

Gen *p53* — supresor transformacji nowotworowej

Beata Schlichtholz
Katedra Biochemii
Uniwersytet Gdański
Gdańsk

1. Wprowadzenie

Wzrost zachorowalności i umieralności na raka w ostatnich latach wzmógł badania nad podstawami procesu nowotworzenia oraz opracowaniem czułych testów diagnostycznych, jak i skutecznych metod leczenia. Postępy w dziedzinie biologii molekularnej dostarczają istotnych informacji pozwalających na lepsze zrozumienie genetycznych uwarunkowań oraz molekularnych mechanizmów powstawania raka.

2. Geny supresory transformacji nowotworowej

Geny supresorowe stanowią odkrycie ostatnich lat. Pomimo że nazwa ich sugeruje aktywność przeciwnowotworową, to jednak aktywne są one w prawidłowo funkcjonujących komórkach jako negatywne regulatory proliferacji, podczas gdy defektywne, a tym samym nieaktywne, obserwowane są w przypadku wielu chorób nowotworowych (tab.1). Ich inaktywacja w komórkach nowotworowych w większości przypadków wywołana jest przez mutacje punktowe, delecje lub translokacje chromosomowe (1-5).

Biochemiczny mechanizm regulacji funkcji komórkowych przez produkty białkowe genów supresorów transformacji nowotworowej nie jest do końca poznany. Najwięcej informacji, pozwalających zrozumieć działanie tej grupy genów dostarczają badania ich dwóch głównych przedstawicieli, tj. genu *RB* oraz *p53*. Na podstawie przeprowadzonych badań wynika, że zarówno produkt genu *RB* — białko p105-RB, jak i białko *p53*, produkt genu *p53* w przypadku uszkodzenia DNA uniemożliwiają przejście komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego (6-10). Ponadto, łączą się one ze specyficznymi sekwencjami DNA co sugeruje ich udział w regulacji transkrypcji lub replikacji DNA

(11). Jako czynniki transkrypcyjne mogą one zatem hamować transkrypcję genów niezbędnych w procesie proliferacji (12), jak i indukować transkrypcję genów wymaganych do utrzymania komórki w fazie spoczynku (13). Z badań Robbinsa i współ. (14) wynika, że białko p105-RB hamuje transkrypcję proto-onkogenu FOS, podczas gdy białko p53 jest aktywatorem transkrypcji (15-17). Ze względu na obecność domen zawierających palce cynkowe, za czynnik transkrypcyjny uważany jest również produkt genu *WT1* (18-19). Aktywność GTPazy normalnych, nieonkogennych form ras stymulowana jest przez gen *NF1* (5, 20-21), natomiast kolejny supresor transformacji nowotworowej — gen *DCC* koduje białko posiadające wszelkie atrybuty receptora powierzchniowego (22).

TABELA 1
GŁÓWNE GENY SUPRESORY TRANSFORMACJI NOWOTWOROWEJ

Supresory nowotworowe	Lokalizacja w chromosomie	Rodzaj nowotworu
<i>RB</i>	13q14	siatkówczak, mięsak kościopochodny, rak sutka, płuc, pęcherza moczowego
<i>p53</i>	17q12-13.3	większość nowotworów
<i>APC</i>	5q21	rak okrężnicy, tarczycy i żołądka
<i>WT1</i>	11p13	guz Wilmsa (nerczak płodowy)
<i>DCC</i>	18q21	rak okrężnicy
<i>NF1</i>	17q11.2	nowotwory centralnego układu nerwowego
<i>NF2</i>	22q	nerwiak osłonkowy, oponiaki
<i>MEN-1</i>	11q13	rak trzustki
<i>VHL</i>	3p25	hemangioblastoma mózdzku, rak nerki

3. Gen *p53* i jego produkt białkowy

Uwagę wielu badaczy skupia gen *p53* i jego białkowy produkt. Białko *p53* stanowi interesujący obiekt badawczy ze względu na częste występowanie zmutowanej, a tym samym nieaktywnej formy białka w przypadku wielu chorób nowotworowych. Pomimo intensywnych badań rola białka *p53* w cyklu komórkowym nie jest do końca wyjaśniona. Gen *p53* uważany początkowo za onkogen okazał się w rzeczywistości genem supresorowym, hamującym inwazyjny wzrost komórek (23-27).

3.1. Struktura genu *p53*

Obecność genu *p53* stwierdzono u człowieka (28), myszy (29), żaby *Xenopus laevis* (30), szczura (31,91), kurczęcia (32), małpy (33), chomika (34) oraz pstrąga (35). Wszelkie próby lokalizacji genu *p53* u bezkręgowców, tj. u drożd-

dży, *Drosophila* oraz jeżowca (36) zakończyły się jak dotąd niepowodzeniem. Charakterystyka genu p53 u przedstawicieli różnych gatunków została przedstawiona w tab. 2.

