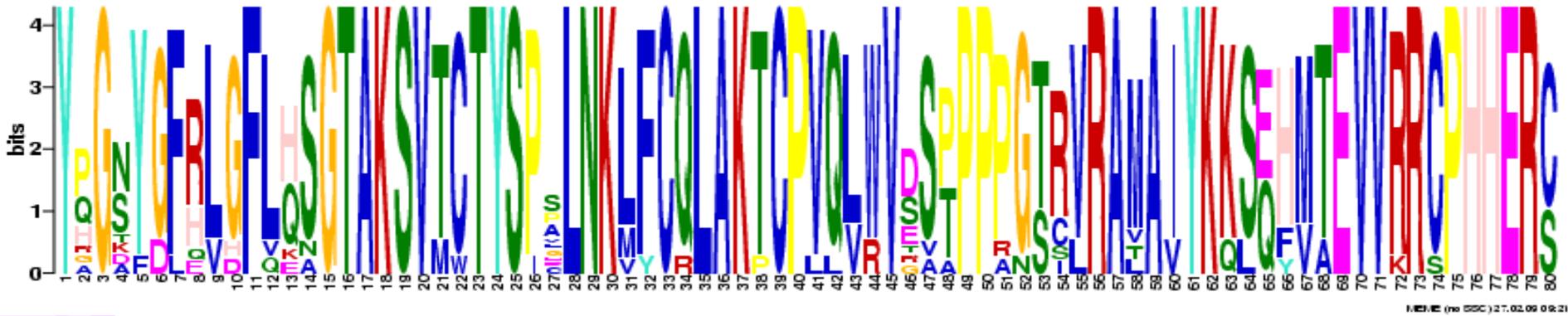
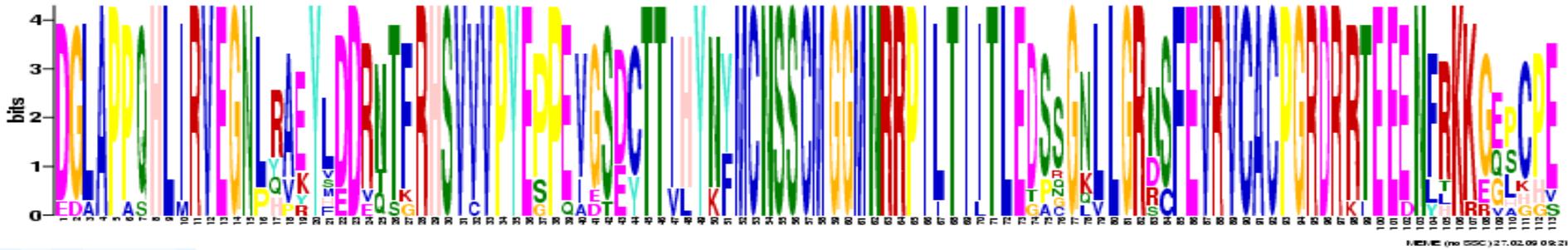


