



**Institut für Molekulare Zellbiologie,
Funktionsbereich: Molekulare und zelluläre Biophysik**

Direktor: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Adresse: Institut für Molekulare Zellbiologie
Funktionsbereich: Molekulare und zelluläre Biophysik
Drackendorfer Str. 1
07747 Jena
E-Mail: Stefan.H.Heinemann@uni-jena.de
Internet: www.uni-jena.de/med/mzb

Forschungsprojekte

Forschungsthema: **Regulation von EAG-Kaliumkanälen durch cytosolische Proteine**

Projektleiter/in: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Mitarbeiter/innen: U. Ziechner, Dr. R. Schönherr, A.-K. Born

Schlagwörter: Calmodulin, FCS, Kaliumkanal, Calcium

Kurzbeschreibung: Untersuchungen zur Regulation von Kaliumkanälen der EAG-Genfamilie durch zytosolische Calcium-bindende Proteine. Durch biochemische und biophysikalische Experimente konnte gezeigt werden, an welchen Stellen des Kaliumkanal-Proteins Calmodulin bindet und unter welchen Bedingungen ein Anstieg im Spiegel des intrazellulären Calciums zu einem Abschalten des Kanals führt.

Förderung durch /

Kennziffer: SFB 604, TP A4

Laufzeit: 2005-2008

Forschungsthema: **Modulation von Natriumkanälen durch Skorpion- α -Toxine**

Projektleiter/in: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Mitarbeiter/innen: E. Leipold, S. Arend

Schlagwörter: Neurotoxin, Zelluläre Erregbarkeit, Skorpiontoxin, Natriumkanal, Conotoxine



Kurzbeschreibung: Spannungsgesteuerte Natriumkanäle spielen eine entscheidende Rolle in der elektrischen Signalgebung und –weiterleitung. Spezifische Neurotoxine aus giftigen Tieren und Pflanzen binden daher bevorzugt an Natriumkanal-Proteine und stören deren Funktion. In einer umfangreichen Mutagenese-Studie konnte die Bindestelle von Skorpion- α -Toxinen und δ -Conotoxinen an spannungsgesteuerten Natriumkanälen identifiziert und genau charakterisiert werden. Die Ergebnisse führten zu einem besseren Verständnis von Natriumkanälen und der Wirkung von Neurotoxinen.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG He 2993/5

Laufzeit: 2003-2006 (verlängert bis 2008)

Forschungsthema:

**Oxidative Proteinmodifikation: Analyse und
Reparatursysteme**

Projektleiter/in: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Mitarbeiter/innen: Dr. A. Hansel

Schlagwörter: MSRA, Proteinoxidation, Alterung, ROS, Degenerative Erkrankungen

Kurzbeschreibung: Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) führen zu einer Oxidation von Proteinen, darunter besonders zur Oxidation der Seitenketten Cystein und Methionin. Die Oxidation von Methionin ist unter dem Einsatz des Enzyms Methioninsulfoxid-Reduktase (MSR) reversibel. In diesem Projekt haben wir die Expression von MSR im Menschen charakterisiert und die Funktion und subzelluläre Verteilung der entsprechenden MSR-Varianten untersucht.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG He 2993/7

Laufzeit: 2004–2005



Forschungsthema:

Methioninoxidation und –reduktion im kardiovaskulären System

Projektleiter/in: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Mitarbeiter/innen: M. Kaßmann, M. Soom

Schlagwörter: Natriumkanal, Ca²⁺-aktivierter Kaliumkanal, Oxidative Modifikation, Vaskuläre Relaxation

Kurzbeschreibung: Das kardiovaskuläre System ist in besonderem Maße reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ausgesetzt. Wir haben untersucht, auf welche Weise Ionenkanäle durch ROS in ihrer Funktion moduliert werden und welche molekularen Mechanismen dafür verantwortlich sind. Es wurden weitgehend die Mechanismen aufgeklärt, nach denen sog. BK-Kanäle, welche essentiell für die vaskuläre Relaxation sind, durch Cystein- und Methionin-Oxidation moduliert werden. Außerdem konnten wir klären, wie spannungsgesteuerte Natriumkanäle durch Methionin-Oxidation in ihrer Funktion verändert werden.

Förderung durch /

Kennziffer: IZFK, B 307-04004 TP 4.5

Laufzeit: 2004–2007

Forschungsthema:

Expressionsanalyse und funktioneller Nachweis von KCNK9 und anderen Kaliumkanälen in Mammakarzinomen

Projektleiter/in: PD Dr. Roland Schönherr

Mitarbeiter/innen: Dr. K. Schönherr, S. Niedling

Schlagwörter: Mammakarzinom, Melanom, Kaliumkanäle, Hypoxie, Proliferation

Kurzbeschreibung: Kaliumkanäle werden zunehmend als onkogene Faktoren und mögliche Targets zur Tumorthherapie diskutiert. Wir haben die Expressionsmuster bestimmter Kaliumkanäle in Tumoren mit der Expression in gesunden Zellen verglichen. Für Melanome konnten wir zeigen, dass der Kanal KCNN4 in der Tumorzelle höher exprimiert ist als in Melanozyten. Inhibition dieses Kanals



reduzierte die Proliferation der Tumorzellen, was auf eine Eignung von KCNN4 als therapeutisches Target hinweist. Interessanterweise ist KCNN4 besonders aktiv unter Sauerstoffmangel der typisch ist für solide Tumoren.

