

# Frankfurter Allgemeine

ZEITUNG FÜR DEUTSCHLAND

## Anstiftung zum Krebswachstum

Ein Protein als Schalter: Einblicke in den Reaktionsablauf

Der Organismus ist das beste Beispiel für praktizierte Selbstorganisation. Aus der befruchteten Eizelle entwickeln sich spezialisierte Zellen in unüberschaubarer Zahl, bilden Gewebe und Organe, sterben ab und werden durch neue ersetzt. Das erfordert eine umfassende Kommunikation. Falsche Signale können verheerende Folgen haben – eine unkontrollierte Zellvermehrung, die zu Krebs führt. Eine wichtige Rolle bei der Übermittlung von Signalen spielt das sogenannte Ras-Protein. Es wirkt wie ein Schalter, der das Signal zur Zellteilung weiterleitet oder unterbindet. Bei fast einem Viertel aller bösartigen Tumoren finden sich Veränderungen in diesem Protein, die bewirken, daß ständig die Anweisung zur Zellteilung erfolgt. Forschern um Klaus Gerwert von der Universität Bochum und Alfred Wittinghofer aus dem Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund ist es nun gelungen, den Schaltmechanismus innerhalb des Moleküls sichtbar zu machen. Das könnte bei der Suche nach neuartigen Krebsmedikamenten hilfreich sein.

Ob das Ras-Protein die Signalübertragung ein- oder ausschaltet, hängt von einem Phosphat ab. In der Verbindung mit Guanosin-Triphosphat (GTP) ist Ras aktiv, fördert also die Zellteilung. Dieser Zustand ist aber nicht von Dauer, denn Ras wirkt als Enzym, das aus dem GTP unter Einwirkung von Wasser eine Phosphatgruppe abspaltet, wodurch Guanosin-Diphosphat (GDP) entsteht. In Verbindung mit GDP ist Ras „ausgeschaltet“. Die Um-

wandlung würde rund zwanzig Minuten dauern, käme nicht ein aktivierendes Protein (GAP) hinzu. Unter seinem Einfluß findet die Reaktion in Millisekunden statt. Was dabei im Innern des Ras-Proteins abläuft, hat die Gruppe um Gerwert nun mit einem besonderen spektroskopischen Verfahren, der trFTIR-Technik („time-resolved Fourier Transform Infrared“), ergründet. Dieses ermöglicht ähnlich wie die Röntgenstrukturanalyse detaillierte Einblicke in Moleküle. Mit ihm kann man aber auch rasche Strukturänderungen und Reaktionen erfassen, sozusagen filmen.

Wie die Forscher in den „Proceedings“ der amerikanischen Nationalen Akademie der Wissenschaften (Early Edition) berichtet haben, wird nach dem Einwirken eines Wassermoleküls auf das an Ras gebundene GTP in wenigen Millisekunden eine Phosphatgruppe abgespalten und einige hundert Millisekunden lang im Proteilmolekül gebunden. Dort befindet sie sich in einem labilen Zustand. Sie kann aus dem Molekül ausgestoßen werden, mit der Folge, daß GDP übrigbleibt. Ras ist dann inaktiv. Das Phosphat kann aber auch gewissermaßen zurückschnappen und dadurch das GTP wiederherstellen. Dann bleibt Ras aktiviert – die Zellteilung wird ständig angekurbelt. Infolge bestimmter Mutationen kann Ras die Abspaltung des Phosphates nicht mehr katalysieren. Gelänge es, das Zurückschnappen in den aktiven Zustand zu verhindern, ließe sich vielleicht das unkontrollierte Wachstum von Tumoren hemmen. R.W.