Gen a protein p53

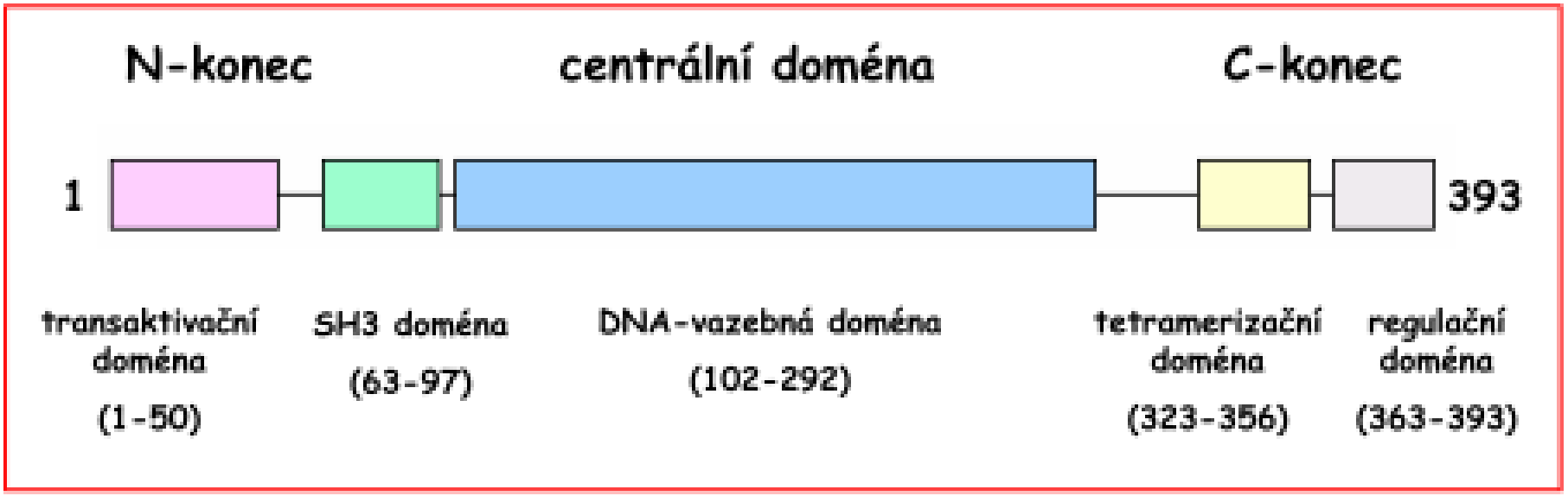
Gen leží na chromozomu 17 (17p13) a má 11 exonů (z nichž první se neexprimuje).

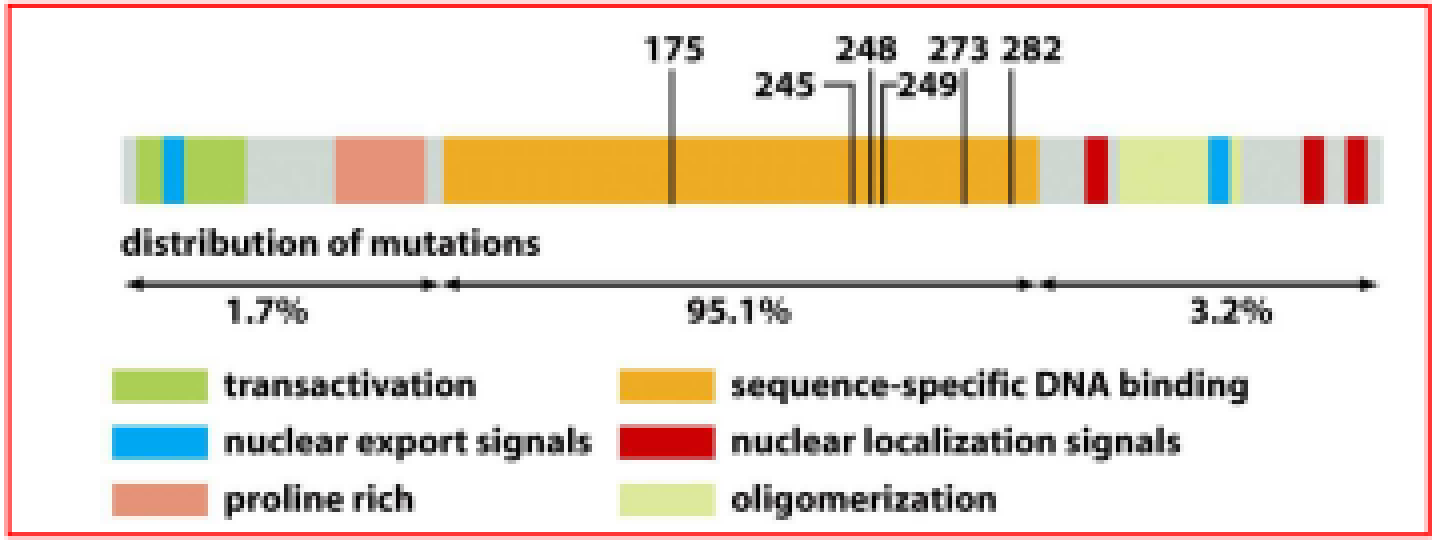
Protein je jaderný fosfoprotein, 393 AA, 53 kDa.

