

RAS PROTEİNLERİ

Ahmet GENÇ



Tarihçe

- **1964:** Harvey murin sarcoma virüsü (HaSV) rat tümörlerinden izole edilmiştir
- **1967:** Kirsten murin sarcoma virus (KiSV) rat tümörlerinden izole edilmiştir
- **1979:** HaSV ve KiSV'in transform genleri normal genlerle uyum sağladığı tanımlanmış
 - Viral ve sellüler ras genleri 21 kDa p21 proteinleri kodlamaktadır
- **1980:** Viral H-Ras GTP-bağlayıcı proteindir
- **1982:** Mutant ve transform H-Ras ve K-Ras genleri, insan kanserlerinde Ras'ın tek a.asit değişimi ile aktive olduğu bulunmuştur.



- **1984:** Ras tranformasyon için membranla birleşmesi gerekir
 - Mutant Ras intrinsik GTPaz aktivitesini sekteye uğratmaktadır
 - EGF stimülasyonu Ras aktivasyonuna neden olmaktadır
- **1987:** Ras GAP aktivitesi bulundu ve mutant Ras GAP-duyarsızdır
 - Ras transgenik farelerde tümöre neden olmaktadır
- **1988:** Ras'ın kristal yapısı ve switch I ve II konformasyon bölgeleri tanımlandı
- **1992:** Memeli Ras GEF'ler tanımlandı
- **1993:** Raf, Ras efektörü olarak tanımlandı

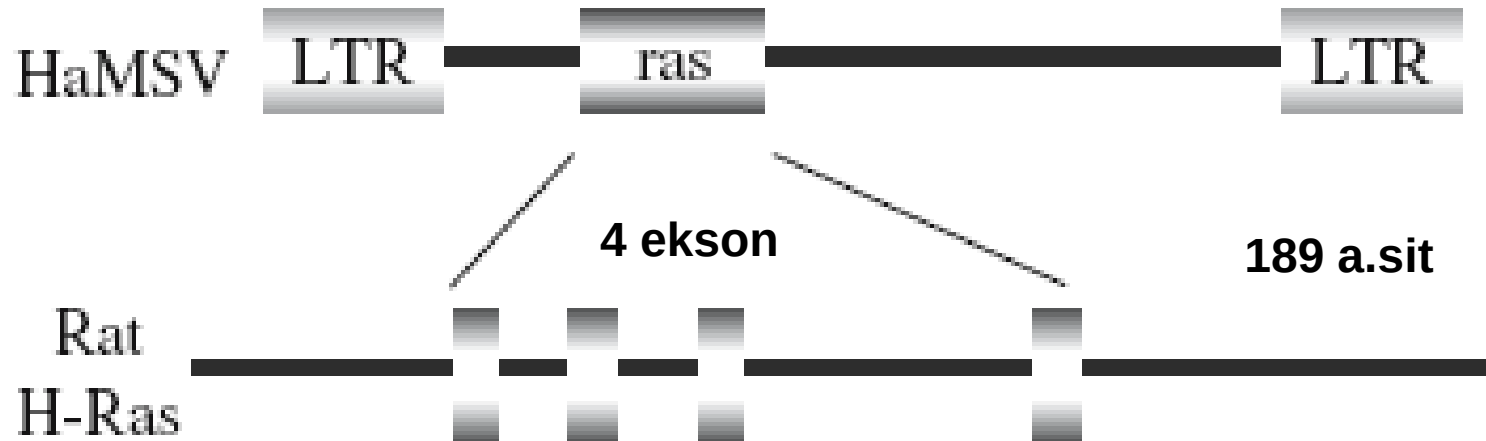


- **1994:** PI3K Ras transformasyonunda kritik efektör olarak tanımlandı
 - Ral GEF'ler Ras efektörleri olarak tanımlandı
- **1995:** Ras transformasyonu için Rho GTPaz gerekmektedir
- **1997:** K-Ras fare gelişiminde gereklidir
- **1999:** Ras, tümör gelişiminin sürdürülmesi için gereklidir
- **2001:** Somatik K-Ras aktivasyonu farelerde akciğer kanserine neden olmaktadır
- **2002:** Ral GEF efektörleri insan hücrelerinde Ras transformasyonu için yeterlidir
- **2005:** Bir gen ekspresyon profili, insan ve fare akciğer kanserinde K-Ras aktivasyonu tanımlanmıştır

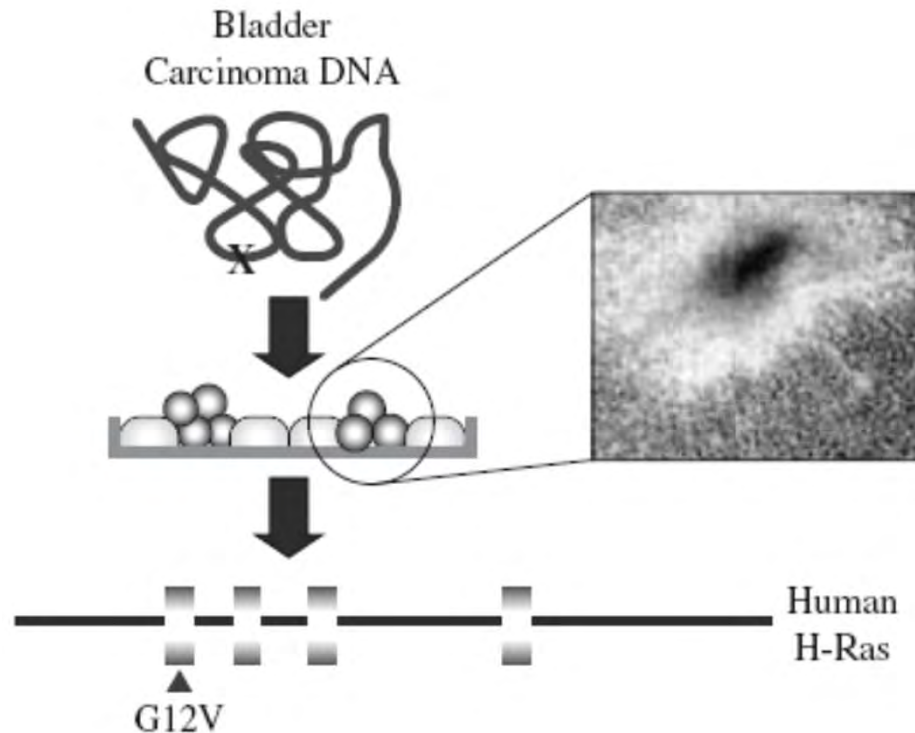


Onkogen olarak H-Ras geni

- Harvey Sarcoma Virüsün kuvvetli tümör indükleyici aktivitesi için sorumlu viral genlerin orjini, rat sellüler H-ras geninden türemiştir
- Harvey ve Kirsten'in tanımladığı Ras genleri H-ras ve K-ras olarak adlandırılmıştır. Bunların onkogenik özellikleri sorumlu viral onkogenler ile uyum sağlamakta ve intrinsik guanin nükleotid bağlayan enzimleri kodlayan rat genlerini ve GTPaz aktivitesini değiştirmektedir.



- Viral onkogenlerin en ünlüsü olan Src ve Ras onkogenleri çok geniş bir aileden oluşmakta, normal sellüler genlerin farklı yönleri retrovirüsler tarafından kuvvetli onkogenlere dönüştürülmektedir. Bu buluş Bishop ve Varmus'a 1989 yılında Fizyoloji Nobel ödülünü kazandırmıştır.
- İnsan mesane karsinoma DNA'sında tespit edilen transform mutant gen H-ras genidir



Ras Proteinini

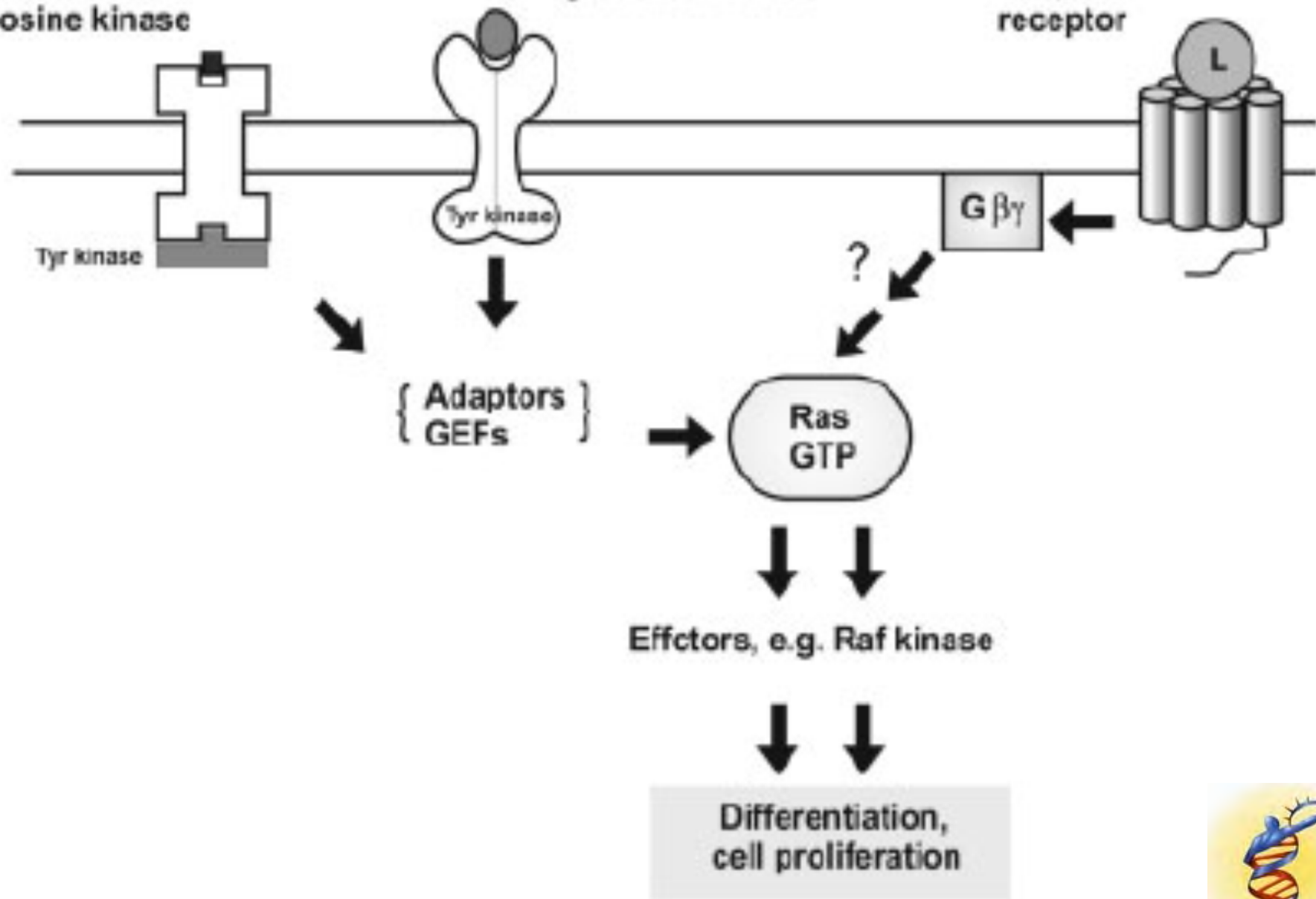
- Monomerik GTPazların Ras süperailisi içinde Ras ailesi büyüme regülasyonu ve hücre proliferasyonu ile bağlantısından dolayı yıllarca büyük ilgi çekmiştir.
- Ras proteinleri tirozin kinaz aktivitesi ile birleşmiş reseptörler ve tirozin kinaz reseptörleri ile alınan büyümeyi teşvik edici sinyalleri işlemekte ve bunları hücre içine iletmektedir.
- Ayrıca Ras aile üyeleri G-proteinle eşleşmiş reseptörlerden ve diğer monomerik GTPazlardan sinyalleri transdüke etmektedir.



