Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 134 (1992)

Heft: 8

Artikel: Signalübermittlung in normalen und krebsartigen Zellen

Autor: Berchtold, M.W.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-590918

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

SCHWEIZ. ARCH. TIERHEILK. 134, 353–366, 1992

Institut für Pharmakologie und Biochemie, Veterinär-Medizinische Fakultät der Universität Zürich

SIGNALÜBERMITTLUNG IN NORMALEN UND KREBSARTIGEN ZELLEN*

M.W. BERCHTOLD

ZUSAMMENFASSUNG

Der vorliegende Übersichtsartikel beschreibt molekulare Steuerprozesse der intrazellulären Signalübermittlung. Dabei wird speziell auf Mechanismen im Zusammenhang mit Kalzium und Kalzium-bindenden Proteinen als Signalträger eingegangen. Diese sehr genau und streng kontrollierten biochemischen Prozesse verhindern im gesunden Organismus, dass es zu unkontrolliertem Wachstum und damit zur Krebsbildung kommen kann. Grundsätzlich funktionieren Signalübermittlungsvorgänge bei höher entwickelten Organismen sehr ähnlich. In manchen Tumoren und Krebszellinien findet man Veränderungen an gewissen Genen (Protoonkogene oder Tumorsuppressorgene), die direkt an der Signalübermittlung beteiligt sind.

SCHLÜSSELWÖRTER: Signalübermittlung – Krebs – Onkogene – Kalzium (Ca^{2+}) – Ca^{2+}-bindende Proteine

SIGNAL TRANSDUCTION IN NORMAL AND CANCEROUS CELLS

This review describes molecular mechanisms involved in intracellular signal transmission. Special focus is given on calcium and calcium binding proteins as signaling intermediates. These strictly controlled biochemical reactions prevent uncoordinated proliferation which may lead to tumor development. Generally, signal transduction pathways are very similar among higher eukaryotes. Mutations in genes responsible for signal transmission and growth control (protooncogenes and tumor suppressor genes) are often found in tumors or cancer cell lines.

KEY WORDS: signal transduction – cancer – oncogenes – calcium (Ca^{2+}) – Ca^{2+}-binding proteins

EINLEITUNG

In einem mehrzelligen Organismus müssen nicht alle Zellen alles können, wie dies bei einzelligen Organismen natürlich der Fall ist. Arbeitsteilung in einem vielzelligen Organismus bedeutet, dass die einzelnen Zellen und Zellverbände zu einem gegenseitigen Geben und Nehmen imstande sein müssen. Die dazu nötige Koordination wird im wesentlichen über chemische Signale erreicht. Die meisten der ankommenden Nachrichten (zum Beispiel Hormone) gelangen jedoch niemals direkt ins Zellinnere, sondern werden an der äusseren Zellmembran von molekularen «Antennen», den Membranrezeptoren, abgefangen. Dies bewirkt die Aktivierung einer Signalkette, die schliesslich zelluläre Vorgänge wie beispielsweise Sekretion, Metabolismus, Zellteilung, Wachstum oder Genaktivierung in Gang setzt oder unterdrückt. Technisch gesehen wäre die Situation dem Eintreffen einer über Funk vermittelten kodierten Nachricht vergleichbar, die dann über eine Antenne in einem Fernschreiber aufgenommen, entziffert und weitergegeben würde. Es ist sicher einleuchtend, dass Übermittlungssysteme besonders anfällig auf Störungen sind. Probleme entstehen vielfach, wenn Signalübermittlungsprozesse unkontrolliert verlaufen. Dies kann dazu führen, dass sich die Zellen ungehindert teilen und damit Tumoren produzieren. Um zu verstehen, wie es zu Entgleisungen bei der Signalübermittlung und damit zu Krebs kommen kann, soll zunächst einmal gezeigt werden, wie solche Prozesse in normalen, gesunden Zellen funktionieren. Im Zentrum stehen folgende Fragen: Wie gelangen Signale von aussen in die Zelle und wie werden sie verarbeitet? Welche Komponenten sind notwendig dazu? Etwas moderner gefragt, wie ist die «Hardware» der Informationsübermittlung aufgebaut? Wie kann es zu Störungen kommen und welche Auswirkungen haben solche Störungen?

* *Nach der am 6. Juli 1991 an der Universität Zürich gehaltenen Antrittsvorlesung*

MOLEKÜLE DER SIGNALÜBERMITTLUNG

Für eine erfolgreiche Signalübermittlung sind verschiedene qualitativ und quantitativ unterschiedliche Komponenten notwendig (Abb. 1, Diagramm links) (*Berridge,* 1985). Zunächst müssen externe Signale durch spezielle Mechanismen erkannt, umgewandelt und verstärkt werden. Weitere Botenstoffe, die zweiten Boten, leiten die Nachricht dann weiter. Für sie ist in die Fachsprache auch der englische Ausdruck «second messengers» gebräuchlich. Sekundäre Botenstoffe werden wiederum von intrazellulären Rezeptoren oder Effektoren erkannt und aktivieren ihrerseits wieder weitere Komponenten, was dann schliesslich zu einer zellulären Antwort führt. Die Anzahl sekundärer Botenstoffe erscheint angesichts der Unmenge von ersten Botenstoffen und von verschiedenartigen Zellen überraschend klein, das heisst, die internen Signalwege sind für alle Zellen erstaunlich einheitlich. Zwei Hauptsignalübermittlungswege sind bisher bekannt: Der eine verläuft über den Botenstoff zyklisches Adenosinmonophosphat (kurz cAMP), der andere über Kalzium. Die beiden Systeme verhalten sich sehr ähnlich: die zweiten Botenstoffe rufen eine Änderung in der Struktur zellulärer Proteine hervor. In der einen dreidimensionalen Anordnung ist das Protein inaktiv, in der andern löst es eine zelluläre Funktion aus. In den meisten Fällen ist damit die intrazelluläre Signalübermittlung nicht beendet. In vielen Fällen braucht es mehrere hintereinander geschaltete Signalübermittlungsprozesse. Oft sind Details der Signalübermittlung in diesem Bereich nicht bekannt. Es scheint jedoch, dass Botenstoffe in den meisten Fällen Phosphorylasen, auch Kinasen genannt, aktivieren (*Krebs* und *Beavo,* 1979; *Cohen,* 1982). Dies sind Enzyme, welche in der Lage sind, Phosphatgruppen zu übertragen und dadurch weitere Proteine von einer inaktiven in eine aktive Form zu überführen (Abb. 2). Kürzlich hat man entdeckt, dass auch Phosphatasen, welche die umgekehrte Reaktion katalysieren, eine wichtige Bedeutung bei Signalübermittlungsreaktionen haben (*Ingbritsen* und *Cohen,* 1983; *Cohen,* 1989; *Fischer* et al., 1991). Der Sinn solch komplexer Vorgänge liegt sicherlich darin, dass dabei eine Verstärkung und eine verbesserte Kontrolle möglich werden. Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass bei der Signalübermittlung meist sehr viele verschiedene Komponenten präzise miteinander zusammenarbeiten müssen, damit das Ziel erreicht wird, ein externes Signal in ein internes umzuwandeln, was schliesslich zu einer zellulären Antwort wie zum Beispiel Zellteilung oder Wachstum führt.

REZEPTOREN

Rezeptoren oder eben die zellulären Antennen stehen am Anfang der intrazellulären Signalübermittlung (*Wallis* et al., 1986; *Wilson* und *Foster,* 1985; *Snyder,* 1985). Sie können mit grosser Selektivität und Sensitivität Signale empfangen, welche zum Beispiel über die Blutbahn kommen. Ein Beispiel dafür ist Adrenalin, das in der Nebenniere gebildet wird und im Zielorgan (z. B. in der Muskulatur) den Glykogenabbau aktiviert. Zusätzlich können auch autokrine Signale, welche von den Zellen selbst gebildet werden (zum Beispiel Wachstumsfaktoren), über Rezeptoren empfangen werden. Dies ermöglicht der Zelle, autonom, das heisst von endokrinen Signalen unabhängig zu werden. Tatsächlich produzieren viele entgleiste Zellen Wachstumsfaktoren und regen sich und benachbarte Zellen zu unkontrolliertem Wachstum an, was zur Bildung eines Tumors führen kann.

SIGNALUMWANDLUNG UND VERSTÄRKUNG

Auch im Bereich der Signalumwandlung und Verstärkung haben beide Signalübermittlungswege vieles gemeinsam. Die Übermittlung der Information vom Rezeptormolekül an der Zelloberfläche durch die Zellmembran hindurch ins Zellinnere (Abb. 1, Diagramm rechts) geschieht mittels einer Familie sogenannter G-Proteine (*Gilman,* 1984; *Birnbaumer* et al., 1987; *Collins* et al., 1992). In beiden Fällen aktivieren die G-Proteine ein Verstärkerenzym an der Innenseite der Membran, entweder Adenylatcyclase oder Phospholipase C. Durch die Beladung des Rezeptors mit dem Hormon kann das G-Protein eine Verbindung des Rezeptors mit der Adenylatcyclase herstellen, welche dadurch aktiviert wird und cAMP herstellt (*Benovic* et al., 1988; *Limbird,* 1988). Beim cAMP-Weg kommt es durch zwei unterschiedliche G-Proteine entweder zu einer Stimulation (mit dem Gs-Protein) oder zu einer Inhibition (mit dem Gi-Protein), je nachdem, ob ein stimulierendes Hormon den Rezeptor Rs besetzt oder ein inhibierendes Hormon den Rezeptor Ri. Eine schwere Störung der Signalübermittlung tritt zum Beispiel bei der Choleraerkrankung auf. Choleratoxin aktiviert Gs permanent. Somit wird auch die Adenylatcyclase ständig aktiviert, was zur Überproduktion von cAMP führt (*Lefkowitz* et al., 1976). Dies erklärt den schweren Durchfall, unter dem Choleraopfer leiden. In den Epithelzellen des Darms veranlasst cAMP die Absonderung von Flüssigkeit (*Sharp,* 1977). Auch das Toxin des Keuchhustenerregers aktiviert den cAMP-Signalübermittlungsweg permanent. Hier geschieht die Wirkung über die Inaktivierung von Gi (*Dolphin,* 1987).

