

p53 ve p53 gen ailesi üyeleri olan p63 ve p73'ün hücresel işlevleri

Cellular functions of p53 and p53 gene family members p63 and p73

Nadir Koçak¹, İbrahim Halil Yıldırım², Seval Cing Yıldırım³

¹Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Malatya, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 28.06.2011

ÖZET

p53, hücre akıbetinin belirlenmesinde önemli rol oynayan hücre döngüsünün durdurulması veya programlı hücre ölümüne yönlendirilmesi gibi hücresel birçok yolağın düzenlenmesinde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. *p53* aracılığı ile programlı hücre ölümünün başlatılması veya hücre çoğalmasının durdurulması, hasarlı DNA replikasyonunu ve genetik olarak normal olmayan hücrelerin çoğalmasını engellemektedir. Bu nedenle *p53* işlevlerinin mutasyon ya da delesyon ile engellenmesi hücre homeostasisin sağlanmasında da ayrıca önemlidir. Bununla birlikte, çalışmalar *p53*'ten yoksun farelerin ve Saos-2 gibi hücrelerin yaşamlarını devam ettirebildiklerini göstermektedir. Bu durum, *p53*'ten yoksun olan organizmalarda *p53* işlevini karşılayan *p53*-ilişkili proteinlerin olabileceğini düşündürmüştür. *p53* ilişkili *p63* ve *p73* proteinlerinin keşfi, *p53*'ten yoksun hücrelerde *p53* bağımlı genlerin transkripsiyonlarına bir açıklama getirmiştir. *p63* ve *p73* proteinlerinin her ikisi de *p53* proteini ile yüksek oranda benzerlik göstermekte ve *p53*'ün bazı işlevlerini de paylaşmaktadırlar. *p53*'ten farklı olarak *p63* ve *p73* insan kanserlerinde nadir olarak mutasyona uğramıştır. Burada *p53* hakkındaki güncel bilgilerle beraber *p53*-ilişkili proteinler olan *p63* ve *p73* hakkındaki bilgileri de özetlemeye çalıştık.

Anahtar kelimeler: *p53*, *p63*, *p73*, hücre döngüsü, gen ailesi

GİRİŞ

p53 ilk olarak 1979 yılında tümör gelişimi lehine işlev gösteren bir protein olarak tanımlanmıştır.¹ 1989 yılına kadar kabul görmüş olan bu durum, daha önce tanımlanmış olan *p53* proteininin normal olmayan yani mutant *p53* olduğunun anlaşılmasıyla son bulmuştur.^{2,3} *p53* proteininin tümör baskılayıcı

ABSTRACT

p53 is a transcription factor that regulates multiple cellular processes that are also important in cellular fates such as cell cycle arrest or programmed cell death. Induction of growth arrest or cell death by *p53* prevents the replication of damaged DNA and proliferation of genetically abnormal cells. Therefore, inactivation of *p53* by mutation or deletion is also important in ensuring the cellular homeostasis. However, studies showed that *p53* deficient mice and cells such as Saos-2 cells are maintaining their life. This situation suggests that *p53*-related proteins might compensate the functions of *p53* in *p53* deficient organisms. The identification of two *p53*-related proteins, *p63* and *p73* revealed the transcription of *p53* responsive genes in *p53* deficient organisms. Both *p63* and *p73* proteins have high homology with the *p53* protein and share some of the functions of *p53*. In contrast to *p53*, *p63* and *p73* rarely mutated in human cancers. Here we studied to summarize the current information about the *p53* and other *p53*-related proteins, *p63* and *p73* that are included into the *p53* gene family.

Key words: *p53*, *p63*, *p73*, cell cycle, gene family

rolünün ortaya konulması sonrasında, *p53* proteinini kodlayan gen *TP53* (Tumor Protein 53) olarak isimlendirilmiştir.² Tümör baskılayıcı işlevi belirlendikten sonra *p53*'e yönelik gerçekleştirilen çalışmaların sayısında ciddi artış olmuş, *p53* 1993 yılında "yılın molekülü" seçilmiş, *p53* geni ve proteinine yönelik uluslar arası bilimsel toplantılar düzenlenmiş, bir-

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. İbrahim Halil Yıldırım

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Eposta: ihyildirim@yahoo.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