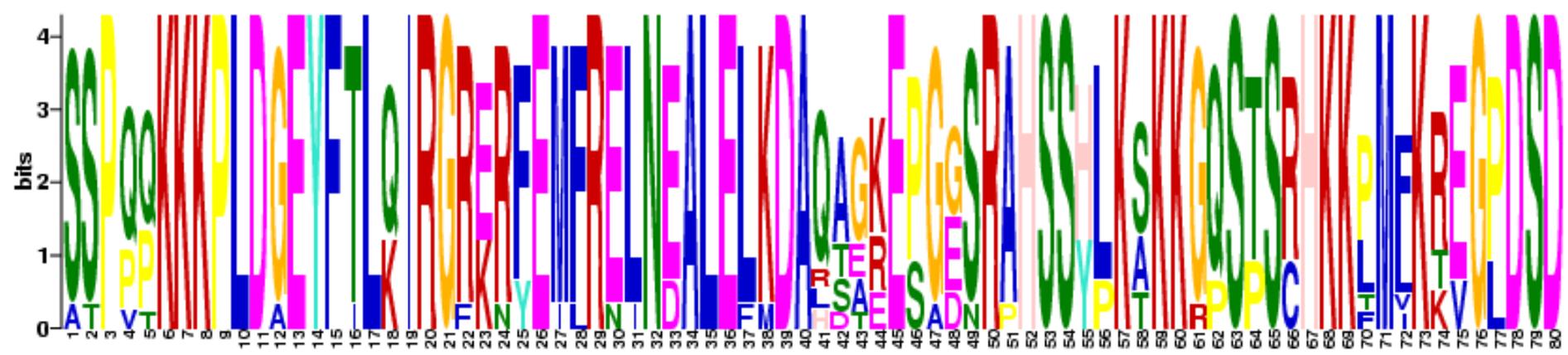
非洲爪蛙P53蛋白

2、用MEME预测p53蛋白的保守结构域



3、4个motif的sequence LOGO



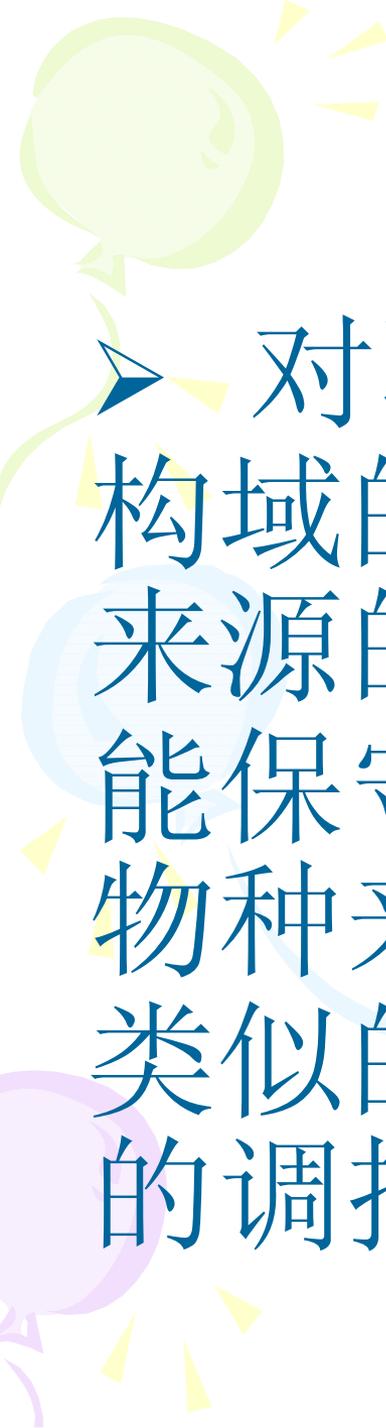


MEME (v0.5.0) 27.02.09 09:21



MEME (v0.5.0) 27.02.09 09:21





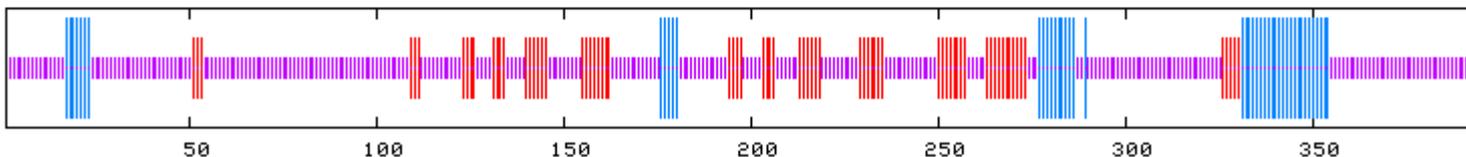
➤ 对不同物种**p53**蛋白保守结构域的分析，表明了不同物种来源的 **p53**蛋白的结构和功能保守性，提示我们这些不同物种来源的**p53**蛋白均是通过类似的信号通路执行细胞周期的调控作用。

5、用PREDATOR对p53蛋白进行二级结构预测

PREDATOR :

Alpha helix	(Hh)	:	47	is	11.96%
3 ₁₀ helix	(Gg)	:	0	is	0.00%
Pi helix	(Ii)	:	0	is	0.00%
Beta bridge	(Bb)	:	0	is	0.00%
Extended strand	(Ee)	:	73	is	18.58%
Beta turn	(Tt)	:	0	is	0.00%
Bend region	(Ss)	:	0	is	0.00%
Random coil	(Cc)	:	273	is	69.47%
Ambiguous states	(?)	:	0	is	0.00%
Other states		:	0	is	0.00%

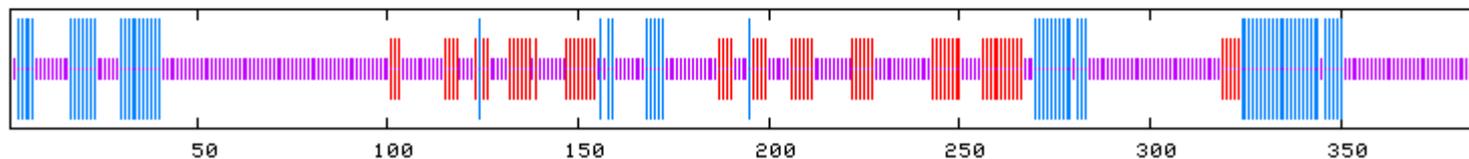
人P53蛋白



PREDATOR :