Abb. 1: Intrazelluläre Signalbahnen. Links sind die gemeinsamen Schritte aller membranrezeptorabhängigen Signalübermittlungswege dargestellt. Detailliertere Informationen über den cAMP- und den Kalzium-Signalweg sind auf der rechten Seite wiedergegeben. Die dicken schwarzen Balken kennzeichnen die Begrenzung der Zellmembran. Externe Signale können entweder aktivierende (mit + dargestellt) oder inaktivierende (mit – dargestellt) Wirkung haben. CaM, Calmodulin; G, G-Protein; Gi, inhibierendes G-Protein; Gs, stimulierendes G-Protein; R, Rezeptor; Ri, inhibierender Rezeptor; Rs, stimulierender Rezeptor; PDE, Phosphodiesterase (nach Berridge, 1985).

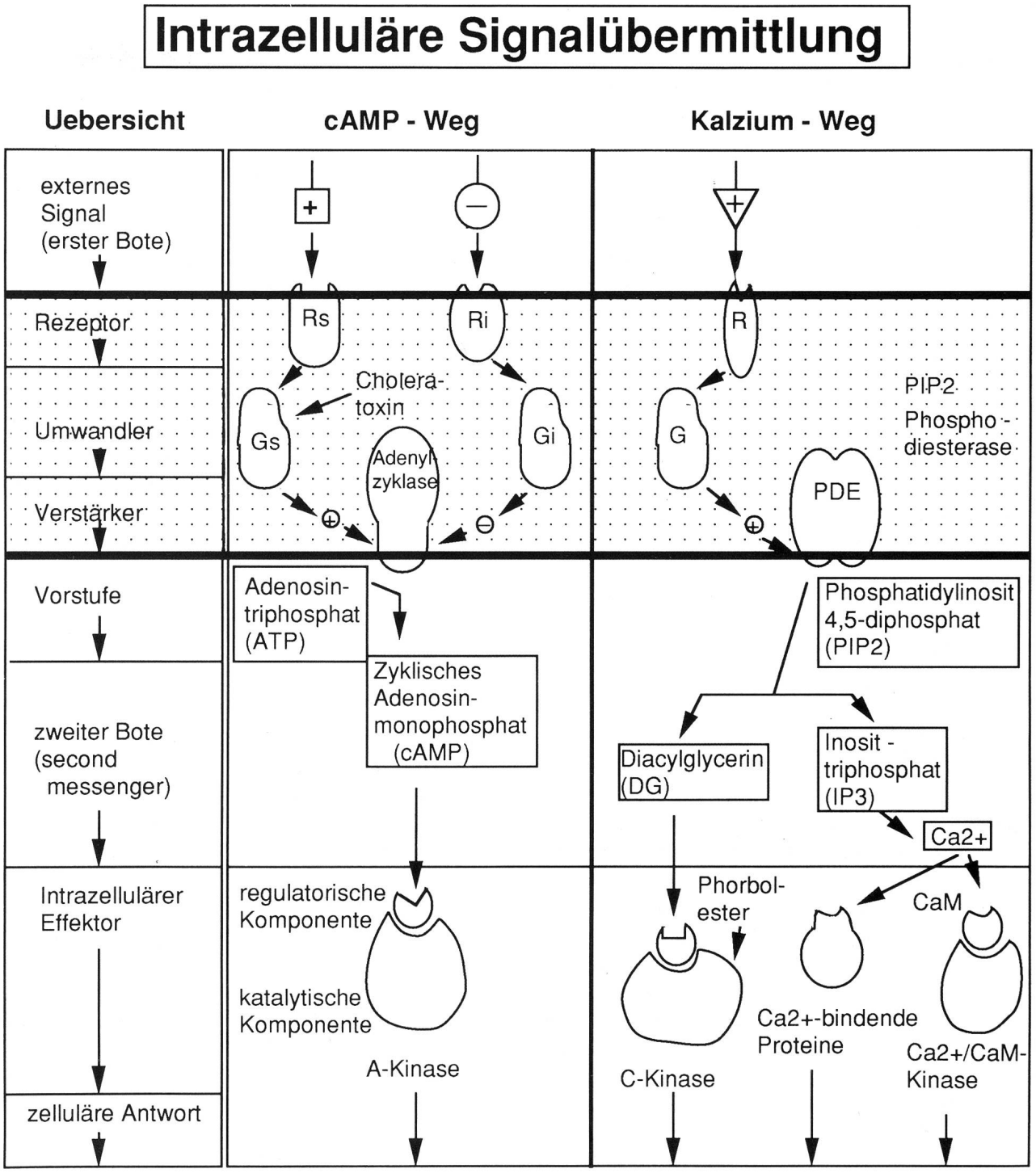
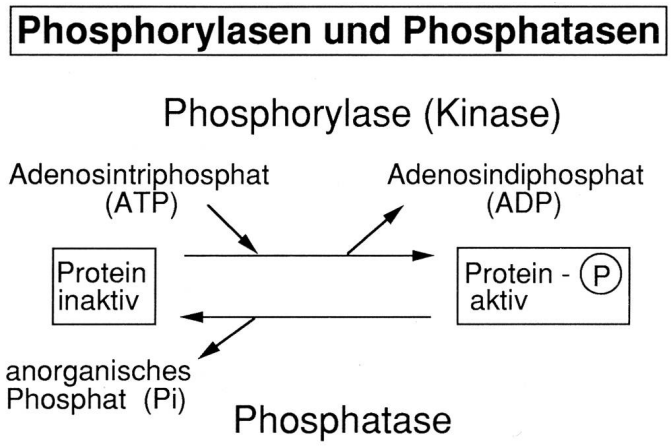


Abb. 2: Phosphorylasen und Phosphatasen. Bei den meisten Signalübermittlungsprozessen sind Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsreaktionen zentrale Schaltstellen. Phosphorylasen (Kinasen) übertragen Phosphatgruppen von Adenosintriphosphat (ATP) auf Proteine. ATP ist ein energiereiches Molekül, welches für die Zelle als Energieträger eine zentrale Bedeutung hat. Phosphatasen dephosphorylieren Proteine, wobei anorganisches Phosphat (Pi) frei wird.



SEKUNDÄRE BOTENSTOFFE

Zyklisches AMP

Seine molekulare Vorstufe ist das Adenosintriphosphat (abgekürzt ATP), das normalerweise dazu dient, der Zelle Energie für chemische Reaktionen zu liefern (Abb. 3). Zur Umwandlung in einen zellulären Boten werden zwei Phosphatgruppen von ATP durch das membrangebundene Enzym Adenylatcyclase abgespalten, wodurch cAMP entsteht (*Schramm* und *Selinger,* 1984; *Casperson* und *Bourne,* 1987). Dieser Signalübermittlungsschritt ist neben der Signalumwandlung in der Zellmembran der bis heute am besten charakterisierte Prozess in der Signalkette. Er wurde ab 1958, dem Jahr, in dem *Sutherland* und *Rall* das zyklische AMP entdeckten, etappenweise geklärt (*Pastan,* 1972; *Sutherland,* 1972).

