

**p53 ve p21 GEN POLİMORFİZMLERİNİN AÇIK AÇILI GLOKOM İLE İLİŞKİSİ**

**ASSOCIATION OF p53 and p21 GENE POLIMORPHISMS IN OPEN ANGLE  
GLAUCOMA**

**GÜNKUT AKAR**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

BİYOLOJİ Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

olarak hazırlanmıştır.

2007

# p53 ve p21 GEN POLİMORFİZMLERİNİN AÇIK AÇILI GLOKOM İLE İLİŞKİSİ

**Günkut AKAR**

## **ÖZ**

Glokom, yükselen göz içi basıncı (IOP) ile bağlantılı olarak optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan heterojen bir optik nöropatidir. Hastalık belirti vermediği için zamanında tedavi edilmez ise kalıcı körlüğe neden olur.

Glokom vakalarının %85-90 'nını oluşturan Primer Açık Açılı Glokom (POAG), glokomun otozomal dominant kalıtım gösteren formu olup, aköz sıvının trabeküler ağdan dışarı boşaltılamaması şeklinde kendini gösterir ve hastalarda zamanla görme kaybına neden olur. Erken tanı ve tedavi amacı ile çeşitli toplumlarda glokomla ilgili genlerin taranması son yıllarda güncel bir konudur.

p53(protein53) (TP53) ve p21(protein21) (WAF1/CIP1/SDI1) tümör baskılayıcı genlerinde belirlenen p53 kodon72 ve p21 kodon31 polimorfizmlerinin glokom için risk faktörleri olduğu öne sürülmüştür. Bu polimorfizmlerin retinal gangliyon hücrelerinde görülen apoptozis mekanizmasını etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla kodon72 ve kodon31 polimorfizmleri Türk POAG hastalarında taranmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada, p53 genindeki kodon72 polimorfizmi ve 16bç'lik duplikasyon ile p21 genindeki kodon31 polimorfizmi, birbirleri ile akrabalık bağı bulunmayan 93 POAG hastası ve 121 kontrol olmak üzere toplam 214 bireyde, PCR-RFLP yöntemi ile taranmıştır.

Elde edilen bulgulara göre, çalışılan Türk POAG hastalarında p53 kodon72 ve p21 kodon31 genotipleri hastalığın gelişimini ve seyrini doğrudan etkilememektedir. Veriler diğer risk faktörü olan genlerle birlikte değerlendirmede kullanılacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** p53, p21, POAG, Glokom

Danışman: Prof. Dr. Ay ÖĞÜŞ, Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı.

# **ASSOCIATION OF p53 and p21 GENE POLIMORPHISMS IN OPEN ANGLE GLAUCOMA**

**Güncüt AKAR**

## **ABSTRACT**

Glaucoma is a complex, heterogeneous optic neuropathy that leads cupping of the optic nerve head associated with raised intraocular pressure (IOP). Untreated, glaucoma is a leading cause of irreversible blindness.

Primary Open Angle Glaucoma (POAG), which represents about %85-90 of the total glaucoma cases, is an autozomal dominant disorder. POAG patients can not discharge aqueous humour through trabecular meshwork and irreversible vision loss occurs. Screening glaucoma-related genes in ethnic groups for early diagnostic and treatment is a current issue.

p53 codon72 and p21 codon31 polymorphisms, in tumor suppressor genes p53(TP53) and p21(WAF1/CIP1/SDI1), have been considered as risk factor for glaucoma. It was asserted that codon72 and codon31 polymorphisms could effect the apopitosis mechanism of retinal ganglion cells. For this purpose, codon72 and codon31 polymorphisms were screened in Turkish POAG patients and statistically evaluated.

In this study, 93 POAG patients and 121 healty subjects were included as control group and genotyped by PCR-RFLP method.

No direct association of p53 codon72 and p21 codon31 genotypes were detected in the progression and development of POAG in Turkish patients studied. The data will be evaluated together with the other risk factor genes from the point of gene interactions.

**Keywords:** p53, p21, POAG, Glaucoma

Advisor: Prof. Dr. Ay ÖĞÜŞ, Hacettepe University, Department of Biology, Molecular Biology Section.

Bu Tez Çalışması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (Proje No: 0401601001) tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek lisans eğitimim boyunca gerek bilimsel alandaki çalışmalarında gerekse tüm danışmanlık konularında, sahip olduğu bilgi ve deneyimlerini her zaman için zevk ve sabırla benimle paylaşan, bana yol gösteren ve bu tez çalışması için her türlü desteği veren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ay Öğüş'e,

Çalışmanın gerçekleşmesi için gereken hastaların sağlanması ve klinik değerlendirmelerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Sayın Dr. Banu Bozkurt ve Sayın Prof. Dr. Murat İrkeç'e,

İstatistik değerlendirmelerde yardımcı olan Sayın Dr. Umut Arslan'a,

Laboratuvar çalışmalarında ve deneylerde yardımlarıyla bana yol gösteren sayın Dr. Şefayet Bagiyeva ve Dr. Rıza Köksal Özgül başta olmak üzere, Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim dalındaki tüm arkadaş ve hocalarıma,

Yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman ve hiçbir şekilde bir an olsun esirgemeyen, sabır ve kararlılıkla beni her konuda destekleyen ve cesaretlendiren , sahip olduğum en değerli varlığım olan aileme,

Yürekten teşekkürlerimi sunarım.

<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİ.. .....	3
2.1. Glokom.....	3
2.2. Glokom ve POAG .....	5
2.3. p53 Geni ve Proteini .....	9
2.3.1. p53 Proteininin İşlevsel Bölgeleri. ....	11
2.3.2. p53 Genindeki Polimorfizmler. ....	13
2.3.3. p53 Geninin Glokomla İlişkisi. ....	14
2.4. p21 Geni ve Proteini. ....	17
2.4.1. p21 Proteininin İşlevsel Bölgeleri.....	20
2.4.2. p21 Genindeki Polimorfizmler .....	20
2.4.3. p21 Geninin Glokomla İlişkisi. ....	21
3. MATERYAL METOD.....	23
3.1. Kan Örneklerinin Toplanması.....	23
3.2. Kandan Genomik DNA İzolasyonu.....	23
3.3. İzole Edilen Genomik DNA'nın Agaroz Jel Elektroforezi ile Kontrolü.....	25
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	25
3.4.1. p53 Kodon72 Polimorfizmini İçeren Bölgenin PCR ile Çoğaltılması.....	26
3.4.2. p21 kodon31 Polimorfizmini İçeren Bölgenin PCR ile Çoğaltılması.....	27
3.5. RFLP (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi ) Analizi.....	28
3.5.1. p53 Geni PCR Ürünlerinin Kesim Reaksiyonu.....	28
3.5.2. p21 Geni PCR Ürünlerinin Kesim Reaksiyonu.....	28

3.6.	İstatistiksel Analiz.....	29
4.	BULGULAR.....	30
4.1.	p53 Geninin PCR ürünlerinin Agaroz Jelde Kontrol Edilmesi.....	30
4.2.	p53 Geni PCR Ürünlerinin <i>Bst</i> UI Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonuçları...	31
4.3.	p21 Geni PCR Ürünlerinin <i>B</i> lpl Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonuçları.....	32
4.4.	p53 Geni için Elde edilen Sonuçların İstatistiksel Analizi.....	34
4.5.	p21 Geni için Elde edilen Sonuçların İstatistiksel Analizi.....	37
5.	TARTIŞMA.....	39
6.	KAYNAKLAR.....	43
EK	p53 ve p21 Genlerinin Gen Kartı	
	ÖZGEÇMİŞ	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Silli cisimden salınan aköz sıvının gözdeki akışı .....	3
Şekil 2.2. Artan göz içi basınç ile optik sinirin göze girişinde meydana gelen çukurlaşma.....	4
Şekil 2.3. Normal görüş ve glokomlu görüş.....	5
Şekil 2.4. p53 geninin ekzon ve intron uzunlukları.....	9
Şekil 2.5. p53 proteininin işlevsel bölgeleri.....	12
Şekil 2.6. mdm-2 onkogeninin p53 aktivitesini engelleyişi.....	12
Şekil 2.7. p53 geninin apoptozisdeki rolü.....	16
Şekil 2.8. p21'in p53 tarafından transkripsiyonel aktivasyonu.....	18
Şekil 2.9. p21 proteininin fonksiyonel bölgeleri.....	20
Şekil 4.1. PCR Ürünlerinin Agaroz Jelde Görüntülenmesi.....	30
Şekil 4.2. <i>Bst</i> U1 restriksiyon enzim kesimi sonucu elde edilen p53 genotipleri.....	31
Şekil 4.3. p53 geni kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....	32
Şekil 4.4. <i>B</i> lpl restriksiyon enzim kesimi sonucu elde edilen p21 genotipleri.....	33
Şekil 4.5. p21 geni kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....	34



## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Çizelge

### Sayfa

Çizelge 2.1. Glokomun farklı tiplerinin kromozomal lokalizasyonu, kalıtım modelleri ve ilgili genler.....	8
Çizelge 2.2. p53 geninin intronlarında görülen polimorfizmler.....	13
Çizelge 3.1. p53 ve p21 genleri üzerinde yapılan çalışmaya dahil edilen hasta bireylerin ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre dağılımı.....	23
Çizelge 4.2. p53 genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki sayıları ve oranları.....	35
Çizelge 4.3. p53 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıları ve oranları.....	35
Çizelge 4.4. p53 genotiplerinin erkek hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....	35
Çizelge 4.5. p53 genotiplerinin kadın hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....	36
Çizelge 4.6. 16 bç'lik duplikasyonun hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....	36
Çizelge 4.7. 16 bç'lik duplikasyonun cinsiyetlere göre dağılımı.....	36
Çizelge 4.8. p21 genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki sayıları ve oranları.....	37
Çizelge 4.9. p21 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıları ve oranları.....	37
Çizelge 4.10. p21 genotiplerinin erkek hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....	38
Çizelge 4.11. p21 genotiplerinin kadın hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....	38

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	:Otozomal dominant
APOE	:Apolipoprotein E
AR	:Otozomal resesif
Arg	:Arjinin aminoasiti
Asp	:Asparajin aminoasiti
ATP	:Adenozin Trifosfat
bç	:Baz çifti
CAK	:Siklin aktive edici kinaz
CDK/Cdk	:Siklin bağımlı kinaz
C/EBPa	:CCAAT/Enhansır bağlanma proteini-a
CIP1	:”Cyclin-dependent Kinases Interacting Protein-1” (Siklin-bağımlı Kinazları etkileşim Proteini-1”
CYP1B1	:Sitokrom P4501B1 geni
DMSO	:Dimetil sülfoksit
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
dNTP	:Deoksinükleotittrifosfat
Dup	:Duplikasyon
EDTA	:Etilen daimin tetra asetik asit
HTG	:Yüksek tansiyonlu glokom
IOP	:Göz içi basıncı
JOAG	:Juvenil açık-açılı glokom
Kb	:Kilo baz
KDa	:Kilo dalton
mdm2	:”murine double minute-2” proteini
Myoc D	:Myogenik faktör D
NES	:Nükleer salınım sinyali
NLS	:Nükleer lokalizasyon sinyali
NTG	:Normal tansiyonlu glokom
OAG	:Açık açılı glokom
OPA1	:”Optic athropy 1” geni
OPTN	:”Optineurin” geni
PACG	:Primer akut kapalı- açılı glokom

PCG	:Primer konjenital glokom
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PCNA	:Prolifere edici hücre nükleus antijeni
POAG	:Primer açık-açılı glokom
Pro	:Prolin aminoasiti
RFLP	:Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi
SDI	:”Senescent Cell-derived Inhibitor-1” geni
SDS	:Sodyum dedosil sülfat
Ser	:Serin aminoasiti
SNP	:Tek nükleotit polimorfizmi
TBE	:Tris-Borik asit-EDTA
TE	:Tris-EDTA
TIGR	:”Trabecular Meshwork Induced Glucocorticoid Response Protein”
TNF	:Tümör nekroz faktör
TP53	:Tümör Protein 53
WAF 1	:”Wild Type p53 Activated Fragment 1” (Yabanıl tip p53 aktive edici fragment 1)
WDR36	:”WD Repeat-Containing Protein 36” (WD tekrar-içerikli protein 36)

## 1.GİRİŞ

Moleküler genetik tekniklerde ve hücre biyolojisinde son yıllarda yaşanan gelişmelerin ışığında farklı göz hastalıklarına yol açan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Mutasyon taramalarının yanı sıra tek nükleotit polimorfizmlerinin (SNP'ler-Single nucleotide polymorphisms) birçok hastalıkta risk faktörü oluşturduğu görülmektedir. Genetik bulgular yalnızca erken tanı kriteri olarak değil, aynı zamanda mekanizmaya yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde de önemli yarar sağlamaktadır.

Glokom hastalığının bulunması 17.yy'a dayanır (Guthrie,1823). 19.yy'dan itibaren glokomun ciddiyeti anlaşılmıştır. Hastalığın tedavi sürecine ise 20.yy'da başlanmıştır. Glokomla ilgili araştırmalar ilerledikçe, bu hastalığın bazı formlarının kalıtsal olduğu ortaya çıkmıştır. Uzun yıllardan beri bilinen glokom hastalığı ile ilgili genetik çalışmaların başlangıcı ise yakın tarihimize dayanmaktadır (Lui, 1997).

Glokom hastalığında erken tanı önemlidir. Hastalık zamanında tanımlanamazsa göz sinirinde hasar meydana gelir. Kayıplar geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle, hastalık erken tanımlanırsa, tedavi edilebilir.

Glokomun moleküler temeli tam olarak aydınlanmamıştır, ancak birden fazla genin ve çevresel faktörün etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Farklı genetik temellere sahip olan glokom ile ilgili bu güne kadar 4 gen ve 14 farklı kromozomal lokus saptanmıştır (Sheffield,1993; Sarfarazi,1995; Stoilova, 1996; Akarsu, 1996; Wirtz, 1997; Stone, 1998; Trifan, 1998; Wirtz, 1999; Rezaie, 2002; Wiggs, 2004; Monemi, 2005; Allingham, 2005).

Glokomun en yaygın tipi olan ve orta yaş üstünde görülen POAG için farklı populasyonlarda MYOC (Myocilin), OPTN (Optineurin) ve WDR36 (WD40-repeat 36) gen mutasyonları rapor edilmiştir. APOE, CYP1B1, p53, p21, OPA1 (Optic Atrophy 1) ve TNF (Tümör Nekroz Faktör) POAG üzerine etkisi araştırılan genler arasındadır.

Son dönemde gerçekleştirilen bazı çalışmalar, apopitozis yolu ile gerçekleşen gangliyon hücre ölümlerinin POAG'nin altında yatan neden olabileceğine işaret etmektedir (Garcia-Valenzuela et al., 1994; Garcia-Valenzuela et al., 1995; McKinnon, 1997). Ancak gangliyon hücrelerinde gerçekleşen apopitozisin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Apopitozisin düzenleyici ilk adımlarından biri tümör baskılayıcı gen p53'n aktivasyonudur. Bu mekanizmada p21 geni de doğrudan yer almaktadır.

Yukarıdaki bulgulardan yola çıkararak bu çalışmada p53 ve p21 tümör baskılayıcı genlerinde belirlenen p53 kodon72 ve p21 kodon31 polimorfizmlerinin POAG ile ilişkisi 93 Türk POAG hastasında ve 121 kontrol bireyde incelenmiştir. Çalıştığımız aynı hasta grubunda daha önce MYOC mt1 promotor varyantı ve Apolipoprotein E (APOE) gen ve promotor polimorfizmleri incelenmiş ve bu polimorfizmlerin tek başına POAG için risk faktörü oluşturmadığı görülmüştür. p53 ve p21 polimorfizmlerinden alınan veriler bu polimorfizmlerle birlikte değerlendirilecektir.

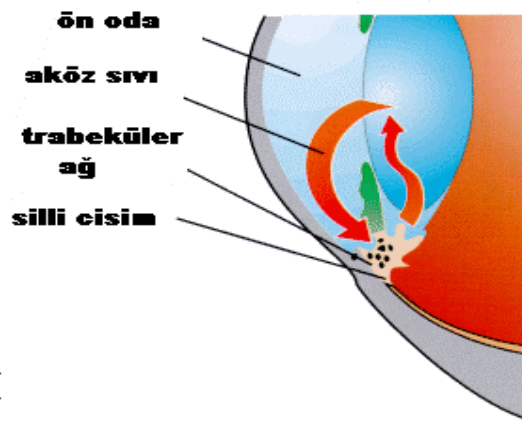
## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Glokom

Glokom, farklı genetik temellere sahip heterojen bir optik sinir hastalığıdır. Retinal gangliyon hücrelerin kaybı, optik sinir başının çukurlaşması ve geri dönüşümsüz görme alanı kaybı ile karakterize edilir (Quigley., 1993). Bazen bebeklikte ve çocuklukta, sıklıkla da 40 yaş üzerinde görülür.

Dünyadaki ikinci yaygın körlük nedenidir (Quigley., 1996). Dünya genelindeki glokom hastaları sayısının 2010 yılında yaklaşık olarak 60.5 milyon, 2020 yılında ise 79.6 milyona ulaşacağı sanılmaktadır (Quigley and Broman., 2006).

Gözde silli cisimden salınarak gözün ön ve arka çemberini dolduran aköz sıvı, göz bebeğinden ön tarafa gelip iris ile korneanın birleşim yerindeki trabeküler ağ denilen yapıdan göz dışına atılır (Şekil 2.1). Sıvının devamlı bir döngüsü vardır. Hasta gözde bu sıvının gözden uzaklaştırılmasına karşı bir direnç gerçekleşir ve bunun sonucu olarak göz içi basıncı artar (Sarfarazi., 1997). Artan basınç gözün en zayıf noktası olan görme sinirinin göze giriş yerine baskı uygulayarak burada çukurlaşmaya ve sinirlerde geri dönüşümsüz hasara neden olur (Şekil 2.2). Hasta çoğunlukla hasarın farkına varamaz ve zamanla kalıcı görme kaybı meydana gelir.



Şekil 2.1 Silli cisimden salınan aköz sıvının gözdeki akışı (www.galucoma.org.au)



**Şekil 2.2** Artan göz içi basıncı ile optik sinirin göze girişinde meydana gelen çukurlaşma

Glokomun üç farklı tipi bulunmaktadır;

1- Primer açık açılı glokom (POAG) ve Juvenil açık açılı glokom (JOAG) (Gençlik dönemi)

(POAG yüksek tansiyonlu glokomdur –HTG- Göz içi basıncı normal seviyede olan glokomlar ise NTG olarak adlandırılır, bu iki sınıf açık açılı glokom-OAG- adı altında toplanır).

2- Primer konjenital glokom (PCG) , (Bupthalmos)

3- Primer akut kapalı açılı glokom (PACG)

PCG çocuklarda, JOAG çocuklarda ve gençlerde, POAG ise daha çok 40 yaş üzeri bireylerde görülmektedir. Glokom, kadınlarda ve Asya toplumlarında daha yüksek görülme sıklığına sahiptir (Quigley and Broman., 2006). Hastalığın görülme sıklığı, glokomun tanımına, etnik yapıya ve ortalama yaşa göre değişiklik gösterebilir. Türkiye’de hastalığın görülme sıklığını belirlemeye yönelik geniş toplum araştırmaları henüz yapılmamıştır.

Yüksek göz içi basınç (IOP) ( $> 21$  mm Hg), etnik köken, yüksek refraktif hatalar, vasküler fonksiyonların bazı etkileri ve ailedeki glokom geçmişi POAG için temel risk faktörleridir (Anderson, 1989; Sommer, 1996). Normal görüş ve glokomlu görüş Şekil 2.3'de verilmiştir.



**Şekil 2.3** Normal görüş ve glokomlu görüş (<http://en.wikipedia.org/wikipedia>)

## 2.2. Glokom ve POAG

Glokomun genetik temelini araştırılması yakın zamana dayanmaktadır. Glokomun en yaygın tipi olan POAG toplam glokom vakalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır ve dünya genelinde yaklaşık olarak 37 milyon POAG hastası olduğu tahmin edilmektedir (Quigley, 1993; Goldberg, 2000, Ray et al., 2003). Hastalık erken dönemde hiçbir belirti vermez. Göz içi basınç yavaş yükseldiği için kornea su toplamaz. Ağrı hissedilmez. Görme yavaş kaybedildiği için hasta geç dönemlere kadar bunun farkına varamayabilir. Görme kaybının farkına varıldığında ise hasar kalıcı hale gelmiştir. POAG'de gözün drenaj bölgesi olan trabeküler ağda henüz tam olarak çözülemeyen bir bozukluk nedeni ile direnç oluşmaktadır.



POAG'nin yaş, cinsiyet ve ırklara göre frekansını araştırmak üzere gerçekleştirilen bir son dönem çalışmasında, hastalığın görülme sıklığının en yüksek oranda siyah ırkta, onu takiben Asya kökenlilerde ve en düşük olarak da beyaz ırkta olduğu saptanmış, ayrıca erkeklerin kadınlara oranla hastalığa daha yatkın oldukları belirtilmiştir (Rudnicka et al., 2006).

Glokom, çeşitlerine göre farklı kalıtım tipleri gösterir. Bunlardan JOAG ve POAG genellikle otozomal dominant (Wiggs et al., 2004), çocukluk çağı glokomu olan PCG ise otozomal resesif kalıtım gösterir (Dureau, 2004). POAG ve JOAG oldukça farklı fenotip ve genotiplere sahiptir. Daha yüksek göz içi basıncın görüldüğü (> 40-50 mm Hg) gençlik çağında ortaya çıkan JOAG'de, hastalık POAG'ye göre daha şiddetlidir ve genellikle ilaç tedavisine olumsuz yanıt alındığı için IOP'nin düşürülmesinde cerrahi yöntemlerin kullanılması bir gerekliliktir (Ellis, 1948; Johnson et al., 1993). POAG'de görme alanı kaybı daha az, göz içi basınç JOAG'ye göre daha ılımlıdır (Wilson and Martone, 1996; Werner, 1996; Crick et al., 1989; Jay and Murdoch., 1993).

Glokom genetiği üzerine şimdiye kadar yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın farklı tipleri ile ilgili 14 farklı lokus belirlenmiştir. PCG ile ilgili bilinen 2 genetik lokus (GLC3A, GLC3B) (Sarfarazi et al, 1995; Akarsu et al., 1996) ; JOAG ile ilgili 1 (GLC1A) (Sheffield, 1993) ve POAG ile ilgili 11 farklı lokus bilinmektedir (GLC1A'dan GLC1K'ye kadar) (Stoilova et al, 1996; Wirtz et al, 1997; Wirtz et al, 1999; Sarfarazi et al., 1998; Trifan et al., 1998; Monemi et al., 2005; Allingham et al., 2005; Wiggs et al., 2004). Bilinen bu lokuslarda hastalıkla doğrudan bağlantılı olduğu belirlenen 4 gen bulunmuştur. Bunlar; JOAG ile ilgili MYOC (Myocilin) ya da TIGR (Trabecular Meshwork-induced Glucocorticoid Response) (Sheffield,1993), PCG ile ilgili CYP1B1 (Sitokrom P450 IBI) (Sarfarazi, 1995), NTG ile ilgili Optineurin (OPTN) (Rezaie et al., 2002), POAG ile ilgili MYOC (Stone, 1998) ve en yeni olarak tanımlanan WDR36 (WD40-repeat 36) (Monemi et al., 2005) genleridir. Tümör baskılayıcı genler p53 ve p21, CYP1B1, OPA1, TNF ve APOE, POAG ile ilgili olduğu düşünülen bazı aday genler arasındadır.

POAG hem Mendel hem de Mendel dışı kalıtım gösterebilir (Wiggs et al., 2004). POAG'de etkisi saptanan MYOC, OPTN ve WDR36 genlerindeki mutasyonlar tüm vakaların küçük bir oranını oluşturmaktadır (Fingert et al., 1999; Alward et al., 2002). Bu durumda genlerin çoęu henüz saptanmamıştır. Yapılan fonksiyonel analizler MYOC ve OPTN genlerinin temel olarak farklı patojenik rollerinin olduğunu göstermiştir (Vittitow and Borrás, 2002). Ancak retinal gangliyon hücrelerinin apoptozisi, tüm POAG formlarında izlenen son ortak yoldur (Quigley et al., 1995; Garcia-Valenzuela et al., 1995).

Farklı glokem tiplerinin kromozomal lokasyonları, kalıtım modelleri ve bunlarla ilgili genler izelge 2.1'de gösterilmiştir.

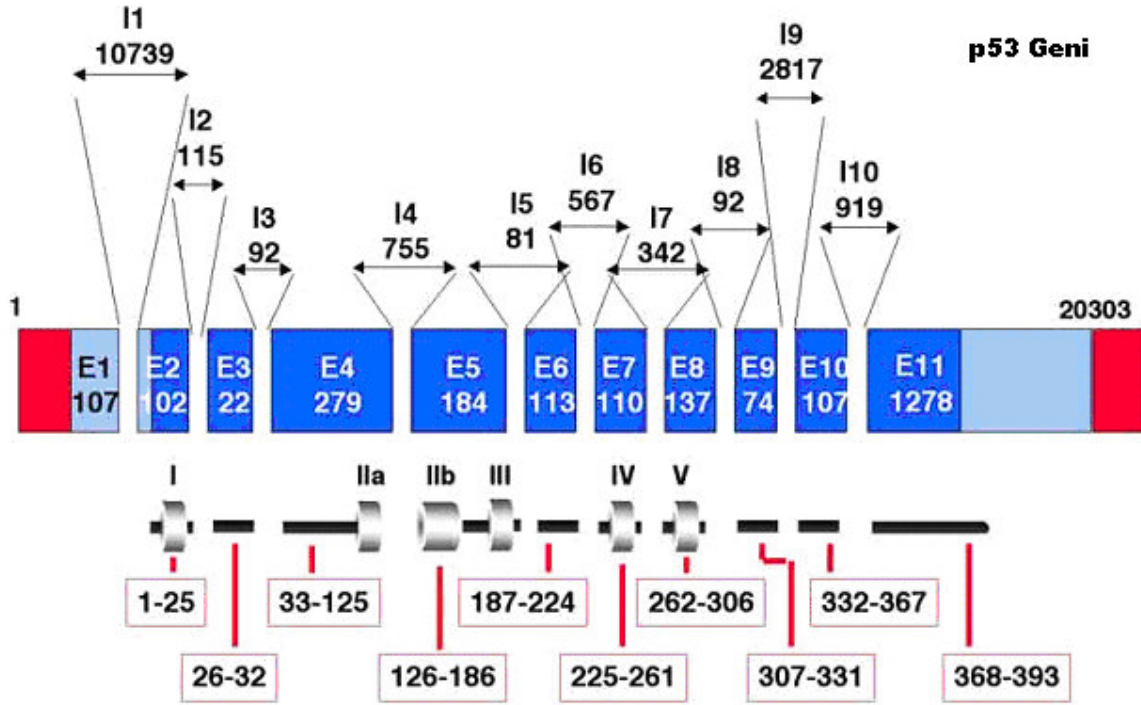
**Çizelge 2.1.** Glokomun farklı tiplerinin kromozomal lokasyonu, kalıtım modelleri ve ilgili genler.

GLOKOM TİPİ	KROMOZOM	LOKUS	KALITIM MODELİ	İLGİLİ GEN	KAYNAKLAR
JOAG	1q23-1q31	GLC1A	AD	TIGR/MYOC	Sheffield,1993
POAG	2cen-2q13	GLC1B	AD	-----	Stoilova, 1996
POAG	1q23-1q31	GLC1A	AD	MYOC	Stone, 1998
POAG	3q21-3q24	GLC1C	AD	-----	Wirtz, 1997
POAG	7q35-7q36	GLC1F	AD	-----	Wirtz, 1999
POAG	8q23	GLC1D	AD	-----	Trifan, 1998
POAG	10p15- 10p14	GLC1E	AD	OPTN	Rezaie, 2002
POAG	2p16-2p15	GLC1H	-----	-----	
POAG	20p12	GLC1K	-----	-----	Wiggs, 2004
POAG	9q22	GLC1J	-----	-----	Wiggs, 2004
POAG	5q22.1	GLC1G	AD	WDR36	Monemi, 2005
POAG	15q11- 15q13	GLC1I	-----	-----	Allingham,2005
PCG	2p21-2p22	GLC3A	AR	CYP1B1	Sarfarazi,1995
PCG	1q36	GLC3B	AR	-----	Akarsu, 1996

**AD: Otozomal dominant**

**AR: Otozomal resesif**

### 2.3. p53 Geni ve Proteini



**Şekil 2.4.** p53 geninin ekzon ve intron uzunlukları (<http://p53.free.fr/Images/p53gene>)

p53 tümör-baskılayıcı geni insanda 17. kromozomun 17p13.1 bölgesinde yer almaktadır (Vogelstein et al., 1988). Genin tamamı 20kb'dır. Gen 11 ekzon ve 10 intron içerir. Genin 1. ekzonu diğer memelilerde de olduğu gibi kodlanmaz. p53 geninin ekzon ve intronlarının uzunlukları Şekil 2.4'de verilmiştir.

Genin kodladığı protein 393 amino asitten oluşur ve molekül ağırlığı 53 kDa'dır. Bu yüzden protein p53 olarak adlandırılmıştır (Vogelstein, 1997). Bir transkripsiyon faktörü olan p53 çekirdekte işlev görür (Raycroft et al., 1990).

p53 geni insanlarda, göz dokusu da dahil olmak üzere hemen hemen bütün dokularda ifade edilmektedir (Maxwell and Roth, 1994). Ayrıca kemirgen ve sıçan oküler dokularında da yüksek düzeyde p53 ifadesi rapor edilmiştir (Tender et al., 1999; Shin et al., 1999; Weisinger et al., 2000; Pokroy et al., 2002). p53 geni, transkripsiyon, hücre döngüsünün kontrolü, DNA onarımı ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) gibi birçok önemli hücresel süreçte rol oynar (Lane, 1992; Hall et al., 1993; Vogelstein and Kinzler, 1997). Yabancıl tip p53 proteini DNA'nın onarılma süreci için hücre döngüsünü durdurur ya da apoptozisi başlatarak genetik olarak programlanmış hücre ölümünün gerçekleşmesini sağlar (Klug and Cummings, 2002). p53 proteini ortamda var olduğunda, DNA'sı ağır hasar görmüş ve bölünmekte olan bir hücre, hücre döngüsünün G1/M kontrol noktasında apoptozise yönlendirilir (Polyak et al., 1997). Eğer p53 geni mutasyona uğramış ve anormal fonksiyonlu p53 proteini oluşmuş ise hücre G1/M noktasını geçerek kontrolsüz bir biçimde çoğalmaya devam eder. Hasarlı hücrelerde hücre döngüsünün kontrolü başarısız olduğu için hücreler kanserleşmeye açık hale gelirler.

