

Abteilung Molekulare Bioenergetik

Leiter: Prof. Dr. Ulrich Brandt

1. Medizinisches Leistungsangebot (Krankenversorgung)

Entfällt

2. Lehre

Mitarbeiter der Abteilung sind an folgenden Lehrveranstaltungen im Fach Biochemie beteiligt:

- Leben und Leiden berühmter Persönlichkeiten: eine Einführung in die molekulare Medizin (propädeutischer Kurs)
- Hauptvorlesung Grundlagen der Biochemie (2. und 3. Semester)
- Praktikum Grundlagen der Biochemie/Molekularbiologie mit klinischen Bezügen (2. und 3. Semester)
- Seminar Biochemie/Pathobiochemie mit seminarbegleitender Vorlesung (4. Semester)

Siehe auch Vorlesungsverzeichnis

3. Forschung

Über ihre Funktion als Kraftwerke der Zelle hinaus spielen Mitochondrien eine Schlüsselrolle bei Apoptose, Alterungsprozessen und vielen ererbten und erworbenen Krankheiten. Wir erforschen in unserer Arbeitsgruppe die molekularen Grundlagen mitochondrialer Funktion und Dysfunktion.

3.1 Forschungsschwerpunkte

Forschergruppe Prof. Dr. Brandt

Komplex I (protonenpumpende NADH:Ubichinon Oxidoreduktase) erzeugt beim Menschen 40% der Triebkraft der mitochondrialen ATP-Synthese. Das kompliziert aufgebaute Enzym besteht in Säugetieren aus 45 Untereinheiten, wovon sieben mitochondrial codiert sind. Zahlreiche Enzephalomyopathien, Kardiomyopathien und degenerative Erkrankungen des ZNS beruhen auf Defekten des Komplex I. Dabei wird ein Zusammenhang mit der Bildung von toxischen Sauerstoffradikalen diskutiert. In der Bäckerhefe ist das Enzym nicht vorhanden, wodurch in der Vergangenheit die genetische Analyse des mitochondrialen Komplex I erheblich erschwert wurde. Als hefegenetisches Modellsystem haben wir deshalb die strikt aerobe Hefe *Yarrowia lipolytica* etabliert.

Das Verständnis der Funktion eines Enzyms auf molekularer Ebene setzt die Kenntnis seiner 3D Struktur voraus. Strukturinformationen können bei größeren Proteinkomplexen durch Elektronenmikroskopie und mit höherer Auflösung durch Röntgenkristallographie gewonnen werden. Wir verfolgen beide Ansätze.

Unsere Forschungsschwerpunkte:

- Weiterentwicklung der obligat aeroben Hefe *Yarrowia lipolytica* als Modellorganismus zur Analyse des mitochondrialen Komplex I.
- Aufklärung des Reaktionsmechanismus von Komplex I
- Kristallisation und Bestimmung der Struktur von Komplex I.
- Untersuchungen zum mitochondrialen Stoffwechsel

- Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies durch Komplexe der Atmungskette und mitochondriales Redox-Signaling.

Forscherguppe Prof. Dr. Hermann Schägger

In den letzten Jahren konnten wir zeigen, dass die ATP-Synthase in der inneren mitochondrialen Membran zu oligomeren Strukturen assoziiert vorliegt.

Unsere Forschungsschwerpunkte:

- Funktionelle Bedeutung der Bildung oligomerer ATP-Synthasen.
- Modifizierte ATP-Synthasen und Respirasomen bei mitochondrialen Erkrankungen.

3.2. Forschungsprojekte

Forscherguppe Prof. Dr. Brandt

- Durch LILBID (laser induced liquid bead ion desorption) Massenspektrometrie konnte in Zusammenarbeit mit Prof. Brutschy (FB14) die Gesamtmasse und die Einzelmassen aller 40 Untereinheiten von Komplex I aus *Y. lipolytica* bestimmt werden.
- Durch Charakterisierung einer Vielzahl von Mutationen in der 49-kDa und in der PSST Untereinheit von Komplex I konnten die Bindestellen von Komplex I Inhibitoren detailliert analysiert werden.
- Komplex I aus verschiedenen eukaryotischen Spezies kann reversibel zwischen einer aktiven (A) und einer deaktivierten (D) Form wechseln. Der A/D Übergang ist mit der Exposition eines spezifischen Cysteinrestes in der membranständigen ND3 Untereinheit assoziiert, der in Zusammenarbeit mit Prof. Karas (FB 14) durch differentielle Fluoreszenz-Markierung und Massenspektroskopie identifiziert wurde.
- Im Komplex I aus *Y. lipolytica* wurden zwei Acyl-Carrier Proteine (ACPMs) als akzessorische Untereinheiten detektiert und charakterisiert, die homolog zu Komponenten der Fettsäuresynthese sind.
- Die Eisen-Schwefel Zentren von Komplex I aus *Y. lipolytica* wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Prisner (FB14) durch REFINE Spektroskopie (relaxation filtered hyperfine spectroscopy) charakterisiert und EPR Signale verschiedener paramagnetischer Zentren einzelnen Redoxgruppen im Komplex I zugeordnet.
- Mit dem Ind1-Protein von *Y. lipolytica* konnte in Kooperation mit Prof. Balk, Cambridge und Prof. Lill, Marburg zum ersten Mal ein Faktor identifiziert werden, der spezifisch für den Einbau von Eisen-Schwefel-Zentren in den Komplex I benötigt wird..
- Komplex I aus *Y. lipolytica* wurde als Cokomplex mit Fab Fragmenten monoklonaler Antikörper kristallisiert. Die Kristalle beugen Synchrotronstrahlung bis zu einer Auflösung von etwa 7 Å.
- Erstmals konnte die Assoziierung von Atmungskettenkomplexen in der Hefe *Y. lipolytica* zu Superkomplexen bewiesen und die Stöchiometrie dieser Respirasomen bestimmt werden.
- Der Mechanismus der Superoxid-Produktion am Ubihydrochinon-Oxidationszentrum des Komplex III wurde aufgeklärt.
- In Kooperation Prof. W.E. Müller (FB14) und Prof. Eckert, Basel wurde gezeigt, dass sowohl oligomere als auch fibrilläre Formen des β -Amyloidproteins (A β 42), das bei

Morbus Alzheimer eine wichtige Rolle spielt, die Funktion der Mitochondrien in P301L Tau transgenen Mäusen beeinträchtigen.