→

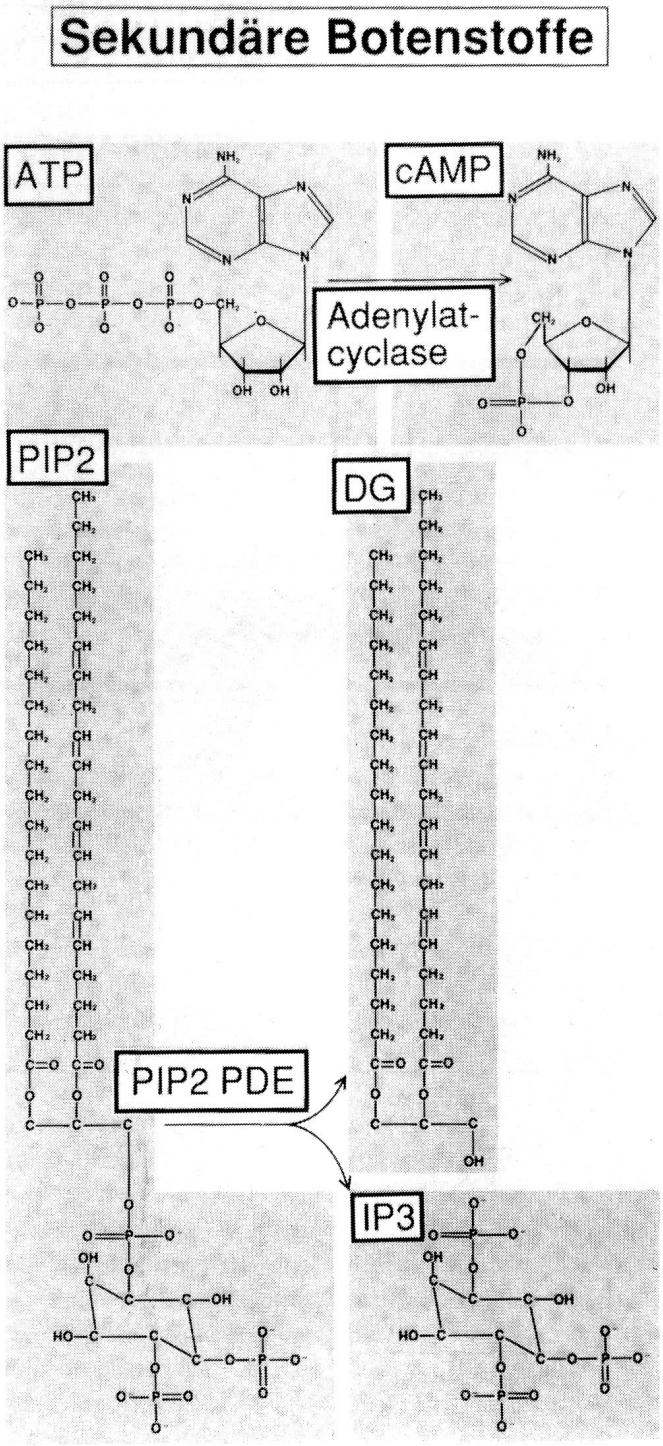


Abb. 3: Chemische Struktur von sekundären Botenstoffen. Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) (oben) entsteht durch Abspaltung von zwei der drei Phosphatgruppen des Adenosintriphosphates (ATP). Diacylglycerin (DG) und Inosit-triphosphat (IP3) (unten) bilden sich aus Phosphoinosit-4,5 diphosphat (PIP2), einem Phospholipid, das sich an der zytoplasmatischen Seite der Plasmamembran befindet. Dabei wird der negativ geladene «Kopfteil» der Vorstufe vom «Rückgrat» des Glycerin-Moleküls abgespalten: die beiden Fettsäure-«Schwänze» des Vorläufers verbleiben nun im Diacylglycerin. Diese Reaktion wird von einer Phosphodiesterase (PDE) katalysiert.

Kalzium

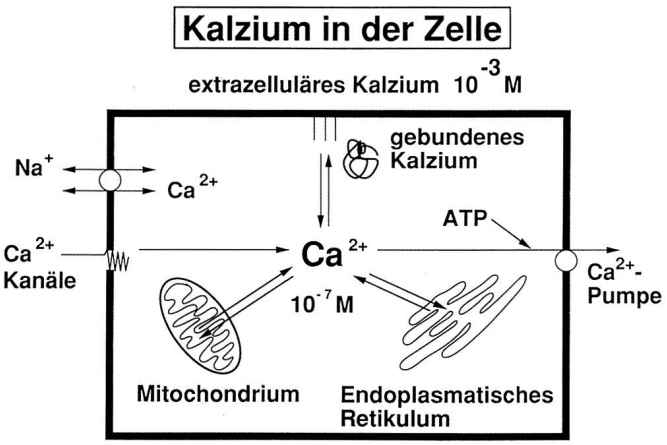
Gegenüber cAMP ist Kalzium ein sehr einfaches Molekül. Als Botenstoff ist es aktiv in der ionisierten Form, also als Ca^{2+}-Ion.

Im Jahre 1883 machte der Engländer Sidney Ringer eine sehr bedeutungsvolle Beobachtung (*Ringer,* 1883). Dieser Arzt und Physiologe fand nämlich, dass sich Froschmuskelfasern nicht kontrahierten, wenn sie in destilliertem Wasser inkubiert waren; dagegen zogen sie sich zusammen, wenn er Londoner Leitungswasser verwendete. Das Magische in diesem Wasser gibt es nicht nur in London. Ringer fand nämlich sehr schnell, dass das in diesem Wasser vorhandene Kalzium, welches natürlich in destilliertem Wasser fehlt, für die Muskelkontraktion notwendig ist. Erst vor etwa 20 Jahren war man sich der vollen Bedeutung von Kalzium als sekundärer Botenstoff nicht nur im Zusammenhang mit der Muskelkontraktion, sondern auch mit sehr vielen andern zellulären Vorgängen bewusst (*Campbell,* 1983). Dank den unzähligen Beobachtungen sehr vieler Forscher wissen wir heute, dass Kalzium der vielseitigste intrazelluläre Botenstoff ist. Er wird von allen Tieren und auch von Pflanzen zur Signalübermittlung verwendet.

Wie kann ein einfaches Ion, das Kalzium, die Funktion eines Botenstoffes übernehmen? Kalzium ist vor allem als eine Hauptkomponente des Knochens (*Aaron,* 1976), als wichtiger Faktor bei der Blutgerinnung (*Fearon* und *Austen,* 1976) oder als medizinisches Präparat gegen Allergien und Entzündungen bekannt. Hyper- und Hypokalzämie führen zu schwerwiegenden Erkrankungen (*Campbell,* 1983). Ein dramatisches Beispiel einer Hypokalzämie ist die wirtschaftlich folgenschwere Gebärparese des Rindes (*Allen* und *Sansom,* 1985), welche den Tierärzten bestens bekannt ist. Die sehr bedeutungsvolle Rolle von Kalzium als intrazellulärer Botenstoff ist jedoch weit weniger bekannt.

In hoher Konzentration wirkt Kalzium toxisch auf die Zelle. Einerseits führt dies zu Kalzium-Phosphat-Ablagerungen, anderseits werden durch hohes intrazelluläres Kalzium Proteasen, Nukleasen und Phospholipasen aktiviert (*Chien* et al., 1978). Dies muss auf jeden Fall vermieden werden. Aus diesem Grunde benötigt jede Zelle sehr effiziente Kalzium-Pumpen und Austauschmechanismen (*Schatzmann,* 1975) sowie Organellen wie Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum, die ebenfalls Kalzium aufnehmen können *(Campbell,* 1983) (Abb. 4). Zudem kommen in den Zellen gelöste und membrangebundene Proteine vor, welche Kalzium binden können *(Carafoli,* 1987). Da die Kalzium-Konzentration in der Zelle sehr gering ist (etwa 10 000mal geringer als in den Körperflüssigkeiten ausserhalb der Zellen) und genau kontrolliert wird, bietet sich Kalzium als Botenmolekül an. Um wieder auf die Analogie mit dem Funkverkehr zurückzukommen, könnte gesagt werden, das Rauschen, oder der «Background» bei der Signalübermittlung sei gering.

Abb. 4: Intrazelluläres Kalzium. Die Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum sind Kalzium-Speicher. Durch Öffnen von Kalzium-Kanälen gelangt Kalzium von der extrazellulären Flüssigkeit in die Zelle. Dies geschieht zum Beispiel bei einer Stimulierung mit einem Hormon. Kalzium muss aus der Zelle gepumpt werden, damit die intrazelluläre Kalzium-Konzentration konstant gehalten werden kann. Daneben wird Kalzium auch durch das Na+/Ca2+ Transportsystem reguliert. Als Kalzium-Rezeptoren wirken gelöste oder membrangebundene Kalzium-bindende Proteine.



Kalzium-Messung

Wie kann man intrazelluläre Kalzium-Konzentrationen bestimmen? Da Kalzium in den Zellen in einer sehr geringen Konzentration vorkommt, war dies lange Zeit ein grosses Problem und kann auch als Grund dafür gelten, dass sehr wesentliche Erkenntnisse in bezug auf Kalzium-Signalwege erst vor kurzer Zeit gewonnen wurden. Eine Möglichkeit, Kalzium zu messen, bietet sich mit dem heute oft verwendeten kalziumselektiven und sensitiven Fluoreszenzfarbstoff Fura-2 an (*Tsien* und *Poenie,* 1986) (Abb. 5). Mit diesem Farbstoff können Kalzium-Übergänge bei Zellverbänden oder bei Einzelzellen während einer Stimulation untersucht werden.

Die Mobilisierung von Kalzium

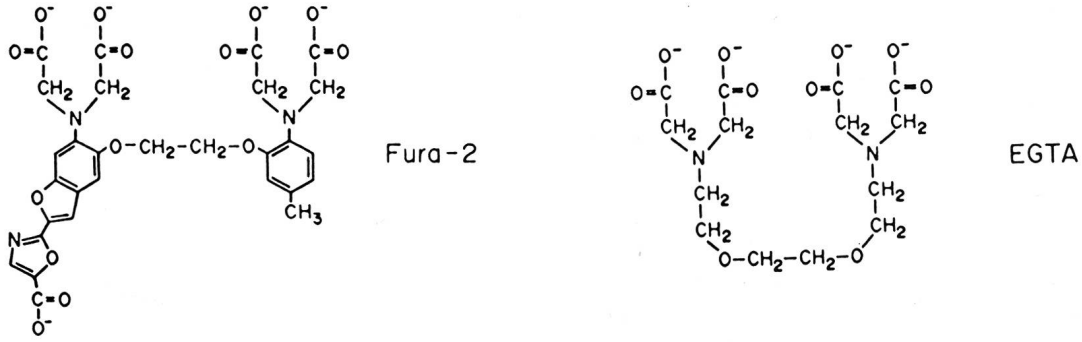
Wie kommt es nun dazu, dass Kalzium in der Zelle als Antwort auf ein externes Signal wie zum Beispiel ein Hormon kurzfristig erhöht wird? Erst in den frühen 1980er Jahren wurde das allgemeine Prinzip der Kalzium-Freisetzung vor

Abb. 5: Vergleich der Struktur von Fura-2 und EGTA (Ethylenglycol-O,O'- bis(2-aminoethyl)-N,N,N',N'tetraessigsäure) und optische Eigenschaften. Fura-2 ist ein sehr sensitiver und selektiver Farbstoff mit der Eigenschaft, sein Anregungsspektrum in Anwesenheit von Kalzium zu verändern.

oben) Kalzium wird durch die Tetracarboxylsäure gebunden, welche bei Fura-2 und dem Kalzium-Chelator EGTA sehr ähnlich ist. Als Fluoreszenzreportergruppe wirkt das aromatische Ringsystem bei Fura-2.

unten) Optische Eigenschaften von Fura-2. Die Anregungsspektren in Anwesenheit von verschiedenen Kalzium-Konzentrationen sind dargestellt. Kalzium-Konzentrationen sind in nanomolar angegeben. In der Abszisse ist die Anregungswellenlänge (in Nanometer) angegeben. Die Ordinate zeigt die relative Emissionsintensität bei 510 Nanometer.

