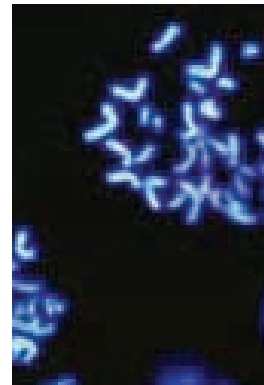


> Le gène suppresseur de tumeurs *p53* contrôle l'expression d'une collection de gènes réglant le cycle cellulaire et l'apoptose, empêchant ainsi la prolifération de cellules porteuses de dommages et de remaniements génétiques. Cependant, une série de travaux a mis en évidence un nouveau mécanisme, indépendant de l'activité de trans-activateur de transcription, par lequel *p53* participe au maintien de la stabilité du génome: la répression de la recombinaison homologue. Ce rôle nouvellement décrit prévient l'instabilité génétique due à un excès de recombinaison homologue associé aux stress génotoxiques. Il s'exerce directement par l'interaction de la protéine *p53* avec les protéines de recombinaison homologue et avec les structures d'ADN intermédiaires. Le domaine central de *p53* est impliqué dans l'interaction avec Rad51, à une étape précoce de la recombinaison homologue, et le domaine carboxyterminal de *p53* est nécessaire à son interaction avec Rad54 et avec les intermédiaires de recombinaison homologue, à une étape tardive de la recombinaison homologue. L'implication potentielle de ce mécanisme parallèle de *p53* pour la stabilité du génome, la spéciation et la protection tumorale sera discutée. <

Rôle direct de *p53* dans la recombinaison homologue

Yannick Saintigny, Pascale Bertrand,
Bernard S. Lopez



UMR CEA/CNRS 217, CEA,
Direction des sciences du vivant,
Département de radiobiologie et
radiopathologie, 18, route du
panorama, 92265 Fontenay-aux-
Roses Cedex, France.
blopez@cea.fr

quelques années, différents laboratoires ont mis en évidence un rôle additionnel de *p53* dans le contrôle de la plasticité du génome, la régulation de la recombinaison homologue, indépendante de son activité de transactivation. La protéine *p53* agit directement sur la recombinaison homologue grâce à des interactions physiques avec les protéines et les structures d'ADN intermédiaires de recombinaison homologue.

La recombinaison homologue, facteur de stabilité, de variabilité ou d'instabilité génétique

La transmission fidèle du patrimoine génétique exige la coordination d'un réseau de voies métaboliques comprenant le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. Cet équilibre permet d'éviter la prolifération de cellules dont l'ADN est endommagé, qui pourrait conduire à des transformations malignes. Le gène suppresseur de tumeurs *p53* est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers. En réponse à un stress génotoxique, la protéine *p53* active l'expression d'une série de gènes de contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose [1]. Cette activité de transactivateur transcriptionnel est généralement considérée comme l'activité canonique onco-suppressive de *p53*. Cependant, depuis

La recombinaison homologue est un processus fondamental conservé dans tous les organismes et impliqué dans le contrôle de la plasticité du génome (→). Le modèle le plus étayé est celui de la réparation d'une cassure double brin (CDB) (Figure 1).

La recombinaison homologue est considérée comme un système de réparation fidèle, car elle copie une séquence homologue intacte, ce qui lui permet d'assurer la stabilité du génome (réparation de l'ADN, redémarrage des fourches de réplication bloquées, ségrégation des chromosomes). Toutefois, l'échange entre séquences d'ADN homologues, mais non identiques, permet aussi à la recombinaison homologue

(→) m/s
1990, n° 1,
p. 18

de produire de la variabilité génétique (évolution moléculaire, diversification d'antigènes membranaires, genèse du répertoire immunitaire chez le poulet ou le lapin, brassage des allèles en méiose). Un excès de recombinaison homologue peut cependant devenir délétère et

conduire à des réarrangements chromosomiques, à des pertes d'hétérozygotie ou à des inactivations de gènes (Figure 2), toutes situations observées dans différentes maladies [2, 3]. Un contrôle précis de la recombinaison homologue est donc indispensable afin d'éviter une trop grande instabilité génétique. La protéine p53 participe directement à ce contrôle grâce à des interactions directes avec les protéines de recombinaison homologue (Rad51 et Rad54), ainsi qu'avec ses intermédiaires (hétéroduplexes et jonctions de Holliday).