çok *p53* veritabanı oluşturulmuş ve gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen bulgular bu veritabanlarına yüklenmiştir.⁴ *p53* proteininin tümör baskılanmasındaki rolünün anlaşılması sonrasındaki süreçte gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, *p53* proteinin hücre işlevlerinin aydınlatılmasında da önemli rol oynamıştır. Bu çalışmalar, *p53* proteinin hücre döngüsünün kontrol edilmesi, gen ifadesinin düzenlenmesi, yaşlanma ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücre işlevinde rol aldığını göstermiştir.⁵

p53'ün hücre işlevlerine bakıldığında, hücrenin yaşaması ya da ölmesi ile ilişkili yollarla da merkezi konumda bulunduğu görülmektedir.^{3,5} Hücre yaşamında birçok önemli işleve sahip olan *p53*'ün, mutasyon ya da delesyon gibi bir nedenle ortadan kalkması gibi durumlarda hücre ve organizmanın nasıl etkilendiği, kalıtımla aktarılan *TP53* mutasyonları ile karakterize otozomal dominant bir hastalık olan Li-Fraumeni Sendromlu hastalarda, *p53*'ten yoksun farelerde ve Saos-2 gibi hücre hatlarında çalışılmıştır.^{2,6,7} Li-Fraumeni Sendromlu hastalar gelişimsel olarak normaldirler ancak meme kanseri, beyin tümörü, akut lösemi, yumuşak doku sarkomları, kemik sarkomu ve adrenal kortikal karsinom gibi değişik tipteki kanserlerin gelişimine yatkındırlar.² *TP53* geninden yoksun (*p53*^{-/-}) olan farelerde de gelişimsel açıdan herhangi bir anormali olmadığı ancak bu farelerin de kanser gelişimine yatkın oldukları gösterilmiştir.⁶ Her iki *p53* allelinde delesyon olan Saos-2 osteosarkoma hücre hattında gerçekleştirilen çalışmalar ise, normal şartlarda *p53*'ün transkripsiyon faktörü olarak işlev göstermesi ile transkribe edilen p21 proteininin bu hücrelerde, *p53* olmamasına rağmen transkribe edildiğini göstermiştir.⁷ *p53*'ten yoksun fareler, Li-Fraumeni Sendromlu hastalar ve Saos-2 hücrelerindeki çalışmalar, hücre içerisindeki *p53* işlevlerinin, *p53* dışında başka proteinlerce karşılanıyor olabileceğini akla getirmiştir. Nitekim, 1997 ve 1998 yıllarında insan genomunda *TP53* ile dizi benzerliği (homoloji) gösteren ve protein ürünleri *p53* ile benzer işlevlere sahip olan iki farklı gen daha olduğu gösterilmiştir.^{8,9} *p63* ve *p73* olarak adlandırılan bu proteinlerin her ikisinde de *p53*'ün N-ucu transaktivasyon bölgesi, merkezi DNA-bağlanma bölgesi ve C-ucu oligomerizasyon bölgesi ile yüksek oranda benzerlik gösteren bölgeler bulunmaktadır.⁸ Ek olarak, her iki protein de *p53*-duyarlı promotörleri uyarabilmekte ve hücrede fazla ifade edilmeleri durumunda programlı hücre ölümü yolağını da tetik-

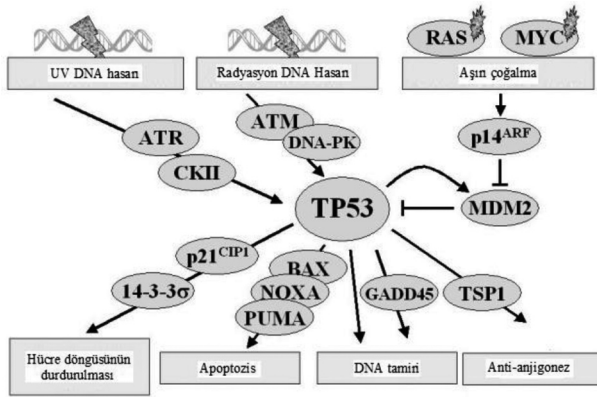
leyebilmektedirler.¹⁰ Dikkat çekecek şekilde bu üç gen benzer intron/ekzon düzenine sahiptir ancak, *p63* ve *p73* proteinleri *p53*'ten farklı olarak karmaşık farklı kaynaşım (alternative splice form) türevleri oluşturmaktadırlar.¹⁰