- poprvé popsán jako protein interagující s LT SV40
- funguje jako transkripční faktor
- funguje jako tetramer
- konsensus sekvence: 5´ - Pu-C(A/T)(A/T)G-Py - 3´

Struktura proteinu: DNA vazebná doména, transaktivační doména, oligomerizační doména, NLS, C-koncová regulační doména

Struktura proteinu p53



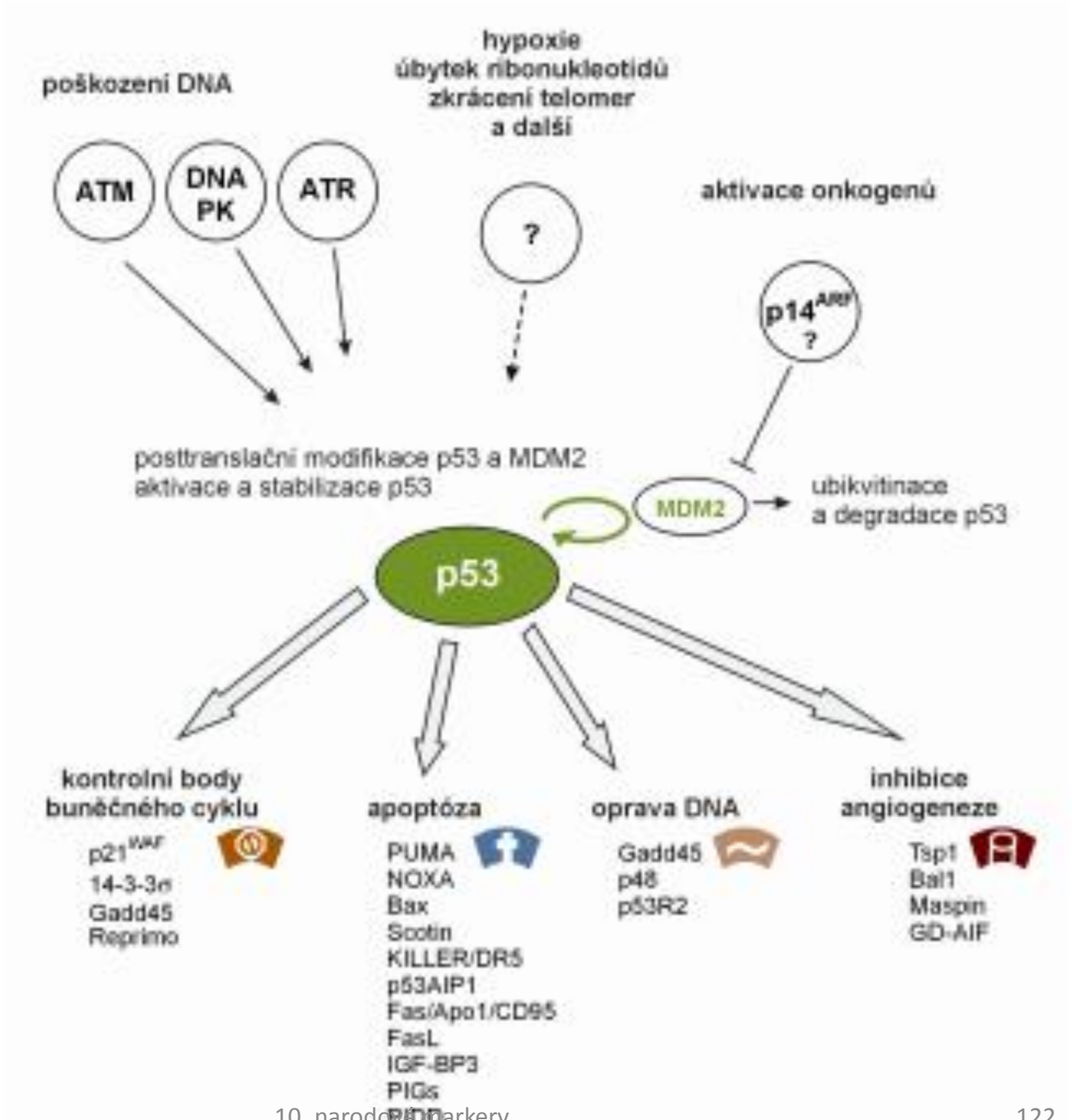


Funkce p53

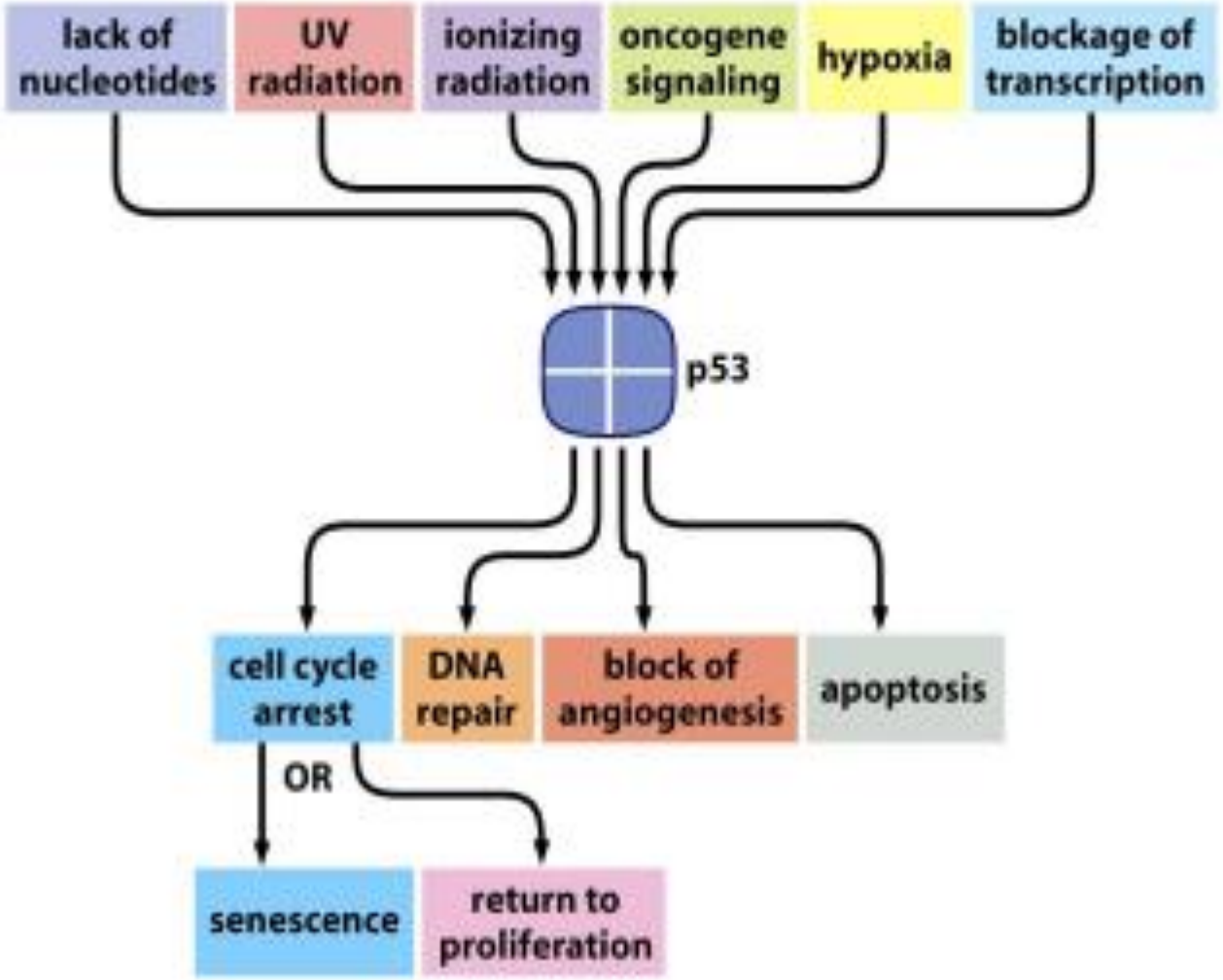
p53 funguje jako **transkripční faktor**.