Alpha helix	(Hh)	:	72	is	18.65%
3 ₁₀ helix	(Gg)	:	0	is	0.00%
Pi helix	(Ii)	:	0	is	0.00%
Beta bridge	(Bb)	:	0	is	0.00%
Extended strand	(Ee)	:	69	is	17.88%
Beta turn	(Tt)	:	0	is	0.00%
Bend region	(Ss)	:	0	is	0.00%
Random coil	(Cc)	:	245	is	63.47%
Ambiguous states	(?)	:	0	is	0.00%
Other states		:	0	is	0.00%

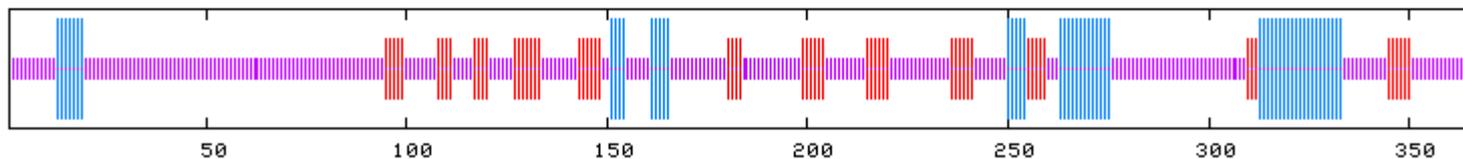
猪P53蛋白



PREDATOR :

Alpha helix	(Hh)	:	55	is	14.99%
3 ₁₀ helix	(Gg)	:	0	is	0.00%
Pi helix	(Ii)	:	0	is	0.00%
Beta bridge	(Bb)	:	0	is	0.00%
Extended strand	(Ee)	:	62	is	16.89%
Beta turn	(Tt)	:	0	is	0.00%
Bend region	(Ss)	:	0	is	0.00%
Random coil	(Cc)	:	250	is	68.12%
Ambiguous states (?)		:	0	is	0.00%
Other states		:	0	is	0.00%

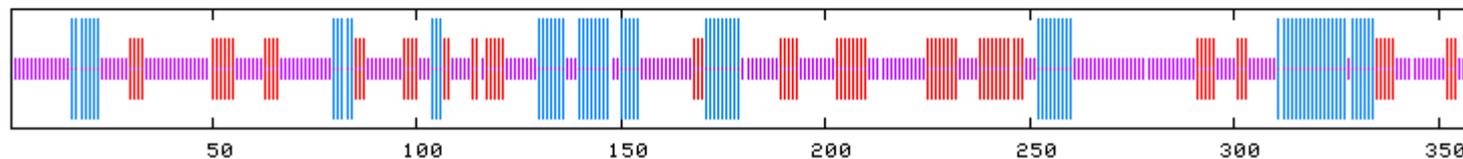
鸡P53蛋白



PREDATOR :

Alpha helix	(Hh)	:	76	is	21.11%
3 ₁₀ helix	(Gg)	:	0	is	0.00%
Pi helix	(Ii)	:	0	is	0.00%
Beta bridge	(Bb)	:	0	is	0.00%
Extended strand	(Ee)	:	81	is	22.50%
Beta turn	(Tt)	:	0	is	0.00%
Bend region	(Ss)	:	0	is	0.00%
Random coil	(Cc)	:	203	is	56.39%
Ambiguous states (?)		:	0	is	0.00%
Other states		:	0	is	0.00%