TABELA 2
CHARAKTERYSTYKA GENU P53 (ZMODYFIKOWANA WERSJA TABELI WG SOUSSI I WSPÓL. (36))

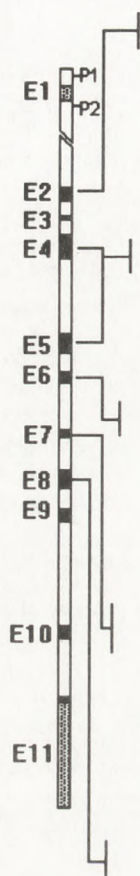
Gatunek	Struktura genu	Lokalizacja w chromosomie	mRNA	Wielkość białka	Autorzy	Literatura
mysz	12 kpz 11 eksonów 1 pseudogen	11	2.0 kpz	53 kDa (43 kDa)	Oren i współ., 1983	(29)
człowiek	20 kpz 11 eksonów 1 pseudogen	17p13	2.8 kpz	55 kDa (44 kDa)	Matlashewski i współ., 1984	(28)
żaba <i>X. laevis</i>	18 kpz 11 eksonów	-	2.2 i 3 kpz	46 kDa (41 kDa)	Soussi i współ., 1987	(30)
szczur	12 kpz 10 eksonów 2 pseudogeny	-	2.0 kpz	54 kDa (43 kDa)	Soussi i współ., 1988, Hulla i Schneider, 1993	(31) (91)
kurczę	-	-	1.8 kpz	? (40 kDa)	Soussi i współ., 1988	(32)
małpa	-	-	-	55 kDa (44 kDa)	Rigaudy i Eckhart, 1989	(33)
chomik	-	-	-	43 kDa (56 kDa)	Legros i współ., 1992	(34)
pstrąg	-	-	2.4 kpz	57 kDa (44 kDa)	Caron de Fromentel i współ., 1992	(35)

Białko p53 w żelu SDS-poliakryloamidowym ze względu na dużą zawartość proliny w odcinku N-terminalnym zachowuje się jak białko o większej masie cząsteczkowej w porównaniu z wyliczeniami teoretycznymi opartymi na analizie składu aminokwasowego (przedstawionymi w nawiasach).

W haploidalnym genomie komórek organizmu człowieka występuje pojedynczy gen p53, zlokalizowany w ramieniu krótkim chromosomu 17 w pozycji 17p13.1 (rys. 1) (37-38). W swoim składzie zawiera on 11 eksonów, z których pierwszy jest eksonem niekodującym, oddzielonym 10 kpz od eksonu 2 (39). Badania struktury genu p53 ujawniły, obok głównego promotora (P1) genu p53, obecność drugiego promotora (P2), który został zlokalizowany w intronie 1 w odległości 1000 pz od jego końca 5'. (40-41) (rys.1). Produkt białkowy, którego transkrypt byłby inicjowany z promotora P2 nie został, jak dotąd, scharakteryzowany.

W badaniach filogenetycznych wykazano dużą homologię (> 90%) w ko-

GEN p53

EWOLUCYJNIE KONSERWATYWNE
DOMENY

<p>LSALET ----- ----- ----- LLEPTLV -L----- -L----- -L-----</p>	<p>CZŁOWIEK MAŁPA CHOMIK MYSZ SZCZUR KURCZE XENOPUS GEN A XENOPUS GEN B PSTRĄG</p>
<p>GTARSTCTTGFALNMFQGLRPTCP -----D----- -----S-----L----- -----M-----F-----L----- -----M-----IS-----L----- -----V-----Y-----Y----- -----E-----L----- -----E-----L----- S-----D-----L-----</p>	<p>CZŁOWIEK MAŁPA CHOMIK MYSZ SZCZUR KURCZE XENOPUS GEN A XENOPUS GEN B PSTRĄG</p>
<p>EWVRRCPHHER ----- ----- ----- ----- ----- -----K----- D-----K----- D-----K-----Q-----S-----</p>	<p>CZŁOWIEK MAŁPA CHOMIK MYSZ SZCZUR KURCZE XENOPUS GEN A XENOPUS GEN B PSTRĄG</p>
<p>INVMNDCQMGQMINRRPILTLITLE ----- -----K----- -----K----- -----F-----L----- ----- ----- F-----</p>	<p>CZŁOWIEK MAŁPA CHOMIK MYSZ SZCZUR KURCZE XENOPUS GEN A XENOPUS GEN B PSTRĄG</p>
<p>FEVRYCALPGRDRRTEE -----F----- ----- ----- -----K-----I----- ----- -----K-----</p>	<p>CZŁOWIEK MAŁPA CHOMIK MYSZ SZCZUR KURCZE XENOPUS GEN A XENOPUS GEN B PSTRĄG</p>

█ Eksony

▨ Ekson kodujący sekwencję mRNA nieulegającą translacji

▬ Introny

dujących sekwencjach genu p53 u odległych systematycznie gatunków. Na ich podstawie wyróżnia się pięć wysoce konserwatywnych regionów (HCD) (ang. *highly conservative domain*) obejmujących następujące pozycje aminokwasowe: 13-19 (HCD I), 117-142 (HCD II), 171-181 (HCD III), 234-258 (HCD IV), 270-286 (HCD V) (rys. 1), (36).

