

Wie Membranproteine zueinander finden

Proteine in biologischen Membranen bilden meist funktionelle supramolekulare Komplexen in einem Prozess, der häufig durch ihre membranständigen Domänen gesteuert wird. Die Spezifität dieser Wechselwirkungen zwischen den Proteinen basiert auf einem Code von Aminosäuremustern. Neuere Arbeiten vom Lehrstuhl für Chemie der Biopolymere der TUM zeigen, wie dieser Code sukzessive geknackt werden kann.

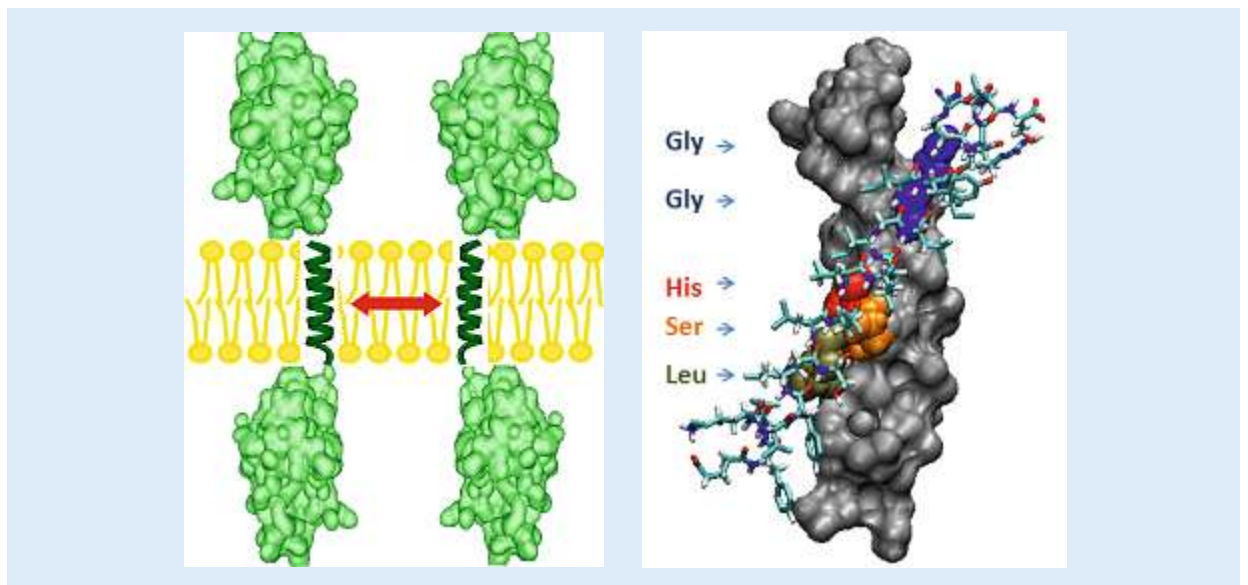
Die Bildung makromolekularer Komplexe in Lipidmembranen – sie machen nahezu 30 Prozent des Proteoms aus – wird sehr häufig durch Erkennungsdomänen im membrandurchspannenden helixförmigen Teil der Mem-

Strategie erforderte jahrelange Vorarbeiten. Einerseits wurde ein molekulares Werkzeug entwickelt, das ToxR-System, das wechselwirkende Transmembranhelices aus zufällig generierten Aminosäuresequenzen unter selektivem Druck isolieren kann. Andererseits zeigte die Analyse kristallisierter Membranproteine, wie Aminosäuren grundsätzlich in ihren Kontaktflächen angeordnet sind. Diese grundsätzlichen Sequenzmuster schließlich variierten die Wissenschaftler millionenfach und erhielten so kombinatorische Bibliotheken, aus denen sie mit dem ToxR-System wechselwirkungsfähige Helices isolierten.

Die Resultate enthüllten, dass Kontaktflächen zwischen den membranständigen Helices auf einem komplexen Code basieren. Ob diese Sequenzmotive auch den Aufbau natürlicher Membranproteinkomplexe steuern, wurde in Zusammenarbeit mit Bioinformatikern der TUM untersucht. Tatsächlich kommen die meisten gefundenen Motive häufiger in natürlichen Transmembran-

links: Die Wechselwirkung zwischen membranständigen Proteinen erfolgt häufig durch spezifische Erkennung der membranständigen Helices (dunkelgrün).

rechts: Die Kontaktfläche dieser beiden Transmembranhelices beruht auf einem komplexen Sequenzmotiv (farbig in raumfüllender Darstellung und als Text neben der Struktur angegeben), das in vielen Varianten auch aus kombinatorischen Bibliotheken isoliert wurde.



branproteine gesteuert. Diese standen also im Lauf der Evolution vor der Herausforderung, spezifische Erkennungsmotive auf Grundlage einer invariablen Grundstruktur – der Helix – zu entwickeln.

Die TUM-Wissenschaftler arbeiten seit einigen Jahren daran, solche Motive systematisch zu erforschen. Ihr Ansatz: Unter sämtlichen möglichen Sequenzvarianten von Transmembranhelices sollte es nur wenige geben, die spezifisch miteinander wechselwirken. Deren Analyse sollte physikalisch mögliche Interaktionsmotive enthüllen, die eventuell – das wäre zu prüfen – auch in natürlichen Proteinen vorkommen. Die Umsetzung dieser

sequenzen vor als statistisch erwartet. Diese Motive haben sich also im Lauf der Evolution angereichert und scheinen daher die Funktion der jeweiligen Proteine zu unterstützen. Der ganze Ansatz ist also in sich konsistent: Die Anreicherung wechselwirkungsfähiger Proteindomänen unter selektivem Druck im Reagenzglas entspricht ihrer Anreicherung im Lauf der natürlichen Evolution.

Wie auch im richtigen Leben ist die rechte Passung zwischen wechselwirkenden Partnern also zwar selten, über lange Zeiträume hinweg aber optimierbar.

Dieter Langosch