非洲爪蛙 P53蛋白

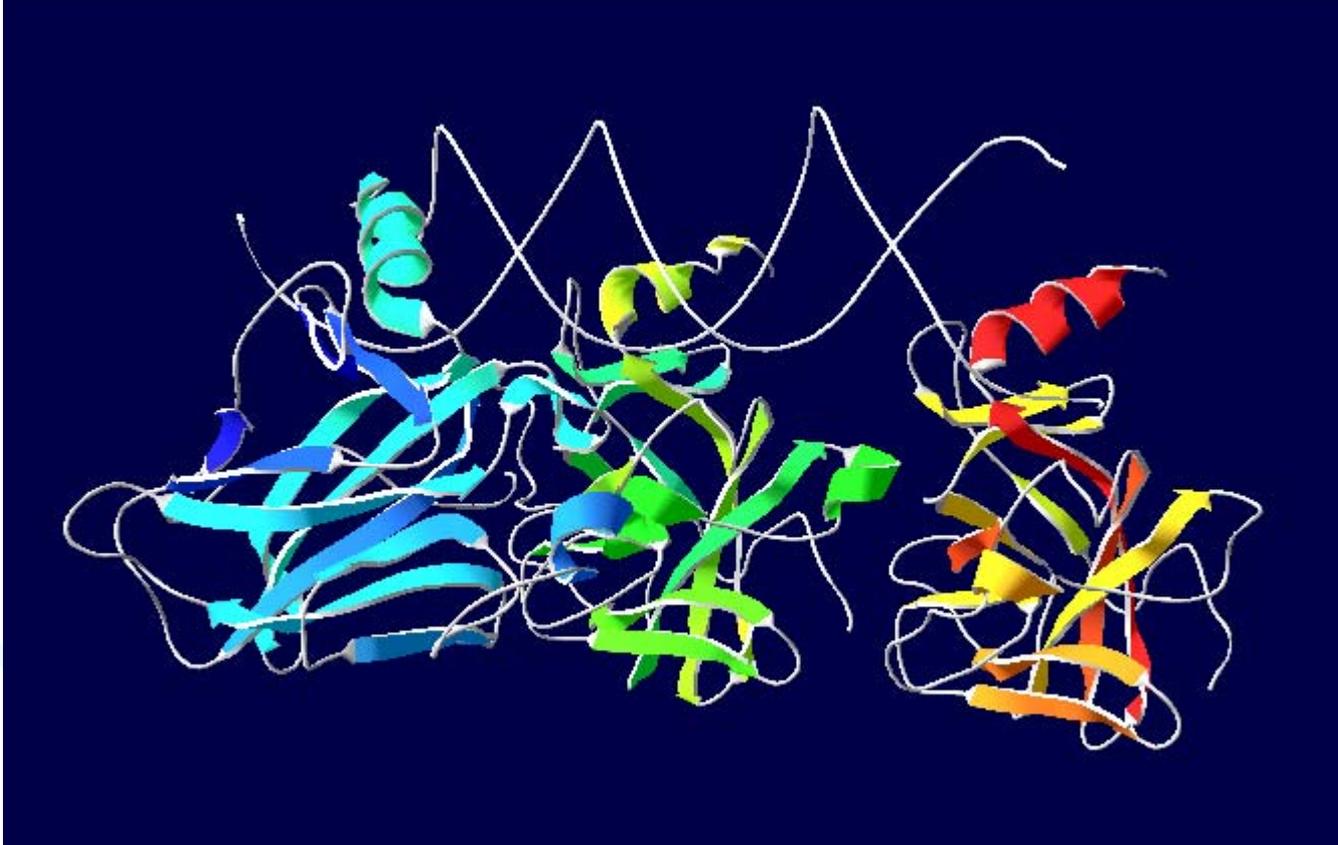


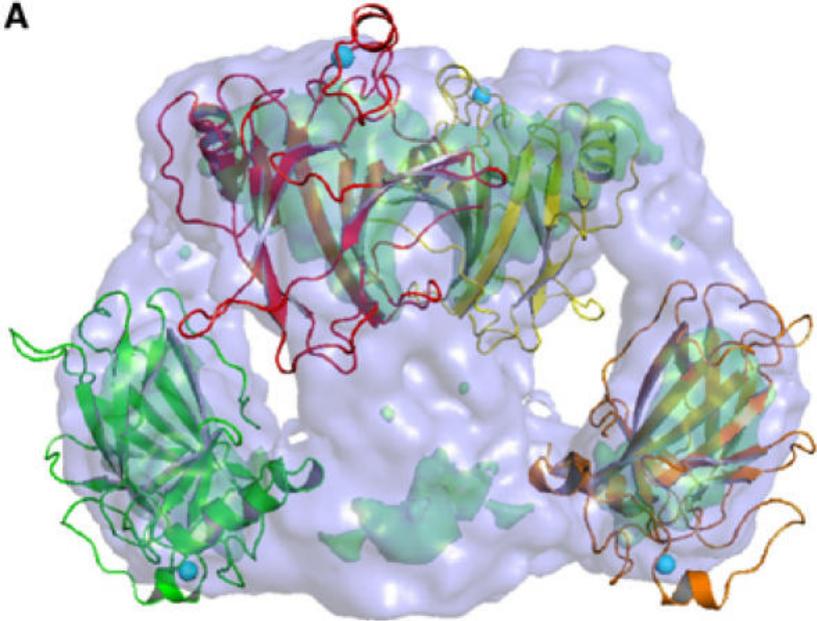
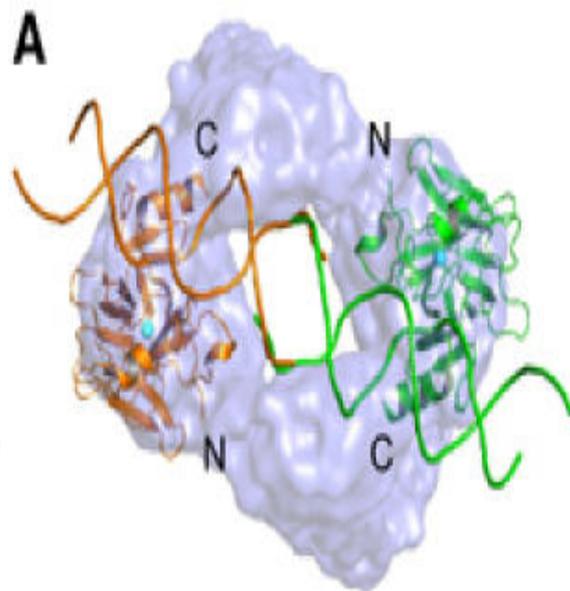
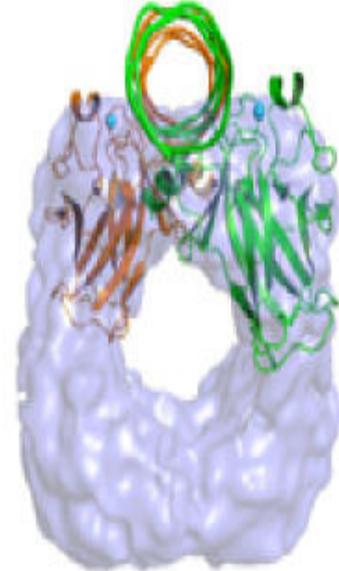
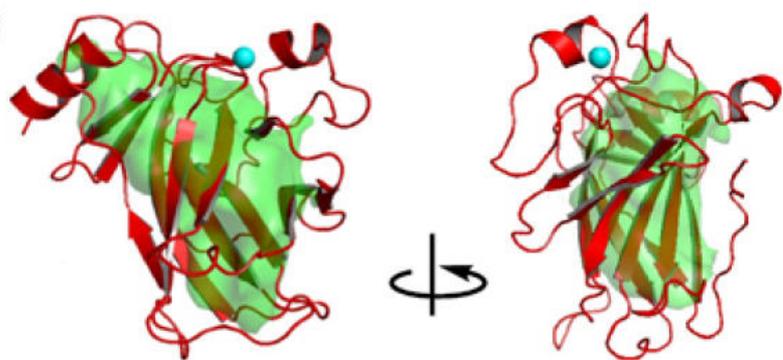