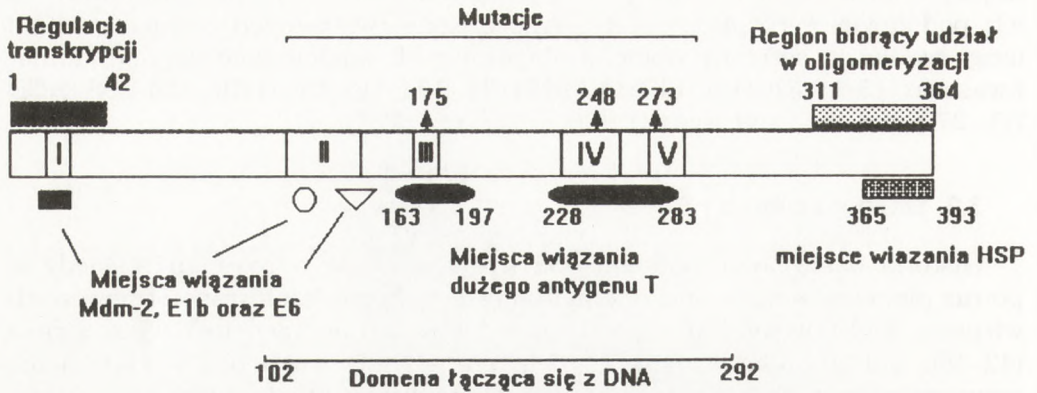
3.2. Struktura białka p53

Historia badań nad białkiem p53 rozpoczyna się w roku 1979, kiedy to po raz pierwszy zostało ono zidentyfikowane w komórkach transformowanych wirusem SV40, w wyniku kooprecypitacji z dużym antygenem T tegoż wirusa (42-45). Dalsze badania ujawniły zwiększoną ilość białka p53 w komórkach nowotworowych, podczas gdy komórki prawidłowo funkcjonujące charakteryzowały się niskim jego poziomem (43,46).

Białko p53 człowieka zaliczane jest do białek jądrowych, aczkolwiek jego obecność została zaobserwowana także w cytoplazmie i błonie plazmatycznej (47-48). W odcinku C-terminalnym białka znajduje się sygnał lokalizacji jądrowej (NLS), którego utrata prowadzi do syntezy białka cytoplazmatycznego (49-50). Produkt białkowy ludzkiego genu p53 składa się z 393 aminokwasów, jego koniec aminowy jest regionem bogatym w aminokwasy kwaśne z dużą zawartością proliny, a koniec karboksylowy o silnym profilu hydrofilowym zawiera dużą ilość aminokwasów zasadowych. Hydrofobowa część środkowa białka obejmuje cztery z pięciu wysoce konserwatywnych domen, tj. HCD II-V. Wydaje się, że właśnie ten region ze względu na obecność miejsc często ulegających mutacji (ang. *hot-spot*) oraz miejsc wiązania się antygenów wirusowych odgrywa ważną rolę w transformacji nowotworowej (rys. 2).

Białko p53 jest substratem dla wielu kinaz fosfobiałkowych, np. kinazy kazeinowej I (CKI), (51), kinazy kazeinowej II (CKII), (52), kinazy DNA-PK (ang. *double stranded DNA-dependent kinase*), (53) oraz kinaz cdc2, tj. p60-cdc2 i cyclinB-cdc2, które w przypadku ludzkiego białka p53 katalizują fosforylację seryny w pozycji 315 (54). Proces ten jest zależny od cyklu komórkowego z największym natężeniem obserwowanym w fazie S oraz na granicy faz G2/M (54). Wpływ fosforylacji na funkcje białka p53 nie jest dostatecznie poznany, jakkolwiek z badań Ullricha i współl. (55) wynika, że nieaktywne mutanty białka p53, charakteryzują się słabszym ufosforylowaniem w porównaniu z formą aktywną.

Rys. 1. Schemat struktury genu p53. E1-E11 reprezentują eksony ludzkiego genu p53. P1, P2 — promotory zlokalizowane w genie p53. Czarne prostokąty zawierają porównanie sekwencji aminokwasowej pięciu wysoce konserwatywnych ewolucyjnie domen, reprezentujących osiem gatunków zwierząt oraz człowieka. Oznaczenia reszt aminokwasowych są następujące: A, Ala; C, Cys; D, Asp; E, Glu; F, Phe; G, Gly; H, His; I, Ile; K, Lys; L, Leu; M, Met; N, Asn; P, Pro; Q, Gln; R, Arg; S, Ser; T, Thr; V, Val; W, Trp; Y, Tyr.



Rys. 2. Strukturalne domeny białka p53. Pokazane są domeny funkcyjne (miejsce regulujące transkrypcję oraz łączące się z DNA), konserwatywne ewolucyjnie domeny I-V, miejsca o dużej częstości mutacji (kodony 175, 248, 275) oraz domeny wiązania białka komórkowego Mdm-2, jak i białek onkowirusowych (dużego antygeny T wirusa SV40, jak i białka E6 ludzkiego papilomawirusa oraz adenowirusowego białka E1b).

