

**Genetik**

**Das p53-Protein – Hüter des Genoms**

**Aufgaben**

1. Skizzieren und beschreiben Sie die Genregulation durch Substratinduktion nach dem *Jacob-Monod*-Modell.  
(13 BE)
2. Analysieren Sie den Stammbaum zum *Li-Fraumeni*-Syndrom und diskutieren Sie mögliche Vererbungsmodi. Geben Sie die möglichen Genotypen der Personen 1, 11 und 12 unter Erläuterung der von Ihnen verwendeten Symbole an. (Material 1)  
(8 BE)
3. Erläutern Sie das Modell der Funktion des p53-Proteins und erklären Sie, warum das p53-Protein als „Hüter des Genoms“ bezeichnet wird. (Material 1 und 2)  
(11 BE)
4. Erläutern Sie anhand von Abb. 3.1 die Wirkung des p53-Proteins auf molekularer Ebene. (Material 3)  
(12 BE)
5. Analysieren Sie die Folgen der in Abb. 3.2 dargestellten häufigsten Mutationen im p53-Gen. (Material 2 und 3)  
(6 BE)

## Material 1

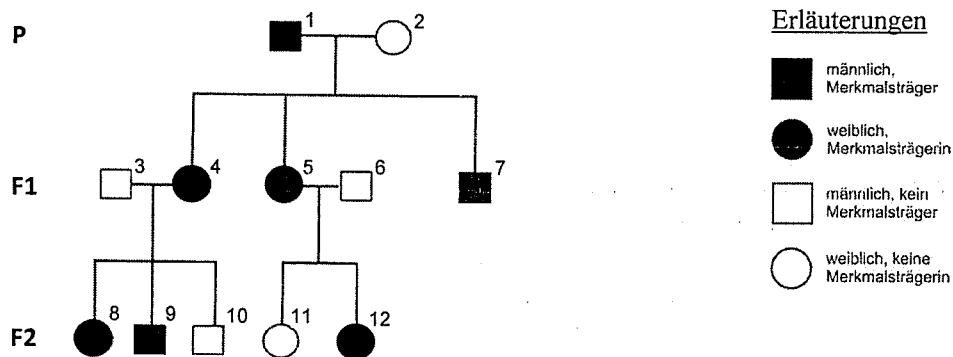
**Das *Li-Fraumeni*-Syndrom:  
Multiple Tumoren durch Gen-Mutation**

Das *Li-Fraumeni*-Syndrom ist durch das Auftreten verschiedener Tumorerkrankungen innerhalb einer Familie gekennzeichnet, wobei diese Tumorerkrankungen bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten können.

Im Kindesalter werden Tumoren der Nebenniere, Leukämien und ZNS-Tumoren am häufigsten beobachtet. Im Erwachsenenalter finden sich häufig Osteosarkome (Knochentumoren), Brustkrebs und Lungenkrebs neben anderen seltenen Tumoren.

Das *Li-Fraumeni*-Syndrom entsteht durch genetische Veränderungen im p53-Gen auf Chromosom 17. Es handelt sich also um eine Form des „erblichen Krebses“ im Gegensatz zum „spontanen Krebs“, der sich durch Neuentstehung von Mutationen in Körperzellen eines Individuums entwickelt.

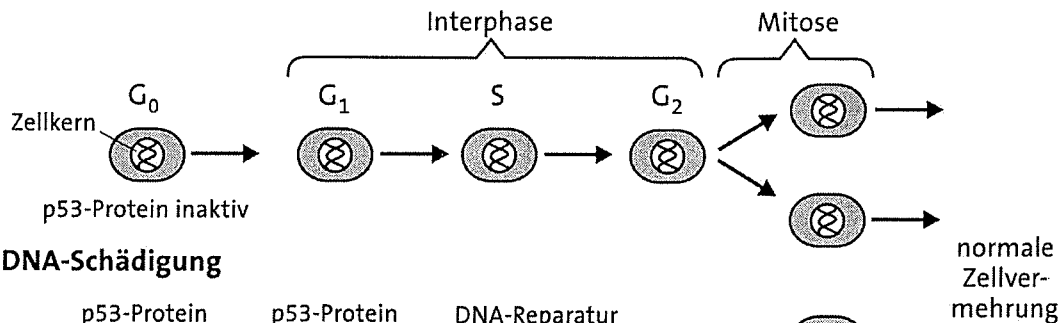
**Abbildung 1.1**  
Stammbaum einer Familie mit *Li-Fraumeni*-Syndrom