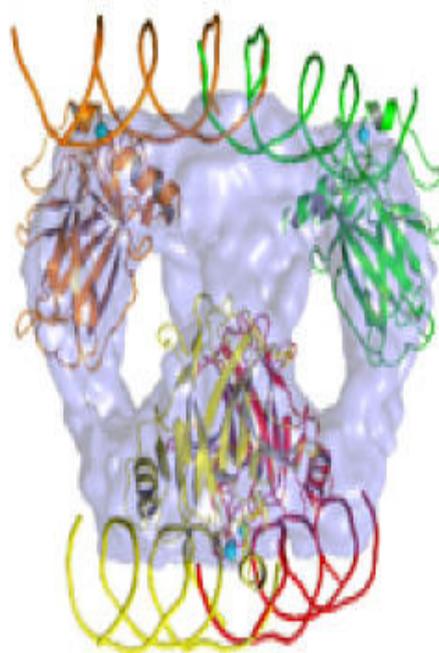
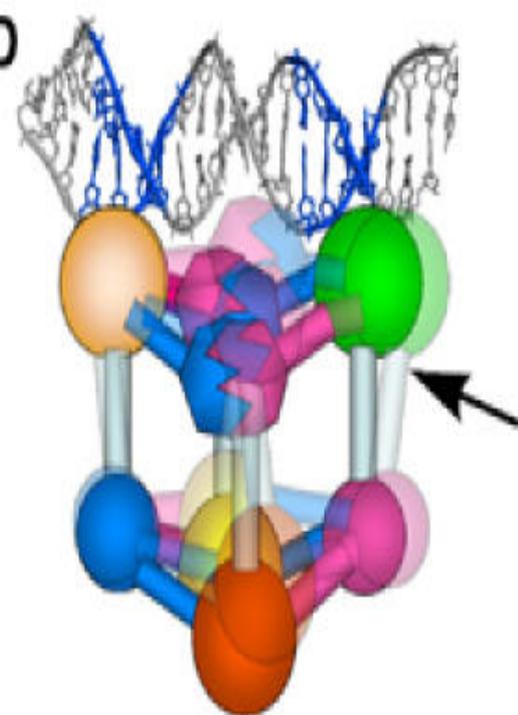
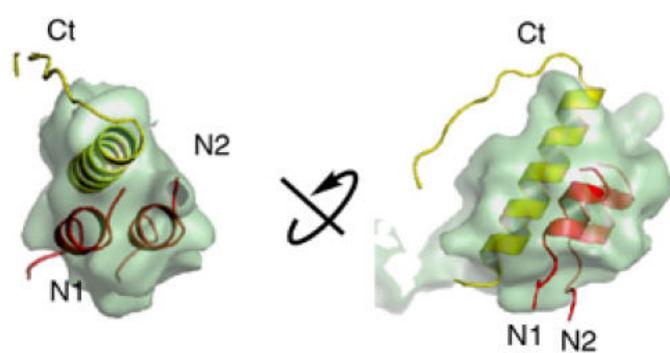
➤对二级结构的预测提示这些不同物种来源的p53蛋白，可以维持相对保守和稳定的功能拓扑折叠结构，与其一级结构水平上的较高同源性和结构域保守性相符。证明不同物种来源的p53蛋白具有类似的功能。