Rezeptor with
associated
tyrosine kinase

Receptor
tyrosine kinase

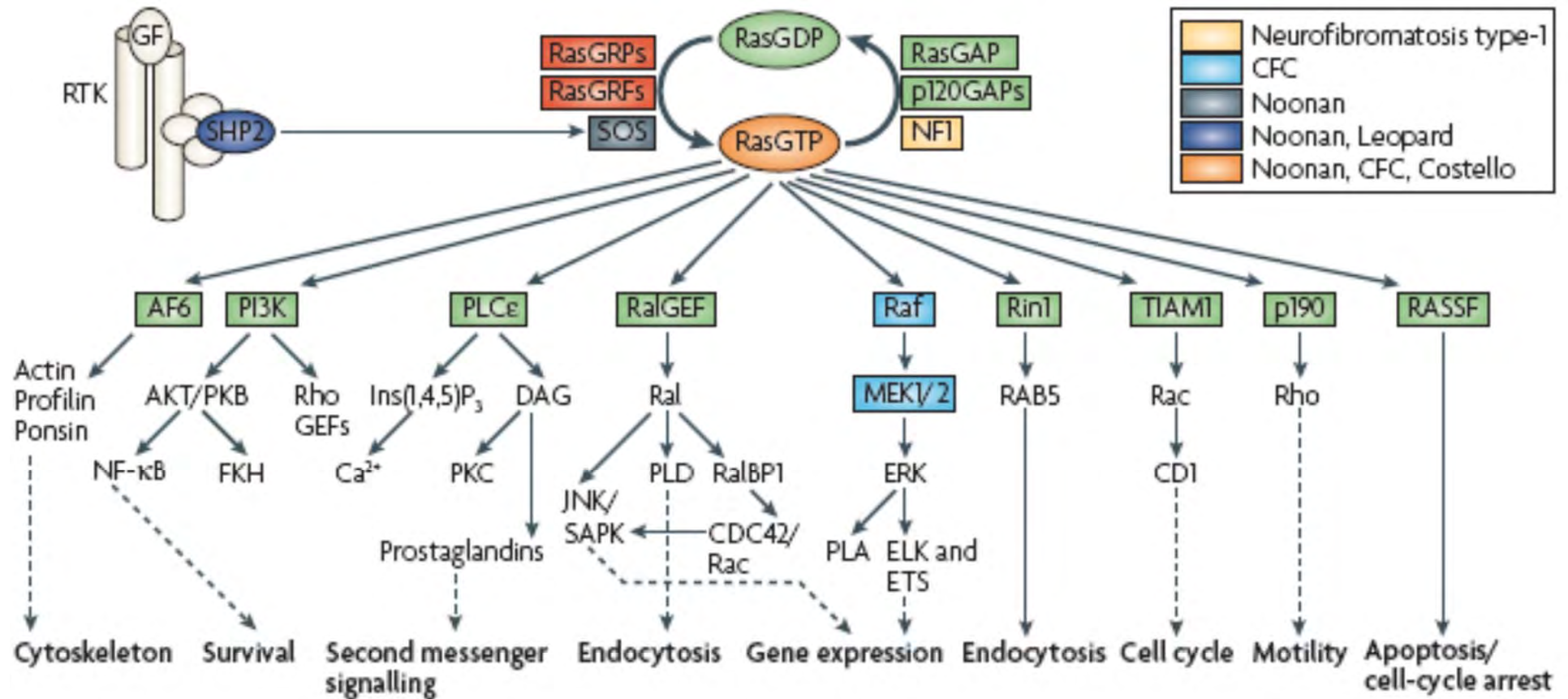
G-protein
coupled
receptor

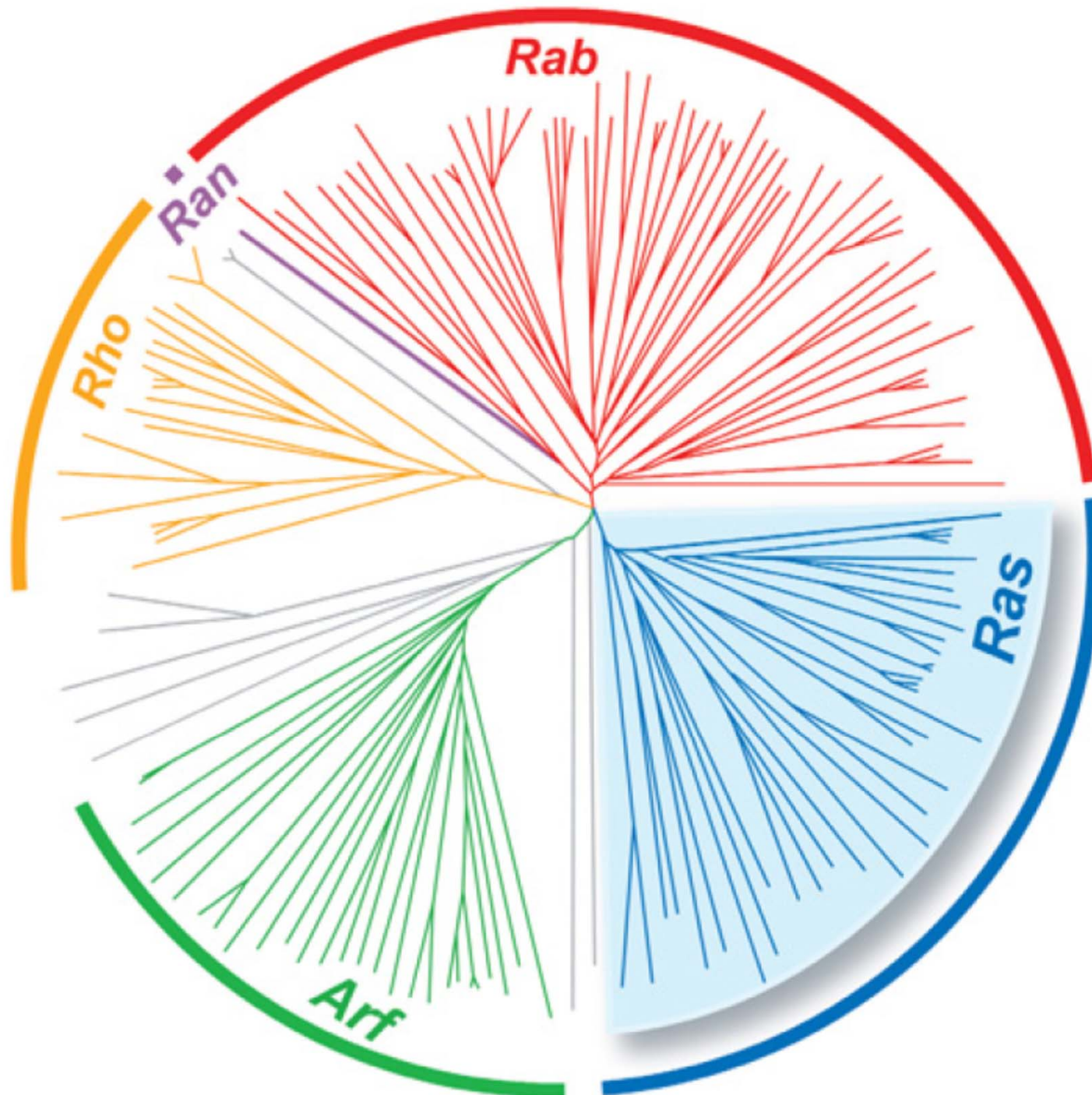


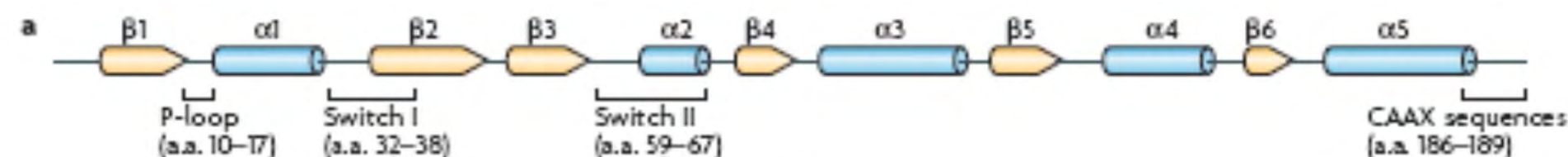
- Şimdi, Ras protein sinyali sadece hücre büyümesini değil, hücre differansiasyonunu, hücre morfolojisini ve apoptozisi etkilediği bulunmuştur. Bu etkilerin çoğu transkripsiyonda Ras sinyalini indükleyeci değişimler boyunca gelişmektedir.
- Hücre regülasyonunda Ras proteinlerinin önemi 1980'li yılların başında anlaşılmıştır. İnsanlarda bütün solid tümörlerin %30'unda , Ras protein veya p21 olarak isimlendirilen 21 kDa ürünü kodlayan Ras geninde bir mutasyon tanımlandıktan sonra olmuştur.