3.3. Mechanizmy inaktywacji białka p53

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach dowodzi się, że dzika forma białka p53 wpływa supresorowo na rozwój nowotworu, hamując niekontrolowane podziały komórek transformowanych różnymi onkogenami, np. *ras*, czy zmutowaną formą p53 (23,56-58). Aberacje chromosomowe typu delecji, insercji, mutacje punktowe obejmujące allel genu p53 prowadzą do jego inaktywacji i utraty funkcji supresorowych (59-61). Rzadziej spotykanym rodzajem mutacji są insercje endogennych, ruchomych elementów genetycznych typu retrotranspozonów, które prowadzą do powstania fuzyjnego p53-ETn-p53 mRNA (62). Inaktywacja białka p53 może być również wynikiem jego rozpadu mającego miejsce w przypadku łączenia się p53 z białkiem E6, ludzkiego papilomawirusa HPV-16 i HPV-18, które to białko doprowadza do specyficznej, zależnej od ATP, degradacji p53 (63). Ponadto, oddziaływanie białka p53 z białkami wirusowymi: dużym antygenem T wirusa SV40 (42), białkiem E1b adenowirusa Ad5 (64), białkiem X wirusa zapalenia wątroby typu B (65), białkiem EBNA-5 wirusa Epsteina-Barr (66), jak również komórkowym białkiem Mdm-2 (67), prowadzi do powstania kompleksów białkowych oraz zaburzenia prawidłowego funkcjonowania białka p53.

4. Właściwości oraz funkcje białka p53

Uzyskane w ostatnich badaniach wyniki znacznie rozszerzyły i uzupełniły informacje na temat molekularnego mechanizmu działania białka p53.

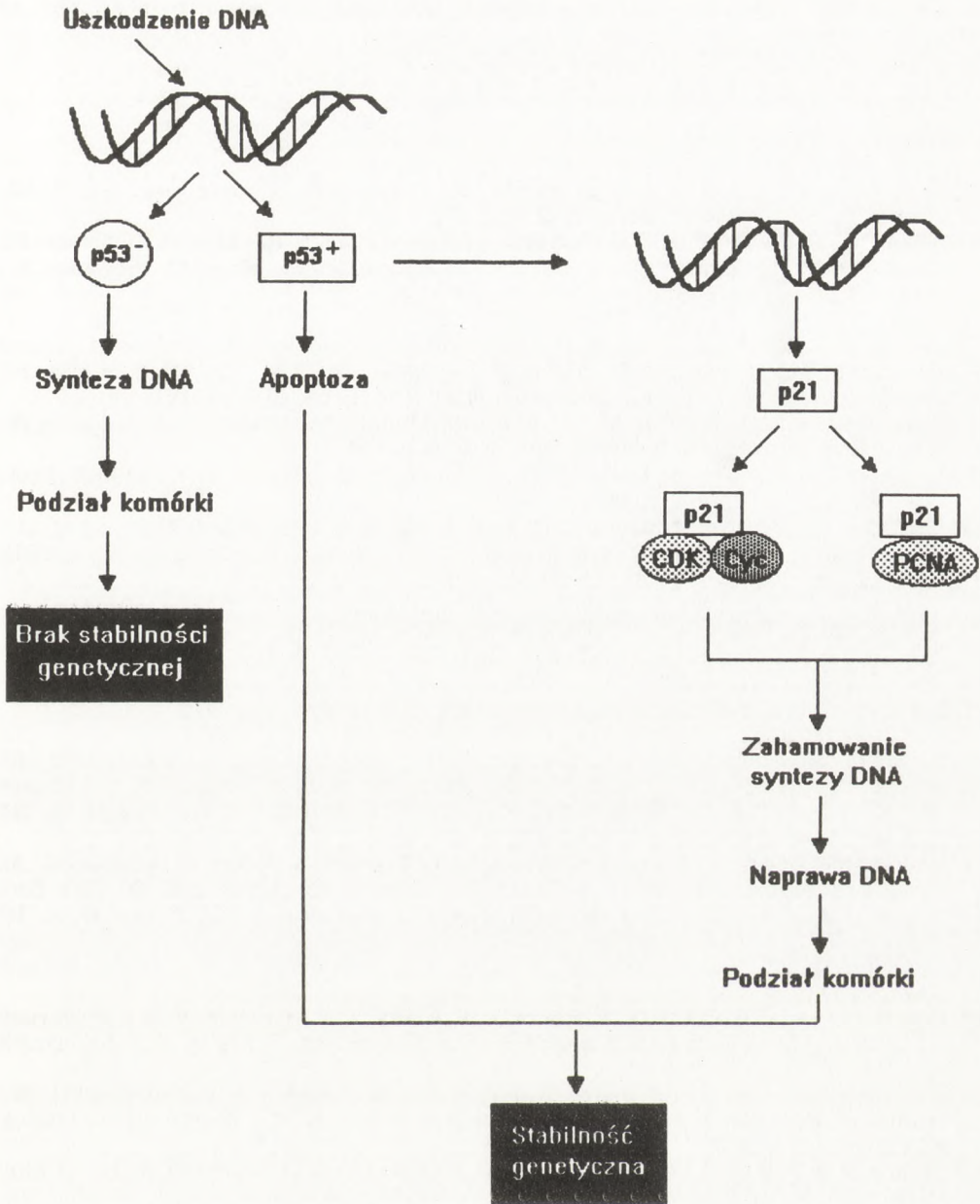
Sugeruje się, że istotny wpływ na funkcję białka p53 wywiera jego zdolność wiązania się ze specyficzną, charakterystyczną dla niego sekwencją DNA, której to właściwości nie posiada lub posiada w stopniu znacznie zredukowanym nieaktywne białko p53 (68-69). Interesujące są przeprowadzone ostatnio badania krystalograficzne kompleksu białko p53-DNA, pozwalające na lepsze zrozumienie wpływu mutacji na jego inaktywację (70). Wyniki tych badań potwierdzają hipotezę, że takie właściwości białka p53, jak zdolność wiązania się do odpowiednich sekwencji DNA oraz regulacja transkrypcji są niezbędne do pełnienia przez nie funkcji supresorowej. Po raz pierwszy obecność domeny, zlokalizowanej na N-terminalnym odcinku białka p53 (71), odpowiedzialnej za aktywację transkrypcji została wykazana przy użyciu białek fuzyjnych Gal-p53 (15-16). Interesujące jest to, że właściwości transaktywacyjnych nie posiadają mutanty p53 (15-16,71). Świadczyć by to mogło, że istotną funkcją białka p53 jest regulacja transkrypcji, swoista tylko dla dzikiej, a nie zmutowanej formy p53, co zostało potwierdzone w przeprowadzonych przez Farmera i współ. badaniach (72) w systemie transkrypcji *in vitro*. Zdolność oddziaływania na transkrypcję zanika również, wtedy gdy białko p53 ulega inaktywacji w wyniku oddziaływania z białkami wirusów onkogennych lub zostaje związane z białkowym produktem genu *mdm2* (67,73-74). Wydaje się zatem bardzo prawdopodobne, że supresorowa funkcja białka p53 polega na hamowaniu niekontrolowanych podziałów komórkowych przez regulację transkrypcji genów odpowiedzialnych za prawidłowy przebieg tego procesu. Białko p53 może wywołać zarówno aktywację (75-77), jak i represję genów (78-81), a z przeprowadzonych przez Setoa i współ. badań (82) wynika, że mechanizm represji związany jest z oddziaływaniem białka p53 z białkiem TBP (ang. *TATA-binding protein*). Jednym z genów, którego ekspresja regulowana jest przez białko p53 jest gen *WAF1/CIP1* znany również pod nazwą genu *p21*, którego produkt białkowy jest inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (17). Identyfikacja tego genu i jego produktu białkowego wnosi wiele ważnych i interesujących informacji, wyjaśniających molekularny charakter regulacji proliferacji komórki przez białko p53.

