



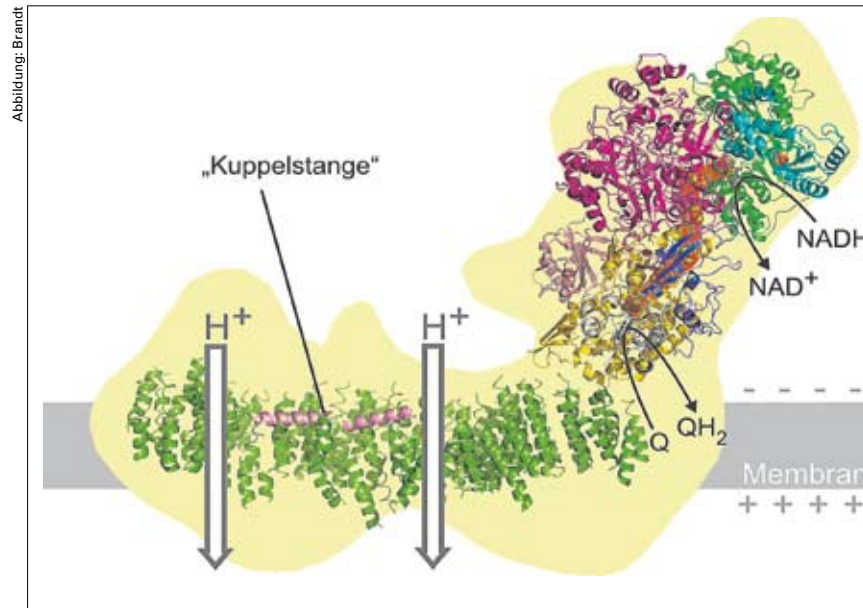
# Nanomaschinen in den Kraftwerken der Zelle

Architektur des größten Proteinkomplexes in der Atmungskette aufgeklärt

Wissenschaftler vom Exzellenzcluster Makromolekulare Komplexe (CEF) der Goethe-Universität haben in Zusammenarbeit mit der Universität Freiburg die Architektur des größten Proteinkomplexes der zellulären Atmungskette aufgeklärt. In dem molekularen Komplex entdeckten sie einen bisher unbekanntem Mechanismus der Energieumwandlung; dieser ist nötig, damit die Zelle die in der Nahrung gespeicherte Energie nutzen kann.

Selbst wenn wir nichts tun, produzieren die Mitochondrien in unseren Zellen fortwährend Energie. Bei einem ruhenden Mensch liefern sie eine Leistung von etwa 100 Watt. Bereitgestellt wird diese Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP), beispielsweise im Muskelgewebe, damit wir bei Gefahr blitzschnell reagieren können. Seit vielen Jahren untersuchen Frankfurter Forscher den komplexen Mechanismus, mit dem ATP in der Zellmembran der Mitochondrien gewonnen wird. Eine Kette von fünf molekularen Maschinen, sogenannten Atmungsketten-Komplexen, ist daran beteiligt. Die Strukturen der drei mittleren Komplexe wurden bereits von Wissenschaftlern des Frankfurter Exzellenzclusters „Makromolekulare Komplexe“ aufgeklärt. Nach zehnjähriger Forschungsarbeit ist der Arbeitsgruppe des Professors für Molekulare Bioenergetik, Ulrich Brandt, nun auch die röntgenkristallographische Strukturanalyse des riesigen ersten Proteinkomplexes gelungen, der aus über als 40 verschiedenen Proteinen besteht. Die Ergebnisse erschienen jüngst in der Online-Ausgabe der Fachzeitschrift „Science“.

„Ein detailliertes Verständnis der Funktion von Komplex I ist von besonderem medizinischen Interesse, da Fehlfunktionen mit



Das Strukturmodell des mitochondrialen Komplexes I erlaubt Rückschlüsse auf seine Funktion: Im oberen rechten Teil wird gebundener Wasserstoff von NADH auf Coenzym Q übertragen. Dabei fließen Elektronen über eine Serie sogenannter Eisen-Schwefel-Zentren (orange unterlegt). Die Wasserstoffübertragung treibt zwei Protonen-Pumpen im Membranteil des riesigen Enzymkomplexes an. Die Pumpmodule sind über eine molekulare „Kuppelstange“ verbunden. Durch diesen Ladungstransport entsteht ein elektrisches Potential über die Membran, das vom Komplex V der Atmungskette zur ATP-Synthase genutzt wird (nicht gezeigt).

einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, aber auch dem biologischen Altern insgesamt in Verbindung gebracht werden“, so Brandt. Dr. Volker Zickermann aus seiner Arbeitsgruppe klärte die Struktur in Kooperation mit Prof. Carola Hunte auf. Sie war vormals Adjunct Investigator des CEF und ist jetzt Professorin im Exzellenzcluster BIOS, Centre for Biological Signalling Studies an der Universität Freiburg.

Die Herstellung von ATP in den Mitochondrien durchläuft deshalb so viele Schritte, weil die zugrunde liegende Umsetzung einer Knallgasreaktion entspricht. Lässt man im Labor Wasserstoffgas und Sauerstoff miteinander reagieren, verpufft die in den Ausgangs-

stoffen enthaltene Energie explosionsartig in Form von Wärme. Bei der biologischen Oxidation durch die membrangebundenen Proteinkomplexe der Atmungskette wird die Energie dagegen kontrolliert in kleinen Paketen freigesetzt und wie bei einer Brennstoffzelle in ein elektrisches Membranpotential umgewandelt, das letztendlich für die Synthese von ATP genutzt werden kann. Zusammengerechnet bilden die Oberflächen der Mitochondrien im menschlichen Körper eine Fläche von 14.000 Quadratmetern. Dort werden täglich etwa 65 Kilogramm ATP produziert.

