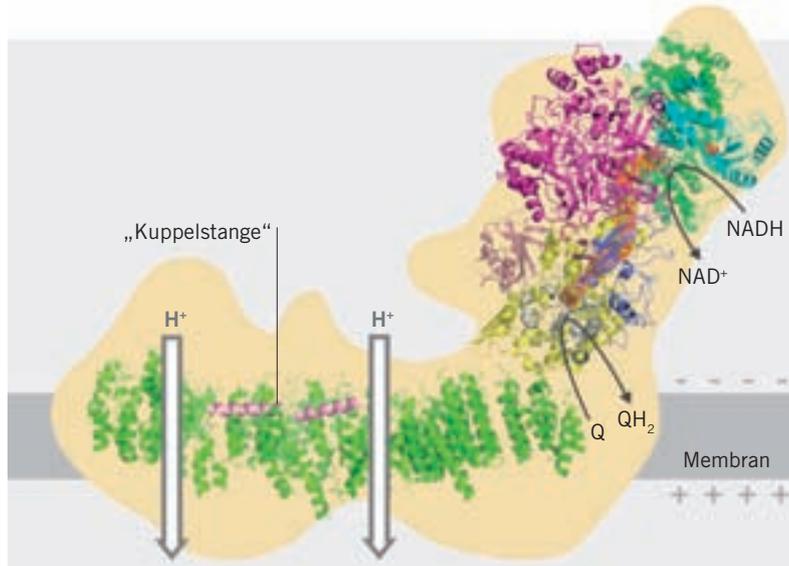


lungen. Die Ergebnisse erschienen in der Fachzeitschrift »Science«.

»Ein detailliertes Verständnis der Funktion von Komplex I ist von besonderem medizinischem Interesse, da Fehlfunktionen mit einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, aber auch dem biologischen Altern insgesamt, in Verbindung gebracht werden«, so Prof. Ulrich Brandt, Mitglied im Exzellenzcluster „Makromolekulare Komplexe“ (CEF). 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 BIOSS 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 Ausgangsstoffen 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 Membranpotenzial 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. ♦



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 Potenzial über die Membran, das vom Komplex V der Atmungskette zur ATP-Synthese genutzt wird (nicht gezeigt).

Neue Heparinbestimmung im klinischen Test

Eine Lichtstreu-Messmethode im »point-of-care«-Einsatz erhöht die Sicherheit für die Patienten

Heparine sind die am häufigsten verwendeten Medikamente zur Kontrolle der Blutgerinnung. In hoher Dosierung werden sie in der Herzchirurgie eingesetzt, um Blutgerinnungen während einer Operation vorzubeugen. Ein am Institut für Biophysik entwickeltes Messverfahren erlaubt eine direkte und schnelle Messung des Heparinspiegels während des Eingriffs.



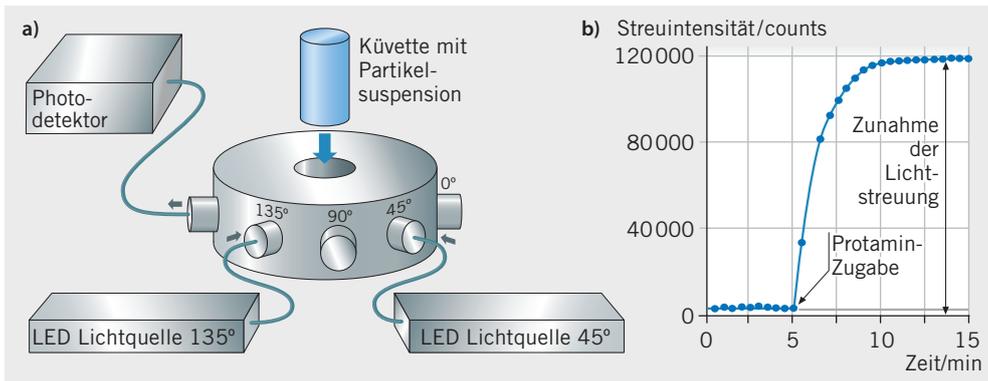
Bei Operationen mithilfe der Herz-Lungen-Maschine wird Heparin so dosiert, dass die normale Gerinnungszeit von circa zwei Minuten auf fünf bis acht Minuten ansteigt. Als Anhaltspunkt für die Dosierung dient das Körpergewicht des Patienten. Die Kontrolle erfolgt mithilfe von Gerinnungstests wie ACT (»activated clotting time«) oder Hepcon®. Beide Gerinnungsmessungen sind aber stark von der Körpertemperatur und der Blutverdünnung abhängig. So besteht die Gefahr einer Fehldosierung von Heparin oder seines Gegenspielers Protamin, was beson-

ders an der Herz-Lungen-Maschine problematisch ist. Eine direkte Bestimmung des Heparinspiegels ist bislang nur im Labor möglich und viel zu zeitaufwendig, um sie als patientennahe Labordiagnostik (»point-of-care«-Methode) zu implementieren.

Die Heparinbestimmung im klinischen Test an der Universitätsklinik Frankfurt.

Neue Messmethode zur Heparinbestimmung

Wir haben eine Methode zu direkter Heparinbestimmung entwickelt, die auf der Komplexbildung von Heparin durch Protamin beruht. Protamin ist ein kleines Peptid aus



Experimentelle Anordnung zur Messung der Heparin-Protamin-Partikel mit Lichtstreuung (a) und Lichtstreuung von Plasma aus heparinisierem Blut bei Protaminzugabe (b).