Istotnych dowodów na udział białka p53 w regulacji wzrostu komórki w warunkach stresowych (takich jak promieniowanie γ i związki chemiczne uszkadzające DNA), dostarczyły prowadzone badania przez Kastana i współ. (10), w których potwierdzony został udział p53 w regulacji replikacji. W odpowiedzi na uszkodzenie DNA wywołane promieniowaniem γ , zaobserwowano wzrost poziomu niezmutowanej formy p53 oraz zahamowanie cyklu komórkowego pomiędzy fazą G1/S, aż do momentu naprawienia defektu. Przeciwnie, komórki ze zmutowanym genem *p53* kontynuowały podziały komórkowe akumulując w ten sposób mutacje lub aberacje chromosomowe, co w końcowym efekcie doprowadzało do transformacji nowotworowej. Innym zjawiskiem obserwowanym w przypadku uszkodzenia DNA była indukowana przez białko

p53 apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki (83). Rola białka p53 w warunkach stresowych, regulacja właściwości transkrypcyjnych i replikacyjnych białka p53 przez białka szoku termicznego może odgrywać istotną rolę w zrozumieniu mechanizmu powstawania transformacji nowotworowej. Wiadomo, że zmutowane białko p53 tworzy kompleks z białkiem szoku termicznego hsp70, zarówno z formą konstytutywnie obecną w komórce jak i formą indukowaną warunkami stresowymi (84-86). Korzystając z systemu *in vitro*, Hainaut i Milner wykazali, że białko hsp70 tworzy kompleks z dimerem i przypuszczalnie z monomerem p53 (87). Biologiczna rola kompleksu p53-hsp70 nie jest w pełni poznana. Hainaut i Milner w swoich badaniach sugerują udział hsp70 w przywracaniu zmutowanej formie białka p53 natywnej konformacji i wytwarzaniu jego właściwej struktury oligomerycznej, tzn. tetrameru. Schemat reprezentujący działanie białka p53 został przedstawiony na rys. 3.