Messung des intrazellulären Kalziums



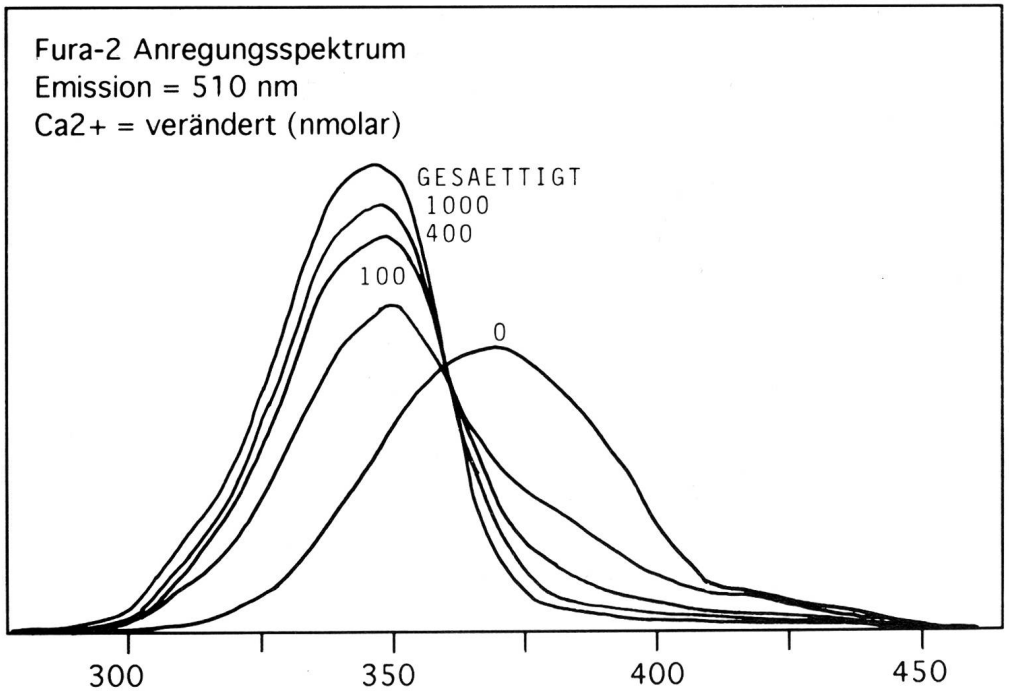
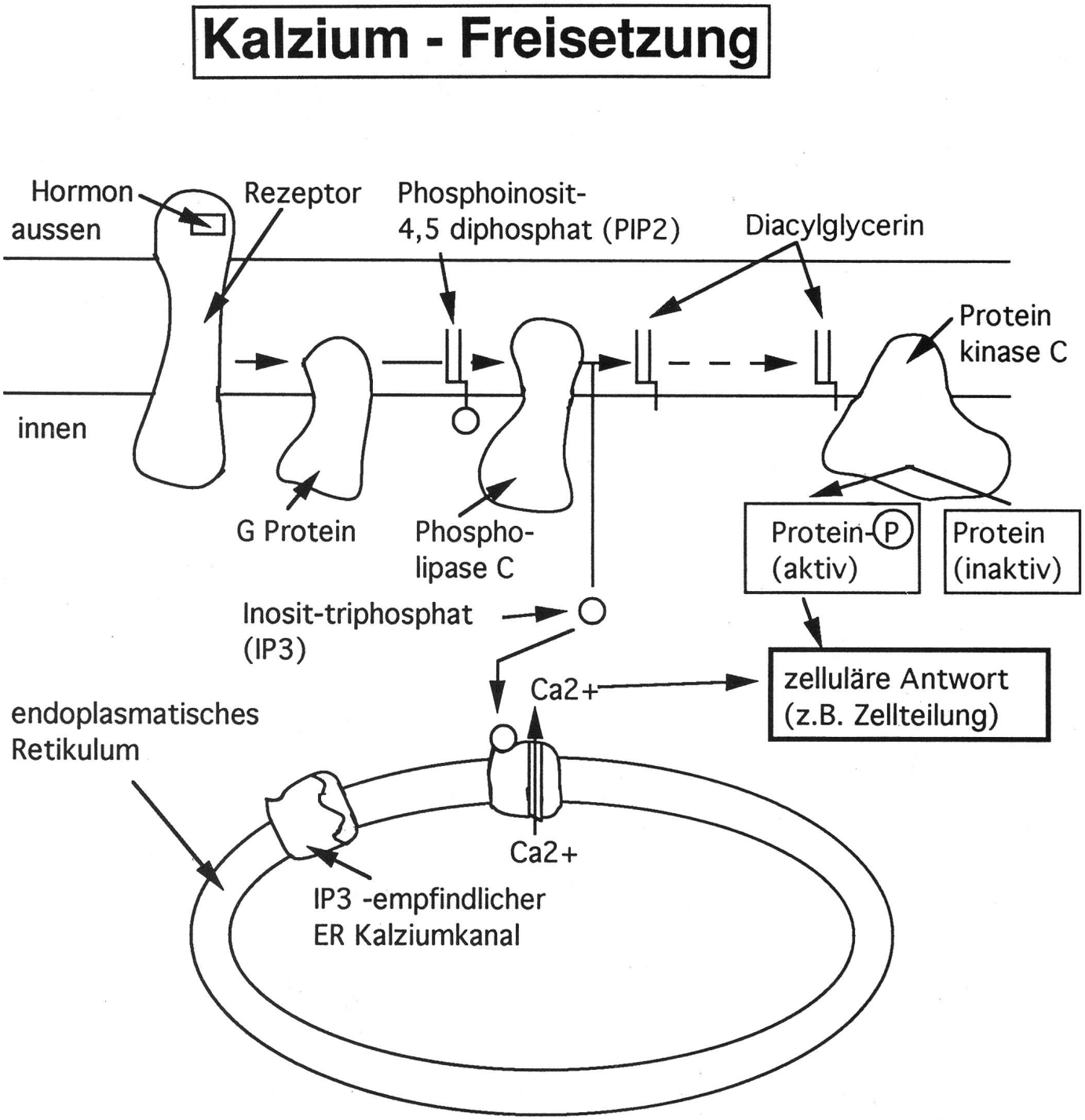


Abb. 6: Kalzium-Freisetzung. Bei der PIP2-Signalbahn wird als zweiter Botenstoff PIP3 und Diacylglycerin gebildet. IP3 ist wasserlöslich und kann so ungehindert ins Zytoplasma diffundieren. Dort löst es die Freisetzung von Kalzium aus, das im endoplasmatischen Retikulum gespeichert ist. Kalzium seinerseits bindet an Kalzium-bindende Proteine, was zur Aktivierung von Enzymen (z. B. Proteinkinasen) führt. Diacylglycerin bleibt in der Membran, wo es das Enzym C-Kinase stimuliert (nach Berridge, 1985).



allem durch *Berridge* und *Irvine* bewiesen (*Berridge* und *Irvine,* 1984; *Downes,* 1988; *Putney* et al., 1989). Bei der Kalzium-Freisetzung haben die beiden Moleküle Phosphoinosit-triphosphat (abgekürzt IP3) und Diacylglycerin (abgekürzt DG) eine zentrale Bedeutung (Abb. 6). Sie haben eine erstaunliche Herkunft: Sie stammen nämlich beide aus der Zellmembran. Diese beiden Moleküle entstehen durch die Wirkung des Enzymes Phospholipase C aus dem Phospholipid Phosphoinosit-4,5-diphosphat (abgekürzt PIP2). Das durch die Phospholipase C freigesetzte IP3, welches im Zytosol löslich ist, diffundiert zum endoplasmatischen Retikulum, ein säckchenartiges Zellorganell (Abb. 6). IP3 wird dabei an spezifische Rezeptoren gebunden, wodurch sich Kalzium-Kanäle öffnen. Es existieren auch Kalzium-Kanäle in der Plasmamembran, auf die hier jedoch nicht eingegangen werden soll.

Diacylglycerin

Neben IP3 wird noch ein zweites Molekül neu gebildet, das Diacylglycerin. Dieses Molekül kann die Zellmembran nicht verlassen. Wie IP3 wirkt Diacylglycerin als Botenstoff. *Nishizuka* und Mitarbeiter entdeckten, dass dieser Botenstoff eine membrangebundene Proteinkinase aktiviert, die C-Kinase, welche Phosphatgruppen auf andere Proteine überträgt (*Nishizuka,* 1983). Auf dieser Stufe geschieht also eine Gabelung der Signalwege in zwei Geleise.

