

A separação de fases da p53 precede a agregação e é afetada por mutações e ligantes oncogênicos.

http://146.164.63.47/alexandria_wp/artigos/

Publicado em 30 de julho de 2021.

A ocorrência de diversas doenças humanas está associada ao fenômeno de agregação de proteínas, sendo este mecanismo não integralmente entendido, porém intrinsecamente associado a uma etapa prévia de separação de fases. Mutações na proteína p53 são elementos-chave na ocorrência de câncer e, neste estudo, suas vias de formação de condensados precursores de agregados proteicos são descritas por meio de ensaios *in vitro* e experimentos com FRAP. A transição da p53 mutante em sua forma de gotículas de líquido para fases coloidais ou fases sólidas está relacionada à atividade oncogênica, sendo assim um possível alvo para novas terapias anticâncer.

Phase separation of p53 precedes aggregation and is affected by oncogenic mutations and ligands. Elaine C. Petronilho, Murilo M. Pedrote, Mayra A. Marques, Yulli M. Passos, Michelle F. Mota, Benjamin Jakobus, Gileno dos Santos de Sousa, Filipe Pereira da Costa, Adriani L. Felix, Giulia D. S. Ferretti, Fernando P. Almeida, Yraima Cordeiro, Tuane C. R. G. Vieira, Guilherme A. P. de Oliveira, Jerson L. Silva. Chem. Sci. 12, 7334 (2021).

Resenha:

A agregação de proteínas leva a diversas condições adversas de saúde em humanos, como, por exemplo, o câncer, sendo este principalmente modulado pela agregação de variantes mutantes da proteína supressora de tumores p53. Assim, diversas estratégias terapêuticas buscam prevenir esta agregação, que é precedida por um fenômeno conhecido como separação de fases. Este acarreta a formação de condensados biomoleculares por meio da transição de misturas em fase líquida para estados de fase sólida e/ou coloidal.

O presente estudo teve como objetivo verificar se a formação de agregados de p53 é precedida por separação de fases, já que a p53 é altamente ativa em compartimentos nucleares sem membrana, que são organelas associadas ao fenômeno de separação de fases. Além disso, seu correspondente mutante é conhecido por acumular, gerando espécies que são maiores do que tetrâmeros e que demonstram características amilóides, também favoráveis à separação de fases. Análises *in vitro* foram realizadas para demonstrar a separação de fase de vários construtos de p53 em diferentes condições de aglomeração e temperatura.

Com base nos resultados encontrados no estudo, foi observado que, previamente à agregação, a p53 é submetida à separação de fases sendo esta intrinsecamente dependente

da concentração de proteínas e da temperatura no meio. Sob mesmas condições, a separação de fases da p53 mutante ocorre mais rapidamente e com uma tendência superior a formar agregados sólidos, enquanto a p53 endógena tende a formar agregados em fase gelatinosa. Resultados da técnica de recuperação de fluorescência após fotodegradação (FRAP) ratificaram essa observação e revelaram ainda mais peculiaridades da dinâmica de condensados de p53 em corpos nucleares.

Além disso, o domínio de transativação desordenado (TAD), conhecido por atrasar a agregação de p53, também mostrou influência no fenômeno de separação de fases. Os efeitos moduladores de poliânions biológicos também foram testados, onde observou-se que a presença de guanidinium, mesmo em baixas concentrações, favorece a formação de aglomerados mesmo na ausência de outras condições adequadas. Já a heparina estabiliza os condensados em fases gelatinosas e o RNA induz a formação de fases sólidas.

Destaca-se que mais da metade dos tumores malignos apresentam mutação na p53 e seus consequentes condensados sólidos, sendo este associado com piores prognósticos. Conclui-se que o processo de separação de fases da p53 e suas transições para aglomerados descritas nesse trabalho são relacionáveis com a atividade oncogênica da p53, sendo um importante alvo terapêutico e objeto de estudo para total entendimento do mecanismo.

Você pode ler o artigo “Phase separation of p53 precedes aggregation and is affected by oncogenic mutations and ligands†” em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2021/sc/d1sc01739j>

Referência Bibliográfica:

Petronilho, E. C.; Pedrote, M. M.; Marques, M. A.; Passos, Y. M.; Mota, M. F.; Jakobus, B.; Sousa, G. S.; Costa, F. P.; Felix, A. L.; Ferretti, G. D. S.; Silva, J. L. Phase separation of p53 precedes aggregation and is affected by oncogenic mutations and ligands. *Chemical Science*, 12: 7334-7349, 2021.

<http://dx.doi.org/10.1039/d1sc01739j>.

Por João Victor Meirelles Leite
Graduando do curso de Química com Atribuições Tecnológicas da UFRJ