

# p 5 3

## Das Tumorsuppressorprotein

### Geschichte:

- 1979 unabhängig voneinander von David Lane und Arnold Levine entdeckt
- kurz darauf wurde das entsprechende Gen *TP53* entdeckt
- wurde für ein weiteres Onkogen gehalten
- erst 10 Jahre später begann mit der Entdeckung der Funktion die Forsch. richtig
- liegt auf dem Chromosom 17p13.1
- p53 ist 393 Aminosäuren lang und hat eine Molekularmasse von 53 kDa
- entfaltet biologische Funktionalität als Tetramer

### Funktion in aller Kürze:

- bei Schäden während der DNA-Replikation akkumuliert p53
- Akkumulation stoppt Zellzyklus und startet Reparatur oder Apoptose

### Akkumulation:

- p53 ist instabil (Hwz: 20 min) und muss kontinuierlich nachgebildet werden
- UV-Strahlung, ionisierende Strahlung, zahlreiche Chemikalien, reaktiver Sauerstoff, Viren oder Hypoxie bewirken Stabilisierung
- p53 wird durch Phosphorylierung, Acetylierung, Ribosylierung und O-Glycosylierung aktiviert
- zentrale Rolle spielen dabei Proteinkinasen ATM und ATR
- p53 sammelt sich im Zellkern an

### Aktivität:

- Ziel: genomische Integrität bewahren
- p53 ist Transkriptionsfaktor für haupts. zwei Klassen von Zielgenen:
  1. Gene, die den Zellzyklus arretieren: wie z.B. p21, WAF1 oder Cip1
  2. Gene, die Apoptose einleiten: wie z.B. Bax, PIG-3 oder NOXA
- zahlreiche Protein-Protein-Interaktionen
- p21 hemmt Cyclin D/CDK4/6-Komplex u. Cyclin E/CDK2-Komplex (phasenspez.)
- diese sollen eigentlich Transkriptionsfaktoren freisetzen um Zyklus weiterzuführen
- Arretierung im G1-S-Übergang und G2-M-Übergang
- Einfluss auf Reparatur unklar, Vermutung:
  - p53 aktiviert Reparaturfaktoren wie DDB2 und hilft bei Erkennung und Beseitigung von DNA-Schäden durch Interaktion mit Mechanismen
- zur Deaktivierung wird p53 aus Zellkern exportiert und abgebaut (Mdm2 /HDM2 gesteuert)
- Abbau in Proteasomen im Zytosol
- Apoptose wird über Gene der Bcl2-Familie gesteuert, Caspasen (cysteiny-l-aspartate-cleaving proteases) spielen zentrale Rolle
- intrinsische Apoptose über Freisetzung mitochondrialer Proteine -> Kaskade
- Proteine der Bcl2-Familie kontrollieren Membrandurchlässigkeit der Mitochondrien
- wie unterscheidet p53 Reparatur oder Zelltod: ungeklärt

### **Inaktivität:**

- häufigste Ursache: Punktmutation schadet p53 oder schaltet es aus
- Onkoviren hemmen p53 oder beschleunigen Abbau
- Tabakrauch enthaltene Benzo(a)pyren, Schimmelpilze durch Aflatoxin
- p53 ist bei vielen Tumoren ausgeschaltet: 70 % aller Darmtumore, bei 50 % der Lungentumore und bei 40 % der Brustkrebsfälle
- Patienten des Li-Fraumeni-Syndrom haben eine angeborene p53-Mutation
- Folge: schon in frühesten Kindheit viele Tumore
- Therapien müssen vom Arzt auf p53 abgestimmt werden

### **Forschung:**

- schon jetzt kann man oft erkennen welche Ursache p53 ausgeschaltet hat
- Krebsfrüherkennung über Suche nach mutierten p53
- Strahlen- und Chemotherapie aktivieren inaktives p53
- Ziel: Einschleusung von aktivem p53 durch Gentherapie und gezielte Zerstörung von Zellen mit mutiertem p53 durch veränderte Viren

### **Quellen:**

<http://de.wikipedia.org/wiki/P53>

<http://www.quarks.de/mag0297/03.htm>

[http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=972557369&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=972557369.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=972557369&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=972557369.pdf)  
Biochemie des Menschen, Thieme Verlag, 3. Auflage, ab S. 268