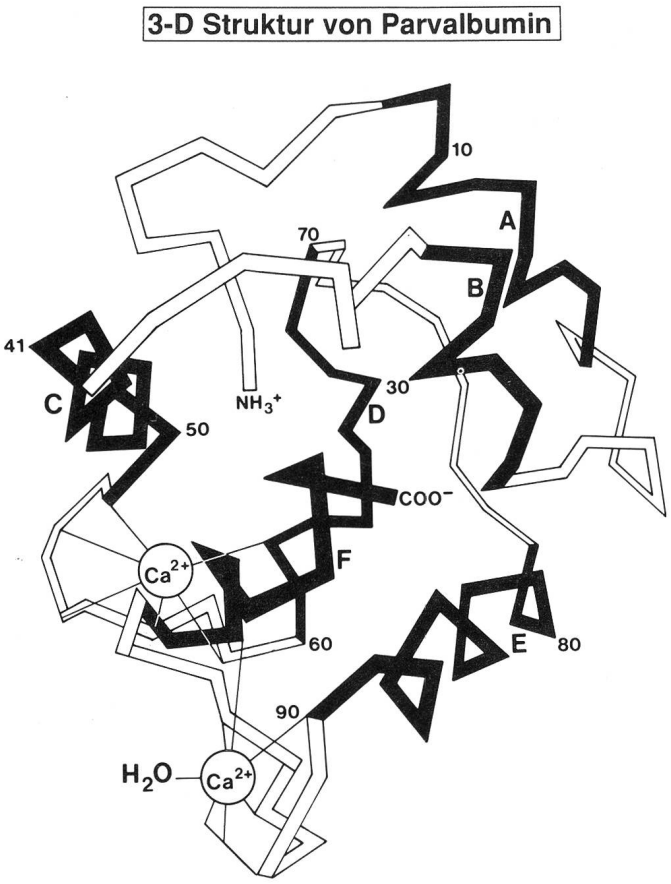
Es existieren pharmakologisch aktive Substanzen wie zum Beispiel Phorbolester, die den Effekt von Diacylglycerin imitieren, indem sie direkt auf die C-Kinase einwirken. Phorbolester rufen Entzündungen der Haut hervor und können bei Tieren in Kombination mit einem Karzinogen Tumoren erzeugen (*Berenblum,* 1974). Durch Phorbolester lässt sich eine Vielzahl zellulärer Prozesse experimentell in Gang bringen. Einer der interessantesten Befunde war, dass Phorbolester, über die Phosphorylierung von Membranrezeptoren, die DNA-Synthese ankurbeln können (*Davis* und *Czech,* 1985) – interessant deshalb, weil damit gezeigt werden konnte, dass Signalsequenzen, die normalerweise für zelluläre Routineaktivitäten wie die Sekretion oder die Kontraktion verantwortlich sind, auch Zellteilung und Wachstum regulieren können. Dass Phorbolester als Tumorpromotoren wirken, beruht wahrscheinlich auf ihrer Fähigkeit, über das C-Kinase-Geleise in das Zellgeschehen einzugreifen (*Parker* et al., 1986). In der Tat wird heute zunehmend deutlicher, dass Störungen der intrazellulären Signalbahnen Krebs verursachen können.

Tabelle 1 zeigt Effekte, die durch den cAMP-Weg gesteuert werden und solche, die über Kalzium laufen. Es handelt sich hier jedoch nur um eine sehr beschränkte Auswahl. Adrenalin wirkt zum Beispiel über alpha- und beta-Rezeptoren via cAMP auf den Metabolismus und Serotonin auf demselben Weg auf die Sekretion. Hingegen wirken Spermien sowie auch Wachstumsfaktoren über den Kalzium-Weg auf Zellwachstum und Differenzierung. Einige Hormone, wie zum Beispiel Vasopressin, wirken über beide Wege, indem sie in verschiedenen Zellen verschiedene Rezeptoren benützen. Vielfach sind die beiden Signalwege eng miteinander vernetzt.

Kalzium-bindende Proteine

Wie oben ausgeführt wurde, führt die Aktivierung einer Zelle durch ein Hormon in vielen Zellen zu einer kurzfristigen

Abb. 7: Räumliche Struktur des Kalzium-bindenden Proteines Parvalbumin (Kretsinger und Nockolds, 1973). Die alpha-Helices AB, CD und EF sind in Schwarz dargestellt. Alpha-Helices CD und EF sind in der Lage, mit dem zwischen den Helices liegenden Loops Kalzium mit hoher Affinität zu binden. Alpha Helices AB sind wegen einer Deletion nicht in der Lage, Kalzium zu binden. COO^- bezeichnet den C-Terminus und $NH3^+$ den N-Terminus des Proteines. Zahlen bezeichnen die Aminosäure-Positionen im Protein (nach Heizmann und Berchtold, 1987).



Tab. 1: Beispiele der Signalübermittlung

a) Steuerung über den cAMP-Signalweg			
stimulierendes externes Signal	hemmendes externes Signal	Gewebe	zelluläre Antwort
Adrenalin (Beta-Rezeptoren)		quergestreifte Muskulatur	Glykogenabbau*
Adrenalin (Beta-Rezeptoren)		Fettzellen	verstärkter Fettabbau
Adrenalin (Beta-Rezeptoren)		Herz	Pulserhöhung und Verstärkung der Kontraktion*
Adrenalin (Beta-Rezeptoren)		Eingeweide	Sekretion*
Adrenalin (Beta-Rezeptoren)		glatte Muskulatur	Entspannung*
Thyreotropin		Schilddrüse	Thyroxinabgabe
Vasopressin (V_2-Rezeptoren)		Niere	Rückresorption von Wasser
Glucagon		Leber	Glykogenabbau*
Serotonin		Speicheldrüse (Schmeissfliege)	Sekretion
Prostaglandin I		Blutplättchen	Hemmung der Aggregation und Sekretion*
	Adrenalin (Alpha$_2$-Rezeptoren)	Blutplättchen	Stimulation der Aggregation und Sekretion*
	Adrenalin (Alpha$_2$-Rezeptoren)	Fettzellen	verminderter Lipidabbau
	Adenosin	Fettzellen	

b) Steuerung über den IP_3-Weg		
externes Signal	Gewebe	zelluläre Antwort
Vasopressin	Leber	Glykogenabbau
Acetylcholin	Bauchspeicheldrüse	Amylase-Sekretion
Acetylcholin	glatte Muskulatur	Kontraktion
Acetylcholin	Oozyten (Krallenfrosch)	Chlorid-Permeabilität
Acetylcholin	Beta-Zellen des Pankreas	Insulinabgabe
Serotonin	Speicheldrüse (Schmeissfliege)	Speichelsekretion
Thrombin	Blutplättchen	Plättchen-Aggregation
Antigen	Lymphozyten	DNA-Synthese
Antigen	Mastzellen	Histamin-Freisetzung
Wachstumsfaktoren	Fibroblasten	DNA-Synthese
Licht	Photorezeptoren (Limulus)	Phototransduktion
Spermatozoen	Seeigeleier	Befruchtung
Thyreotropin freisetzendes Hormon	Hypophysenvorderlappen	Prolaktin-Sekretion

Aktivierung/Inaktivierung einiger bekannter zellulärer Reaktionen (Zusammenstellung nach Berridge, 1985)
a) cAMP-abhängige Signalwege.
Bei den mit Sternchen bezeichneten Fällen dient cAMP dazu, Kalzium als weiteren sekundären Boten zu aktivieren.
b) Reaktionen, die über die PIP2-Signalbahn gesteuert werden.

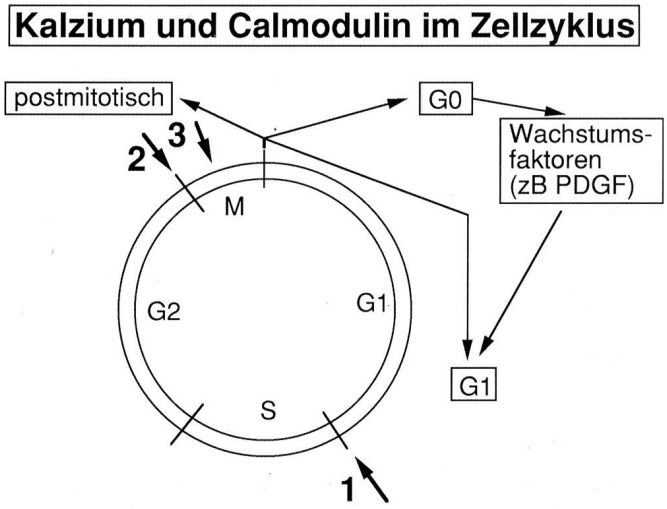
Erhöhung des Kalzium-Spiegels. Wie wirkt nun Kalzium selbst? Wiederum braucht es in der Zelle Erkennungssysteme, welche das Kalzium-Signal umwandeln müssen *(Carafoli,* 1987). Es braucht also Kalzium-Rezeptoren, welche Kalzium reversibel und mit grosser Affinität binden können. Tatsächlich gibt es solche Kalzium-bindenden Proteine, und zwar sehr viele. Man kennt heute fast 200 solcher Proteine (*Kretsinger,* 1980; *Moncrief* et al., 1990; *Kretsinger* et al., 1991).