Cílové geny: *mdm2* - zpětnovazební inhibiční kličkа
p21$^{CIP1/WAF1}$ - blok G1
bax - apoptóza
GADD45 - oprava DNA

Signální síť p53



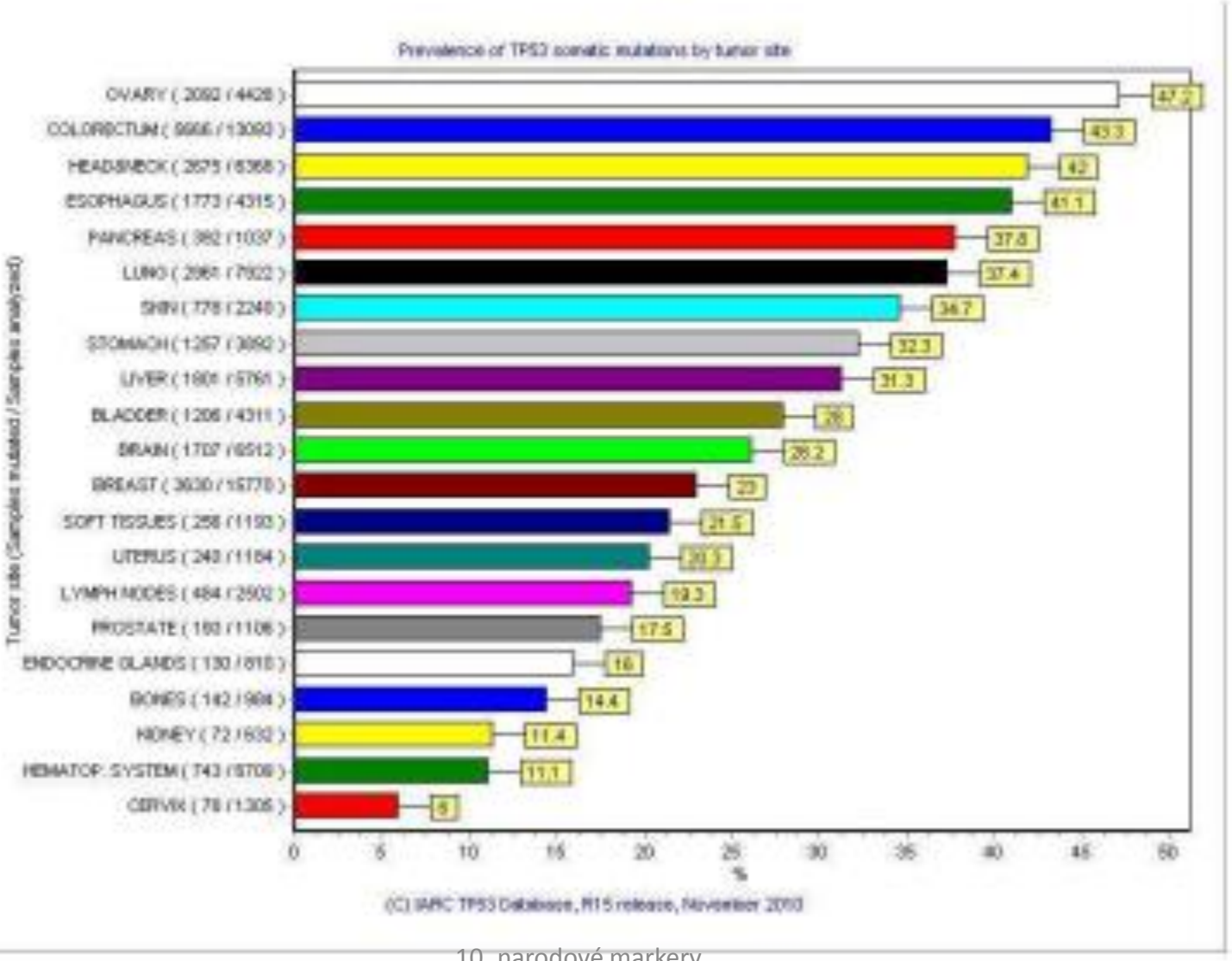
Funkční síť p53



Inaktivace p53 v nádorech

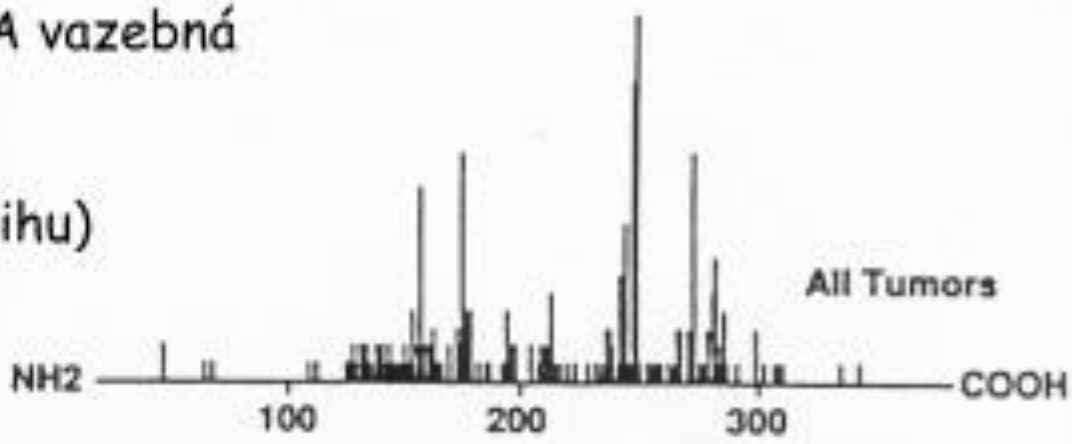
- **Mutace**
- **Jaderná exkluze** (37% zánětlivých karcinomů prsu, více než 90% nediferencovaných neuroblastomů)
- **Interakce s virovými onkoproteiny** (LT SV40, E1B, E6)
- **Amplifikace *mdm2*** (neuroblastomy), případně ***mdmX*** (gliomy)