4.1. Kliniczne znaczenie genu p53

W miarę jak intensywne badania genu p53 oraz jego produktu białkowego odsłaniają tajemnice mechanizmu funkcjonowania, coraz większa uwaga zostaje skupiona na klinicznym znaczeniu genu p53 i możliwościach praktycznego jego wykorzystania. Istnienie korelacji pomiędzy utratą funkcji przez białko p53 a zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, umożliwia wykorzystanie genu p53 i jego produktu białkowego jako markera biologicznego. Analiza DNA genu p53 oraz analiza immunohistochemiczna, jak i ostatnio rozwijająca się analiza serologiczna stanowią nowe, interesujące narzędzie w rękach klinicysty pomocne tak w diagnostyce, jak i w wyborze właściwej terapii. Na uwagę zasługuje nie wyjaśnione jak dotąd zjawisko autoimmunizacji, obserwowane u pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, występujące z częstością zmienną, zależną od rodzaju nowotworu (88). Wydaje się, że opracowanie prostych oraz szybkich testów diagnostycznych opartych na analizie obecności przeciwciał anti-p53 stanowi bliską oraz realną perspektywę, tym bardziej, że analiza przeciwciał skierowanych przeciwko białku p53 w trakcie stosowanej terapii może świadczyć o jej skuteczności (88). Coraz większa uwaga skupiona jest także na komórkowej odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez peptydy, których 21-aminokwasowa sekwencja zawiera mutację punktową (Cys 135→Tyr) białka p53 (89). Prawdopodobne jest zatem, że indukcja cytotoksycznych limfocytów T przez peptydy p53 może leżeć u podstaw efektywnej immunoterapii opartej na syntetycznych szczepionkach peptydowych. Ponadto, na podstawie wyników uzyskanych z ostatnio prowadzonych badań przypuszcza się, że supresorowa funkcja genu p53 może być wykorzystana w terapii genowej, a z analizy perspektyw praktycznego zastosowania badań genu p53 przedstawionych w pracy Schlichtholz i Soussi (90) wynika, że wykorzystanie właściwości białka p53 stanowi innowacyjne podejście w terapii nowotworów złośliwych, na które warto zwrócić uwagę.



Rys. 3. Schemat działania białka p53. Aktywna forma białka p53 pod wpływem uszkodzenia DNA aktywuje transkrypcję genu *p21* (znanego również jako gen *WAF1/CIP1*) będącego inhibitorem kinaz zależnych od cyklin, który uniemożliwia przejście komórki z fazy G₁ do S. Jego aktywacja w fazie S cyklu komórkowego prowadzi do połączenia się białka p21 z PCNA (jądrowym antygenem podziałów komórkowych) i zahamowania replikacji DNA.

Autorka dziękuje prof. T. Soussi oraz dr. B. Szewczykowi za cenne uwagi i dyskusję w trakcie przygotowywania manuskryptu.

Praca została wykonana w ramach projektu badawczego finansowanego przez KBN nr 0088/P2/07/94.

W 1995 r. autorka jest stypendystką Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej.

Literatura

1. Scrabble H. J., Sapienza C., Cavenee W. K., (1990), *Adv. Cancer Res.*, 54, 25-62.
2. Weinberg R. A., (1991), *Science*, 254, 1138-1146.
3. Bodmer W. F., Bailey C. J., Bodmer J., Bussey H. J. R., Ellis A., Gorman P., Lucibello F. C., Murday V. A., Rider S. H., Scambler P., Sheer D., Solomon E., Spurr N. K., (1987), *Nature*, 328, 614-616.
4. Sager R., (1989), *Science*, 246, 1406-1412.
5. Xu G., O'Connell P., Viskochil D., Cawthon R., Robertson M., Culver M., Dunn D., Stevens J., Gesteland R., White R., Weiss R., (1990), *Cell*, 62, 599-608.
6. Buchovich K., Duffy L. A., Harlow E., (1989), *Cell*, 58, 1097-1105.
7. Mihara K., Cao X. R., Yen A., Chandler S., Driscoll B., Murphree A. L., Tang A., Fung Y. K. T., (1989), *Science*, 246, 1300-1303.
8. Howe J. A., Mymryk J. S., Egan C., Branton P. E., Bayley S. T., (1990), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 5883-5887.
9. Stein G. H., Beeson M., Gordon L., (1990), *Science*, 249, 666-669.
10. Kastan M. B., Onyekwere O., Sidransky D., Vogelstein B., Craig R. W., (1991), *Cancer Res.*, 51, 6304-6311.
11. Levine A. J., Momand J., (1990), *Biochim. Biophys. Acta*, 1032, 119-136.
12. Rollins B. J., Stiles C. D., (1989), *Adv. Cancer Res.*, 53, 1-32.
13. Schneider C., King R. M., Philipson L., (1988), *Cell*, 54, 787-793.
14. Robbins P. D., Horowitz J. M., Mulligan R. C., (1990), *Nature*, 346, 668-671.
15. Fields S., Jang S.K., (1990), *Science*, 249, 1046-1048.
16. Raycroft L., Wu H., Lozano G., (1990), *Science*, 249, 1049-1051.
17. El-Deiry W., Harper J. W., O'Connor P. M., Velculescu V. E., Canman C. E., Jackman J., Pietenpol J. A., Burrell M., Hill D. E., Wang Y., Wiman K. G., Mercer W. E., Kastan M. B., Kohn K.W., Elledge S. J., Kinzler K. W., Vogelstein B., (1994), *Cancer Res.*, 54, 1169-1174.
18. Call K. M., Glaser T., Ito C. Y., Buckler A. J., Pelletier J., Haber D. A., Rose E. A., Kral A., Yeager H., Lewis W. H., Jones C., Housman D. E., (1990), *Cell*, 60, 509-520.
19. Gessler M., Poustka A., Cavenee W., Neve R. L., Orkin S. H., Bruns G. A. P., (1990), *Nature*, 343, 774-778.
20. Buchberg A. M., Cleveland L. S., Jenkins N. A., Copeland N. G., (1990), *Nature*, 347, 291-294.
21. Martin G. A., Viskochil D., Bollag G., McCabe P. C., Crosier W. J., Haubruck H., Conroy L., Clark R., O'Connell P., Cawthon R. M., Innis M. A., McCormick F., (1990), *Cell*, 63, 843-849.
22. Fearon E. R., Cho K. R., Nigro J. M., Kern S. E., Simons J. W., Ruppert J. M., Hamilton S. R., Preisinger A. C., Thomas G., Kinzler K. W., Vogelstein B., (1990), *Science*, 247, 49-56.
23. Baker S. J., Markowitz S., Fearon E. R., Willson J. K. V., Vogelstein B., (1990), *Science*, 249, 912-915.
24. Chen P-L., Chen Y., Bookstein R., Lee W-H., (1990), *Science*, 250, 1576-1580.
25. Mercer W. E., Shields M. T., Amin M., Suave G. J., Appella E., Romano J. W., Ullrich S. J., (1990), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 6166-6170.
26. Diller L., Kassel J., Nelson C. E., Gryka M. A., Litwak G., Gebhardt M., Bressac B., Ozturk M., Baker S. J., Vogelstein B., Friend S. H., (1990), *Moll. Cell. Biol.*, 10, 5772-5781.