La protéine p53 inhibe la voie Rad51, indépendamment de son activité de transactivation

L'impact de p53 sur la recombinaison homologue a été étudié dans diverses lignées cellulaires. L'inactivation de p53 a été réalisée par des stratégies distinctes comprenant la délétion du gène *p53*, l'inactivation de la protéine p53 (mutation thermosensible, protéine antagoniste) ou l'expression d'un mutant dominant négatif. La recombinaison homologue a été mesurée dans ces modèles par l'analyse de la recombinaison homologue intermoléculaire entre deux génomes de virus SV40 défectueux [4], ou par l'étude de la recombinaison homologue intramoléculaire entre deux séquences répétées en tandem, intégrées dans le génome cellulaire [5-11]. Ces conclusions ont été récemment confirmées *in vivo* dans un modèle murin transgénique [4].

La protéine p53 affecte la voie de recombinaison homologue dépendante de Rad51

La recombinaison entre séquences en répétition directe peut se produire par plusieurs mécanismes, dont la conversion génique. En revanche, la recombinaison homologue entre séquences en répétition inverse ne se produit que par conversion génique. Or, l'inactivation de p53 stimule aussi bien la recombinaison homologue entre répétition directe qu'entre répétition inverse [11], ce qui montre que p53 affecte spécifiquement la conversion génique, un processus dépendant de Rad51 chez les mammifères [12]. Ces résultats identifient donc la voie Rad51 comme cible d'action de p53.

Les CDB de l'ADN stimulent fortement la recombinaison homologue chez les mammifères. Cependant, bien que

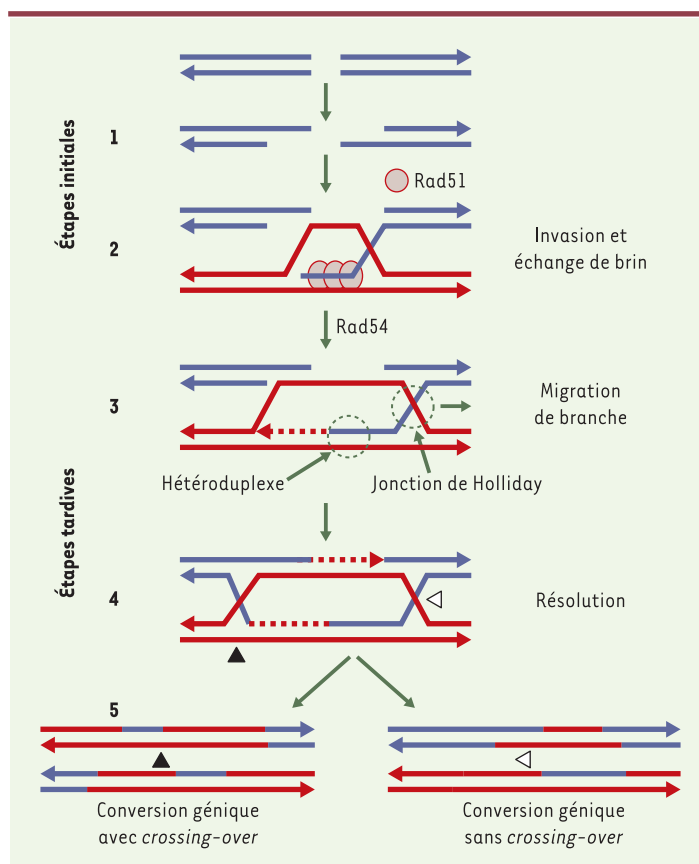


Figure 1. Modèle de réparation des cassures double brin (CDB) par recombinaison homologue. 1. La CDB est métabolisée par une exonucléase qui produit des queues simple brin. 2. L'ADN simple brin envahit un ADN duplexe homologue intact. Cette étape requiert des séquences homologues, mais un polymorphisme limité est toléré par le processus: un échange de brins entre deux séquences non parfaitement homologues crée une molécule hybride porteuse de mésappariements de base, appelée hétéroduplexe, qui peut être prise en charge par le système de réparation des mésappariements de bases. Cette étape produit également des jonctions cruciformes (jonctions de Holliday) qui peuvent migrer (migration de branche), permettant ainsi l'élongation de la molécule hétéroduplexe. Cette étape initiale d'appariement, puis d'échange de brins, est catalysée par les protéines RecA chez la bactérie et Rad51 chez les eucaryotes. 3. Une polymérisation est déclenchée en utilisant l'extrémité 3' du brin envahisseur comme amorce. Le brin d'ADN intact déplacé par la synthèse s'hybride alors avec la queue simple brin complémentaire, l'étape étant réalisée grâce à la protéine Rad54. Les cercles en pointillés indiquent les zones où la protéine p53 peut interagir directement avec l'intermédiaire de recombinaison homologue. 4. Les brèches simple brin sont comblées par la polymérisation. 5. La conversion génique (transfert non réciproque d'information génétique ne modifiant pas la structure générale du chromosome) dépend de l'orientation de la réparation des mésappariements et de la séquence copiée dans la région de la CDB. Les jonctions de Holliday peuvent être résolues selon deux orientations alternatives (triangles noir ou blanc): suivant l'orientation de résolution, les produits (conversion génique) seront associés ou non à un *crossing-over* (échange réciproque d'information génétique) (d'après [38]).

