

발암기전에서 p53의 역할

성균관대학교 의과대학 이비인후과학교실, 삼성서울병원

백정환 · 고예정

Role of p53 in carcinogenesis

Chung-Hwan Baek, Ye-Jeung Ko

*Department of Otorhinolaryngology,
College of Medicine, Sung Kyun Kwan University
Samsung Medical Center*

p53 유전자 연구의 역사적 배경

p53은 1979년에 simian virus 40의 large T antigen (SV 40)과 안정하게 결합된 53KD의 cellular protein으로 밝혀진 이래로 화학적으로 유도된 암에서나 형질전환된 세포에서도 고도로 많이 발현됨으로써 암화와 관련하여 많은 연구가 이루어져 왔다¹⁻³⁾. 초기에 p53은 그 발현으로 인해 세포 증식의 특징인 DNA합성을 증가시켜 형질전환시킬 수 있는 oncogene이라 생각하여 몇몇 연구자들은 p53 cDNA를 이용하여 얻은 형질전환 세포에서 ras유전자와 상호작용함을 증명하기도 했다⁴⁻⁶⁾. 또한 1984년에는 비형질전환 세포를 UV에 노출시켜 p53 산물을 유도하기도 했고 1987년에는 p53을 형질전환 세포에서 관찰된 세포질내 heat shock protein(hsp70)과 관계시키기도 했다⁷⁾. 그 이후 1989년에 oncogene으로서가 아닌 종양억제 유전자로서의 p53에 대한 연구들이 대두되기 시작했다. 예를 들어 변이형 p53이 세포의 형질전환에서 ras와 상호작용한다는 이론이라든가 혹은 정상형 p53이 형질전환을 억제시킬 수 있다는 이론들이다⁸⁾. 이러한 자세한 분자적 연구에 의해 p53 유전자를 암의 새로운 진단, 예후 표지자로서 제시하게 되었

고 또한 유전자 치료법의 대상으로서 p53을 연구하게 되었다.

p53 유전자의 구조와 단백질

p53유전자는 척추동물에 한해 haploid genome당 single copy가 17p13. 1위치에 있는 17번 단완 염색체에 위치하며 현재 human, mouse, Xenopus Laevis로부터 cloning되어 있는 상태다. 16-20kb 길이의 DNA⁹⁾를 가지는 이 유전자는 10개의 intron에 의해 분리되는 11개의 exon으로 구성되어 있다. 이들중 실제로 exon 1은 단백질을 만들지 않는 noncoding부분으로 exon 2와 8-10kb정도 떨어져 위치해 있고 그 역할에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않지만 아마도 murine erythroleukemia 세포에서 p53 mRNA의 maturation에 관계하리라 추측된다¹⁰⁾. 또한 대부분의 eukaryotes의 promoter에 있는 TATA box나 CAAT box 그리고 G/C rich sequence와 같은 consensus sequence가 없는 것도 하나의 독특한 특징이다¹¹⁾. DNA로부터 전사된 2.2kb의 mRNA가 인체의 모든 조직에서 골고루 만들어 지지만 특히 thymus, spleen, testis와 ovary에서 아주 많은 양의 mRNA가 생산된다¹²⁾. 궁극적

으로 p53 유전자산물은 393개의 아미노산으로 구성된 nuclear phosphoprotein을 만드는데 핵산염기 서열과 아미노산 서열은 진화학적으로 오랜 기간 동안 보존되어 내려와 인간과 쥐는 82%, 그리고 인간과 *Xenopus*의 p53 단백질은 50%의 동질성을 가지고 있다³⁾(Fig. 1). p53 단백질 구조를 종간에 비교하면 domain I- V¹⁴⁾(Fig. 2)로 나타내는 5목음의 보존된 아미노산으로 나눌 수 있으며 그 중 I,III,IV와 V는 exon 2,5,7,8을 encode하고 domain II는 exon 4와 5를 encode한다. 아미노산 서열의 특이한 보존은 이러한 부분들이 단백질의 기능상 중요한 부분임을 암시하는 것이다. 아미노산 서열과 기능적인 분석에 근거해 p53 단백질을 구조적이고 기능적인 domain으로 나누면 산성을 띄는 N-terminal transcription activating domain, 중앙부의 DNA binding domain 그리고 C-terminal oligomerization domain의 3가지로 분류된다(Fig. 3). 75개의 아미노산으로 이루어진 첫번째 domain은 DNA와 결합하기 위해 전사를 촉진시키는 부분이고 120-290에 해당하는 중간 domain은

특이한 DNA서열을 인지해서 그 부분에 붙는 역할을 하며 carboxy쪽의 290-393 아미노산에 해당하는 끝부분은 핵내 위치를 결정하는 signal을 가지고 있어 transcriptional activator와 일련의 유전자들의 조절자로서 기능을 하게 된다. 이 signal은 p53의 위치를 주로 핵내로 결정하게 되는데 그럼에도 불구하고 cell cycle동안 p53의 위치가 다양하게 변화한다. 이는 cdc2-kinase에 의한 인산화에 관련하여 나타나는 성질이다¹⁵⁾.

p53의 유전적인 변화

p53의 변이는 epithelial, mesenchymal, hematopoietic, lymphoid, central nervous system origin과 같은 인체암의 약 50%이상에서 발견되는 가장 흔한 유전적 변화이다¹⁶⁾. p53 유전자 변이는 많은 종류의 암의 다단계 병인론에서 초기 혹은 후기 어디서든 일어나며 변이를 동반하는 종양은 더 악성인 것으로 나타나고 있다¹⁷⁾. 종양억제 유전자들은 신생물의 중요한 표지자가 되므로 그들의 변이는

