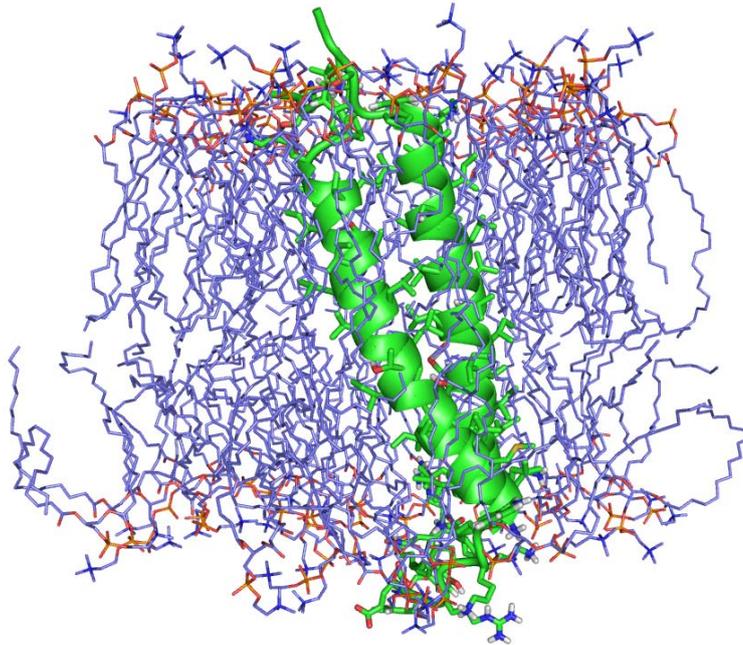


## Zu zweit aktiv - atomistische Einblicke in die Paarbildung von membranständigen Wachstumshormon-Rezeptoren

Von Anton Polyansky (Universität Wien) und  
Anne S. Ulrich (Karlsruher Institut für Technologie)



*Struktur der dimeren Transmembran-Segmente des Rezeptors für das Blutplättchen-Wachstumshormon (grün), eingebettet in eine Lipidmembran (blau). (Quelle: U. Wien & KIT).*

Jede Zelle steht in ständigem Informationsaustausch mit ihrer Umgebung. Üblicherweise tragen Hormone als molekulare Botenstoffe die entsprechenden Signale von außen an die Zelle heran, z.B. um sie zum Wachsen anzuregen. Membranständige Rezeptoren - d.h. Proteinmoleküle, die die Zellmembran durchspannen - leiten die Information in das Innere der Zelle weiter. Dort wird die Antwort in einer weiteren Reaktionskaskade umgesetzt. Typische Zelloberflächenrezeptoren sind die sogenannten Tyrosinkinase, die eine entscheidende Rolle in der Zellentwicklung, Zellteilung, Wundheilung und zellulären Homöostase spielen. Eine fehlerhafte Weiterleitung der Signale kann u.a. zur Krebsentstehung führen. Aus pharmakologischer Sicht bieten die Rezeptoren einen Hauptangriffspunkt für maßgeschneiderte pharmazeutische Wirkstoffe.

Über die molekulare Funktionsweise der Tyrosinkinase-Rezeptoren ist bekannt, dass sie sich bei ihrer Aktivierung paarweise zusammen lagern, also dimerisieren. Da dies in der Membran erfolgt, ist es nahe liegend, dass auch die umgebenden Lipidmoleküle dabei eine Rolle spielen. Zellmembranen bestehen aus vielen verschiedenen Lipiden, die eine Doppelschicht ausbilden. Aufgrund

ihrer heterogenen Zusammensetzung enthält diese nicht nur dünne weiche Regionen, in denen die eingelagerten Proteine frei herum schwimmen können, sondern auch dicke zähflüssige Bereiche, die als Lipid-Flöße bezeichnet werden. In letzteren Mikrodomänen finden viele Signal-Prozesse statt, da sich bestimmte Rezeptoren dort offensichtlich bevorzugt aufhalten. Es ist jedoch nicht bekannt, welchen Einfluss die Membrandicke auf die Fähigkeit zur Dimerisierung hat, und ob dadurch die Signalübertragung gesteuert werden kann.

Um die Stabilität der Rezeptoren in verschiedenen Lipiden zu untersuchen und im monomeren und dimeren Zustand miteinander zu vergleichen, müssen ihre dreidimensionalen Strukturen aufgeklärt werden. Die Membrandurchspannenden Protein-Segmente bestehen jeweils nur aus einer Alpha-Helix, die sich jedoch - aufgrund der relevanten Lipidumgebung - nicht mit konventionellen kristallographischen Verfahren untersuchen lassen. Stattdessen müssen moderne spektroskopische Methoden und computergestützte Strukturberechnungen eingesetzt werden.

Eine aktuelle Untersuchung über die Rolle der Membrandicke bei der Rezeptor-Dimerisierung wurde am Karlsruher Institut für Technology (KIT) in Kooperation mit der Universität Wien durchgeführt, wie in der neuesten Ausgabe des *Journal of Biological Chemistry* von den Erstautoren PD Claudia Muhle-Goll und Dr. Silke Hoffmann beschrieben [doi: [10.1074/jbc.M111.325555](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.325555)]. Die dimere Struktur des Transmembran-Segments vom  $\beta$ -Rezeptor des Blutplättchen-Wachstumshormons wurde am KIT im Institut für Biologische Grenzflächen unter der Leitung von Prof. Anne S. Ulrich aufgeklärt. Dazu wurden hochauflösende Kernspinresonanz (NMR) und orientierte Festkörper-NMR Messungen in unterschiedlichen Membranumgebungen eingesetzt, sowie eine spezielle Form des orientierten Zirkulardichroismus. Molekulardynamik Simulationen von Dr. Anton Polyansky auf Supercomputern am Wiener Laboratory for Computational Biophysics dienten weiterhin dazu, die experimentellen Daten zu unterstützen und einen atomistischen Einblick in die Lipid-eingebettete Proteinstrukturen zu erzielen. So zeigte sich in dicken Floß-ähnlichen Lipiden ein stabiles linksgängig gewundenes Dimer, welches sich jedoch zu neigen beginnt und auseinanderbricht, wenn die Doppelschicht die typische Dünne einer fluiden Zellemembran erreicht. Dieses Verhalten zeigt, dass die Wechselwirkung der Transmembran-Helix mit der Lipidumgebung einen entscheidenden Einfluss auf die Dimerisierung und Rezeptor-Aktivierung ausübt. Mit Hilfe dieser strukturellen Einblicke können nun neue Strategien zur gezielten Ansteuerung von Rezeptoren durch pharmazeutische Wirkstoffe entwickelt werden.