

**Institut für Physiologie II**

Direktor: Prof. Dr. Klaus Benndorf

Adresse: Institut für Physiologie II
Herz-Kreislauf-Physiologie
Kollegiengasse 9
07740 Jena
E-Mail: klaus.benndorf@mti.uni-jena.de
Internet: <http://mti-n.mti.uni-jena.de/~phwww/index.htm>

Forschungsprojekte

Forschungsthema: **Spannungs- und cGmp-abhängiges Gating in durch cyclische Nucleotide geschalteten Kanälen**

Projektleiter/in: Prof. Dr. Klaus Benndorf

Mitarbeiter/innen: Dr. Jana Kusch, Dr. V. Nache, Dr. C. Biskup, Dr. Thomas Zimmer

Schlagwörter: Ionenkanal, Schalten, cyclisches Nucleotid, Ligand

Kurzbeschreibung: CNG-Kanäle vermitteln die sinnesphysiologischen Vorgänge des Riechens und Sehens, indem intrazellulär cyclische Nucleotide an die Kanäle binden. Die molekularen Ereignisse des Schaltens der CNG-Kanäle sollen besser verstanden werden. Dies erfolgt zum einen durch Mutation einzelner Aminosäuren, zum anderen durch Konstruktion von Chimären zwischen verschiedenen CNG-Kanälen und einer sich jeweils anschließenden elektrophysiologischen Charakterisierung. Ferner wird simultan die Bindung fluoreszierender Liganden und das Gating der Kanäle untersucht und modelliert.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG Be 1250/14-3, Kostenstelle: 823693

Laufzeit: 2003–2006

Forschungsthema: **Elektro- und Zellphysiologie in Mikrokammern: Messung von Ionenströmen und Ionenkonzentrationen in isolierten ischämischen Herzzellen und bei parakriner Sekretion**



Projektleiter/in: Prof. Dr. Klaus Benndorf
Mitarbeiter/innen: Dr. Vladimir Ganitkevitch, Dr. M Beck
Schlagwörter: Herzinfarkt, isolierte Herzmuskelzelle, Ischämie
Kurzbeschreibung: Tödliche Arrhythmien und Pumpversagen sind die Folgen einer akuten Ischämie des Herzens. Die Herzmuskelzellen erleiden einen akuten Mangel an Sauerstoff und zahlreiche Stoffe und Mediatoren reichern sich im Extrazellulärraum an. Es wurde eine Methode entwickelt, die es erstmalig erlaubt, elektrophysiologische und fluoreszenzoptische Untersuchungen an isolierten ischämischen Zellen durchzuführen. Dazu werden einzelne Herzmuskelzellen in eine offene mikroskopisch kleine Kammer (Volumen 192 pl) transferiert und der Grad der Ischämie kann rasch und sehr genau gesteuert werden.

Förderung durch /
Kennziffer: DFG Be 1250/15-1, Kostenstelle: 823696
Laufzeit: 2003–2007

Forschungsthema:

Förster Resonanz Energie Transfer

Projektleiter/in: Dr. Christoph Biskup
Schlagwörter: Förster Resonanz Energie Transfer (FRET), Fluorescence lifetime imaging (FLIM)
Kurzbeschreibung: Über Förster Resonanz Energie Transfer (FRET) kann die räumliche Nähe zwischen interagierenden Proteinen nachgewiesen werden. Das Verfahren soll durch spektral aufgelöste Lebensdauermessungen verbessert werden.
Laufzeit: ab 2004

Forschungsthema:

Regulation von KATP-Kanälen durch Phospholipide und molekulare Charakterisierung der Pore und der ATP-Bindungsstelle

Projektleiter/in: Prof. Dr. Thomas Baukrowitz
Mitarbeiter/innen: Dipl.-Biol. T. Krauter, Dr. M. Rapedius, Dr. H. Fritzenschaft



Schlagwörter: Kir Kanäle, Fettsäuren, pH, PIP2, ATP

Kurzbeschreibung: Teilprojekte 1) Zusammenhang von Phospholipidmetabolismus und KATP-Kanalaktivität. 2) Regulation der pharmakologischen Eigenschaften des KATP-Kanals durch Phospholipide. 3) Untersuchung der Struktur der Pore des KATP-Kanals durch Einführung von Glutamatresten mit Hilfe von Spermin als elektrostatischer Sonde 4) Identifikation von Aminosäuren, die sich in der Nähe der ATP-Bindungsstelle des KATP-Kanals befinden.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG Ba 1793/1-3, Kostenstelle: 823687