Bu çalışma ile, *p53* hakkındaki literatür bilgilerini Türkçe olarak ortaya koymanın yanı sıra *p53* gen ailesinin üyeleri olan ve işlevleri ve *p53* ile ilişkileri çok fazla bilinmeyen *p63* ve *p73* genleri/proteinleri hakkında Türkçe bir derleme sunmak amaçlanmıştır.

p53

p53 proteini transkripsiyon faktörü işlevine sahip 393 amino asitten oluşan bir proteindir.¹¹ *p53*, 17. kromozomun kısa kolu üzerinde yaklaşık 20 kb'lık bir alana yayılmış 11 ekzondan oluşan bir gen tarafından kodlanmaktadır.² *p53* proteini DNA tamiri, hücre döngüsünün kontrolü, genomik kararlılığın sağlanması, kromozom ayrılmasının düzenlenmesi, gen ifadesinin düzenlenmesi, yaşlanma ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücre işlevinde rol almaktadır.⁵ *p53*, bu işlevlerini ya transkripsiyon faktörü olarak ilgili genlerin transkripsiyonlarını düzenleyerek ya da diğer proteinler ile veya doğrudan DNA ile fiziksel olarak etkileşerek gerçekleştirir.⁵ *p53*, hücre döngüsünün G₀/G₁ evresinde rol alan birçok siklin bağımlı kinazın işlevini engelleyen p21 proteininin ifadesini, *p21*^{WAF2/Cip1} geninin transkripsiyonunu uyararak düzenlemekte ve böylece p21 proteini aracılığı ile hücre döngüsünü G₁ aşamasında durdurmaktadır.^{5,12} *p53* ayrıca, mitoz bölünme için gerekli proteinleri kodlayan *c-myc* ve *c-fos* gibi genlerin transkripsiyonlarını düzenleyen E2F transkripsiyon faktörü ile fiziksel olarak etkileşerek hücre döngüsünün G₂ evresinde durdurulmasında da rol almaktadır.^{12,13,14} *p53*, DNA tamiri ve DNA sentez mekanizmasında rol alan PCNA (proliferating cell nuclear antigen), GADD45 (growth arrest and DNA damage inducible 45) proteinlerini ve programlı hücre ölümünde rol alan PUMA (*p53* up-regulated modulator of apoptosis), Noxa (Latin for "damage"), Bax (Bcl-2-associated X protein) ve Fas gibi proteinlerin transkripsiyonlarını da düzenlemektedir (Şekil 1).⁵ *p53*, TBP (TATA Binding Protein)'ye bağlanarak özendirici bölgesinde TATA dizisi bulunduran *Bcl-2* gibi birçok genin transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol almaktadır.⁵ *p53* ayrıca DNA replikasyonu sırasında replikasyonun

başlamasıyla ilgili bölgelere doğrudan bağlanarak replikasyon çatalının oluşumunu engellemekte ve böylece transkripsiyondan bağımsız bir mekanizma ile replikasyonu baskılamaktadır.⁵ *p53* proteini, RPA (Replicating Protein Antigen) gibi DNA sentezinde rol alan proteinler ve XPB (Xeroderma Pigmentosum Group B DNA helicase), XPD (Xeroderma Pigmentosum Group D DNA helicase), p62 ve topoizomeraz gibi DNA tamirinde rol alan proteinler ile de fiziksel olarak etkileşmektedir.⁵ Bu işlevleri dışında, DNA'da gerçekleşen çift zincir kırılmaları ya da telomer hasarları gibi durumlarda da eş-dörtlü (homo-tetramer) yapılar halinde doğrudan DNA'ya bağlanarak, DNA sarmalının çözülmesine engel olmaktadır.¹⁵

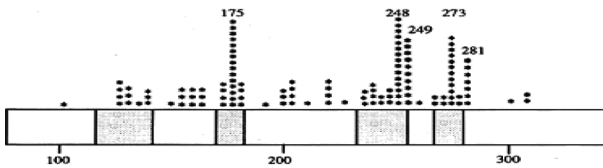


Şekil 1. *TP53*, kimyasal ajanlar ve iyonize radyona bağlı olarak gelişen DNA çift zincir kırıkları, viral enfeksiyonlar veya nukleotid imbalansı gibi hücre stres durumları ve onkogenik işleve bağlı gerçekleşen hücre çoğalmasında gibi genomun birçok çeşit hasarına karşı hücresel cevap oluşmasında rol almaktadır.¹⁴

