

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Palmitoylierung ist eine bedeutsame hydrophobe Modifikation von Proteinen, die in allen eukaryotischen Zellen auftritt. In den letzten Jahren erfolgte intensive Forschung über die Funktionen dieser Modifikation und die an der Palmitoylierung beteiligten Enzyme, wohingegen über strukturelle Erfordernisse noch wenig bekannt ist. Zwar wurden für periphere Proteine Konsensussequenz-ähnliche Motive entdeckt, aber die strukturellen Anforderungen für die Palmitoylierung integraler Membranproteine sind bislang wenig erforscht. Dieser Mangel an klar erkennbaren Konsensus-Sequenzen und die Diversität der die Palmitoylierungsstellen umgebenden Aminosäuren legen die Erkenntnis nahe, dass eher allgemeine strukturelle Eigenschaften als strikte Sequenz-Erfordernisse die Schlüsselstellen für eine Palmitoylierung sind. Außerdem beschränken sich die Untersuchungen überwiegend auf den Einfluss der cytoplasmatischen Domäne der Proteine auf die Palmitoylierung, wobei die Bedeutung der Transmembranregion und der dort lokalisierten Aminosäuren in den meisten Fällen vernachlässigt wird.

Es sollte das Ziel dieser Arbeit sein, den Einfluss der Transmembranregion und der dort lokalisierten Aminosäuren auf die Palmitoylierung eines Proteins anhand der folgenden Fragen zu ermitteln:

- (1) Beeinflusst die Transmembranregion eines Proteins dessen Palmitoylierung?
- (2) Ermöglichen die in der Transmembranregion vermuteten Signale bei Bildung von Chimären auch die Palmitoylierung regulär nicht-palmitoylierbarer Proteine, und sind diese Signale abhängig von der cytoplasmatischen Domäne des Proteins?
- (3) Hat der Austausch der Transmembranregion mit anschließender Palmitoylierung eines Proteins Auswirkungen auf dessen Transport zur Zellmembran oder dessen Prozessierung?
- (4) Gibt es aus der strukturellen Analyse der Transmembranregion heraus Aminosäuren, die eine entscheidende Rolle für die Palmitoylierung spielen können?
- (5) Lassen sich aus bereits bekannten palmitoylierten Proteinen Übereinstimmungen in den Sequenzen der Transmembran-Domänen finden, aus denen eine Konsensus-Sequenz abgeleitet werden kann? Können Modifikationen durch eine kovalente Bindung von Palmitinsäure anhand der Sequenz der Transmembranregion vorausgesagt werden?
- (6) Welchen Effekt hat die Aminosäure Glycin in der Transmembran-Domäne, wie wirkt sie innerhalb einer α -helikalen Struktur?