

## Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie Göttingen

Pressemitteilung

25. Januar 2010



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

### Zelluläre Informanten

Max-Planck-Forscher erhalten neue Einblicke in das Informationsnetzwerk der Zelle

---

**Kabel sucht man bei der Signalübertragung in lebenden Zellen vergebens. Reize werden über ausgeklügelte Signalwege weitergeleitet, in der eine Vielzahl von Proteinen als molekulare „Schalter“ wirken. An den ERK-Proteinkinasen kommt dabei nahezu kein Signal vorbei. Werden diese bei Reiz aktiviert, steuern ERK-Proteine nicht nur viele andere Proteine der Zelle. Sie regulieren auch lebenswichtige Stoffwechselprozesse, indem sie im Zellkern Gene gezielt „an“- und „abschalten“. Ihr Betätigungsfeld ist aber noch umfangreicher als gedacht, wie jetzt Ergebnisse eines internationalen Forscherteams zeigen. Auch in den „Kraftwerken“ der Zelle – den Mitochondrien – könnten ERK-Proteine als wichtige Regulatoren wirken. (*Journal of Biological Chemistry*, 25. Januar 2010; *PLoS ONE*, 22. Oktober 2009)**

---

Ob Sehen, Hören, Riechen, Bewegung oder Wachstum: Die meisten biologischen Prozesse funktionieren nur, wenn Zellen Reize aus ihrer Umgebung empfangen, verarbeiten und darauf reagieren. Zahlreiche molekulare „Schalter“ steuern diese komplexen Vorgänge. Wie diese funktionieren und zusammenarbeiten, ist nicht nur ein wichtiger Schlüssel, um grundlegende Lebensprozesse zu verstehen. Werden Signale nicht richtig weitergeleitet, kann dies zu der Entstehung von Krebs, Fehlsteuerungen der Immunabwehr und Erkrankungen des Nervensystems beitragen. Ein Verständnis der Signalübertragung ist daher auch für die medizinische Forschung von entscheidender Bedeutung.

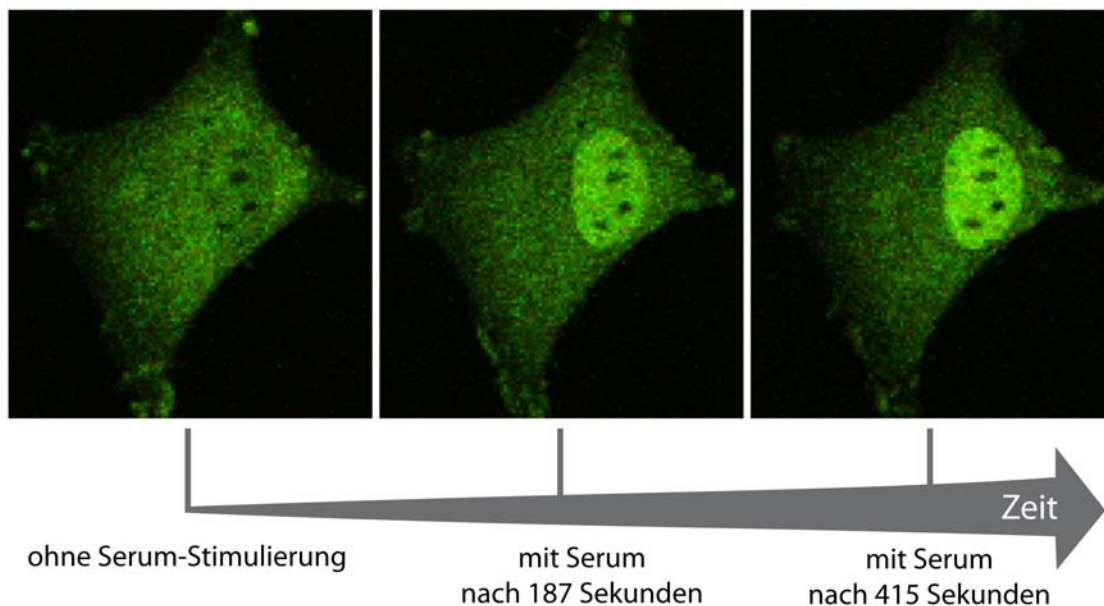
Eine zentrale Rolle im Informationssystem der Zelle spielt der MAP-Kinase-Signalweg: Eine große Palette unterschiedlichster Reize werden darüber weitervermittelt. Der MAP-Kinase-Signalweg ist direkt beteiligt, wenn sich ein Embryo entwickelt, Zellen sich differenzieren, wachsen oder in den programmierten Zelltod getrieben werden. Dabei übernehmen sogenannte ERK-Proteinkinasen eine Schlüsselrolle. Werden sie durch Anheften kleiner Phosphatreste aktiviert, steuern sie unmittelbar eine Vielzahl weiterer molekularer Schalter. Selbst in der Kommandozentrale der Zelle – dem Zellkern – werden sie bei Reiz aktiv. Sie schalten wichtige Gene „an“ oder „aus“ und steuern darüber lebenswichtige

Stoffwechselprozesse. Dazu müssen ERK-Proteine schnellstens in den Zellkern gelangen. Doch funktioniert dieser Shuttle nur, wenn ERK-Proteine entsprechend „präpariert“ sind.