Hücrede birçok işleve sahip olan *p53* proteini işlevsel rollerine bağlı olarak 3 bölgeye ayrılarak incelenebilir.⁴ Proteinin N-ucu, Trans Aktivatör (TA) bölge olarak isimlendirilmekte ve bir transkripsiyon faktörü olan *p53* proteinin DNA'ya bağlandıktan sonra transkripsiyonu başlatmasında rol almaktadır.^{4,10} Bu bölge aynı zamanda *p53* proteininin yarılanma ömrünün düzenlenmesinde de rol almaktadır.⁴ Normal koşullarda yarılanma ömrü 20 dakika dolaylarında olan *p53* proteininin N-ucuna MDM2/HDM2 (Murine/Human Double Minute 2) proteini bağlanarak *p53*'ün proteosomlara yönlendirilmesine ve orada parçalanmasına neden olmaktadır.^{14,16} DNA hasarı veya hücresel stres gibi

bir nedenle aktifleşen ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), ATR (Ataxia Telangiectasia and Rad3-related protein), Chk2 (Checkpoint kinase 2) proteinleri, *p53* proteininin N-ucundaki amino asitlerin fosforillenmesine neden olur ve bunun sonucunda MDM2/HDM2 proteininin *p53*'e bağlanması engellenerek *p53* proteininin kararlılığı sağlanmış olur.^{4,10,12} *p53* kararlılığının sağlanması amacıyla MDM2'nin *p53*'den uzaklaştırılmasında *INK4* geninin alternatif ürünü olan p14^{ARF} de rol oynamaktadır.¹⁷ p14^{ARF}, MDM2/HDM2'ye bağlanarak bu proteinin *p53*'ten ayrılmasına neden olur.^{14,17} Hücrede gerçekleşen hasara bağlı olarak kararlı hale gelen *p53*, hasarın tamir edilmesi amacıyla hücre döngüsünü durdurarak hasarın tamirine imkan sağlayabileceği gibi, hasarın tamiri mümkün değilse hücrenin programlı hücre ölümüne yönlendirilmesine de neden olabilir.^{5,14} *p53* proteininin C-ucu oligomerizasyon bölgesi olarak adlandırılmaktadır.⁹ Bu bölge aracılığı ile *p53* proteini diğer proteinler ile fiziksel olarak ilişki kurarak hetero-dimer yapılar oluşturmaktadır.⁴ *p53* proteini gerek transkripsiyon faktörü olarak gerekse DNA çift zincir kırılması ya da telomer hasarları gibi durumlarda DNA'ya eş-dörtlü yapılar (homo-tetramer) halinde doğrudan bağlanmaktadır.¹⁵ *p53*, eş dörtlü yapılar oluşturamaması durumunda DNA ile ilişki kuramayacak ve başta transkripsiyon faktörü işlevi olmak üzere DNA ile doğrudan ilişkili olan diğer işlevlerini yerine getiremeyecektir. *p53* proteinin C-ucu hetero-yapılarıyla birlikte homoyapıların oluşabilmesinde de özellikle önemlidir ve bu bölgenin kararlılığı lizin asetilasyonu ya da serin fosforillenmesi ile düzenlenmektedir.¹⁷ *p53* proteinin N-ucu ile C-ucu arasındaki bölge, *p53* proteinin DNA'ya bağlanabilmesinde rol almaktadır.^{4,15} *p53*'ün hem transkripsiyon faktörü olarak işlev göstermesinde hem de transkripsiyondan bağımsız mekanizmalarla DNA ilişkili işlevlerini gerçekleştirmesinde bu bölge oldukça önemlidir.⁴ Onkogenik mutasyonlar sıklıkla *p53* geninin DNA bağlanma bölgesini kodlayan dizilerinde oluşmaktadır.^{4,15} İstatistiksel olarak ifade edildiğinde; insan kanserlerinin %50'sinde *p53* mutasyonları görülmekte ve bu mutasyonların %95'i *p53* proteininin DNA'ya bağlandığı DNA bağlanma bölgesi'nde gerçekleşmektedir ve gerçekleşen bu mutasyonların %75'i de tek nukleotid değişimi şeklindeki mutasyonlardır.^{15,16,18} *p53* proteininin C-ucunda, proteini nükleusa yönlendiren 3 tane NLS (nuclear localization sequence) bölgesi bulunmaktadır.⁴

