

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 und 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. In der Arbeitsgruppe Molekulare Bioenergetik am Zentrum der Biologischen Chemie erforschen wir die molekularen Grundlagen mitochondrialer Funktion und Dysfunktion.

3.1 Forschungsschwerpunkte

Forschergruppe Prof. Dr. Ulrich Brandt

Komplex I (protonenpumpende NADH:Ubichinon Oxidoreduktase) erzeugt beim Menschen 40% des Protonengradienten über die innere Mitochondrienmembran und damit einen erheblichen Anteil an der Triebkraft für die mitochondriale 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 ererbten oder erworbenen Defekten des Komplex I. Dabei wird für verschiedene neurodegenerative Erkrankungen ein Zusammenhang mit der Bildung von toxischen Sauerstoffradikalen diskutiert.

Da Komplex I in *Saccharomyces cerevisiae* fehlt, wurde in unsere Arbeitsgruppe die strikt aerobe Hefe *Yarrowia lipolytica* als hefegenetisches Modellsystem 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. Beide Ansätze werden in unserer Arbeitsgruppe verfolgt.

Unsere Forschungsschwerpunkte:

- Weiterentwicklung der obligat aeroben Hefe *Yarrowia lipolytica* als Modellorganismus zur genetischen und proteinchemischen Analyse des mitochondrialen Komplex I.
- Aufklärung des Reaktionsmechanismus von Komplex I (Messung der Protonentransport-Aktivität, Analyse der Interaktion mit spezifischen Inhibitoren, Detektion von Semichinonradikalen durch ESR Spektroskopie).

- Kristallisation und Bestimmung der Struktur von Komplex I.
- Untersuchungen zum mitochondrialen Stoffwechsel (Schwerpunkt: oxidative Phosphorylierung).
- Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies durch Komplexe der Atmungskette und mitochondriales Redox-Signaling.

Forschergruppe Prof. Dr. Hermann Schagger

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

Unsere Forschungsschwerpunkte:

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

3.2. Forschungsprojekte

Forschergruppe Prof. Dr. Brandt

- Das katalytische Zentrum der Ubichinonreduktion von Komplex I wurde durch gezielte Mutagenese der PSST- und 49-kDa-Untereinheit eingehend charakterisiert.
- Die Eisen-Schwefel Zentren von Komplex I aus *Y. lipolytica* wurden durch REFINE Spektroskopie (relaxation filtered hyperfine spectroscopy) charakterisiert. Durch weitere Experimente sollen die ESR Signale verschiedener paramagnetischer Zentren differenziert und einzelnen Redoxgruppen im Komplex I zugeordnet werden. Das Projekt wird in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Prisner (Goethe-Universität, FB 14) durchgeführt.
- Mit dem Ind1-Protein von *Y. lipolytica* konnte zum ersten Mal ein Faktor identifiziert werden, der benötigt wird, um die von der generellen, mitochondrial lokalisierten Synthesemaschinerie bereitgestellten Eisen-Schwefel-Zentren in spezifischer Weise auf Komplex I zu übertragen. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Lill (Universität Marburg) wurde die Funktion des homologen humanen Proteins bei der Assemblierung von Komplex I charakterisiert.
- Für die Röntgenstrukturanalyse konnten Kristalle des Komplex I aus *Y. lipolytica* generiert werden. Dabei wurde auch der Ansatz verfolgt, die Ausbildung spezifischer Kristallkontakte durch Antikörperfragmente zu fördern.
- Es konnte gezeigt werden, dass die Atmungskettenkomplexe von *Y. lipolytica* mit einer definierten Stöchiometrie zu Superkomplexen assoziiert sind.
- Komplex I ist eine der Hauptquellen für toxische Sauerstoffradikale in der Zelle. Zur Quantifizierung der Radikalproduktion durch gereinigten Komplex I konnte eine geeignete Messmethode entwickelt werden.
- In Kooperation mit PD Dr. P.J. Hanley (Universität Münster) konnte festgestellt werden, dass Diazoxid, der bekannte Öffner von K_{ATP} -Kanälen, über Interaktion mit dem mitochondrialen Komplex II die Produktion von Sauerstoffradikalen abhängig vom metabolischen Zustand hemmen oder steigern kann.
- Es konnte nachgewiesen werden, dass die katalytische Untereinheit der Telomerase, die Telomerase Reverse Transkriptase (TERT), auch in der mitochondrialen Matrix lokalisiert ist und an mitochondriale DNA bindet. In Herzmitochondrien von Mäusen führte der 'knockout' der mitochondrialen TERT zu einer signifikanten Reduktion der Komplex I Aktivität und der Komplex I abhängigen Atmung. Diese Ergebnisse legen

eine protektive Wirkung von TERT auf die mtDNA *in vivo* nahe (Kooperation mit PD Dr. J. Haendeler, IUF der Universität Düsseldorf, und Prof. Dimmeler und Prof. Zeiher, Kardiologie, Universitätsklinikum Frankfurt).

- In transgenen 'double Swedish and London mutant' APP Mäusen konnte gezeigt werden, dass der erhöhte Level des β -Amyloidproteins (A β), das in der Pathophysiologie von Morbus Alzheimer eine entscheidende Rolle spielt, eine Beeinträchtigung der mitochondrialen Atmungskette verursacht. (Kooperation mit den Arbeitsgruppen Prof. Müller, Goethe-Universität, FB 14 und Prof. Eckert, Universität Basel).

Forschergruppe Prof. Dr. Hermann Schägger

- In Kooperation mit Prof. Hunte (University of Leeds, UK) konnten wir zeigen, dass Cardiolipin die Superkomplexbildung unterstützt, indem es Lysinreste an der Grenzfläche zwischen den Komplexen III und IV neutralisiert.
- Zweidimensional native Elektrophoresetechniken wurden mit denaturierenden Gelen kombiniert und zur funktionellen und strukturellen Untersuchung fluoreszenzmarkierter Membranproteinkomplexe eingesetzt, Anwendungen dieser Methoden wurden umfassend dokumentiert.
- Forschungsergebnisse zur supramolekularen Organisation der Atmungskettenkomplexe und der ATP Synthase in der inneren Mitochondrienmembran wurden in einem Review diskutiert.
- In Kooperation mit Prof. Tampé (Goethe-Universität, FB 14) wurden die neuesten Erkenntnisse über die Funktion von ABC Systemen in der inneren und äußeren Mitochondrienmembran und deren Einfluss auf die pathophysiologischen Prozesse bei neurodegenerativen und hämatologischen Erkrankungen zusammengefasst.

Die Arbeiten der beiden Forschergruppen wurden im Exzellenzcluster 115 „Macromolecular Complexes“, durch Mittel der DFG (SFB 815 und Scha 615/2-1), durch das BMBF (mitoNET 01GM0863) und durch das Center for Membrane Proteomics gefördert.