### **Im „Doppelpack“ durch die Kernhülle?**

Wissenschaftler glaubten bisher, ERK-Proteine könnten die Zellkernhülle nur im „Doppelpack“ bezwingen, indem sie sich mit einem weiteren ERK verbinden. Dem ist nicht so, wie jetzt Ergebnisse der Wissenschaftler um Thomas Jovin am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und Jacques Pouyssegur von der Universität Nizza (Frankreich) zeigen.

Die Forscher hatten eine ERK-Proteinvariante untersucht, die kein ERK-Protein mehr binden kann. „Um ihr Shuttle-Verhalten in lebenden Zellen „live“ zu verfolgen, haben wir das defekte und das normale ERK-Protein mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP) markiert“, erklärt Diane Lidke, Postdoktorandin in der Göttinger Arbeitsgruppe. Zur Überraschung der Forscher reicherte sich defektes ERK im Zellkern ebenso stark an wie die normale Proteinvariante. Einen wichtigen Unterschied gibt es dennoch: Das defekte Protein wird langsamer in den Kern transportiert. Für den raschen Shuttle ist nicht entscheidend, dass zwei ERK-Proteine sich binden. „Den Ausschlag gibt allein, wie schnell ERK durch das Anheften von Phosphatresten aktiviert ist“, sagt Tom Jovin. Die neuen Ergebnisse der Forscher sind in der aktuellen Ausgabe des Wissenschaftsmagazins „Journal of Biological Chemistry“ zur „Publikation der Woche“ gekürt worden.



Auch die fluoreszenzmarkierte ERK-Kinase-Mutante wird in den Zellkern transportiert, wenn sie durch Serum-Zugabe aktiviert wird. (Foto: Diane Lidke / MPI/bpc)

### **Auch in den Kraftwerken der Zelle aktiv**

Auf Signale hin scheinen ERK-Proteine auch in einem anderen Kompartiment der Zelle – den Mitochondrien – aktiv zu werden. Dies zeigen Zusammenarbeiten der Göttinger Forscher mit Kollegen um Dr. Elizabeth Jares-Erijman an der Universität von Buenos Aires (Argentinien), einer Partnergruppe des Max-Planck-Instituts für

biophysikalische Chemie. „Wir haben Hinweise, dass ERK-Proteine direkt mit einer Reihe von Mitochondrien-Proteinen wechselwirken. Darunter ist auch der lebenswichtige VDAC-Transportkanal, über den Zellen mit Energie und Stoffwechselprodukten versorgt werden“, sagt Soledad Galli, Forscherin an der Universität von Buenos Aires. ERKs könnten in Mitochondrien auch das Ablesen von Genen regulieren.

Menschen, bei denen der MAP-Kinase-Signalweg gestört ist, zeigen Missbildungen im äußeren Erscheinungsbild, Herzerkrankungen und ein erhöhtes Krebsrisiko, auch bekannt als Noonan- oder Leopard-Syndrom. Die Regulationsmöglichkeiten des MAP-Kinaseweges besser zu verstehen ist unerlässlich, um neue Therapieansätze gegen diese Krankheit zu entwickeln. Nächstes Ziel der Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie ist es nun, die vermuteten Wechselwirkungen von ERKs mit Mitochondrienproteinen mithilfe modernster hochauflösender Mikroskopiemethoden direkt sichtbar zu machen. [cr]

Originalveröffentlichungen:

**Diane S. Lidke, Fang Huang, Janine N. Post, Bernd Rieger, Julie Wilsbacher, James L. Thomas, Jacques Pouysségur, Thomas M. Jovin, Phillippe Lenormand:** ERK nuclear translocation is dimerization-independent but controlled by the rate of phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry* **285**, 3092-3102 (2010).

**Soledad Galli, Olaf Jahn, Reiner Hitt, Doerte Hesse, Lennart Opitz, Uwe Plessmann, Henning Urlaub, Juan Jose Poderoso, Elisabeth A. Jares-Erijman, Thomas M. Jovin:** A new paradigm for MAPK: Structural interactions of hERK1 with mitochondria in HeLa cells. *PLoS ONE* **4**, e7541 (2009).

Ansprechpartner:

Dr. Thomas Jovin, Emeritus-Abteilung „Labor für zelluläre Dynamik“  
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen  
Tel: +49 551 201 -1381/-1382  
E-Mail: tjovin@gwdg.de

Dr. Carmen Rotte, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen  
Tel.: +49 551 201 -1304  
E-Mail: crotte@gwdg.de

Hinweise für Redaktionen:

Sie finden Text und Bild in elektronischer Form unter [www.mpibpc.mpg.de/groups/pr/PR/2010/10\\_01](http://www.mpibpc.mpg.de/groups/pr/PR/2010/10_01). Beides darf im Rahmen der Berichterstattung mit dem angegebenen Quellennachweis verwendet werden.