p53 proteini kristal yapı incelemeleri *p53* proteinin yapısını ve DNA ile nasıl bir düzlemde ilişki kurduğunu ortaya koyduğu gibi *p53* geninde gerçekleşen mutasyonların rollerini de ortaya koymuştur.¹⁸ Bu çalışmalar ile *p53* proteininde tanımlanmış olan mutasyonların %20'sinin proteinin DNA'ya bağlandığı bölgede bulunan 2 arjinin amino asitinin değişimiyle gerçekleştiği belirlenmiştir.¹⁹ DNA-*p53* protein kristal yapısının incelenmesi, bu arjininlerin, *p53* proteini ile DNA arasındaki bağın oluşmasında önemli olduğunu göstermiştir.^{18,19} 248. konumda bulunan arjinin amino asitinin, timin nükleotidindeki oksijen ile ve adenin nükleotidinin halka yapısında bulunan nitrojen ile hidrojen bağı oluşturulmasında rol aldığı gösterilmiştir.^{18,19} Bu bölge, *p53* proteinin, DNA'nın küçük oluşuna bağlanmasında önemlidir ve burada gerçekleşen mutasyonlar proteinin DNA'ya bağlanabilme özelliğini değiştirmektedir.¹⁹ Değişik tümörlerde gerçekleştirilen *p53* proteini kristal yapısı incelemeleri ve bu proteinleri kodlayan dizilerin DNA dizi analizi ile ortaya konulması, *p53* geni üzerinde kanser türüne özgü mutasyonların oluşmasına imkan veren sıcak bölgelerin varlığını göstermiştir.^{2,19} Bu sıcak bölgelerdeki mutasyonlar *p53* proteininin DNA'ya tutunmasında rol alan amino asit kodonlarında değişimlere neden olarak proteinin DNA'ya bağlanabilmesini etkilemektedir (Şekil 2).¹⁹ Bahsedilen kodonlardan 175, 248, 273 ve 282. kodonlarda gerçekleşen mutasyonlar sıklıkla kolon kanserinde, 273. kodon mutasyonları beyin tümörlerinde, 249. kodon mutasyonları karaciğer kanserlerinde, 242 ve 273. kodon mutasyonları akciğer kanserlerinde, 172, 213 ve 248. kodon mutasyonları Burkitt's Lenfoma'da ve 144, 156 ve 248. kodon mutasyonları da pankreas kanserlerinde görülmektedir.^{4,20}



Şekil 2. *p53* proteini üzerinde en sık mutasyon tanımlanan sıcak bölgeler amino asit numaralarıyla gösterilmiştir.⁴

p63

p63 proteini yapısal ve işlevsel olarak *p53*'e oldukça benzer bir proteindir ve 3q27 kromozom bölge-

sinde yerleşik bir gen tarafından kodlanmaktadır.^{21,22} In vitro gerçekleştirilen DNA bağlanma çalışmaları, *p63*'ün *p53* tarafından transkripsiyonları düzenlenen *p21*, *mdm2*, *bax*, *PERP*, *NOXA* ve *protein 14-3-3σ* genlerinin promotorlarına bağlanarak bu genlerin transkripsiyonlarını düzenlediğini göstermiştir.²³ Yapısal olarak da, *p63* ile *p53*'ün DNA bağlanma bölgeleri %60'dan fazla oranda benzerlik göstermektedir.²² N-ucu transaktivasyon bölgeleri ve C-ucu tetramerizasyon bölgeleri ise sırasıyla %25 ve %37 dolaylarında benzerdirler.²³ *p63*, *p53*'ten farklı olarak iki promotor bölgenin kontrolünde transkribe edilmektedir.²³ Bu promotorlardan biri internal bölgededir ve N-ucu transaktivasyon bölgesi içermeyen eksilmiş (truncated) bir protein kodlanmasına neden olurken, diğer promotor normal şekilde N-ucu transaktivasyon bölgesi içeren bir protein kodlamaktadır.²³ Transaktivasyon bölgesi içeren *p63*'ler *Tap63* olarak adlandırılırken, bu bölgeyi içermeyen *p63*'ler $\Delta Np63$ olarak adlandırılmaktadırlar.^{22,23} *p63* mRNA'larının C-uçlarında farklı kaynaşım mekanizması ile α , β ve γ olarak adlandırılan 3 farklı protein ürün oluşturulmaktadır ve bu ürünlerin transaktivasyon bölgesi içerip içermemelerine bağlı olarak da (*Tap63α*, *Tap63β*, *Tap63γ* ve $\Delta Np63α$, $\Delta Np63β$ ve $\Delta Np63γ$) toplamda 6 farklı kaynaşım türevi oluşturulmaktadır (23).

