

Roland Krause

Dr. sc. hum.

**Bioinformatische Analyse von Proteinkomplexen:
Funktionelle und medizinische Relevanz**

Geboren am 26.02.1972 in Hannover

Diplom der Fachrichtung Biotechnologie am 14. Januar 1999 an der Fachhochschule Mannheim

Promotionsfach: Biochemie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Dandekar

Proteinkomplexe sind wichtige molekulare Organisationseinheiten und sind in allen elementaren Funktionen einer Zelle zu finden. Die hier beschriebene systematische Analyse von Proteinkomplexen mittels biochemischer Aufreinigung und massenspektrometrischer Identifikation der einzelnen Protein-Komponenten hat viele Proteinkomplexe und eine Vielzahl neuer Interaktionen auch bekannter Proteine hervorgebracht. Der Abschluss dieses Projektes hat die Aufklärung aller größeren, löslichen Proteinkomplexe in *Saccharomyces cerevisiae* erreicht.

Viele neue Proteinkomplexe wurden entdeckt, darunter wichtige wie das 90S-Präribosom und das COP9-Signalosome, beides Komplexe, die postuliert aber noch nicht identifiziert worden waren. Außerdem fanden wir viele neue Komplexe, für die die Erforschung in vielen Fällen noch ansteht. Vielfach konnten wir die Sicht auf bekannte Proteinkomplexe vervollständigen, beispielsweise neue Interaktoren der RNA Polymerase II und des SWI/SNF-Komplexes identifizieren.

Zu den besonderen Erkenntnissen des Projektes zählt die hohe Anzahl von gemeinsamen Komponenten, die verschiedene Proteinkomplexe miteinander in Kontakt bringen und für eine Verknüpfung der zellulären Prozesse sorgen. Darüber hinaus konnten wir die Komplexe des eukaryotischen Kern-Proteoms zeigen, welches sowohl in den Proteinen als auch in den Komplexen zwischen Hefe und Mensch konserviert ist. So lässt sich Hefe als Modellorganismus für die Analyse von therapeutischen Zielmolekülen nutzen.

Die gewählte TAP-Technologie hat sich gegenüber anderen Technologien zur Detektion von Protein-Protein-Interaktionen im Hochdurchsatz als überlegen in Genauigkeit und Abdeckung gezeigt. Potentielle Kontaminanten, besonders Proteine mit hohem Expressionsniveau, erwiesen sich nur anfangs für die Zusammenstellung von Proteinkomplexen aus den einzelnen biochemischen Aufreinigungen als Hindernis. Innerhalb der Interaktionen gibt es Unterschiede, die große Spielräume in ihrer Bewertung offenlassen, wie die Stabilität der Bindung und der Abhängigkeit von weiteren Faktoren wie der Phosphorylierung der Proteine. Schlussendlich konnten diese Rahmenbedingungen erfolgreich in die Analysen mit einbezogen werden.

Medizinische nutzbare Ergebnisse ließen sich über Protein-Protein-Interaktionen für Hypothesen zu neuen Ziel-Molekülen gewinnen, besonders wenn externe Daten in die Interaktionskarten eingefügt wurden, und spezifische Fragen formuliert werden konnten. Dabei beschränken sich die Erkenntnisse nicht nur auf Ansätze für Antimykotika, sondern lassen sich auch gut für die Pathobiologie der Zellregulation nutzen, welche für die Krebsforschung von Relevanz ist.

Ein systematischer Ansatz ist überdies in der Lage, ein vollständigeres Bild der Interaktionen von Proteinen und Proteinkomplexen zu erzeugen, als man mittels einer Vielzahl unterschiedlicher Experimente und Methoden erreichen kann.

In *Saccharomyces cerevisiae* erwarten wir insgesamt etwa 30 000 Protein-Protein-Interaktionen von funktioneller Relevanz und etwa 500 lösliche Proteinkomplexe. Es bleiben noch viele Erkenntnisse, die wir aus unseren Daten zu Protein-Protein-Interaktionen gewinnen können, und deren Auswertung bleibt ein spannendes Feld für die bioinformatische Analyse.