les radiations ionisantes induisent des CDB, elles ne stimulent pas significativement la recombinaison homologue dans des cellules exprimant une p53 sauvage [11, 13]. En revanche, dans les cellules mutantes pour p53, la recombinaison homologue peut être fortement stimulée par les radiations ionisantes ou par une coupure enzymatique ciblée dans le substrat de recombinaison homologue [11, 14]. Comme la recombinaison homologue induite par les radiations ionisantes est dépendante de Rad51 [12], ces résultats désignent également la voie Rad51 comme cible de p53.

La recombinaison homologue permet de réactiver efficacement des fourches de réplication bloquées [15]. Des inhibiteurs de réplication comme l'hydroxyurée stimulent la recombinaison homologue dépendante de Rad51 [16], qui peut être réprimée par la protéine p53

sauvage [17, 18]. Récemment, il a été montré que la protéine BLM, inactivée dans le syndrome de Bloom, facilite le transport de la protéine p53 sur les fourches de réplication bloquées et son interaction avec la protéine Rad51 [19]. Un modèle a alors été suggéré, dans lequel la protéine p53 contrôle les processus alternatifs de maturation des fourches de réplication bloquées, favorisant les processus maintenant la stabilité du génome.

L'action de p53 sur la recombinaison homologue est indépendante de son activité de transactivation

L'étude de différentes formes de p53 (mutants ou variants d'épissage alternatif) ou de HDM2 (un inhibiteur de l'activité de transactivation de p53) montre que la répression de la recombinaison homologue par p53 est séparable de son rôle dans le contrôle du cycle cellulaire en

G1, et plus généralement de son activité de transactivation [11, 20, 21]. Par ailleurs, la stimulation de la recombinaison homologue liée à une surexpression de Rad51 peut être annulée par la co-expression d'une p53 mutante, défectueuse pour la transactivation [22].

Cette fonction de p53 dans la répression de la recombinaison homologue dépendante de Rad51, et indépendante de son activité de transcription, est directe: *in vitro*, la protéine p53 inhibe la réaction d'échange de brin entre une molécule d'ADN simple brin et une molécule homologue double brin, catalysée par la protéine Rad51. De plus, une protéine p53 mutante qui n'inhibe pas la recombinaison homologue *in vivo* n'a pas d'effet sur les réactions étudiées *in vitro* [23].

Fondements moléculaires de la répression de la recombinaison homologue par p53

Le niveau d'expression de p53 est important pour la répression de la recombinaison homologue. Des cellules homozygotes ou hétérozygotes pour l'inactivation de p53 ont une haplo-insuffisance pour l'inhibition de la recombinaison homologue [10]. De plus, si une faible expression de p53 normale peut inhiber la recombinaison homologue [14], inversement, de faibles niveaux d'expression de p53 mutante à effet dominant négatif sont capables de stimuler la recombinaison homologue [11]. La protéine p53 possède un domaine central ainsi qu'un domaine d'oligomérisation, tous deux nécessaires à la répression de la recombinaison homologue [11, 20] (Figure 3A). En revanche, le domaine carboxyterminal n'est pas essentiel [20, 21], même s'il est impliqué dans la localisation de la protéine p53 sur les fourches de réplication bloquées [19], dans l'interaction avec la protéine de recombinaison Rad54 [22] et dans le métabolisme des intermédiaires de recombinaison [24, 25].