p63, *p53*'ten farklı olarak SAM (Steril Alpha Motif) diye adlandırılan ve yalnızca *p63*'ün α formlarında (*Tap63α*, $\Delta Np63α$) bulunan bir bölge içermektedir.^{23,24} SAM bölgesi bulunduran diğer proteinler ile birlikte düşünüldüğünde, bu bölgenin programlı hücre ölümü, transkripsiyonel transaktivasyon, fokal adezyon, kromatin yeniden-şekillendirilmesi, reseptör tirozin kinaz uyarılması ve SUMOyilasyon gibi hücrel işlevlerde rol alabileceği akla gelmektedir.^{23,24} Bir çalışmada *Drosophila* embriyolarında morfojen gradiyenti oluşumunda rol alan ve SAM bölgesi içeren Smaug proteininin *nanos* mRNA'sının 3'-UTR bölgesine bağlanarak translasyonunu baskıladığı gösterilmiştir.²³ SAM bölgesine yönelik diğer bulgular ve *p63* çalışmaları, bu bölgenin organizmanın gelişim dönemindeki protein-protein etkileşimlerinden sorumlu olduğunu ve *p63*'ün öncelikli görevinin de gelişim döneminde ektodermal farklılaşmanın ve epitelyal progenitor hücrelerin devamlılığını sağlamak olduğunu önermektedir.^{23,24}

p53'ten yoksun (*p53*^{-/-}) farelerde gerçekleştirilen çalışmalar, bu farelerin gelişimsel olarak normal olduklarını ancak neoplastik hastalıklara yatkın olduklarını göstermiştir.^{8,9,23} *p63*'ten yoksun (*p63*^{-/-}) fareler ise deri, prostat, süt bezleri ve üretelia gibi epitel dokular ve dudak gelişimi gibi gelişimsel anomaliler ile doğmuşlar ve doğduktan kısa bir süre sonrada ölmüşlerdir.²⁵ *p63*'ten yoksun olan farelerde gerçekleştirilen 2 çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları birbiriyle oldukça uyumludur.^{8,25} *p63*'ten yoksun farelerin dudakları ya yoktur ya da kırpıktır, derileri gelişimin erken bir evresinde kalmakta differansiyasyon markırları eksprese etmemektedir.⁸ Saç follikülleri, diş ve meme bezleri gibi epidermal-mezenşimal etkileşim bağımlı gelişen yapılar *p63*'ten yoksun farelerde yoktur.⁸ Bu durum, *p53*'ün aksine *p63*'ün embriyogenez sırasında ektodermal farklılaşma için gerekli olduğunu önermektedir.⁸ *p63* hasarlı farelerde kraniyofasiyal gelişimde de defektler olduğu gösterilmiştir.²³ Zebra balığı'nda (Zebrafish) gerçekleştirilen bir çalışmada *p63*'ün $\Delta Np63$ farklı kaynaşım türevlerinin epidermal hücrelerin gelişimi için gerekli olduğu, epidermal yapılar geliştiremeyen embriyoların ise sonlandıkları gösterilmiştir.²³ Başka bir çalışmada da, $\Delta Np63$ farklı kaynaşım türevlerinin deri oluşumunda gerekli olduğu ve mezenşim gelişimi ve büyüme için gerekli olan apikal ektodermal sırtın devamlılığı için bu farklı kaynaşım türevlerinin olmasının zorunlu olduğu gösterilmiştir.²³ $\Delta Np63\alpha$ 'nın, "neural default" model olarak da bilinen embriyonik ektodermin neural ya da nonneural dönüşümünde rol almakta olan "bone morphogenetic protein signaling" (Bmps) için doğrudan bir hedef olduğu da gösterilmiştir. Bmps uyarısı engellenmezse, ektodermal hücreler epidermal hücrelere dönüşmektedirler.²³ Bu bulgular, $\Delta Np63$ farklı kaynaşım türevlerinin ve dolayısıyla *p63*'ün squamoz epitelyum gelişiminde önemli olduğuna ve kök hücrelerin epidermal dönüşümünde ya da kök hücre olarak devamlılığının sağlanmasında önemli işlevlere sahip olduğuna işaret etmektedir.