Der Prototyp eines hochaffinen Kalzium-bindenden Proteines ist Parvalbumin (*Wnuk* et al., 1982; *Berchtold,* 1989). Abbildung 7 zeigt die räumliche Struktur dieses Moleküles. Sie wurde bereits im Jahre 1973 durch einen Pionier auf diesem Gebiet, *Robert Kretsinger,* mit der Methode der Röntgenstrukturanalyse ermittelt (*Kretsinger* und *Nockolds,* 1973). Die Erkenntnisse, die dadurch gewonnen werden konnten, waren die Grundlage zum Verständnis von Struktur und Funktion vieler anderer Kalzium-bindender Proteine. Parvalbumin ist ein relativ kleines Molekül mit einem Molekulargewicht von ca. 10 000 D. Zwei Kalzium-Ionen können von diesem Molekül mit hoher Affinität in Bindungsstellen gebunden werden, die bei vielen verwandten Proteinen eine sehr ähnliche Struktur haben. Man nimmt an, dass Parvalbumin wichtig ist für die rasche Einstellung des Kalzium-Gleichgewichtes nach einer Zellaktivierung vor allem im Muskel (*Pechère* et al., 1977; *Heizmann,* 1984). Arbeiten aus unserem Labor zeigten, dass Parvalbumin auch im Hirn und in Drüsengeweben vorkommt (*Berchtold* et al., 1982; 1984; *Heizmann* und *Berchtold,* 1987). Parvalbumin wird heute vielfach als Marker für eine Population spezifischer Hirnzellen verwendet. Eine heute oft vertretene Hypothese geht dahin, dass Parvalbumin und verwandte Proteine die Nervenzellen vor einer Kalzium-Überlastung schützen (*Sloviter,* 1991). Tatsächlich hat man festgestellt, dass Parvalbumin-enthaltende Hirnzellen besser geschützt sind gegen Zellschädigungen, bei denen Kalzium erhöht wird. Hervorzuheben wäre noch ein weiteres Kalzium-bindendes Protein, nämlich Calmodulin (*Means,* 1988). Es ist der universellste intrazelluläre Kalzium-Rezeptor. Er kommt in jeder Pflanzen- und tierischen Zelle vor. Calmodulin hat in kristalliner Form eine hantelförmige Struktur und bindet 4 Kalzium-Ionen mit sehr ähnlichen Bindungsstellen, wie sie bei Parvalbumin gefunden wurden. Bei einigen Signalübermittlungswegen weiss man auch, wie dieses Molekül funktioniert. Durch die Bindung mit Kalzium verändert sich seine Struktur, und es kann eine Aktivierung oder Inaktivierung eines Zielproteines stattfinden. Durch die Analyse der Primärstruktur der Proteine und der Gene, welche für Kalzium-bindende Proteine kodieren, konnten unsere und andere Forschergruppen eindeutig zeigen, dass kalziumbindende Proteine entwicklungsgeschichtlich sehr eng miteinander verwandt sind und sich während der Evolution auseinander entwickelt haben (*Berchtold,* 1989; *Moncrief* et al., 1990).

DER ZELLZYKLUS

Bevor Störungen bei Zellwachstum und Teilung behandelt werden, sollen einige Grundlagen zu diesem Thema vermittelt werden. Zellen vermehren sich, indem sie nacheinander

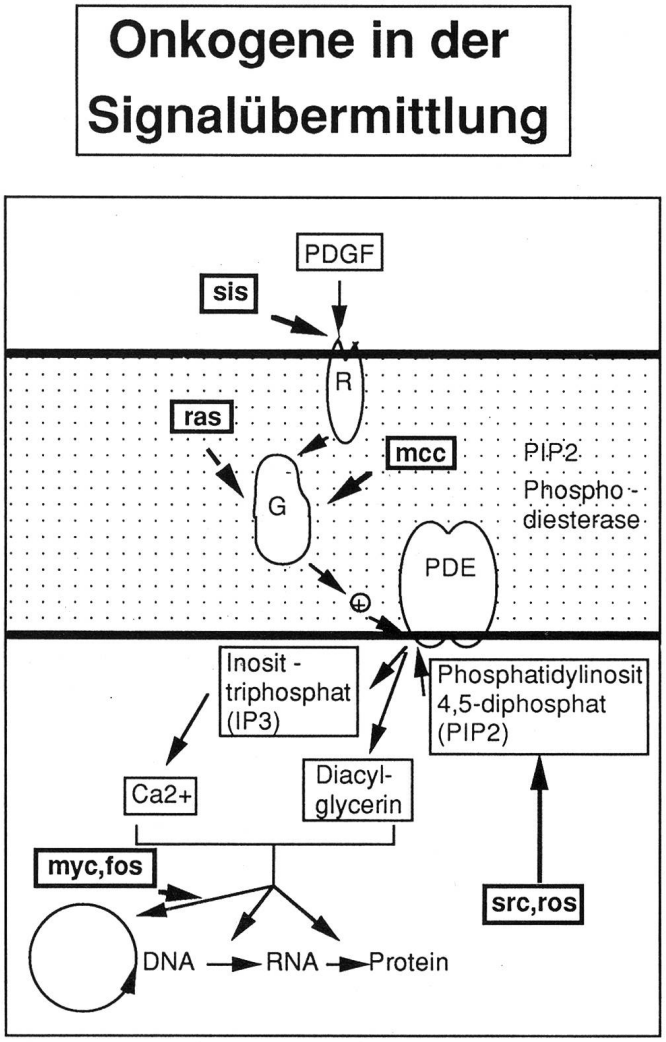
Abb. 8: Kalzium und Calmodulin im Zellzyklus. Der Zellzyklus verläuft über eine Synthese-(S)-Phase, in welcher die DNA verdoppelt wird. Nach einem Unterbruch in der G2 (= Gap2) Phase erfolgt die Mitosephase, in der sich die Schwesterchromosomen teilen und in der die Zellteilung stattfindet. Die intermitotischen Zellen bleiben kurzfristig in der G1 (= Gap1) Phase stehen. Die fakultativ-postmitotischen Zellen verharren zeitweilig in der G0-Phase, während die obligat postmitotischen Zellen nicht mehr in den Zellzyklus eingeschleust werden. Wachstumsfaktoren bewirken meist, dass Zellen aus der G0-Phase wieder in den Zellzyklus zurückgeführt werden. Pfeile bezeichnen Schaltstellen im Zellzyklus, welche von Kalzium und Calmodulin kontrolliert werden.



die einzelnen Stadien des Zellzyklus durchlaufen (*Beach* et al., 1988; *Cross* et al., 1989; *Pardee,* 1989) (Abb. 8). In der ersten Wachstumsphase, G1, vergrössern sie sich. Dann – während der sogenannten S-Phase oder DNA-Synthesephase verdoppeln sie ihre DNA und ihre Chromosomen und bereiten sich in der zweiten Wachstumsphase G2 auf die Zellteilung vor. In der Mitosephase oder M-Phase schliesslich teilen sie sich. Direkt danach entscheidet sich, in welcher Richtung es weitergeht. Entweder tritt die Zelle wieder in den Zellzyklus ein und teilt sich erneut, oder die Tochterzelle schlägt den Weg der Differenzierung ein, die Go-Phase, in der sie für ihre spezielle Funktion in einem Gewebe des Körpers ausreift. Für bestimmte Zelltypen, so die Nervenzellen, bedeutet Differenzierung das Ende der Teilungsfähigkeit, andere Zelltypen können auch danach wieder in den Zellzyklus eintreten (*Baserga,* 1985). Die Rückkehr in den Zellzyklus wird durch Wachstumsfaktoren ausgelöst (*Aaronson,* 1991). Es sind dies

Substanzen, die von einzelnen Zellen oder von einem besimmten Zellverband freigesetzt werden.
Wachstumsfaktoren binden sich an Rezeptoren auf der Zelloberfläche und schicken Signale ins Zellinnere. Diese müssen dorthin gelangen, wo die DNA verdoppelt wird, nämlich zum Zellkern. Es gibt sicher ganz verschiedene Wege, wie dies geschehen kann. Ein solcher Weg, der von PDGF, dem platelet-derived growth factor, benützt wird, ist in Abb. 9 dargestellt. PDGF ist ein Wachstumsfaktor, der von den Blutplättchen gebildet wird. Er wirkt über den IP3, Diacylglycerin und Kalzium-Weg (*Aaronson,* 1991). Diese fördern dann wahrscheinlich Vorgänge, die zur Vorbereitung der DNA-Synthese dienen (*Kelly* et al., 1983). Was dabei auf molekularer Ebene genau geschieht, weiss man nicht.

Abb. 9: Onkogene in der Signalübermittlung. Das Zellwachstum wird über verschiedene Signalbahnen reguliert. Einige Wachstumsfaktoren, zum Beispiel PDGF (platelet-derived growth factor), benützen den PIP2-Weg. IP3 mobilisiert Kalzium. Dadurch kann die Anweisung zur DNA-Synthese in den Kern übermittelt werden. Eine Vielzahl von Vorläuferkrebsgenen (sis, ras, fos, src, ros) sowie auch Tumorsuppressorgene (mcc = mutated in colon cancer) vermag die das Wachstum kontrollierenden Signalbahnen zu unterbrechen, das heisst, diese permanent ablaufen zu lassen. R, Rezeptor; G, G-Protein; PDE, Phosphodiesterase.