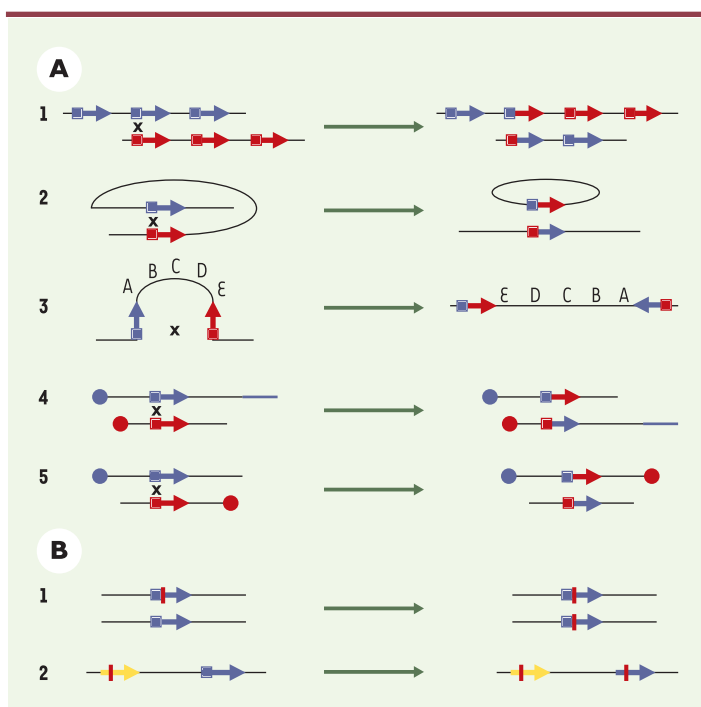


Figure 2. Instabilité génétique associée à un excès de recombinaison homologue. A. Réarrangements chromosomiques résultant de *crossing-over* [39].

1. *Crossing-over* inter-chromosomique ou entre chromatides sœurs décalées aboutissant à une amplification et à une délétion génique. 2. *Crossing-over* intrachromatidien entre séquence en répétition directe aboutissant à l'excision du fragment interne. 3. *Crossing-over* entre répétition en orientation inverse aboutissant à l'inversion du fragment interne. 4-5. *Crossing-over* interchromosomiques: selon l'orientation par rapport au centromère, les produits seront une translocation (4) ou un chromosome dicentrique et un chromosome acentrique (5). B. Conversion génique entre (1) deux hétéro-allèles aboutissant à une perte d'hétérozygotie ou entre (2) un pseudogène (flèche jaune) et un gène (flèche bleue), aboutissant à l'inactivation du gène. Les mutations transférées sont représentées par le trait rouge.

Le domaine central et le domaine carboxyterminal de p53 pourraient donc participer à la régulation de la recombinaison homologue par des voies métaboliques parallèles.

Interactions de p53 avec les protéines de recombinaison homologue Rad51 et Rad54

Les régions de p53 qui interagissent avec Rad51 sont localisées aux extrémités du domaine central [26] (Figure 3A). C'est aussi dans ce domaine que sont localisés les points chauds de mutation associés aux cancers. Le domaine d'interaction de p53 avec la protéine Rad54 est quant à lui localisé en son extrémité carboxyterminale [22].

Le domaine central de la protéine Rad51 (Figure 3B), qui contient des résidus fixant et hydrolysant l'ATP, est également impliqué dans l'homo-oligomérisation de la protéine, deux activités essentielles pour la recombinaison homologue. L'interaction de Rad51 avec la protéine p53 s'effectue par le biais d'une région comprise entre les deux « boîtes ATP » [26]. Il semble que l'interaction de p53 avec cette région affecte l'activité de Rad51: ainsi, la répression de la recombinaison homologue par p53 n'est plus observée quand la protéine Rad51 utilisée est le mutant ^{L186P}Rad51, incapable d'interagir avec p53 [22]. La protéine Rad51 contrôle le processus de recombinaison homologue en formant des complexes avec de nombreux partenaires, dont les rôles exacts restent à définir. En plus de ses cinq paralogues (Figure 4A), la protéine Rad51 interagit avec de nombreuses autres protéines également impliquées dans le contrôle de la recombinaison homologue, pour lesquelles des interactions physiques avec la protéine p53 ont été décrites (Figure 4B), ce qui suggère que la protéine p53 agit sur le processus de recombinaison homologue par l'intermédiaire d'un ou plusieurs partenaires de Rad51 [27].

pariements (MMR). En corrigeant les mésappariements présents dans les hétéroduplexes formés par l'échange de brins lors de la recombinaison homologue, le MMR inhibe la conversion génique.