Förderung durch /

Kennziffer: IZFK, B 307-04004 TP 3.12

Laufzeit: 2004–2007

weitere Projekte

Forschungsthema:

GRK 768: Spannungsinduzierte Konformationsänderungen von Ionenkanälen

Projektleiter/in: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Forschungsthema:

NIH: Reversible oxidation of methionine in aging

Projektleiter/in: Prof. Dr. Toshinori Hoshi, Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Forschungsthema:

DFG He2993/6: Konformationsabhängige pharmakologische Inhibition von Kaliumkanälen der EAG-Familie

Projektleiter/in: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Barbier J, Lamthanh H, Le Gall F, Favreau Ph, Benoit E, Chen H, Gilles N, Ilan N, Heinemann SH, Gurevitz M, Gordon D, Ménez A, Molgó J

A δ -conotoxin from *Conus ermineus* venom that inhibits inactivation in vertebrate neuronal Na⁺ channels, but not in skeletal and cardiac muscles. *Journal of Biological Chemistry*. 279 (2004), 4680–4685

Tang XD, Garcia ML, Heinemann SH, Hoshi T

Reactive oxygen species impaire Slo1 BK channel function by altering cysteine-mediated calcium sensing. *Nature Structural and Molecular Biology*. 11 (2004), 171–178

Leipold E, Lu SQ, Gordon D, Hansel A, Heinemann SH

Combinatorial interaction of scorpion α -toxins Lqh-3, Lqh-2 and Lqh α IT with sodium channel receptor sites-3. *Molecular Pharmacology*. 65 (2004), 685–691

Yermolaieva O, Xu R, Schinstock C, Brot N, Weissbach H, Heinemann SH, Hoshi T



Methionine sulfoxide reductase A (MSRA) protects neuronal cells against brief hypoxia-reoxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. 101 (2004), 1159–1164

Borges A, Alfonzo MJ, Garcia CC, Winand NJ, Leipold E, Heinemann SH
Isolation, molecular cloning and functional characterization of Tz1, a novel β -toxin from the Venezuelan scorpion, *Tityus zulianus*. *Toxicon*. 43 (2004), 671–684

Gessner G, Zacharias M, Bechstedt S, Schönherr R, Heinemann SH
Molecular determinants for high-affinity block of human EAG potassium channels by antiarrhythmic agents. *Molecular Pharmacology*. 65 (2004), 1120–1129

Heinke S, Schwarz G, Figulla HR, Heinemann SH
The influence of statins on the free intracellular calcium concentration in human umbilical vein endothelial cells. *BioMed Central Cardiovascular Disorders*. 4 (2004), 4

Patt S, Preußat K, Beetz C, Kraft R, Schrey M, Kalff R, Schönherr K, Heinemann SH
Expression of ether à go-go potassium channels in human gliomas. *Neuroscience Letters*. 368 (2004), 249–253

Ciali Santarelli L, Chen J, Heinemann SH, Hoshi T
The β 1 subunit enhances oxidative regulation of large-conductance calcium-activated K^+ channels. *Journal of General Physiology*. 124 (2004), 357–370

Hansel A, Heinemann SH, Hoshi T
Heterogeneity and function of mammalian MSRs: Enzymes for repair, protection and regulation. *Biochimica et Biofisica Acta*. 1703 (2005), 239–247

Horrigan FT, Heinemann SH, Hoshi T
Heme regulates allosteric activation of the Slo1 BK channel. *Journal of General Physiology*. 126 (2005), 7–21

Leipold E, Hansel A, Olivera BM, Terlau H, Heinemann SH
Molecular interaction of δ -conotoxins with voltage-gated sodium channels. *FEBS Letters*. 579 (2005), 3881–3884

Hänold R, Wassef DR, Heinemann SH, Hoshi T
Oxidative damage, aging and anti-aging strategies in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*. *Journal of the American Aging Association*. 27 (2005), 183–199

Kim SW, Yang SD, Ahn B-J, Park JH, Lee DS, Gessner G, Heinemann SH, Herdering W, Yu KH
In vivo targeting of ERG potassium channels in mice and dogs by a positron-emitting analogue of fluoroclofilium. *Experimental and Molecular Medicine*. 37 (2005), 269–275

Schönherr R
Clinical relevance of ion channels for diagnosis and therapy of cancer. *Journal of Membrane Biology*. 205 (2005), 175–184