27. Johnson P., Gray D., Mowat M., Benchimol S., (1991), *Moll. Cell. Biol.*, 11, 1-11.
28. Matlashewski G., Lamb P., Pim D., Peacock J., Crawford L., Benchimol S., (1984), *EMBO J.*, 3, 3257-3262.
29. Oren M., Bienz B., Givol D., Rechavi G., Zakut R., (1983), *EMBO J.*, 2, 1633-1639.
30. Soussi T., Caron de Fromental C., Mechali M., May P., Kress M., (1987), *Oncogene*, 1, 71-78.
31. Soussi T., Caron de Fromental C., Breugnot C., May E., (1988), *Nucl. Acids Res.*, 16, 11384.
32. Soussi T., Begue A., Stehelin D., May P., (1988), *Nucl. Acids Res.*, 16, 11383.
33. Rigaudy P., Eckhart W., (1989), *Nucl. Acid Res.*, 17, 8375.
34. Legros Y., Mcintyre P., Soussi T., (1992), *Gene*, 112, 247-250.
35. Caron de Fromental C., Pakdel F., Chapus A., Baney C., May P., Soussi T., (1992), *Gene*, 112, 241-245.
36. Soussi T., Caron de Fromental C., May P., (1990), *Oncogene*, 5, 945-952.
37. McBride O. W., Merry D., Givol D., (1986), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 130-134.
38. Miller C. W., Mohands T., Wolf D., Prokocimer M., Rotter V., Koefler P. H., (1986), *Nature*, 319, 783-784.
39. Bienz-Tadmor B., Zakut-Houri R., Libresco S., Givol D., Oren M., (1985), *EMBO J.*, 4, 3209-3213.
40. Reisman D., Greenberg M., Rotter V., (1988), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 5146-5150.
41. Reisman D., Rotter V., (1989), *Oncogene*, 4, 945-953.
42. Lane D. P., Crawford L. V., (1979), *Nature*, 278, 261-263.
43. DeLeo A. B., Jay G., Appella E., Dubois G. C., Law L. W., Old L. J., (1979), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 2420-2424.
44. Kress M., May E., Cassingena R., May P., (1979), *J. Virol*, 31, 472-483.
45. Linzer D. I. H., Levine A. J., (1979), *Cell*, 17, 43-52.
46. Thomas R., Kaplan L., Reich N., Lane D. P., Levine A. J., (1983), *Virology*, 131, 502-517.
47. Rotter V., Abutbul H., Ben-Zeev A., (1983), *EMBO J.*, 2, 1041-1047.
48. Milner J., Cook A., (1986), *Virology*, 150, 265-629.
49. Dang C. V., Lee W. M. F., (1989), *J. Biol. Chem.*, 264, 18019-18023.
50. Shaulsky G., Goldfinger N., Tosky M. S., Levine A. J., Rotter V., (1991), *Oncogene*, 6, 2055-2065.
51. Milne D. M., Palmer R. H., Campbell D. G., Meek D. W., (1992), *Oncogene*, 7, 1361-1369.
52. Meek D. W., Simon S., Kikkawa U., Eckhart W., (1990), *EMBO J.*, 9, 3253-3260
53. Wang Y., Eckhart W., (1992), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 4231-4235.
54. Bischoff J. R., Friedman P. N., Marshak D. R., Prives C., Beach D., (1990), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 4766-4770.
55. Ullrich S. J., Mercer W. E., Appella E., (1992), *Oncogene*, 7, 1635-1643.
56. Eliyahu D., Michalovitz D., Eliyahu S., Pinhasi-Kimhi O., Oren M., (1989), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 8763-8767.
57. Finlay C. A., Hinds P. W., Levine A. J., (1989), *Cell*, 57, 1083-1093.
58. Michalowitz D., Halevey O., Oren M., (1990), *Cell*, 62, 671-680.
59. Mowat M. A., Cheng A., Kimura N., Bernstein A., Benchimol S., (1985), *Nature*, 314, 633-636.
60. Takahashi T., Nau M. M., Chiba I., Birrer M. J., Rosenberg R. K., Vinocour M., Levitt M., Pass H., Gazdar A. F., Minna J. D., (1989), *Science*, 246, 491-496.
61. Levine A. J., Momand J., Finlay C. A., (1991), *Nature*, 351, 453-456.
62. Mitreiter K., Schmidt J., Luz A., Atkinson M J., Hofler H., Erfle V., Strauss P. G., (1994), *Virology* 200, 837-841.
63. Scheffner M., Werness B. C., Huibregtse J. M., Levine A. J., Howley P. M., (1990), *Cell*, 63, 1129-1136.