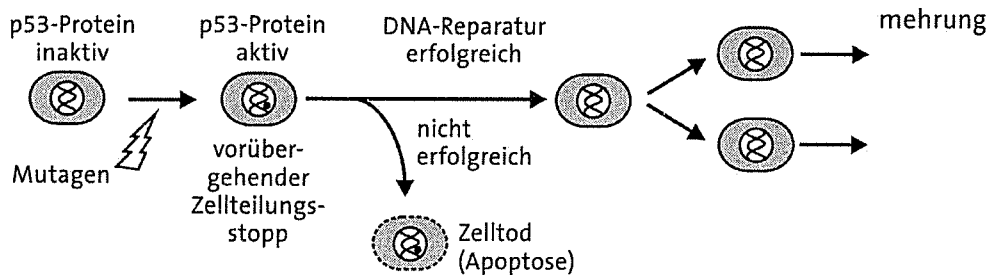
## Material 2

## Modell der Funktion des p53-Proteins

## 1. Normalzustand



## 2. DNA-Schädigung



## Material 3

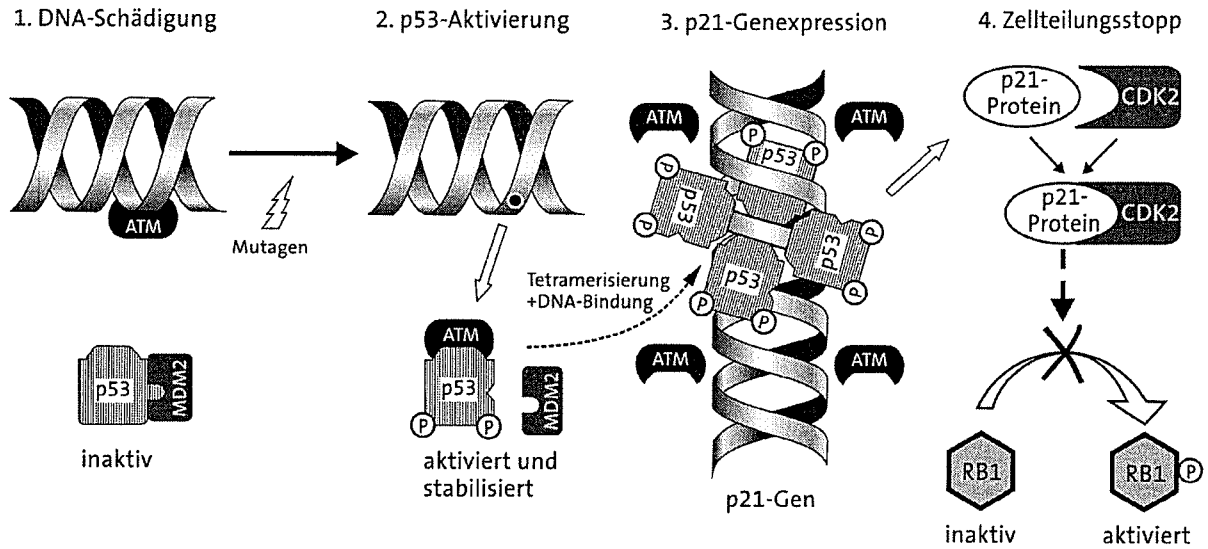
## Das menschliche p53-Protein

Das p53-Protein ist ein Transkriptionsfaktor. Das entsprechende p53-Gen erstreckt sich über etwa 20kb und enthält 11 Exons. Das Transkript wird in ein Protein mit 393 Aminosäuren translatiert. Sechs Aminosäuren sind besonders häufig nach Mutationsereignissen betroffen: Arginin an Position 175, 248, 249, 273 und 282 sowie Glycin an Position 245. Die häufigste beim Menschen auftretende Mutation führt zu einem Aminosäuren-Austausch an Position 248. Dort wird Arginin durch Tryptophan ersetzt.