p73

p73, nöroblastoma, melanoma ve multiple endokrin neoplazmları gibi birçok kanserde delesyona uğramış olan ve birçok tümör baskılayıcı gen içerdiği düşünülen 1p36 kromozom bölgesinde yerleşiktir.²⁶ *p73* ile *p53*'ün DNA bağlanma bölgeleri %63, N-ucu transaktivasyon bölgeleri %29 ve C-ucu tetra-

merizasyon bölgeleri %38 oranında benzerlik göstermektedir.⁹ *p73*, *p53* tarafından transkripsiyonları düzenlenen *p21^{WAF1/Cip1}*, *RGC* (Ribosomal Gene Cluster), *mdm2*, *bax*, *cycline G*, *GADD45*, *IGF-BP3* (insuline-like growth factor-binding protein 3) ve *14-3-3* gibi genlerin transkripsiyonlarını uyarmaktadır ve *p53* gibi hücre döngüsünü G₁ aşamasında durdurabilmektedir.²⁷ *p73*'ün hücre içindeki seviyesi aktinomisin D veya UV gibi DNA hasarı oluşturan ajanların uygulanması sonrasında değişmemektedir.²⁷ *p73*'ün parçalanması da *p53*'e bağlanarak *p53* proteinini ubikütin-proteozom yolağına yönlendiren MDM2 ile olmamaktadır.²⁷ Bu durum, *p73*'ün *p53* işlevlerini gerçekleştiribilmesine rağmen DNA hasarına bağlı olarak uyarılmadığını ve *p53*'ten farklı bir şekilde düzenlendiğini göstermektedir. *p73*'de *p63* gibi internal bir promotör tarafından kodlanarak N-ucu eksik bir farklı kaynaşım türevi oluşturmaktadır.^{9,27} Yine *p63* gibi *p73*'ün de C-ucunun farklı kaynaşım sergilemesiyle *p73*'ün çeşitli farklı kaynaşım türevleri oluşmaktadır.²⁴ *p73*'ten (*p73*^{-/-}) yoksun farelerde nörolojik, feromonal ve enflamatuar defektler vardır ancak spontan tumor gelişimi yoktur.²⁵

Çalışmalar, *p73*'ün spesifik nöral yapıların oluşumu için gerekli olduğunu göstermiştir.^{9,24} Hipokampus, öğrenme ve hafıza eylemlerinin gerçekleştirilmesinde merkezi bir konumdadır ve erişkin dönem boyunca da gelişimine devam etmektedir.⁹ *p73*'ten yoksun farelerde, korteksin marjinal bölgelerindeki ve hipokampusun moleküler katmanlarındaki Cajal-Retzius olarak adlandırılan büyük bipolar nöronların selektif kayıpları söz konusudur ve bu nedenle bu fareler hipokampal disgenезis göstermektedirler.^{9,24} Cajal-Retzius nöronlar korteks organizasyonundan sorumludurlar ve bu hücreler $\Delta Np73$ farklı kaynaşım türevlerini ve sekretuar glikoprotein "reelin"i birlikte ifade etmektedirler.⁹ *p73* yoksun fareler ayrıca birçok limbik telensefalon malformasyonlarına da sahiptirler.⁹

p53 gen ailesi, işlevsel benzerlikler göstermektedirler ancak çalışmalar her bir üyenin organizmanın farklı döneminde farklı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Burada dikkat çeken önemli durumlardan biri, *p63* ve *p73*'ün ΔN yapılarıdır. Bu farklı kaynaşım türevleri transaktivasyon bölgesi içermemektedirler ancak proteinin diğer bölgelerine sahiptirler. Transkripsiyon sırasında *p53* gen ailesi üyeleri DNA'ya 4'lü yapılar halinde (homo-tetra-