Ras Sinyal Ağı







H-Ras isoform-1
 RalA isoform-2
 N-Ras
 RalB
 Rap1A
 Rit2
 Noe2
 Rad
 Rheb1
 R-Ras
 RRP22
 Rit1
 Rap1B
 Ris/RasL12
 RasD1
 NKIRas1
 Rap2A
 RasL1B
 FLJ22655
 Rerg
 RasL10B
 K-Ras2B
 K-Ras2A
 NKIRas2
 Rem1
 TC21
 Rheb2
 Di-Ras1
 Di-Ras2
 RasD2
 Rem2
 E-Ras
 Rap2C
 Gem
 RalA isoform-1
 H-Ras isoform-2
 Rap2B
 RasL1A
 M-Ras

GAGGVG-KS
 GSGGVG-KS
 GAGGVG-KS
 GSGGVG-KS
 GAGGVG-KS
 GTAGVG-KS
 GAPGVG-KS
 GYRSVG-KS
 GGGGVG-KS
 GAPGVG-KT
 GAGGVG-KS
 GSGGVG-KS
 GRRGVG-KS
 GSSKVG-KT
 GLLSVG-KT
 GSGGVG-KS
 GASGVG-KT
 NEKSVSVTK
 GRAGVG-KS
 GARGVG-KS
 GAGGVG-KS
 GAGGVG-KS
 GQASVG-KT
 GDPGVG-KT
 GGGGVG-KS
 GYRCVG-KT
 GAGGVG-KS
 GAGGVG-KS
 GASRVG-KS
 GESGVG-KS
 GASGVG-KS
 GSGGVG-KS
 GEQGVG-KS
 GSGGVG-KS
 GAGRVG-KS
 GDGGVG-KS

YDP-TIE-D
 YEP-TKA-D
 YDP-TIE-D
 YEP-TKA-D
 YDP-TIE-D
 HDP-TIE-D
 YLP-TIE-N
 -AE-AAG-H
 YDP-TIE-N
 YDP-TIE-D
 HRP-TDGP
 HDP-TIE-D
 YDP-TIE-D
 YDP-TIE-D
 YTP-NLE-D
 YTP-TIE-D
 DCE-TME-D
 YDP-TIE-D
 YER-NAG-N
 YAS-NFE-S
 YDP-TLE-S
 CVP-TTARR
 YDP-TIE-D
 YDP-TIE-D
 YDP-TIE-D
 MIE-TQE-D
 HEQ-LGE-D
 YDP-TIE-D
 YDP-TVE-N
 YIP-TIE-D
 YIP-TVE-D
 YTP-TIE-D
 HEPE-NPE-D
 HDP-TIQ-D
 YDP-TIE-D
 CEV-LGE-D
 YEP-TKA-D
 YDP-TIE-D
 YDP-TIE-D
 YEP-NTG-K
 YDP-TIE-D

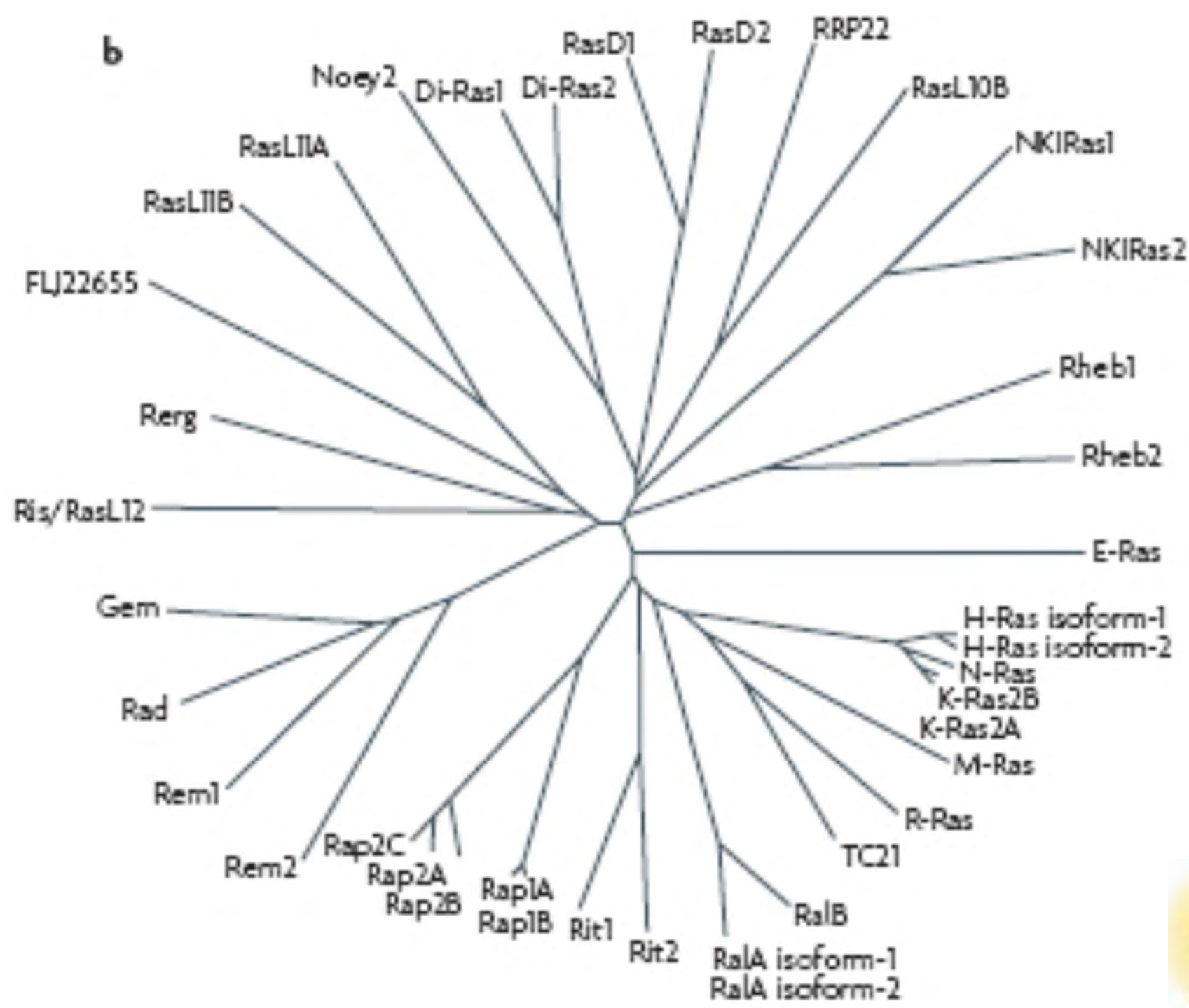
A
 A
 A
 A
 A
 A
 K
 W
 A
 A
 DVAGP-GSSPGGP
 A
 A
 A
 A
 S
 R
 A
 P
 C
 A
 P
 A
 A
 A
 A
 W
 A
 A
 A
 W
 A
 A
 A
 A
 A
 P
 A

GQ
 GQ
 GQ
 GQ
 GT
 GQ
 SG
 EQ
 GQ
 GQ
 GQ
 GT
 DL
 GN
 GL
 GT
 GI
 SQ
 GQ
 PISAPPVNTL
 GQ
 GQ
 GQ
 GL
 EA
 GQ
 GQ
 GS
 GS
 GN
 EQ
 GQ
 GT
 GT
 GT
 EN
 GQ
 GT
 GT
 GG
 GQ

EEY
 EDY
 EEY
 EDY
 EQP
 AEP
 DGN
 DGG
 DEY
 EEP
 EEW
 AEP
 EQP
 DTTP
 HPF
 QEG
 EQP
 QVH
 TQK
 ED
 QEW
 EEY
 EEY
 RDG
 EKL
 EEP
 DEY
 HQP
 HQP
 HQP
 GDA
 AIH
 EQP
 EQP
 EDY
 EEY
 EQP
 VQI
 EEP

SA
 AA
 SA
 AA
 TA
 TA
 RA
 RW
 SI
 GA
 PD
 TA
 TA
 R
 PA
 VE
 AS
 ENSL-SCSE
 AK
 TI
 AD
 SA
 SA
 AE
 DKSW
 GA
 SI
 PA
 PA
 PA
 GGW
 RA
 AS
 EW
 AA
 SA
 AS
 QD
 SA

CVLS
 CCIL
 CVVM
 CCLL
 CLLL
 ENMT
 CIIM
 LSVL
 CSVN
 CVLL
 CSLM
 DSVT
 CQLL
 FKIF
 CVIS
 NSEN
 CNIQ
 VTSV
 RKSV
 KISS
 CAIM
 CVIM
 CIIM
 SLDG
 LAVL
 CVIF
 CHLM
 CTLM
 CVIM
 CTIQ
 LSVL
 CSVA
 CVVQ
 LSVL
 CCIL
 PGPM
 CVIL
 SALG
 CVIL



