

# INFO: Zellwachstum und Zellvermehrung

## Aufgaben:

1. Erläutern Sie mithilfe des Textes und Abbildungen in Ihren Worten den Verlauf des Zellzyklus. Gehen Sie dabei auf die verschiedenen Phasen und Kontrollpunkte ein.
2. Erläutern Sie die Bedeutung von Proto-Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen für die Kontrolle des Zellzyklus. Gehen Sie dabei auch auf die besondere Bedeutung des Gens „Tp53“ ein.

## Material:

Im Körper des Menschen werden Zellen immer wieder durch neue ersetzt. Die Geschwindigkeit, mit der Zellen wachsen und sich teilen, richtet sich nach dem Gewebetyp. Bei Darmzellen ist sie hoch, da ständig Zellen mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Hoch ist auch die Wachstums- und Teilungsrate von Knochenmarkzellen. Nur so können sie rechtzeitig für den Nachschub von Blut- und Immunzellen sorgen. Dagegen wachsen die langlebigen Nervenzellen nur sehr langsam. Jeder Zelltyp stellt also seine „innere Uhr“ so, dass Neubildung und Absterben im Gleichtakt bleiben.

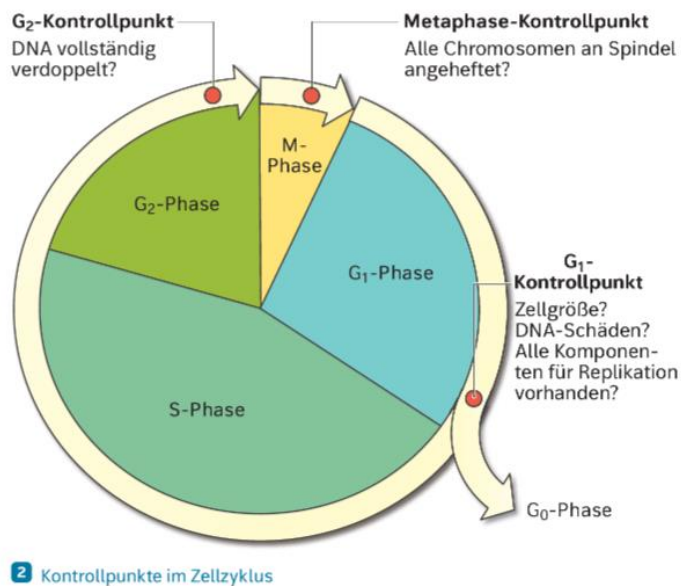
Der Zellzyklus wird sowohl von wachstumsfördernden Proto-Onkogenen als auch von wachstumshemmenden Tumorsuppressor-Genen reguliert. Wie läuft nun ein solcher Zellzyklus ab und wie wird dieser Zyklus von den genannten Genen reguliert?

## Die Phasen des Zellzyklus und wichtige Kontrollpunkte

Die Mitose ist nur ein Teil des gesamten Zellzyklus. Die sogenannte M-Phase (Mitosephase) beinhaltet die eigentliche Mitose („Kernteilung“) und die anschließende Cytokinese (Zellteilung) und ist i.d.R. der kürzere Abschnitt im Zellzyklus. Die mitotische Zellteilung steht im Wechsel mit längeren Abschnitten, die als Interphasen bezeichnet werden. Zellen verbringen oft bis zu 90 % der Zeit in der Interphase, wobei die Zelle wächst und die Chromosomen als Vorbereitung auf eine nachfolgende Zellteilung verdoppelt werden. Die Interphase selbst untergliedert sich weiter in die in der nachfolgenden Tabelle dargestellten Stadien:

Tabelle 1: Stadien der Interphase

Nr.	Name	Charakterisierung der Vorgänge
1	G1-Phase	Zellwachstum, Vorbereitung der DNA-Verdopplung für die nächste Phase
2	S-Phase	DNA-Replikation (aus Ein-Chromatid-Chromosomen werden Zwei-Chromatid-Chromosomen), Verdopplung der Zentrosome, Synthese von Histonen („Verpackungsmaterial der DNA“)
3	G2-Phase	Vorbereitung auf die M-Phase, DNA wird auf Fehler überprüft, Bildung von Enzymen und Strukturproteinen
4	G0-Phase	Zustand, in welchem keine weitere Teilung stattfindet; einige Zellen besitzen die Fähigkeit, unter dem Einfluss bestimmter Wachstumsfaktoren die G0-Phase wieder zu verlassen und in die G1-Phase überzuwechseln.



Der korrekte Ablauf des Zellzyklus wird an bestimmten „Kontrollpunkten“ kontinuierlich überprüft. Ein erster Kontrollpunkt, auch als Restriktionspunkt bezeichnet, liegt am Phasenübergang von der G<sub>1</sub>- zur S-Phase (siehe Abbildung). Zellinterne Kontrollsysteme überprüfen hier die DNA auf Schäden, sie registrieren die Größe der Zelle und ermitteln, ob die Zellumgebung für eine Zellteilung geeignet ist. Zellen, die DNA-Schäden aufweisen, werden vor dem Eintritt in die S-Phase gestoppt und einer Apoptose (programmierter Zelltod) zugeführt. Ein zweiter Kontrollpunkt

befindet sich am Phasenübergang von der G<sub>2</sub>- zur M-Phase. Hier wird überprüft, ob die DNA in der S-Phase vollständig und fehlerfrei repliziert wurde. Auch die Größe der Zelle und das Zellmilieu werden erneut in die Prüfung einbezogen. Am Spindelkontrollpunkt, der in der M-Phase liegt, wird überprüft, ob alle Chromosomen an ihren Spindelfasern korrekt anheften. Das Zusammenspiel der genannten Kontrollmechanismen verhindert im Normalfall die Vermehrung genetisch veränderter Körperzellen.