64. Sarnow P., Ho Y.S., Williams J., Levine A. J., (1982), *Cell*, 28, 387-394.
65. Wang X. W., Forrester K., Yeh H., Feitelson M. A., Gu J-R., Harris C., (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 2230-2234.
66. Szekely L., Salivanova G., Magnusson K. P., Klein G., Wiman K. G., (1993), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1993), 90, 5455-5459.
67. Momand J., Zambetti G. P., Olson D. C., George D., Levine A. J., (1992), *Cell*, 69, 1237-1245
68. Kern S. E., Kinzler K., Bruskin A., Jarosz D., Friedman P., Prives C., Vogelstein B., (1991), *Science*, 256, 1708-1711.
69. Bargonetti J., Friedman P. N., Kern S. E., Vogelstein B., Prives C., (1991), *Cell*, 65, 1083-1091.
70. Cho Y., Gorina S., Jeffrey P. D., Pavletich N. P., (1994), *Science*, 265, 346-355.
71. Unger T., Nau M. N., Segal S., Minna J., (1992), *EMBO J.*, 11, 1383-1390.
72. Farmer G., Bargonetti J., Zhu H., Friedman P., Prywes R., Prives C., (1992), *Nature*, 358, 83-86.
73. Vogelstein B., Kinzler K. W., (1992), *Cell*, 70, 523-526
74. Oliner J. D., Pietenpol J. A., Thiagalingam S., Gyuris J., Kinzler K. W., Vogelstein B., (1993), *Nature*, 362, 857-860.
75. Kern S. E., Pietenpol J. A., Thiagalingam S., Seymour A., Kinzler K., W., Vogelstein B., (1992), *Science*, 256, 827-829.
76. Schärer E., Iggo R., (1992), *Nucl. Acid Res.*, 20, 1539-1545.
77. Kastan M. B., Zhan Q., El-Deiry W. S., Carrier F., Jacks T., Walsh W. V., Plunkett B. S., Vogelstein B., Fornance A. J., Jr. (1992), *Cell*, 71, 587-597.
78. Shiio Y., Yamamoto T., Yamaguchio N., (1992), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 5206-5210.
79. Chin K-V, Ueda K., Pastan I., Gottesman M. M., (1992), *Science*, 255, 459-462.
80. Santhanam U., Ray A., Sehgal P. B., (1991), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 7605-7609.
81. Ginsberg D., Mehta F., Yaniv M., Oren M., (1991), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 9979-9983.
82. Seto E., Usheva A., Zambetti G. P., Momand J., Horikoshi N., Weinmann R., Levine A. J., Shenk T., (1992), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 12028-12032.
83. Yonish-Rouach E., Resnitzky D., Lotem J., Sachs L., Kimchi A., Oren M., (1991), *Nature*, 352, 345-347.
84. Pinhasi-Kimhi O., Michalovitz D., Ben-Zeev A., Oren M., (1986), *Nature*, 320, 182-185
85. Hinds P. W., Finlay C. A., Frey A. B., Levine A. J., (1987), *Mol. Cell. Biol.*, 7, 2863-2869.
86. Stürzbecher H. W., Chumakov P., Welch W. J., Jenkins J. R., (1987), *Oncogene*, 1, 201-211.
87. Hainaut P., Milner J. (1992), *EMBO J.*, 11, 3513-3520.
88. Lubin R., Schlichtholz B., Bengoufa D., Zalzman G., Tredaniel J., Hirsch A., Caron de Fromental C., Preudhomme C., Fenaux P., Fournier G., Mangin P., Laurent-Puig P., Pelletier G., Schlumberger M., Desgrandchamps F., Le Duc A., Peyrat J. P., Janin N., Bressac B., Soussi T., (1993), *Cancer Res*, 3, 5872-5876.
89. Yanuck M., Carbone D. P., Pendleton C. D., Tsukui T., Winter S. F., Minna J. D., Berzofsky J. A., (1993), *Cancer Res.*, 53, 3257-3261.
90. Schlichtholz B., Soussi T., (1994), *Post. Biochemii.*, 4, 211-221.
91. Hulla J. E., Schneider R. P., (1993), *Nucl. Acids Res.*, 21, 713-717.

***p53* — tumour suppressor gene**

Summary

The structure of *p53* tumour suppressor gene and molecular mechanisms of *p53* function are characterized. The effects of the *p53* protein on gene transcription, control of the cell cycle, DNA repair and synthesis, cell differentiation, and programmed cell death are discussed. Besides clinical implications of inactivation of the *p53* gene in the pathogenesis, diagnosis, and therapy of human cancer are mentioned.

Key words:

tumour suppressor gene, transcription, cell differentiation, programmed cell death.

Adres dla korespondencji:

Beata Schlichtholz, Katedra Biochemii, Uniwersytet Gdański,
ul. Kładki 24, 80-822 Gdańsk.