

6. Zusammenfassung

Unter dem Begriff der Palmitoylierung wird eine posttranslationale Modifikation von Proteinen verstanden, wobei in den meisten Fällen ein Palmitinsäurerest über eine Thioesterbindung an einen Cysteinrest des Proteins gebunden wird. Diese Modifikation ist in nahezu allen eukaryotischen Lebensformen weit verbreitet. Während laufend weitere Proteine identifiziert werden können, die in dieser Weise modifiziert sind, bleiben noch immer viele Fragen hinsichtlich der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen offen. In den letzten fünf Jahren konnten große Fortschritte bei der Entschlüsselung der zugrunde liegenden Enzyme und dynamischen Regelmechanismen erzielt werden. Spezifische Sequenzmuster für eine Palmitoylierung konnten bislang allerdings nur für cytoplasmatisch vorliegende Proteine entdeckt werden. In integralen Membranproteinen liegt die Palmitoylierungsstelle im Allgemeinen nahe der Grenze zwischen cytoplasmatischer Domäne und Transmembranregion. Ein Vergleich der Aminosäuresequenzen palmitoylierter Proteine zeigt aber keine deutliche Konsensus-Sequenz, was vermuten lässt, dass acylierte Proteine in der cytoplasmatischen Domäne und der Transmembranregion komplexere Informationen für die Palmitoylierung beinhalten.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss der Transmembranregion und speziell dort vorliegender Aminosäuren auf die Palmitoylierung untersucht werden. Hierzu wurden Chimären aus palmitoylierten und nicht palmitoylierbaren Proteinen hergestellt. Diese Versuche zeigten, dass sowohl der Ersatz von Transmembranregion und cytoplasmatischer Domäne zusammen als auch nur der Transmembranregion des nicht palmitoylierbaren Fusionsproteins des Sendaviruses allein gegen die entsprechenden Domänen der palmitoylierten Proteine CD4, CD8 oder Influenza A-Virus Hämagglutinin eine befriedigende Palmitoylierung der Chimären ermöglichte. Die Transmembranregion muss demnach molekulare Informationen für die Palmitoylierung enthalten. Auch nicht-hydrophobe Aminosäure-Muster scheinen eine Palmitoylierung zu unterstützen. Ein Sequenzvergleich bekannter palmitoylierter Transmembranproteine zeigt ein häufiges Vorliegen der Aminosäure Glycin im cytoplasma-nahen Bereich der Transmembranregion. Austausch der membran-nahen Glycin- und Phenylalaninreste in der Transmembranregion führte zu gravierendem Abfall des Palmitoylierungsniveaus, was sich durch die veränderte Ausrichtung des Proteins in der Membran und so gestörte Interaktion mit der membranständigen Palmitoyltransferase erklären lässt. Weiter entfernt liegende Glycinreste hatten keinen Einfluss auf die Acylierung. Nicht-hydrophobe Cytoplasma-nahe Motive in der ansonsten strikt hydrophoben Transmembrandomäne stellen demnach molekulare Signale für eine Palmitoylierung dar.