Fortsetzung des Materials 3 auf S. 5

Fortsetzung des Materials 3

Abbildung 3.1  
Signalkaskade infolge von DNA-Schädigung



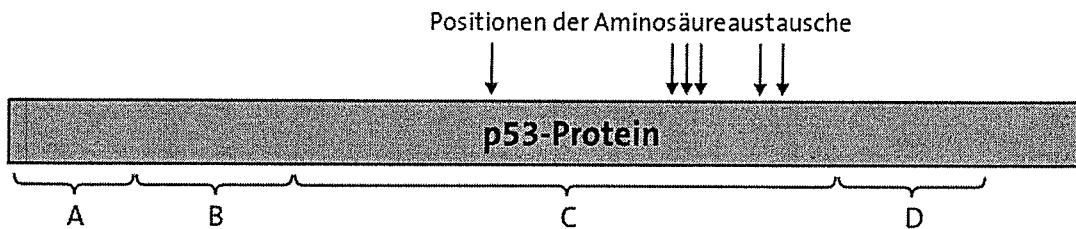
Erläuterungen

- ATM:** Kinase, bindet Phosphatgruppen an Moleküle (Phosphorylierung)
- MDM2:** Protein, das eine chemische Veränderung des p53-Proteins bewirkt
  - geschädigter DNA-Bereich
- p53** Protein
- Tetramerisierung:** Zusammenlagerung von vier Molekülen
- p21:** Protein
- CDK2:** Enzym, das die Phosphorylierung von RB1 bewirkt
- RB1:** Protein, das nach Aktivierung den Eintritt der Zelle in die S-Phase des Zellzyklus bewirkt

Fortsetzung des Materials 3 auf S. 6

Fortsetzung des Materials 3

## Abbildung 3.2

Position der häufigsten aufgrund von Mutation ausgetauschten Aminosäuren  
im menschlichen p53-ProteinErläuterungen

Funktion der verschiedenen Bereiche des p53-Proteins:

A – Aktivierung von Genen für Reparaturenzyme, MDM2-Bindung

B – Aktivierung der Apoptose (Zelltod)

C – Bereich spezifischer DNA-Bindung

D – Bindungsregion für weitere p53-Proteine bei der Tetramerisierung

**I. Erläuterungen****Aufgabenart**

materialgebundene Aufgabenstellung

**Voraussetzungen gemäß Lehrplan und Erlass „Hinweise zur Vorbereitung auf die schriftlichen Abiturprüfungen im Landesabitur 2014“ vom 20. Juni 2012****Vorschlag B1**

## Q1 Genetik

1. Operon-Modell: Schema des Jacob-Monod-Modells, Regulation der Gentätigkeit bei Bakterien: Substratinduktion
2. Gendiagnose: Chromosomen- und Genmutationen, Stammbaumanalysen
3. Genetische Aspekte von Krebserkrankungen: Krebszellen, Onkogene, Anti-Onkogene
4. siehe 3., Ablauf der Proteinbiosynthese: Transkription und Translation bei Eukaryoten; Aktivitätsprofile der Gene: Prinzip eines Transkriptionsfaktors
5. siehe 4., Genmutation

**II. Lösungshinweise und Bewertungsraster**

In den nachfolgenden Lösungshinweisen sind alle wesentlichen Gesichtspunkte, die bei der Bearbeitung der einzelnen Aufgaben zu berücksichtigen sind, konkret genannt und diejenigen Lösungswege aufgezeigt, welche die Prüflinge erfahrungsgemäß einschlagen werden. Selbstverständlich sind jedoch Lösungswege, die von den vorgegebenen abweichen, aber als gleichwertig betrachtet werden können, ebenso zu akzeptieren.