四、三级和四级结构性状分析

1、 a large DNA-binding domain



A**A****B****B****C****D****C**

The slide features a decorative border on the left side consisting of three balloons: a green one at the top, a light blue one in the middle, and a purple one at the bottom. Each balloon is attached to a string and has several small yellow triangular shapes radiating from it, resembling party streamers or confetti. The main content of the slide is the title '五、结构突变' centered in a dark green, serif font.

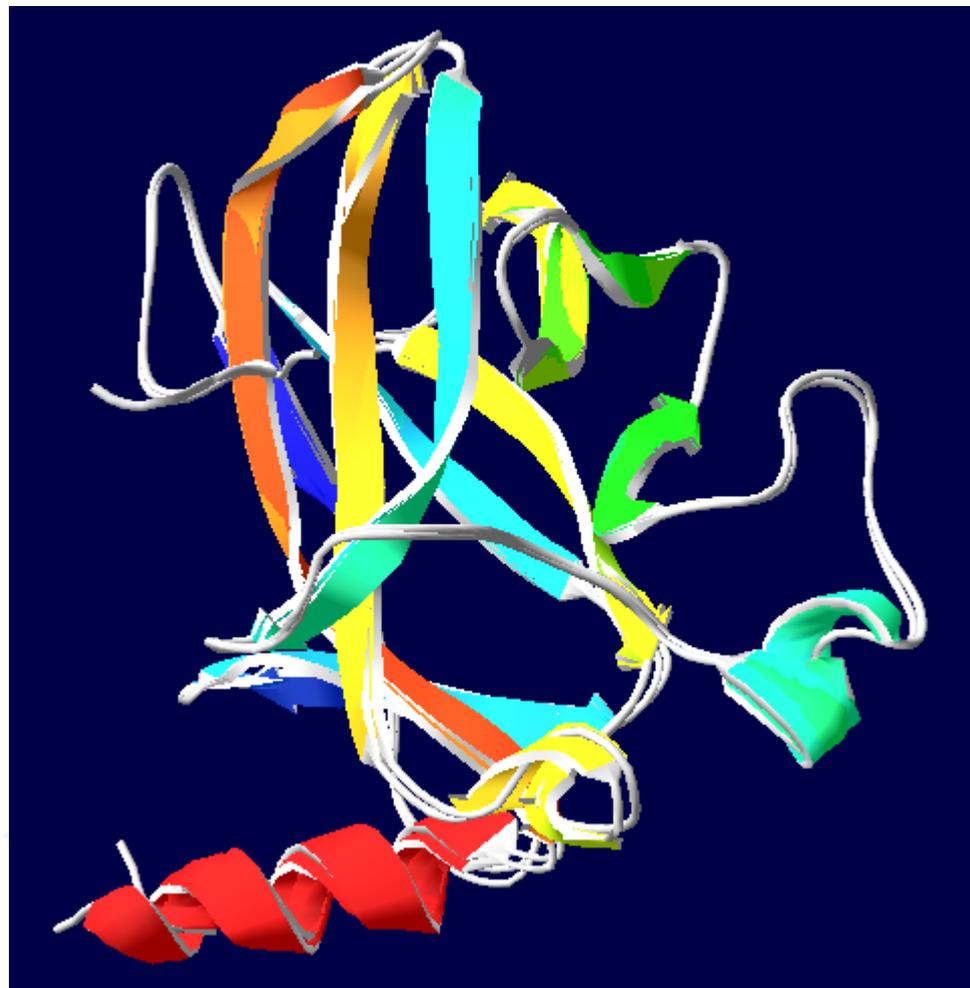
五、结构突变

P53蛋白的突变与肿瘤

➤ **p53** 作为最重要的抑癌基因之一，与癌症的发生发展联系紧密，大约**50%**的人类癌症中存在着**p53**突变。而大约**95%**致癌的**p53**蛋白突变发生在与**DNA**结合的核心区域，以**175、248、249、273、282**位点突变最高。