RAS PROTEİNLERİ

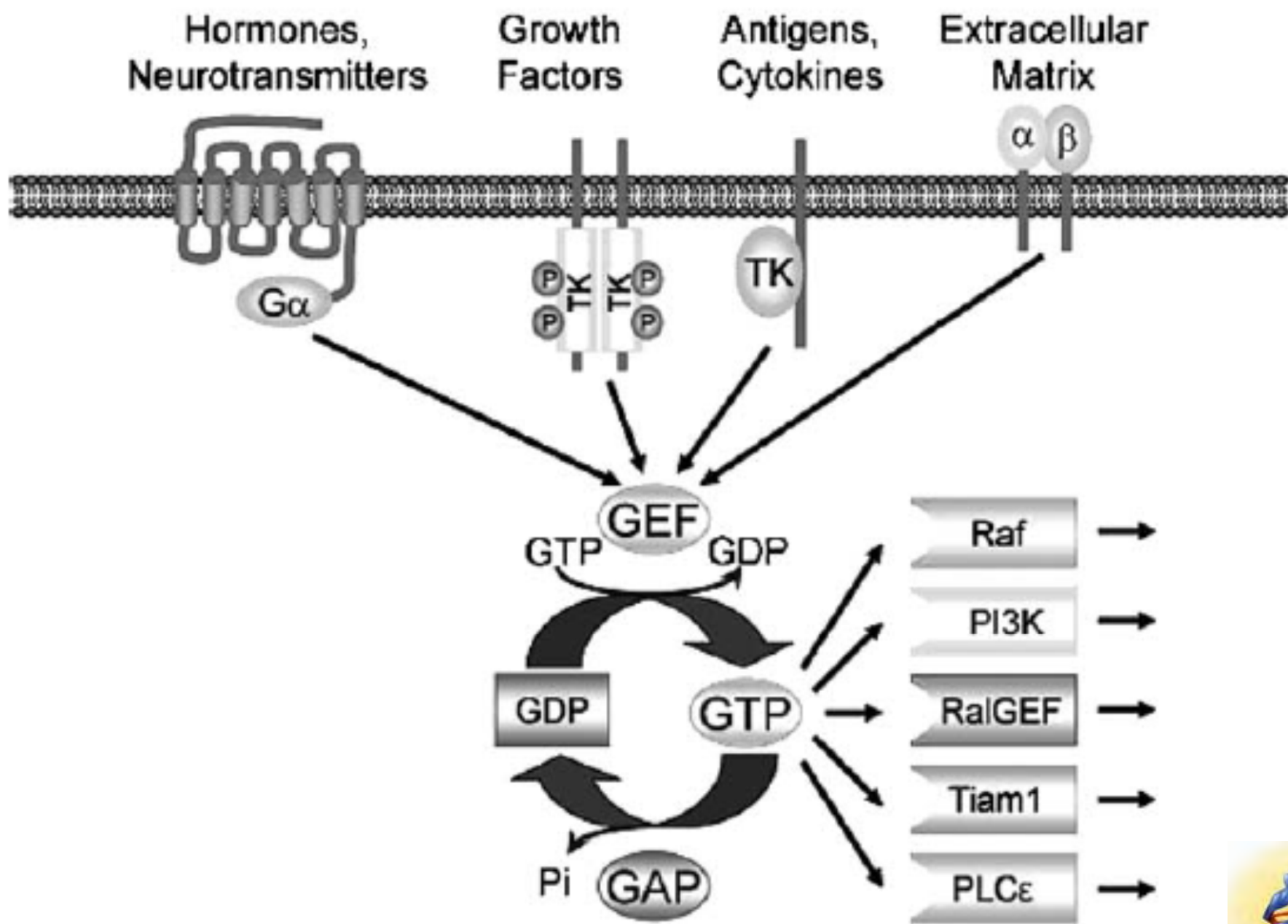
- Büyüme
- Farklılaşma
- Morfogenezis
- Veziküler kontrol
- Sitoskeleton oluşumunda önemli rol oynar

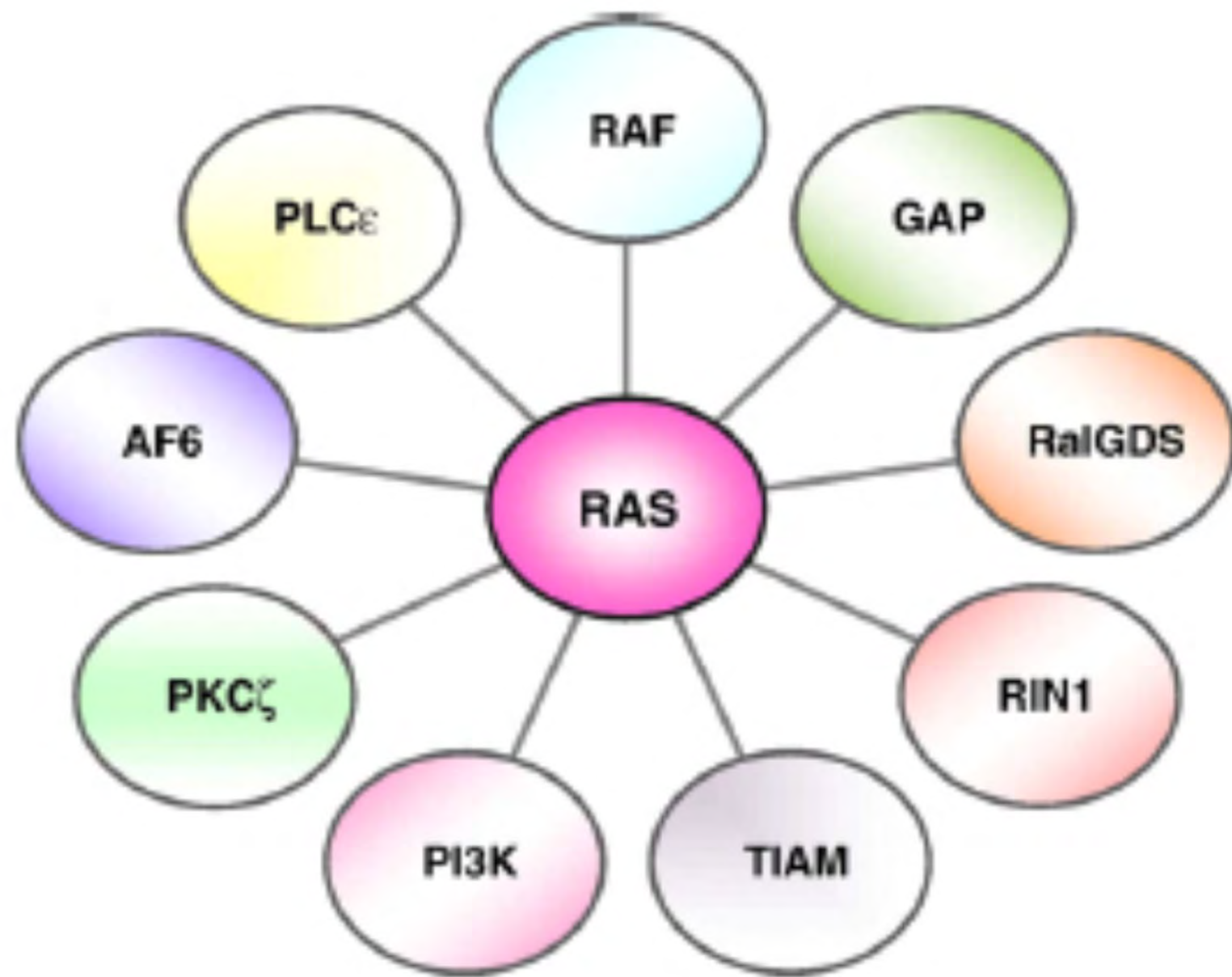


- Ras süperaillesinin üyelerinin biyolojik fonksiyonlarından çoğu spesifik sinyallerin alındığı ve daha ileriye aktarıldığı hücre membranının sitoplazmik kenarına bağlıdır.
- Bu doğrultuda, Ras süperaillesi üyeleri lipid tutucu olarak işlev gören ve membranla birleşmiş yapısal özellikleri vardır.
- Ras süperaillesi üyeleri regülatör GTPaz siklüsunda tek yönde yönlenmektedir



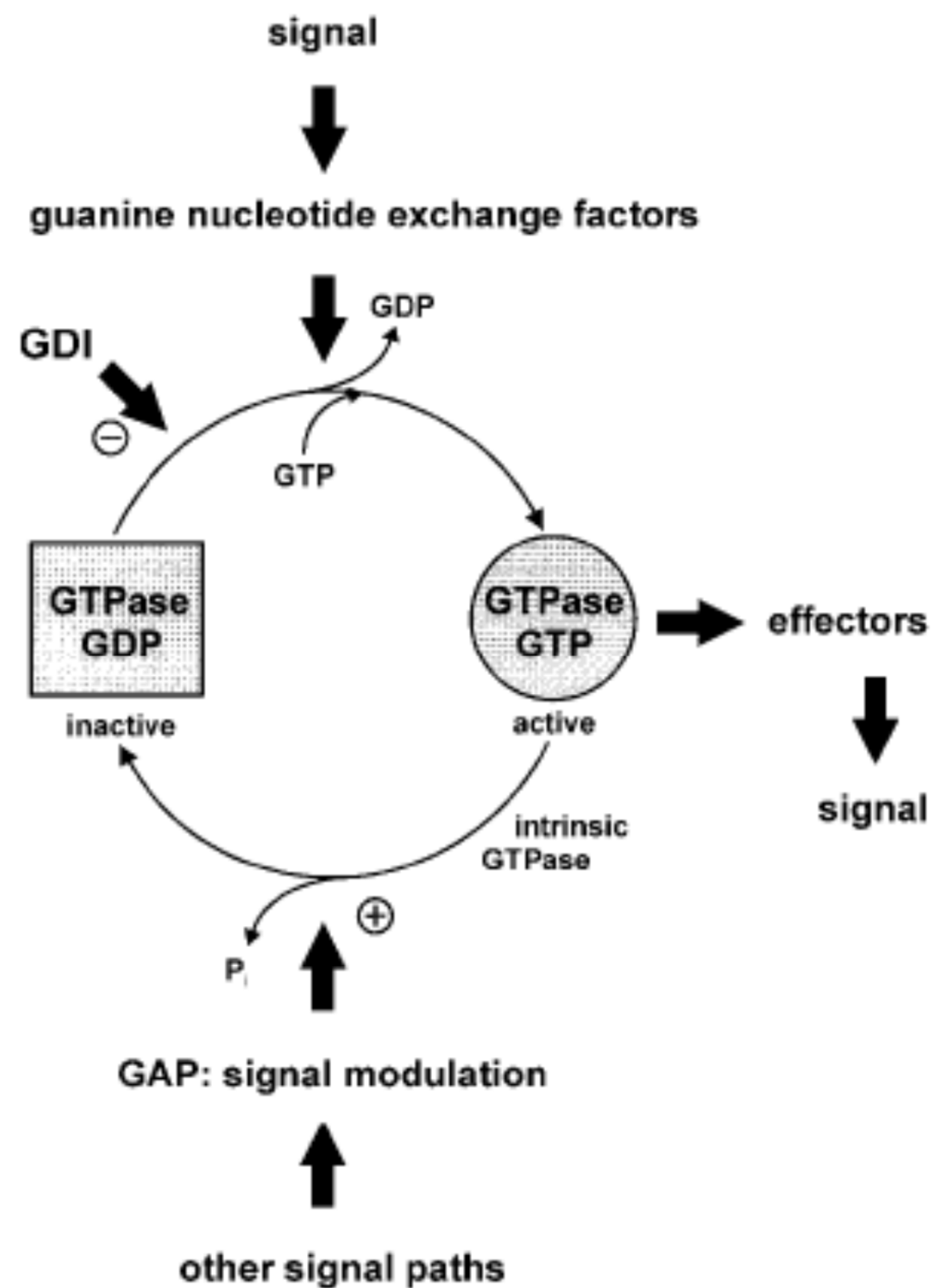
- Heterotrimerik G proteinin alfa subunitlerine benzer olarak Ras ailesi proteinleri, GDP veya GTP nin bağlandığı ikili moleküler switch olarak sırasıyla “off” veya “on” pozisyonunda kontrol edilmektedir.
- Bu proteinler GDP ve GTP bağlanması ve GTPaz hidrolizi için yüksek afiniteye sahiptirler.
- Bununla birlikte intrinsik GTP hidrolizi ve GDP/GTP değişim aktivitesi düşük, ekstrasellüler stimülasyonu takiben hızlıdır. Bu nedenle GDP/GTP siklusu iki temel regülatör protein sınıfı ile kontrol edilmektedir.
 1. Guanin nükleotid exchange faktör (GEF)
 2. GTPaz aktive edici proteinler (GAP)
- GTP bu proteinlere bağlandığı zaman konformasyonel değişim olmakta ve hedef downstream efektörler ile etkileşmesine olanak vermektedir.