Mesane, prostat, akciğer, lenfoma, servikal karsinoma, hepatoma ve nazofaranjial karsinoma gibi pek çok kanser türünün mutant p53 ile bağlantılı oldukları gösterilmiştir (Esrig et al., 1994; Steiner et al., 2000; Wang YC et al., 1999; Nork et al., 1997; Crook et al., 2000; Zehbe et al., 1999). p53 genindeki mutasyonlar insan kanserlerinin %50'sinde belirlenmiştir (Hollstein et al., 1991; Caron de Fromental and Soussi, 1992; Haris and Hollstein 1993; Greenblatt et al., 1994; Hollstein et al., 1994;).

Hücre döngüsünün durdurulması ya transkripsiyonel olmayan bir yolla (Caelles et al., 1994; Haupt et al., 1995; Hansen and Oren, 1997) ya da daha yaygın olarak p53'ün transkripsiyonel aktivasyonu ile gerçekleşir (Kupryjanczyk et al., 1994; Levine, 1997). İkinci yolla gerçekleşen mekanizmada p53 proteini p21 genini aktive eder. p21 geni sadece yabancıl tip p53 proteini tarafından aktive edilir. p21 proteini, hücrelerin G1 kontrol noktasında kalmalarını sağlar çünkü p21 siklin/Cdk kompleksine bağlanır ve hücrelerin G1'den S'ye geçmek için gerek duydukları gen aktivasyonunu başlatan kinaz aktivitesini bloke eder (El-Deiry, 1998). Siklinler ve siklin-bağımlı kinazlar (CDK) hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan iki kritik molekül sınıfını oluşturur.

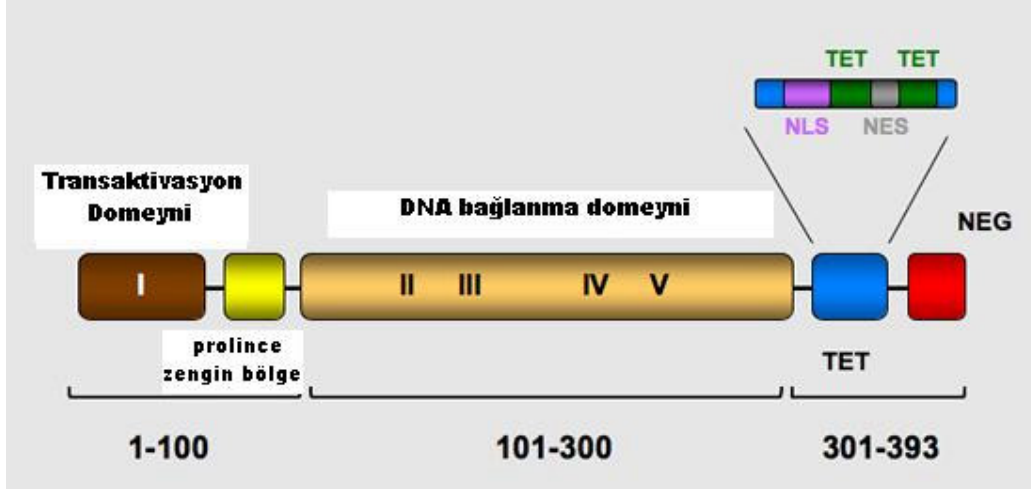
Siklinleri ve siklin-bağımlı kinazları kodlayan genlerin dizileri hemen hemen tüm ökaryotlarda iyi korunmuştur. CDK'lar hücre döngüsünün düzenlenmesinde ana kontrol molekülleri olarak hizmet görürler ve siklinlerle birlikte çalışırlar. Kinazlar siklinleri fosforile ederek hücre döngüsünün kontrol noktalarındaki aktivitelerini etkilerler dolayısı ile bu aktiviteler de hücre döngüsünü düzenler (Klug and Cummings, 2002).

Retinal gangliyon hücrelerinin apoptozis nedeni ile ölümlerinin belirlenip bu mekanizmada p53 geninin rolünün araştırılması, genin primer açık açılı glokomla ilişkisinin araştırılması konusunda atılmış ilk adımdır (Garcia-Valenzuela et al., 1994; Garcia-Valenzuela et al., 1995; McKinnon, 1997; Lin et al., 2002).

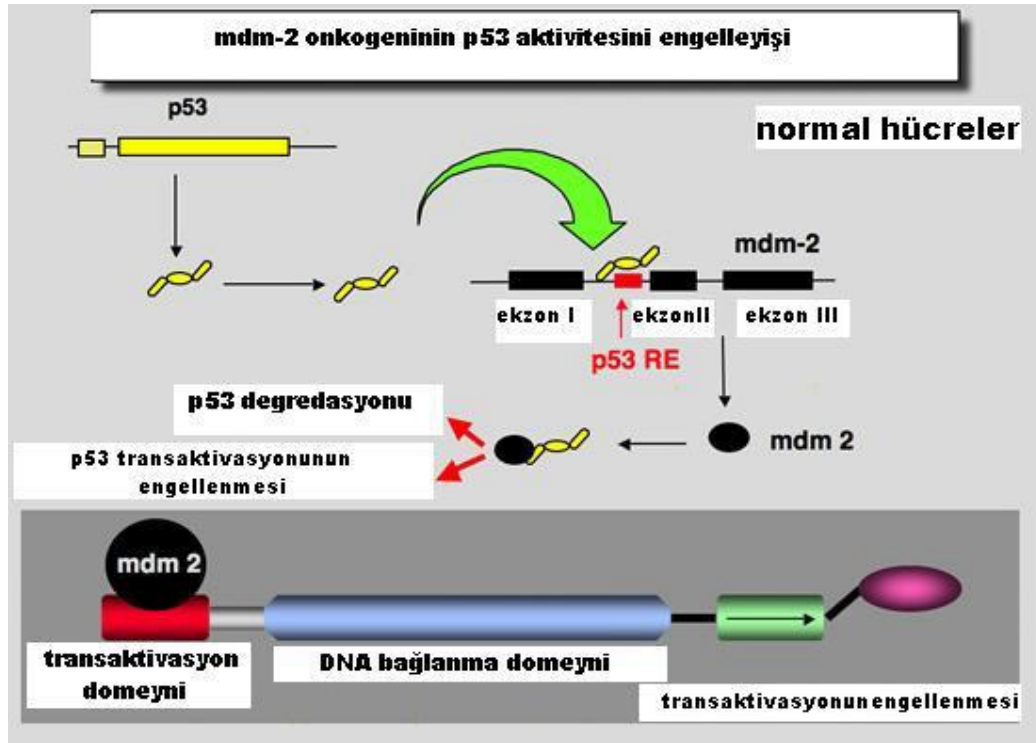
### **2.3.1. p53 Proteininin İşlevsel Bölgeleri**

p53 proteini beş farklı işlevsel bölgeye ayrılabilir ve her bir bölgenin özel fonksiyonları vardır (<http://p53.free.fr>) (Şekil 2.5). İlk bölge olan ve N-ucundaki 1-42 amino asitleri arasında kalan bölge, asidik transaktivasyon domeyni ile p53'ün fonksiyonunu negatif yönde düzenleyen mdm2 (Murine Double Minute-2) proteini bağlanma bölgesini içerir. mdm2 bir onkogendir. mdm2 geninin aşırı ifadesi hücrelerin tümörojenik potansiyelini etkiler (Momand et al., 1992). mdm2 onkogeninin ürünü p53 ile kompleks oluşturarak p53'ün gerçekleştirdiği transaktivasyonu engeller (Şekil 2.6) (Momande et al., 1992). mdm2'deki bozukluklar insan kanserlerinde belirlenmiştir. (Oliner et al., 1992). Daha sonra gelen ve 40-92 amino asitleri arasında kalan bölge p53'lerin çoğunda korunmuş olarak bulunan sık tekrarlı prolin rezidüleri ile ikinci bir transaktivasyon domeynini içerir. 101-306 amino asitleri arasında kalan merkezi bölgede DNA bağlanma domeyni bulunur (Şekil2.5). Bu bölge insan kanserlerinde saptanan p53 mutasyonlarının %90 hedef bölgesidir. 307-355 amino asitleri arasında kalan bölgede (TET) ise bir adet beta-pileli yapıdan meydana gelen oligomerizasyon domeyni ve bunu izleyen dimerizasyondan sorumlu bir alfa-heliks yapısı vardır .

Nükleer salınım sinyali (NES) bu oligomerizasyon domeyninde yerleşmiştir. 356-393 amino asitleri arası p53 proteininin C-ucunu içerir. Bu bölgede üç adet nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) ve hasarlı DNA'ya bağlanan bir adet özgül olmayan DNA bağlanma domeyni bulunur ([http://p53.free.fr/p53\\_info/p53\\_Protein.html](http://p53.free.fr/p53_info/p53_Protein.html)).



Şekil 2.5. p53 proteininin işlevsel bölgeleri (<http://p53.free.fr/Images/p53gene.jpg>)



Şekil 2.6. mdm-2 onkogeninin p53 aktivitesini engelleyişi ([http://p53.free.fr/p53\\_info/mdm\\_family.html](http://p53.free.fr/p53_info/mdm_family.html))

### 2.3.2. p53 Genindeki Polimorfizmler

p53 geninde şimdiki kadar tanımlanmış olan çok sayıda polimorfizm vardır. Kodon72 CGC→CCC (Arg→Pro) değişimi, intron 3'de görülen 16bç'lik duplikasyon ve intron 6'da görülen G→A polimorfizmi insan popülasyonlarında yayılımı en iyi bilinen polimorfizmlerdir (Ara et al.,1990; Lazar et al., 1993; Hillebrandt et al., 1997). p53 geninde görülen polimorfizmleri, p53 proteininin amino asit dizisini değiştiren, p53 proteininin amino asit dizisini değiştirmeyen ve intronlarda görülen polimorfizmler (Çizelge 2.2) olmak üzere üç kategoriye ayırabiliriz.

#### I. p53 proteininin amino asit dizisini değiştirmeyen polimorfizmler:

- Kodon21'de görülen GAC → GAT değişimi (Asp→Asp) , (Ahuja et al., 1990).
- Kodon36'da görülen CCG→CCA değişimi (Pro→Pro), (Felix et al., 1994).
- Kodon213'de görülen CGA→CGG değişimi (Arg/Arg), (Carbone et al., 1991; Serra et al., 1992; Bhatia et al., 1992; Mazars et al., 1992).

#### II. p53 proteininin amino asit dizisini değiştiren polimorfizmler:

- Kodon47'de görülen CCG→TCG değişimi (Pro→Ser), (Felley- Bosco et al., 1993).
- Kodon72'de görülen CGC→CCC değişimi (Arg→Pro), (Ara et al., 1990; Delacalle- martin et al., 1990; Olschwang et al., 1991; Beckman et al., 1994).

#### III. İtronlarda görülen polimorfizmler (Çizelge 2.2)

**Çizelge 2.2** p53 geninin intronlarında görülen polimorfizmler

Polimorfizm	Yeri	Kaynak
Değişik sayıda sık tekrar bölgeleri (AAAAT) <sub>n</sub>	Intron 1	Hahn et al., 1993
Hae III kesim bölgesi oluşumu	Intron 1	Ito et al., 1994
G→C polimorfizmi	Intron 2	Pleasant&Hansen.,1994
16 bç duplikasyon	Intron 3	Lazar et al., 1993



Msp I kesim bölgesi oluşumu	Intron 6	Peller et al., 1995
G→C polimorfizmi	Intron 6	Hillebrandt et al., 1997
Apa I kesim bölgesi oluşumu	Intron 7	Prosser and Condie, 1991
A→T polimorfizmi	Intron10	Buller et al., 1995

### 2.3.3. p53 Geninin Glokomla İlişkisi

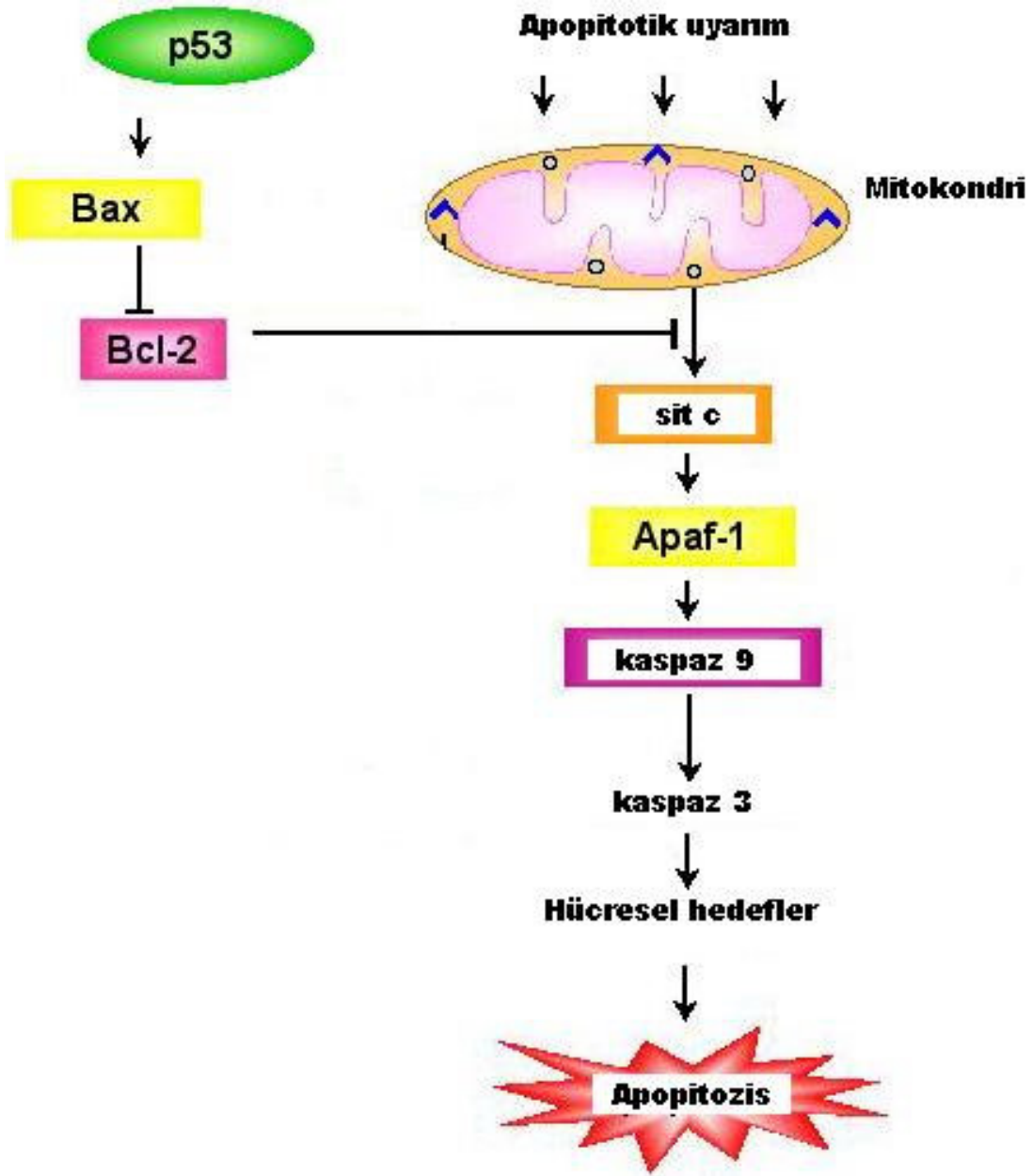
Retinal gangliyon hücrelerinde görülen apoptozisin glokomun ardında yatan önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür (Nickells et al.,1999; Osborne et al., 1999). Ayrıca apoptozis yolu ile gerçekleşen gangliyon hücre ölümlerinin, glokomatöz görme kaybı ile sonuçlanan ortak bir yol izledikleri düşünülmektedir (Garcia-Valenzuela et al., 1994; Garcia-Valenzuela et al., 1995; McKinnon, 1997). Retinanın geçici iskemisi nedeniyle iç retina katlarında meydana gelen apoptozisin hücre içine fazla kalsiyum girmesi, glutamatın toksisitesi ve ortaya çıkan serbest radikaller sonucu olabileceği gösterilmiştir (Mosinger et al., 1991). Dreyer ve arkadaşları (1996) glokomlu hastaların vitröz sıvılarında glutamat oranının arttığını rapor etmişlerdir. Ortaya atılan bir çok hipoteze karşılık gangliyon hücrelerinde gerçekleşen apoptozisin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Apoptozis, proliferasyona uğrayan hücre topluluklarında rol oynayarak dokulardaki hücre homeostazının sağlanmasında, tümörlerin gerileme gösterdikleri dönemlerde de görülmektedir. Ayrıca T ve B lenfositlerdeki sitokin yetersizliğinde hücreler apoptozla ortadan kalkabilmektedir. Pankreas ve böbrek gibi organlarda kanal tıkanıklıklarına bağlı gelişen atrofilerde, viral hepatit gibi çeşitli viral hastalıklarda, hücre hasarlarında (ısı, radyasyon, antikanser ilaçlar, hipoksi vb.) ve yaşlılıkta apoptoz izlenmektedir (Wyllie and Duvall, 1992; Bosman et al., 1996; Mountz and Zhou, 2001).

Apopitozis ile gerçekleşen gangliyon hücre ölümünde, nükleer kromatin kondensasyonu, apopitotik cisimciklerin oluşumu ve DNA fragmentasyonu görülen ortak morfolojik değişimlerdir (Stuart, 1997; Nickells, 1996). Apopitoziste en önemli biyokimyasal olay endojen endonükleaz enziminin aktivasyonu ile DNA'nın kırılmasıdır. Bu enzim  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  bağımlı olduğundan aktivasyonu için hücre içinde kalsiyumun artması gerekmektedir (Carson and Rbiero, 1993).

Apopitozisin düzenleyici ilk adımlarından biri p53 geninin aktivasyonudur. p53 geni iki anahtar gen olan, bcl-2 ve bax'ın ifadesini kontrol eder. Bu genler birbirlerinin antagonisti olarak işlev görür (Nork et al., 1997). p53 proapopitotik gen olan bax'ın ifadesini artan biçimde, antiapopitotik gen olan bcl-2'nin ifadesini ise azalan biçimde düzenler (Storey et al.,1998). Hücre içi bcl-2/bax oranı hücrenin apopitozise gidip gitmeyeceğine karar vermede son derece önemlidir. Bu oran düşük ise hücre apopitoza gidecektir, yüksek ise apopitozis engellenecektir. Redoks bağlantılı olan bax geni reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumunu tetikler (Polyak et al., 1997).

Bax ve bcl-2 proteinleri mitokondri zarında etkilidir. Bcl-2 proteini mitokondri dış zarına ve apaf-1'e (Apopitoz Proteaz Aktive Edici Faktör-1) tutunmuştur. Hücrenin içinden alınan apopitotik sinyaller apaf-1'in mitokondriden ayrılmasına neden olur, bu durum mitokondri dış zarının geçirgenliğini artırır. Bu geçirgenlik artışı, mitokondrinin iki zarı arasında bulunan sitokrom c'nin sitozole çıkmasına yol açar. Sitokrom c'nin sitoplazmada apaf-1, kaspaz-9 ve ATP ile birleşmesi ile oluşan yapı, kaspaz-3'ü aktive ederek apopitoza neden olur (Gobe et al., 1999). p53 geninin apopitozisteki rolü Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7 p53 geninin apopitozisdeki rolü (www.weizmann.ac.il/.../apoptosis.jpg)

p53 kodon72 polimorfizminin Çinli POAG hastalarında yaygın olarak bulunduğu ve POAG riskini artırdığı rapor edilmiştir (Lin et al., 2002). Bu polimorfizmin, Çinli hastalarda göz dışındaki dokularda da tümör oluşumuna neden olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Wang NM, et al., 1999; Wang YC, et al., 1999; Chen et al., 2000). Çinli POAG hastalarındaki bulguların aksine, Hindistan, İngiltere ve Tazmanya'da p53 kodon72 polimorfizminin POAG ile ilişkisi saptanamamıştır (Acharya et al., 2002; Rassinotis et al., 2004; Dimasi et al., 2005).

72. kodonun 2. bazında görülen tek nükleotitik değişim (C→A), proteinde arjinin yerine prolin girmesine neden olur. Bu polimorfizmin farklı populasyonlarda dağılımı heterojendir. İskandinavlarda % 16, Nijerya populasyonunda ise % 63 olarak bulunmuştur (Beckman et al., 1994). 72. kodon p53 proteininin proline zengin rezidülerinin olduğu işlevsel bölgede yer almaktadır (Harris et al., 1986). p53'ün apoptotik aktivitesinde bu bölgenin rolü olduğu düşünülmektedir ( Walker and Levine, 1996).

Kodon72 polimorfizmine ek olarak genin 3. intronunda görülen 16 bç'lik bir duplikasyona Hindistan'da normal populasyonda ve POAG hastalarında da rastlanmıştır; ancak POAG'nin gelişimi ve seyri üzerinde etkisiz bulunmuştur (Acharya et.al 2002).

#### **2.4. p21 Geni ve Proteini**

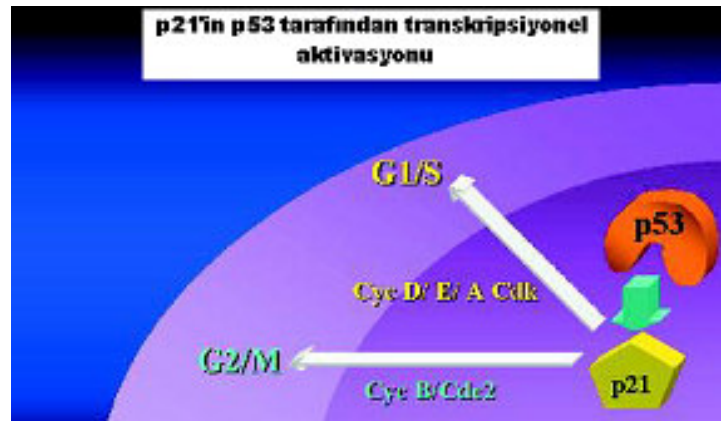
p21 geni insanda 6. kromozomun 6p21.2 bölgesinde yer almaktadır (El-Deiry et al., 1993). p21 geninin tamamı 8.62 kb'dır. Gen 2 intron ve büyüklükleri 68 bç, 450 bç, 1600 bç olan 3 ekzon içerir. p21 proteini 188 amino asitten oluşur ve molekül ağırlığı 21 kDa'dur (Harper et al.,1993). Bu yüzden protein p21 olarak adlandırılmıştır.

p21 geni WAF1(Wild Type p53 Activated Fragment-1)(El-Deiry et al., 1993), CIP1(Cyclin- dependent Kinases Interacting Protein-1) (Harper et al., 1994) ve SDI-1(Senescent Cell-derived Inhibitor-1) (Noda et al., 1994) olmak üzere 3 farklı biçimde de adlandırılır.

p21 geni insanda göz, bağırsak, karaciğer, kemik, serviks ve deri olmak üzere birçok hücre ve dokuda ifade edilir (Niculescu et al., 1998). Sıçan fibroblastlarında da p21 geninin aktivitesi gözlenmiştir (Restnitzky et al., 1994; Chen et al., 1996b).

p21 ilk kez normal insan fibroblast hücrelerinde, siklin D, siklin bağımlı kinaz (CDK) ve proliferatif hücre çekirdek antijeni (PCNA)'ninden oluşan dörtlü kompleksin bir bileşeni olarak bulunmuştur (Xiong et al., 1993b).

p21 geni DNA hasarı sonucu hücre döngüsünün durdurulması ya da hücrelerin apoptozise yönlendirilmesi sürecinin anahtar bileşenlerindedir (El-Deiry et al., 1994). p21 geni ya yabanıl tip p53 tarafından transkripsiyonel olarak aktive edilir (Şekil 2.8.) (El-Deiry et al., 1993; Brugarolas et al., 1995; Deng et al., 1995; Waldman et al., 1995) (Şekil 2.9.) ya da p53'den bağımsız olarak, hücre yaşlanması (Noda et al., 1994), TGFβ (Transforming Growth Factor-β)(Datto et al., 1995), Vitamin D3 (Liu et al., 1996), MyoD (Myogenic Factor D)(Halevy et al., 1995) ve C/EBPa (CCAAT/enhancer-binding Protein a)(Timchenko et al., 1996) gibi değişik faktörler tarafından aktive edilebilir. p21 miktarındaki artış, hücrelerin G1 fazından S fazına ya da S fazından G2 fazına geçişlerini engeller ve böylece hücreler genomik onarım tamamlanıncaya kadar G1 fazında durdurulur (El-Deiry et al., 1994). p21'in G2/M kontrol noktasında da rol oynadığı rapor edilmiştir (Niculescu et al., 1998). p21 ayrıca PCNA'yı inhibe ederek DNA replikasyonunu doğrudan durdurabilir ( Waga et al., 1994).



**Şekil 2.8.** p21'in p53 tarafından transkripsiyonel aktivasyonu

([www.rcsed.ac.uk/journal/vol47\\_4/474005.jpg](http://www.rcsed.ac.uk/journal/vol47_4/474005.jpg))

p21 bir CDK inhibitörüdür (Elledge and Harper, 1996; Levine, 1997; Won et al., 2000). Siklin-bağımlı kinazlar hücre döngüsünün girişini düzenleyen kontrol molekülüdür ve bu proteinlerin incelenen tüm ökaryotlarda yüksek derecede korunmuş dizilere sahip oldukları bilinmektedir. Araştırmalar ilerleyen yaşla birlikte p21 miktarındaki artışın, apoptozis mekanizmasında önemli bir olay olduğunu ve CDK'lerin inaktivasyonunda etkin rol üstlendiğini kanıtlamıştır (Gu et al., 1993; Harper et al., 1993; Xiong et al., 1993a; Alcorta et al., 1996; Hara et al., 1996).

p21 hücre döngüsünü siklin/CDK enzimlerinin inaktivasyonu dışında en az 3 farklı yolla daha düzenleyebilir;

- 1) PCNA-bağımlı DNA replikasyonunu inhibe ederek (Flores-Rozas et al., 1994; Waga et al., 1994)
- 2) Siklin-bağımlı kinazların , siklin aktive eden kinazlar (CAK) tarafından fosforilasyonunu ve aktivasyonunu önleyerek (Aprelikova et al., 1995)
- 3) Transkripsiyon faktörleri E2F-p107 ve E2F-p130'u siklinA/CDK2 birliğinden kırıp ayırarak (Zhu et al., 1995; Shiyanov et al., 1996)

p21'in memeli hücrelerinde hücre proliferasyonunu engelleyen evrensel bir siklin-bağımlı kinaz inhibitörü olabileceği tezi öne sürülmüştür (Xiong et al., 1993a).

p21 genindeki somatik mutasyonlara insan kanserlerinde nadir olarak rastlanmıştır (Shiohara et al., 1994; Shimizu et al., 1996). Bu mutasyonlar yumurtalık, uterus, serviks, kolorektal, hepatoselüler kanserleri ile baş ve boyun kanserlerinde belirlenmiştir (El-Deiry et al., 1995; Elbendary et al., 1996; Erber et al., 1997). Bu kanser çeşitleri arasında en yüksek frekansa sahip olan % 62 ile yumurtalık kanseridir.

Retinal gangliyon hücrelerinde gerçekleşen apoptozis mekanizmasında p21 geninin üstlendiği rolün araştırılması, bu gen ile POAG ilişkisinin belirlenmesi konusunda atılmış ilk adımdır (Tsai et al., 2004).

### 2.4.1. p21 Proteininin İşlevsel Bölgeleri

p21 proteini C-ucu domeyni ve N-ucu domeyni olmak üzere 2 ana domeyn içerir. C-ucu domeyni PCNA'ya bağlanır ve bu domeynde yer alan 141-160 amino asit rezidüleri PCNA'nın aktivasyonu ve inhibisyonunu gerçekleştirir (Chen et al., 1995,1996a; Goubin and Ducommun, 1995; Luo et al., 1995; Warbrick et al., 1995). N-ucu domeyni ise siklin bağımlı kinazlara bağlanır ve burada yer alan 1-71 amino asit rezidüleri CDK'ların aktivasyonu ile inhibisyonunu gerçekleştirir (Chen et al., 1995; Goubin and Ducommun, 1995). p21'in C ucunda da siklin bağlanma bölgelerinin bulunduğu belirlenmiştir (Şekil 2.9.) (Adams et al., 1996; Ball et al., 1996; Chen et al., 1996).

p53 bağlanma bölgesini içeren p21 promotörü, TGFβ'nin aktivasyonundan sorumludur (Datto et al., 1995). Yine bu bölgede yer alan yüksek oranda korunmuş 44 bç'lik bir dizi, p21'in regülasyonu için gereklidir (Funk et al., 1997; El-Deiry et al., 1993).



**Şekil 2.9.** p21 proteininin işlevsel bölgeleri (www.aukbc.org/bcinfo/gen/bcgenetics1.html)

### 2.4.2. p21 Genindeki Polimorfizmler

Kanser araştırmaları, tümör oluşumunda p21 genindeki tek nükleotit polimorfizmlerinin, gende rastlanan mutasyonlardan daha fazla fonksiyonel etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Terry et al., 1996). p21 proteininin N-ucu domeyninde yer alan 31. kodonun 3. bazında görülen tek nükleotitlik değişim (C→A) amino asit rezidüsünün Serin→Arjinin şeklinde değişmesine neden olur.

p21 kodon31 polimorfizmi insan populasyonlarında en sık rastlanılan p21 polimorfizmidir (Chedid et al.,1994). Kodon31 polimorfizminde arjinin alleli frekansı beyazlarda % 4 iken Çinlilerde % 50, Afrikalılarda % 29, Hintlilerde ise % 16 düzeyindedir (Birgander et al., 1996). p21 kodon31 polimorfizmine, akciğer, göğüs, idrar kesesi ve kolon tümörlerinde rastlanmıştır (Keshava et al., 2002; Chen et al., 2002; Li et al., 1995).

p21 geninde saptanan bir diğer polimorfizm de 80. kodonda görülen treonin→metiyonin değişimidir (Terry et al., 1996). Ralhan ve arkadaşları ise 2000 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada 149. kodonda A→G değişimi şeklinde görülen yeni bir polimorfizmin varlığını saptamışlardır.

### **2.4.3. p21 Geninin Glokomla İlişkisi**

Retinal gangliyon hücrelerinin apoptozise bağlı ölümleri, bu mekanizmada p21 geninin de rolünün araştırılmasına neden olmuştur, çünkü p21 geni hücre döngüsünü G1/S ve S/G2 evrelerinde durdurarak proliferasyonu inhibe eder ve bu nedenle apoptozisde önemli bir rol oynar (El-Deiry et al., 1994). p21 geninin apoptozis mekanizmasında etkin olabilmesi için yabancıl tip p53 tarafından aktive edilmesi gerektiği bilinmektedir (Cox, 1997).