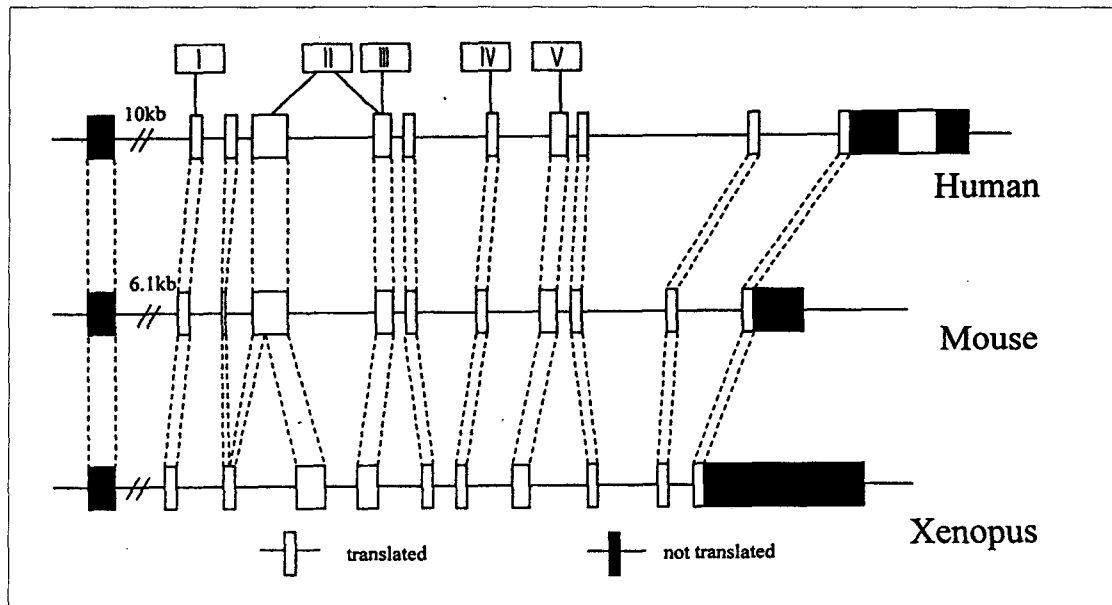


Fig. 1. Comparison between human, mouse and *xenopus laevis* genes. Exons are represented by boxes and intron by straight lines. Domains labelled I to V correspond to the highly conserved domains. (Soussi et al. *Oncogene*. 1990)

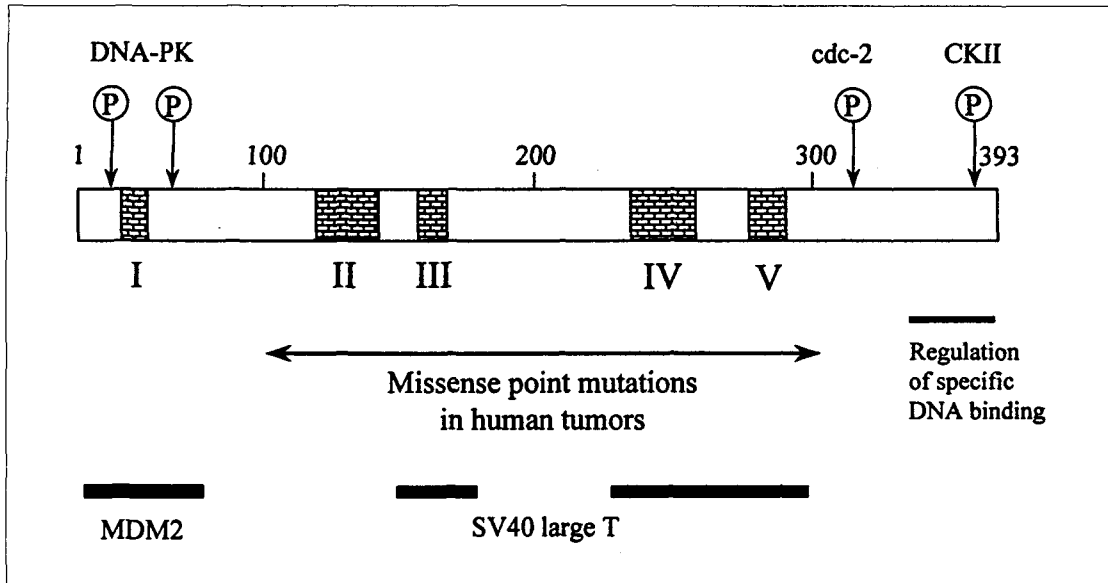


Fig. 2. Functional domains of the human p53 protein and regions involved in complexing with cellular and viral proteins. Phosphorylations sites for dsDNA-PK (Ser-15 and Ser-37), p43-cdc2 (ser-315), and CKII (Ser-392) are indicated. MDM2 interaction domain maps to the N-terminal region and the SV40 large T antigen binds to the central core domain. (Selivanova G et al. *Advances in Cancer Research*. 1995)