- GTPaz-aktiviting proteins: GAP
 - Aktif GTP-bağlı durumun ömrü GAP proteinleriyle azaltılabilir. GAP'ların birincil fonksiyonu sinyal yayılımını negatif olarak regüle etmektedir
- Guanin nukleotid exchange factors: GEF
 - İnaktif GDP durumundan aktif GTP durumuna geçiş, proteinlerle GDP bağlarını kopararak hızlandırabilir. GEF'ler Ras süperailisi üyelerinin fonksiyonunda temel rol oynamaktadır.
- Inhibitors of Guanin nukleotid dissociation: GDI
 - Rab ve Rho/Rac ailesi proteinleri GDP'nin bağlarının kopmasını önleyerek ve GDP bağlanmasını sağlamaktadır. Bu karakteristeki proteinler GDI olarak bilinmektedir. GDI'lar sitozolde yerleşmiş, ve Rab ile Rho/Rac proteinleri bağlamaktadır. Bu yolda GDI'lar GDP bağının erken kopması ve GTPaz'ların intrasellüler translokasyonunu esnasında prematüre nukleotid exchange önlenabilir.





- GAP ve GEF Ras süperailesinde belirli bir altaileye spesifiklik göstermektedir ve belirgin Ras süperailresi üyelerine etki eden farklı çok sayıda GAP ve GEF'ler bilinmektedir
 - Bir örnek olarak, memelilerde Rho proteinlerin altailesine spesifiklik gösteren en az 9 farklı GAP vardır
- Ras süperailresinin üyelerinde yapılan birçok çalışma göstermiştir ki nükleotid değişiminin temel mekanizması ve GTPaz etkisi farklı süperaille üyeleri arasında çok iyi korunmuştur. Ras switching durumu sinyal transdüksiyonu için korunmuş bir modüldür.
- Herbir altaile üyeleri doğada yüksek oranda değişken olan akraba GEF'ler, GAP'lar ve efektör proteinler ile spesifik etkileşimleri olan spesifik yapısal insersiyonlar veya delesyonlar ile ayırt edilir.



Ras ailesi:

- Bu aile üyeleri Ras ile ilişkili veya Ras-benzeri proteinlerinden (ör, Rap proteinleri ve Ral proteinleri) oluşmaktadır.
- Bu proteinlerin en önemli fonksiyonu gen ekspresyonunda sinyallerin geçişi için membranın bir ucundan diğer ucuna bağlantı kurmaktadır.
- Böylece hücrelerin proliferasyonu, büyüme ve differansiyonu sağlanmaktadır.
- Ras proteininin biyolojik ve regülasyon fonksiyonu yaygın bir şekilde çalışılmış ama Ras ile ilişkili proteinlerin fonksiyonu hakkında bilinenler azdır.



Rho ailesi:

- Bugüne kadar Rho ailesinin en az 14 üyesi tanımlanmıştır.
- Rho/Rac/CDC42 proteinlerinin majör fonksiyonu memeli hücrelerde ekstrasellüler sinyallerin (ör, Growth faktör, stres) yanıtına sitoskeletonun regülasyonunu sağlamaktadır.
- Aktin polimerizasyonu gibi etkiler ile Rho ailesi üyeleri sinyal oluşturarak hücre motilitesi, hücre adezyonu, sitokinler ve hücre şekil değişikliği gibi temel sellüler fonksiyonu etkilemekte ve kontrol etmektedir.
- Sinyal yayılımı için Rho proteinlerin aktivasyonu genellikle büyük bir kısmı tanımlanmış olan spesifik GEF ile olmaktadır. Sinyaller bunların sadece birkaçı tanımlanmış olan PI3-kinaz ve MAP kaskadının protein kinazlarını içeren çeşitli downstream efektörlere GTP-bağlı proteinler ile geçmektedir.



Rab ailesi:

- Bu protein ailesi bütün hücrelerde bulunmaktadır. Ras süperaillesinin en geniş dallı proteinleridir.
- Rab proteinleri clathrin-kaplı vesikülleri içeren endositozisi ve ekzositozis gibi vesiküllerin füzyonunu, hedefleme ve tomurcuklanmayı regüle etmekte ve etkilemektedir.
- Bu fonksiyonları esnasında Rab proteinleri sitozol ve hücre membranı arasında dönmektedir ve bu döngü bir GDP/GTP döğüsü üzerine oturmaktadır.
- Bu nedenle Rab proteinlerinin sitozolik havuzu GDI proteinlerle GDP-bağlı durumu korunmaktadır. Çeşitli efektör proteinleri gibi Rab proteinleri için spesifik GAP ve GEF'ler tanımlanmıştır.



Sar/Arf ailesi:

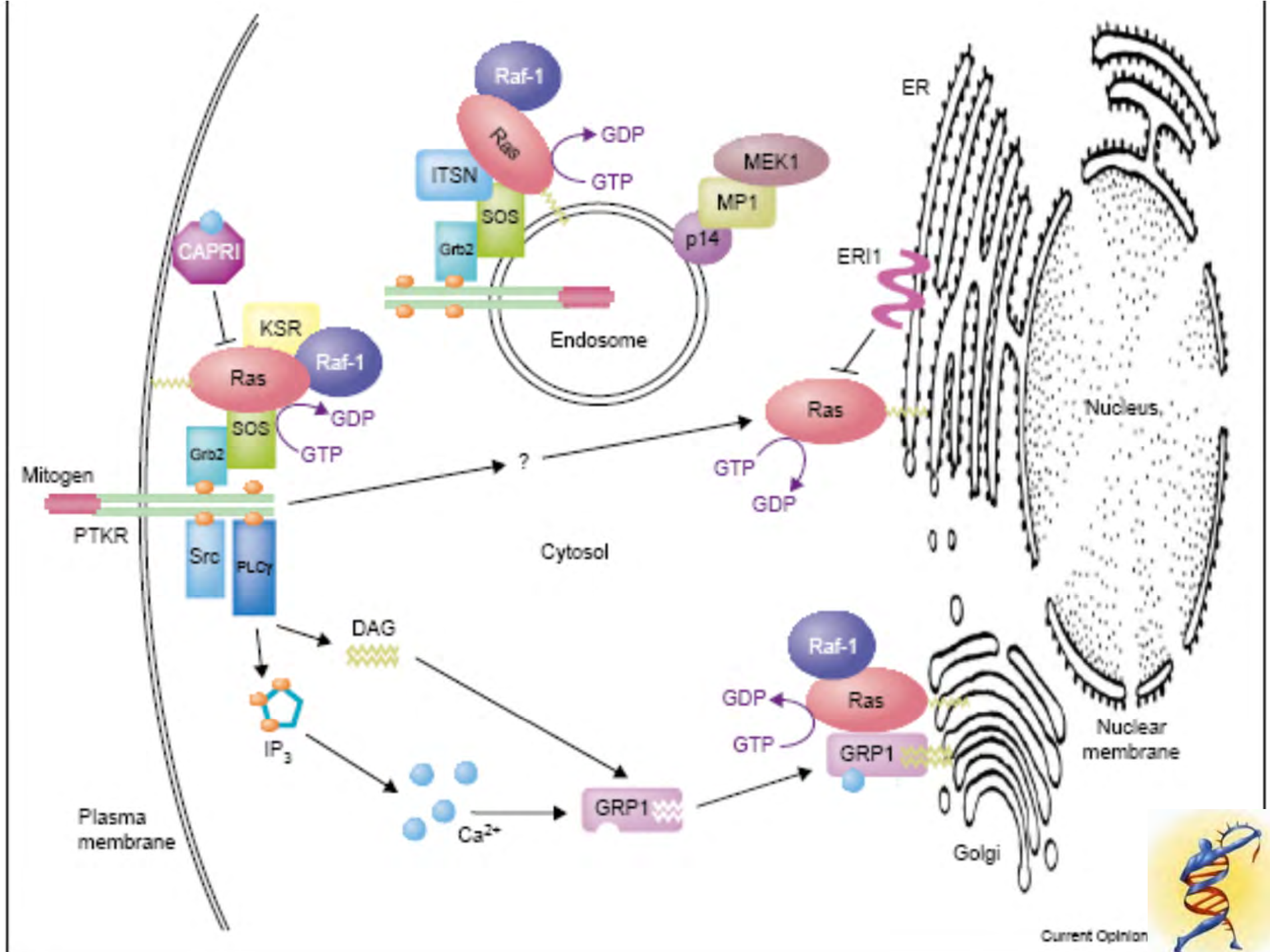
- Sar ve Arf proteinleri Golgi aparatı ve ER arasında Cop-kaplı (Cop, coat protein) vesikül olarak adlandırılan spesifik vesiküllerin transportunda işlev gören homolog proteinlerdir.
- Rab proteinlerine benzer olarak Sar/ Arf aile üyeleri sitozolik ve membranla birleşmiş formu arasında dönmektedir.
- Bu siklus GDP- ve GTP-bağlı durumu arasında geçiş ile kontrol edilmektedir ve bu durum GEF ile GAP'ların etkileri ile olmaktadır.



Ran ailesi (Ras ile ilişkili nükleer protein)

- Ran proteini nükleositoplazmik transportun önemli bir komponentidir. İnsan hücrelerinde Ran'ın sadece bir geni vardır.
- Nükleositoplazmik transportta Ran proteinleri çeşitli eksport ve import reseptörleri ile döngüsel bir biçimde etkileşmektedir ve böylece nükleus içi ve dışına kargo proteinlerin transportuna olanak sağlamaktadır.
- Döngüsel transportun önemli bir özelliği Ran için GEF ve GAP'ların asimetric bir dağılımının neden olduğu dönüşüm, sitoplazma ve nükleus arasında Ran'nın GDP- ve GTP-bağlı formlarının asimetric dağılımıdır.





Ras Proteinin Önemi

- Ras proteini özellikle onkonogenik mutasyonlara sensitiftir.
- Ras proteininde Gly12 herhangi bir a.asit değişimi (pro hariç) Ras proteininde tümör-transforming potansiyelini artırmaktadır.
- Ras proteini en iyi karakterize edilmiş sinyal proteinidir.
- Ras geni ve gen ürünü ilk kez ratlarda retrovirüslerde sarcoma-tip tümörleri tetiklediği (Ras=rat sarcoma) bulunmuştur.



