

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 (vorklinisches Wahlfach)
- Vorlesung Grundlagen der Biochemie (2. und 3. Semester)
- Praktikum der Biochemie/Molekularbiologie und Seminar angewandte Biochemie mit klinischen Bezügen (2. und 3. Semester)
- Seminar Biochemie/Molekularbiologie, Seminar klinische Aspekte der Biochemie und Vorlesung Integrierte Biochemie (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. Brandt

Komplex I (protonenpumpende NADH:Ubichinon Oxidoreduktase) erzeugt beim Menschen 40% des Protonengradienten über die innere Mitochondrienmembran und damit 40% der Triebkraft der mitochondrialen ATP-Synthase. Das kompliziert aufgebaute Enzym besteht 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. In der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* ist das Enzym nicht vorhanden, wodurch in der Vergangenheit die genetische Analyse des mitochondrialen Komplex I erheblich erschwert wurde.

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 etc.).
- Untersuchungen zum mitochondrialen Stoffwechsel (Schwerpunkt: oxidative Phosphorylierung).

Forschergruppe Prof. Dr. Hermann Schägger

In den letzten Jahren konnten wir zeigen, dass die Atmungskettenkomplexe in der inneren mitochondrialen Membran zu Superkomplexen, sogenannten Respirasomen, assoziiert vorliegen.

Unsere Forschungsschwerpunkte:

- Mechanistische Grundlagen und funktionelle Bedeutung der Bildung von Respirasomen
- Veränderungen von Respirasomen bei mitochondrialen Erkrankungen

3.2. Forschungsprojekte

Forschergruppe Prof. Dr. Brandt

- In primären Fibroblasten und immortalisierten Lymphoblasten von PARK6-Patienten, welche infolge von Mutationen in PINK1 (PTEN-induced kinase 1) Parkinsonismus-ähnliche Symptome zeigen, konnten erhöhter oxidativer Stress und reduzierte Aktivität von Komplex I nachgewiesen werden (Zusammenarbeit mit AG Prof. Auburger).
- Cytotoxische Nebenwirkungen von Thiazolidindionen, die aufgrund ihrer Wirkung als Insulin-Sensitizer als Medikamente bei Diabetes Typ II verbreitet sind, werden durch Inhibition der Atmungsketten-Komplexe I und II und folglich durch erhöhten oxidativen Stress bzw. ATP-Mangel vermittelt (Zusammenarbeit mit AG Prof. Brüne).
- Ein Subkomplex von Komplex I, welchem das so genannte NADH Dehydrogenase Modul und damit die NADH Dehydrogenase-Aktivität fehlt, wurde proteinchemisch und EPR-spektroskopisch charakterisiert. Durch Vergleich von 3D Modellen des Holo-Komplexes und des Subkomplexes, welche mittels elektronenmikroskopischer Einzelpartikelanalyse erhalten worden waren, konnte die Lage des NADH Dehydrogenase Moduls innerhalb von Komplex I bestimmt werden.
- Die thermodynamischen Eigenschaften des während des Reaktionsmechanismus von Komplex III am Zentrum N entstehenden Semichinon-Radikals wurden mittels EPR-Spektroskopie untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Affinitäten des Zentrums N für die Substrate Ubichinon und Ubichinol durch den Redoxzustand des Cytochroms bH beeinflusst werden (Zusammenarbeit mit AG B. L. Trumpower, Hanover, New Hampshire, USA).
- In einer breit angelegten Mutagenese der 49-kDa und PSST Untereinheiten von Komplex I konnte eine Gruppe von katalytisch essentiellen Aminosäure-Resten identifiziert werden, die vermutlich den Zugang des hydrophoben Substrats Ubichinon zu dessen Reduktions-Zentrum markieren.
- In verschiedenen Kooperationen konnte die Atmungsaktivität von intakten isolierten Mitochondrien und trypsinierten adhärennten bzw. Suspensionszellen mittels hochauflösender Respirometrie bestimmt werden. Dabei wurde u.a. die essentielle Rolle von mitochondrial erzeugten Sauerstoff-Radikalen beim Calpain-abhängigen Abbau des Hypoxie-induzierbaren Faktors-1 (HIF-1) in der von Hippel Lindau-Protein defizienten Nieren-Karzinom-Zelllinie RCC4 belegt (Zusammenarbeit mit AG Prof. Brüne).

