

Proteomics und Signaltransduktion

Wechselspiel der Proteine

Proteomics and Signal Transduction

The Interplay of Proteins

Prof. Dr. Matthias Mann



Prof. Dr. Matthias Mann

mmann@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/mann

Im Gegensatz zum Genom ist das Proteom (die Gesamtheit aller Proteine) eines Organismus nicht für alle Zellen gleich: Jeder Zelltyp hat seine spezifische Proteinausstattung. Aber auch das Protein-Inventar innerhalb einer Zelle ist variabel, denn sekundlich werden Proteine gebildet, verändert oder entsorgt. In der Forschungsabteilung „Proteomics und Signaltransduktion“ untersuchen Matthias Mann und sein Team dieses Wechselspiel der Proteine, ihre Dynamik und Reaktionspartner.

Welche Proteine produziert werden, hängt davon ab, welche Gene aktiv sind – wobei ein Gen verschiedene Proteine kodieren kann. Aber nicht alle Veränderungen des Proteoms sind auf Genebene sichtbar: Die zelluläre Signalübertragung (Signaltransduktion) läuft häufig über nachträgliche Veränderungen bereits vorhandener Proteine. Die Wissenschaftler um Mann sind Experten für die Analyse solcher reversiblen Modifikationen – eine der schwierigsten Herausforderungen der Proteomforschung. Die häufigsten Modifikationen sind die Phosphorylierung, die Acetylierung und die Glykosylierung, das bedeutet das Anhängen einer Phosphat-, Acetyl- oder Zuckergruppe. Die Forscher konnten nachweisen, dass diese Modifikationen praktisch alle Lebensbereiche der Zelle beeinflussen.

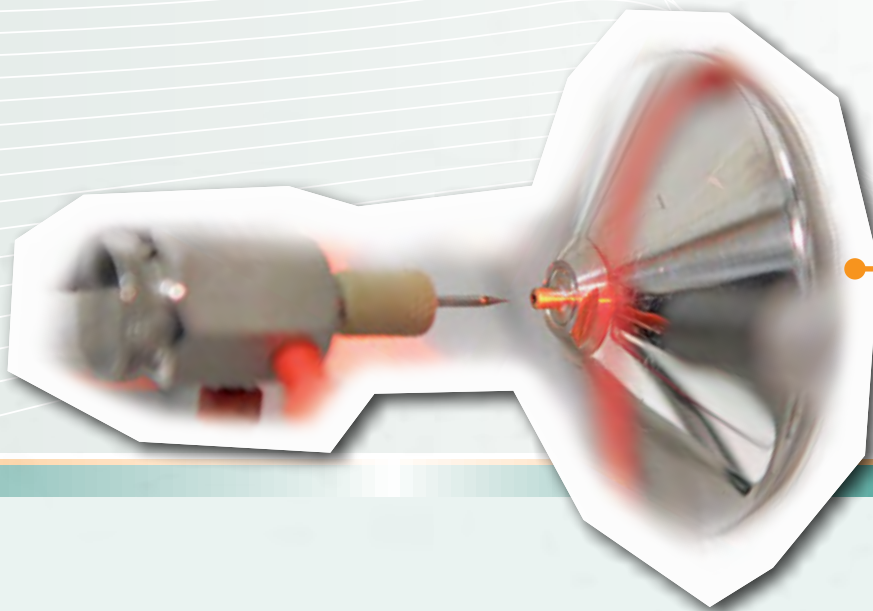
Unlike the genome, the proteome (the entirety of all proteins) of an organism is not the same for all cells – each cell type is equipped with specific proteins. But even the stock of proteins within a cell is variable, because proteins are generated, altered and disposed of every second. In the Research Department “Proteomics and Signal Transduction,” Matthias Mann and his team are investigating this interplay of proteins, their dynamics and reaction partners.

Which proteins are produced depends on which genes are active and in which way they are expressed. However, not all alterations of the proteome are visible on the genetic level: Cellular signal transduction frequently takes place via later modifications of already existing proteins. The scientists in Matthias Mann’s team are experts in the analysis of such reversible modifications – one of the most difficult challenges of proteome research. The most common modifications are phosphorylation, acetylation, and glycosylation that is the addition of a phosphate, acetyl or sugar group. The researchers were able to show that these modifications influence practically all areas of life of the cell.

Mit Hilfe einer neuen Methode identifizierten die Wissenschaftler zahlreiche Proteine, die durch das Andocken einer Acetylgruppe modifiziert werden. Dabei zeigte sich, dass viel mehr Proteine acetyliert werden als ursprünglich vermutet (neu identifizierte Proteine sind blau, bereits bekannte Proteine sind grau hinterlegt).

With the aid of a new method the scientists identified numerous proteins which were modified by introducing an acetyl group. It turned out that many more proteins were acetylated than originally suspected (newly identified proteins are colored in blue, already known proteins are colored in grey).