- Da Komplex I in *Toxoplasma gondii* fehlt, gelten die alternativen NADH-Dehydrogenasen dieses Parasiten als Ziele für neue therapeutische Ansätze. In Kooperation mit Prof. Bohne, Göttingen konnten wir zeigen, dass TgNDH2-I gegenüber dem Hemmstoff HDQ hoch sensitiv ist und seinen Reaktionsmechanismus aufklären.

Forschergruppe Prof. Dr. Hermann Schagger

- In Kooperation mit Prof. Velours, Frankreich und Prof. Stuart, USA konnten wir die Interaktionsfläche im Dimer der ATP-Synthase aus Hefe-Mitochondrien mittels multi-dimensionaler Elektrophorese im molekularen Detail aufklären.
- Die strukturelle Organisation der ATP-Synthase in der mitochondrialen Membran wurde mit nativ-elektrophoretischen Methoden untersucht und die Funktion der natürlichen Inhibitorproteine untersucht.
- Die von uns entwickelten Nativ-Elektrophoresemethoden wurden in verschiedensten biochemischen und klinischen Bereichen eingesetzt.

Die Arbeiten wurden im Exzellenzcluster 115 „Macromolecular Complexes“ und von der DFG (SFB 472 und Scha 615/2-1), durch das Center for Membrane Proteomics und die Sanofi-Aventis GmbH gefördert.

4. Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Journalbeitrag

Originalarbeit

1. Bych K, Kerscher S, Netz DJ, Pierik AJ, Zwicker K, Huynen MA, Lill R, Brandt U, Balk J (2008) The iron-sulphur protein Ind1 is required for effective complex I assembly. EMBO J 27: 1736-1746.
2. Dröse S, Brandt U (2008) The mechanism of mitochondrial superoxide production by the cytochrome bc₁ complex. J BIOL CHEM 283: 21649-21654.
3. Eckert A, Hauptmann S, Scherping I, Meinhardt J, Rhein V, Dröse S, Brandt U, Fändrich M, Müller W, Götz J (2008) Oligomeric and fibrillar species of β -amyloid (A β 42) both impair mitochondrial function in P301L tau transgenic mice. J MOL MED 86.
4. Fendel U, Tocilescu MA, Kerscher S, Brandt U (2008) Exploring the inhibitor binding pocket of respiratory complex I. BIOCHIM BIOPHYS ACTA 1777: 660-665.
5. Galkin A, Meyer B, Wittig I, Karas M, Schägger H, Vinogradov A, Brandt U (2008) Identification of the mitochondrial ND3 subunit as a structural component involved in the active/deactive enzyme transition of respiratory complex I. J BIOL CHEM 283: 20907-20913.
6. Galmiche A, Fueller J, Santel A, Krohne G, Wittig I, Doye A, Rolando M, Flatau G, Lemichez E, Rapp UR (2008) Isoform-specific interaction of C-RAF with mitochondria. J BIOL CHEM 283: 14857-14866.
7. Hu GB, Rice WJ, Dröse S, Altendorf K, Stokes DL (2008) Three-dimensional structure of the KdpFABC complex of Escherichia coli by electron tomography of two-dimensional crystals. J STRUCT BIOL 161: 411-418.
8. Lin SS, Kerscher S, Saleh A, Brandt U, Gross U, Bohne W (2008) The Toxoplasma gondii type-II NADH dehydrogenase TgNDH2-I is inhibited by 1-hydroxy-2-alkyl-4(1H)quinolones. BIOCHIM BIOPHYS ACTA 1777: 1455-1462.
9. Morgner N, Zickermann V, Kerscher S, Wittig I, Abdrakhmanova A, Barth HD, Brutschy B, Brandt U (2008) Subunit mass fingerprinting of mitochondrial complex I. BIOCHIM BIOPHYS ACTA 1777: 1384-1391.
10. Wittig I, Velours J, Stuart R, Schägger H (2008) Characterization of domain interfaces in monomeric and dimeric ATP synthase. MOL CELL PROTEOM 7: 995-1004.

Review

1. Kerscher S, Dröse S, Zickermann V, Brandt U (2008) The three families of respiratory NADH dehydrogenases. RESULTS PROBL CELL DIFFER 45: 185-222.

2. [Wittig I, Schägger H](#) (2008) Features and applications of blue-native and clear-native electrophoresis. *PROTEOMICS* 8: 3974-3990.
3. [Wittig I, Schägger H](#) (2008) Structural organization of mitochondrial ATP synthase. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA* 1777: 592-598.
4. [Zickermann V, Dröse S, Tocilescu MA, Zwicker K, Kerscher S, Brandt U](#) (2008) Challenges in elucidating structure and mechanism of proton pumping NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I). *J BIOENERG BIOMEMBR* 40: 475-483.

Lehr- und Handbuchbeiträge, Monografien

1. [Wittig, I, Schägger, H](#) (2008) Sample Preparation for Native Electrophoresis. In *Proteomic Sample Preparation*. Von Hagen, Jörg, ed., Wiley-Vch/Weinheim, pp 144-155

Dissertationen

keine