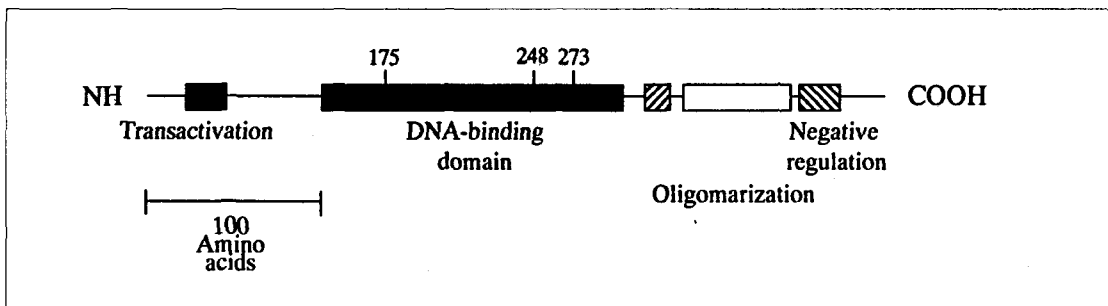


Fig. 3. Codons most frequently mutated in cancer and functional domains of the p53 protein. Codons 175, 248 and 273 contain 6.1%, 9.6% and 8.8% of tumorigenic mutations, respectively. NLS-major nuclear localization signal. (Hainant. P. *Cur Opin Oncol*. 1995)

암화과정에 특별한 의미를 지닌다. 이 유전자의 유전적인 변이들은 allelic loss, missense mutations, frame-shift mutations, intragenic deletions와 epigenetic changes와 같이 다양하지만, nonsense mutation에 의해 단백질 산물이 일부 잘려나가는 다른 종양억제 유전자들과는 달리 p53 유전자는 대부분의 변이가 부산물인 단백질이 DNA에 붙을 수

없게 되거나 혹은 다른 유전자 전사를 활성화 시키지 못하게 되는 치환변이들로 나타난다. 대부분의 인체암에서 p53 유전자의 변이는 진화동안 잘 보존되어 온 부분인 exon 5에서 8사이에서 주로 일어난다고 보고되고 있고 이 부분에서의 변이가 암화에 결정적인 요인으로 작용한다. Fig. 4에서는 p53 변이의 분포도를 개략적으로 나타내고 있는

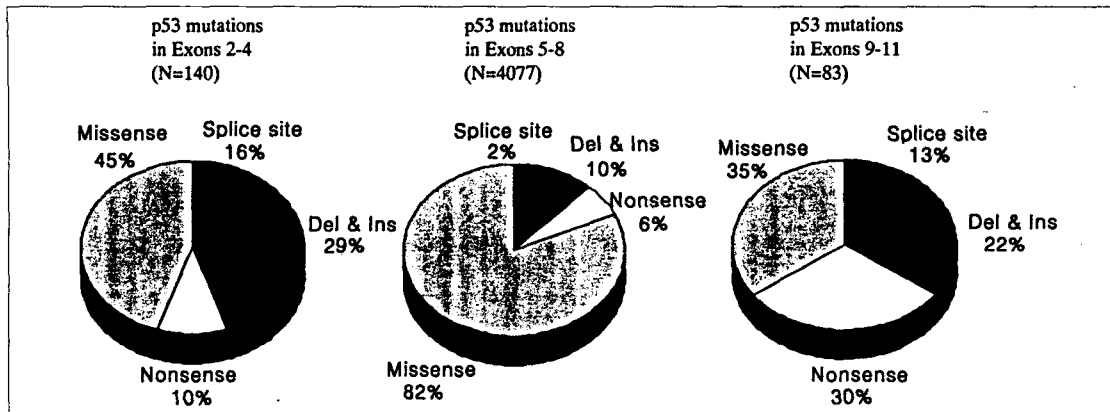


Fig. 4. p53 mutations in DNA consensus binding(exon5-8), acidic trans-activation (exons 2-4) and basic C-terminal(exons 9-11)domains. (Wang XW et al. Cancer Surveys 1996)

데 exon 5-8부분인 DNA binding site가 변이율이 더 높게 나타나고 상대적으로 C 그리고 N-terminal 양쪽은 변이율이 낮게 나타나며 변이의 종류면에서는 전체적으로 missense mutation이 많은 것으로 보인다. p53 단백질에서 변이 발생률이 불균형하게 나타나는 것에 관해 몇가지 가설이 제시되고 있다. 첫째는 중간 부분에서의 missense mutation이 p53의 구조와 기능을 변화시켜 종양세포의 성장이 더 유리하게 만들어 준다는 것이고 둘째는 N-terminal 쪽은 산성염기가 많고 C-terminal 쪽은 알칼리성 염기가 많아 각각의 기능을 하고 있는데 한개의 염기가 바뀌더라도 기능을 수행하는데 필수적인 전체 charge pattern을 바꾸지는 못해서 변이율에 영향을 주지 않기 때문이다^{18, 20)}. 또 대부분의 변이된 p53 단백질은 반감기가 증가하여 비정상적인 p53 단백질이 암세포 핵내에 급증하게 된다. 이는 정상적인 조직에서 p53 단백질은 half-life가 5-40분으로 매우 짧아 극히 적은 양으로 존재하여 면역조직화학법에 의해서 검출되지 않는데 반해 유전적인 변이가 일어난 단백질은 안정도가 증가되어 쉽게 검출이 가능하기 때문이다. 변이형 p53의 증가된 half-life는 정상형 p53의 분해를 지연시키는 viral protein과 heteropolymer를 형성하여 세포내 proteolytic enzyme의 접근이 용이하지 않기 때문인 것으로 설명되고 있다.