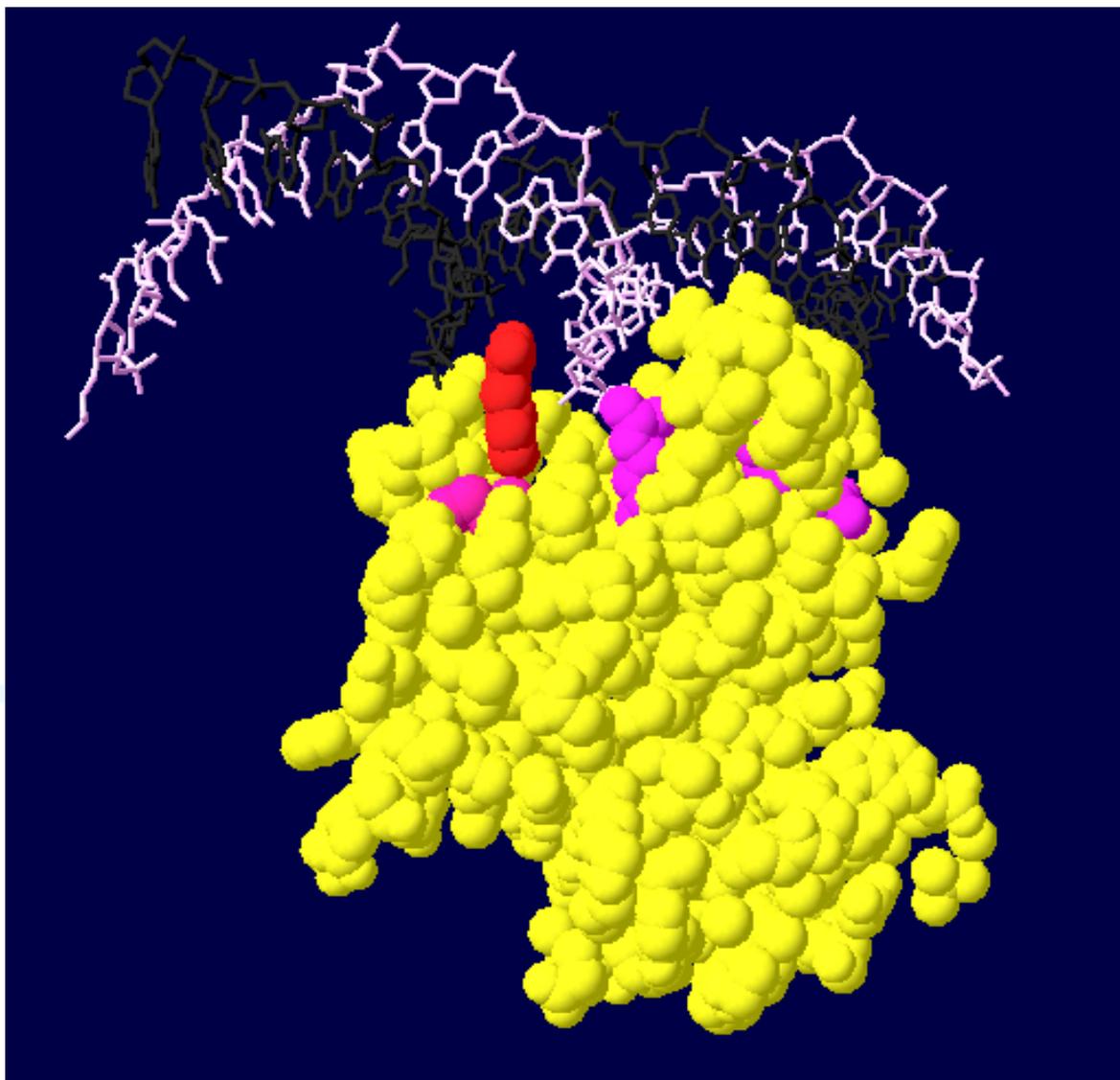
➤ 这种突变导致了与**DNA**接触的重要片断尚失；形成大的、水亲和的裂缝或疏水的中间空穴，尽管没有其他结构上的改变但是造成了热力学稳定性上的损失和**DNA**结合表面的扭曲。这为药物治疗相关的癌症疾病提供了一些药物靶点。