- Memelilerde en az üç farklı Ras geni vardır
 - **H(arvey)-ras, K(irsten)-ras** ve **N(euroblastoma)-ras** geni
 - Majör olarak *K-ras* (**k-Ras 4B**) ve minör olarak splice varyant (**K-Ras 4A**) bulunmaktadır.
 - Bu genlerin herbiri onkogenik mutasyonlar insan tümörlerinde bulunmuştur.
 - Pankreatik kanserde %70-90 mutasyonu sıklıkta ve akciğer kanserinde %20-50 sıklıkta mutant **K-ras** geni bulunmaktadır.
 - Bu üç gen ürünü yüksek oranda homolog olmasına rağmen belirgin fonksiyonları vardır
 - Bu proteinler üç farklı gen tarafından kodlanmaktadır



Ras Proteinin Biyokimyasal Özelliği ve Yapısı

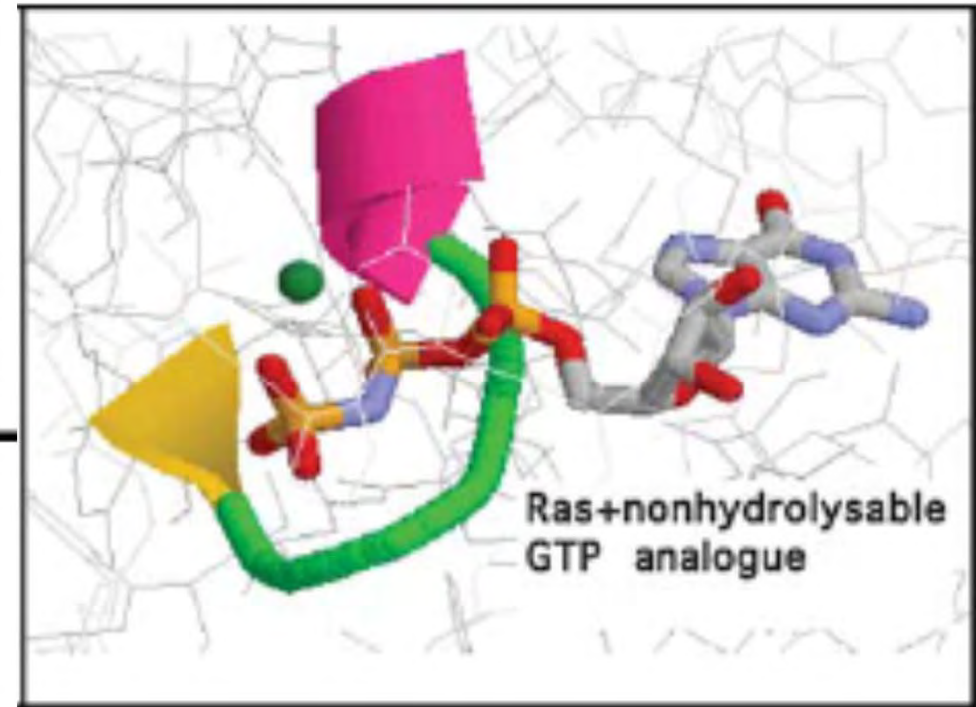
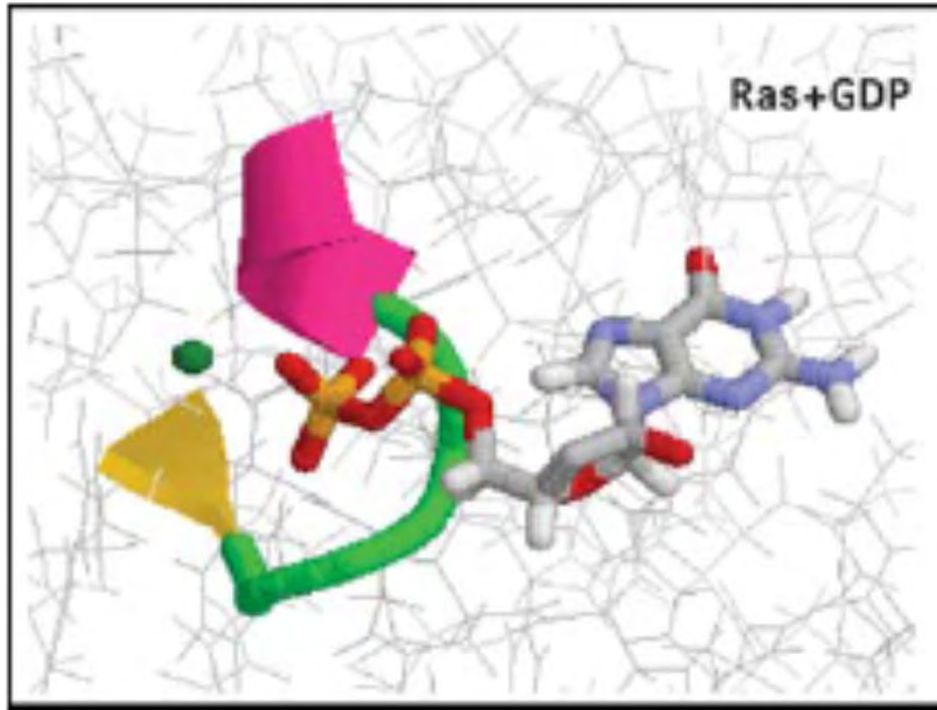
- Aktif Ras proteinin ömrü Ras proteinin sinyal-transdüksiyon fonksiyonu için çok önemlidir
- Sadece GTP durumunda bir sonraki basamaktaki effektör moleküle sinyal geçişi olmaktadır. Sinyal transdüksiyonu için zaman penceresi GTP hidrolizinin oranı ile belirlenmektedir.
- Düşük oranda GTP'nin hidrolizi ve bu nedenle aktif GTP durumunun uzun tutulması sinyal transdüksiyonunun yüksek yoğunluğuna neden olmaktadır



- GTPaz stimölasyonu ile zaman penceresinin redüksiyonu zayıf sinyal transdüksiyonuna neden olmaktadır.
- GTP hidrolizinin intrinsik oranı çok düşüktür;
 - Ras protein kompleksi ile GDP çok stabildir
- Bununla birlikte her iki reaksiyon sinyal transdüksiyon prosesinde Ras-spesifik GEF ve GAP'lar ile hızlanabilir ve bu nedenle bu proteinler Ras proteinlerin switch fonksiyonunun temel elementleridir



Ras'ın P-İlmeği



GTPaz'ın Aktivasyonu

- Ras-spesifik GTPaz-aktive edici proteinlerin etkisi altında, Ras proteinin GTP hidroliz oranını 10^5 -kat artırabilir
- GTPaz-aktive edici proteinler (GAP'lar), aktif GTP durumunun ömrünü önemli ölçüde azaltarak Ras proteinin aktif durumunu kontrol etmektedir
- Bu özelliğinden dolayı bunlar Ras proteinin negatif regülatörü olarak işlev görmektedir.



Nükleotid değişiminin hızlanması

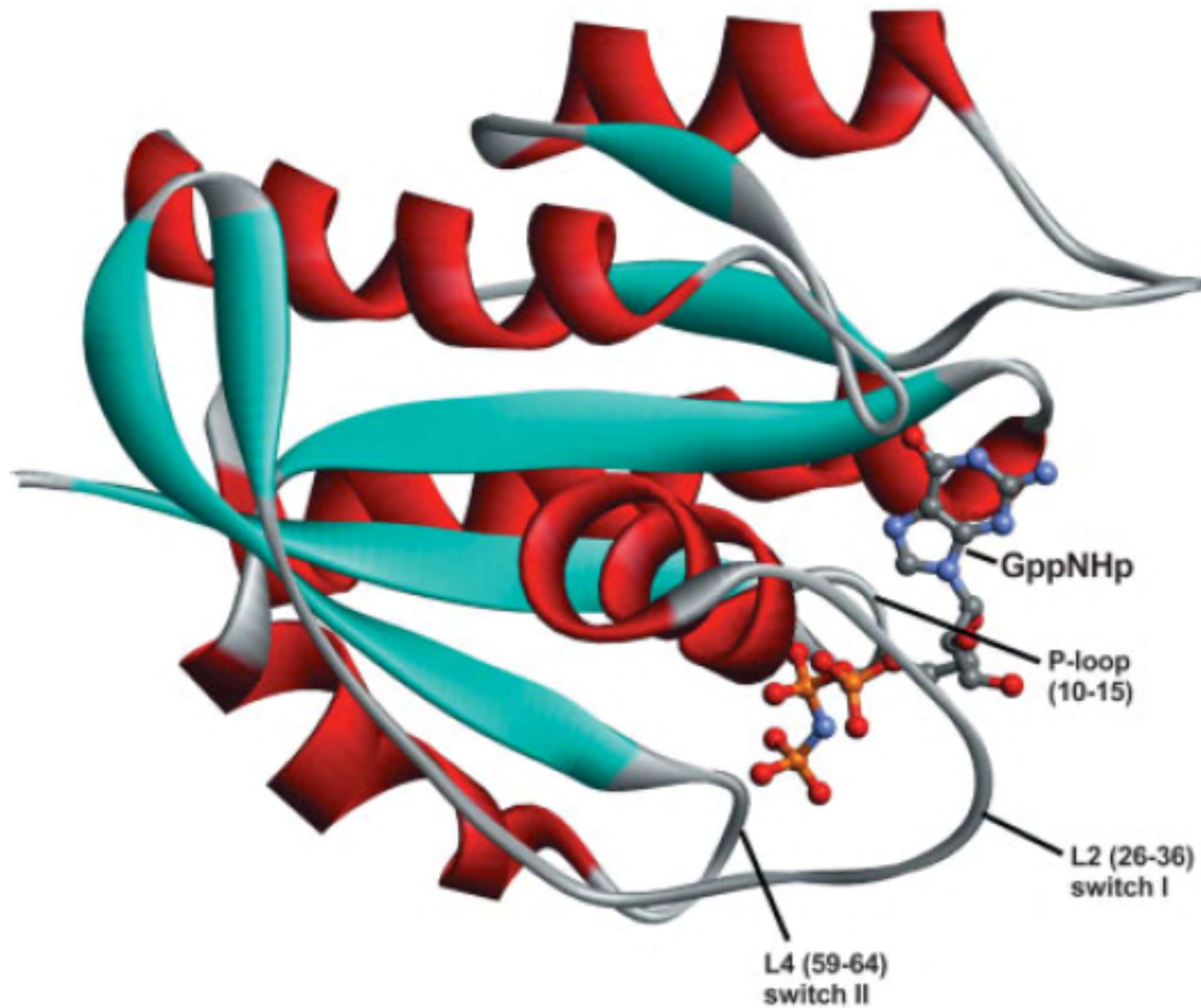
- GDP ayrılma oranı, bağlı GDP'nin ayrılmasını sağlayan GEF tarafından kontrol edilmektedir ve bu nedenle Ras proteinin pozitif regülatörü olarak işlev görmektedir.
- Bunlar upstream sinyal proteinlerden veya protein komplekslerinden sinyalleri almakta ve bunları Ras proteinine aktarmaktadır.
- GDP/GTP değişimi meydana gelmesiyle, Ras proteinin aktif GTP durumu oluşmakta ve sinyalin daha uzaktaki downstream efektörlere yayılımı mümkün olmaktadır