정상형 p53의 기능

p53의 세포내 기능에 대해 몇가지 알려져 있지만 암화과정에서의 자세한 활동 기전에 대해서는 아직 미지수로 남아 있다. 정상적인 p53단백질이 이에 반응하는 유전자들의 특이한 DNA 염기 서열에 붙어 작용하는 transcriptional factor로서 기능을 하는 반면 유전자 이상으로 인한 변이형은 이런 DNA에 결합하는 능력이 저하되어 있다. 또한 check-point로서 p53은 스트레스를 받는 세포에서 성장을 조절하는 역할을 하여 cell cycle arrest나 apoptosis를 유도한다.

p53 유전자 산물은 DNA damage response pathway와 관련한 요소들 중의 하나로 원래의 게놈상태를 유지하고자 하는데 이 유전자에 이상이 생기면 유전자 증폭(amplification), 염색체 재배열과 변이의 빈도가 높아지면서 게놈의 불안정성도 따라서 증가하게 된다.

p53의 높은 변이율은 뇌암, 폐암, 식도암, 난소암, 두경부암을 포함한 대부분의 인체암에서 다양한 형태로 나타난다. 이는 p53이 여러 인체암의 암발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 의미하며 이 유전자로부터 조절받는 유전자나 산물을 조사하면 이런 질병들의 치료와 예방에 도움이 될 것이다. Fig. 5는 이러한 DNA damage response pathway를 간략하게 설명해 주고 있다.

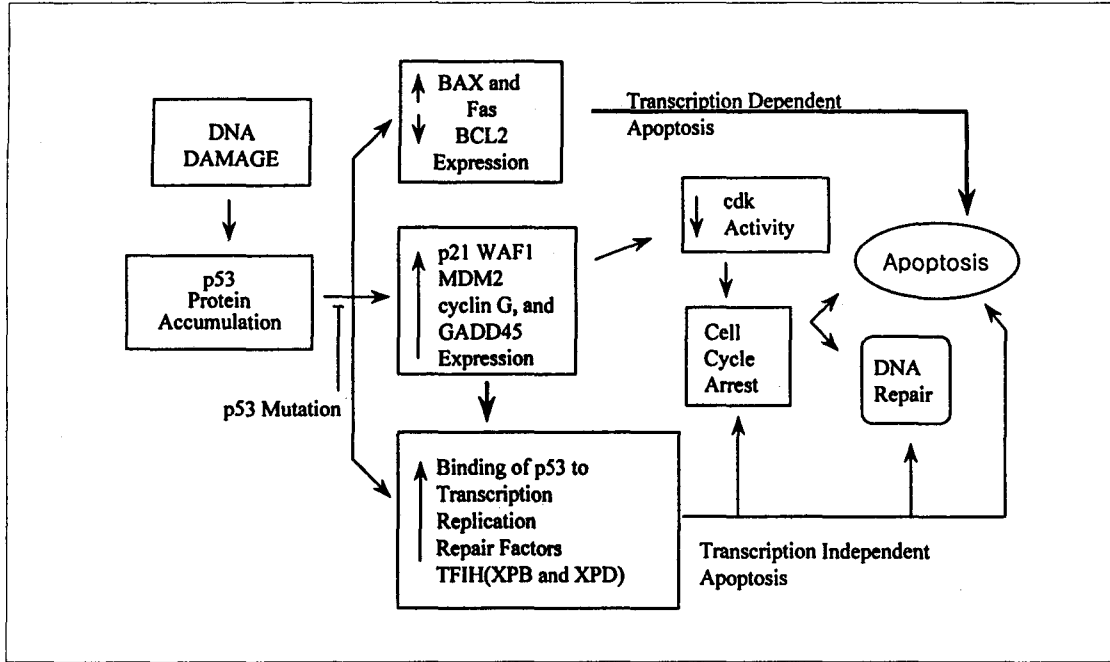


Fig. 5. p53 is a member of a DNA damage response pathway. This simplistic model does not consider the cellular context the influence of the cellular microenvironment. (Wang XW et al. Cancer surveys 1996)

p53은 transcriptional trans-activation에 필수적인 consensus site를 가지고 있으며 이 부분의 mutation 빈도가 특별히 높아 변이의 hot spot라고 알려진 부분도 이 site에 대부분 속해 있다. p53 단백질은 cell cycle arrest와 apoptosis를 조절하는 관계 유전자들의 전사를 유도하는데 p53에 의해 활성화되는 것으로 알려진 몇개의 유전자들은 MDM2²¹⁾, p21waf1²²⁾, GADD45²³⁾, cyclin G²⁴⁾, BAX²⁵⁾, FAS²⁶⁾, TGFA²⁷⁾등이고 이러한 유전자들은 또한 암억제와 관련한 유전자들이다. MDM2는 그자체로 p53의 전사적인 목표가 되어 p53과 MDM2 사이의 autoregulatory feedback loop에 관여한다. MDM2 유전자 산물은 정상형의 p53 단백질과 안정된 복합체를 형성하여 p53 mediated trans-activation을 억제한다. GADD45 유전자는 세번째 intron에 p53에 반응하는 부분이 있어 p53 단백질이 붙으면 GADD45 발현이 일어나고 이는 세포주기의 G1 phase arrest를 유도하게 된다.

p21과 GADD45는 세포성장을 억제하지만²⁸⁾ p21

에 비해 GADD45의 작용기전은 잘 밝혀져 있지 않다. ionizing irradiation이나 UV조사 혹은 다른 요인들로 인해 DNA에 손상이 오면 핵내 p53 단백질의 축적이 급속도로 늘어나고 이로 인해 p21 같은 down regulation받는 유전자들이 p53의 유도에 의해 발현이 증가하여 세포로 하여금 세포주기의 G1 단계에 머물게 만들고 이 지연된 시간에 DNA는 복구된다. 이것이 G1 check-point hypothesis라고 알려져 있는 모델로서 정상형 p53의 중요한 생리학적 기능을 잘 설명해 주고 있다.

