

Flexibilität fördert Fusion

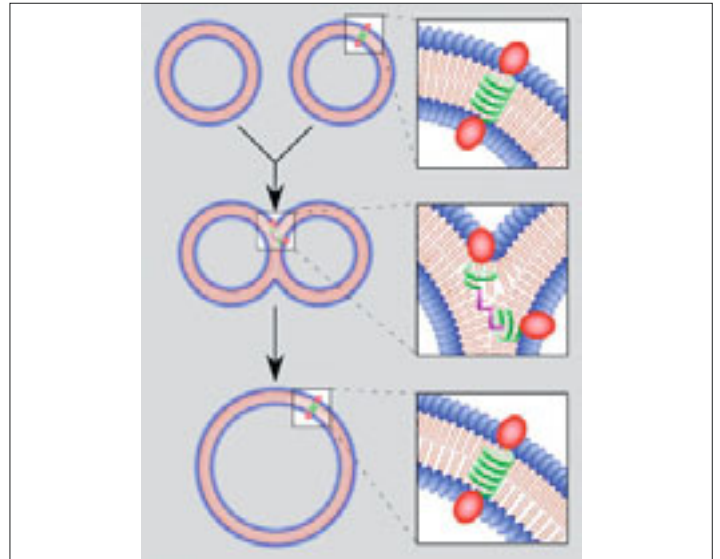
Die Verschmelzung von Lipidmembranen ist ein zentraler Vorgang bei vielen biologischen Prozessen. Zwar wurde bereits eine Reihe von Proteinen identifiziert, die die Fusion ermöglichen, ihr eigentlicher Wirkmechanismus aber ist noch unklar. Der Lehrstuhl für Chemie der Biopolymere des TUM-Wissenschaftszentrums Weihenstephan (Prof. Dieter Langosch) hat nun synthetische Peptide entwickelt, deren membranfusogene Wirkung mit ihrer konformationellen Flexibilität zusammenhängt.

Zellen und ihre Organellen bilden die Basis aller Formen des Lebens. Sie sind von doppelschichtigen Lipidmembranen umgeben, die ein äußerst dynamisches Verhalten an den Tag legen. Ständig knospen sich hier Transportvesikel von einer Membran ab und fusionieren dort mit einer anderen. Dies ist die Voraussetzung für intrazelluläre Transport- und Sekretionsvorgänge, wie sie auch der Ausschüttung von Neurotransmittern im zentralen Nervensystem zugrunde liegen. In den vergangenen Jahren hat man eine ganze Reihe integraler Membranproteine identifiziert, die die Fusion auslösen und regulieren. Dabei stellt sich die Frage, wie diese Proteine die drastische Restrukturierung der Lipiddoppelschicht bei der Fusion bewerkstelligen.

Die Weihenstephaner Wissenschaftler verfolgen einen neuen Ansatz, um der Antwort auf diese Frage näher zu kommen. Das Projekt entstand aus der Beobachtung, dass die membranständigen Domänen fusogener Proteine eine durchaus unübliche Aminosäure-

zusammensetzung zeigen: Auffallend gehäuft finden sich hier die α -verzweigten Aminosäuren Valin und Isoleucin. Eine derartige Häufung ist normalerweise eher in β -Faltblattstrukturen zu finden als in α -helikal strukturierten Transmembrandomänen. Anders herum betrachtet erschien es plötzlich denkbar, dass deren strukturelle Flexibilität zur Vermischung der Lipide bei der Membranfusion beitragen. Schon 2001 konnte gezeigt werden, dass Peptidmimetika, die den Transmembrandomänen fusogener Proteine entsprechen, Membranfusion in vitro auslösen können, und dass ihre Fusogenizität tatsächlich mit ihrer strukturellen Flexibilität korreliert. Frei nach dem Motto des Quantenphysikers Richard Feynman - »What I cannot build, I cannot understand« - wurden daraufhin fusogene Peptide de novo entworfen. Da Leu-

cinreste im allgemeinen α -Helices begünstigen und Valin β -Faltblätter stabilisiert, ging man davon aus, dass



Schema der Arbeitshypothese zur Fusion zwischen zwei Membranen. Das Peptid, begünstigt durch seine Flexibilität die Vermischung der Lipide im Übergangszustand und wirkt somit fusionsbeschleunigend.

Hybridsequenzen in der Lage sein sollten, beide Sekundärstrukturformen auszubilden.

Unterstützt vom Schwerpunktprogramm »Konformationelle Kontrolle biomolekularer Funktionen« der Volkswagen-Stiftung wurde dieses Projekt schließlich gemeinsam mit Arbeitsgruppen an den Universitäten Bochum, Heidelberg und Leiden, Niederlande, verwirklicht; erste Ergebnisse wurden im vergangenen Jahr publiziert*. Abhängig vom Verhältnis von Leucin zu Valin sind diese neuartigen Peptide tatsächlich in der Lage, Membranen in vitro zu fusionieren. Interessanterweise ist ihre Fusogenizität umso stärker ausgeprägt, je höher die strukturelle Flexibilität ist, je besser sich also die Umfaltbarkeit zwischen α -Helix und β -Faltblatt durch die Polarität des Lösungsmittels steuern lässt. Werden zudem Aminosäuren eingebaut, die helikale Strukturen destabilisieren - wie Prolin oder Glycin -, so nimmt die fusogene Wirkung dieser Peptide noch weiter zu. Diese Erkenntnisse unterstützen die Arbeitshypothese: Das Peptid beschleunigt durch seine Flexibilität die Vermischung der Lipide während des Übergangszustands, der auch als Hemifusion bezeichnet wird.

Die Forscher am Lehrstuhl für Chemie der Biopolymere haben es sich zur Aufgabe gemacht, weitere Erkenntnisse über die Membranfusion zu erlangen. Dabei wird das hier vorgestellte Modellsystem es in Zukunft erlauben, die der Membranfusion zugrunde liegenden Mechanismen in größerem Detail zu beleuchten, als dies durch Analyse von natürlichen hochmolekularen Fusionsproteinen möglich wäre.

Mathias Hofmann,
Dieter Langosch

Prof. Dieter Langosch
Lehrstuhl Chemie der Biopolymere
Tel.: 08161/71-3500
biopolymere@lrz.tum.de

* Proceedings of the National Academy of Sciences 2004:101, S. 14776-14781