Des expériences de recombinaison homologue *in vivo* menées sur différents types d'hétéroduplexes ont montré une inhibition de la recombinaison homologue par la protéine p53, d'une façon dépendante du type de mésappariement; cette inhibition est associée à l'affinité de la protéine p53 *in vitro* pour ces différents intermédiaires artificiels [28]. L'étape d'invasion de brin crée un intermédiaire à trois brins d'ADN (voir Figure 1); *in vitro*, p53 possède une bonne affinité pour ce type de structure, particulièrement s'il contient des mésappariements [28], et cet intermédiaire à trois brins serait un substrat privilégié de l'activité (controversée) exonucléase 3'→5' de p53, peut-être stimulée par Rad51. Les hétéroduplexes seraient alors dégradés par p53 au cours de l'étape d'échange de brins catalysée par Rad51, aboutissant à une inhibition de la recombinaison homologue [29].

Si Msh2 (la protéine pivot du MMR) et p53 s'associent à l'ADN de manière stable dès lors qu'ils rencontrent un mésappariement [25], leurs affinités respectives pour les différents types de mésappariements sont opposées. En effet, les mésappariements les mieux reconnus par la protéine p53 sont les moins bien reconnus par la protéine Msh2, et inversement [30]. Les deux systèmes pourraient toutefois coopérer, car des interactions phy-

Interactions de p53 avec les intermédiaires de recombinaison homologue - complémentarité avec le système de réparation des mésappariements

Outre ses interactions avec les protéines de recombinaison homologue, p53 peut également fixer les molécules d'ADN intermédiaires de recombinaison homologue, les hétéroduplexes et les jonctions de Holliday. Ces caractéristiques fonctionnelles sont similaires à celles du système de réparation des mésap-

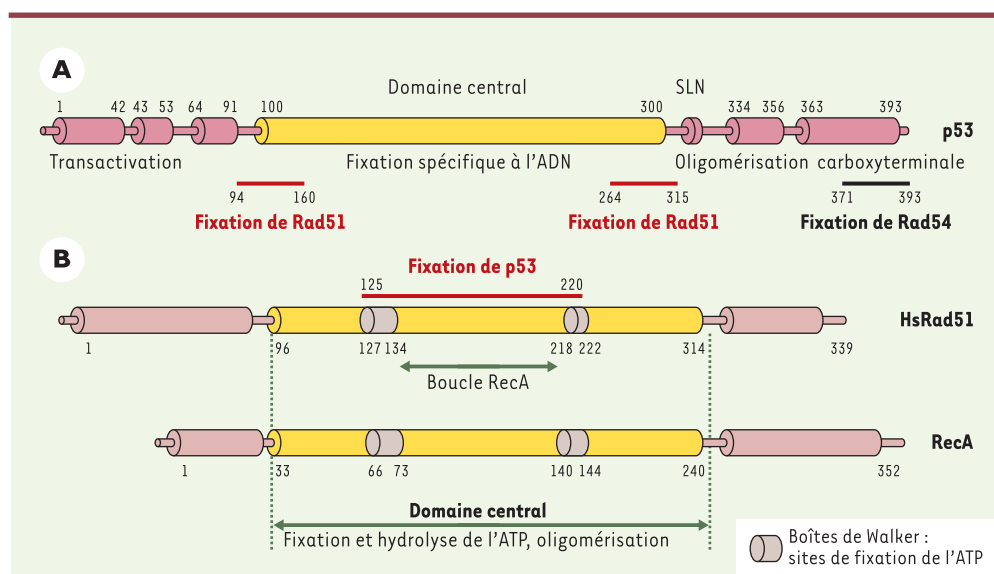


Figure 3. Structure de p53 et des protéines de recombinaison homologue Rad51 (humaine) et RecA (bactérienne). **A.** Domaines fonctionnels de la protéine p53. SLN: signal de localisation nucléaire. **B.** Domaines fonctionnels de Rad51 et de RecA. Le domaine central, conservé au cours de l'évolution, est appelé « boucle RecA ». Les nombres indiquent la position des résidus d'acides aminés.

siques entre p53 et MSH2 ont été observées [31], et Msh2 augmente la fixation de p53 sur l'ADN porteur de mésappariements [32].