ENTGLEISTE WACHSTUMSKONTROLLE UND KREBS

Da jede Signalbahn aus einer Reihe von Reaktionen besteht, die von spezifischen Proteinen kontrolliert werden, muss das genetische Material der Zelle auch die Gene enthalten, die für die Synthese dieser Kontrollproteine benötigt werden. Jede funktionelle Abweichung bei solchen Genen könnte daher Abnormitäten im Zellwachstum hervorrufen, z. B. unkontrolliertes Wachstum und strukturelle Veränderungen, wie sie für Krebs typisch sind. Auf Mechanismen, wie Gene durch Umwelteinflüsse wie z. B. krebserzeugende Substanzen oder ultraviolettes Licht verändert werden können, kann hier nicht eingegangen werden. Inzwischen hat man etwa 60 Gene identifiziert, deren abnorme Funktion mit dem Auftreten von Krebs in Zusammenhang gebracht wird. Man bezeichnet sie als Protoonkogene oder Vorläufer-Krebsgene (*Land* et al., 1983; *Hunter,* 1985; *Bishop,* 1987). Bis vor kurzem war nicht klar, welche Funktionen solche Gene im normalen Zellgeschehen haben. Inzwischen hat sich aber herausgestellt, dass in einem Teil von ihnen die Struktur von Komponenten der Signalbahnen verschlüsselt ist, die das Zellwachstum kontrollieren (*Aaronson,* 1991). Als erstes Beispiel fand man, dass das Protoonkogenprodukt *sis* ein Teil des Wachstumsfaktors PDGF ist (*Doolittle* et al., 1983) (Abb. 9). Wird nun *sis* ständig produziert, kann es durch eine permanente Ankurbelung des Wachstums zu Krebs kommen. Eine ganze Reihe anderer Protoonkogene sind in Signalübermittlungsprozesse involviert (Zusammenstellung in *Aaronson,* 1991). Beim *ras*-Onkogen, das sehr häufig in veränderter Form in Krebszellen zu finden ist, scheint es, dass es eine Form eines G-Proteines darstellt, die nicht reguliert wird und deshalb ständig aktiv ist. *Src* und *ros* wirken auf die Bildung von PIP2 ein. Wieder zwei andere Protoonkogene, *myc* und *fos,* mischen sich am anderen Ende der intrazellulären Signalkaskade ein. Die *myc*- und *fos*-Gene enthalten den Bauplan von Zellkernproteinen und könnten so an der Vorbereitung der DNA-Synthese beteiligt sein. Vor kurzem hat man eine Reihe von Genen identifiziert, deren natürliche Aufgabe es offensichtlich ist, Wachstum und

Zellteilung zu hemmen. Man nennt diese Gene Tumorsuppressorgene (*Klein,* 1987; *Sager,* 1989; *Weinberg,* 1991). In einigen Fällen wie z. B. beim *mcc*-Gen sind die Genprodukte Signalübermittlungskomponenten. *Mcc* heisst mutated in colon cancer. Dieses Gen wurde 1991 erstmals beschrieben (*Kinzler* et al., 1991). Offensichtlich ist dieses auf dem menschlichen Chromosom 5 lokalisierte Gen wichtig bei der Entstehung von Darmkrebs. Werden solche Tumorsuppressorgene verändert, kann es, wie bei den Onkogenen, zu Krebs kommen. Für mehrere Krebsarten weiss man, welche Onkogene und Tumorsuppressorgene verändert sind (*Bishop,* 1987; *Weinberg,* 1991).

KALZIUM, CALMODULIN UND ANDERE KALZIUM-BINDENDE PROTEINE UND KREBS

Was haben Kalzium und Kalzium-bindende Proteine mit dem Zellzyklus und unkontrollierter Zellteilung zu tun? Es gibt im Zellzyklus 3 Phasen, bei denen Kalzium und wahrscheinlich auch Kalzium-bindende Proteine wichtig sind (Abb. 8). Es sind dies die G1/S, G2/M und die M-Phase (*Rasmussen* und *Means,* 1989). Kürzlich konnte man mit Hilfe von gentechnischen Methoden einige Fragen bezüglich Bedeutung von Calmodulin im Zellzyklus klären. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass Calmodulin für den Zellzyklus essentiell ist und während dem G1/S-Übergang erhöht wird (*Means* und *Rasmussen,* 1988). Zusätzlich ist Calmodulin während der Mitosephase für die Umgestaltung des Zytoskelettes und für die Spindelfaserbewegung notwendig. Molekulare Mechanismen der Calmodulin-Wirkung beim Zellzyklus sind bisher rein hypothetisch.

AUSBLICK

Trotz intensiver Forschung erkrankt jeder 4. Westeuropäer und Amerikaner an Krebs und jeder 5. stirbt daran (*Prescott* und *Flexer,* 1990). Für die häufigsten Krebsarten, wie Lungen- und Darmkrebs, gibt es heute keine sichere Therapie. Ein Grund, weshalb durch die Krebsforschung noch keine generell wirkende Medikamente entwickelt werden konnten, liegt sicherlich darin, dass Vorläufer-Krebsgene auch sehr wichtig sind für das normale Funktionieren der Zelle, insbesondere bei der Signalübermittlung, wie in diesem Artikel gezeigt wurde. Eine wichtige Voraussetzung, Krebs auf der Ebene der Therapie erfolgreich bekämpfen zu können, ist daher die Erweiterung der Grundlagenerkenntnisse über Lebensvorgänge in normalen und krebsartigen Zellen, wobei den Signalübermittlungswegen eine ganz besondere Bedeutung zugemessen werden muss. Bei einer Einschätzung der Lage müssen wir auch bedenken, dass viele heute verwendeten zellbiologischen und molekulargenetischen Methoden gerade eben erst erfunden wurden. Erfreulich ist, dass bei einigen Krebsarten, wie z. B. bei der Haarzellenleukämie und bei Osteosarkomen dank diesen neuen Disziplinen bereits Erfolge erzielt worden sind (*Baron* und *Narula,* 1990; *Baron* et al., 1991). Kürzlich konnte man Pressemeldungen entnehmen, dass mit gentechnisch hergestelltem Interferon alpha (ein körpereigener Botenstoff mit Immunabwehrfunktion) in einigen Fällen Lungenkarzinome erfolgreich eliminiert werden konnten.

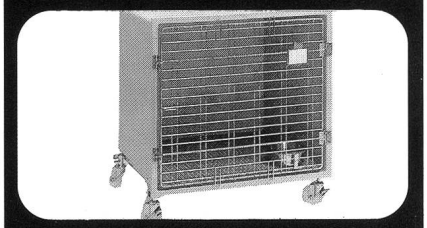
LITERATUR

Aaron J. (1976): Histology and micro-anatomy of bone. In: Calcium, phosphate and magnesium metabolism (ed. Nordin B.E.C.), pp. 298–356, Churchill Livingston Press. — *Aaronson S.A.* (1991): Growth factors and cancer. Science *254,* 1146–1153. — *Allen W.M., Sansom B.F.* (1985): Milk fever and calcium metabolism. J. Vet. Pharmacol. Therap. *8,* 19–29. — *Baron E., Narula S.* (1990): From cloning to a commercial realization: human alpha interferon. Crit. Rev. Biotechnol. *10,* 179–190. — *Baron E., Tyring S.K., Fleischmann W.R., Coppenhave D.H., Niesel D.W., Klimpel G.R., Stanton G.J., Hughes T.K.* (1991): The interferons. Mechanisms of action and clinical application JAMA *266,* 1375–1385. — *Baserga R.* (1985): The biology of cell reproduction, Harward University Press. — *Beach D., Basilico C., Newport J., eds.* (1988): Cell cycle control in eukaryotes. Cold Spring Harbor Laboratory Press. — *Benovic J.L., Bouvier M., Caron M.G., Lefkowitz R.J.* (1988): Regulation of adenyl cyclase-coupled beta adrenergic receptors. Ann. Rev. Cell Biol. *4,* 405–428. — *Berchtold M.W.* (1989): Structure and expression of genes encoding the 3-domain Ca^{2+} binding proteins parvalbumin and oncomodulin. Biochim. Biophys. Acta *1009,* 201–216. — *Berchtold M.W., Wilson K.J., Heizmann C.W.* (1982): Purification of neuronal parvalbumin with high performance liquid chromatography. Comparison with muscle parvalbumin. Biochemistry *21,* 6552–6557. — *Berchtold M.W., Celio M.R., Heizmann C.W.* (1984): Parvalbumin in non muscle tissues of the rat. Quantitation and immunohistochemical localization. J. Biol. Chem. *259,* 5189–5196. — *Berenblum I.* (1974): Carcinogenesis as a biological problem. Elsevier-Verlag. — *Berridge M.J., Irvine R.F.* (1984): Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. Nature *312,* 515–521. — *Berridge M.J.* (1985): The molecular basis of communication within the cell. Scientific American *253,* 142–150. — *Birnbaumer L., Codina J., Mattera R., Yatani A., Scherer N., Toro M.-J., Brown A.M.* (1987): Signal transduction by G-proteins. Kidney Int. *32,* S14–S17. — *Bishop J.M.* (1987): The molecular genetics of cancer. Science *235,* 305–311. — *Campbell A.K.* (1983): Intracellular calcium. Its universal role as regulator. J. Wiley Verlag. — *Carafoli E.* (1987): Intracellular calcium homeostasis. Ann. Rev. Biochem. *56,* 395–433. — *Casperson G.F., Bourne H.R.* (1987): Biochemical and molecular genetic analysis of hormone-sensitive adenylate cyclase. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. *27,* 371–384. — *Chien K.R., Abrams J., Serroni A., Martin J.T., Farber J.L.* (1978): Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible, ische-