Tsai ve arkadaşları 2004 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, p21 kodon31 polimorfizminin Çinli POAG hastalarında yaygın olarak bulunduğunu ve bu polimorfizmin POAG gelişiminde rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Bu çalışma sonucuna göre p21'in 31. kodonunda arjininin alleleline, Çinli POAG hastalarında kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek oranda rastlanmıştır.

Tsai ve arkadaşları (2004) bu allelin, glokomatöz nöropatideki apoptozis düzeyini etkileyebileceğini ve optik gangliyon hücrelerini, glokomda apoptozis yolu ile gerçekleşen hücre ölümünden korumada etkisiz kalabileceğini öne sürmüşlerdir.



Bu konu ile ilgili bir diğer çalışmada ise p21 kodon 31 polimorfizminin beyaz ırkta POAG riskini artırmada herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (Ressiniotis et al., 2005).

### 3. MATERYAL METOD

#### 3.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma kapsamına, H.Ü Hastanesi Göz Kliniğinde muayene olan POAG hastaları alındı. p53 geninde yapılan çalışma için 56 kadın 37 erkek hasta, p21 geninde yapılan çalışmada ise 56 kadın ve 35 erkek hasta yer aldı. Kontrol grubu olarak ise p53 geninde yapılan çalışmada 67 kadın ve 54 erkek yer alırken, p21 geninde yapılan çalışmada 65 kadın ve 55 erkek birey yer aldı (Çizelge 3.1). Hastalar en az 2 yıllık takipten sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların takip süresi, medyan değeri 8 yıl olmak üzere en az 2 yıl, en uzun ise 29 yıl olarak gerçekleşti. Çalışmaya alınan bireylerin IOP değerleri 21 ve 37mmHg arasındadır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin birbirleriyle akrabalık bağı yoktur.

Bireylerden alınan periferik kan örnekleri, antikoagulant olarak EDTA içeren tüplere alındı ve daha sonra bu örneklerden genomik DNA izolasyonu yapıldı.

**Çizelge 3.1** p53 ve p21 genleri üzerinde yapılan çalışmaya dahil edilen hasta bireylerin ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre dağılımı.

	Kadın		Erkek	
	p53	p21	p53	p21
POAG	56	56	37	35
Kontrol	67	65	54	55
Toplam	123	121	91	120

#### 3.2. Kandan Genomik DNA İzolasyonu

##### Kullanılan Malzemeler

1. EDTA'lı tüp
2. Mikrofüj tüpleri
3. Mikropipetler
4. Santrifüj

## **Kullanılan Kimyasallar**

### **1. 1xTE tamponu**

10mM Tris

1mM EDTA

pH: 7.6

### **2. Lizis tamponu**

1M NaCl

%10'luk SDS (Sodyum Dedosil Sülfat)

10mg/ml Proteinaz K

### **3. Fenol**

### **4. Kloroform**

### **5. %100'lük Etanol**

### **6. %70'lik Etanol**

## **Yöntemin Uygulanması**

Kandan genomik DNA elde edilmesi için, Yen (1992) yöntemi modifiye edilerek kullanıldı.

1. Bireylerden EDTA'lı tüplere yaklaşık olarak 1-5 ml periferik kan alındı.
2. EDTA'lı tüplerdeki kandan 400 µl örnek, 1.5 ml'lik ependorf tüpüne aktarıldı.
3. Alınan örneğe 1.5 ml 1xTE tamponu eklendi.
4. Bu tüpler 13.000 rpm'de 1.5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı atıldı ve bu işlem 3 kere tekrarlandı.
5. Pellet üzerine lizis tamponu eklendi ve son hacim 500 µl olacak şekilde 1xTE tamponu eklendi.
6. Tüpler 37°C'de gecelik inkübasyona bırakıldı.
7. Tüplere eşit hacimde (250 µl) fenol ve kloroform eklendi ve tüpler 4000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi. Santrifüj ile inkübasyondan sonra oluşan hücresel atıkların tüpün dibine çökerek DNA'dan uzaklaştırılması sağlandı.
8. Süpernatant yeni tüpe aktarıldı.
9. Yeni tüplere alınan süpernatantın üzerine %100'lük etil alkol eklenip son hacim 1.5 ml'ye tamamlandı ve tüpler yavaşça çalkalanarak DNA'nın görünür hale gelmesi sağlandı.

10. Tüpler santrifüj edildikten sonra % 100'lük etil alkol uzaklaştırıldı ve % 70'lik etil alkol eklendi.
11. % 70'lik etil alkol uzaklaştırıldı ve alkolün ortamdaki tamamen uçması için 15-20 dakika kadar beklendi.
12. Tüplerde bulunan DNA üzerine 50-100 µl 1xTE tamponu eklenerek DNA'nın çözünmesi sağlandı.

### 3.3. İzole Edilen Genomik DNA'nın Agaroz Jel Elektroforezi ile Kontrolü

İzole edilen DNA'lar agaroz jel elektroforezi kullanılarak kontrol edildi. Yoğunluğuna bağlı olarak 1.5-2 µl'lik DNA örneği üzerine 1 µl, 6x yükleme çözeltisi (6x Loading Dye Solution-MBI) eklenerek örnekler %1'lik agaroz jele yüklendi. Örnekler 90 V'da 30' yürütüldükten sonra jel etidyum bromür ile 1-2' boyandı ve 300 nm dalga boyunda UV lambası altında incelendi. Yükleme tamponu olarak 1xTBE (pH 8.4) kullanıldı.

#### 6x yükleme çözeltisi

%0.25 Brom Fenol Mavisi  
%40 (w/v) Sükroz Çözeltisi

#### 10xTBE Tamponu

1mM Borik Asit  
20mM EDTA  
1mM TRIS  
pH 8.2

### 3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu, genomik DNA üzerinde çalışılacak olan gen bölgesinin in-vitro koşullarda özgül primerler kullanılarak çoğaltılmasını sağlamak için kullanılan tekniktir (Saiki et al., 1998). PCR reaksiyon karışımında bulunan dNTP (deoksiniükleotidtrifosfatlar), MgCl<sub>2</sub>, ve Taq polimeraz enzim tamponu bileşenlerini kullanan Taq polimeraz enzimi, 70-75°C aralığında bir sıcaklıkta, kalıp DNA'ya bağlanmış olan primerleri uzatır. Yeni oluşan sarmal daha sonraki reaksiyonlar için kalıp olarak kullanılır ve birçok kere tekrarlanan bu işlemler sonucunda istenen DNA bölgesinin çok yüksek miktarlarda kopyası elde edilir.

### 3.4.1 p53 Kodon72 Polimorfizmini İçeren Bölgenin PCR ile oğaltılması

**Bu işlem için kullanılan primer seti aşağıda verilmiştir.**

5'-CCT GAA AAC AAC GTT CTG GTA A-3' (İleri)

5'- GCA TTG AAG TCT CAT GGA AG-3' (Geri)

primerleri kullanılmış ve 16 bç'lik duplikasyonun da çoğaltılan bölge içinde varlığına göre 432 b ve 448 b uzunluğunda iki farklı PCR ürünü elde edilmiştir.

Polimeraz zincir reaksiyonu için hazırlanan reaksiyon karışımı bir tüpte son hacim 25 µl olacak şekilde hazırlandı.

10x PCR tamponu	2.5µl
25mM MgCl <sub>2</sub>	1.5µl
10mM dNTP	0.15µl
primerler (100 pmol/µl)	0.25µl
DMSO	1.3µl
Taq DNA polimeraz	0.1µl
dH <sub>2</sub> O	19.05µl
Genomik DNA	1.5µl
<hr/>	
Toplam hacim	25µl

**p53 Geninin çoğaltılabilmesi için aşağıdaki PCR programı kullanıldı.**

95°C 4' hot start	1 döngü
94°C 30"	} 35 döngü
55°C 30"	
72°C 5'	
20°C Hold Temp	1 döngü

Elde edilen 432 ve 448 b uzunluğundaki PCR ürünleri %1,5'luk agaroz jelde 1xTBE tamponu ile yürütülerek kontrol edildi.

### 3.4.2. p21 Kodon31 Polimorfizmini İçeren Bölgenin PCR ile Çoğaltılması

**Bu işlem için kullanılan primer seti aşağıda verilmiştir.**

5'-TCA GAA CCG CCT GGG GAT GT-3' (İleri)

5'-CCT CCT CCC AAC TCA TCC CG-3' (Geri)

Primerleri kullanılmış ve 272 bp uzunluğunda bir PCR ürünü elde edilmiştir.

Polimeraz zincir reaksiyonu için hazırlanan reaksiyon karışımı bir tüpte son hacim 25 µl olacak şekilde hazırlandı.

10x PCR tamponu	2.5µl
25mM MgCl <sub>2</sub>	1.5µl
10mM dNTP	0.15µl
primerler (100 pmol/µl)	0.1µl
DMSO	2µl
Taq DNA polimeraz	0.1µl
dH <sub>2</sub> O	18.65µl
Genomik DNA	1.5µl
<hr/>	
Toplam hacim	25µl

**p21 geninin çoğaltılması için aşağıdaki PCR programı kullanıldı.**

95°C 4' hot start	1 döngü
94°C 30"	} 35 döngü
55°C 30"	
72°C 5'	
20°C Hold Temp	1 döngü

Elde edilen 272 bp uzunluğundaki PCR ürünü % 1'lik agaroz jelde 1xTBE tamponu ile yürütülerek kontrol edildi.

### 3.5. RFLP (Restriksiyon Parça Boyu Polimorfizmi) Analizi

Restriksiyon enzimleri, DNA'yı özgül tanıma dizilerinden keserler. DNA'nın bu enzimlerle kesilmesi ya da kesilmemesi sonucunda oluşan farklı uzunluktaki DNA fragmentlerinin incelenmesiyle analizine, RFLP analizi adı verilir.

Çalışmamızda p53 kodon 72 polimorfizminin belirlenmesi için *Bst*UI, p21 kodon 31 polimorfizminin belirlenmesi içinse *B*lpl enzimleri kullanıldı. Aşağıdaki koşullarda kesim reaksiyonları gerçekleştirildi.

#### 3.5.1. p53 Geni PCR Ürünlerinin Kesim Reaksiyonu

10x Buffer R Tamponu	2 µl
dH <sub>2</sub> O	7 µl
PCR ürünü	10 µl
<i>Bst</i> UI (10 ünite)	1 µl

---

Toplam hacim 15 µl

60°C'de gece boyu inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonunda, örnekler 6x durdurma tamponu eklenerek reaksiyon durduruldu ve örnekler % 1.5'lük agaroz jelde görüntülenerek incelendi.

#### 3.5.2. p21 Geni PCR ürünlerinin Kesim Reaksiyonu

10x BufferTango Tamponu	2 µl
dH <sub>2</sub> O	7.6 µl
PCR ürünü	10 µl
<i>B</i> lpl (10 ünite)	0.4 µl

---

Toplam hacim 20 µl

37°C'de gece boyu inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonunda, örneklere 6x durdurma tamponu eklenerek reaksiyon durduruldu ve örnekler % 1'lik agaroz jelde görüntülenerek incelendi.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

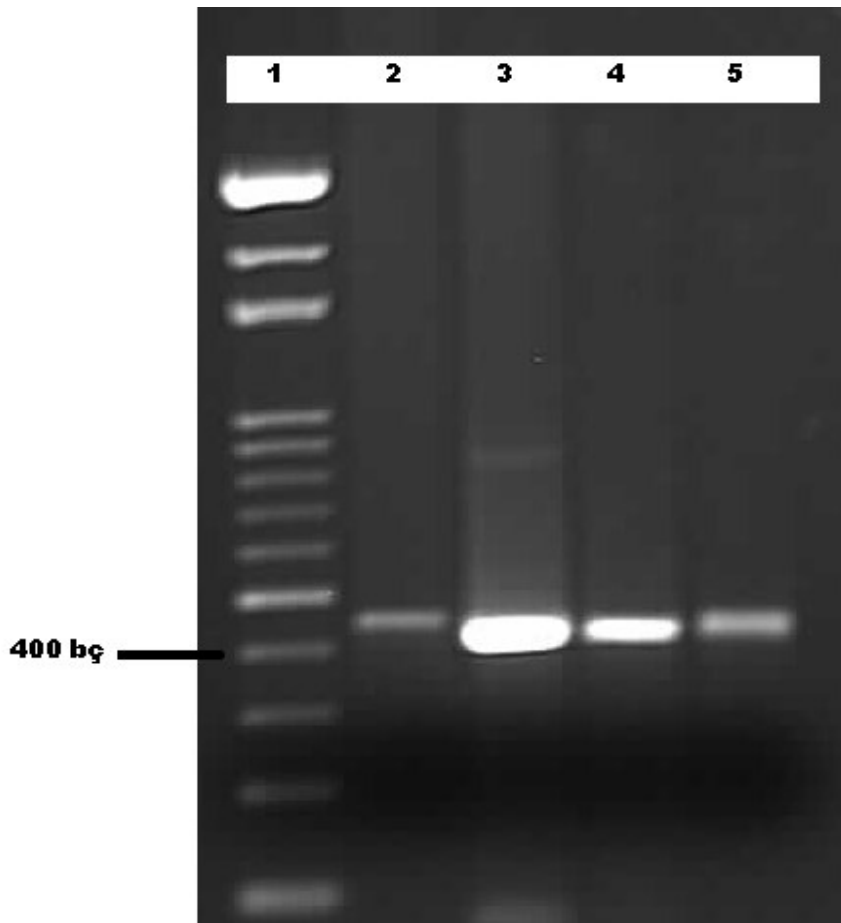
Elde edilen veriler "SPSS 11.5 for Windows" paket programı yardımıyla Ki-kare, regresyon analizi uygulanarak değerlendirildi. İstatistiksel açıdan anlamlı p değeri olarak  $p < 0.05$  kabul edildi. Elde edilen bulgular hasta ve kontrol bireyleri arasında değerlendirilmiştir.



## 4.BULGULAR

### 4.1. p53 Geninin PCR Ürünlerinin Agaroz Jelde Kontrol Edilmesi

p53 geninin 4. ekzonunda yer alan Kodon 72 polimorfizminin saptanabilmesi için 432 bç'lik DNA bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltıldı. Bu bölgede yer alan 16 bç uzunluğundaki insersiyon polimorfizmini taşıyan hastalardan elde edilen PCR ürününün büyüklüğü 448 bç olarak saptandı. PCR ürünleri, %1,5'luk agaroz jel üzerinde görüntülendi (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1** PCR Ürünlerinin Agaroz Jelde Görüntülenmesi.

1.100 bç DNA Ladder

2-5. PCR ürünleri (2. ve 5. örnekler 448 bç, 3. ve 4. örnekler 432 bç).

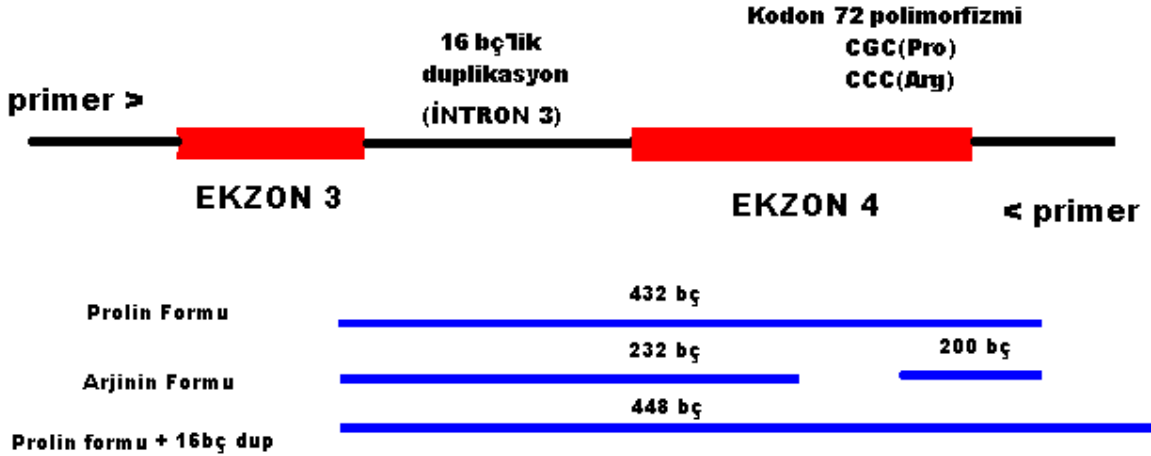
#### 4.2. p53 Geni PCR Ürünlerinin *Bst*UI Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonuçları

Elde edilen PCR ürünleri, *Bst*UI restriksiyon enzimi ile kesilerek kodon72 polimorfizmi için genotip belirlenmesi yapıldı. Kodon72 polimorfizmi *Bst*UI enziminin kesim noktasını ortadan kaldırmaktadır.

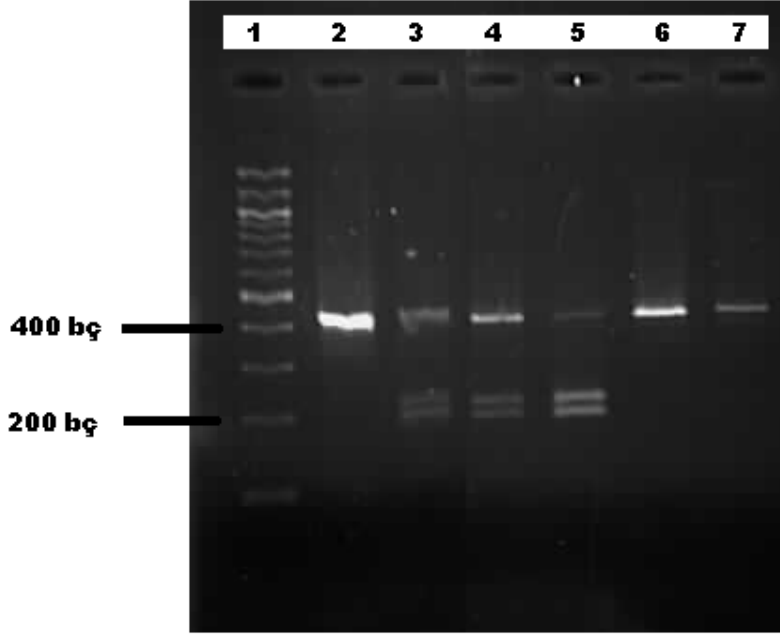
Kesilmiş olan örnekler agaroz jel elektroforezinde görsel olarak incelendi. Sonuçta kodon72 polimorfizmini taşıyıp 16 bç'lik duplikasyonu taşımayan örneklerde kesim gerçekleşmediğinden, bu örneklerde 432 bç'lik tek bir DNA bandı gözlemlendi. Kodon 72 polimorfizmini heterozigot olarak taşıyan bireylerde 432 bç, 232 bç ve 200 bç olmak üzere üç, taşımayan örneklerde ise 232 bç ve 200 bç olmak üzere iki bant görüldü. Kodon72 polimorfizmine ek olarak 16 bç'lik duplikasyonu taşıyan heterozigot bireylerde 448 bç, 232 bç ve 200 bç olmak üzere üç bant görüldü (Şekil 4.3).

##### *Bst*UI enziminin tanıma bölgesi

5'...CG↓CG...3'  
3'...GC↓GC...5'



Şekil 4.2 *Bst*UI restriksiyon enzimi kesimi sonucu elde edilen p53 genotipleri.



**Şekil 4.3** p53 geni kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

1. 100 bç DNA ladder
2. Kesilmemiş örnek (432 bç)
3. Kodon 72 polimorfizmi (-/+) (Arg/Pro heterozigot)+16bç dup (448bç, 232bç, 200bç)
4. Kodon 72 polimorfizmi (-/+) (Arg/Pro heterozigot) (432 bç, 232 bç, 200 bç)
5. Kodon 72 polimorfizmi (-/-) (Arg homozigot) (232 bç, 200 bç)
6. Kodon 72 polimorfizmi (+/+) (Pro homozigot) (432 bç)
7. Kodon 72 polimorfizmi (+/+) (Pro homozigot) + 16bç dup. (448 bç)

#### **4.3. p21 Geni PCR Ürünlerinin *BlnI* Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonuçları**

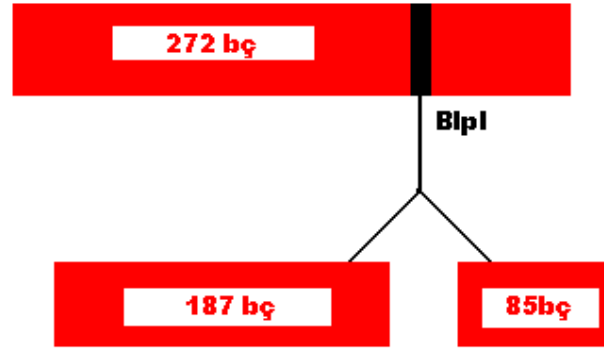
Elde edilen PCR ürünleri, *BlnI* restriksiyon enzimi ile kesilerek kodon31 polimorfizmi için genotip belirlenmesi yapıldı. 272 bç'lik ürünler, kesildiğinde 183 bç ve 89 bç'lik iki ayrı fragment haline gelmektedir (Şekil 4.4). Kesilmiş olan örnekler agaroz jel elektroforezi yöntemi ile incelendi.

Kodon31 polimorfizmi *B/pI* enziminin kesim noktasını ortadan kaldırdığı için bu polimorfizmi taşıyan örneklerde kesim gerçekleşmediğinden, 272 bç'lik tek bir DNA bandı gözlenirken, kodon31 polimorfizmini heterozigot olarak taşıyan bireylerde 272 bç, 183 bç ve 89 bç olmak üzere üç, taşımayan örneklerde ise 183 bç ve 89 bç olmak üzere iki bant görüldü (Şekil 4.5).

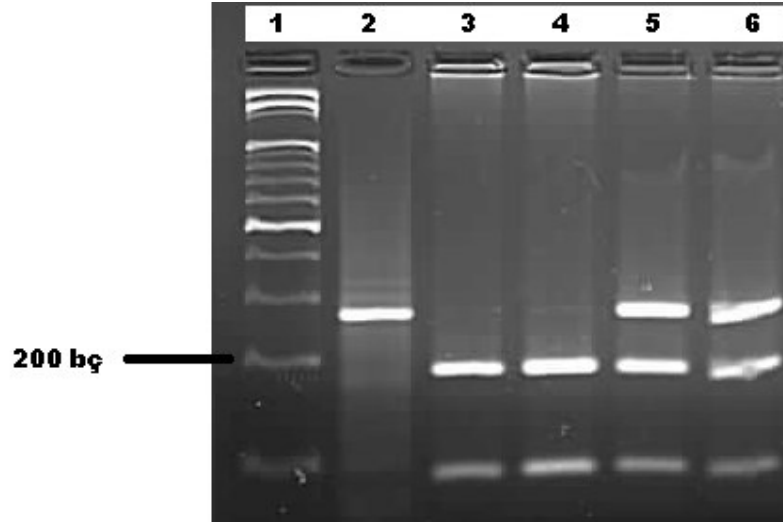
*B/pI* enziminin tanıma bölgesi

5'...GCT↓AGC...3'

3'...CGA↓TCG...5'



**Şekil 4.4** *B/pI* restriksiyon enzim kesimi sonucu elde edilen p21 genotipleri



**Şekil 4.5** p21 geni kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

1. 100bç DNA ladder.
2. Kodon 31 polimorfizmi (+/+) (Arjinin homozigot) (272 bç)
- 3,4. Kodon 31 polimorfizmi (-/-) (Serin homozigot) (183 bç, 89 bç)
- 5,6. Kodon 31 polimorfizmi (-/+) (Serin/Arjinin heterozigot) (272 bç, 183 bç, 89 bç)

#### **4.4. p53 Geni için Elde Edilen Sonuçların İstatistiksel Analizi**

Çalışmaya dahil edilen bireylerde p53 kodon 72 polimorfizmi ile 16 bç'lik duplikasyonun varlığı PCR-RFLP yöntemi ile araştırıldı. POAG hasta ve kontrol grubunun genotipleri ve yüzdeleri bulundu (Çizelge 4.2). Toplumumuzda en sık olarak Arjinin/Prolin genotipinin bulunduğu gözlemlendi (Toplam % 57.5). POAG ve kontrol grubu arasında elde edilen genotiplerle kodon 72 polimorfizminin varlığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

**Çizelge 4.2** p53 genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki sayıları ve oranları

p53 Genotipleri	POAG hasta sayısı ve yüzdesi	Kontrol grubu sayısı ve yüzdesi	Toplam
Arjinin/Arjinin	26 (% 32)	42 (% 34.7)	68 (% 31.8)
Arjinin/Prolin	54 (% 58.1)	69 (% 57)	123 (% 57.5)
Prolin/Prolin	13 (% 14)	10 (% 8.3)	23 (% 10.7)
Toplam	93 (% 100.0)	121 (% 100.0)	214 (% 100.0)

( $p_{arg/arg}=0.293$ ,  $p_{arg/pro}=0.879$ ,  $p_{pro/pro}=0.265$ ).

**Arjinin/Arjinin (-/-) - kodon 72 polimorfizmini taşımayan**  
**Arjinin/Prolin (-/+) - kodon 72 polimorfizmi için heterozigot.**  
**Prolin/Prolin (+/+) - kodon 72 polimorfizmi için homozigot.**

Hasta ve kontrol grubundaki allel frekanslarına bakıldığında arjinin allelinin en yüksek frekansa sahip olduğu gözlemlendi (Çizelge 4.3). Hasta ve kontrol grubu arasında p53 allelleri incelendiğinde istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

**Çizelge 4.3** p53 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıları ve oranları

p53 allelleri	Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam
Arjinin	106 (% 80.3)	151 (% 88.3)	257 (% 84.4)
Prolin	80 (% 60.6)	87 (% 50.91)	167 (% 55.1)

( $p_{arg}=0.075$ ,  $p_{pro}=0.103$ ).

p53 genotipleri hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet göz önüne alınarak incelendiğinde (Çizelge 4.4 , Çizelge 4.5) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Çizelge 4.4** p53 genotiplerinin erkek hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Alleller	Erkekler		p değerleri
	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Arg/Arg	8 (% 21.6)	20 (% 37.0)	0.182
Arg/Pro	22 (% 59.5)	29 (% 53.7)	0.743
Pro/Pro	7 (% 18.9)	5 (% 9.3)	0.216

**Çizelge 4.5** p53 genotiplerinin kadın hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Alleller	Kadınlar		p değerleri
	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Arg/Arg	18 (% 32.1)	22 (% 32.8)	1.000
Arg/Pro	32 (% 57.1)	40 (% 59.7)	0.918
Pro/Pro	6 (% 0.7)	5 (% 7.5)	0.755

Sonuçlar, hasta ve kontrol grupları ile 16 bç'lik duplikasyon göz önünü alınarak karşılaştırıldığında (Çizelge 4.6), istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ( $p=1.000$ ). Hasta ve kontrol grubumuzda 16 bç'lik duplikasyona Arg/Arg genotipini taşıyan bireylerde rastlanmamıştır.

**Çizelge 4.6** 16 bç'lik duplikasyonun hasta ve kontrol grubunda dağılımı

	Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam
16bç duplikasyon	13 (% 14.0)	16 (% 13.2)	29 (% 13.6)

( $p= 1.000$ )

16 bç'lik duplikasyonun cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde (Çizelge 4.7), hem hasta hem de kontrol grubunda 16 bç'lik duplikasyon ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Çizelge 4.7** 16 bç'lik duplikasyonun cinsiyetlere göre dağılımı

16bç duplikasyon	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değerleri
Erkekler	6 (% 16.2)	9 (% 16.7)	1.000
Kadınlar	7 (% 12.5)	7 (% 10.4)	0.943

#### 4.5. p21 Geni için Elde Edilen Sonuçların İstatistiksel Analizi

Çalışmaya dahil edilen bireylerde p21 kodon 31 polimorfizminin varlığı PCR-RFLP yöntemi ile araştırıldı. POAG hasta ve kontrol grubunun genotipleri ve yüzdeleri bulundu (Çizelge 4.8). Toplumumuzda en sık olarak Serin/Serin genotipinin bulunduğu gözlemlendi (Toplam % 81.5). POAG ve kontrol grubu arasında, elde edilen genotipler incelendiğinde kodon 31 polimorfizminin varlığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi

**Çizelge 4.8** p21 genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki sayıları ve oranları

p21 Genotipleri	POAG sayısı ve yüzdesi	Kontrol grubu sayısı ve yüzdesi	Toplam
Serin/Serin	71 (% 78.0)	101 (% 84.1)	172 (% 81.5)
Serin/Arjinin	19 (% 20.8)	19 (% 15.8)	38 (% 18)
Arjinin/Arjinin	1 (% 1.09)	0 (% 0)	1 (% 5)
Toplam	91 (% 100.0)	120 (% 100.0)	211 (% 100.0)

( $p_{ser/ser}=0.337$ ,  $p_{ser/arg}=0.445$ ,  $p_{arg/arg}=0.451$ )

**Serin/Serin (-/-) - kodon 31 polimorfizmini taşımayan**  
**Serin/Arjinin (-/+) - kodon 31 polimorfizmi için heterozigot.**  
**Arjinin/Arjinin (+/+) - kodon 31 polimorfizmi için homozigot**

Hasta ve kontrol grubunda allel frekanslarına bakıldığında serin allelinin en yüksek frekansa sahip olduğu gözlemlendi (Çizelge 4.9). Hasta ve kontrol grubu arasında p21 allelleri incelendiğinde istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı saptandı

**Çizelge 4.9** p21 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıları ve oranları

p21 allelleri	Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam
Serin	153 (% 99.4)	205 (% 100.0)	358 (% 99.7)
Arjinin	21 (% 13.6)	19 (% 8.48)	40 (% 11.1)

( $p_{ser}=0.429$ ,  $p_{arg}=0.257$ ).



p21 genotipleri hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet göz önüne alınarak incelendiğinde (Çizelge 4.10 , Çizelge 4.11) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Çizelge 4.10** p21 genotiplerinin erkek hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Alleller	Erkekler		p değerleri
	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Ser/Ser	28 (% 80.0)	49 (% 89.1)	0.374
Ser/Arg	7 (% 20)	6 (% 10.9)	0.374
Arg/Arg	0 (% 0)	0 (% 0)	-----

**Çizelge 4.11** p21 genotiplerinin kadın hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Alleller	Kadınlar		p değerleri
	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Ser/Ser	43 (% 76.8)	52 (% 80)	0.836
Ser/Arg	12 (% 21.4)	13 (% 20.0)	1.000
Arg/Arg	1 (% 1.8)	0 (% 0)	0.463

## 5.TARTIŞMA

Mutasyonların yanı sıra polimorfizmlerin de, özellikle tek nükleotit polimorfizlerinin bireylerin hastalığa yakalanma riskini, hastalığa olan yatkınlığını, hastalığın zaman ve çevresel faktörlere bağlı olarak ilerleyişini etkileyebileceği görülmektedir. Bu amaçla belirli hastalıklarda polimorfizmlerin çeşitli populasyonlarda araştırılması sürdürülmektedir.