31 Aminosäuren, das unter physiologischen Bedingungen stark positiv geladen ist und spezifisch an Heparin bindet, so dass dessen Wirkung in der Gerinnungskaskade aufgehoben wird. Es wird am Ende eines Eingriffs gegeben, um die normale Gerinnung des Blutes wiederherzustellen. Unsere Methode, die so schnell und einfach durchgeführt werden kann, dass sie als »point-of-care«-Methode geeignet ist, nutzt für die quantitative Bestimmung die Lichtstreuung der Nanopartikel, die sich aus Heparin-Protamin-Komplexen spontan bilden. Sie haben einen Durchmesser von circa 60 bis 100 Nanometern. Für die Messung der Lichtstreuung durch diese Teilchen wird paralleles Licht in eine Kuvette eingestrahlt und das Streulicht in Vorwärtsrichtung (45°) und in Rückwärtsrichtung (135°) gemessen.

Für eine Heparinbestimmung werden dem Patienten etwa 3 ml Blut entnommen und kurz zentrifugiert. Das klare Blutplasma wird dann mit einem Überschuss an Protamin versetzt. Die Zunahme der Lichtstreuung innerhalb von wenigen Minuten zeigt die Bildung der Nanopartikel an. Die Lichtstreuintensität hängt direkt vom Heparin Gehalt ab; aus der Zunahme kann die Heparinkonzentration der Blutprobe direkt und quantitativ bestimmt werden.

Die Messung der Lichtstreuung kann auf einfache Weise mit Leuchtdioden (LEDs) als Lichtquellen und mit Photodioden als Detektoren umgesetzt werden. Wir haben dafür ein Messgerät als Prototyp für einen klinischen Test aufgebaut. Optik, Elektronik und Steuersoftware sind im Rahmen von Bachelorarbeiten am Fachbereich Physik entwickelt worden. Ein Laptop steuert den Messablauf, kontrolliert die Optik und analysiert die Streulichtintensitäten. In der Software können Kalib-

rierkurven einprogrammiert werden. Die Heparinkonzentration der Blutprobe liegt etwa 15 Minuten nach der Blutentnahme vor.

Klinischer Test

Die neue Methode ist in einer klinischen Studie bei Operationen an der Herz-Lungen-Maschine in der Universitätsklinik Frankfurt getestet worden. Für diesen Test wurden die Daten an 50 Patienten für die Blutgerinnung aus der ACT-beziehungsweise Hepcon®-Methode, die Dosierung(en) des Heparins so-

wie die Dosierung(en) des Protamins am Ende des Eingriffs erfasst. Parallel dazu wird bei jeder Blutentnahme der aktuelle Heparinspiegel nach der neuen Methode direkt bestimmt. Das Ergebnis zeigt bei vielen Patienten deutliche Abweichungen zwischen den realen und den aus den üblichen Gerinnungsmethoden abgeleiteten Heparinwerten.

Wir sind zuversichtlich, dass diese neue Methode nach ihrer Einführung eine rationale Dosierung von Heparin ermöglicht, die weit- aus präziser sein wird als bei den bisherigen Verfahren. Ein Blutgerinnungsmanagement auf der Basis einer »point-of-care«-Methode, die direkt den Heparinspiegel erfasst, bedeutet ein geringeres Risiko für postoperative Blutungen oder Blutgerinnsel und damit eine erhöhte Sicherheit für die Patienten. ♦

Der Autor

Prof. Dr. Werner Mäntele ist geschäftsführender Direktor des Instituts für Biophysik an der Goethe-Universität. maentele@biophysik.uni-frankfurt.de

Gute Noten für »Forschung Frankfurt«

Einige Ergebnisse der Leserumfrage

Wer sind unsere Leser? Was gefällt ihnen an »Forschung Frankfurt«? Welche Themen interessieren sie? Wie verständlich finden sie die Beiträge? Dies sind Fragen, auf die unsere Leserumfrage aus Heft 3/2009 aufschlussreiche Antworten ergeben hat. Die treuesten Leser sind Mitglieder der Freunde und Förderer der Goethe-Universität (29 Prozent), ein Fünftel sind Alumni, 18 Prozent Professoren.

Somit hat der typische Leser, die typische Leserin von »Forschung Frankfurt« einen akademischen Abschluss und steht in einem besonderen Verhältnis zur Goethe-Universität. Ein Fünftel der Antwortenden ordnete sich in die Gruppe der interessierten Bürgerinnen und Bürger (13 Prozent) sowie »Sonstige« (7 Prozent) ein. 7 Prozent waren Journalisten. ■ Rund zehn Prozent (529) der Empfänger von »Forschung Frankfurt« haben an der Umfrage teilgenommen. Die weit- aus meisten Antworten erhielten wir von Lesern, die sich in der zweiten Lebenshälfte befinden. ■

Was unsere Leser an »Forschung Frankfurt« besonders schätzen, ist

die verständliche und ansprechende Darstellung aktueller Forschung. So gaben 81 Prozent an, die meisten Texte seien auch für fachfremde Leser verständlich. An zweiter Stelle auf der Beliebtheitsskala standen Berichte über Forschungspersönlichkeiten an der Goethe-Universität, dicht gefolgt von Heften, die sich durchgängig einem Thema widmen. Seltener wurden Berichte über die strategische Ausrichtung der Universität und ihr Forschungsprofil genannt.

Die thematischen Präferenzen unserer Leser decken das gesamte angebotene Spektrum nahezu gleichmäßig ab, wobei die Naturwissenschaften mit 294 Nennungen an