**PROJET ÉTUDE BIO-INFORMATIQUE DU GENE P53**

Découvert en 1979 par Lane et Crawford, ce gène est le gardien du génome. Le gène p53 est localisé sur le bras court (p) du chromosome 17, au locus 17p13.1, une région sujette à des pertes alléliques et code pour la protéine p53 ou TP53 (Tumour Protein of 53 kilodaltons), une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés, qui est un facteur de transcription aux propriétés anti-oncogènes [TEXF-PU-2005-00151338-6-1].

La protéine p53 issue du gène sauvage est le pivot régulateur central du cycle cellulaire. Lorsque des mutations de l’ADN (acide désoxyri- bonucléique) sont présentes en grand nombre dans une cellule, le type sauvage de p53 arrête momentanément le cycle cellulaire, en empêchant le franchissement du point de restriction R (pas- sage de G1 à S), afin de permettre à la cellule de réparer les erreurs. Lorsque les mutations sont trop nombreuses pour être réparées, p53 oriente la cellule vers l’apoptose, par l’intermédiaire du gène Bax: Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeurs [TEXF-PU-2005-00151338-6-1].

Après exposition des cellules à des agents génotoxiques tels que les radiations ionisantes, il se produit une augmentation transitoire du taux de p53 par la voie de l’oncoprotéine mdm-2 (murine double minute-2), régulateur négatif de p53. Cette surexpression de p53 peut avoir deux conséquences : l’arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou l’apoptose. Dans le premier cas, les cellules rentrent dans le cycle cellulaire après réparation de leur ADN endommagé ; dans le second, les cellules contenant des altérations sont éliminées [TEXF-PU-2005-00151338-6-1].

La protéine p53 issue du gène muté ou inactif (suite à une délétion des gènes de régulation) n’a pas de propriétés anti-oncogènes suite à une altération du site de liaison de l’ADN, la cellule continue à se diviser en accumulant des mutations. Cette instabilité génomique est à l’origine de l’augmentation de l’agressivité tumorale. Le gène p53 est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains [TEXF-PU-2005-00151338-6-1].

Paradoxalement, dans les cellules tumorales, il existe souvent une surexpression du gène p53, avec, dans de nombreux cas une accumulation de la protéine p53 anormale qui forme des complexes inactifs avec la protéine p53 normale [TEXF-PU-2005-00151338-6-1].

A chacune des divisions cellulaires, la longueur génomique diminue de 50 à 60 nucléotides environ. Les cellules ayant perdu le contrôle de p53 ont une activité réplicative intense mais ne sont pas immortelles [TEXF-PU-2005-00151338-6-1].

Le gène p53 comporte 20303 paires de bases

réparties en 11 exons. La protéine p53 est codée

par les exons 2 à 11 du gène p53. La majeure par-

tie codante du gène est concentrée au sein d’une

zone de 3066 paires de bases (Figure 5 et

Tableau 3).

La protéine p53 comporte plusieurs domaines

ayant chacun un rôle différent (Figure 5). La

région N-terminale (codons 1 à 42) confère à p53

l’activité de facteur de transcription (I : domaine de

transactivation). Le domaine central (codons 120

à 290) reconnaît et lie des séquences cibles spé-

cifiques d’ADN grâce à une séquence palindro-

mique de 10 paires de bases. L’extrémité C-termi-

nale (codons 310 à 390) reconnaît des séquences

monocaténaires d’ADN endommagé, avec les-

quelles elle forme des complexes stables. L’oligo-

mérisation de p53 (p53 est un tétramère) est éga-

lement régulée par ce même domaine (codons

310 à 350)

Le gène p53 est un bon outil d’étude pour plu-

sieurs raisons :

- les mutations de p53 dans les tumeurs de la

vessie sont un événement fréquent (40% à

61%, selon les auteurs :(1);

- l’analyse des bases de données : IARC (Inter-

national Agency for Research on Cancer) (Fig-

ure 6), UMD Necker (Figure 7), indique qu’un

nombre important de codons est la cible de

mutations inactivant la fonction de la protéine ;

il ne s’agit donc pas de polymorphismes géné-

tiques.