Karmaşık bir optik sinir hastalığı olan glokomla ilgili bu tarz çalışmalar bulunmaktadır. Hastalıkla ilgili olduğu düşünülen bazı polimorfizmlerin hastalık üzerine etkileri incelenerek bu polimorfizmlerin glokomun ortaya çıkışı ve gelişimine ne oranda etki ettikleri birçok araştırma grubunca çalışılmaktadır. Glokomun en yaygın görülen tipi olan POAG, polimorfizm çalışmalarının da en sık gerçekleştirildiği glokom formudur.

Glokomatöz hasarda gangliyon hücre ölümlerinin henüz mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte apoptozis ile gerçekleştiğine işaret eden çalışmalar vardır (Garcia-Valenzuela et al., 1994; Garcia-Valenzuela et al., 1995; McKinnon, 1997). Apoptozisin düzenleyici ilk adımlarından biri tümör baskılayıcı p53'ün aktivasyonudur. Bu mekanizmada p21 geni de doğrudan yer almaktadır. p53 ve p21 genlerinin, POAG'nin ortaya çıkışı ve seyrine etkisi bazı etnik gruplarda çalışılmıştır (Lin et al., 2002; Acharya et al., 2002; Tsai et al., 2004; Rassinotis et al., 2004; Rassinotis et al., 2005; Dimasi et al., 2005).

Çinli POAG hastalarında, p53 geninin 72. kodonundaki tek nükleotit polimorfizmi ile p21 geninin 31. kodonundaki diğer bir tek nükleotit polimorfizminin yaygın olarak saptanması dikkatlerin bu genlere yönelmesine neden olmuştur (Lin et al., 2002, Tsai et al.,2004). Lin ve arkadaşları, p53 genindeki kodon72 polimorfizminin Çinli bireylerde hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ve bu polimorfizmi taşıyan kişilerde hastalığın daha hızlı ilerlediğini rapor etmişlerdir ( $p=0.00782$ ,  $p<0.05$ )(Lin et al.,2002).

Bizim çalışmamızda kodon72 polimorfizminin POAG fenotipi üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi görülmedi. Allel frekanslarına bakıldığında çalışılan Türk POAG hastalarında ve kontrol grubunda arjinin allelinin oranı Acharya ve Dimasinin bulgularında olduğu gibi yüksek bulunmuştur (Acharya et al.,2002; Dimasi et al., 2005) ( $Arg_{POAG}=\%80.3$ ,  $Arg_{KONTROL}=\%88.3$ ). Beyaz ırkta ise prolin allelinin oranı Arjinine göre çok yüksektir ( $Arg_{POAG}=\%8.21$ ,  $Arg_{Kontrol}=\%13.69$ ,  $Pro_{POAG}=\%77.14$ ,  $Pro_{Kontrol}=\%72.60$ )(Ressiniotis et al., 2005)

p53 kodon72 polimorfizminin çalıştığımız POAG hastalarında görülme sıklığına baktığımızda bu polimorfizmi heterozigot olarak (Arg/Pro) taşıyan bireylerin oranının (%58), homozigot olarak (Pro/Pro) taşıyanların oranından (% 14) yüksek olduğu görüldü. Hintli, Çinli ve Tazmanyalı bireylerden alınan bulgular da yaklaşık bu yöndedir (Acharya et al., 2002; Lin et al., 2002; Dimasi et al., 2005). Diğerlerinden farklı olarak beyaz ırktan 140 POAG hasta bireyin yer aldığı çalışmada kodon72 polimorfizminin homozigot formunun (Pro/Pro) görülme sıklığı (% 77.14), heterozigot formunun (Arg/Pro) görülme sıklığına göre (% 8.21) çok daha yüksektir (Ressiniotis et al., 2005). Ressiniotis, elde ettikleri Pro/Pro ve Arg/Pro genotip yüzdelerinin diğer araştırmacılar tarafından elde edilen oranlardan farklı olmasının nedenini, çevresel faktörlerin genler üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamıştır. Ayrıca Ressiniotis farklılığın kendi hasta ve kontrol gruplarının çok iyi karakterize edilmiş bireylerden oluştuğunu farklılık nedeni olarak göstermiştir; ancak bizim hasta ve kontrol grubumuz da aynı klinikte aynı iki göz hekimi tarafından ayrıntılı göz muayenesinden geçmiş iyi karakterize edilmiş bireylerden oluşmaktadır.

Kodon72 polimorfizmine ek olarak hem POAG'li hastalarda hem de kontrol grubunda p53 geninde daha önce rapor edilmiş olan 16 bç'lik ikinci bir polimorfizme rastlanmıştır (Acharya et al., 2002; Ressiniotis et al., 2004; Dimasi et al., 2005). Bu polimorfizmin de POAG gelişimi ve seyri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda 16 bç'lik duplikasyona yalnız Pro/Pro ve Arg/Pro genotiplerinde rastlanmıştır (Toplam % 13.6). Arg/Arg genotipini taşıyan hasta ve kontrol grubunda bu polimorfizm görülmemiştir. 16 bç'lik duplikasyonun rapor edildiği diğer çalışmalarda bu polimorfizme bütün genotiplerde rastlanmaktadır (Acharya et al., 2002; Ressiniotis et al., 2004; Dimasi et al., 2005).

p21 kodon31 polimorfizminin, POAG üzerine etkisi ise ilk olarak Çinli POAG hastalarında incelenmiş ve bu polimorfizmin Çinli hastalarda POAG gelişimi üzerinde istatistiksel olarak önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir ( $p=0.0078$ ,  $p<0.05$ ) (Tsai et al.,2004). İkinci bir çalışma Kafkas kökenlilerde yapılmıştır; ancak diğer çalışmadan farklı olarak kodon31 polimorfizminin POAG'nin gelişimi ve seyri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Ressiniotis et al, 2005). Biz de aynı hasta grubumuzda p21 kodon31 polimorfizminin istatistiksel olarak POAG'nin gelişimine ve seyrine önemli bir katkısının bulunmadığını saptadık.

p21 geninin kodon31 polimorfizminde, incelediğimiz hasta ve kontrol grubunda allel frekanslarına bakıldığında, serin allelinin en yüksek frekansa sahip olduğu görüldü. Bu bulgularımız ( $Ser_{POAG}=\%99.4$ ,  $Ser_{Kontrol}=\%100$ ,  $Arg_{POAG}=\%13.6$ ,  $Arg_{Kontrol}=\%8.48$ ), Ressiniotis ve arkadaşlarının elde ettiği allel frekansları sonuçları ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir ( $Ser_{POAG}=\%95$ ,  $Ser_{Kontrol}=\%91.8$ ,  $Arg_{POAG}=\%5$ ,  $Arg_{Kontrol}=\%8.2$ ). Tsai ve arkadaşlarının çalışmalarında ise Serin alleli çok daha düşük bulunmuştur ( $Ser_{POAG}=\%43$ ,  $Ser_{Kontrol}=\%64$ ,  $Arg_{POAG}=\%56$ ,  $Arg_{Kontrol}=\%36$ ). Tsai POAG hastalarında p21 kodon31 polimorfizminin Arjinin formunun glokomatöz nöropatide apoptozisi etkileyerek, optik gangliyon hücre ölümünden sorumlu olabileceğini öne sürmüştür.

p21 kodon31 polimorfizminin çalışılan Türk POAG hastalarında görülme sıklığına baktığımızda ise polimorfizmi heterozigot (Ser/Arg) olarak taşıyanların oranının % 20.8 homozigot olarak (Arg/Arg) taşıyanların oranının % 1.08 olduğunu gördük. Benzer şekilde, tümü beyaz ırktan 140 POAG hastası ile gerçekleştirilen çalışmada Ser/Arg genotipinin oranı % 7.1, Arg/Arg genotipinin oranı ise % 1.5 olarak hesaplanmıştır (Ressiniotis et al., 2005). Çinli 58 POAG hastasında ise Ser/Arg genotipinin oranı % 45, Arg/Arg genotipinin oranı ise % 34 gibi yüksek bir değer olarak bulunmuştur (Tsai et al., 2004).

Bu çalışmada, p53 kodon72 polimorfizmi, 16 bç'lik duplikasyon ve p21 kodon31 polimorfizminde, cinsiyetin hastalığın seyri ve gelişimi üzerine etkisi görülmemiştir.

p53 kodon72 ve p21 kodon31 polimorfizmleri ile 16 bç'lik duplikasyonun etkilerinin incelendiği bu tez çalışması Türk POAG hastaları için yapılan ilk çalışma özelliğindedir. Elde ettiğimiz bulgular her iki polimorfizmin de tek başına hastalığın oluşması için bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Gen etkileşimlerinin POAG gelişimine katılabileceği göz önüne alınarak, bu tezde elde edilen bulgular daha önce aynı hasta grubunda incelenmiş olan MYOC mt1 promotor varyantından ve APOE gen ve promotor polimorfizmlerinden elde edilen bulgularla birlikte değerlendirilecektir. MYOC mt1 varyantı ve APOE allellerinin de hastalık üzerine tek başına etkili olmadıkları daha önce laboratuvarlarımızda yapılan çalışmalarda görülmüştür. Bu konuda da çeşitli populasyonlarda çevresel faktörlerin etkisi ya da heterojen hasta gruplarından kaynaklanan farklı sonuçlar elde edilmiştir. APOE promotor polimorfizmleri üzerindeki çalışma devam etmektedir.

p53 kodon72 ve p21 kodon31 polimorfizmleri ile POAG arasındaki ilişki konusunda süren tartışmanın sonlanması için, farklı etnik gruplar üzerinde, çok sayıda bireyle çalışılması ve bu polimorfizmlerin apoptozis ve gen ifadesi üzerindeki etkilerinin proteomiks teknikleri ile araştırılması daha sağlıklı sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

- Acharya, M., Mitra, S., Mukhopadhyay, A., Khan, M., Roychoudhury, S., Ray, K., 2002, Distribution of p53 codon 72 polymorphism in Indian primary open angle glaucoma patients. *Molecular Vision*, 8:367-371.
- Adams, P.D., Sellers, W.R., Sharma, S.K., Wu, A.D., Nalin, C.M., Kaelin, W.G.Jr., 1996, Identification of a cyclin-cdk2 recognition motif present in substrates and p21-like cyclin-dependent kinase inhibitors. *Mol Cell Biol.*, 16(12):6623-33.
- Ahuja, H.G., Testa, M.P., and Cline, M.J., 1990, Variation in the protein coding region of the human p53 gene. *Oncogene*, 5:1409-1410.
- Akarsu, A.N., Turacli, M.E., Aktan, S.G., Barsoum-Homsy, M., Chevrette, L., Sayli, B.S., Sarfarazi, M., 1996, A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Molec. Genet.*, 5,1199-11203.
- Alcorta, D.A., Xiong, Y., Phelps, D., Hannon, G., Beach, D., Barret, J.C., 1996, Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16(SNK4a) in replicative senescence of normal human fibroblast. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:13742-13747.
- Allingham, R. R., Wiggs, J. L., Hauser, E. R., Larocque-Abramson, K. R., Santiago-Turla, C., Broomer, B., Del Bono, E. A., Graham, F. L., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A., Hauser, M. A., 2005, Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Invest. Ophthal. Vis. Sci.*, 46: 2002-2005.
- Alward, W.L., Kwon, Y.H., Khanna, C.L., Johnson, A.T., Hayreh, S.S., Zimmerman, M.B., Narkiewicz, J., Andorf, J.L., Moore, P.A., Fingert, J.H., Sheffield, V.C., Stone, E.M., 2002, Variations in the myocilin gene in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 120:1189-97.

- Anderson, D.R., 1989, Glaucoma. The damage caused by pressure. *Am J Ophthalmol*, 108: 485–495.
- Aprelikova, O., Xiong, Y., Liu, E.T., 1995, Both p16 and p21 families of cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors block the phosphorylation of cyclin-dependent kinases by the CDK-activating kinase. *J Biol Chem.*, 270(31):18195–18197.
- Ara, S., Lee, P.S.Y., Hansen, M.F., and Saya, H., 1990, Codon-72 polymorphism of the Tp53 gene. *Nucleic Acids Research*, 18: 4961.
- Ball, K.L., Lane, D.P., 1996, Human and plant proliferating-cell nuclear antigen have a highly conserved binding site for the p53-inducible gene product p21WAF1. *Eur J Biochem*, 237(3):854-61.
- Beckman, G., Birgander, R., Sjalander, A., Saha, N., Holmberg, P.A., Kivela, A., Beckman, L., 1994, Is p53 polymorphism maintained by natural selection? *Hum Hered*, 44(5):266-70.
- Bhatia, K., Gutierrez, M.I., Huppi, K., and Magrath, I.T., 1992, PCR Detection of a neutral CGA/CGG dimorphism in exon-6 of the human p53 gene. *Nucleic Acids Res*, 20: 928.
- Birgander, R., Sjalander, A., Saha, N., Spitsyn, V., Beckman, L., Beckman, G., 1996, The codon 31 polymorphism of the p53-inducible gene p21 shows distinct differences between major ethnic groups. *Hum Hered*, 46:148-154.
- Bosman, F.T., Visser, B.C., Ooveren, J.V., 1996, Apoptosis: Pathophysiology of programmed cell death. *Path Res Pract*, 192: 676-683.
- Brugarolas, J., Chandrasekaran, C., Gordon, J.I., Beach, D., Jacks, T., Hannon. G.J., 1995, Radiation-induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency. *Nature*, 377(6549):552-7.

- Buller, R.E., Skilling, J.S., Kaliszewski, S., Niemann, T., and Anderson, B., 1995, Absence of significant germ line p53 mutations in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*, 58: 368-74.
- Caelles, C., Helmberg, A., Karin, M., 1994, p53-dependent apoptosis in the absence of transcriptional activation of p53-target genes. *Nature*, 370:220–223.
- Carbone, D., Chiba, I., and Mitsudomi, T., 1991, Polymorphism at codon-213 within the p53-gene. *Oncogene*, 6: 1691-1692.
- Caron de Fromental, C., Soussi, T., 1992, TP53 tumor suppressor gene: a model for investigating human mutagenesis. *Genes Chromosomes Cancer*, 4:1-15.
- Carson, D.A., Rbiero, J.M., 1993, Apoptosis and disease. *The Lancet*, 341: 1251-1254.
- Chedid, M., Michieli, P., Lengel, C., Huppi, K., Givol, D., 1994, A single nucleotide substitution at codon 31 (Ser/Arg) defines a polymorphism in a highly conserved region of the p53-inducible gene WAF1/CIP1. *Oncogene*, 9(10):3021-4.
- Chen, J., Jackson, P.K., Kirschner, M.W., Dutta, A., 1995, Separate domains of p21 involved in the inhibition of Cdk kinase and PCNA. *Nature*, 374(6520):386-8.
- Chen, J., Saha, P., Kornbluth, S., Dynlacht, B.D., Dutta, A., 1996a, Cyclin-binding motifs are essential for the function of p21CIP1. *Mol Cell Biol*, 16(9):4673-82.
- Chen, J.M., Grad, R., Monaco, R., Pincus, M.R., 1996b, Prediction of the three-dimensional structure of the rap-1A protein from its homology to the ras-gene-encoded p21 protein. *J Protein Chem.*, 15(1):11-5.



- Chen, W.C., Tsai, F.J., Wu, J.Y., 2000, Distribution of codon 72 polymorphism in Taiwanese lung cancer patients: association with lung cancer susceptibility and prognosis. *Clinical Cancer Res*, 5:129-34.
- Chen, W.C., Wu, H.C., Hsu, C.D., Chen, H.Y., Tsai, F.J., 2002, p21 gene codon 31 polymorphism is associated with bladder cancer. *Urol Oncol*, 7:63-66.
- Cirisano, F.D., Evans A.C.Jr., Davis, P.L., Iglehart, J.D., Marks, J.R., Berchuck, A., 1996, Relationship between p21 expression and mutation of the p53 tumor suppressor gene in normal and malignant ovarian epithelial cells, 2:1571-5.
- Cox, LS., 1997, Multiple pathways control cell growth and transformation: overlapping and independent activities of p53 and p21Cip1/WAF1/Sdi1. *J Pathol*, 183:134-140.
- Crick, R.P., Vogel, R., Newson, R.B., Shipley, M.J., Blackmore, H., Palmer, A., Bulpitt, C.J., 1989, The visual field in chronic simple glaucoma and ocular hypertension; its character, progress, relationship to the level of intraocular pressure and response to treatment. *Eye*, 3:536-46.
- Crook, T., Nicholls, J.M., Brooks, L., 2000, High level expression of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Oncogene*, 19:3439-44.
- Datto, M.B., Li, Y., Panus, J.F., Howe, D.J., Xiong, Y., Wang, X.F., 1995, Transforming growth factor beta induces the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 through a p53-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:5545–5549.
- Delacalle-Martin, O., Fabregat, V., Romero, M., Soler, J., Vives, J., and Yague, J., 1990, Accl polymorphism of the p53 gene. *Nucleic Acids Research*, 18: 4963.

- Deng, C., Zhang, P., Harper, J.W., Elledge, S.J., Leder, P., 1995, Mice lacking p21<sup>CIP1</sup>/WAF1 undergo normal development, but are defective in G1 checkpoint control. *Cell*, 82(4):675-84.
- Dimasi, D. P., Hewitt, A. W., Green, C. M., Mackey, D. A., and Craig, J. E., 2005, Lack of association of p53 polymorphisms and haplotypes in high and normal tension open angle glaucoma. *Journal of Medical Genetics*, 42:e55; doi:10.1136/jmg.2005.032458.
- Dreyer, E.B., Zurakowski, D., Schumer, R.A., Podos, S.M., Lipton, S.A., 1996, Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 114: 299-305.
- Dureau, P., 2004, Glaucoma, hereditary, Orphanet Encyclopedia. March 2004.
- Elbendary, A.A., Cirisano, F.D., Evans, A.C.Jr, Davis, P.L., Iglehart, J.D., Marks, J.R., Berchuck, A. , 1996, Relationship between p21 expression and mutation of the p53 tumor suppressor gene in normal and malignant ovarian epithelial cells. *ClinCancerRes*, 2(9):1571-5.
- el-Deiry, W.S., Tokino, T., Velculescu, V.E., Levy, D.B., Parsons, R., Trent, J.M., Lin, D., Mercer, W.E., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., 1993, WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell*, 75(4):817-25.
- el-Deiry, W.S., 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., et al., 1994, WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res*, 54:1169-1174.
- el-Deiry, W.S., Tokino, T., Waldman, T., Oliner, J.D., Velculescu, V.E., Burrell, M., Hill, D.E., Healy, E., Rees, J.L, Hamilton, S.R., et al., 1995, Topological control of p21<sup>WAF1</sup>/CIP1 expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res*, 55(13):2910-9.

- el-Deiry WS., 1998, p21/p53, cellular growth control and genomic integrity. *Curr Top Microbiol Immunol*, 227:121-37.
- Elledge, S.J., Harper, J.W., 1994, Cdk inhibitors: on the threshold of checkpoints and development. *Curr Opin Cell Biol*, 6:847–852.
- Ellis, O.H., 1948, The etiology, symptomatology and treatment of juvenile glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 31:1589-96.
- Erber, R., Clein, W., Andl, T., Enders, C., Born, A.I., Conradt, C., Bartek, J., Bosch, F.X., 1997, Aberrant p21(CIP1/WAF1) protein accumulation in head-and-neck cancer. *Int J Cancer*, 74(4):383-9.
- Esrig, D., Elmajian, D., Groshen, S., 1994, Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med*, 331:1259-64.
- Felley-Bosco, E., Weston, A., Cawley, H.M., Bennett, W.P., and Harris, C.C., 1993, Functional studies of a Germ-Line polymorphism at codon-47 within the p53 gene. *Am J Hum Genet*, 53: 752-759.
- Felix, C.A., Brown, D.L., Mitsudomi, T., Ikagaki, N., Wong, A., Wasserman, R., Womer, R.B., and Biegel, JA., 1994, Polymorphism at codon 36 of the p53 gene. *Oncogene*, 9: 327-328.
- Fingert. J.H., Heon, E., Liebmann, J.M., Yamamoto, T., Craig, J.E., Rait, J., Kawase, K., Hoh, S.T., Buys, Y.M., Dickinson, J., Hockey, R.R., Williams-Lyn, D., Trope, G., Kitazawa, Y., Ritch, R., Mackey, D.A., Alward, W.L., Sheffield, V.C., Stone, E.M., 1999, Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet*, 8:899-905.

- Flores-Rozas, H., Kelman, Z., Dean, F.B., Pan, Z., Harper, J.W., Elledge, S.J., O'Donnell and J Hurwitz, M., 1994, Cdk-Interacting Protein 1 Directly Binds with Proliferating Cell Nuclear Antigen and Inhibits DNA Replication Catalyzed by the DNA Polymerase  $\delta$ Holoenzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. vol91, 8655-8659.
- Funk, J.O., Waga, S., Harry, J.B., Espling, E., Stillman, B., Galloway, D.A., 1997, Inhibition of CDK activity and PCNA-dependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV-16 E7 oncoprotein. Genes Dev, 11(16):2090-100.
- Garcia-Valenzuela, E., Gorczyca, W., Darzynkiewicz, Z., Sharma, S.C., 1994, Apoptosis in adult retinal ganglion cells after axotomy. J Neurobiol, 25:431-8.
- Garcia-Valenzuela, E., Shareef, S., Walsh, J., Sharma, S.C. , 1995, Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. Exp Eye Res, 61:33-44.
- Gobe, G., Zhang, X.J., Cuttle, L., 1999, Bcl-2 genes and growth factors in the pathology of ischemic acute renal failure. Immunol Cell Biol, 77: 279-286.
- Goldberg, I., 2000, How common is glaucoma worldwide? In Weinreb, R.N., Kitazawa, Y. and Krieglstein, G. (eds), Glaucoma in the 21st Century. Mosby International, London, pp. 3–8.
- Goubin, F., Ducommun, B., 1995, Identification of binding domains on the p21Cip1 cyclin-dependent kinase inhibitor. Oncogene, 10(12):2281-7.
- Greenblatt, M.S., Bennett, W.P., Hollstein, M., Harris, C.C., 1994, Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Res, 54:4855-4878.

Gu, Y., Turck, C.W., Morgan, D.O., 1993, Inhibition of CDK2 activity in vivo by an associated 20K regulatory subunit. *Nature*, 366(6456):634-5.

Guthrie, G.J., 1823, <http://www.glaucoma.org.au/History.pdf>

Hahn, M., Serth, J., Fislage, R., Wolfes, H., Allhoff, E., Jonas, V., et al., 1993, Polymerase chain reaction detection of a highly polymorphic VNTR segment in intron 1 of the human p53 gene. *Clin Chem*, 39:549–50.

Halevy, O., Novitch, B.G., Spicer, D.B., Skapek, S.X., Rhee, J., Hannon, G.J., Beach, D., Lassar, A.B., 1995, Correlation of terminal cell cycle arrest of skeletal muscle with induction of p21 by MyoD. *Science*, 267:1018–1021.

Hall, P.A., Mckee, P.H., Du, P., Manage, H., Dover, R., Lane, D.P., 1993, High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene*, 8,203-207.

Hansen, R., and Oren, M., 1997, p53; from inductive signal to cellular effect. *Curr Opin Genet Dev*, 7, 46–51.

Hara, E., Smith, R., Parry, D., Tahara, H., Stone, S., Peters, G., 1996, Regulation of p16 CDKN2 expression and its implications for cell immortalization and senescence. *Mol Cell Biol*, 16:859-867.

Harper, J.W., Adami, G.R., Wei, N., Keyomarsi, K., Elledge, S.J., 1993, The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*, 75(4):805-16.

Harper, J.W., Flores-Rozas, H., Kelman, Z., Dean, F.B., Pan, Z.Q., , Elledge, S.J., O'Donnell, M., Hurwitz, J., 1994, Cdk-interacting protein 1 directly binds with proliferating cell nuclear antigen and inhibits DNA replication catalyzed by the DNA polymerase delta holoenzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(18):8655-9.

- Harris, N., Brill, E., Shohat, O., Prokocimer, M., Wolf, D., Arai, N., Rotter, V., 1986, Molecular basis for heterogeneity of the human p53 protein. *Mol Cell Biol*, 6, 4650-4656.
- Harris, C.C., Hollestein, M., 1993, Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med*, 329:118–1327.
- Haupt, Y., Maya, R., Kazaz, A., Oren, M., 1997, Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature*, 387(6630):296-9.
- Hillebrandt, S., Streffer, C., Demidchik, E.P., Biko, J., and Reiners, C., 1997, Polymorphisms in the p53 gene in thyroid tumours and blood samples of children from areas in Belarus. *Mutat Res Fundam Mol Mech Mut*, 381: 201-207.
- Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., Harris, C., 1991, p53 Mutations in human cancer. *Science*, 253:49–53.
- Hollstein, M., Rice, K., Greenblatt, M.S., Soussi, T., Fuchs, R., Sorlie, T., Havig, E., Smith-Sorensen, B., Montesano, R., Harris, C.C., 1994, Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res*, 22:2551-5.
- Ito, T., Seyama, T., Hayashi, T., Mizuno, T., Iwamoto, K.S., Tsuyama, N., Dohi, K., Nakamura, N., and Akiyama, M., 1994, HaeIII polymorphism in intron 1 of the human p53 gene. *Hum Genet*, 93: 222.
- Jay, J.L., Murdoch, J.R., 1993, The rate of visual field loss in untreated primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 77:176-8.
- Johnson, A.T., Drack, A.V., Kwitek, A.E., Cannon, R.L., Stone, E.M., Alward, W.L., 1993, Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology*, 100(4):524–529.

- Keshava, C., Frye, B.L., Wolff, M.S., McCanlies, E.C., Weston, A., 2002, Waf-1 (p21) and p53 polymorphisms in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11:127-130.
- Kupryjanczyk, J., Bell, D.A., Yandell, D.W., 1994, p53 expression in ovarian borderline tumors and stage I carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 102:671-6.
- Lane, D.P., 1992, p53: guardian of the genome. *Nature*, 358,15-16.
- Lazar, V., Hazard, F., Bertin, F., Janin, N., Bellet, D., and Bressac, B., 1993, Simple sequence repeat polymorphism within the p53 gene. *Oncogene*, 8: 1703-1705.
- Levine, A.J., 1997, p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88:323-31.
- Li, Y.J., Laurent-Puig, P., Salmon, R.J., Thomas, G., Hamelin, R., 1995, Polymorphisms and probable lack of mutation in the WAF1-CIP1 gene in colorectal cancer. *Oncogene*, 10:599-601.
- Lin, H.J., Chen, W.C., Tsai, F.J., Tsai, S.W., 2002, Distributions of p53 codon 72 polymorphism in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 86:767-70.
- Liu, M., Lee, M.H., Bommakanti, M., Cohen, M., Freedman, L.P., 1996, Transcriptional activation of the p21 gene by vitamin D3 leads to the differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev*, 10:142-153.
- Lui, S., Cheung, J.C., Heon, E., 1997, The genetics of glaucoma; an update. *Can. J. Ophthalmol*, 32,221-228.
- Luo, Y., Hurwitz, J., Massague, J., 1995, Cell-cycle inhibition by independent CDK and PCNA binding domains in p21Cip1. *Nature*, 375(6527):159-61.

- Maxwell, S.A., Roth, J.A., 1994, Posttranslational regulation of p53 tumor suppressor protein function. *Crit Rev Oncog*, 1, 5(1):23–57.
- Mazars, G.R., Jeanteur, P., Lynch, H.T., Lenoir, G., and Theillet, C., 1992, Nucleotide sequence polymorphism in a hotspot mutation region of the p53 gene. *Oncogene*, 7: 781-782.
- McKinnon, S.J., 1997, Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. *Curr Opin Ophthalmol*, 8:28-37.
- Momand, J., Zambetti, G. P., Olson, D. C., George, D., and Levine, A. J., 1992, The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell*, 69:1237-1245.
- Monemi, S., Spaeth, G., DaSilva, A., Popinchalk, S., Ilitchev, E., Liebmann, J., Ritch, R., Heon, E., Crick, R. P., Child, A., Sarfarazi, M., 2005, Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum. Molec. Genet.*, 14: 725-733.
- Mosinger, J.L., Price, M.T., Bai, H.Y., Yiao, H., Wozniuk, D.F., Olney, J.W., 1991, Blockage of both NMDA and non-NMDA receptors is required for optimal protection against ischemic neuronal degeneration in the in vitro adult mammalian retina. *Exp Neurol*, 113: 10-17.
- Mountz, J.D., Zhou, T., 2001, Apoptosis and autoimmunity. In: Kopman WJ, ed. *A Textbook of Rheumatology: Arthritis and allied conditions*. Lippincott-Williams&Wilkins.
- Nathanson, D.S., Linden, M.D., Tender, P., et al., 1994, Relationship among p53, stage&prognosis of large bowel cancer. *Dis Colon Rectum*, 37:527–534.
- Nickells, R.W., 1996, Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J Glaucoma*, 5:345-56.



- Nickells, R.W., Zack, D.J., 1996, Apoptosis in ocular disease: a molecular review. *Ophthalmic Genetics*, 17: 145-165.
- Niculescu, A.B., 3rd, Chen, X., Smeets, M., Hengst, L., Prives, C., Reed, S.I., 1998, Effects of p21(Cip1/Waf1) at both the G1/S and the G2/M cell cycle transitions: pRb is a critical determinant in blocking DNA replication and in preventing endoreduplication. *Mol Cell Biol*, 18, 629–643.
- Noda, A., Ning, Y., Venable, S.F., Pereira-Smith, O.M., Smith, J.R., 1994, Cloning of senescent cell-derived inhibitors of DNA synthesis using an expression screen. *Exp Cell Res.*, 211(1):90-8.
- Nork, T.M., Poulsen, G., Millecchia, L.L., 1997, p53 regulates apoptosis in human retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 115:213-19.
- Oliner, J. D., Kinzler, K. W., Meltzer, P. S., George, D. L., and Vogelstein B., 1992, Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature*, 358:80-83.
- Olschwang, S., Laurentpuig, P., Vassal, A., Salmon, R.J., and Thomas, G., 1991, Characterization of a frequent polymorphism in the coding sequence of the Tp53 gene in colonic cancer patients and a control population. *Hum Genet* , 86: 369-370.
- Osborne, N.N., Wood, J.P., Chidlow, G., Bae, J.H., Melena, J., Nash, M.S., 1999, Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol*, 43(suppl 1):S151-61.
- Peller, S., Kopilova, Y., Slutzki, S., Halevy, A., Kvitko, K., and Rotter, V., 1995, A novel polymorphism in intron 6 of the human p53 gene: a possible association with cancer predisposition and susceptibility. *DNA Cell Biol*, 14: 983-990.