Vor der Messung im Massenspektrometer wird die Probe mit dem Elektrospray-Verfahren ionisiert.

Ionization of the sample with electrospray prior to the mass spectrometer measurement.

Inventur von Hefe- und menschlichen Zellen

Die Analyse des Proteoms zu einem bestimmten Zeitpunkt ist immer nur ein Schnappschuss. Um Licht in das Zusammenspiel der Proteine zu bringen, vergleicht Mann unterschiedliche Zellstadien mit der von ihm entwickelten SILAC Methode (Stable Isotope Labeling by Amino Acid in Cell Culture). Dabei werden Zellen mit markierten Aminosäuren „gefüttert“, die sie in ihre Proteine einbauen. Anschließend wird ihr Proteom mit dem „unmarkierter“ Zellen oder Zellbestandteile verglichen. SILAC kam auch bei der ersten vollständigen Aufklärung des Proteoms in einem Organismus überhaupt zum Einsatz: Die Forscher identifizierten über 4.000 verschiedene Proteine der Bäckerhefe und zeigten, wie sich ihr Protein-Set im Laufe des Lebenszyklus ändert. In menschlichen Krebszellen identifizierten sie mehr als 10.000 verschiedene Proteine, fast das gesamte Repertoire der aktiven Gene in diesen Zellen.

Die wichtigste Methode zur Identifikation von Proteinen ist die Massenspektrometrie. Ein Ziel der Forscher um Mann ist auch die Weiterentwicklung dieser anspruchsvollen Technologie, die Fortschritte in der Proteomforschung überhaupt erst möglich macht. Da nach massenspektrometrischen Analysen oft mehrere hunderttausend Signale bestimmten Molekülen zugeordnet werden müssen, ist die Datenanalyse eine Herausforderung für Bioinformatiker. Der neueste Meilenstein ist dabei MaxQuant: Die in der Abteilung entwickelte Software identifiziert Proteine weit schneller und genauer als bisherige Methoden – quasi ein Umstieg vom Mittelklasseauto zum Rennwagen, der die Proteomforschung entscheidend vorantreiben wird.

The Inventory of the Yeast and Human Cells

The analysis of the proteome at a specific point in time is always a mere snapshot. To elucidate the interplay of proteins, Mann compares different cell stages with the SILAC method (Stable Isotope Labeling by Amino Acid in Cell Culture) he developed. With this method, cells are “fed” with labeled amino acids, which they integrate into their proteins. Then their proteome is compared with that of “unlabeled” cells or cell components. SILAC was also used for the first-ever complete proteome analysis in an organism: The researchers identified over 4,000 different proteins of baker’s yeast and showed how its protein set changes in the course of the life cycle. In human cancer cells, they identified more than 10,000 different proteins, nearly the complete representation of all active genes in these cells.

The most important method for the identification of proteins is mass spectrometry. One of the goals of Mann’s research department is the further development of this sophisticated technology, which makes progress in proteome research possible in the first place. Since in mass spectrometry analyses several hundred thousand signals must often be assigned to specific molecules, the data analysis is a challenge for bioinformatics. The latest milestone is MaxQuant: This software developed in the department identifies proteins much faster and more accurately than previous methods. It can be compared to switching from a middle-class car to a race car – and it will speed up proteome research dramatically.

Prof. Dr. Matthias Mann

- 1988 PhD in Chemical Engineering, Yale University, USA
- 1992 – 1998 Group Leader “Proteins and Peptides” at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany
- 1998 – 2007 Director of the Center for Experimental Bioinformatics, University of Southern Denmark, Odense
- Since 2005 Director of the Department “Proteomics and Signal Transduction” at the MPI of Biochemistry, Martinsried
- Since 2007 Director of the Research Department “Proteomics” at the Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, University of Copenhagen, Denmark

Matthias Mann has received numerous awards for his research, including the Meyenburg Cancer Research Award (2001), the Anfinsen Award of the Protein Society (2005) and the Friedrich Wilhelm Joseph von Schelling Prize (2010). In 2012 he has been awarded the Leibniz Prize from the German Research Foundation, the Ernst Schering Prize and the Louis-Jeantet Prize for Medicine.

Selected Publications

- Geiger T, Cox J, Ostasiewicz P, Wisniewski JR and Mann M (2010). “Super-SILAC mix for quantitative proteomics of human tumor tissue” *Nat Methods* 7, 383-5.
- Choudhary C, Kumar C, Gnad F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC, Olsen JV and Mann M (2009). “Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions” *Science* 325, 834-840.
- de Godoy LM, Olsen JV, Cox J, Nielsen ML, Hubner NC, Fröhlich F, Walther TC and Mann M (2008). “Comprehensive mass-spectrometry-based proteome quantification of haploid versus diploid yeast” *Nature* 455, 1251-4.