

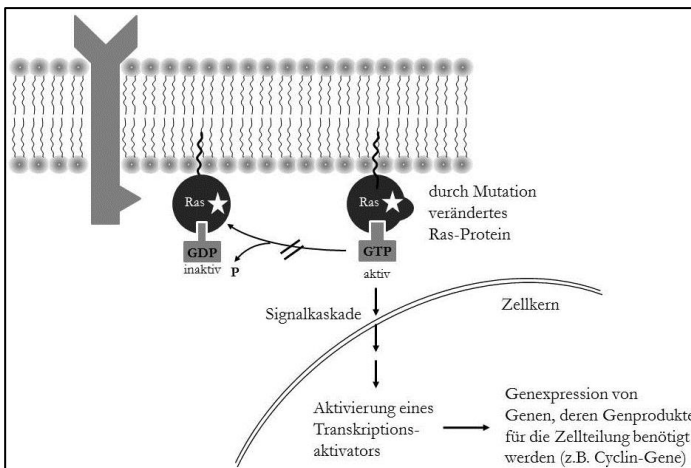
ARBEITSBLATT 5: Signalübertragung durch Ras und p53

Das Fortschreiten des Zellzyklus wird reguliert, indem Signale aus der Umgebung empfangen, verarbeitet und auf die Schlüsselkomponenten des Zellzyklus-Kontrollsystems übertragen werden. Beispiele für solche Signalübertragungswege sind der **Ras**-abhängige und der **p53**-abhängige Signalweg.

Ras (engl.: *rat sarcoma*) ist ein Membran-assoziiertes GTP-bindendes Protein. Es liegt in der Zelle zunächst in einer inaktiven GDP-bindenden Form vor (1). Wenn ein Membranrezeptor ein extrazelluläres Signal empfängt, z. B. fördert der Wachstumsfaktor Erythropoietin die Zellteilung und Reifung von Stammzellen des Knochenmarks zu roten Blutzellen, so erfolgt nach einer Konformationsänderung eine Phosphorylierung des Rezeptors (2). Ras-GDP bindet an den phosphorylierten Rezeptor, wodurch das Ras-Protein in eine aktive Form überführt wird. Das gebundene GDP wird gegen GTP ausgetauscht. Das aktivierte Ras setzt eine Signalübertragung (Signalkaskade) in Gang. Am Ende der Signalkaskade steht ein Transkriptionsaktivator, der aktiviert wird und die Expression von Genen einleitet, deren Genprodukte für die Zellteilung benötigt werden (wie z. B. Cyclin-Gene) (3). Ras wird durch Spaltung des gebundenen GTPs in GDP und Phosphat inaktiv.

Das Protein p53 liegt ebenfalls zunächst in einer inaktiven Form in der Zelle vor. Erhält es im Verlauf des Zellzyklus die Meldung, dass die DNA beschädigt ist, so wird es in seine aktive Form überführt. In dieser aktiven Form ist p53 ein Transkriptionsaktivator. Er leitet u.a. die Transkription der mRNA für das Protein p21 ein. p21 ist ein Inhibitor der Start-Kinase. Wird p21 gebildet, lagert es sich an die Start-Kinase. Dadurch wird diese gehemmt und die DNA-Replikation hinausgezögert, und DNA-Schäden können zunächst repariert werden.

Die Abbildungen 6 zeigt, wie sich Mutationen auf die Funktion von Ras und p53 auswirken.



Arbeitsaufträge:

1. Erklären Sie anhand der Abbildung 6, wie sich Veränderungen im Ras- bzw. p53-Protein auf die Funktion von Ras bzw. p53 auswirken.
2. Erläutern Sie die Folgen für das Zellzyklus-Kontrollsystem und damit für die Zellteilung.
3. Stellen Sie einen Zusammenhang her zwischen der Fehlsteuerung des Zellzyklus-Kontrollsystems und einer Krebserkrankung.

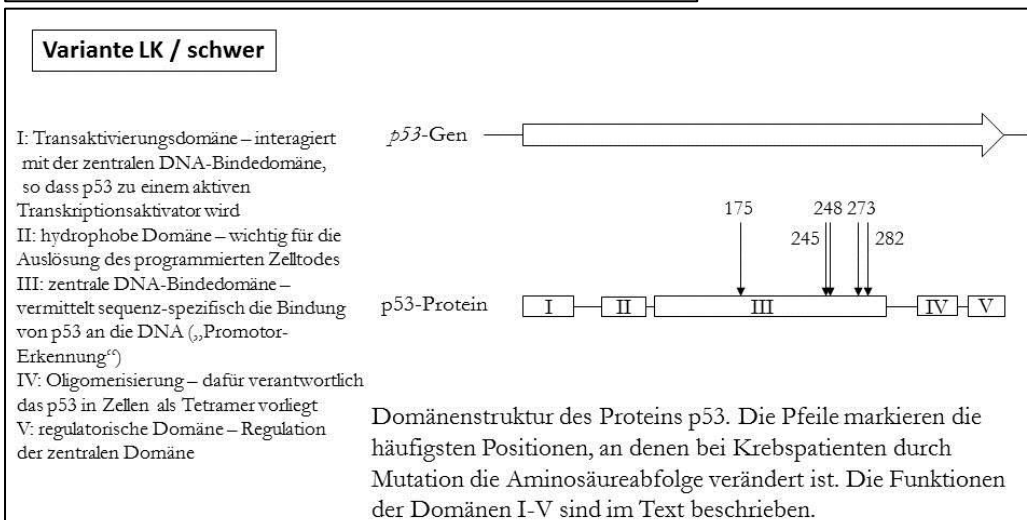


Abb. 6:

Auswirkungen von Mutationen auf die Funktion von Ras (oben links) und p53