- Pleasant, L.M., and Hansen, M.F., 1994, Identification of a polymorphism in intron 2 of the p53 gene. *Hum Genet*, 93: 607-608.
- Pokroy, R., Tendler, Y., Pollack, A., Zinder, O., and Weisinger, G., 2002, p53 Expression in the Normal Murine Eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 43:1736-1741.
- Polyak, K., Xia, Y., Zweier, J.L., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., 1997, A model for p53-induced apoptosis. *Nature*, 389:300-5.
- Prosser, J., and Condie, A., 1991, Biallelic apal polymorphism of the human p53-gene (TP53). *Nucleic Acids Res.*, 19: 4799.
- Quigley, H. A., 1993, Open-angle glaucoma. *New Eng. J. Med.*, 328: 1097-1106.
- Quigley, H.A., Nickells, R.W., Kerrigan, L.A., Pease, M.E., Thibault, D.J., and Zack, D.J., Quigley, H.A., Nickells, R.W., Kerrigan, L.A., Pease, M.E., Thibault, D.J., and Zack, D.J., 1995, Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol 36:774-786.
- Quigley, H.A., 1996, Number of people with glaucoma worldwide. *Br. J. Ophthalmol*, 80, 389-393.
- Quigley, H.A., and Broman, A.T., 2006, The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*, 90:262-267.
- Ralhan., R., Agarwal, S., Mathur, M., Wasylyk, B., Srivastava, A., 2000, Association between polymorphism *p21<sup>Waf1/Cip1</sup>* Cyclin-dependent Kinase Inhibitor Gene and Human Oral Cancer. *Clinical Cancer Res*, Vol 6,2440-2447.

- Ray, Kunal, Mukhopadhyay, A., and Acharya, M., 2003, Recent advances in molecular genetics of glaucoma . *Molecular and Cellular Biochemistry*, 253: 223-231.
- Raycroft, L., Wu, H.Y., and Lozano, G., 1990, Transcriptional activation by wild-type but not transforming mutants of the p53 anti-oncogene. *Science*, Vol 249, Issue 4972, 1049-1051.
- Resnitzky, D., Gossen, M., Bujard, H., Reed, S.I., 1994, Acceleration of the G<sub>1</sub>/S phase transition by expression of cyclins D1 and E with an inducible system. *Mol Cell Biol*, 14:1669–1679.
- Ressiniotis, T., Griffiths, P. G., Birch, M., Keers, S.,and Chinnery, P. F., 2004, Primary open angle glaucoma is associated with a specific *p53* gene haplotype. *Journal of Medical Genetics*, 41:296-298.
- Ressiniotis, T., Griffiths, P.G., Keers, S.M., Chinnery, P.F., and Birch, M., 2005, A polymorphism at codon 31 of gene p21 is not associated with primary open angle glaucoma in Caucasians. *BMC Ophthalmology*, 5:5 doi:10.1186/1471-2415-5-5
- Rezaie, T., Child, A., Hitchings, R., Brice, G., Miller, L., Coca-Prados, M., Heon, E., Krupin, T., Ritch, R., Kreutzer, D., Crick, R. P., Sarfarazi, M., 2002, Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*, 295: 1077-1079.
- Rudnicka, A.R., Mt-Isa, S., Owen, C.G., 2006, Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47:4254-61.
- Sarfarazi, M., Akarsu, A.N., Hossain, A., Turacli, M.E., Aktan, S.G., Barsoum-Homsy, M., Chevrette, L., Sayli, B.S.,1995, Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*, 20;30(2):171–177.

- Sarfrazi, M., 1997, Recent advances in molecular genetics of glaucomas. *Hum. Mol. Genet.*, 6, 1667-77.
- Sarfrazi, M., Child, A., Stoilova, D., Rice, G.B., Desai, T., Trifan, O.C., Poinosawmy, D., and Crick, R.P., 1998, Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet.*, 62(3): 641–652.
- Sera, A., Gaidano, G.L., Revello, D., Guerrasio, A., Balerini, P., Dallafavera, R., and Saglio, G., 1992, A new TaqI polymorphism in the p53 gene. *Nucleic Acids Res*, 20: 928.
- Sheffield, Val.C., Stone, E.M., Alward, W.L.M., Drack, A.V., Johnson, A.T., Streb, L.M, Nichols, B.E., 1993, Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21–q31. *Nature Genetics*, 4, 47 – 50.
- Shimizu, T., Miwa, W., Nakamori, S., Ishikawa, O., Konishi, Y., Sekiya, T., 1996, Absence of a mutation of the p21/WAF1 gene in human lung and pancreatic cancers. *Jpn J Cancer Res*, 87(3):275-8.
- Shin, D.H., Lee, H.Y., Lee, H.W., et al., 1999, In situ localization of p53, bcl-2 and bax mRNAs in rat ocular tissue. *Neuroreport* 10,2165-2167.
- Shiohara, M., El-Deiry, W., Wada, M., Nakamaki, T., Takeuchi, S., Yang, R., Chen, D.-L., Vogelstein, B., Koeffler, H. P., 1994, Absence of WAF1 mutations in a variety of human malignancies. *Blood* 84, 3781-3784.
- Shiyanov, P., Bagchi, S., Adami, G.R., Kokontis, J., Hay, N., Morosov, A. and Raychaudhuri, P., 1996, p21 disrupts the interaction between cdk2 and the E2F/p130 complex. *Mol. Cell. Biol*, 16, 737-744.

- Sommer, A., 1996, Glaucoma risk factors observed in the Baltimore Eye Survey *Curr. Opin Ophthalmol*, 7,93-98.
- Steiner, M.S., Zhang, X., Wnag, Y., 2000, Growth inhibition of prostate cancer by an adenovirus expressing a novel tumor suppressor gene, pHyde. *Cancer Res*, 60:4419-25.
- Stoilova, D., Child, A., Trifan, O.C., Crick, R.P., Coakes, R.L., Sarfarazi, M., 1996, Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics*, 15;36(1):142–150.
- Stone, E.M., Fingert, J.H., Alward, W.L., Nguyen, T.D., Polansky, J.R., Sunden, S.L., Nishimura, D., Clark, A.F., Nystuen, A., Nichols, B.E., Mackey, D.A., Ritch, R., Kalenak, J.W., Craven, E.R., Sheffield, V.C., 1998, Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*, 31;275(5300):668–670.
- Storey, A., Thomas, M., Kalita, A., 1998, Role of a p53 polymorphism in the development of human papilloma virus-associated cancer. *Nature*, 393:22934.
- Stuart, J.M., 1997, Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. *Curr Opin Ophthalmol*, 8:28-37.
- Soussi, T., The TP53 Web Site, <http://p53.free.fr>
- Terry, L.A., Boyd, J., Alcorta, D., Lyon, T., Solomon, G., Hannon, G., Berchuck, A., Beach, D., Barrett, J.C., 1996, Mutational analysis of the p21/WAF1/CIP1/SDI1 coding region in human tumor cell lines. *Mol Carcinog*, 16:221-228.

- Timchenko, N.A., Wilde, M., Nakanishi, M., Smith, J.R., Darlington, G.J., 1996, CCAAT/enhancer-binding protein a (C/EBPa) inhibits cell proliferation through the p21(WAF1/CIP-1/SDI-1) protein. *Genes Dev*, 10:804-815.
- Trifan, O., Traboulsi, E., Stoilova, D., Alozie, I., Nguyen, R., Raja, S., Sarfarazi, M., 1998, A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 126, Issue 1, Pages 17-28.
- Tsai, F.J., Lin, H.J., Chen, W.C., Tsai, C.H., Tsai, S.W., 2004, A codon 31ser-arg polymorphism of the WAF-1/CIP-1/p21/tumour suppressor gene in Chinese primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*, 82:76-80.
- Vittitow, J. L., Borrás, T., 2002, Expression of optineurin, a glaucoma-linked gene, is influenced by elevated intraocular pressure. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 298: 67-74.
- Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., Kern, S.E., Preisinger, A.C., Leppert, M., Nacamura, V., White, R., Smits, A.M., and Bos, J.L., 1988, Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med*, 319: 525-532.
- Vogelstein, B., Kinzler, K.W., 1997, Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and care takers. *Nature*, Apr24;386(6627):761-63.
- Vogelstein, B., Kinzler, K.W., Zweier, J.L., Xia, X., Polyak, K., 1997, A model for p53-induced apoptosis. *Nature*, Sep18;389(6648):300-5.
- Vogelstein, B., Kinzler, K.W., Thaiagalingam, S., Zhang, L., He, T.C., Polyak, K., Lengauer, C., Hermeking, H., 1997, 14-3-3 sigma is a p53-regulated inhibitor of G<sub>2</sub>/M progression. *Mol cell*, Dec;1(1):3-11.

- Waga, S., Hannon, G.J., Beach, D., Stillman, B., 1994, The p21 inhibitor of cyclin-dependent kinases controls DNA replication by interaction with PCNA. *Nature*, 369(6481):520-1.
- Waldman, T., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., 1995, p21 is necessary for the p53-mediated G1 arrest in human cancer. *Cancer Res*, 55(22):5187-90.
- Walker, K., and Levine, A.J., 1996, Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 15335–15340.
- Wang, N.M., Tsai, C.H., Yeh, K.T., 1999, p53 codon 72 arg polymorphism is not a risk factor for carcinogenesis in Chinese. *Int J Mol Med*, 4:249-52.
- Wang, Y.C., Lee, H.S., Chen, S.K., 1999, Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism in lung carcinomas. *Eur J Cancer*, 35:226-30.
- Warbrick, E., Lane, D.P., Glover, D.M., Cox, L.S., 1995, A small peptide inhibitor of DNA replication defines the site of interaction between the cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1 and proliferating cell nuclear antigen. *Curr Biol*, 5(3):275-82.
- Weisinger, G., Tendler, Y., Zinder, O., 2000, Quantification of expression of p53 In the nervous system. *Brain Res Protocols*, 6,71-79.
- Werner, E.B., 1996, Normal-tension glaucoma. In: Ritch R, Shields BM, Krupin T, editors. *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 768-97.
- Wiggs, J. L., Lynch, S., Ynagi, G., Maselli, M., Auguste, J., Del Bono, E. A., Olson, L. M., Haines, J. L., 2004, A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *Am. J. Hum. Genet.*, 74: 1314-1320.

- Wilson, R., Martone, J., 1996, Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors. *The Glaucomas*. Vol. II. Mosby: St. Louis. p. 753-68.
- Wirtz, M.K., Samples, J.R., Kramer, P.L., Rust, K., Topinka, J.R., Yount, J., Koler, R.D., Acott, T.S., 1997, Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *Am J Hum Genet.*, 60(2):296–304.
- Wirtz, M.K., Samples, J.R., Kramer, P.L., Yount, J., Rust, K., Acott, T.S., 1999, Identification of a new adult-onset primary open-angle glaucoma locus-GLC1F. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 39,(S)512.
- Won, H.K., Kyung, H.K., Mie, Y.K., Kyung, H.C., 2000, Induction of p53-independent p21 during ceramid-induced G1 arrest in human hepatocarcinoma cells. *Biochem Cell Biol*, 78:127-135.
- Wyllie, A.H., Duvall, H., 1992, Cell death. In: McGee JOD, Iseacson PG, Wright M, eds. *Oxford Textbook of Pathology*, vol 1. USA, Oxford University Pres: 141-147.
- Xiong, Y., Hannon, G.J., Zhang, H., Casso, D., Kobayashi, R., Beach, D., 1993a, p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature*, 366(6456):634-5.
- Xiong, Y., Zhang, H., and Beach, D., 1993b, Subunit rearrangement of the cyclin-dependent kinases is associated with cellular transformation. *Genes & Development*, Vol 7, 1572-1583.
- Zehbe, I., Voglino, G., Wilander, E., 1999, Codon 72 polymorphism of p53 and its association with cervical cancer. *Lancet*, 354:218-19.
- Zhu, L., Harlow, E., and Dynlacht, B.D., 1995, p107 uses a p21CIP1-related domain to bind cyclin/cdk2 and regulate interactions with E2F. *Genes & Dev*, 9:1740-1752.





[New Search](#) (GeneCards Home) | [GeneCards Guide](#) | [User Feedback](#) | [Terms of Use](#) | [Notice about third-party sites](#)

***This service is provided free to academic non-profit institutions. ALL other users require a Commercial License from [XenneX, Inc.](#) Unauthorized usage of this service is in breach of the terms and conditions of this web site, and may cause the user to incur fees for usage.***

**GeneCard for protein-coding *TP53***  
***GC17M007512***

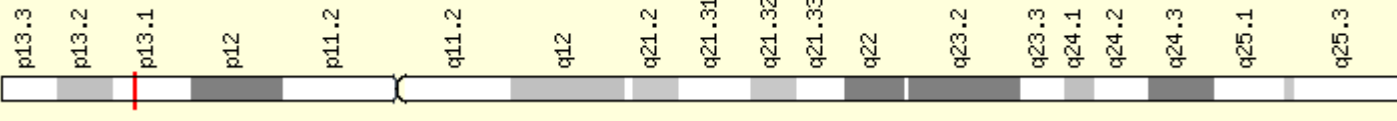
**tumor protein p53 (Li-Fraumeni syndrome)**

Symbol approved by the [HUGO Gene Nomenclature Committee \(HGNC\)](#) database

 **Gene**  
[Antibodies](#) / [RNAi](#) / [Pathways](#)

[Services](#) Jump to Section...

<b>Aliases and Descriptions</b> (According to <sup>1</sup> <a href="#">HGNC</a> , <sup>2</sup> <a href="#">Entrez Gene</a> , <sup>3</sup> <a href="#">UniProt/Swiss-Prot</a> , <sup>4</sup> <a href="#">UniProt/TrEMBL</a> , <sup>5</sup> <a href="#">GDB</a> , <sup>6</sup> <a href="#">OMIM</a> , <sup>7</sup> <a href="#">GeneLoc</a> , and/or <sup>8</sup> <a href="#">Ensembl</a> ) <a href="#">About This Section</a>	<b>Aliases</b>	<b>Descriptions</b>	<b>External Ids</b>
Jump to Section... <input type="text"/>	LFS1 <sup>2, 6</sup> P53 <sup>1, 3, 5, 6</sup> TRP53 <sup>2</sup> p53 <sup>2</sup>	Antigen NY-CO-13 <sup>3</sup> Cellular tumor antigen p53 <sup>3</sup> Phosphoprotein p53 <sup>3</sup> Tumor suppressor p53 <sup>3</sup> tumor protein p53 (Li-Fraumeni syndrome) <sup>1, 2, 5</sup>	HGNC: 11998 <sup>1</sup> Entrez Gene: 7157 <sup>2</sup> UniProt: P04637 <sup>3</sup> Ensembl: ENSG00000141510 <sup>8</sup>
	<a href="#">Search</a> outside databases for aliases		
	Previous GC identifiers: GC17P008026 GC17M008311 GC17M007514 GC17M007772		
<b>Genomic Location</b> (According to <a href="#">GeneLoc</a> and/or <a href="#">HGNC</a> , and/or <a href="#">Entrez Gene (NCBI build 36)</a> , and/or <a href="#">miRBase</a> , Genomic Views According	<b>Chromosome: 17</b> <b>Entrez Gene cytogenetic band: <a href="#">17p13.1</a></b> <b>Ensembl cytogenetic band: <a href="#">17p13.1</a></b> <i>Gene in genomic location: bands according to <a href="#">Ensembl</a>, locations according to <a href="#">GeneLoc</a> (and/or <a href="#">Entrez Gene</a> and/or <a href="#">Ensembl</a> if different)</i>		

<p>to <a href="#">UCSC</a> and <a href="#">Ensembl</a>)  <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p>Chr 17</p>  <p><a href="#">GeneLoc gene densities for chromosome 17</a></p> <p><i>GeneLoc location for GC17M007512:</i> (<a href="#">about GC identifiers</a>)</p> <p><b>Start:</b> 7,512,464 bp from pter  <b>End:</b> 7,531,642 bp from pter  <b>Size:</b> 19,178 bases  <b>Orientation:</b> minus strand</p> <p><i>RefSeq genomic assemblies:</i>  <a href="#">NC_000017.9</a> <a href="#">NT_010718.15</a></p> <p><i>Genomic View:</i>  <a href="#">UCSC Golden Path with GeneCards custom track</a></p>
<p><b>Proteins</b>  (According to <sup>1</sup><a href="#">UniProt</a>,  and/or <a href="#">Ensembl</a>,  Phosphorylation sites  according to  <sup>2</sup><a href="#">Phosphosite</a>,  <a href="#">Recombinant Proteins</a> and  <a href="#">Biochemical Assays</a> by  <a href="#">Invitrogen</a>, RefSeq  according to <a href="#">NCBI</a>, PDB  rendering according to  <a href="#">OCA</a>, Ontologies  according to <a href="#">Gene  Ontology Consortium</a>  2006-09-01 and <a href="#">Entrez  Gene</a>, Antibodies by  <a href="#">Invitrogen</a>, Cell Signaling  Technology, and/or  Abcam)  <a href="#">About This Section</a></p>	<p><b>UniProt/Swiss-Prot:</b> <a href="#">P53_HUMAN, P04637</a> (See protein sequence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Size:</b> 393 amino acids; 43653 Da</li> <li>• <b>Cofactor:</b> Binds 1 zinc ion per subunit</li> <li>• <b>Subunit:</b> Interacts with AXIN1. Probably part of a complex consisting of TP53, HIPK2 and AXIN1 (By similarity). Binds DNA as a homotetramer. Interacts with histone acetyltransferases EP300 and methyltransferases HRMT1L2 and CARM1, and recruits them to promoters. In vitro, the interaction of TP53 with cancer-associated/HPV (E6) viral proteins leads to ubiquitination and degradation of TP53 giving a possible model for cell growth regulation. This complex formation requires an additional factor, E6-AP, which stably associates with TP53 in the presence of E6. C-terminus interacts with TAF1, when TAF1 is part of the TFIID complex. Interacts with ING4 and this interaction may be indirect. Found in a complex with CABLES1 and TP73. Interacts with HIPK1, HIPK2, and P53DINP1. Interacts with WWOX. May interact with HCV core protein</li> <li>• <b>Subcellular location:</b> Cytoplasm. Nucleus</li> <li>• <b>3D structures:</b> PDB ids <a href="#">1A1U (3D)</a> <a href="#">1AIE (3D)</a> <a href="#">1C26 (3D)</a> <a href="#">1DT7 (3D)</a> <a href="#">1GZH (3D)</a> <a href="#">1H26 (3D)</a> <a href="#">1HS5 (3D)</a> <a href="#">1JSP (3D)</a> <a href="#">1KZY (3D)</a> <a href="#">1OLG (3D)</a> <a href="#">1OLH (3D)</a> <a href="#">1PES (3D)</a> <a href="#">1PET (3D)</a> <a href="#">1SAE (3D)</a> <a href="#">1SAF (3D)</a> <a href="#">1SAG (3D)</a> <a href="#">1SAH (3D)</a> <a href="#">1SAI (3D)</a> <a href="#">1SAJ (3D)</a> <a href="#">1SAK (3D)</a> <a href="#">1SAL (3D)</a> <a href="#">1TSR (3D)</a> <a href="#">1TUP (3D)</a> <a href="#">1UOL (3D)</a> <a href="#">1YCQ (3D)</a> <a href="#">1YCR (3D)</a> <a href="#">1YCS (3D)</a> <a href="#">2B3G (3D)</a> <a href="#">2BIM (3D)</a> <a href="#">2BIN (3D)</a> <a href="#">2BIO (3D)</a> <a href="#">2BIP (3D)</a> <a href="#">2BIQ (3D)</a> <a href="#">2F1X (3D)</a> <a href="#">2FEJ (3D)</a> <a href="#">3SAK (3D)</a></li> </ul> <p><b>Post-translational modifications:</b></p>

Jump to Section...

- May be O-glycosylated in the C-terminal basic region. Studied in EB-1 cell line<sup>1</sup>
- View phosphorylation sites using [PhosphoSite](#)<sup>2</sup>

REFSEQ proteins: [NP\\_000537.2](#)

ENSEMBL proteins:

[ENSP00000269305](#) [ENSP00000352610](#)

Human Recombinant Proteins

[Browse Drug Discovery Central at Invitrogen for human recombinant proteins](#) improved

5/9 Gene Ontology (GO) cellular component terms (links to tree view) (see all 9): improved

GO ID	GO term	Evidence	PubMed IDs
<a href="#">GO:0005626</a>	insoluble fraction	IDA	<a href="#">12915590</a>
<a href="#">GO:0005634</a>	nucleus	IEA	--
<a href="#">GO:0005654</a>	nucleoplasm	IDA	<a href="#">11080164</a> <a href="#">12915590</a>
<a href="#">GO:0005657</a>	replication fork	--	--
<a href="#">GO:0005730</a>	nucleolus	IDA	<a href="#">12080348</a>

[About this table](#)

Antibodies for TP53:








Invitrogen Antibodies for [TP53](#) improvedCell Signaling Technology (CST) Antibodies and Assays ([p53](#))Antibodies from Abcam ([p53](#)), each with their [Abpromise](#)<sup>SM</sup>

Assays for TP53:

Invitrogen Assays for [TP53](#)**Protein Domains/  
Families**(According to [InterPro](#), [ProtoNet](#), [UniProt](#), and/or [BLOCKS](#), Sets of similar genes according to [GeneDecks](#))[About This Section](#)

5 InterPro domains/families:

- [IPR011615](#) P53\_DNA\_bd
- [IPR012346](#) P53\_RUNT\_DNA\_bd
- [IPR008967](#) P53\_like\_DNA\_bd
- [IPR002117](#) P53
- [IPR010991](#) p53\_tetrameristn

<p>Jump to Section...</p>	<p><b>GeneDecks</b> the gene TP53 for the domains selected above.  </p> <p><a href="#">About GeneDecksing</a></p> <p><a href="#">Graphical View of Domain Structure for UniProt Entry P04637</a></p> <p><b>ProtoNet protein and cluster:</b> <a href="#">P04637</a></p> <p><b>2 Blocks protein families:</b>  <a href="#">IPB002117</a> p53 tumor antigen  <a href="#">IPB010991</a> p53</p> <p><b>UniProt/Swiss-Prot:</b> <a href="#">P53_HUMAN, P04637</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Domain:</b> The nuclear export signal acts as a transcriptional repression domain</li> <li>• <b>Similarity:</b> Belongs to the p53 family</li> </ul>
<p><b>Gene Function</b>  (According to <a href="#">MGD</a> Sep 23 2006, <a href="#">UniProt</a>, <a href="#">IUBMB</a>, and/or <a href="#">Genatlas</a>, <a href="#">RNAi Products</a>, <a href="#">Clones</a>, and <a href="#">Q-PCR Products</a> from <a href="#">Invitrogen</a>, Ontologies according to <a href="#">Gene Ontology Consortium</a> 2006-09-01 and <a href="#">Entrez Gene</a>.)  <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p><b>RNAi:</b>   <a href="#">Invitrogen RNAi Products for gene knock-down (TP53)</a></p> <p><b>Clones:</b>   <a href="#">Invitrogen Clones for TP53</a> </p> <p><b>Primers:</b>   <a href="#">Invitrogen Q-PCR LUX™ Primers for TP53</a> </p> <p><b>UniProt/Swiss-Prot:</b> <a href="#">P53_HUMAN, P04637</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Function:</b> Acts as a tumor suppressor in many tumor types; induces growth arrest or apoptosis depending on the physiological circumstances and cell type. Involved in cell cycle regulation as a trans-activator that acts to negatively regulate cell division by controlling a set of genes required for this process. One of the activated genes is an inhibitor of cyclin-dependent kinases. Apoptosis induction seems to be mediated either by stimulation of BAX and FAS antigen expression, or by repression of Bcl-2 expression</li> </ul> <p><b>Genatlas</b> <a href="#">biochemistry entry for TP53:</a>  tumor suppressor protein p53 required for G1 growth arrest by WAF1 (CDKN1A), following DNA damage or</p>

induction of apoptosis,also regulating a G2 checkpoint through cyclin B1,transcriptional activator through acetylation of transactivation site by CREBBP binding MDM2 resulting in transcriptional silencing and ubiquitin/proteasome dependent degradation of p53,activated by conjugation to UBL1 (SUMO1),putative up-regulated c-MYC target gene,putative teratologic suppressor gene and modulator of TFIID (GTF2H),associated in nucleotide excision repair,activated by ATM in association with 14.3.3 proteins (YWHA\*),tumor suppressor gene (see TSG17A),mutated in cancers such as pancreas and endometrial carcinomas,in Barrett's adenocarcinoma (and esophageal squamous cell carcinoma),in hepatocellular carcinoma with poor prognosis

**15/21 MGI mutant phenotypes (inferred from 33 alleles ) for Trp53 (see all 21):**

[behavior/neurological](#)    [cardiovascular system](#)    [cellular](#)    [craniofacial](#)    [digestive/alimentary](#)  
[embryogenesis](#)    [endocrine/exocrine gland](#) [growth/size](#)    [hematopoietic system](#) [immune system](#)  
[lethality-embryonic/perinatal](#) [lethality-postnatal](#)    [life span-post-weaning/aging](#) [nervous system](#)    [normal](#)

**5/11 Gene Ontology (GO) molecular function terms (links to tree view) (see all 11): improved**

GO ID	GO term	Evidence	PubMed IDs
<a href="#">GO:0000739</a>	DNA strand annealing activity	IDA	<a href="#">8183576</a>
<a href="#">GO:0003700</a>	transcription factor activity	IEA	--
<a href="#">GO:0004518</a>	nuclease activity	TAS	<a href="#">11002423</a>
<a href="#">GO:0005507</a>	copper ion binding	IDA	<a href="#">7824276</a>
<a href="#">GO:0005515</a>	protein binding	IPI	<a href="#">15782130</a>

[About this table](#)

### Pathways & Interactions

(Pathways according to [Invitrogen](#) (maps by [GeneGo](#)), [Cell Signaling Technology](#), [KEGG](#) and/or [UniProt](#),

Sets of similar genes according to [GeneDecks](#), Interactions according to <sup>1</sup>[UniProt](#) and/or <sup>2</sup>[MINT](#), with links to [IntAct](#), Ontologies according to [Gene Ontology Consortium](#) 2006-09-01 and [Entrez Gene](#).)  
[About This Section](#)

**5/18  [Invitrogen iPath™ Online BioAtlas - Pathways for TP53 \(see all 18\)](#) (Maps provided by  [GeneGo](#)):**

- [Putative integrins pathway. Part 2](#)
- [PTEN pathway](#)
- [Putative SUMO-1 pathway](#)
- [P53 signaling pathway](#)
- [Cell Cycle Regulation by Brca1](#)

**GeneDecks** the gene TP53 for the pathways selected above.

[About GeneDecksing](#)



**5  [Cell Signaling Technology \(CST\) Pathways for TP53:](#)**

Jump to Section...

- [Akt/PKB Signaling](#)
- [Cell Cycle Control: G2/M DNA Damage Checkpoint](#)
- [Mitochondrial Control of Apoptosis](#)
- [SAPK/JNK Signaling Cascades](#)
- [Cell Cycle Control: G1/S Checkpoint](#)

**GeneDecks** the gene TP53 for the pathways selected above.  
[About GeneDecksing](#)



#### 5/6 Kegg Pathways for TP53 (see all 6):

- [hsa04010](#) MAPK signaling pathway
- [hsa04110](#) Cell cycle
- [hsa04210](#) Apoptosis
- [hsa04310](#) Wnt signaling pathway
- [hsa05030](#) Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

**GeneDecks** the gene TP53 for the pathways selected above.  
[About GeneDecksing](#)



#### 5/32 Gene Ontology (GO) biological process terms (links to tree view) (see all 32): **improved**

GO ID	GO term	Evidence	PubMed IDs
<a href="#">GO:0000060</a>	protein import into nucleus, translocation	--	--
<a href="#">GO:0000075</a>	cell cycle checkpoint	--	--
<a href="#">GO:0006284</a>	base-excision repair	TAS	<a href="#">15116721</a>
<a href="#">GO:0006289</a>	nucleotide-excision repair	IMP	<a href="#">7663514</a>
<a href="#">GO:0006310</a>	DNA recombination	--	--

[About this table](#)

#### 5/124 Interacting proteins for TP53 (UniProt id [P04637](#))<sup>1, 2</sup> (see all 124)

Interactant		Interaction Details
GeneCard	UniProt	
<a href="#">MDM2</a>	<a href="#">Q00987</a> <sup>1, 2</sup>	<a href="#">EBI-366083</a> , <a href="#">EBI-389668</a> <a href="#">MINT-14815</a> <a href="#">MINT-16314</a> <a href="#">MINT-15058</a> <a href="#">MINT-14981</a> <a href="#">MINT-58465</a> <a href="#">MINT-68742</a> <a href="#">MINT-56681</a> <a href="#">MINT-58468</a> <a href="#">MINT-68743</a>

<a href="#">TP73</a>	<a href="#">O15350</a> <sup>2</sup>	<a href="#">MINT-17649</a> <a href="#">MINT-16482</a> <a href="#">MINT-15392</a> <a href="#">MINT-15620</a> <a href="#">MINT-17403</a> <a href="#">MINT-16899</a> <a href="#">MINT-16611</a> <a href="#">MINT-14181</a> <a href="#">MINT-14341</a> <a href="#">MINT-15912</a> <a href="#">MINT-16201</a> <a href="#">MINT-13951</a>
<a href="#">EP300</a>	<a href="#">Q09472</a> <sup>1,2</sup>	<a href="#">EBI-366083</a> , <a href="#">EBI-447295</a> <a href="#">MINT-69507</a> <a href="#">MINT-18769</a> <a href="#">MINT-18770</a>
<a href="#">HMGB1</a>	<a href="#">P09429</a> <sup>1,2</sup>	<a href="#">EBI-366083</a> , <a href="#">EBI-389432</a> <a href="#">MINT-16024</a> <a href="#">MINT-17985</a> <a href="#">MINT-16023</a>
<a href="#">NPM1</a>	<a href="#">P06748</a> <sup>1,2</sup>	<a href="#">EBI-366083</a> , <a href="#">EBI-78579</a> <a href="#">MINT-74886</a> <a href="#">MINT-74887</a> <a href="#">MINT-74888</a>

[About this table](#)

### Drugs & Compounds

(Chemical Compounds according to [AKS](#) and Drugs according to [PharmGKB](#))

[About This Section](#)

Jump to Section...