mic liver cell injury. J. Biol. Chem. *253,* 4809–4817. — *Cohen P.* (1982): The role of protein phosphorylation in neural and hormonal control of cellular activity. Nature, *296,* 613–620. — *Cohen P.* (1989): The structure and regulation of protein phosphatases. Ann. Rev. Biochem. *58,* 433–508. — *Collins S., Caron M.G., Lefkowitz R.J.* (1992): From ligand binding to gene expression – new insights into the regulation of G-protein coupled receptors. Trends in Biochem. Sci. *17,* 37–39. — *Cross F., Roberts J., Weintraub H.* (1989): Simple and complex cell cycles. Ann. Rev. Cell Biol. *5,* 341–395. — *Davis R.J., Czech M.P.* (1985): Tumor-promoting phorbolesters cause the phosphorylaton of epidermal growth factor receptors in normal human fibroblasts at threonin 654. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *82,* 1974–1978. — *Dolphin A.C.* (1987): Nucleotide binding proteins in signal transduction and disease. Trends Neurosci. *10,* 53–57. — *Doolittle R.F., Hunkapiller M.W., Hood L.E., Devare S.G., Robbins K.C., Aaronson S.A., Antoniades H.N.* (1983): Simian sarcoma virus onc gene v-sis is derived from the gene (or genes) encoding a platelet-derived growth factor. Science *231,* 275–277. — *Downes C.P.* (1988): Inositol phosphates: a family of signal molecules? Trends Neurosci. *11,* 336–338. — *Fearon D.T., Austen K.F.* (1976): The human complement system: Biochemistry, biology and pathology. Essays Med. Biochem. *2,* 1–35. — *Fischer E.H., Charbonneau H., Tonks N.K.* (1991): Protein tyrosine phosphatases: A diverse family of intracellular and transmembrane enzymes. Science *253,* 401–406. — *Gilman A.G.* (1984): G-proteins and dual control of adenylate cyclase. Cell *36,* 577–579. — *Heizmann C.* (1984): Parvalbumin, an intracellular calcium binding protein; distribution, properties and possible roles in mammalian cells. Experientia *40,* 910–921. — *Heizmann C., Berchtold M.W.* (1987): Expression of parvalbumin and other Ca^{2+} binding proteins in normal and transformed cells: a topical review. Cell Calcium *8,* 1–41. — *Hunter T.* (1985): Oncogenes and growth control. Trends in Biochem. Sci. *10,* 275–280. — *Ingebritsen T.S., Cohen P.* (1983): Protein phosphatases: properties and role in cellular regulation. Science, *221,* 331–338. — *Kelly K., Cochran B.H., Stiles C.D., Leder P.* (1983): Cell specific regulation of the myc gene by lymphocyte mitogens and platelet-derived growth factor. Cell *35,* 603–610. — *Kinzler K.W., Nilbert N.C., Vogelstein B., Bryan T.M., Levy D.B., Smith K.J., Preisinger A.C., Hamilton S.R., Hedge P., Markham A.* et al. (1991): Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutatated in colorectal cancers. Science *251,* 1366–1370. — *Klein G.* (1987): The approaching era of the tumor suppressor genes. Science *238,* 1539–1545. — *Krebs E.G., Beavo J.A.* (1979): Phosphorylation and dephosphorylation of enzymes. Ann. Rev. Biochem. *48,* 923–959. — *Kretsinger R.H.* (1980): Structure and evolution of calcium modulated proteins. C.R.C. Crit. Rev. Biochem. *8,* 119–174. — *Kretsinger R.H., Nokkolds C.E.* (1973): Carp muscle calcium binding protein. II. Structure determination and general description. J. Biol. Chem. *248,* 3313–3326. — *Kretsinger R.H., Tolbert D., Nahayama S., Pearson W.* (1991): The EF hand, homologs and analogs. In: Novel calcium binding proteins. (ed. *Heizmann C.*), pp. *17–37,* Springer Verlag. — *Land H., Parada L.F., Weinberg R.A.* (1983): Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. Science *222,* 771–778. — *Lefkowitz R.J., Limbird L.E., Mukherjee C., Caron M.G.* (1976): The beta adrenergic receptor and adenylate cyclase. Biochim. Biophys. Acta *457,* 1–39. — *Limbird L.E.* (1988): Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. FASEB J. *2,* 2686–2695. — *Means A.R.* (1988): Molecular mechanisms of action of calmodulin. Rec. Prog. Horm. Res. *44,* 223–276. — *Means A.R., Rasmussen C.D.* (1988): Calcium, calmodulin and cell proliferation. Cell Calcium *9,* 313–319. — *Moncrief N.D., Goodman M., Kretsinger R.H.* (1990): Evolution of EF-hand calcium-modulated proteins I. Relationships based on amino acid sequences. J. Mol. Evol. *30,* 522–562. — *Nishizuka Y.* (1984): The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. Nature *308,* 693–698. *Pardee A.B.* (1989): G1 events and regulation of cell proliferation. Science *246,* 603–608. — *Parker P.J., Coussens L., Totty N., Rhee L., Young S., Chen E., Stabel S., Waterfield M.D., Ullrich A.* (1986): The complete primary structure of protein kinase C – the major phobolester receptor. Science *233,* 853–859. — *Pastan I.* (1972): Cyclic AMP. Sci. Am. *227,* 97–105. — *Pechère J.-F., Derancourt J., Haiech J.* (1977): The participation of parvalbumin in the activation-relaxation cycle of vertebrate fast skeletal musclel. FEBS *75,* 111–114. — *Prescott D.M., Flexer A.S.* (1990): Krebs: Fehlsteuerung von Zellen; Ursachen und Konsequenzen. Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft. — *Putney J.W., Takemura H., Hughes A.R., Horstman D.A., Thastrup O.* (1989): How do inositol phosphates regulate calcium signaling? FASEB J. *3,* 1899–1905. — *Rasmussen C.D., Means A.R.* (1989): Calmodulin, cell growth and gene expression. Trends. Neurosci. *12,* 433–438. — *Ringer S.* (1883): An investigation regarding the action of strontium and barium salts compared with the action of lime on the ventricle of the frog's heart. Practitioner *31,* 81–93. — *Sager R.* (1989): Tumor suppressor genes: the puzzle and the promise. Science *246,* 1406–1412. — *Schatzmann H.J.* (1975): Active calcium transport and Ca^{2+} activated ATPase in human red cell. Curr. Top. Membr. Trans. *6,* 125–168. — *Schramm M., Selinger Z.* (1984): Message transmission: receptor controlled adenylate cyclase system. Science *225,* 1350–1356. — *Sharp G.W.G.* (1977): Adenylate cyclase and the stimulatory effect of cholera toxin in the causation of diarrhea. In: Clinical aspects of cyclic nucleotides (ed. Volicer, L.), pp. *263–277,* Spectrum Publications. — *Sloviter R.S.* (1991): Protective role for Ca^{2+} binding proteins. Neuroscience facts, *2* (16) 2–3. — *Snyder S.H.* (1985): The molecular basis of communication between cells. Sci. Am. *253,* 132–140. — *Sutherland E.W.* (1972): Studies on the mechanism of hormone action. Science *177,* 401–408. — *Tsien R.Y., Poenie M.* (1986): Fluorescence ratio imaging: a new window into intracellular ionic signaling. Trends in Biochem. Sci. *11,* 450–455. — *Wallis M., Howell S.L., Taylor K.W. eds.* (1986): The biochemistry of the polypeptide hormones. Wiley Verlag. — *Weinberg R.A.* (1991): Tumor suppressor genes. Science *254,* 1138–1146. — *Wilson J.D., Foster D.W.* (1985): Williams textbook of endocrinology, 7th ed. Saunders-Verlag. — *Wnuk W., Cox J.A., Stein E.A.* (1982): Parvalbumin, and other soluble high affinity calcium binding proteins from muscle. In: Calcium and cell function (ed. *Cheung W.Y.*), vol. *2,* pp. *243–270,* Academic Press.

Die anpassungsfähigen Tierboxen
für Hunde, Katzen und andere Kleintiere

Vier verschiedene Boxen-Grössen lassen sich im Modulsystem zusammenstellen. Ob in der Höhe oder Breite, überall erweiterbar. Optimale Raumausnützung dank Modul-System. Hergestellt aus einem Guss und aus warmem schalldämmenden Material. Robuste Ausstattung.



Käfig auf fahrbarem Untergestell mit Futtergrill, Futterschale und Kartenhalter. Kombinierbar mit jeder Modulgrösse.

Verlangen Sie eine ausführliche Dokumentation bei:

indulab ag
Haagerstrasse
CH-9473 Gams
Tel. 085 / 7 14 14
FAX 085/ 7 15 10

indulab

M.W. BERCHTOLD

Transmission de signaux dans des cellules normales et cancereuses

Cet article de synthèse décrit les processus moléculaires de régulation de la transmission de signaux intracellulaires. Les mécanismes en relation avec le calcium et les protéines liant le calcium sont décrits. Ces processus biochimiques étroitement contrôlés empêchent une croissance désorganisée dans l'organisme sain et ainsi la formation de cancer. En général, les mécanismes de transmission de signaux fonctionnent d'une façon similaire chez les organismes hautement développés. On trouve dans beaucoup de tumeurs et de lignes de cellules cancereuses des altérations sur quelques gènes directement liés à la transmission des signaux (protooncogène ou gène suppresseur de tumeur).

Trasmissione di segnali in cellule normali e cancerogene

Il seguente articolo traccia una paroramica sui processi molecolari nella trasmissione intracellulare di segnali. In particolare vengono approfonditi i meccanismi che vedono il calcio e le proteine leganti il calcio, come portatori di segnali. Questi processi biochimici precisi e severamente controllati impediscono, nell'organismo sano, una crescita incontrollata e quindi l'insorgere del cancro. In linea di massima i segnali di trasmissione funzionano in tutti gli esseri più evoluti in maniera molto simile. In certi tumori e certe linee di cellule cancerogene si constatano delle variazioni in certi geni (proto-oncogeni o geni tumore suppressivi), che partecipano direttamente alla trasmissione di segnali.

DANK

Die hier beschriebenen eigenen Arbeiten wurden vom Schweizerischen Nationalfonds (Projekt 30-28847.90) und von der kantonalen und Schweiz. Krebsliga (Projekt For. 406.89.1) finanziell unterstützt. Der Autor ist Empfänger eines Stipendiums der Cloetta-Stiftung, Zürich.

Adresse: PD Dr. M. Berchtold
Institut für Pharmakologie und Biochemie
Universität Zürich-Irchel
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 30. März 1992