반면, 증폭된 p53에 의해 전사가 억제되는 유전자들도 있다. Interleukin 6(IL6)²⁹⁾, proliferating cell nuclear antigen(PCNA)³⁰⁾, retinoblastoma(RB)³¹⁾, multidrug resistance(MDR1)³²⁾, FOS³³⁾, bcl-2³⁴⁾등이 이에 해당되며 이런 유전자들의 선택적인 억제가 유전자 산물들의 기능조절에 중요한 역할을 한다. 한편, p53은 DNA homologous recombination pathway에도 관여하여 p53이 결핍된 세포들은 DNA 손상이 유발한 이체동형의 재조합을 겪게 된다³⁵⁾.

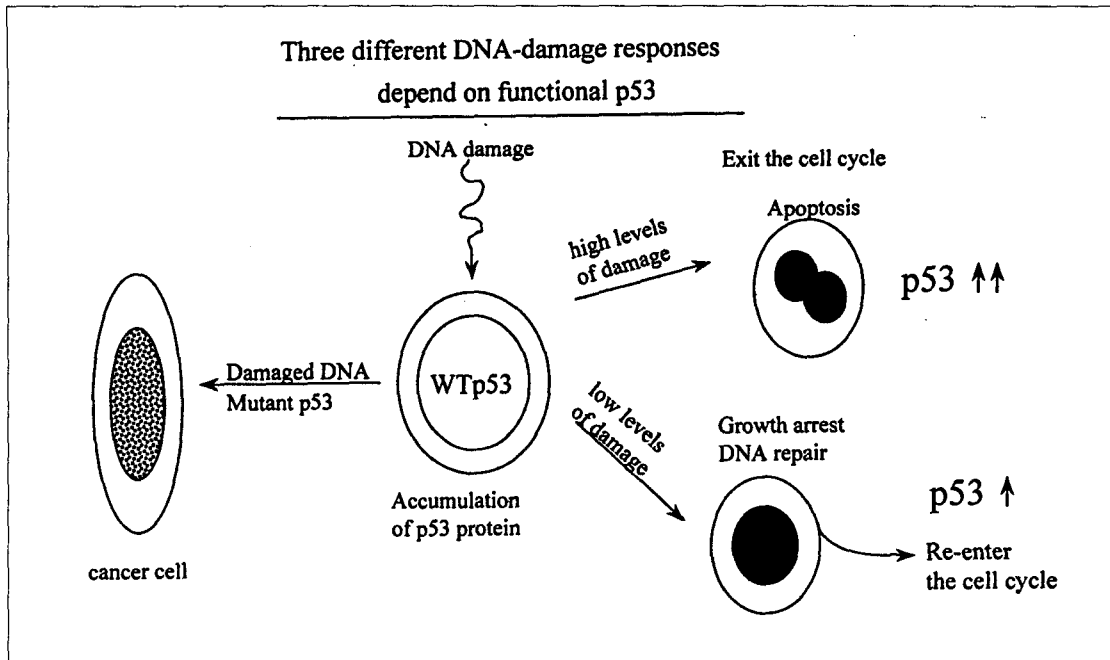


Fig. 6. A suggested model for the involvement of wild-type p53 protein in the DNA repair machinery and deregulation in this activity mediated by mutant p53 protein. (Prokocimer M. et al. *Boold*. 1994)

DNA damage signal transduction pathway에서 p53의 역할도 근래 많은 초점을 모으며 연구되고 있는데 DNA 손상요인이 p53 단백질의 안정화를 유도하여 손상받은 부분에 p53이 붙어 세포가 인지하게끔 하는 sensor로써 작동하여 DNA 복구를 촉진시키는 역할에 관여하고 있다는 개념이다^{36, 38)}. DNA복구가 불가능한 경우에는 p53은 세포가 apoptosis를 통해 죽은 후 제거(programmed cell death)되게끔 촉발시켜 더 이상의 증식을 막는다(Fig. 6).

p53의 변이에 의한 단백질의 과발현이 apoptosis를 유발하는 등 종양억제에 중요한 역할을 하기 때문에 정상형의 p53 기능을 상실하게 되면 신생세포들을 유도하여 종양세포가 자라게 되는 암화과정에 들어가게 된다. p53에 의한 apoptosis 유도과정은 아직 명확하게 밝혀지진 않았지만 p21, bax, FAS등의 발현을 증가시키고 bcl-2발현은 억제시키는 등 apoptosis조절에 기여하는 것은 확실하다. 또한 p21의 과발현은 환경에 따라 apoptosis를 유

발하기도 하고³⁹⁾ 혹은 유발하지 못하기도 하지만⁴⁰⁾ bax와 FAS의 과발현은 그 자체만으로는 apoptosis를 유도하지 못하는 것으로 밝혀져 있다^{41, 42)}.