Aufg.	erwartete Leistungen	BE			
		I	II	III	Σ
1	<u>Unterrichtsbezogene Skizze des Operonmodells nach Jacob und Monod für die Substratinduktion</u>	5			
	<u>Unterrichtsbezogene Beschreibung der Genregulation durch Substratinduktion:</u> Folgende Elemente des Modells sollten berücksichtigt werden: Operon (bestehend aus Promotor, Operator, Strukturgenen), Regulatorgen, Repressor (aktiver und inaktiver Zustand), Substrat und RNA-Polymerase. Das Modell der Substratinduktion geht zunächst von einem reprimierten Operon aus. Die Transkription des Regulatorgens und anschließende Translation dieser mRNA bewirken einen aktiven Repressor, der an die Operatorsequenz binden kann, so dass die RNA-Polymerase sich nicht ansetzt und somit die Transkription der Strukturgene verhindert wird.	4			
	Ist genügend Substrat vorhanden, lagern sich die Substratmoleküle an bestimmte Stellen der Repressormoleküle an und bewirken deren Konformationsänderung. Der nun inaktive Repressor passt nicht mehr an den Operator und die RNA-Polymerase kann nun die Strukturgene transkribieren und die Zelle beginnt mit der Herstellung von Polypeptiden. Diese sind an der stofflichen Umsetzung des Substrats beteiligt.	4			13

Aufg.	erwartete Leistungen	BE			
		I	II	III	Σ
2	<p><u>Analyse des Vererbungsmodus:</u> Aus Material 1 ist zu entnehmen, dass die Mutation auf Chromosom 17 liegt. Die Vererbung erfolgt also autosomal. Höchstwahrscheinlich wird das Li-Fraumeni-Syndrom dominant vererbt. Ein Hinweis darauf ist, dass alle Nachkommen in der F1-Generation erkrankt sind und zusätzlich das Syndrom in jeder Generation auftritt. Ein rezessiver Vererbungsmodus kann anhand des Stammbaums nicht ausgeschlossen werden. Er ist aber eher unwahrscheinlich, da alle angeheirateten gesunden Partner (2, 3 und 6) heterozygot sein müssten, damit aus Beziehungen mit den Merkmalsträgern (1, 4 und 5) Kinder hervorgehen könnten, die bei rezessiver Vererbung homozygot sein müssten.</p> <p><u>Angabe der Genotypen:</u> 1 = Aa oder AA; 11 = aa, 12 = Aa;</p> <p><u>Erläuterungen:</u> z.B. A = merkmalsauslösendes Allel, a = nicht merkmalsauslösendes Allel</p> <p>Material 1 basiert auf: <a href="http://www.mgz-muenchen.de/molekulargenetische-diagnostik-list-detail/li-fraumeni-syndrom.html">http://www.mgz-muenchen.de/molekulargenetische-diagnostik-list-detail/li-fraumeni-syndrom.html</a> (abgerufen am 5.1.2013). Eberhard Passarge: Taschenatlas der Genetik. Stuttgart, 2004. S. 307, Abb. B.</p>		3	2	8
3	<p><u>Erläuterung des Modells der p53-Funktion:</u> Wenn kein DNA-Schaden vorliegt, ist das p53-Protein inaktiv. Der Zellzyklus läuft daher normal ab und somit auch die Zellvermehrung. Wird die DNA durch ein Mutagen geschädigt, wird das p53-Protein aktiv. Dieses bewirkt den Stopp des Zellzyklus. Anschließend versucht die Zelle, den DNA-Schaden zu reparieren. Ist dies erfolgreich, wird der Zellzyklus normal fortgesetzt. Ist die DNA-Reparatur nicht erfolgreich, wird die Apoptose der geschädigten Zelle ausgelöst.</p> <p><u>Erklärung der Bezeichnung des p53-Proteins als „Hüter des Genoms“:</u> Das p53-Protein wird als „Hüter des Genoms“ bezeichnet, da es eine umfassende Kontroll- oder Schutzfunktion für das gesamte Genom ausübt, nicht nur für bestimmte Gene. Nur wenn es diese Funktion erfüllen kann, wird vermieden, dass eine Schädigung der DNA zu schweren Konsequenzen, wie z.B. multiplem Tumorwachstum führt.</p> <p>Material 2 basiert auf: Eberhard Passarge: Taschenatlas der Genetik, Stuttgart 2004, S. 307.</p>		2	6	11