1、将1TUP与2BIM（MUTANT M133L-V203A-N239Y-N268D-R273H）重合比对

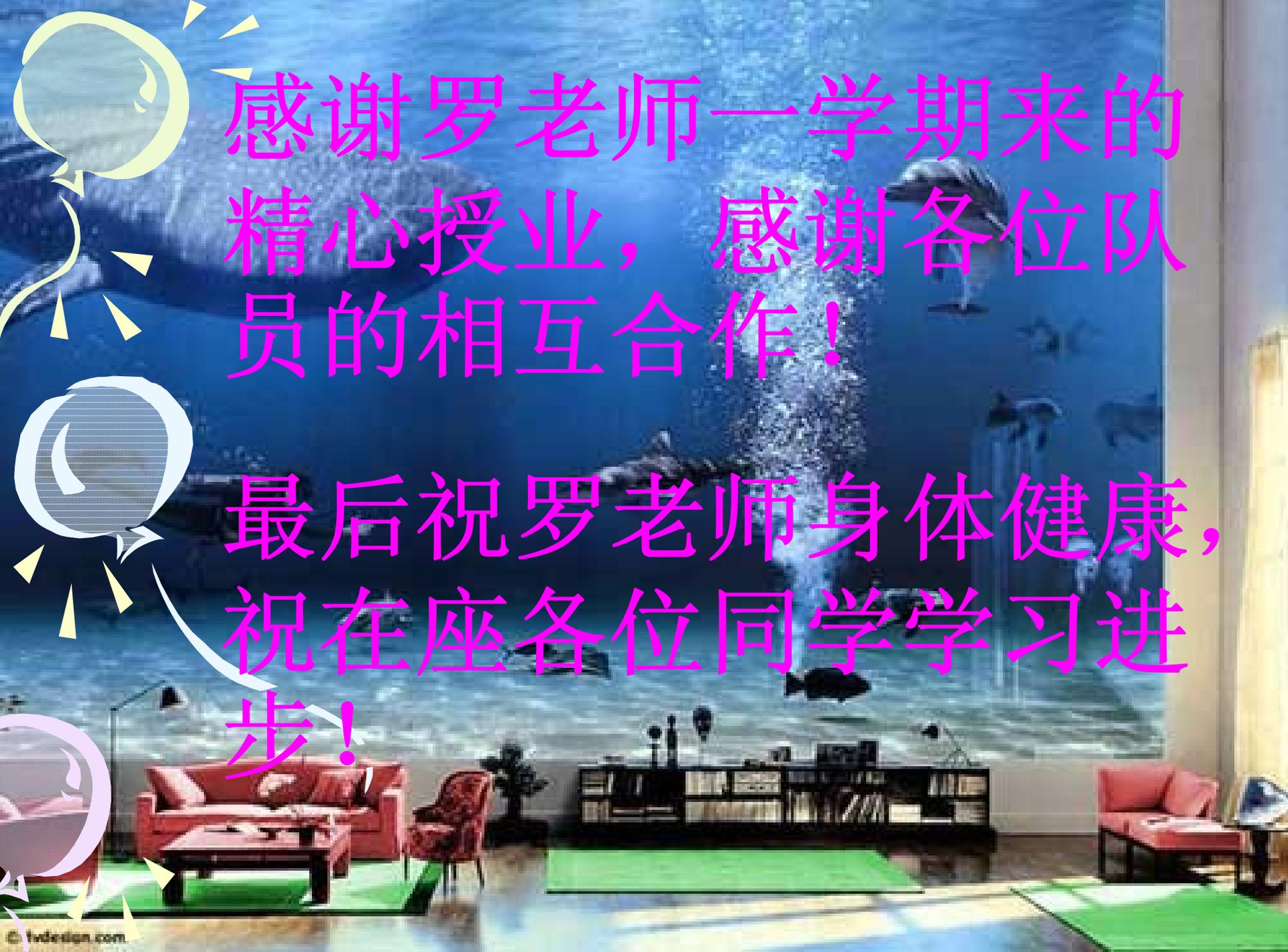


来自**A**链的两个突变体重叠很难看出结构上的改变

2、1TUP与DNA的相互作用



➤ 选取ITUP的B链与DNA相互作用的区域。红色标注精氨酸248。这个氨基酸进入DNA的小沟，两者之间形成强有力且稳定的相互作用。当变异发生时，这种相互作用便消失了，致使 p53 与 DNA 结合能力减弱，原有的功能丧失。标记为紫色的位置为其他主要的变异位点。



感谢罗老师一学期来的
精心授业，感谢各位队
员的相互合作！

最后祝罗老师身体健康，
祝在座各位同学学习进
步！