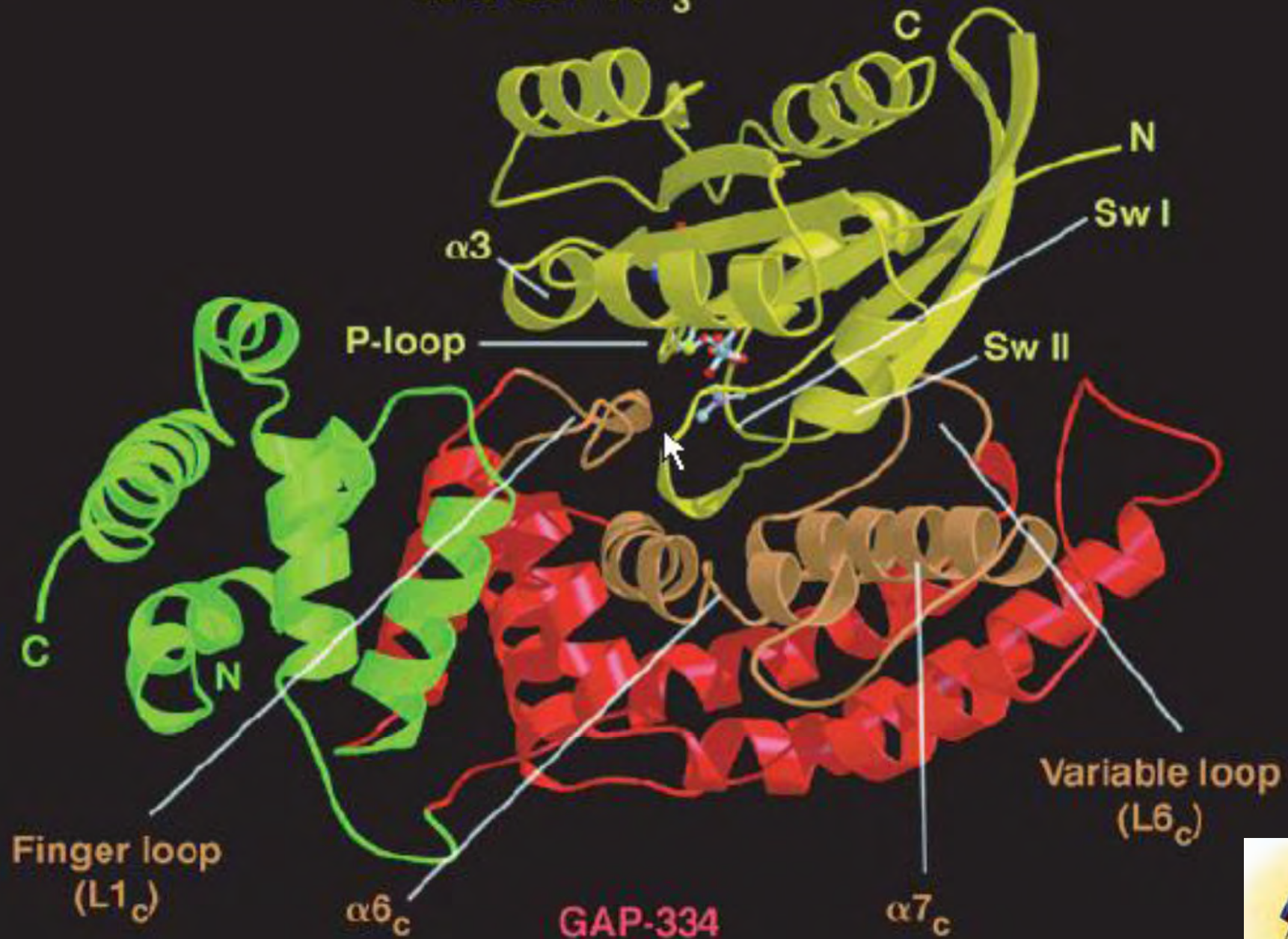
Ras Proteinin GTP- ve GDP-bağlı Formunun Yapısı

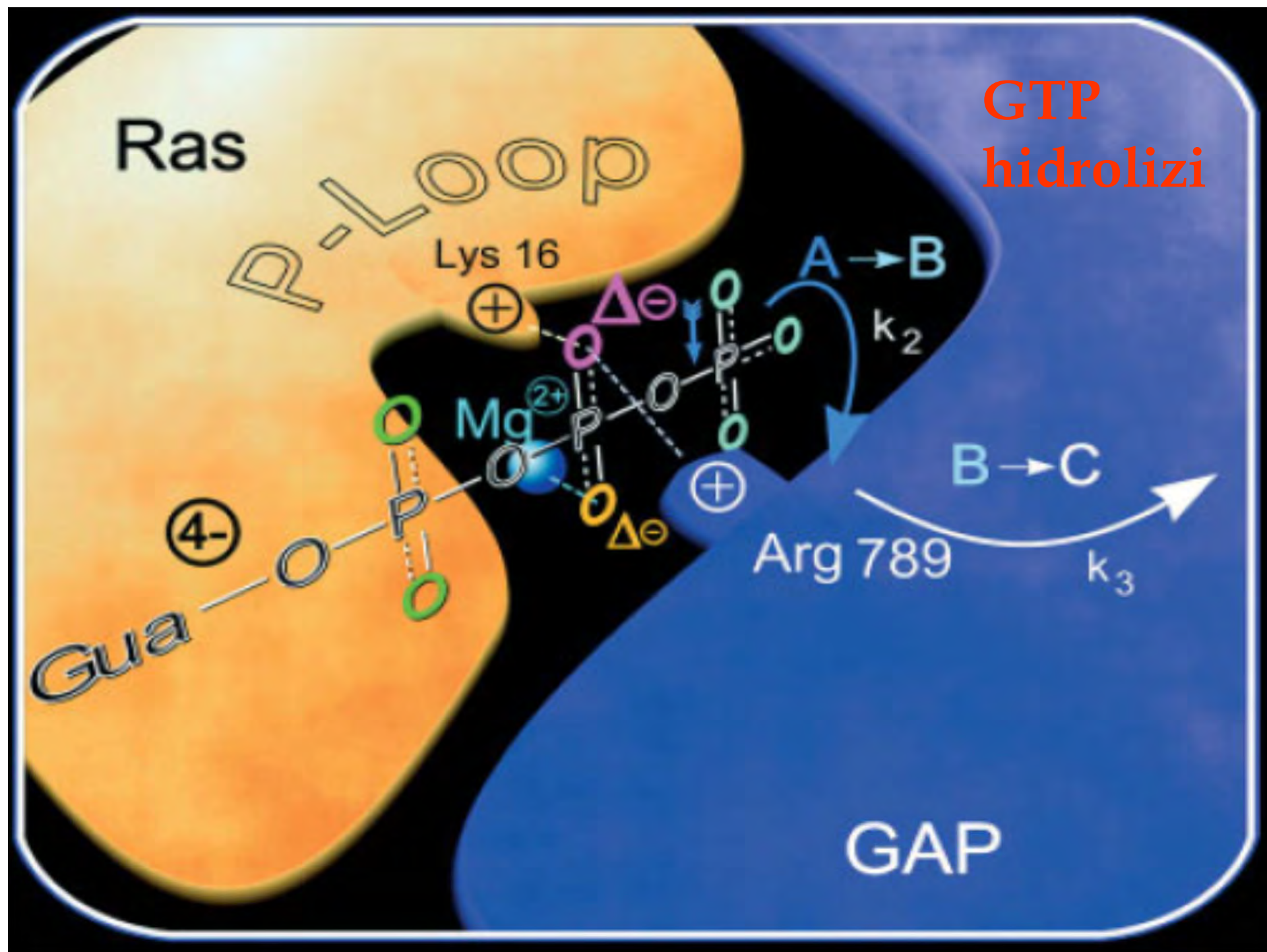
- Regülatör GTPaz'ın karakteristik motif dizisi Mg^{2+} ve guanin nükleotidini bağlamaktadır.
- Ras proteinin switch fonksiyonu için üç önemli yapı vardır;
 - P-ilmeği: β ve γ -fosfatları sarmakta
 - Switch I bölgesi: Ras proteinin biyolojik aktivitesi için gereklidir. Temel fonksiyonu Mg^{2+} ile γ -fosfat arasında H bağı oluşturulmasında L2 ilmeğinin Thr35 rol oynamaktadır.
 - Switch II bölgesi: korunmuş DXXG motifi içermektedir. Bu motifin Gly60'ı γ -fosfat ile bir H-bağı oluşturmaktadır. Ayrıca GTPaz aktive edici proteinlerle etkileşmektedir.
- Bu üç yapısal element GTP'nin γ -fosfatı ile bağlantı kurmaktadır.
- GTP'nin hidrolizi ile switch I ve switch II bölgesi konformasyonel değişime uğramaktadır





RAS-GDP- AlF_3





Mutant Ras Proteinin Yapısal ve Biyokimyasal Özellikleri

- İnsan kanserlerinde Ras geninde mutant onkogenler sıklıkla tespit edilmektedir.
- Wild-tip Ras proteinleri ile mutant Ras proteinlerinin biyokimyasal özelliği karşılaştırıldığında GTP formunun süresinin uzamasıyla ilişkili olarak *onkogenik aktivitenin* arttığı gösterilmiştir.
- Ras proteinleri 12., 13. ve 61. pozisyonundaki mutasyonlar ile transforming form, onkogenik olmasına yol açmaktadır.
- Gly12 P-ilmeğinde bulunmakta ve amino asit değişimlerine sensitiftir ve bu pozisyonda insan tümörlerinde en sık rastlanan Ras mutasyonudur.