발암기전에서 p53의 역할

인체암은 형태학적으로 몇개의 단계로 나누어 발달하는데 대장암에서는 adenoma에서 invasive carcinoma와 같은 순서로, 구강암이나 기관지암에서는 dysplasia에서부터 invasive carcinoma로 progression되는 다단계 암화과정이다. 이 단계들은 p53 변이의 시기를 특별히 나타내주는 표지가 되며 암 종류에 따라 다르다. 암화과정 중 p53 변이 시기를 밝히기 위해 많은 연구들이 행해졌지만 종양 형태나 발암물질의 종류에 따라 그 시기가 다양하다는 것만 관찰되었을 뿐 특별한 규칙이 있는 것은 아니었다. p53 유전자에 있어서의 변화 (변이나 epigenetic inactivation)는 lung, esophagus, head and neck, breast, cervix와 stomach에서는 early

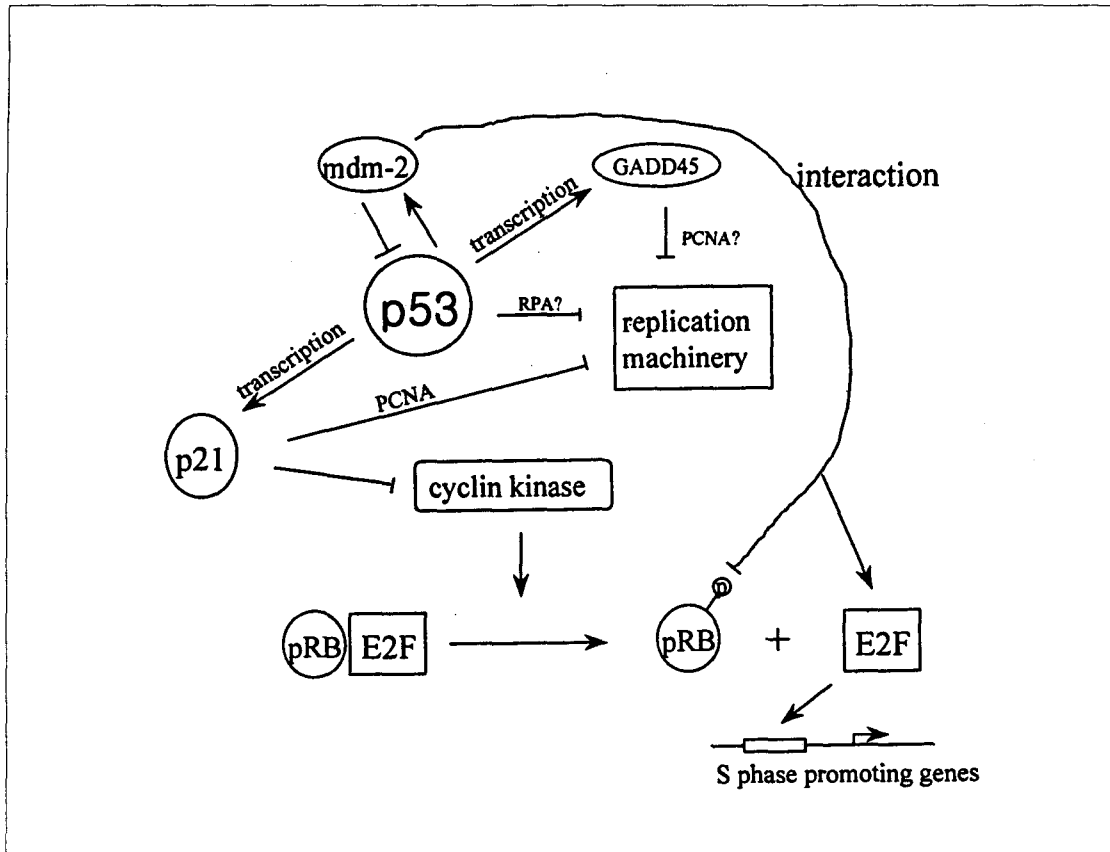


Fig. 7. Diagram of molecular mechanisms leading to p53-induced cell cycle arrest. (Gottlieb, TM. BBA. 1996)

events⁴³⁾로 그리고 brain, thyroid, liver와 ovary에서는 late events로 나타난다⁴⁴⁾. 여러 인체암에서 p53 유전자의 변이는 한쪽은 점변이, 또 한쪽은 결실(deletion)에 의한 양쪽의 p53 alleles이 모두 불활성화 되어 있는 것이 관찰되고 있는데 한쪽은 변이이고 다른 한쪽은 정상형의 p53 allele을 가진 세포들의 p53 표현형이 정상인지 변이형인지 또는 중간형태인지는 p53 변이와 세포 그리고 세포내의 특별한 반응형태에 따라 달라진다. 그래서 어느정도의 p53 변이정도가 세포의 암화가능성을 증가시킬 수 있는 활성을 가지는 지가 결정되어야 할 과제로 남아있다.

또한 p53 유전자는 세포를 암으로부터 보호하고자 하는 몇가지 반응을 나타내는데 그 중 cell cycle arrest와 apoptosis가 대표적인 예들이다. 첫

번째로 cell cycle arrest를 조절하는 mechanism에서 p53의 역할은 cyclin-dependent kinase에 의해서이다. cyclin-dependent kinase의 일반적인 억제제인 p21이 Cdk 억제제로써 p53 의존적으로 cyclin E/Cdk2활성을 억제한다. p21은 DNA damage후에 p53에 의해 전사단계에서 그 발현이 활성화된다. G1 cyclin의 주 목표는 RB로써 pRB는 G1에서 S로의 전이시 조절자로서 역할을 한다. Cdk에 의한 인산화가 pRB를 불활성화시켜 S phase로의 진입을 조장하는 E2F의 transcription factor활성을 가능하게 한다(Fig. 7). 하지만 p53이 cyclin kinase활성을 억제하면 pRB는 활성화된 형태(dephosphorylated form)로 E2F와 결합한 상태로 존재하기 때문에 E2F의 활성이 저지되어 S phase로의 전이가 불가능하게 된다. p53에 의한 cell cycle 진행을 조