Das jetzt vorgestellte Strukturmodell gibt wichtige und unerwartete Hinweise auf die Funktionsweise von Komplex I. Eine aus keinem anderen Protein bekannte Form

eines molekularen „Transmissionsgestänges“ scheint demnach für den Energietransfer innerhalb des Proteinkomplexes durch mechanische Kopplung im Nanomaßstab verantwortlich zu sein. Übertragen auf die Welt der Technik ließe sich dies als eine Kraftübertragung durch eine Art Kuppelstange beschreiben, wie sie etwa die Räder einer Dampflok verbindet. Dieser neue nanomechanische Ansatz soll nun durch ergänzende funktionelle Studien und eine verfeinerte strukturelle Analyse weiter untersucht werden. Anne Hardy

Informationen:

Prof. Ulrich Brandt, Molekulare Bioenergetik  
Exzellenzcluster Makromolekulare Komplexe  
Campus Niederrad, Tel: (069) 6301-6925  
brandt@zbc.kgu.de

Fortsetzung von Seite 9

lassen, die als Bausteine für spätere Arzneimittel dienen könnten. Ein anderes Beispiel, ebenfalls entstanden aus den Aktivitäten des Instituts für Organische Chemie und insbesondere mit dem Namen Joachim Engels verbunden, war der Sonderforschungsbereich (SFB) 579 RNA-Liganden-Wechselwirkungen.

## OCCB als Kooperationspartner

Innerhalb des Fachbereichs steht das Institut alles andere als isoliert da – im Gegenteil! Zahlreiche Kooperationen mit den Kollegen drängen sich bei dem Forschungsschwerpunkt „Synthese und Strukturklärung biologischer Moleküle“ geradezu auf. Gemeinsame Publikationen sind da eher die Regel als die Ausnahme und in der Person von Schwalbe als Sprecher des Exzellenzclusters Makromolekulare Komplexe zeigt sich die enge Verbundenheit der Organischen Chemie mit ihren Nachbardisziplinen.

## Änderungen erwünscht

Alle bisherigen Erfolge beim Auf- und Ausbau des Instituts habe man aus sich selbst heraus geschafft, resümiert Schwalbe nicht ohne Stolz, ohne jegliche Hilfe durch die Universität bei der Absicherung neu berufener Kollegen zum Beispiel. Immer seien die Forscher am OCCB bereit, innerhalb der akademischen Selbstverwaltung Verantwortung zu übernehmen,



Die Gebäude der Chemischen Institute auf dem Campus Riedberg

men, etwa bei der Ausgestaltung der Bachelor- und Master-Studiengänge oder als Dekane. „Aber ohne grundsätzliche strukturelle Änderungen wird das Institut seine bisherige herausragende Rolle nicht spielen können“, gibt Schwalbe zu bedenken und befürchtet einen Exodus der Forscher, wenn sich da nichts bewegt. „Wir brauchen mehr Professoren, ein größeres Institut, um unsere bisherige Rolle in der Organischen Chemie auch in Zukunft weiter spielen zu können.“

Nur sind die Weichen hierfür noch nicht endgültig gestellt. „Die Planung eines Neubaus der Chemie hat sich leider um Jahre verzögert“, bedauert Göbel, „das jetzige Gebäude ist marode, so dass die Verfügbarkeit zeitge-

mäßer Laborplätze in ausreichender Zahl zur entscheidenden Zukunftsfrage wird, zumal auch immer mehr Studierende in den Praktika ausgebildet werden sollen.“ Dabei war die Chemie 1972 das erste – und lange auch einzige – Gebäude auf dem Campus Riedberg, der heute unter anderem vier Fachbereiche, das Biozentrum sowie zwei Max-Planck-Institute beheimatet. „Was wir haben, reicht für die Ausbildung kaum noch“, bemerkt Göbel diplomatisch, „es ist knapp – sozusagen auf Kante genäht! Wir brauchen dringend eine zukunftssträchtige Gesamtkonzeption, die von allen getragen wird. Dann haben wir auch in Zukunft gute Chancen, die Vorreiterrolle zu behalten.“ Beate Meichsner

## An der Schnittstelle

So wie man biologische Zusammenhänge in der Sprache der Chemie verstehen lernt, versucht man heute durch Methoden der Chemie, diese Zusammenhänge zu verändern – insbesondere im medizinischen Kontext.

Die Forscher am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie befassen sich mit der chemischen und biologischen Synthese von Molekülen, der Strukturbestimmung von Biomakromolekülen mittels NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse sowie der chemischen Informatik und Funktionsuntersuchung von biologisch aktiven Molekülen. Ihr Ziel ist es, auf der Grundlage von Experimenten und theoretischen Konzepten diejenigen Merkmale von Molekülen zu identifizieren, die biologisch aktiv sind.

Die Chemische Biologie erhält starke Impulse aus der Bioorganischen Chemie und Medizinischen Chemie und bedient sich der vielfältigen Methoden der organischen Synthese, Strukturbiochemie, Molekular- und Zellbiologie und der molekularen Informatik. Das Konzept des Brückenschlags zwischen Organischer Chemie und Chemischer Biologie wird durch zahlreiche Lehrveranstaltungen umgesetzt und hat bereits in Lehrbüchern Eingang in die Ausbildung von Chemikern gefunden.