À l'instar de Msh2, p53 peut fixer des jonctions de Holliday artificielles *in vitro* (voir Figure 1) [24], cette fixation étant stimulée par l'hétérodimère Msh2-Msh6 [32]. BLM et WRN (dont l'inactivation est responsable du syndrome de Werner) peuvent faire migrer les jonctions de Holliday. p53 interagit par son domaine carboxyterminal avec les hélicases BLM et WRN, responsables d'une migration des jonctions de Holliday; *in vitro*, p53 inhibe l'activité de migration exercée par les hélicases sur une jonction synthétique cruciforme de 50 mers (→).

(→) m/s
2002, n°1,
p. 79

Conclusions et spéculations

En tant que « gardienne du génome », p53 semble particulièrement « prudente », car elle multiplie systématiquement les systèmes de sauvegarde de la stabilité du génome: p53 agit ainsi indirectement, sur le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose *via* son activité de transactivation, mais aussi directement, en réprimant le mécanisme de recombinaison homologue (→). Ces deux rôles poursuivent le même but, la prévention de l'instabilité génétique, et pourraient donc représenter des systèmes de sauvegarde parallèles. Par ailleurs, p53 utilise deux stratégies complémentaires pour contrôler la recombinaison homologue, chacune impliquant un

(→) m/s
2000, n°14,
p. 1387

domaine différent: interaction avec Rad51, à une étape précoce, *via* son domaine central et, à une étape tardive, interaction avec Rad54 et les intermédiaires de recombinaison homologue *via* son domaine carboxyterminal.

Le système MMR et p53 présentent de nombreuses similitudes. Tous deux protègent l'organisme contre le développement de tumeurs et pourraient agir de façon complémentaire et coordonnée pour empêcher une instabilité génétique liée à un excès de recombinaison homologue [27]. Ces caractéristiques autorisent à s'interroger sur l'implication de l'activité anti-recombinaison homologue de p53 dans les différents processus fondamentaux discutés ci-dessous.

Recombinaison entre séquences répétées

La recombinaison entre des séquences répétées représente un danger potentiel pour l'intégrité du génome. Cependant, cette recombinaison est limitée par la divergence de séquence entre ces répétitions. En effet, un événement efficace de recombinaison homologue nécessite un segment minimal d'homologie (MEPS, *minimal efficiency processing segment*) ininterrompue d'une taille comprise entre 200 et 300 paires de base (pb) chez les mammifères [33]. Une étude systématique a montré que p53 crée un seuil de besoins en homologie pour la recombinaison homologue [9], p53 étant même encore plus efficace à réprimer la recombinaison homologue avec des séquences homologues inférieures à 200 pb [14]. D'après ces différents travaux, p53 pourrait participer au maintien de la stabilité du génome en contrôlant le MEPS [27].

Spéciation

La recombinaison entre des génomes de deux espèces différentes est limitée par la divergence des séquences, ce qui participe au maintien de la barrière génétique. Or, cette barrière génétique peut être abolie par l'inactivation du MMR, comme cela a pu être montré avec les bactéries *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*, pourtant séparées de 100 à 150 millions d'années dans l'évolution et présentant 15% à 20% de divergence dans leurs génomes [34]. Si la protéine p53 empêchait la recombinaison homologue entre séquences divergentes, d'une manière complémentaire et parallèle au système MMR, il serait alors possible qu'elle participe aussi à la spéciation chez les organismes supérieurs.

Protection tumorale

L'activité de transactivation de la protéine p53 a un rôle essentiel dans deux processus de prévention tumorale, au moins: le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose. Un modèle transgénique murin défectueux pour l'activité de transactivation de p53 a d'ailleurs montré l'im-

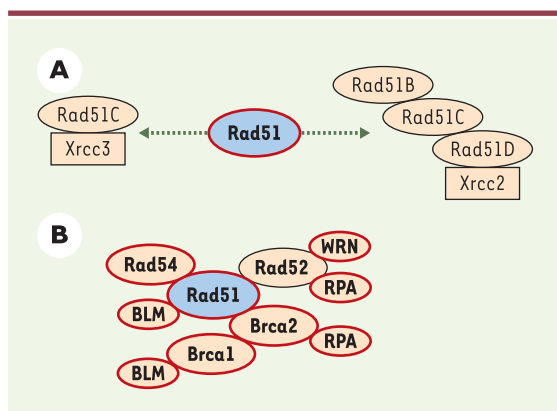


Figure 4. Complexes protéiques de recombinaison homologue chez les mammifères. **A.** Les cinq paralogues (Xrcc2, Xrcc3, Rad51B, Rad51C et Rad51D) de la protéine Rad51 sont impliqués dans deux complexes différents. Aucune interaction physique entre ces paralogues et la protéine p53 n'a clairement été démontrée. **B.** La protéine Rad51 interagit physiquement avec les autres protéines contrôlant la recombinaison homologue. Les protéines du complexe capables d'interagir physiquement avec p53 sont cerclées de rouge.