- cette distribution reconnaît des cibles préféren-

tielles, localisées à la partie centrale de la pro-

téine (domaine de fixation à l’ADN), les codons

175, 248 et 273. De plus, ces codons peuvent

faire l’objet d’événements mutationnels diffé-

rents, ce qui est d’un grand intérêt épidémiolo-

gique.

- étant donné que 90% des altérations sont des

mutations ponctuelles, qui, pour des raisons

encore peu claires, permettent le maintien

d’une protéine p53 entière mais inactive, cette

fréquence accrue nous permet de mieux éva-

luer le résultat produit par des adduits (radicaux

greffés sur la molécule d’ADN) générés par une

exposition à des agents cancérogènes.

- enfin, 90% des mutations identifiées sont

regroupées dans 5 exons, à une petite partie de

la molécule.

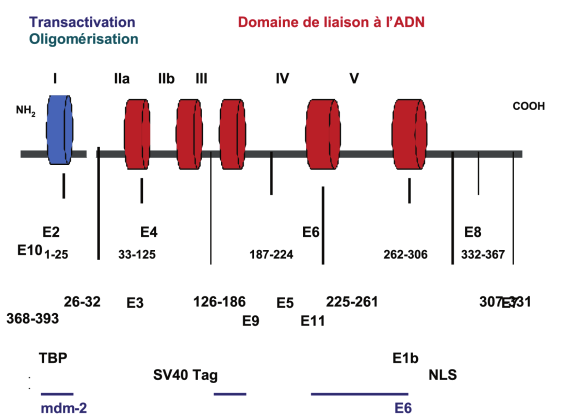
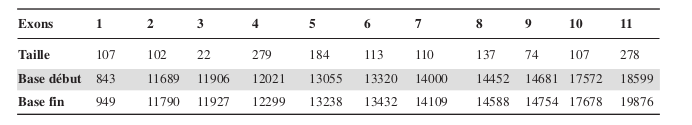


Figure 5 : Représentation schématique de l’organisation fonctionnelle de la protéine p53. Abréviations : E : Exon ; en chiffres romains, les différents domaines de la protéine p53 ; les chiffres arabes correspondent aux numéros des codons. L’exon 1 et la partie initiale du codon 2 ne sont pas codants. Sous la protéine, sont représentés les sites de reconnaissance et d’interaction ( ) ainsi, TBP : TATA bin- ding protein ; mdm-2 : murine double minute-2 ; E1b : protéine E1b de l’adénovirus 5 ; E6 : protéine E6 du Papillomavirus ; SV40 Tag : antigène T du virus SV40 ; NLS : Signal de localisation nucléaire.

Tableau 3 : Structure du gène p53 (les positions des bases font référence au séquençage complet de PM. Chumakov (GenBank accession n° X54156, [42]).



En effet, la protéine p53 issue du gène

muté adopte une conformation qui lui confère une

demi-vie beaucoup plus longue que la protéine

issue du type sauvage de p53 (3 à 6 heures ver-

sus 20 mn pour la protéine normale). On peut tou-

tefois observer une surexpression sans mutation

(par exemple, par la surexpression de la protéine

de liaison mdm-2) ou, à l’inverse, l’absence de

surexpression en cas de mutation (par exemple, sielle-ci intéresse le domaine de liaison à l’ADN (2,

3). Toutefois, on peut estimer que dans plus d’un

cas sur deux (70%) une surexpression de p53 est

associée à une mutation du gène p53.

Dans le cas de mutation de p53, il est également

possible de mettre en évidence dans le sérum des

auto-anticorps anti-p53 en utilisant un test immu-

no-enzymatique (ELISA, pour Enzyme-Linked

Immunosorbent Assay). Par ailleurs, le test fonctionnel à la levure réalise

une approche indirecte tout à fait intéressante : ce

test utilise une levure (Saccharomyces Cerevi-

siae) mutante car déficiente pour le métabolisme

de l’adénine (ade-), ce qui lui confère une colora-

tion rouge par accumulation d’un métabolite. L’in-

troduction de la protéine p53 native restaure le

phénotype ade+ et conduit à la coloration blan-

che, indiquant ainsi que la p53 introduite est fonc-

tionnelle. L’introduction d’une p53 issue du gène

p53 muté ne permettant pas l’activation du gène

ade, la levure restera rouge.