절하는 또 다른 방법으로서 DNA replication을 직, 간접적으로 억제하는 방법이 있다. 직접적인 방법은 핵내 DNA복제를 전사와 무관하게 억제하는 것인데 p53이 DNA 복제시 필요한 single strand DNA binding complex인 replication protein A(RPA)에 붙어 활성을 못하게 하여 억제하는 방법이다. 하지만 in vivo든 in vitro든 DNA 복제시 RPA와 p53이 결합한다는 직접적인 증거는 아직까지 없다. 간접적인 방법은 DNA damage후에 p53 발현에 의해 촉진받는 p21이 polymerase delta에 의한 DNA 합성을 용이하게 해주는 역할을 하는 PCNA와 결합하여 DNA의 복제를 방해한다. GADD45 또한 PCNA와 결합해 S phase로의 진행을 방해 한다는 가능성도 같이 제시되고 있다⁴⁵⁾. 단지 이 모든 과정은 Fig. 6에서처럼 발암 과정 중 p53 유전자에 변이가 생기면 이루어지지 않는다. 두번째로 p53은 apoptosis와 같은 programmed cell death를 유도한다. bcl-2 단백질과의 상호작용에 의해 bax 발현이 apoptosis를 가속화시켜 유도한다고 보고하고 있다⁴²⁾. 세포에 apoptosis를 유도시키는 bcl-2와 bax의 상반적인 효과에 대한 메카니즘은 명확히 밝혀져 있지 않다. 하지만 bcl-2의 과발현이 p53 의존적인 apoptosis를 억제하고 bax는 그 반대역할을 하는 것으로 밝혀졌다⁴⁶⁾. bax처럼 apoptosis를 조절하는 또 다른 유전자인 Fas/Apo-1은 p53에 의해 조절받는데 그 역할에 대해서는 더 자세히 고찰되어야 한다. p21이 결핍된 세포내에서도 정상적으로 p53 의존적인 apoptosis가 일어나는 것으로 보아 p53에 의한 p21의 전사단계에서 얻은 활성이 apoptosis 유도를 위해 필수적인 조건은 아닌 것으로 본다⁴⁷⁾. p53 의존적인 apoptosis는 G1 arrest가 불가능하나 더 오래 지속될 수 없을 때 일어나며 G1 arrest와 apoptosis가 어떤 signal에 의해 연결되어져 있는지는 아직 밝혀지지 않았다.

결 어

분자생물학의 눈부신 발전으로 p53 단백질의 생화학적 역할과 생물학적 기능의 기전을 밝히고자 하는 많은 연구에 의해 p53 유전자의 변이가 여

러 인체암의 발생 및 진행에 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려졌으나, 향후에도 발암기전에서의 여러인자들과 p53 상호관계가 명확히 규명되면 궁극적으로 p53 유전자등을 이용한 암유전자 치료도 가능할 것으로 기대된다.

References

1. Lane DP, Crawford LV: *T-antigen is bound to host protein in SV40-transformed cells. Nature 278 : 261-263, 1979*
2. Linzer DH, Levine AJ: *Characterization of a 54k dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. Cell 17 : 43-52, 1979*
3. DeLeo AB, Jay G, Appella E, Dubois GC, Law LW, Old LJ: *Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. PNAS USA 76 : 2420-2424, 1979*
4. Jenkins JR, Rudge K, Currie GA: *Cellular immortalization by a cDNA clone encoding the transformation-associated phosphoprotein p53. Nature 312 : 651-654, 1984*
5. Eliyahu D, Raz A, Gruss P, Givol D, Oren M: *participation of p53 cellular tumor antigen in transformation of normal embryonic cells. Nature 312 : 646-649, 1984*
6. Parad LF, Land H, Weinberg RA, Wolf D, Rotter V: *Cooperation between gene encoding p53 tumour antigen and ras in cellular transformation. Nature 312 : 649-651, 1984*
7. Hinds PW, Finlay CA, Frey AB, Levine AJ: *Immunological evidence for association of p53 with a heat shock protein, hsc70, in p53-plus-ras-transformed cell lines. Mol Cell Biol 7 : 2863-2869, 1987*
8. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ: *The*

- p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. Cell 57 : 1083-1093, 1989*
9. DeLeo AB, Jay G, Appella E, Dubois GC, Law LW, Old LJ : *Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. PNAS USA 76 : 2420-2424, 1979*
 10. Khochbin S, Lawrence JK : *An antisense RNA in volved in p53 mRNA maturation in murine erythroleukemia cells induced to defferentiate. EMBO J 8 : 4107-4114,*
 11. Soussi T, Caron de Fromentel C, May P : *Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution. Oncogene 5 : 945- 952, 1990*
 12. Rogel A, POpliker M, Webb CG, Oren M : *p53 cellular tumor antigen : analysis of mRNA levels in normal and adult tissues, embryos and tumors. Mol Cell Biol 5 : 2851-2855, 1985*
 13. Levine AJ, Chang A, Kittmer D, Notterman DA et al : *The p53 tumor suppressor gene. J Lab Clin Med 123 : 817-823, 1993*
 14. Soussi T, Caron de Fromentel C, May P : *structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution. Oncogene 5 : 945-952, 1990*
 15. Addison C, Goldfinger N, Ben Ze've A, Rotter V : *nuclear accumulation of p53 protein is medeated by several nuclear skgn-als and plays a role in tumorigenesis. Mol Cell Biol 10 : 6565-6577, 1990*
 16. Chang F, Syrjanen S, Syrjanen K : *Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. J Clin Oncol 13 : 1009- 1022, 1995*
 17. Harris Cc and Hollstein M : *Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. New England Journal fo Medicine 329 : 1318-1327, 1993*
 18. Lin J, Chen J, Elenbaas B and Levine AJ : *Several hydrophobic amino acids inthe p53 amino-terminal domain are required for transcriptional activation, binding to mdm-2 and the adenovirus 5 E1B 55-KD protein. Genes and Development 8 : 1235-1246, 1994*
 19. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M and Harris CC : *Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Research 54 : 4855-4878, 1994*
 20. Hollstein M, Shomer B, Greenblatt M et al : *Somatic point mutations in the p53 gene of human tumors and cel lines : up- dated compilation. Nucleic Acids Research 24 : 141-146, 1991*
 21. Barak Y Juven T, Haffner R and Oren M : *mdm2 expression is induced by wild type p53 antivity. EMBO Journal 12 : 461-468, 1993*
 22. El-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM et al : *WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. Cancer Resesarch 54 : 1169-1174, 1994*
 23. Kastan MB, Zhan Q, El-Deiry WS et al : *A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. Cell 71 : 587-597, 1992*
 24. Okamoto K and Beach D : *Cyclin G is a transcriptional target of the p53 tumor suppressor protein. EMBO journal. 13 : 4816-4822, 1994*
 25. Miyashita T and Reed JC : *Tumor sup- pressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. Cell 80 : 293-299, 1995*
 26. Owen-schaub LB, Zhang W, Cusack JC et al : *Wild type human p53 nad a tem-*