mer ya da hetero-tetramer) bağlanmaktadır, *p63* ve *p73*'ün ΔN farklı kaynaşım türevleri transaktivasyon bölgesi içeren proteinler ile birlikte ilgili genlerin transkripsiyonları için DNA'ya bağlanarak bu genlerin transkripsiyonlarını engelleyebilmektedirler. Örneğin, bazı akciğer ve baş boyun kanserlerinde *p63*'ün transaktivasyon bölgesi içermeyen ΔN farklı kaynaşım türevlerinin fazla ifade edildiği gösterilmiştir.⁹ ve burada *p63*'ün onkogen olarak davrandığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40 transformed cells, *Nature* 1979; 278(2): 261-263.
- Varley JM, Evans DGR, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review, *Brit J Cancer* 1997; 76(1):1-14.
- Velculescu VE, El-Deiry WS. Biological and clinical importance of the *p53* tumor suppressor gene. *Clin Chem* 1996; 42 (6): 858-68.
- Prives C, Manfredi JJ. The *p53* tumor suppressor protein: meeting review. *Genes Dev* 1993; 7(4): 529-34.
- Haris CC. Structure and function of the *p53* tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J Nat Can Inst* 1996; 88(20): 1442-55.
- Lin YL, Sengupta S, Gurdziel K, Bell GW, Jacks T, Flores ER. *p63* and *p73* transcriptionally regulate genes involved in DNA repair. *PLoS Genet* 2009; 5(10):e1000680.
- Lee HP. Tumor suppressor genes: a new era for molecular genetic studies of cancer. *Breast Cancer Res Treatment* 1991; 19(1): 3-13.
- Mills AA, Zheng BH, Wang XJ, Vogel H, Roop DR, Bradley A. *p63* is a *p53* homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 1999; 398(4):708-13.
- Moll UM, Slade N. *p63* and *p73*: Roles in development and tumor formation, *Mol Cancer Res* 2004; 2(7): 371-86.
- Kaelin WG. The *p53* gene family. *Oncogene* 1999; 18(11):7701-5.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/11066970?from=1&to=393&report=gpwithparts> (09.02.2011).
- Gabriel JA. *The Biology of Cancer*, (Second Ed.), John Wiley and Sons Ltd, West Sussex, England, 2007:37-40.
- Bunz F. Requirement for *p53* and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science* 1998; 282:1497-501.
- Schulz WA. *Molecular biology human cancers an advanced student's textbook*, Springer, Dordrecht, Netherlands 2007: 101-109.
- Tan Y, Luo R. Structural and functional implications of *p53* missens cancer mutations. *PMC Biophysics* 2009; 2(5): 1-10.
- Meek DW. Tumour suppression by *p53*: a role for the DNA damage response? *Nature* 2009; 9(4):714-23.
- Gasco M, Shami S, Crook T. The *p53* pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4(1):70-6.
- Ho CW, Fitzgerald MX, Marmorstein R. Structure of the *p53* core domain dimer bound to DNA. *J Biological Chem* 2006; 281(42): 20494-502.
- Devlin TM, *Text Book of Biochemistry with clinical correlations*, 6th ed., Wiley-Liss., Hoboken, NJ, USA 2006:185.
- Yamaguchi Y, Watanabe H, Yirdiran S, et al. Detection of mutations of *p53* tumor suppressor gene in pancreatic juice and its application to diagnosis of patients with pancreatic cancer: comparison with K-ras mutation. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1147-53.
- Yang AN, Kaghad M, Wang YM, et al. *p63*, a *p53* homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell* 1998; 2(2): 305-16.
- <http://www.biotechniques.org/students/2006/Han/paper> (18.01.2011).
- Westfall MD, Pietenpol JA. *p63*: molecular complexity in development and cancer. *Carcinogenesis* 2004; 25 (6):857-64.
- Levrero M, Laurenzi VD, Costanzo A, Sabatini S, Gong J, Wang JYJ, Melino G. The *p53/p63/p73* family of transcription factors: overlapping and distinct functions. *J Cell Sci* 2000; 113:1661-70.
- Yang A, Schweitzer R, Sun DQ, et al. *p63* is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999; 398:714-8.
- Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to *p53* at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997; 90(4): 809-19.
- Melino G, Bernassola F, Ranalli M, et al. *p73* induces apoptosis via PUMA transactivation and bax mitochondrial translocation. *J Biol Chem* 2004; 279 (9):8076-83.