10/100  [almaKnowledgeServer](#) chemical compound relationships (see all 100)

Compound	Score	Articles	PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)
serine-15	56.84	23	<a href="#">10435622</a> (4), <a href="#">9407038</a> (3), <a href="#">9733515</a> (3), <a href="#">11244509</a> (3) ( <a href="#">see all 13</a> )
phospho-p53	49.22	14	<a href="#">16002925</a> (4), <a href="#">11906169</a> (3), <a href="#">15963507</a> (1), <a href="#">15456784</a> (1) ( <a href="#">see all 9</a> )
arginine/proline	45.89	9	<a href="#">10813720</a> (3), <a href="#">14581358</a> (2), <a href="#">10647890</a> (1), <a href="#">9253509</a> (1) ( <a href="#">see all 6</a> )
phosphoserine-15	42.75	4	<a href="#">9407038</a> (1), <a href="#">12628922</a> (1), <a href="#">12750285</a> (1), <a href="#">10950866</a> (1)
serine-392	37.12	4	<a href="#">14680293</a> (2), <a href="#">11741290</a> (1), <a href="#">16225614</a> (1)
paclitaxel/taxol	34.82	5	<a href="#">15863265</a> (5)
progesterone	34.30	444	<a href="#">12416559</a> (6), <a href="#">14595509</a> (5), <a href="#">14529565</a> (4), <a href="#">12378597</a> (3) ( <a href="#">see all 99</a> )
cisplatin	33.39	367	<a href="#">9811465</a> (7), <a href="#">10569615</a> (6), <a href="#">16327987</a> (5), <a href="#">9485023</a> (5) ( <a href="#">see all 99</a> )
estrogen	32.92	568	<a href="#">14595509</a> (6), <a href="#">10719737</a> (4), <a href="#">15312749</a> (4), <a href="#">15870704</a> (4) ( <a href="#">see all 99</a> )
aflatoxin	32.68	138	<a href="#">1310637</a> (5), <a href="#">10374839</a> (4), <a href="#">9006107</a> (3), <a href="#">9189703</a> (3) ( <a href="#">see all 99</a> )

[About this table](#)

### 2 PharmGKB drug compound relationships

Drug compound	PharmGKB Relations	PubMed IDs for articles supporting these relationships
<a href="#">mercaptapurine</a>	<a href="#">CO</a> <a href="#">PD</a> <a href="#">PK</a> <a href="#">FA</a> <a href="#">GN</a>	<a href="#">12704389</a> <a href="#">10406363</a>
<a href="#">methotrexate</a>	<a href="#">PD</a> <a href="#">FA</a> <a href="#">GN</a>	<a href="#">12704389</a>

[About this table](#)

### Transcripts

(GenBank/EMBL/DDBJ Accessions according to [Unigene](#) (Build 196 Homo sapiens; Oct 17 2006) or [GenBank](#),

#### RNAi:



Invitrogen RNAi Products for gene knock-down ([TP53](#))

**REFSEQ mRNAs:** (Click  for Applied Biosystems TaqMan @ Gene Expression Assays)

RefSeq according to [Entrez Gene](#), [DOTS](#) (version 9), and/or [AceView](#), protein sequences according to [UniProt](#), ESTs according to [GeneTide](#), alternative splicing isoforms according to [ASD](#), [UniProt](#), and/or [ECgene](#), RNAi Products from [Invitrogen](#), Clones available from [OriGene](#), [Expression Assays](#) from [Applied Biosystems](#))  
[About This Section](#)

Jump to Section...

 [NM\\_000546.2](#)

1  **OriGene Full-length cDNA clone or unique splice variant in a CMV expression vector:**

[NM\\_000546](#)

**Additional cDNA sequence:**

[AB082923.1](#) [AF052180.1](#) [AF307851.1](#) [AK097045.1](#) [AK223026.1](#) [AK225838.1](#) [AM076970.1](#) [AM076971.1](#) [AM076972.1](#) [AY429684.1](#) [AY627884.1](#) [BC003596.1](#) [BT019622.1](#) [CR542245.1](#) [CR608294.1](#) [CR624912.1](#) [DQ186648.1](#) [DQ186649.1](#) [DQ186650.1](#) [DQ186651.1](#) [DQ186652.1](#) [DQ191317.1](#) [DQ263704.1](#) [DQ286964.1](#) [DQ401704.1](#) [DQ485152.1](#) [DQ648883.1](#) [DQ648884.1](#) [DQ648885.1](#) [DQ648886.1](#) [DQ648887.1](#) [K03199.1](#) [M14694.1](#) [M14695.1](#) [S66666.1](#) [U58658.1](#) [X01405.1](#) [X02469.1](#) [X60010.1](#) [X60011.1](#) [X60012.1](#) [X60013.1](#) [X60014.1](#) [X60015.1](#) [X60016.1](#) [X60017.1](#) [X60018.1](#) [X60019.1](#) [X60020.1](#)

**15 DOTS entries:**

[DT.75152217](#) [DT.100788714](#) [DT.100788713](#) [DT.92469229](#) [DT.100788715](#) [DT.100788719](#) [DT.40276076](#) [DT.92010563](#) [DT.97785795](#) [DT.40283865](#) [DT.97814105](#) [DT.97855926](#) [DT.100788717](#) [DT.95274968](#) [DT.99987012](#)

**24/112 AceView cDNA sequences (see all 112):**

[CA432254](#) [X60012](#) [X60016](#) [S66666](#) [CR608294](#) [X02469](#) [AA358870](#) [CR624912](#) [AY627884](#) [CK904490](#) [BU673953](#) [BE886147](#) [AA291539](#) [BQ066009](#) [BX952582](#) [AA379547](#) [BU174921](#) [AI539544](#) [BQ057682](#) [AA662570](#) [X60018](#) [AW865736](#) [BM477818](#) [AA300471](#)

**GeneTide** highest scoring ESTs for [TP53](#):

[X02469](#) [AA171861](#) [AA296373](#) [AB082923](#) [AF307851](#) [AU076984](#) [AU120569](#) [AU121050](#) [AU129655](#) [AU131952](#)

**Unigene Cluster for TP53:**

Tumor protein p53 (Li-Fraumeni syndrome)  
[Hs.408312](#) [show with all [ESTs](#)]  
Unigene Representative Sequence: [DQ186648](#)

**5/9 Alternative Splicing Database (ASD) splice patterns (SP) for [TP53](#) (see all 9)**



ExUns : 1a · 1b ^ 2 ^ 3 ^ 4 ^ 5a · 5b ^ 6 ^ 7 ^ 8 ^ 9a · 9b ^ 10a · 10b ^ 11 ^ 12a · 12b

SP1: - - - -  
 SP2: - - - -  
 SP3: - - - -  
 SP4: - - - -  
 SP5: - - - -

[About this scheme](#)

**ECgene alternative splicing isoforms for TP53**


**Expression in Human Tissues**  
 (Experimental results according to <sup>1</sup>[GeneNote](#), probe sets-to-genes annotations according to <sup>2</sup>[GeneAnnot](#), <sup>3</sup>[GeneTide](#), Sets of similar genes according to [GeneDecks](#), Electronic Northern calculations according to data from [UniGene](#) (Build 196 Homo sapiens), [SAGE tags](#) according to [CGAP](#), plus additional links to [SOURCE](#), and/or [EXPOLDB](#), and/or [UniProt](#), [Expression Assays from Applied Biosystems](#))  
[About This Section](#)

**TP53 expression in 12 normal human tissues**

 [Applied Biosystems TaqMan® Gene Expression Assays for TP53](#)

Expression according to <sup>1</sup>  / <sup>2</sup>  / <sup>3</sup> 

**7 probe-sets matching TP53**

	Affymetrix probe-set	Array	GeneAnnot data			GeneNote data		GeneTide data				
			# genes	Sensitivity	Specificity	Correlation	Length	Gb_Accession	Consensus	Uniqueness	Score	Ran
	1974_s_at <sup>2,3</sup>	U95-A	1	1.00	1.00	0.82	0.88	X02469	1.00	1.00	1.00	1
<input checked="" type="checkbox"/>	1939_at <sup>2,3</sup>	U95-A	1	1.00	1.00	0.74	1.29	M22898	0.20	1.00	0.72	1
	31618_at <sup>2,3</sup>	U95-A	1	1.00	1.00	0.54	0.84	S66666	0.60	1.00	0.82	1
	211300_s_at <sup>2,3</sup>	U133-A	1	1.00	1.00	--	--	K03199	0.80	1.00	0.91	1
	201746_at <sup>2,3</sup>	U133-A	1	1.00	1.00	--	--	NM_000546	0.60	1.00	0.82	1
	211300_s_at <sup>2</sup>	U133Plus2	1	1.00	1.00	--	--	K03199	0.80	1.00	0.91	1
	201746_at <sup>2</sup>	U133Plus2	1	1.00	1.00	--	--	NM_000546	0.60	1.00	0.82	1

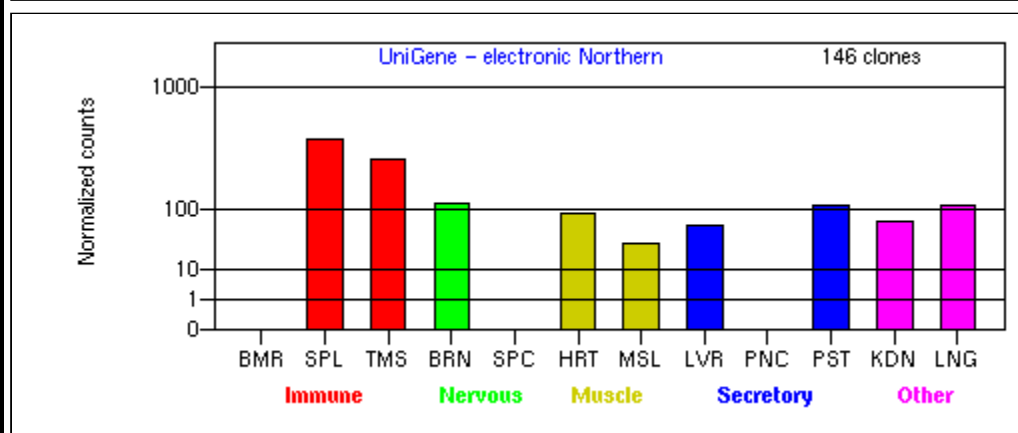
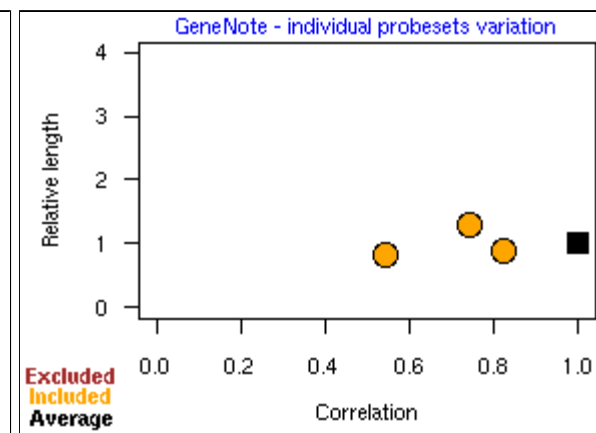
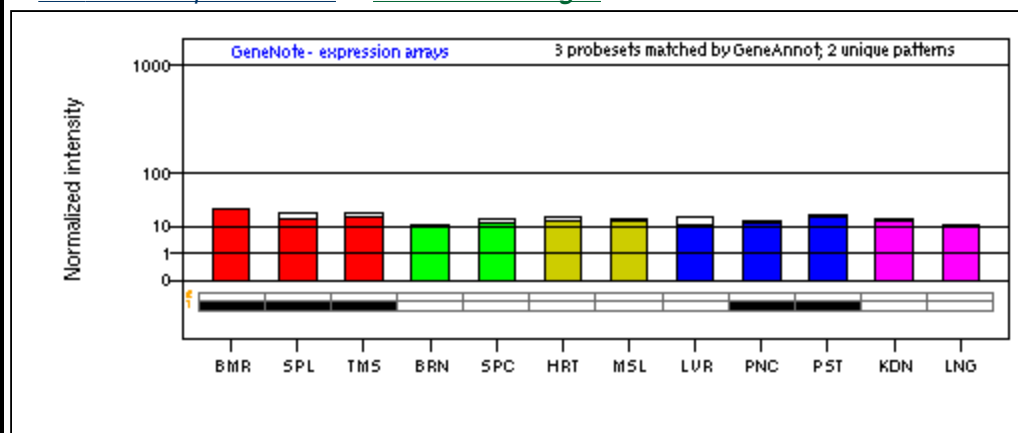
Jump to Section... 

 **GeneDecks** the gene TP53 for binary patterns associated with the probe-sets selected above.

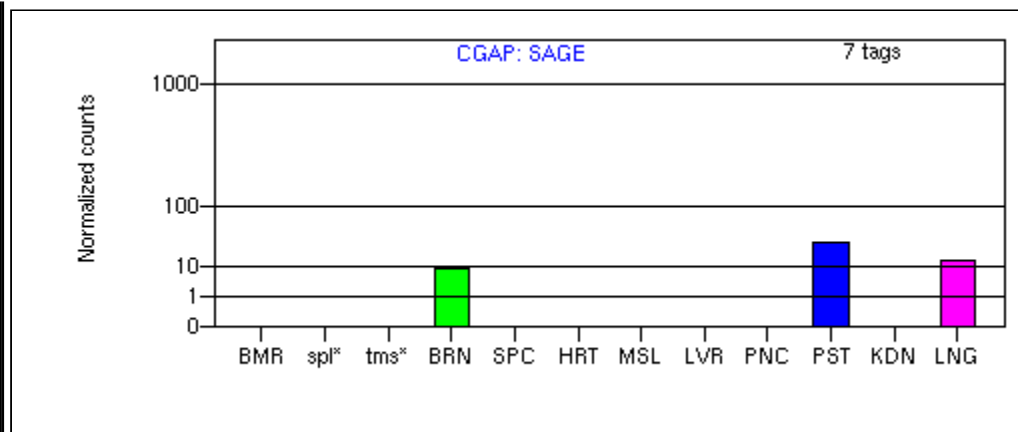


[About this table](#) [About GeneDecksing](#)

 [See relevant publications](#) [About these images](#)



Tissue	Clones per gene	Total clones
<b>BMR</b> Bone marrow	0	17,912
<b>SPL</b> Spleen	20	44,896
<b>TMS</b> Thymus	22	69,790
<b>BRN</b> Brain	52	449,951
<b>SPC</b> Spinal cord	0	2,085
<b>HRT</b> Heart	3	33,776
<b>MSL</b> Skeletal muscle	2	60,188
<b>LVR</b> Liver	7	116,472
<b>PNC</b> Pancreas	0	68,898
<b>PST</b> Prostate	17	157,496
<b>KDN</b> Kidney	9	129,146
<b>LNG</b> Lung	14	128,520



Tissue	Tags per gene	Total tags
<b>BMR</b> Bone marrow	0	36,577
<b>spl*</b> Spleen	0	0
<b>tms*</b> Thymus	0	0
<b>BRN</b> Brain	3	427,603
<b>SPC</b> Spinal cord	0	54,785
<b>HRT</b> Heart	0	83,063
<b>MSL</b> Skeletal muscle	0	107,836
<b>LVR</b> Liver	0	66,308
<b>PNC</b> Pancreas	0	43,040
<b>PST</b> Prostate	3	123,335
<b>KDN</b> Kidney	0	40,993
<b>LNG</b> Lung	1	88,708

[About these images](#)

**CGAP SAGE TAG:** TTTTGTAGAG

**SOURCE GeneReport for Unigene cluster:** [Hs.408312](#)

**Expression variation in blood from EXPOLDB for TP53**

### Similar Genes in Other Organisms

(According to <sup>1</sup>HomoloGene, <sup>2</sup>euGenes, <sup>3</sup>SGD and/or <sup>4</sup>MGD Sep 23 2006, with possible further links to [Flybase](#) and/or [WormBase](#))  
[About This Section](#)

Jump to Section...

### Orthologs from 5/7 species (see all 7)

Organism	Gene	Locus	Description	Human Similarity	NCBI accessions
<b>dog</b> (Canis familiaris)	TP53 <sup>1</sup>	--	tumor protein p53 (Li-Fraumeni syndrome)	84.3(n) 83.42(a)	<a href="#">403869</a> <a href="#">NM_001003210.1</a> <a href="#">NP_001003210.</a>
<b>chimpanzee</b> (Pan troglodytes)	TP53 <sup>1</sup>	--	tumor protein p53	93.93(n) 93.12(a)	<a href="#">455214</a> <a href="#">XM_511957.1</a> <a href="#">XP_511957.1</a>
<b>rat</b> (Rattus norvegicus)	Trp53 <sup>1</sup>	--	tumor protein p53	81.44(n) 78.35(a)	<a href="#">24842</a> <a href="#">NM_030989.1</a> <a href="#">NP_112251.1</a>
<b>mouse</b> (Mus musculus)	Trp53 <sup>1,4</sup>	<a href="#">11 (39.00 cM)</a> <sup>4</sup>	transformation related protein 53 <sup>1,4</sup>	80.36(n) <sup>1</sup> 78.29(a) <sup>1</sup>	<a href="#">22059</a> <sup>1</sup> <a href="#">NM_011640.1</a> <sup>1</sup> <a href="#">NP_035770.1</a> <sup>1</sup> <a href="#">AB017815</a> <sup>4</sup> <a href="#">AB017816</a> <sup>4</sup> ( <a href="#">see all 48</a> )
<b>zebrafish</b> (Danio rerio)	tp53 <sup>1~</sup>	--	tumor protein p53	74.13(n)	<a href="#">30590</a> <a href="#">AF365873.1</a>

[About this table](#) [Species with no ortholog](#)

### Paralogs

(Paralogs according to

<sup>1</sup>HomoloGene and <sup>2</sup>Ensembl, Pseudogenes according to <sup>3</sup>pseudogene.org) [About This Section](#)

--

Jump to Section...



**SNPs/Variants**  
(According to the <sup>1</sup>NCBI SNP Database, <sup>2</sup>Ensembl, <sup>3</sup>PupaSUITE/ PupaSNP, and UniProt, Linkage Disequilibrium by HapMap, Genotyping Reagents from Applied Biosystems) [About This Section](#)

10/200 NCBI SNPs are shown (see all 200)  
(Click **AB** for Applied Biosystems TaqMan @ Genotyping Assay) (see all 56)

AB	Genomic Data				Transcription Data <small>improved</small>				Allele Frequencies				
	SNP ID	Valid	Chr 17 pos	Sequence	Recs	AA Chg	Type	More	Recs	Allele freq	Pop	Total sample	Mor
Sort	-	1st	-	--	--	--	2nd	--	--	-	-	-	--
<b>AB</b>	rs1800371 <sup>1,2</sup>	C,F,O	7520273(-)	TGTC <b>CC</b> /T <b>CGG</b> AC	1	P/S	ns <sup>1</sup> ese <sup>3</sup>		9		MN NA NS EU EA WA	906	
<b>AB</b>	rs1042522 <sup>1,2</sup>	F,A	7520197(-)	T <b>CCCCG</b> /C <b>CGT</b> GG	1	R/P	ns <sup>1</sup>		15		MN CSAM EA NS EU WA	2192	
<b>AB</b>	rs1800372 <sup>1,2</sup>	F	7518935(-)	TT <b>TCGA</b> /G <b>CAT</b> AG	1	R/R	syn <sup>1</sup>		2		NS NA	252	
<b>AB</b>	rs8064946 <sup>1,2</sup>	C,F,A	7530036(+)	AAG <b>TGG</b> /C <b>CCG</b> GT	1	--	utr <sup>1</sup>		5		EU EA WA NS	566	
--	rs2078486 <sup>1,2</sup>	C,F,A	7523808(+)	AG <b>TGCG</b> /A <b>GAT</b> CT	1	--	utr <sup>1</sup>		19		NS EU EA WA NA MN CSAM	1286	
<b>AB</b>	rs12602273 <sup>1,2</sup>	C,F,A	7523738(+)	TAG <b>CTC</b> /G <b>TTT</b> CT	1	--	utr <sup>1</sup>		4		NA NS	322	
--	rs9903378 <sup>1,2</sup>	C,F,A	7528731(+)	aaaa <b>A</b> /Caaaa	1	--	utr <sup>1</sup> trp <sup>3</sup>		1		NS	178	
--	rs17884306 <sup>1,2</sup>	C,F	7512826(-)	GT <b>GGCG</b> /A <b>TG</b> ATC	1	--	utr <sup>1</sup>		6		NS MN CSAM EA	556	
<b>AB</b>	rs8078476 <sup>1,2</sup>	C,F	7521953(+)	TCAT <b>CG</b> /A <b>CAC</b> CT	1	--	utr <sup>1</sup>		5		EU EA WA NS	582	
--	rs17883353 <sup>1,2</sup>	C,F	7529502(-)	AAAA <b>A</b> -/C <b>AAAG</b> G	1	--	utr <sup>1</sup> trp <sup>3</sup>		1		NS	176	

[About this table](#)

All NCBI SNPs in [TP53](#)

<p><b>Disorders &amp; Mutations</b> (in which this Gene is Involved, According to <a href="#">OMIM</a>, <a href="#">UniProt</a>, <a href="#">AKS</a>, <a href="#">PharmGKB</a>, <a href="#">GenAtlas</a>, <a href="#">GeneTests</a>, <a href="#">HGMD</a>, <a href="#">GAD</a>, <a href="#">GDPInfo</a>, <a href="#">BCGD</a>, and/or <a href="#">TGDB</a>.) <a href="#">About This Section</a></p>	<p><b>HapMap Linkage Disequilibrium image for TP53 (see more populations for TP53 at HapMap)</b> </p>										
<p>Jump to Section... <input type="text"/></p>	<p><b>OMIM:</b> <a href="#">191170</a> search databases for these OMIM-named disorders: <a href="#">Colorectal cancer, 114500 (3)</a> <a href="#">Li-Fraumeni syndrome, 151623 (3)</a></p> <p><b>UniProt/Swiss-Prot:</b> <a href="#">P53_HUMAN</a>, <a href="#">P04637</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TP53 is found in increased amounts in a wide variety of transformed cells. TP53 is frequently mutated or inactivated in about 60% of cancers</li> <li>• Defects in TP53 are involved in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [MIM:133239]. ESCC is a tumor of the esophagus</li> <li>• Defects in TP53 are a cause of Li-Fraumeni syndrome (LFS) [MIM:151623]. LFS is an autosomal dominant familial cancer syndrome that in its classic form is defined by the existence of both a proband with a sarcoma and two other first-degree relatives with a cancer by age 45 years. In these families the affected relatives develop a diverse set of malignancies at unusually early ages. The spectrum of cancers in LFS includes breast carcinomas, soft-tissue sarcomas, brain tumors, osteosarcoma, leukemia and adreno-cortical carcinoma. Other possible component tumors of LFS are melanoma, gonadal cell tumors and carcinomas of the lung, pancreas and prostate</li> <li>• Defects in TP53 are found in Barrett metaplasia; also known as Barrett esophagus. It is a condition in which the normally stratified squamous epithelium of the lower esophagus is replaced by a metaplastic columnar epithelium. The condition develops as a complication in approximately 10% of patients with chronic gastroesophageal reflux disease and predisposes to the development of esophageal adenocarcinoma</li> <li>• Defects in TP53 are involved in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) [MIM:275355]</li> <li>• Defects in TP53 are involved in oral squamous cell carcinoma (OSCC). Cigarette smoke is a prime mutagenic agent in cancer of the aerodigestive tract</li> <li>• Defects in TP53 are a cause of lung cancer [MIM:211980]</li> <li>• Defects in TP53 are a cause of choroid plexus papilloma [MIM:260500]. Choroid plexus papilloma is a slow-growing benign tumor of the choroid plexus that often invades the leptomeninges. In children it is usually in a lateral ventricle but in adults it is more often in the fourth ventricle. Hydrocephalus is common, either from obstruction or from tumor secretion of cerebrospinal fluid. If it undergoes malignant transformation it is called a choroid plexus carcinoma. Primary choroid plexus tumors are rare and usually occur in early childhood</li> </ul>										
<p>10/97  <a href="#">almaKnowledgeServer</a> disease relationships (see all 97)</p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease</th> <th>Score</th> <th>Articles</th> <th>PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>tumors</td> <td>83.72</td> <td>13838</td> <td><a href="#">8777377</a> (10), <a href="#">7901994</a> (9), <a href="#">8007011</a> (9), <a href="#">8324748</a> (8) (<a href="#">see all 99</a>)</td> </tr> </tbody> </table>	Disease	Score	Articles	PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)	tumors	83.72	13838	<a href="#">8777377</a> (10), <a href="#">7901994</a> (9), <a href="#">8007011</a> (9), <a href="#">8324748</a> (8) ( <a href="#">see all 99</a> )			
Disease	Score	Articles	PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)								
tumors	83.72	13838	<a href="#">8777377</a> (10), <a href="#">7901994</a> (9), <a href="#">8007011</a> (9), <a href="#">8324748</a> (8) ( <a href="#">see all 99</a> )								

li-fraumeni syndrome	77.57	228	<a href="#">1373881</a> (5), <a href="#">10980596</a> (3), <a href="#">10484981</a> (3), <a href="#">1631137</a> (2) ( <i>see all 99</i> )
carcinoma	69.43	2251	<a href="#">9110348</a> (10), <a href="#">8062281</a> (9), <a href="#">16033093</a> (8), <a href="#">7927312</a> (8) ( <i>see all 99</i> )
carcinoma squamous cell	69.05	1372	<a href="#">9127380</a> (8), <a href="#">8826924</a> (7), <a href="#">10445528</a> (6), <a href="#">11255264</a> (6) ( <i>see all 99</i> )
cancer	66.34	3843	<a href="#">15055300</a> (7), <a href="#">12561442</a> (7), <a href="#">8781359</a> (7), <a href="#">8064891</a> (6) ( <i>see all 99</i> )
retinoblastoma	64.70	553	<a href="#">10792093</a> (8), <a href="#">9337350</a> (6), <a href="#">11306502</a> (5), <a href="#">8224613</a> (5) ( <i>see all 99</i> )
allelic loss	63.43	295	<a href="#">7909153</a> (5), <a href="#">8467510</a> (4), <a href="#">8200932</a> (4), <a href="#">11520271</a> (4) ( <i>see all 99</i> )
adenocarcinoma	60.69	1071	<a href="#">12823203</a> (7), <a href="#">9379505</a> (6), <a href="#">10674608</a> (6), <a href="#">16375215</a> (6) ( <i>see all 99</i> )
nslc	59.76	676	<a href="#">9416838</a> (6), <a href="#">8664051</a> (6), <a href="#">9627113</a> (6), <a href="#">9864395</a> (5) ( <i>see all 99</i> )
dysplasia	58.87	659	<a href="#">11815980</a> (7), <a href="#">15228225</a> (6), <a href="#">9306559</a> (6), <a href="#">10993651</a> (6) ( <i>see all 99</i> )

[About this table](#)

#### 5 PharmGKB disease relationships

Disease	PharmGKB Relations	PubMed IDs for articles supporting these relationships
<a href="#">Leukemia, Lymphocytic</a>	CO PK GN	<a href="#">10406363</a>
<a href="#">Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1</a>	PD FA GN	<a href="#">12704389</a>
<a href="#">Neoplasms, Radiation-Induced</a>	CO PK GN	<a href="#">10406363</a>
<a href="#">Neoplasms, Second Primary</a>	CO PK GN	<a href="#">10406363</a>
<a href="#">Ovarian Neoplasms</a>	CO GN	<a href="#">15221786</a>

[About this table](#)

**GeneTests:** [TP53](#)

[Li-Fraumeni Syndrome](#)

**Human Gene Mutation Database:** [TP53](#)

**Genetic Association Database:** [TP53](#)

**CDC Genomics and Disease Prevention Information System:** [TP53](#) (168 documents)

**Tumor Gene Database:** [TP53](#)

**Breast Cancer Gene Database:** [TP53](#)

**Medical News**  
(Possibly Related Articles  
in [Doctor's Guide](#))  
[About This Section](#)

[ICACT: TP53 Mutations in Exon 5 and S-Phase Fraction Are Indicative of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Prognosis](#)  
[U.S. Commercial Genetic Testing Does Not Detect All Cancer-Associated Mutations in the BRCA1 and BRCA2 Genes](#)

[WCLC: Female Smokers More Susceptible to Tobacco Carcinogens than Men](#)

Jump to Section...

**Research Articles**

(in [PubMed](#). Associations of this gene to articles via

<sup>1</sup>[AKS](#), <sup>2</sup>[HGNC](#), <sup>3</sup>[Entrez Gene](#), <sup>4</sup>[UniProt/Swiss-Prot](#), <sup>5</sup>[UniProt/TrEMBL](#), <sup>6</sup>[GAD](#), and/or <sup>7</sup>[PharmGKB](#))

[About This Section](#)

**10/1635 PubMed articles** ([see all 1635](#)):

- [WOX1 is essential for tumor necrosis factor-, UV light-, staurosporine-, and p53-mediated cell death, and its tyrosine 33-phosphorylated form binds and stabilizes serine 46-phosphorylated p53. \(PubMed id 16219768\)](#)<sup>3, 4</sup> Chang N.-S.... Hong Q. (2005)
- [Ordered cooperative functions of PRMT1, p300, and CARM1 in transcriptional activation by p53. \(PubMed id 15186775\)](#)<sup>3, 4</sup> An W.... Roeder R.G. (2004)
- [A TP53 polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer and with reduced levels of TP53 mRNA. \(PubMed id 14647431\)](#)<sup>3, 6</sup> Gemignani F.... Canzian F. (2004)
- [Nucleocytoplasmic shuttling of p53 is essential for MDM2-mediated cytoplasmic degradation but not ubiquitination. \(PubMed id 12944468\)](#)<sup>3, 4</sup> O'Keefe K.... Zhang Y. (2003)
- [Inhibition of mutant p53 expression and growth of DMS-153 small cell lung carcinoma by antagonists of growth hormone-releasing hormone and bombesin. \(PubMed id 14660794\)](#)<sup>3, 4</sup> Kanashiro C.A.... Varga J.L. (2003)
- [Identification and characterization of a novel p300-mediated p53 acetylation site, lysine 305. \(PubMed id 12724314\)](#)<sup>3, 4</sup> Wang Y.H.... Lee S.C. (2003)
- [TP53INP1s and homeodomain-interacting protein kinase-2 \(HIPK2\) are partners in regulating p53 activity. \(PubMed id 12851404\)](#)<sup>3, 4</sup> Tomasini R.... Dusetti N.J. (2003)
- [p29ING4 and p28ING5 bind to p53 and p300, and enhance p53 activity. \(PubMed id 12750254\)](#)<sup>3, 4</sup> Shiseki M.... Harris C.C. (2003)
- [Characterization of cells and gene-targeted mice deficient for the p53-binding kinase homeodomain-interacting protein kinase 1 \(HIPK1\). \(PubMed id 12702766\)](#)<sup>3, 4</sup> Kondo S.... Thukral S.K. (2003)
- [Investigations on a clinically and functionally unusual and novel germline p53 mutation. \(PubMed id 12085209\)](#)<sup>3, 4</sup> Rutherford J.... Camplejohn R.S. (2002)

Jump to Section...