portance de cette activité pour la protection tumorale [35]; cependant, ces animaux développent moins de tumeurs que des animaux ayant une délétion totale de p53, et présentent un spectre de tumeurs différent. Par ailleurs, l'inhibition chimique de l'activité de transactivation de p53 n'augmente pas la tumorigénèse [36]. Enfin, des souris dont le gène *p21* a été invalidé et défectueuses pour l'arrêt en G1 ne développent pas plus de tumeurs que les souris sauvages [37]. Ces résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme additionnel à la transactivation pour la protection tumorale par p53: le contrôle d'un excès de recombinaison homologue, empêchant une trop grande instabilité génétique, pourrait être un bon candidat pour cette activité, même si la part respective de la transactivation et celle de l'inhibition de la recombinaison homologue sur le processus de protection tumorale doivent être évaluées plus directement. Cependant, la mise en évidence d'un rôle direct de la protéine p53 dans le contrôle de la plasticité du génome éclaire une dimension essentielle des fonctions de la protéine p53 dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN. ♦

SUMMARY

Direct role of p53 on homologous recombination

The tumor suppressor gene p53, which is the most frequently mutated gene in human tumors, controls cell cycle checkpoint and apoptosis via the transactivation of the transcription of a collection of genes. These activities avoid proliferation of cell bearing alteration of genetic material. However, like a two-edged sword, p53 can also directly participate to genome stability maintenance by repressing homologous recombination (HR), independently of the transactivation activity. This parallel activity allows to limit the deleterious consequences on an excess of HR. Beside genetic interactions, p53 protein physically interacts with both HR proteins and HR intermediates (heteroduplex and Holliday junctions). The core domain of p53 is required for interaction with Rad51 at an early step and the carboxy-terminal domain of p53 is involved in the interaction with Rad54 and HR intermediates, at a late step. We discuss here the putative consequences of this parallel activity of p53 on genome stability, speciation and tumor protection. ♦

RÉFÉRENCES

- Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-31.
- Amor M, Parker KL, Globerman H, et al. Mutation in the CYP21B gene (Ile-172-Asn) causes steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1600-4.
- Purandare SM, Patel PI. Recombination hot spots and human disease. *Genome Res* 1997; 7: 773-86.
- Wiesmuller L, Cammenga J, Deppert WW. *In vivo* assay of p53 function in homologous recombination between simian virus 40 chromosomes. *J Virol* 1996; 70: 737-44.
- Bishop AJ, Hollander MC, Kosaras B, et al. Atm-, p53-, and Gadd45a-deficient mice show an increased frequency of homologous recombination at different stages during development. *Cancer Res* 2003; 63: 5335-43.
- Meyn MS, Strasfeld L, Allen C. Testing the role of p53 in the expression of genetic instability and apoptosis in ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: S141-9.