Die Arbeiten wurden im Exzellenzcluster 115 Macromolecular Complexes und von der DFG im Rahmen des SFB 472 (Molekulare Bioenergetik) und des SFB 628 (Functional Membrane Proteomics), durch das Center for Membrane Proteomics und eine Kooperation mit der Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt, gefördert.

Forschergruppe Prof. Dr. Hermann Schägger

- Die High Resolution Clear Native Electrophoresis (hrCNE) zur Auftrennung von Multiprotein-Komplexen stellt bezüglich Detektion mittels Fluoreszenzmarkierung oder Enzym-Aktivitätstests eine erhebliche Verbesserung gegenüber der Blue Native Electrophoresis dar.
- Die hrCNE eignet sich insbesondere zur Analyse der Komplexe der mitochondrialen Atmungskette in kleinen Proben (ab 10 mg!), wie Biopsie-Material oder Zellkulturen (Zusammenarbeit mit R. Carrozzo und F. Santorelli, Rom).
- Nach Auftrennung von Komplex V (ATP-Synthase) aus Rinderherz-Mitochondrien mittels Blau-Nativer bzw. multi-dimensionaler Elektrophorese konnten zwei zusätzliche Proteine als Untereinheiten des Enzyms identifiziert und massenspektrometrisch charakterisiert werden (Zusammenarbeit mit AG Prof. Karas, Biozentrum Frankfurt).

Die Arbeiten wurden im Exzellenzcluster 115 Macromolecular Complexes und von der DFG im Rahmen des SFB 472 (Molekulare Bioenergetik), des SFB 628 (Functional Membrane Proteomics) und durch das Center for Membrane Proteomics gefördert.

4. Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Journalbeitrag

Originalarbeit

1. Clason T, Zickermann V, Ruiz T, Brandt U, Radermacher M (2007) Direct localization of the 51 and 24 kDa subunits of mitochondrial complex I by three-dimensional difference imaging. J STRUCT BIOL, 159(3): 433-42
2. Covian R, Zwicker K, Rotsaert FA, Trumpower BL (2007) Asymmetric and redox-specific binding of quinone and quinol at center N of the dimeric yeast cytochrome bc1 complex. Consequences for semiquinone stabilization. J BIOL CHEM, 282(33): 24198-208
3. Herr B, Zhou J, Dröse S, Brüne B (2007) The interaction of superoxide with nitric oxide destabilizes hypoxia-inducible factor-1alpha. CELL MOL LIFE SCI, 64(24): 3295-3305
4. Hoepken HH, Gispert S, Morales B, Wingerter O, Del Turco D, Mülsch A, Nussbaum RL, Müller K, Dröse S, Brandt U, Deller T, Wirth B, Kudin AP, Kunz WS, Auburger G (2007) Mitochondrial dysfunction, peroxidation damage and changes in glutathione metabolism in PARK6. NEUROBIOL DIS, 25(2): 401-11
5. Meyer B, Wittig I, Trifilieff E, Karas M, Schägger H (2007) Identification of two proteins associated with mammalian ATP synthase. MOL CELL PROTEOMICS, 6(10): 1690-9
6. Soller M, Dröse S, Brandt U, Brüne B, von Knethen A (2007) Mechanism of thiazolidinedione-dependent cell death in Jurkat T cells. MOL PHARMACOL, 71(6): 1535-44
7. Tocilescu MA, Fendel U, Zwicker K, Kerscher S, Brandt U (2007) Exploring the ubiquinone binding cavity of respiratory complex I. J BIOL CHEM, 282(40): 29514-20
8. Wittig I, Carozzo R, Santorelli FM, Schägger H (2007) Functional assays in high-resolution clear native gels to quantify mitochondrial complexes in human biopsies and cell lines. ELECTROPHORESIS, 28(21): 3811-20
9. Wittig I, Karas M, Schägger H (2007) High resolution clear native electrophoresis for in-gel functional assays and fluorescence studies of membrane protein complexes. MOL CELL PROTEOMICS, 6(7): 1215-25
10. Zickermann V, Zwicker K, Tocilescu MA, Kerscher S, Brandt U (2007) Characterization of a subcomplex of mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) lacking the flavoprotein part of the N-module. BBA-BIOMEMBRANES, 1767(5): 393-400

Review

1. Wittig I, Schägger H (2007) Electrophoretic methods to isolate protein complexes from mitochondria. METHOD CELL BIOL, 80: 723-41

Dissertation

1. Werner J (2007) Heterologe Expression von Antikörperfragmenten zur Kristallisation von Membranproteinen.