**Search for TP53**

(in [PubMed](#), [OMIM](#), and [NCBI Bookshelf](#))

[About This Section](#)

Jump to Section...

		AND	OR
<input checked="" type="checkbox"/> Aliases	<input type="text" value="TP53 (Gene Symbol)"/> <input type="text" value="LFS1"/> <input type="text" value="P53"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Disorders	<input type="text" value="Li-Fraumeni Syndrome"/> <input type="text" value="Colorectal cancer, 114500 (3)"/> <input type="text" value="Li-Fraumeni syndrome, 151623 (3)"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Free Text	<input type="text"/>		
Query String <input type="text" value='("TP53")'/>		<input checked="" type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> OMIM <input type="radio"/> NCBI Bookshelf	
		<input type="button" value="Search"/>	

<input type="button" value="Copy to Clipboard"/> (Note: In FireFox, select the above section and copy using Ctrl-C)															
<p><b>TP53 in Other Genome Wide Resources:</b> (According to <a href="#">GDB</a>, <a href="#">Entrez Gene</a>, <a href="#">HGNC</a>, <a href="#">AceView</a>, <a href="#">euGenes</a>, <a href="#">Ensembl</a>, <a href="#">miRBase</a>, <a href="#">ECgene</a>, and/or <a href="#">GeneLynx</a> ) <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section... <input type="button" value=""/></p>	<p><a href="#">GDB: 120445</a>      <a href="#">Entrez Gene: 7157</a>      <a href="#">HGNC: 11998</a>      <a href="#">AceView: TP53</a>      <a href="#">Ensembl:ENSG00000141510</a></p> <p><a href="#">euGenes: HUgn7157</a>      <a href="#">ECgene: TP53</a>      <a href="#">GeneLynx: 8026</a></p>														
<p><b>TP53 in General Databases, Limited Scope</b> (According to <a href="#">HUGE</a>) <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section... <input type="button" value=""/></p>	<p>--</p>														
<p><b>TP53 in Specialized Databases</b> (According to <a href="#">ATLAS</a>, <a href="#">HORDE</a>, <a href="#">IMGT</a>, <a href="#">MTDB</a>, <a href="#">LEIDEN</a>, <a href="#">UniProt/Swiss-Prot</a>, and/or <a href="#">UniProt/TrEMBL</a>) <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section... <input type="button" value=""/></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><i>Name</i></th> <th style="text-align: left;"><i>Description</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><a href="#">ATLAS Chromosomes in Cancer entry for TP53</a></td> <td>Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology</td> </tr> <tr> <td>IARC TP53 mutation database</td> <td>Somatic and germline TP53 mutations in human cancers <a href="http://www-p53.iarc.fr/">http://www-p53.iarc.fr/</a></td> </tr> <tr> <td>Tokyo p53</td> <td>University of Tokyo db of p53 mutations <a href="http://p53.genome.ad.jp/">http://p53.genome.ad.jp/</a></td> </tr> <tr> <td>p53 web site at the Institut Curie</td> <td><a href="http://p53.free.fr/">http://p53.free.fr/</a></td> </tr> <tr> <td>GeneReviews</td> <td><a href="http://www.genetests.org/query?gene=TP53">http://www.genetests.org/query?gene=TP53</a></td> </tr> <tr> <td>SHMPD</td> <td>The Singapore human mutation and polymorphism database <a href="http://shmpd.bii.a-star.edu.sg/gene.php?genestart=A&amp;genename=TP53">http://shmpd.bii.a-star.edu.sg/gene.php?genestart=A&amp;genename=TP53</a></td> </tr> </tbody> </table>	<i>Name</i>	<i>Description</i>	<a href="#">ATLAS Chromosomes in Cancer entry for TP53</a>	Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology	IARC TP53 mutation database	Somatic and germline TP53 mutations in human cancers <a href="http://www-p53.iarc.fr/">http://www-p53.iarc.fr/</a>	Tokyo p53	University of Tokyo db of p53 mutations <a href="http://p53.genome.ad.jp/">http://p53.genome.ad.jp/</a>	p53 web site at the Institut Curie	<a href="http://p53.free.fr/">http://p53.free.fr/</a>	GeneReviews	<a href="http://www.genetests.org/query?gene=TP53">http://www.genetests.org/query?gene=TP53</a>	SHMPD	The Singapore human mutation and polymorphism database <a href="http://shmpd.bii.a-star.edu.sg/gene.php?genestart=A&amp;genename=TP53">http://shmpd.bii.a-star.edu.sg/gene.php?genestart=A&amp;genename=TP53</a>
<i>Name</i>	<i>Description</i>														
<a href="#">ATLAS Chromosomes in Cancer entry for TP53</a>	Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology														
IARC TP53 mutation database	Somatic and germline TP53 mutations in human cancers <a href="http://www-p53.iarc.fr/">http://www-p53.iarc.fr/</a>														
Tokyo p53	University of Tokyo db of p53 mutations <a href="http://p53.genome.ad.jp/">http://p53.genome.ad.jp/</a>														
p53 web site at the Institut Curie	<a href="http://p53.free.fr/">http://p53.free.fr/</a>														
GeneReviews	<a href="http://www.genetests.org/query?gene=TP53">http://www.genetests.org/query?gene=TP53</a>														
SHMPD	The Singapore human mutation and polymorphism database <a href="http://shmpd.bii.a-star.edu.sg/gene.php?genestart=A&amp;genename=TP53">http://shmpd.bii.a-star.edu.sg/gene.php?genestart=A&amp;genename=TP53</a>														
<p><b>Services</b> (Reagents available from <a href="#">Applied Biosystems</a>, Antibodies and assays by <a href="#">Cell Signaling</a>)</p>	 <p><b>Applied Biosystems</b> Products for TP53:</p>														



Technology, Abcam, and/or Invitrogen, Clones available from OriGene and/or RZPD)  
[About This Section](#)

Jump to Section...

- > [TaqMan® Gene Expression Assays](#)
- > [TaqMan® Genotyping Assays](#)
- > [Free SNP selection tool](#)



- > [Invitrogen iPath Pathways](#)
- > [Invitrogen Antibodies](#)
- > [Invitrogen Clones](#)
- > [Invitrogen Human Recombinant Kinases](#)
- > [Invitrogen Proteins / Assays / Screening Services](#)
- > [Invitrogen BLOCK-iT™ RNAi](#)
- > [Invitrogen Assays](#)
- > [Invitrogen Q-PCR Products](#)
- > [Invitrogen Custom Antibody and Peptide Service](#)
- > [Search Invitrogen catalog for TP53-related products](#)



- > [Antibodies and Assays \(p53\)](#)



- > [Antibodies from Abcam \(p53\)](#)



- > [Full-length cDNA clones and shRNA constructs in expression vectors](#)



- > [Full ORF expression clones, RNAi and services for Hs.408312](#)

Jump to Section...

[GeneCards Homepage](#) - **Last full update:** 28 Oct 2006

**Incremental update:** 29 Oct 2006

[Display the GeneCard of a random gene](#)

[Display the GeneCard of a random annotated gene](#)

Developed at the [Crown Human Genome Center](#) & [Weizmann Institute of Science](#)

Copyright © 1996-2006, Weizmann Institute of Science. All Rights Reserved.  
 server1.xennexinc.com



[New Search](#) (GeneCards Home) | [GeneCards Guide](#) | [User Feedback](#) | [Terms of Use](#) | [Notice about third-party sites](#)

*This service is provided free to academic non-profit institutions. ALL other users require a Commercial License from [XenneX, Inc.](#) Unauthorized usage of this service is in breach of the terms and conditions of this web site, and may cause the user to incur fees for usage.*

**GeneCard for protein-coding *CDKN1A***  
***GC06P036754***

**cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)**


Symbol approved by the [HUGO Gene Nomenclature Committee \(HGNC\) database](#)  
(Previous symbol: **CDKN1**)










 invitrogen™ **Gene**

[Antibodies](#) / [RNAi](#) / [Pathways](#)

[Services](#) Jump to Section...

<b>Aliases and Descriptions</b> (According to <sup>1</sup> <a href="#">HGNC</a> , <sup>2</sup> <a href="#">Entrez Gene</a> , <sup>3</sup> <a href="#">UniProt/Swiss-Prot</a> , <sup>4</sup> <a href="#">UniProt/TrEMBL</a> , <sup>5</sup> <a href="#">GDB</a> , <sup>6</sup> <a href="#">OMIM</a> , <sup>7</sup> <a href="#">GeneLoc</a> , and/or <sup>8</sup> <a href="#">Ensembl</a> ) <a href="#">About This Section</a>	<b>Aliases</b>	<b>Descriptions</b>	<b>External Ids</b>
Jump to Section... <input type="text"/>	CAP20 <sup>1, 2, 3, 5</sup> CDKN1 <sup>2, 3, 5, 6</sup> CIP1 <sup>1, 2, 3, 5, 6</sup> MDA-6 <sup>2, 3</sup> MDA6 <sup>3</sup> P21 <sup>1, 2, 5</sup> PIC1 <sup>3</sup> SDI1 <sup>1, 2, 3, 5</sup> WAF1 <sup>1, 2, 3, 5, 6</sup> p21 <sup>3</sup> p21CIP1 <sup>1, 2</sup>	CDK-interacting protein 1 <sup>3</sup> Cyclin-dependent kinase inhibitor 1 <sup>3</sup> Melanoma differentiation-associated protein 6 <sup>3</sup> cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1) <sup>1, 2, 5</sup>	HGNC: 1784 <sup>1</sup> Entrez Gene: 1026 <sup>2</sup> UniProt: P38936 <sup>3</sup> Ensembl: ENSG00000124762 <sup>8</sup>
	<a href="#">Search</a> outside databases for aliases		
	Previous GC identifiers: GC06P036648 GC06P036693		
<b>Genomic Location</b>	Chromosome: <b>6</b> Entrez Gene cytogenetic band: <b>6p21.2</b> Ensembl cytogenetic band: <b>6p21.31</b>		

<p>(According to <a href="#">GeneLoc</a> and/or <a href="#">HGNC</a>, and/or <a href="#">Entrez Gene</a> (NCBI build 36), and/or <a href="#">miRBase</a>, Genomic Views According to <a href="#">UCSC</a> and <a href="#">Ensembl</a>) <a href="#">About This Section</a></p>	<p>Gene in genomic location: bands according to <a href="#">Ensembl</a>, locations according to <a href="#">GeneLoc</a> (and/or <a href="#">Entrez Gene</a> and/or <a href="#">Ensembl</a> if different)</p>  <p>Chr 6</p> <p>p25.1 p24.3 p22.3 p22.1 p21.31 p21.2 p21.1 p12.3 p12.1 q11.1 q12 q13 q14.1 q14.3 q15 q16.1 q16.3 q21 q22.1 q22.31 q22.33 q23.2 q23.3 q24.1 q24.2 q24.3 q25.1 q25.2 q25.3 q26 q27</p>
<p>Jump to Section...</p>	<p><a href="#">GeneLoc gene densities for chromosome 6</a></p> <p><i>GeneLoc location for GC06P036754:</i> (about GC identifiers)</p> <p><b>Start:</b> 36,754,413 bp from pter</p> <p><b>End:</b> 36,763,094 bp from pter</p> <p><b>Size:</b> 8,681 bases</p> <p><b>Orientation:</b> plus strand</p> <p><i>RefSeq genomic assemblies:</i> <a href="#">NC_000006.10</a> <a href="#">NT_007592.14</a></p> <p><i>Genomic View:</i> <a href="#">UCSC Golden Path with GeneCards custom track</a></p>
<p><b>Proteins</b> (According to <sup>1</sup><a href="#">UniProt</a>, and/or <a href="#">Ensembl</a>, Phosphorylation sites according to <sup>2</sup><a href="#">Phosphosite</a>, <a href="#">Recombinant Proteins</a> and <a href="#">Biochemical Assays</a> by <a href="#">Invitrogen</a>, RefSeq according to <a href="#">NCBI</a>, PDB rendering according to <a href="#">OCA</a>, Ontologies according to <a href="#">Gene Ontology Consortium</a> 2006-09-01 and <a href="#">Entrez Gene</a>, Antibodies by <a href="#">Invitrogen</a>, <a href="#">Cell Signaling Technology</a>, and/or</p>	<p><b>UniProt/Swiss-Prot:</b> <a href="#">CDN1A_HUMAN, P38936</a> (See protein sequence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Size:</b> 163 amino acids; 17988 Da</li> <li>• <b>Subcellular location:</b> Cytoplasm. Nucleus</li> <li>• <b>3D structures:</b> PDB ids <a href="#">1AXC</a> (<b>3D</b>)</li> </ul> <p><b>Post-translational modifications:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphorylation of Thr-144 by Akt or of Ser-145 by PKC impairs binding to PCNA<sup>1</sup></li> <li>• View phosphorylation sites using <a href="#">PhosphoSite</a><sup>2</sup></li> </ul> <p><b>REFSEQ proteins (2 alternative transcripts):</b> <a href="#">NP_000380.1</a> <a href="#">NP_510867.1</a></p> <p><b>ENSEMBL proteins:</b> <a href="#">ENSP00000362816</a> <a href="#">ENSP00000244741</a> <a href="#">ENSP00000362815</a></p>


<p><a href="#">Abcam</a>) <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p><b>Human Recombinant Proteins</b></p> <p> <a href="#">Browse Drug Discovery Central at Invitrogen for human recombinant proteins</a> <b>improved</b></p> <p><b>2 Gene Ontology (GO) cellular component terms (links to tree view):</b> <b>improved</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>GO ID</th> <th>GO term</th> <th>Evidence</th> <th>PubMed IDs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><a href="#">GO:0000307</a></td> <td>cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td><a href="#">GO:0005634</a></td> <td>nucleus</td> <td>TAS</td> <td><a href="#">9660939</a></td> </tr> </tbody> </table> <p><a href="#">About this table</a></p> <p><b>Antibodies for CDKN1A:</b></p> <p> <a href="#">Invitrogen Antibodies for CDKN1A</a> <b>improved</b></p> <p> <a href="#">Cell Signaling Technology (CST) Antibodies and Assays (p21Cip1)</a></p> <p> <a href="#">Antibodies from Abcam (p21)</a>, each with their <a href="#">Abpromise</a><sup>SM</sup></p> <p><b>Assays for CDKN1A:</b></p> <p> <a href="#">Browse Invitrogen for biochemical assays</a> </p>	GO ID	GO term	Evidence	PubMed IDs	<a href="#">GO:0000307</a>	cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex	--	--	<a href="#">GO:0005634</a>	nucleus	TAS	<a href="#">9660939</a>
GO ID	GO term	Evidence	PubMed IDs										
<a href="#">GO:0000307</a>	cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex	--	--										
<a href="#">GO:0005634</a>	nucleus	TAS	<a href="#">9660939</a>										
<p><b>Protein Domains/ Families</b> (According to <a href="#">InterPro</a>, <a href="#">ProtoNet</a>, <a href="#">UniProt</a>, and/or <a href="#">BLOCKS</a>, Sets of similar genes according to <a href="#">GeneDecks</a>) <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p><b>1 InterPro domain/family:</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <a href="#">IPR003175</a> CDI</p> <p> <b>the gene CDKN1A for the domains selected above.</b> </p> <p><a href="#">About GeneDecksing</a></p> <p><a href="#">Graphical View of Domain Structure for UniProt Entry P38936</a></p> <p><b>ProtoNet protein and cluster:</b> <a href="#">P38936</a></p> <p><b>1 Blocks protein family:</b> <a href="#">IPB003175</a> Cyclin-dependent kinase inhibitor</p> <p><b>UniProt/Swiss-Prot:</b> <a href="#">CDN1A_HUMAN, P38936</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Similarity:</b> Belongs to the CDI family</li> </ul>												
<p><b>Gene Function</b> (According to <a href="#">MGD</a> Sep 23 2006, <a href="#">UniProt</a>,</p>	<p><b>RNAi:</b></p> <p> <a href="#">Invitrogen RNAi Products for gene knock-down (CDKN1A)</a></p>												

[IUBMB](#), and/or [Genatlas](#), [RNAi Products](#), [Clones](#), and [Q-PCR Products](#) from [Invitrogen](#), Ontologies according to [Gene Ontology Consortium](#) 2006-09-01 and [Entrez Gene](#).)

[About This Section](#)

Jump to Section...

#### Clones:

 [Invitrogen Clones for CDKN1A](#) 

#### Primers:

 [Invitrogen Q-PCR LUX™ Primers for CDKN1A](#) 

**UniProt/Swiss-Prot:** [CDN1A\\_HUMAN, P38936](#)

- **Function:** May be the important intermediate by which p53 mediates its role as an inhibitor of cellular proliferation in response to DNA damage. Binds to and inhibits cyclin-dependent kinase activity, preventing phosphorylation of critical cyclin-dependent kinase substrates and blocking cell cycle progression
- **Induction:** By p53, mezerein (antileukemic compound) and interferon beta

#### [Genatlas biochemistry entry for CDKN1A:](#)

wild type p53-activated fragment 1,p21,regulator of cell cycle,cyclin dependent kinases 2 and 4 (CDK2/CDK4) inhibitor protein,involved in cell cycle exit in megacaryocyte,inhibiting cycle progression by interacting with G1 cyclin/CDK complexes and PCNA,this inhibitory activity antagonizing apoptosis being located in cell nucleus while,apoptosis activity located in cytoplasm,cleaved by caspase 3 in the earlier stage of apoptosis,mutated in breast carcinoma,deleted in some papillary thyroid carcinoma,hybridizing with WI-7311,WI-10190,inhibited by AMPHL in early stage of muscle differentiation program,controlling differentiation of skeletal muscle and alveoli in the lung in parallel with P21 and myogenin,also functioning as a suppressor of malignant skin tumor formation and as a determinant of keratinocyte stem-cell potential

#### 12 MGI mutant phenotypes (inferred from 4 alleles for **Cdkn1a**:

[cellular](#) [growth/size](#) [hematopoietic system](#) [homeostasis/metabolism](#) [immune system](#)  
[life span-post-weaning/aging](#) [liver/biliary system](#) [muscle](#) [normal](#) [renal/urinary system](#)  
[skeleton](#) [tumorigenesis](#)

#### 5/7 Gene Ontology (GO) molecular function terms (links to tree view) (see all 7): improved

GO ID	GO term	Evidence	PubMed IDs
<a href="#">GO:0004672</a>	protein kinase activity	NR	--
<a href="#">GO:0004861</a>	cyclin-dependent protein kinase inhibitor activity	TAS	<a href="#">8242751</a>
<a href="#">GO:0005515</a>	protein binding	IPI	<a href="#">8756624</a> <a href="#">15232106</a>
<a href="#">GO:0008270</a>	zinc ion binding	IEA	--

GO:0016301 | kinase activity | IEA | --

[About this table](#)

**Pathways & Interactions**

(Pathways according to [Invitrogen](#) (maps by [GeneGo](#)), [Cell Signaling Technology](#), [KEGG](#) and/or [UniProt](#), Sets of similar genes according to [GeneDecks](#), Interactions according to <sup>1</sup>[UniProt](#) and/or <sup>2</sup>[MINT](#), with links to [IntAct](#), Ontologies according to [Gene Ontology Consortium 2006-09-01](#) and [Entrez Gene](#).)  
[About This Section](#)

Jump to Section...

5/14  **Invitrogen iPath™ Online BioAtlas - Pathways for CDKN1A** (see all 14) (Maps provided by  [GeneGo](#)):

- [Putative integrins pathway. Part 2](#)
- [PTEN pathway](#)
- [Angiopoietin - Tie2 signaling](#)
- [Role of AP-1 in regulation of cellular metabolism](#)
- [Cell Cycle Regulation by Brca1](#)

 **the gene CDKN1A for the pathways selected above.**  
[About GeneDecksing](#)



3  **Cell Signaling Technology (CST) Pathways for CDKN1A:**

- [Akt/PKB Signaling](#)
- [Cell Cycle Control: G2/M DNA Damage Checkpoint](#)
- [Cell Cycle Control: G1/S Checkpoint](#)

 **the gene CDKN1A for the pathways selected above.**  
[About GeneDecksing](#)



1 **Kegg Pathway for CDKN1A:**

- [hsa04110 Cell cycle](#)

 **the gene CDKN1A for the pathways selected above.**  
[About GeneDecksing](#)



5/12 **Gene Ontology (GO) biological process terms (links to tree view)** (see all 12): **improved**

GO ID	GO term	Evidence	PubMed IDs
<a href="#">GO:0000074</a>	regulation of progression through cell cycle	--	--
<a href="#">GO:0000079</a>	regulation of cyclin-dependent protein kinase activity	TAS	<a href="#">8242751</a>
<a href="#">GO:0006974</a>	response to DNA damage stimulus	--	--

<a href="#">GO:0007049</a>	cell cycle	IEA	--
<a href="#">GO:0007050</a>	cell cycle arrest	TAS	<a href="#">9822382</a>

[About this table](#)

**5/28 Interacting proteins for CDKN1A (UniProt id [P38936](#))<sup>1, 2</sup> (see all 28)**

Interactant		Interaction Details
GeneCard	UniProt	
<a href="#">CDK2</a>	<a href="#">P24941</a> <sup>1, 2</sup>	<a href="#">EBI-375077</a> , <a href="#">EBI-375096</a> <a href="#">MINT-73323</a> <a href="#">MINT-50415</a>
<a href="#">CCNA1</a>	<a href="#">P78396</a> <sup>1, 2</sup>	<a href="#">EBI-375077</a> , <a href="#">EBI-375065</a> <a href="#">MINT-50429</a>
<a href="#">CCNB2</a>	<a href="#">O95067</a> <sup>1, 2</sup>	<a href="#">EBI-375077</a> , <a href="#">EBI-375024</a> <a href="#">MINT-50432</a>
<a href="#">CCND1</a>	<a href="#">P24385</a> <sup>1, 2</sup>	<a href="#">EBI-375077</a> , <a href="#">EBI-375001</a> <a href="#">MINT-50437</a>
<a href="#">CCND3</a>	<a href="#">P30281</a> <sup>1, 2</sup>	<a href="#">EBI-375077</a> , <a href="#">EBI-375013</a> <a href="#">MINT-50441</a>

[About this table](#)

### Drugs & Compounds

(Chemical Compounds according to [AKS](#) and Drugs according to [PharmGKB](#))

[About This Section](#)

Jump to Section...

**10/55 [aks](#) [almaKnowledgeServer](#) chemical compound relationships (see all 55)**

Compound	Score	Articles	PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)
threonine-35	44.17	2	<a href="#">8810926</a> (2)
5-fluorouracil/mitomycin	42.75	2	<a href="#">15161699</a> (2)
phospho-p53	38.76	3	<a href="#">11906169</a> (2), <a href="#">15456784</a> (1)
phospho-zeta	35.34	2	<a href="#">9378960</a> (1), <a href="#">9916711</a> (1)
5,6-dichloro-1-beta-d-ribofuranosyl-benzimidazole	32.30	2	<a href="#">15014036</a> (2)
aziridinylbenzoquinone	31.75	3	<a href="#">8943236</a> (2), <a href="#">9343371</a> (1)
mimosine	22.13	7	<a href="#">10530763</a> (2), <a href="#">12429910</a> (1), <a href="#">9488034</a> (1), <a href="#">8809407</a> (1) ( <a href="#">see all 6</a> )
serine-15	21.30	2	<a href="#">16705155</a> (1), <a href="#">11042688</a> (1)
effectene	21.30	2	<a href="#">12732930</a> (2)
depsipeptide	20.75	7	<a href="#">12773551</a> (4), <a href="#">14996704</a> (1), <a href="#">12767524</a> (1), <a href="#">12481415</a> (1)

[About this table](#)

**6 PharmGKB drug compound relationships**

Drug compound	PharmGKB Relations	PubMed IDs for articles supporting these relationships
<a href="#">5-fluorouracil</a>	<b>CO</b> <b>FA</b>	<a href="#">12973835</a>
<a href="#">cyclophosphamide</a>	<b>CO</b> <b>FA</b>	<a href="#">12973835</a>
<a href="#">docetaxel</a>	<b>FA</b>	<a href="#">14578462</a>
<a href="#">gemcitabine</a>	<b>FA</b>	<a href="#">14578462</a>


<a href="#">methotrexate</a>	<b>CO FA</b>	<a href="#">12973835</a>
<a href="#">trastuzumab</a>	<b>FA</b>	<a href="#">14578462</a>

[About this table](#)


**Transcripts**  
(GenBank/EMBL/DDBJ Accessions according to [Unigene](#) (Build 196 Homo sapiens; Oct 17 2006) or [GenBank](#), RefSeq according to [Entrez Gene](#), [DOTS](#) (version 9), and/or [AceView](#), protein sequences according to [UniProt](#), ESTs according to [GeneTide](#), alternative splicing isoforms according to [ASD](#), [UniProt](#), and/or [ECgene](#), RNAi Products from [Invitrogen](#), Clones available from [OriGene](#), [Expression Assays](#) from [Applied Biosystems](#))  
[About This Section](#)

Jump to Section...

#### RNAi:

 [Invitrogen RNAi Products for gene knock-down \(CDKN1A\)](#)

#### REFSEQ mRNAs (2 alternative transcripts):

(Click  for *Applied Biosystems TaqMan @ Gene Expression Assays*)

 [NM\\_000389.2](#)  [NM\\_078467.1](#)

#### 3 OriGene Full-length cDNA clones and unique splice variants in a CMV expression vector:

[NM\\_000389](#) [NM\\_078467](#) [XM\\_166412](#)

#### Additional cDNA sequence:

[AB209881.1](#) [AY008263.1](#) [BC000275.1](#) [BC000312.2](#) [BC001935.1](#) [BC013967.2](#) [BT006719.1](#) [CR536533.1](#) [CR590203.1](#) [CR593617.1](#) [CR606246.1](#) [CR612385.1](#) [CR617250.1](#) [CR621127.1](#) [L25610.1](#) [L26165.1](#) [L47232.1](#) [L47233.1](#) [S67388.1](#) [U03106.1](#) [U09579.1](#)

#### 24/33 DOTS entries (see all 33):

[DT.75163257](#) [DT.95096850](#) [DT.100683491](#) [DT.100683496](#) [DT.100830436](#) [DT.100872832](#) [DT.100862184](#) [DT.95321978](#) [DT.100683499](#) [DT.100858747](#) [DT.100683505](#) [DT.100691442](#) [DT.95096855](#) [DT.100683489](#) [DT.100865367](#) [DT.92458565](#) [DT.100038552](#) [DT.91747568](#) [DT.100683502](#) [DT.95096862](#) [DT.100683500](#) [DT.453258](#) [DT.92458582](#) [DT.95096847](#)

#### 24/966 AceView cDNA sequences (see all 966):

[BG491557](#) [AA574254](#) [CA308910](#) [BE790956](#) [CF132442](#) [BQ639605](#) [CF131909](#) [AI365137](#) [CF132699](#) [CF127818](#) [AA481474](#) [BG251785](#) [BU193165](#) [CF131310](#) [CF132036](#) [CF132196](#) [CN482881](#) [CA443814](#) [BU176479](#) [BQ020330](#) [AI754612](#) [BU508067](#) [CB115741](#) [AA310434](#)

 highest scoring ESTs for **CDKN1A**:



[U03106](#) [AA029109](#) [AA029196](#) [AA029873](#) [AA065009](#) [AA069286](#) [AA069702](#) [AA069979](#) [AA083831](#) [AA134593](#)

### Unigene Cluster for **CDKN1A**:

Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)  
[Hs.370771](#) [show with all **ESTs**]  
 Unigene Representative Sequence: [NM\\_078467](#)

### 5/9 Alternative Splicing Database (ASD) splice patterns (SP) for **CDKN1A** (see all 9)

ExUns: 1 ^ 2 ^ 3 ^ 4a · 4b · 4c · 4d · 4e ^ 5 ^ 6 ^ 7 ^ 8a · 8b · 8c ^ 9a · 9b ^ 10

SP1:                   -   -   -   -   -   -   -   -  
 SP2:                                   -   -   -   -                   -                   -  
 SP3:   -   -   -   -  
 SP4:   -   -   -  
 SP5:   -   -

[About this scheme](#)

### ECgene alternative splicing isoforms for **CDKN1A**


**Expression in Human Tissues**  
 (Experimental results according to <sup>1</sup>[GeneNote](#), probe sets-to-genes annotations according to <sup>2</sup>[GeneAnnot](#), <sup>3</sup>[GeneTide](#), Sets of similar genes according to [GeneDecks](#), Electronic Northern calculations according to data from [UniGene](#) (Build 196 Homo sapiens), [SAGE tags](#) according to [CGAP](#), plus additional links to [SOURCE](#), and/or [EXPOLDB](#), and/or [UniProt](#), [Expression Assays from Applied Biosystems](#))  
[About This Section](#)

### CDKN1A expression in 12 normal human tissues

 [Applied Biosystems TaqMan® Gene Expression Assays for CDKN1A](#)

Expression according to <sup>1</sup>  / <sup>2</sup>  / <sup>3</sup> 

### 4 probe-sets matching CDKN1A

	Affymetrix probe-set	Array	GeneAnnot data			GeneNote data		GeneTide data				
			# genes	Sensitivity	Specificity	Correlation	Length	Gb_Accession	Consensus	Uniqueness	Score	Ran
<input checked="" type="checkbox"/>	2031_s_at <sup>2,3</sup>	U95-A	1	1.00	1.00	1.00	1.00	U03106	1.00	1.00	1.00	1
	202284_s_at <sup>2,3</sup>	U133-A	1	1.00	1.00	--	--	NM_000389	0.60	1.00	0.82	1
	202284_s_at <sup>2</sup>	U133Plus2	1	1.00	1.00	--	--	NM_000389	0.60	1.00	0.82	1
	1555186_at <sup>2</sup>	U133Plus2	1	1.00	1.00	--	--	--	--	--	--	--

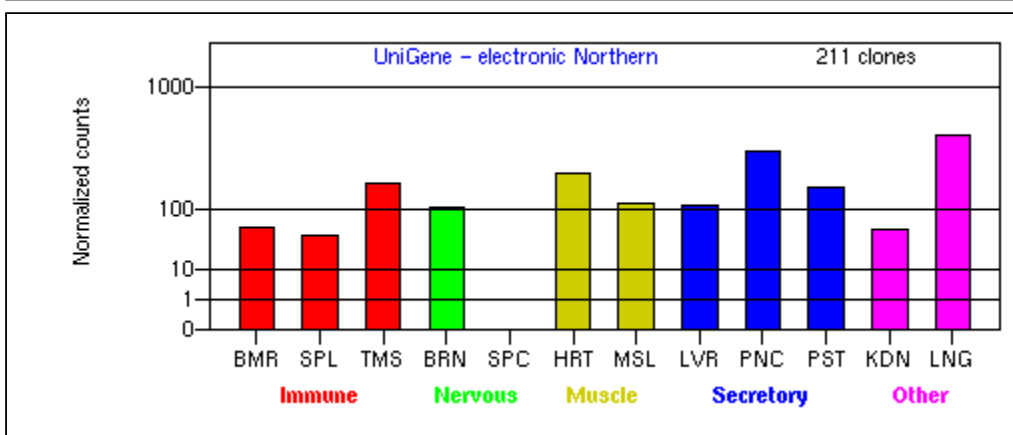
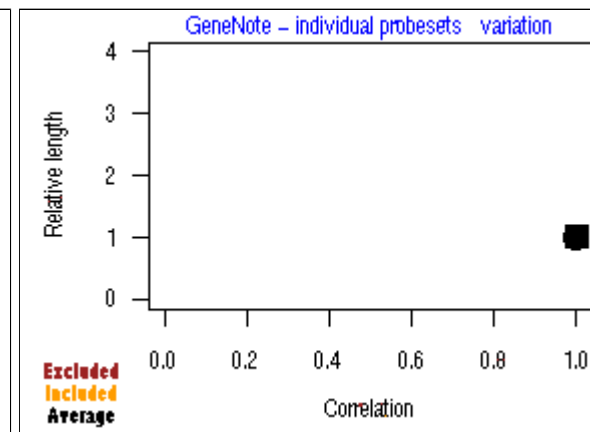
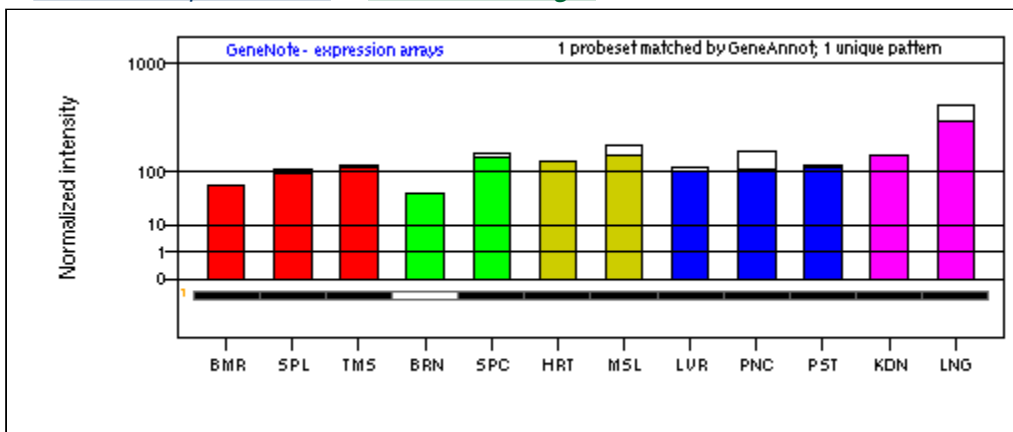
Jump to Section...