Table 1 | Ras mutations in human cancers

Tissue	H-Ras	K-Ras	N-Ras
Adrenal gland	1%	0%	5%
Biliary tract	0%	32%	1%
Bone	2%	1%	0%
Breast	1%	5%	1%
Central nervous system	0%	1%	2%
Cervix	9%	8%	1%
Endometrium	1%	14%	0%
Eye	0%	4%	1%
Gastrointestinal tract (site indeterminate)	0%	19%	0%
Haematopoietic and lymphoid tissue	0%	5%	12%
Kidney	0%	1%	0%
Large Intestine	0%	32%	3%
Liver	0%	7%	4%
Lung	1%	17%	1%
Meninges	0%	0%	0%
Oesophagus	1%	4%	0%
Ovary	0%	15%	4%
Pancreas	0%	60%	2%
Parathyroid	0%	0%	0%
Peritoneum	0%	6%	ND
Pituitary	2%	0%	0%
Placenta	0%	0%	0%
Pleura	0%	0%	0%
Prostate	6%	8%	1%
Salivary gland	16%	4%	0%
Skin	5%	2%	19%
Small intestine	0%	20%	25%
Stomach	4%	6%	2%
Testis	0%	5%	4%
Thymus	0%	15%	0%
Thyroid	4%	3%	7%
Upper aerodigestive tract	9%	4%	3%
Urinary tract	12%	4%	3%

***KRAS*-mutations in colorectal cancer**

COSMIC database Sanger Centre

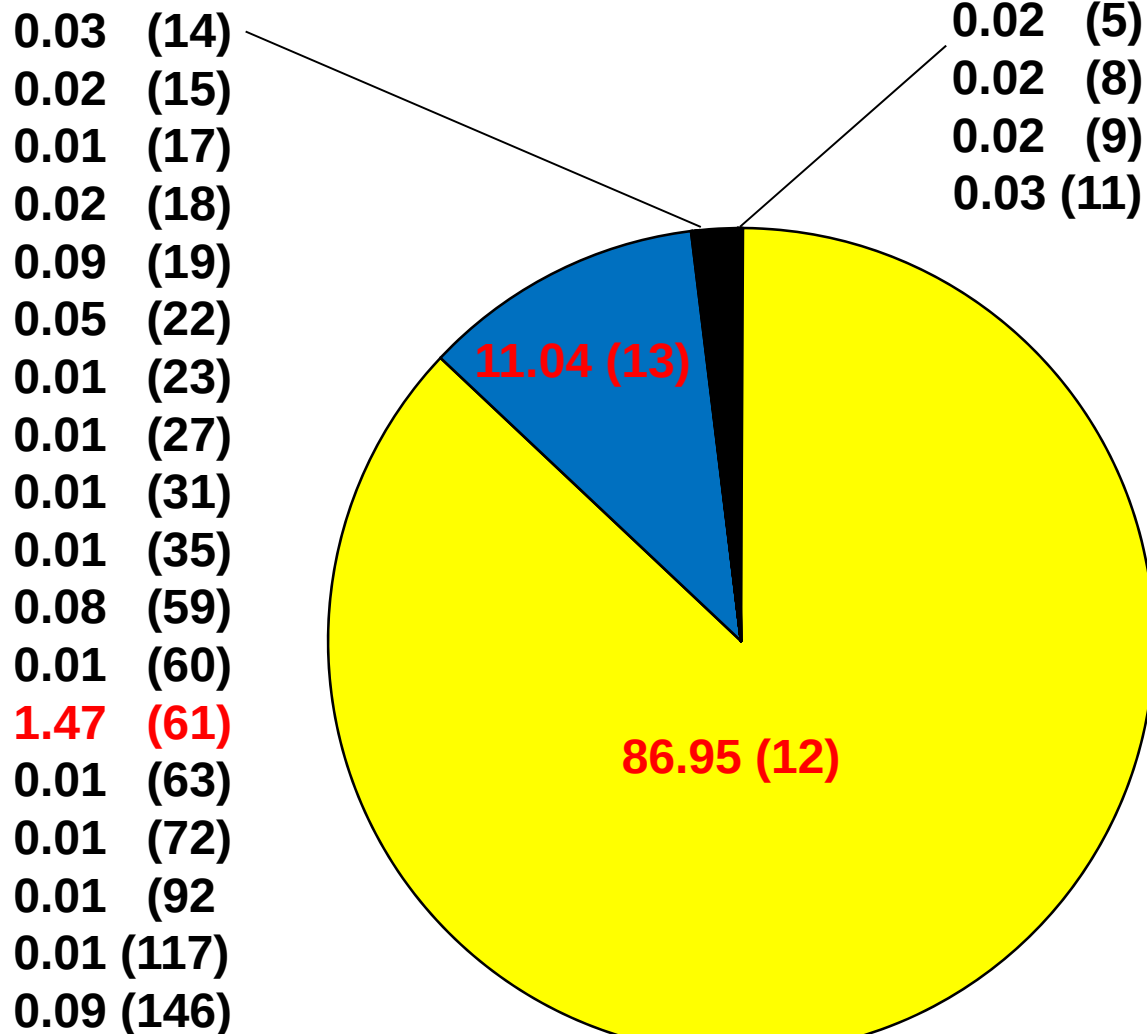
codon	12	13	DNA	protein	aminoacid
WT	GGT	GGC			Glycine
	A GT	GGC	c.34G>A	p.G12S	Serine
	C GT	GGC	c.34G>C	p.G12R	Arginine
	T GT	GGC	c.34G>T	p.G12C	Cysteine
	A T	GGC	c.35G>A	p.G12D	Aspartate
	C T	GGC	c.35G>C	p.G12A	Alanine
	T T	GGC	c.35G>T	p.G12V	Valine
	GGT	A C	c.38G>A	p.G13D	Aspartate

98 % of the mutations occur in codon 12 and 13 of the exon 2 of the *KRAS*-proto-oncogene



***KRAS*-mutation spectrum in colorectal cancer**

COSMIC database Sanger-Centre

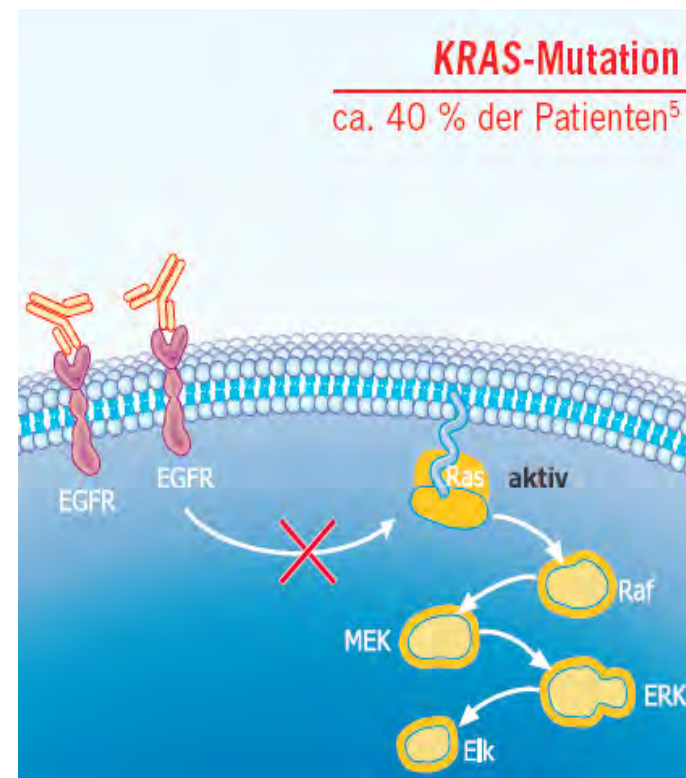
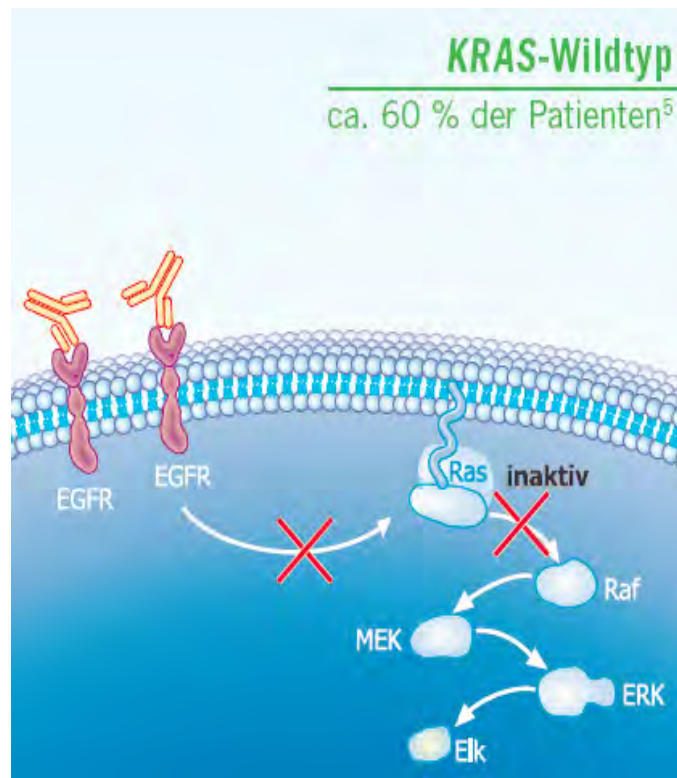


Mutant Ras Proteinin Yapısal ve Biyokimyasal Özellikleri

- Onkogenik mutantların GTP hidroliz oranı wild-tipe göre $\sim\%90$ azalmıştır.
- GTP hidrolizinin düşük oranda olmasının önemi, wild-tip proteinlere göre GTPaz aktive edici proteinleri (GAP'ları) artıramamasıdır.
- Bu nedenle aktive olmuş GTP durumunun uzun sürmesi wild-tip Ras proteini ve onkogenik mutant Ras proteini arasında büyük farklılık oluşturmaktadır.
- Bunun sonucunda *tümör transformasyonunu destekleyen hücre proliferasyonu yönünde DOMİNANT sinyal oluşturmaktadır*



***KRAS* is THE Biomarker for EGFR-signaling in colon cancer**



Autonome (ligand-independent) signaling *downstream* EGFR after *KRAS*-mutation



Kanser tedavisindeki rolü

- *Bu nedenle EGFR blokajında kullanılan ilaçlar K-Ras mutant olanlarda etkin olmamaktadır.*
- *Sonuç olarak bu ilaçların kullanımında prediktif biomarker olarak kullanılmaktadır.*