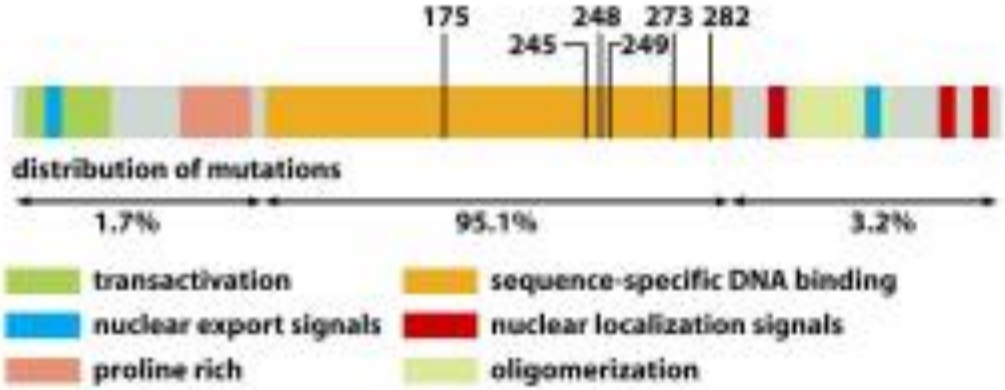
Frekvence mutací p53 v nádorech



Distribuce mutací v molekule p53

Distribuce není pravidelná:
- především centrální DNA vazebná doména - „hot spots"
- oligomerizační doména
- introny (v místech sestřihu)





Nejčastěji mutované kodóny p53: 175, 245, 248, 249, 273, 282.

Mutace p53 v nádorech

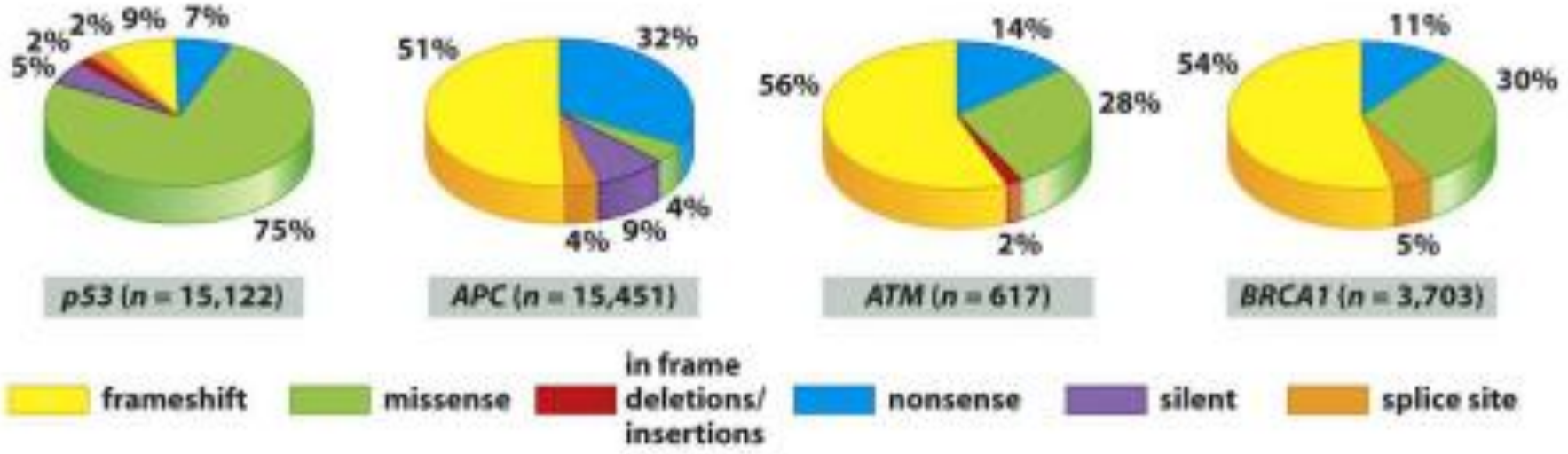
typické spektrum mutací u určitých nádorů

typická spektra pro určité kancerogeny („fingerprints")

některé mutace typické pro určitý genetický background (BRCA1, BRCA2)

různé mutace mohou mít různý dopad na vlastnosti nádoru (částečná inaktivace, konformační mutace, korelace genotypu a fenotypu)

liší se mutační spektra somatických a vrozených mutací

Typy mutací p53

- především bodové missense mutace
- krátké delece a inzerce (více v okrajových částech genu)