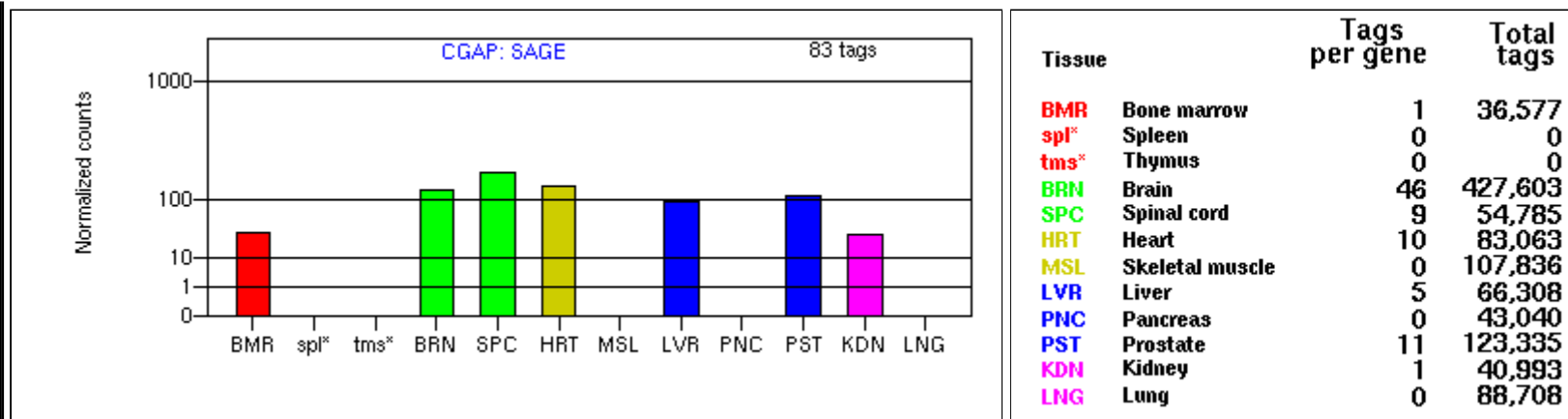
**GeneDecks** the gene CDKN1A for binary patterns associated with the probe-sets selected above.

[About this table](#) [About GeneDecksing](#)

[See relevant publications](#) [About these images](#)



Tissue	Clones per gene	Total clones
<b>BMR</b> Bone marrow	1	17,912
<b>SPL</b> Spleen	2	44,896
<b>TMS</b> Thymus	13	69,790
<b>BRN</b> Brain	46	449,951
<b>SPC</b> Spinal cord	0	2,085
<b>HRT</b> Heart	8	33,776
<b>MSL</b> Skeletal muscle	7	60,188
<b>LVR</b> Liver	13	116,472
<b>PNC</b> Pancreas	25	68,898
<b>PST</b> Prostate	27	157,496
<b>KDN</b> Kidney	7	129,146
<b>LNG</b> Lung	62	128,520



[About these images](#)

**CGAP SAGE TAG:** TGTCCTGGTT

**SOURCE GeneReport for Unigene cluster:** [Hs.370771](#)

**Expression variation in blood from EXPOLDB for** [CDKN1A](#)

**UniProt/Swiss-Prot:** [CDN1A\\_HUMAN, P38936](#)

- **Tissue specificity:** Expressed in all adult human tissues, with 5- fold lower levels observed in the brain

### Similar Genes in Other Organisms

(According to <sup>1</sup>HomoloGene, <sup>2</sup>euGenes, <sup>3</sup>SGD and/or <sup>4</sup>MGD Sep 23 2006, with possible further links to [Flybase](#) and/or [WormBase](#))  
[About This Section](#)

Jump to Section...

### Orthologs from 3 species

Organism	Gene	Locus	Description	Human Similarity	NCBI accessions
<b>dog</b> (Canis familiaris)	CDKN1A <sup>1</sup>	--	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)	83.33(n) 82.93(a)	<a href="#">474890</a> <a href="#">XM_532125.2</a> <a href="#">XP_532125.2</a>
<b>rat</b> (Rattus norvegicus)	Cdkn1a <sup>1</sup>	--	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A	76.54(n) 76.54(a)	<a href="#">114851</a> <a href="#">NM_080782.3</a> <a href="#">NP_542960.1</a>
<b>mouse</b> (Mus musculus)	<b>Cdkn1a</b> <sup>4</sup> Cdkn1a <sup>1</sup>	<a href="#">17 (15.23 cM)</a> <sup>4</sup>	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21) <sup>1,4</sup>	76.52(n) <sup>1</sup> 79.25(a) <sup>1</sup>	<a href="#">12575</a> <sup>1</sup> <a href="#">NM_007669.2</a> <sup>1</sup> <a href="#">NP_031695.1</a> <a href="#">AB017817</a> <sup>4</sup> <a href="#">AB017818</a> <sup>4</sup> ( <a href="#">see all 19</a> )

[About this table](#)

[Species with no ortholog](#)

### Paralogs

(Paralogs according to <sup>1</sup>[HomoloGene](#) and <sup>2</sup>[Ensembl](#), Pseudogenes according to <sup>3</sup>[pseudogene.org](#))  
[About This Section](#)

--

Jump to Section...

**SNPs/Variants**  
(According to the <sup>1</sup>[NCBI SNP Database](#), <sup>2</sup>[Ensembl](#), <sup>3</sup>[PupaSUITE/ PupaSNP](#), and [UniProt](#), Linkage Disequilibrium by [HapMap](#), [Genotyping Reagents](#) from [Applied Biosystems](#))  
[About This Section](#)



Jump to Section...

10/96 NCBI SNPs are shown (see all 96)

(Click **AB** for *Applied Biosystems TaqMan @ Genotyping Assay*) (see all 70)


AB	Genomic Data				Transcription Data <small>improved</small>				Allele Frequencies				
	SNP ID	Valid	Chr 6 pos	Sequence	Recs	AA Chg	Type	More	Recs	Allele freq	Pop	Total sample	Mor
Sort	-	1st	-	--	--	--	2nd	--	--	-	-	-	--
<b>AB</b>	rs4986866 <sup>1.2</sup>	C,F	36759867(+)	AGAACC/TGGCTG	2	P/L	ns <sup>1</sup>		10		MN CSAM EA EU WA NA	888	
<b>AB</b>	rs1801270 <sup>1.2</sup>	F,A	36759949(+)	CTGAGC/ACGCGA	2	R/S	ns <sup>1</sup>		13		NS EU EA WA MN CSAM NA	1138	
--	rs28365041 <sup>1.2</sup>	F	36759954(+)	CCGCGC/ACTGTG	2	A/D	ns <sup>1</sup> ese <sup>3</sup>		2		--	702	
<b>AB</b>	rs4986867 <sup>1.2</sup>	F	36760045(+)	GACTTC/AGCCTG	2	L/F	ns <sup>1</sup>		9		MN CSAM EA EU WA	826	
--	rs4986868 <sup>1.2</sup>	C,F	36759868(+)	GAACYG/AGCTGG	2	P/P	syn <sup>1</sup>		8		MN CSAM EA NA	550	
--	rs3176334 <sup>1.2</sup>	C,F,A	36756342(+)	CCCAC T/CCC GCG	2	--	utr <sup>1</sup>		1		NS	180	
<b>AB</b>	rs3176345 <sup>1.2</sup>	C,F,A	36758543(+)	TGAAGA/C/GGGGAG	2	--	utr <sup>1</sup> trp <sup>3</sup>		1		NS	178	
<b>AB</b>	rs3176336 <sup>1.2</sup>	C,F,A	36756794(+)	CCAGCT/ACCTTG	2	--	utr <sup>1</sup>		1		NS	178	
<b>AB</b>	rs3176329 <sup>1.2</sup>	C,F,A	36755441(+)	CCTGCG/TCTGGG	2	--	utr <sup>1</sup>		1		NS	180	
--	rs3176337 <sup>1.2</sup>	C,F,A	36756898(+)	TGGCAC/ACCCAA	2	--	utr <sup>1</sup>		1		NS	170	

[About this table](#)All NCBI SNPs in [CDKN1A](#)

<p><b>Disorders &amp; Mutations</b> (in which this Gene is Involved, According to <a href="#">OMIM</a>, <a href="#">UniProt</a>, <a href="#">AKS</a>, <a href="#">PharmGKB</a>, <a href="#">GenAtlas</a>, <a href="#">GeneTests</a>, <a href="#">HGMD</a>, <a href="#">GAD</a>, <a href="#">GDPInfo</a>, <a href="#">BCGD</a>, and/or <a href="#">TGDB</a>.)</p> <p><a href="#">About This Section</a></p>	<p><b>HapMap Linkage Disequilibrium image for <a href="#">CDKN1A</a> (see more populations for <a href="#">CDKN1A</a> at HapMap)</b> </p>																																																					
<p>Jump to Section... <input type="text"/></p>	<p><b>OMIM:</b> <a href="#">116899</a></p> <p><b>10/57  <a href="#">almaKnowledgeServer</a> disease relationships (see all 57)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease</th> <th>Score</th> <th>Articles</th> <th>PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>retinoblastoma</td> <td>49.46</td> <td>91</td> <td><a href="#">11306502</a> (3), <a href="#">15752352</a> (2), <a href="#">9650754</a> (2), <a href="#">10769022</a> (2) (<a href="#">see all 86</a>)</td> </tr> <tr> <td>tumors</td> <td>40.98</td> <td>647</td> <td><a href="#">12792888</a> (6), <a href="#">10931462</a> (6), <a href="#">12872447</a> (6), <a href="#">8394368</a> (6) (<a href="#">see all 99</a>)</td> </tr> <tr> <td>colon carcinoma</td> <td>24.72</td> <td>31</td> <td><a href="#">10782880</a> (3), <a href="#">15601469</a> (2), <a href="#">9343371</a> (2), <a href="#">15165036</a> (2) (<a href="#">see all 25</a>)</td> </tr> <tr> <td>carcinoma squamous cell</td> <td>24.21</td> <td>79</td> <td><a href="#">10445528</a> (6), <a href="#">9440786</a> (3), <a href="#">11277421</a> (2), <a href="#">14719078</a> (2) (<a href="#">see all 58</a>)</td> </tr> <tr> <td>t-cell childhood acute lymphoblastic leukemia</td> <td>23.93</td> <td>2</td> <td><a href="#">10071127</a> (2)</td> </tr> <tr> <td>human papilloma virus infection</td> <td>22.65</td> <td>4</td> <td><a href="#">16703747</a> (1), <a href="#">10975290</a> (1), <a href="#">11595134</a> (1), <a href="#">16026074</a> (1)</td> </tr> <tr> <td>glioblastoma</td> <td>21.48</td> <td>32</td> <td><a href="#">10328545</a> (7), <a href="#">9307270</a> (3), <a href="#">9525749</a> (3), <a href="#">10757313</a> (3) (<a href="#">see all 18</a>)</td> </tr> <tr> <td>bladder cancer</td> <td>21.41</td> <td>46</td> <td><a href="#">10688044</a> (8), <a href="#">12474524</a> (5), <a href="#">14981102</a> (5), <a href="#">12809883</a> (3) (<a href="#">see all 22</a>)</td> </tr> <tr> <td>carcinoma</td> <td>20.43</td> <td>117</td> <td><a href="#">9607584</a> (6), <a href="#">8883416</a> (5), <a href="#">9236898</a> (4), <a href="#">16703747</a> (3) (<a href="#">see all 87</a>)</td> </tr> <tr> <td>gastric carcinoma</td> <td>19.15</td> <td>33</td> <td><a href="#">9179052</a> (4), <a href="#">11295107</a> (4), <a href="#">9184177</a> (3), <a href="#">10682555</a> (3) (<a href="#">see all 19</a>)</td> </tr> </tbody> </table> <p><a href="#">About this table</a></p> <p><b>2 PharmGKB disease relationships</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease</th> <th>PharmGKB Relations</th> <th>PubMed IDs for articles supporting these relationships</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><a href="#">Breast Neoplasms</a></td> <td><b>CO FA</b></td> <td><a href="#">12973835</a> <a href="#">14578462</a></td> </tr> <tr> <td><a href="#">Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1</a></td> <td><b>FA GN</b></td> <td><a href="#">12086872</a></td> </tr> </tbody> </table> <p><a href="#">About this table</a></p> <p><b>Human Gene Mutation Database:</b> <a href="#">CDKN1A</a></p> <p><b>Genetic Association Database:</b> <a href="#">CDKN1A</a></p> <p><b>CDC Genomics and Disease Prevention Information System:</b> <a href="#">CDKN1A</a> (11 documents)</p> <p><b>Tumor Gene Database:</b> <a href="#">CDKN1A</a></p>	Disease	Score	Articles	PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)	retinoblastoma	49.46	91	<a href="#">11306502</a> (3), <a href="#">15752352</a> (2), <a href="#">9650754</a> (2), <a href="#">10769022</a> (2) ( <a href="#">see all 86</a> )	tumors	40.98	647	<a href="#">12792888</a> (6), <a href="#">10931462</a> (6), <a href="#">12872447</a> (6), <a href="#">8394368</a> (6) ( <a href="#">see all 99</a> )	colon carcinoma	24.72	31	<a href="#">10782880</a> (3), <a href="#">15601469</a> (2), <a href="#">9343371</a> (2), <a href="#">15165036</a> (2) ( <a href="#">see all 25</a> )	carcinoma squamous cell	24.21	79	<a href="#">10445528</a> (6), <a href="#">9440786</a> (3), <a href="#">11277421</a> (2), <a href="#">14719078</a> (2) ( <a href="#">see all 58</a> )	t-cell childhood acute lymphoblastic leukemia	23.93	2	<a href="#">10071127</a> (2)	human papilloma virus infection	22.65	4	<a href="#">16703747</a> (1), <a href="#">10975290</a> (1), <a href="#">11595134</a> (1), <a href="#">16026074</a> (1)	glioblastoma	21.48	32	<a href="#">10328545</a> (7), <a href="#">9307270</a> (3), <a href="#">9525749</a> (3), <a href="#">10757313</a> (3) ( <a href="#">see all 18</a> )	bladder cancer	21.41	46	<a href="#">10688044</a> (8), <a href="#">12474524</a> (5), <a href="#">14981102</a> (5), <a href="#">12809883</a> (3) ( <a href="#">see all 22</a> )	carcinoma	20.43	117	<a href="#">9607584</a> (6), <a href="#">8883416</a> (5), <a href="#">9236898</a> (4), <a href="#">16703747</a> (3) ( <a href="#">see all 87</a> )	gastric carcinoma	19.15	33	<a href="#">9179052</a> (4), <a href="#">11295107</a> (4), <a href="#">9184177</a> (3), <a href="#">10682555</a> (3) ( <a href="#">see all 19</a> )	Disease	PharmGKB Relations	PubMed IDs for articles supporting these relationships	<a href="#">Breast Neoplasms</a>	<b>CO FA</b>	<a href="#">12973835</a> <a href="#">14578462</a>	<a href="#">Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1</a>	<b>FA GN</b>	<a href="#">12086872</a>
Disease	Score	Articles	PubMed IDs for Articles with Shared Sentences (# sentences)																																																			
retinoblastoma	49.46	91	<a href="#">11306502</a> (3), <a href="#">15752352</a> (2), <a href="#">9650754</a> (2), <a href="#">10769022</a> (2) ( <a href="#">see all 86</a> )																																																			
tumors	40.98	647	<a href="#">12792888</a> (6), <a href="#">10931462</a> (6), <a href="#">12872447</a> (6), <a href="#">8394368</a> (6) ( <a href="#">see all 99</a> )																																																			
colon carcinoma	24.72	31	<a href="#">10782880</a> (3), <a href="#">15601469</a> (2), <a href="#">9343371</a> (2), <a href="#">15165036</a> (2) ( <a href="#">see all 25</a> )																																																			
carcinoma squamous cell	24.21	79	<a href="#">10445528</a> (6), <a href="#">9440786</a> (3), <a href="#">11277421</a> (2), <a href="#">14719078</a> (2) ( <a href="#">see all 58</a> )																																																			
t-cell childhood acute lymphoblastic leukemia	23.93	2	<a href="#">10071127</a> (2)																																																			
human papilloma virus infection	22.65	4	<a href="#">16703747</a> (1), <a href="#">10975290</a> (1), <a href="#">11595134</a> (1), <a href="#">16026074</a> (1)																																																			
glioblastoma	21.48	32	<a href="#">10328545</a> (7), <a href="#">9307270</a> (3), <a href="#">9525749</a> (3), <a href="#">10757313</a> (3) ( <a href="#">see all 18</a> )																																																			
bladder cancer	21.41	46	<a href="#">10688044</a> (8), <a href="#">12474524</a> (5), <a href="#">14981102</a> (5), <a href="#">12809883</a> (3) ( <a href="#">see all 22</a> )																																																			
carcinoma	20.43	117	<a href="#">9607584</a> (6), <a href="#">8883416</a> (5), <a href="#">9236898</a> (4), <a href="#">16703747</a> (3) ( <a href="#">see all 87</a> )																																																			
gastric carcinoma	19.15	33	<a href="#">9179052</a> (4), <a href="#">11295107</a> (4), <a href="#">9184177</a> (3), <a href="#">10682555</a> (3) ( <a href="#">see all 19</a> )																																																			
Disease	PharmGKB Relations	PubMed IDs for articles supporting these relationships																																																				
<a href="#">Breast Neoplasms</a>	<b>CO FA</b>	<a href="#">12973835</a> <a href="#">14578462</a>																																																				
<a href="#">Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1</a>	<b>FA GN</b>	<a href="#">12086872</a>																																																				
<p><b>Medical News</b> (Possibly Related Articles in <a href="#">Doctor's Guide</a>)</p> <p><a href="#">About This Section</a></p>	<p><a href="#">Molecular Marker May Identify Bladder Cancer Patients Most Likely To Recur</a></p> <p><a href="#">Vitamin E May Enhance Effectiveness Of Colorectal Cancer Drug</a></p> <p><a href="#">Vitamin D May Help Curb Breast Cancer Progression</a></p> <p><a href="#">Biomarkers Used to Predict Recurrent Disease in Hepatitis C Transplant Patients</a></p> <p><a href="#">FASEB MEETING: Cancer Oncogene May Be Related To High Blood Pressure</a></p>																																																					

Jump to Section...	
<p><b>Research Articles</b> (in <a href="#">PubMed</a>. Associations of this gene to articles via <sup>1</sup><a href="#">AKS</a>, <sup>2</sup><a href="#">HGNC</a>, <sup>3</sup><a href="#">Entrez Gene</a>, <sup>4</sup><a href="#">UniProt/Swiss-Prot</a>, <sup>5</sup><a href="#">UniProt/TrEMBL</a>, <sup>6</sup><a href="#">GAD</a>, and/or <sup>7</sup><a href="#">PharmGKB</a>)</p> <p><a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p><b>20/376 PubMed articles</b> (<a href="#">see all 376</a>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences.</a> (PubMed id 12477932)<sup>3, 4</sup> Strausberg R.L.... Marra M.A. (2002)</li> <li>• <a href="#">Structure of the C-terminal region of p21(WAF1/CIP1) complexed with human PCNA.</a> (PubMed id 8861913)<sup>3, 4</sup> Gulbis J.M.... Kuriyar J. (1996)</li> <li>• <a href="#">Two variants of the CIP1/WAF1 gene occur together and are associated with human cancer.</a> (PubMed id 7655464)<sup>3, 4</sup> Mousses S....Andrulis I.L. (1995)</li> <li>• <a href="#">Cloning of senescent cell-derived inhibitors of DNA synthesis using an expression screen.</a> (PubMed id 8125163)<sup>3, 4</sup> Noda A.... Smith J.R. (1994)</li> <li>• <a href="#">p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases.</a> (PubMed id 8259214)<sup>3, 4</sup> Xiong Y.... Beach D. (1993)</li> <li>• <a href="#">WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression.</a> (PubMed id 8242752)<sup>3, 4</sup> El-Deiry W.S.... Vogelstein B. (1993)</li> <li>• <a href="#">The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases.</a> (PubMed id 8242751)<sup>3, 4</sup> Harper J.W.... Elledge S.J. (1993)</li> <li>• <a href="#">Selective inhibition of cell growth by activin in SNU-16 cells.</a> (PubMed id 16718778)<sup>3</sup> Kim Y.I....Lee H.K. (2006)</li> <li>• <a href="#">Evidence that low doses of Taxol enhance the functional transactivatory properties of p53 on p21 waf promoter in MCF-7 breast cancer cells.</a> (PubMed id 16616141)<sup>3</sup> Panno M.L....Ando S. (2006)</li> <li>• <a href="#">The RNA-binding protein Musashi-1 regulates neural development through the translational repression of p21WAF-1.</a> (PubMed id 16214366)<sup>3</sup> Battelli C....Verdi J.M. (2006)</li> <li>• <a href="#">Spatiotemporal dynamics of p21 CDKN1A protein recruitment to DNA-damage sites and interaction with proliferating cell nuclear antigen.</a> (PubMed id 16551699)<sup>3</sup> Perucca P....Prosperi E. (2006)</li> <li>• <a href="#">Mutation analysis of genes that control the G1/S cell cycle in melanoma: TP53, CDKN1A, CDKN2A, and CDKN2B.</a> (PubMed id 15819981)<sup>3</sup> Soto J.L....Lopez-Nevot M.A. (2005)</li> <li>• <a href="#">The fate of p21 CDKN1A in cells surviving UV-irradiation.</a> (PubMed id 16182613)<sup>3</sup> Itoh T. and Linn S. (2005)</li> <li>• <a href="#">Checkpoint effectors CDKN1A and Gadd45 correlate with oxidative DNA damage in human prostate carcinoma.</a> (PubMed id 15736438)<sup>3</sup> Giovannini C....Martorana G. (2004)</li> <li>• <a href="#">Analysis of CDKN1A polymorphisms: markers of cancer susceptibility?</a> (PubMed id 12699883)<sup>3</sup> Rodrigues F.C....Tajara E.H. (2003)</li> <li>• <a href="#">Real-time imaging of transcriptional activation in live cells reveals rapid up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene CDKN1A in replicative cellular senescence.</a> (PubMed id 14677632)<sup>3</sup> Herbig U....Sedivy J.M. (2003)</li> <li>• <a href="#">p21/CDKN1A mediates negative regulation of transcription by p53.</a> (PubMed id 12748190)<sup>3</sup> Lohr K....Dobbelstein M. (2003)</li> <li>• <a href="#">p21 CDKN1A does not interfere with loading of PCNA at DNA replication sites, but inhibits subsequent binding of DNA polymerase delta at the G1/S phase transition.</a> (PubMed id 14504476)<sup>3</sup> Cazzalini O....Prosperi E. (2003)</li> <li>• <a href="#">CDKN1A and CDKN1B polymorphisms and risk of advanced prostate carcinoma.</a> (PubMed id 12727815)<sup>3</sup> Kibel A.S....Goodfellow P.J. (2003)</li> <li>• <a href="#">Early induction of CDKN1A (p21) and GADD45 mRNA by a low dose of ionizing radiation is due to their dose-dependent post-transcriptional regulation.</a> (PubMed id 11893252)<sup>3</sup> Daino K....Nenoi M. (2002)</li> </ul>
<p><b>Search for CDKN1A</b> (in <a href="#">PubMed</a>, <a href="#">OMIM</a>, and</p>	<p>AND OR</p>

<p>NCBI Bookshelf <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p><b>CDKN1A (Gene Symbol)</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Aliases CAP20 CDKN1</p> <p><input type="checkbox"/> Search String CDKN1A</p> <p><input type="checkbox"/> Free Text</p> <hr/> <p>Query String ("CDKN1A")</p> <p><input type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> OMIM <input type="radio"/> NCBI Bookshelf</p> <p><input type="button" value="Search"/></p> <p><input type="button" value="Copy to Clipboard"/> (Note: In FireFox, select the above section and copy using Ctrl-C)</p>				
<p><b>CDKN1A in Other Genome Wide Resources:</b> (According to <a href="#">GDB</a>, <a href="#">Entrez Gene</a>, <a href="#">HGNC</a>, <a href="#">AceView</a>, <a href="#">euGenes</a>, <a href="#">Ensembl</a>, <a href="#">miRBase</a>, <a href="#">ECgene</a>, and/or <a href="#">GeneLynx</a>) <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p><a href="#">GDB: 266550</a>    <a href="#">Entrez Gene: 1026</a>    <a href="#">HGNC: 1784</a>    <a href="#">AceView: CDKN1A</a>    <a href="#">Ensembl:ENSG00000124762</a></p> <p><a href="#">euGenes: HUgn1026</a>    <a href="#">ECgene: CDKN1A</a>    <a href="#">GeneLynx: 3801</a></p>				
<p><b>CDKN1A in General Databases, Limited Scope</b> (According to <a href="#">HUGE</a>) <a href="#">About This Section</a></p> <p>Jump to Section...</p>	<p>--</p>				
<p><b>CDKN1A in Specialized Databases</b> (According to <a href="#">ATLAS</a>, <a href="#">HORDE</a>, <a href="#">IMGT</a>, <a href="#">MTDB</a>, <a href="#">LEIDEN</a>, <a href="#">UniProt/Swiss-Prot</a>, and/or <a href="#">UniProt/TrEMBL</a>) <a href="#">About This Section</a></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 1326 1187 1358"><i>Name</i></th> <th data-bbox="1193 1326 2092 1358"><i>Description</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 1362 1187 1394"><a href="#">ATLAS Chromosomes in Cancer entry for CDKN1A</a></td> <td data-bbox="1193 1362 2092 1426">Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology</td> </tr> </tbody> </table>	<i>Name</i>	<i>Description</i>	<a href="#">ATLAS Chromosomes in Cancer entry for CDKN1A</a>	Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology
<i>Name</i>	<i>Description</i>				
<a href="#">ATLAS Chromosomes in Cancer entry for CDKN1A</a>	Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology				

Jump to Section... **Services**

(Reagents available from [Applied Biosystems](#), Antibodies and assays by [Cell Signaling Technology](#), [Abcam](#), and/or [Invitrogen](#), Clones available from [OriGene](#) and/or [RZPD](#))

[About This Section](#)Jump to Section... **Products for CDKN1A:**

- > [TaqMan @ Gene Expression Assays](#)
- > [TaqMan @ Genotyping Assays](#)
- > [Free SNP selection tool](#)



- > [Invitrogen iPath Pathways](#)
- > [Invitrogen Antibodies](#)
- > [Invitrogen Clones](#)
- > [Invitrogen Human Recombinant Kinases](#)
- > [Invitrogen Proteins / Assays / Screening Services](#)
- > [Invitrogen BLOCK-iT™ RNAi](#)
- > [Invitrogen Assays](#)
- > [Invitrogen Q-PCR Products](#)
- > [Invitrogen Custom Antibody and Peptide Service](#)
- > [Search Invitrogen catalog for CDKN1A-related products](#)



- > [Antibodies and Assays \(p21Cip1\)](#)




- > [Antibodies from Abcam \(p21\)](#)



- > [Full-length cDNA clones and shRNA constructs in expression vectors](#)



- > [Full ORF expression clones, RNAi and services for Hs.370771](#)

Jump to Section... 

[GeneCards Homepage](#) - **Last full update:** 29 Oct 2006 **Incremental update:** 29 Oct 2006

[Display the GeneCard of a random gene](#)[Display the GeneCard of a random annotated gene](#)Developed at the [Crown Human Genome Center](#) & [Weizmann Institute of Science](#)



Copyright © 1996-2006, Weizmann Institute of Science. All Rights Reserved.  
server1.xennexinc.com

## ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı :Günkut AKAR

Doğum Yeri :Ankara

Doğum Tarihi :22/08/1980

Medeni Hali :Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu:

İlk Öğretim 1987-1994;Ankara Atıf Benderlioğlu İlköğretim Okulu.

Lise 1994 -1998; Ankara Kurtuluş Lisesi.

Lisans 1999 -2004; Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü.

Yüksek Lisans 2004 - ;Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji A.B.D.