- Bertrand P, Rouillard D, Boulet A, et al. Increase of spontaneous intrachromosomal homologous recombination in mammalian cells expressing a mutant p53 protein. *Oncogene* 1997; 14: 1117-22.
- Mekeel KL, Tang W, Kachnic LA, et al. Inactivation of p53 results in high rates of homologous recombination. *Oncogene* 1997; 14: 1847-57.
- Gebow D, Miselis N, Liber HL. Homologous and nonhomologous recombination resulting in deletion: effects of p53 status, microhomology, and repetitive DNA length and orientation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 4028-35.
- Lu X, Lozano G, Donehower LA. Activities of wildtype and mutant p53 in suppression of homologous recombination as measured by a retroviral vector system. *Mutat Res* 2003; 522: 69-83.
- Saintigny Y, Rouillard D, Chaput B, et al. Mutant p53 proteins stimulate spontaneous and radiation-induced intrachromosomal homologous recombination independently of the alteration of the transactivation activity and of the G1 checkpoint. *Oncogene* 1999; 18: 3553-63.
- Lambert S, Lopez BS. Characterization of mammalian RAD51 double strand break repair using non lethal dominant negative forms. *EMBO J* 2000; 19: 3090-9.
- Wang YY, Maher VM, Liskay RM, McCormick JJ. Carcinogens can induce homologous recombination between duplicated chromosomal sequences in mouse L cells. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 196-202.
- Akyuz N, Boehden GS, Susse S, et al. DNA substrate dependence of p53-mediated regulation of double-strand break repair. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 6306-17.
- Michel B, Flores MJ, Viguera E, et al. Rescue of arrested replication forks by homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8181-8.
- Saintigny Y, Delacote F, Vares G, et al. Characterization of homologous recombination induced by replication inhibition in mammalian cells. *EMBO J* 2001; 20: 3861-70.
- Saintigny Y, Lopez BS. Homologous recombination induced by replication inhibition is stimulated by expression of mutant p53. *Oncogene* 2002; 21: 488-92.
- Janz C, Wiesmuller L. Wild-type p53 inhibits replication-associated homologous recombination. *Oncogene* 2002; 21: 5929-33.
- Sengupta S, Linke SP, Pedoux R, et al. BLM helicase-dependent transport of p53 to sites of stalled DNA replication forks modulates homologous recombination. *EMBO J* 2003; 22: 1210-22.
- Dudenhoffer C, Kurth M, Janus F, et al. Dissociation of the recombination control and the sequence-specific transactivation function of p53. *Oncogene* 1999; 18: 5773-84.
- Willers H, McCarthy EE, Wu B, et al. Dissociation of p53-mediated suppression of homologous recombination from G1/S cell cycle checkpoint control. *Oncogene* 2000; 19: 632-9.
- Linke SP, Sengupta S, Khobie N, et al. p53 interacts with hRAD51 and hRAD54, and directly modulates homologous recombination. *Cancer Res* 2003; 63: 2596-605.
- Yoon D, Wang Y, Stapleford K, et al. P53 inhibits strand exchange and replication fork regression promoted by human Rad51. *J Mol Biol* 2004; 336: 639-54.
- Lee S, Cavallo L, Griffith J. Human p53 binds Holliday junctions strongly and facilitates their cleavage. *J Biol Chem* 1997; 272: 7532-9.
- Lee S, Elenbaas B, Levine A, Griffith J. p53 and its 14 kDa C-terminal domain recognize primary DNA damage in the form of insertion/deletion mismatches. *Cell* 1995; 81: 1013-20.
- Buchhop S, Gibson MK, Wang XW, et al. Interaction of p53 with the human Rad51 protein. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 3868-74.
- Bertrand P, Saintigny Y, Lopez BS. p53's double life: transactivation-independent repression of homologous recombination. *Trends Genet* 2004; 20: 235-43.
- Dudenhoffer C, Rohaly G, Will K, et al. Specific mismatch recognition in heteroduplex intermediates by p53 suggests a role in fidelity control of homologous recombination. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 5332-42.
- Susse S, Janz C, Janus F, et al. Role of heteroduplex joints in the functional interactions between human Rad51 and wild-type p53. *Oncogene* 2000; 19: 4500-12.
- Degtyareva N, Subramanian D, Griffith JD. Analysis of the binding of p53 to DNAs containing mismatched and bulged bases. *J Biol Chem* 2001; 276: 8778-84.
- Zink D, Mayr C, Janz C, Wiesmuller L. Association of p53 and MSH2 with recombinative repair complexes during S phase. *Oncogene* 2002; 21: 4788-800.
- Subramanian D, Griffith JD. Interactions between p53, hMSH2-hMSH6 and HMG I(Y) on Holliday junctions and bulged bases. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 2427-34.
- Waldman AS, Liskay RM. Dependence of intrachromosomal recombination in mammalian cells on uninterrupted homology. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 5350-7.
- Raysiguier C, Thaler DS, Radman M. The barrier to recombination between *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* is disrupted in mismatch-repair mutants. *Nature* 1989; 342: 396-401.
- Jimenez GS, Nister M, Stommel JM, et al. A transactivation-deficient mouse model provides insights into Trp53 regulation and function. *Nat Genet* 2000; 26: 37-43.
- Komarov PG, Komarova EA, Kondratov RV, et al. A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy. *Science* 1999; 285: 1733-7.
- Deng C, Zhang P, Harper JW, et al. Mice lacking p21CIP1/WAF1 undergo normal development, but are defective in G1 checkpoint control. *Cell* 1995; 82: 675-84.
- Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, Stahl FW. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell* 1983; 33: 25-35.
- Rosignol JL. La recombinaison homologue: **TIRÉS À PART**
mécanismes et conséquences. *Med Sci (Paris)* 1990; 6: 4-9.

TIRÉS À PART
B. Lopez