## Die Regulation der Zellteilungsaktivität erfordert ein Zusammenspiel von Proto-Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen

Bei der Verdopplung einer Zelle im Rahmen des Zellzyklus bedarf es eines Wechselspiels zwischen Proto-Onkogenen und ihren Gegenspielern, den Tumorsuppressor-Genen. Während Proto-Onkogene während des Zellzyklus das Zellwachstum durch die Bildung wachstumsfördernder Proteine vorantreiben, üben die Genprodukte der Tumorsuppressor-Gene einen wachstumshemmenden Einfluss aus. Dabei können drei Wirkungsbereiche unterschieden werden (siehe Tabelle).

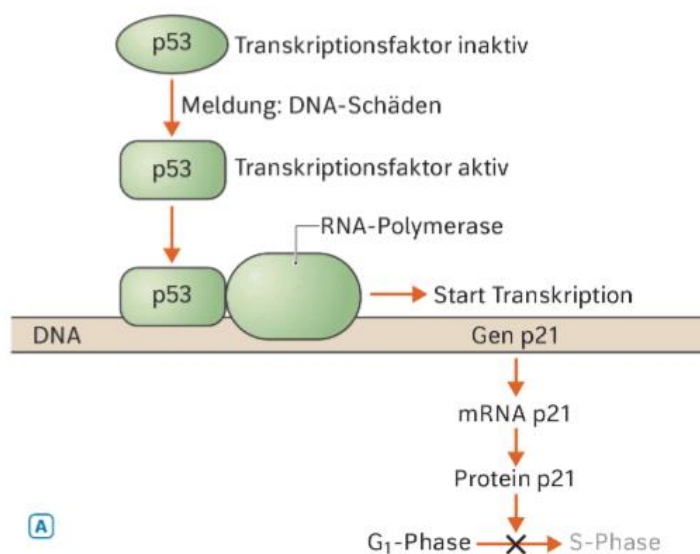
Tabelle: Wirkungsbereiche der Genprodukte von Proto-Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen

Wirkungsbereich	Proto-Onkogene	Tumorsuppressor-Gene
Zellmembran	wachstumsfördernde Rezeptoren auf der Zelloberfläche	wachstumshemmende Rezeptoren auf der Zelloberfläche
Cytoplasma	wachstumsfördernde zelleigene Botenstoffe (second-messenger)	wachstumshemmende zelleigene Botenstoffe (second-messenger)
Zellkern	wachstumsfördernde Transkriptionsfaktoren	wachstumshemmende Transkriptionsfaktoren

Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Genprodukten der Proto-Onkogene (treiben den Zellzyklus voran) und der Tumor-Suppressorgene (bremsen den Zellzyklus ab) ermöglicht einen geregelten Ablauf des Zellzyklus.

## p53 - „Wächter des Genoms“

Anhand eines Schlüsselgens, dem Tumorsuppressor-Gen mit dem Namen „Tp53“, sei die Funktion der Kontrolle des Zellzyklus näher erläutert. Das von diesem Gen codierte Protein p53 (Protein mit einer Molekülmasse von **53 kDa**) wirkt als Transkriptionsfaktor an der DNA im Zellkern. Wurde die DNA des Zellkerns durch Mutationen verändert, steigt der Spiegel von p53 im Zellkern schnell an. p53 wirkt nun als spezifischer Transkriptionsfaktor und aktiviert weitere Tumorsuppressor-Gene. In einem ersten Schritt wird das Tumorsuppressor-Gen Tp21 aktiviert, das entsprechende Genprodukt (das Protein mit dem Namen „p21“) stoppt den Zellzyklus, wodurch die Zelle Zeit erhält, sich selbst zu reparieren, bevor sie in die S-Phase eintritt. In einem zweiten Schritt aktiviert p53 Proteine, die DNA-Reparaturmechanismen in Gang setzen. Gelingt die Reparatur, so sinken die Spiegel von p21 und p53 wieder ab und der Zellzyklus läuft weiter. Gelingt die Reparatur nicht, so aktiviert der weiter steigende p53-Spiegel weitere Tumorsuppressor-Gene. Die größte Bedeutung kommt dabei dem Apoptose-Regulatorgen BAX zu. Eine Aktivierung dieses Gens leitet den dritten Kontrollschritt ein: der Zellstoffwechsel aktiviert das Apoptose-Programm. p53 ist damit ein Schlüsselprotein, das über den Stopp des Zellzyklus, die DNA-Reparatur und die Einleitung der Apoptose (für irreparabel geschädigte Zellen) den Zellzyklus kontrolliert. Das Tumorsuppressor-Gen Tp53 wird aufgrund seiner herausragenden Bedeutung auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet.



Die Funktion des Transkriptionsfaktors p53 für die Kontrolle des Zellzyklus.

**Apoptose** (altgr. *apóptosis*, von *apóptein* = „abfallen“); eine Form des programmierten Zelltods basierend auf einem „Suizidprogramm“ einzelner biologischer Zellen. Im Gegensatz zum anderen bedeutenden Mechanismus des Zelltods, der Nekrose, wird die Apoptose von der betreffenden Zelle selbst aktiv durchgeführt und ist somit Teil des Stoffwechsels der Zelle. Dadurch unterliegt diese Form des Zelltods strenger Kontrolle und es wird gewährleistet, dass die betreffende Zelle ohne Schädigung des Nachbargewebes zugrunde geht.