Aufg.	erwartete Leistungen	BE			
		I	II	III	Σ
4	<p><u>Erläuterung der Wirkung des p53-Proteins:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Normalerweise liegt das p53-Protein in der Zelle an das MDM2-Protein gebunden vor. Dieses bewirkt dessen Inaktivierung.</li> <li>– Eine DNA-Schädigung bewirkt, dass sich das ATM-Protein von der DNA löst, an p53 bindet und es phosphoryliert. Gleichzeitig wird seine Bindung an MDM2 aufgehoben. p53 wird auf diese Weise aktiviert und stabilisiert.</li> <li>– Je vier phosphorylierte p53-Moleküle lagern sich nun zusammen und binden an das Gen, das das Protein p21 codiert, welches daraufhin exprimiert wird. Das phosphorylierte p53-Protein wirkt also als Transkriptionsfaktor.</li> <li>– Das Protein p21 bindet an das Enzym CDK2, das im Normalfall die Phosphorylierung und damit die Aktivierung des Proteins RB1 bewirkt.</li> <li>– Das aktivierte RB1 bewirkt im Normalfall den Eintritt der Zelle in die S-Phase des Zellzyklus. Ist nun als Folge eines DNA-Schadens CDK2 durch Bindung an das Protein p21 unwirksam, bleibt RB1 im inaktiven Zustand.</li> <li>– Die geschädigte Zelle tritt deshalb nicht in die S-Phase des Zellzyklus ein, eine Replikation der geschädigten DNA wird verhindert.</li> </ul> <p>Material 3.1 basiert auf: Markus Herrmann: Wissenschaft in die Schulen (WiS) 2009. <a href="http://www.zum.de/spektrum/UE_Krebs.pdf">http://www.zum.de/spektrum/UE_Krebs.pdf</a> (abgerufen am 26.3.2011).</p>		1		
			2		
			2	1	
			2		
			2		
			1	1	12
5	<p><u>Analyse der Folge der häufigsten Mutationen im p53-Gen:</u></p> <p>Die häufigsten Mutationen betreffen alle den Bereich spezifischer DNA-Bindung des p53-Proteins. Die Folge ist, dass das Protein seine Funktion als Transkriptionsfaktor des p21-Gens nicht mehr ausreichend erfüllt. Dies führt zu einer verminderten Synthese von p21, wodurch die Aktivierung von RB1 durch CDK2 nicht mehr verhindert wird. Auch Zellen mit geschädigter DNA teilen sich daher weiter und können Tumorbildung auslösen.</p> <p>Material 3.2 basiert auf: Eberhard Passarge: Taschenatlas der Genetik, Stuttgart 2004, S. 307.</p>				
			2	4	6
	<b>Summe</b>	<b>15</b>	<b>25</b>	<b>10</b>	<b>50</b>

### III. Bewertung und Beurteilung

Die Bewertung und Beurteilung erfolgt gemäß den Bestimmungen in der OAVO in der jeweils gültigen Fassung, insbesondere § 33 OAVO in Verbindung mit den Anlagen 9a und ggf. 9b bis 9f, sowie in den Einheitlichen Prüfungsanforderungen in der Abiturprüfung (EPA). Für die Umrechnung von Prozentanteilen der erbrachten Leistungen in Notenpunkte nach § 9 Abs. 12 der OAVO gelten die Werte in der Anlage 9a der OAVO. Darüber hinaus sind die Vorgaben des Erlasses „Hinweise zur Vorbereitung auf die schriftlichen Abiturprüfungen im Landesabitur 2014“ vom 20. Juni 2012 zu beachten.

Bei der Bewertung und Beurteilung ist auch die Intensität der Bearbeitung zu berücksichtigen. Als Bewertungskriterien dienen über das Inhaltliche hinaus qualitative Merkmale wie Strukturierung, Differenziertheit und Schlüssigkeit der Argumentation.