- perature sensitive mutant induce Fas/APO-1 expression. *Molecular and Cellular Biology* 15 : 3032-3040, 1995
27. Shin TH, Paterson AJ and Kudlow JE : *p53 stimulates transcription from the human transforming growth factor α promoter : a potential growth-stimulatory role for p53. Molecular and Cellular Biology* 15 : 4694-4701, 1995
 28. Zhan Q, Lord KA, Alamo Jr I et al : *The gadd and MyD genes define a novel set of mammalian genes encoding acidic proteins that synergistically suppress cell growth. Molecular and Cellular Biology* 14 : 2361-2371, 1994
 29. Santhanam U, Ray A and Sehgal PB : *Repression of the interleukin 6 gene promoter by p53 and the retinoblastoma susceptibility gene product. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 88 : 7605-7609, 1991
 30. Mercer WE, Shields MT, Amin M et al : *Negative growth regulation in a glioblastoma tumor cell line that conditionally expresses human wild-type p53. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 87 : 6166-6170, 1990
 31. Shiio Y, Yamamoto T and Yamaguchi N : *Negative regulation of Rb expression by the p53 gene product. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 89 : 5206-5210, 1992
 32. Chin KV, Ueda K, Pastan I and Gottesman MM : *Modulation of activity of the promoter of the human MDR1 gene by Ras and p53. Science* 255 : 459-462, 1992
 33. Kley N, Chung RY, Fay S, Loeffler JP and Seizinger BR : *Repression of the basal c-fos promoter by wild-type p53. Nucleic Acids Research* 20 : 4083-4087, 1992
 34. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M et al : *Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and Bax gene expression invitro and in vivo. Oncogene* 9 : 1799-1805, 1994
 35. Meyn MS, Strasfeld L and Aoonen C : *Testing the role of p53 in the expression of genetic instability and apoptosis in ataxia-telangiectasia. International Journal of Radiation Biology* 66 : S141-S149
 36. Oberosler P, Hloch P, Ramsperger U and Stahl H : *p53-catalyzed annealing of complementary single-stranded nucleic acids. EMBO Journal* 12 : 2389-2396, 1993
 37. Lee S, Elenbase B, Levine A and Griffith J : *p53 and its 1q4kDa C-terminal domain recognize primary DNA damage in the form of insertion/deletion mismatches. Cell* 81 : 1013-1020, 1995
 38. Wang XW, Yeh H, Schaeffer L et al : *p53 modulation of TFIIH-associated nucleotide excision repair activity. Nature Genetics* 10 : 188-195, 1995
 39. Cannon CE, Golmer TM, Coutts SB and Kastan MB : *Growth factor modulation of p53 mediated growth arrest versus apoptosis. Genes and Development* 9 : 600-611, 1995
 40. Wang XW, Gibson MK, Vermeulen W et al : *Abrogation of p53-induced apoptosis by the hepatitis B virus X gene. Cancer Research* 55 : 6012-6016, 1995
 41. Itoh N, Yonehara S, Ishii A et al : *The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. Cell* 66 : 233-243, 1991
 42. Oltvai ZN, Milliman CL and Korsmeyer SJ : *Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. Cell* 74 : 609-619, 1993
 43. Thor AD, Moore KH, Edgerton SM. et al : *Accumulation of p53 tumor suppressor*

- gene protein : an independent marker of prognosis in breast cancers. J. Natl. Cancer Inst 84 : 845-855, 1992*
44. Teneriello MG, Ebina M, Linnolia RI, Henry M, Nash JD, Park RC and Birrer MJ : *p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. Cancer Res 53 : 3103-3108, 1993*
 45. Smith ML, Chen IT, Zhan Q, Bae I, Chen CY, Gilmer Tm, Kastan MB, O'Connor PM and Fornace AJ : *Interaction of the p53-regulated protein Gadd 45 with proliferating cell nuclear antigen. Science. 266 : 1376-1380, 1994*
 46. Wang Y, Szekeley L, Lkan I, Klein G and Wiman KG : *Wild-type p53-triggered apoptosis is inhibited by bcl-2 in a V-myc induced T-cell lymphoma line. Oncogene 8 : 3427-3431, 1993*
 48. Deng C, Zhang P, Harper JW, Elledge SJ and Leder P : *Mice lacking p21/CIP1/WAF1 undergo normal development, but are defective in G1 checkpoint control. Cell 675-684, 1995*