Anomalies de p53 et cancer de la vessie

Les premières études concernant p53 ont montré

la fréquence des anomalies de ce gène dans le

cadre du cancer vésical.

Les anomalies du gène p53 ont été abordées par

des techniques de biologie moléculaire, d’immu-

nohistochimie et de sérologie. Ces anomalies

génétiques ont été étudiées principalement par

SSCP et analyse de séquence. Dans le cas du

cancer de la vessie comme dans d’autres

tumeurs solides, les mutations sont surtout obser-

vées dans les exons 5 à 8. Schématiquement, il

existe deux grands types de tumeurs vésicales

quant à leur contexte étiologique : les tumeurs

urothéliales ou carcinomes à cellules transition-

nelles qui peuvent être induites par le tabac et les

carcinogènes, de l’environnement d’une part, et

les tumeurs épidermoïdes liées à l’infection de laes tumeurs épidermoïdes liées à l’infection de la

paroi vésicale par le schistosome En ce qui concerne les tumeurs urothéliales où

l’agression du matériel génétique est exogène, la

prévalence des mutations est de 34%.

Importance biologique : Le gène p53 est souvent appelé le "gardien du génome" en raison de son rôle crucial dans la suppression des cellules cancéreuses. Il est fréquemment muté dans de nombreux types de cancer, ce qui en fait une cible d'intérêt majeure pour la recherche biomédicale.

2. Disponibilité des données : Étant l'un des gènes les plus étudiés, de nombreuses bases de données publiques, telles que GenBank, le NCBI et l'Ensembl, fournissent un accès facile aux séquences et aux annotations du gène p53. Cela vous permettra d'accéder à une abondance de données pour votre analyse bio-informatique.

3. Diversité des analyses possibles : Vous pouvez effectuer plusieurs types d'analyses bio-informatiques sur le gène p53, en fonction de vos intérêts et de vos compétences. Par exemple, vous pouvez réaliser une analyse de séquence pour identifier les régions conservées ou mutées, une analyse de structure pour prédire la structure tridimensionnelle de la protéine p53, ou une analyse de réseaux pour étudier les interactions protéine-protéine impliquant p53.

4. Pertinence scientifique : En travaillant sur le gène p53, vous serez en mesure de contribuer à un domaine de recherche actif et d'intérêt pour de nombreux scientifiques et bio-informaticiens. Votre travail pourrait potentiellement apporter de nouvelles informations sur la fonction et la régulation de p53, ainsi que sur son implication dans le cancer.

En résumé, en choisissant le gène p53 pour votre projet d'analyse bio-informatique, vous aurez la possibilité d'étudier un gène d'une grande importance biologique, avec un accès facile aux données et une diversité d'analyses possibles. Votre travail sur ce gène aura une pertinence scientifique et pourrait attirer l'attention des bio-informaticiens et des recruteurs.

Voici quelques exemples de ligands pertinents associés à la protéine p53 que vous pouvez trouver sur PubChem :

1. Nutlin-3 : Identifiant PubChem CID 10474125

2. PRIMA-1 : Identifiant PubChem CID 16157054

3. RITA (Reactivating p53 and Inducing Tumor Apoptosis) : Identifiant PubChem CID 10205287

4. Pifithrin-alpha : Identifiant PubChem CID 1549203

5. CP-31398 : Identifiant PubChem CID 9871076

Ces ligands sont connus pour leur interaction avec la protéine p53 et ont été étudiés dans le contexte de la régulation de la fonction de p53 ou du développement de nouvelles thérapies ciblant p53. Vous pouvez consulter les pages individuelles de ces ligands sur PubChem pour obtenir plus d'informations sur leurs propriétés chimiques, leurs activités biologiques et leurs études associées.