Laufzeit: 2001–2004

Forschungsthema:

Molekulare Mechanismen der Regulation von Kir-Kanälen durch intrazelluläre Faktoren

Projektleiter/in: Prof. Dr. Thomas Baukrowitz

Mitarbeiter/innen: Dr. M. Rapedius, Dr. H. Fritzenschaft

Schlagwörter: Kir Kanäle, Fettsäuren, pH, PIP2

Kurzbeschreibung: Kir-Kanäle werden durch eine Vielzahl intrazellulärer Faktoren (ATP, pH, Membranlipide) in ihrer Aktivität reguliert. Die molekularen Mechanismen dieser Schaltvorgänge sind weitgehend unbekannt und sollen hier untersucht werden. Die Schaltvorgänge sollen durch klassische Mutagenese, SCAM und fluoreszenzoptische Methodik, gepaart mit elektrophysiologischen Messungen, untersucht werden. Die dabei gewonnenen Informationen genutzt werden, um Strukturmodelle für den geöffneten und die geschlossenen Zustand von Kir1.1 und anderen Kir-Kanälen zu entwickeln.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG Ba 1793/4-1, Kostenstelle: 823691

Laufzeit: 2005–2007

Forschungsthema:

Expression und Funktion myokardialer spannungsgesteuerter Na⁺-Kanäle



Projektleiter/in: PD Dr. Thomas Zimmer

Mitarbeiter/innen: Sabine Hensellek, Steve Blechschmidt, Karin Schoknecht, Dr. Juan A. Camacho, Dr. Volker Haufe

Schlagwörter: Kardiale Erregungsprozesse, RT-PCR, Immunfluoreszenz, Ionenkanäle, Patch-Clamp-Technik

Kurzbeschreibung: Ziel des Projektes ist die Aufklärung der molekularen Ursachen des kardialen Na⁺-Stromes mittels molekularbiologischer, immunhistochemischer und elektrophysiologischer Methoden. Dies beinhaltet die Klonierung und Charakterisierung verschiedener Herzkanäle und ihrer Spleißvarianten, die Aufklärung der ontogenetischen, zell- und speziesabhängigen Expressionsmuster sowie die immunhistochemische Lokalisation und der elektrophysiologische Nachweis der unterschiedlichen Na⁺-Kanäle in kardialen Myozyten.

Förderung durch /

Kennziffer: BMBF/IZKF von 11/2001 bis 10/2004 / 01ZZ0105 (TP4.12)

Laufzeit: 2001 bis voraussichtlich 2008

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Bollensdorff C, Knopp A, Biskup C, Zimmer T, Benndorf K

Na(+) current through KATP channels: consequences for Na(+) and K(+) fluxes during early myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 286 (2004) 1, H283-95

Becker W, Bergmann A, Hink MA, König K, Benndorf K, Biskup C

Fluorescence lifetime imaging by time-correlated single-photon counting. *Microsc Res Tech.* 63 (2004) 1, 58-66

Biskup C, Zimmer T, Benndorf K

FRET between cardiac Na⁺ channel subunits measured with a confocal microscope and a streak camera. *Nat Biotechnol.* 22 (2004) 2, 220-4

Scholle A, Dugarmaa S, Zimmer T, Leonhardt M, Koopmann R, Engeland B, Pongs O, Benndorf K

Rate-limiting reactions determining different activation kinetics of Kv1.2 and Kv2.1 channels. *J Membr Biol.* 198 (2004) 2, 103-12

Biskup C, Kelbauskas L, Zimmer T, Benndorf K, Bergmann A, Becker W, Ruppertsberg JP, Stockklausner C, Klocker N



Interaction of PSD-95 with potassium channels visualized by fluorescence lifetime-based resonance energy transfer imaging. *J Biomed Opt.* 9 (2004) 4, 753-9

Scholle A, Zimmer T, Koopmann R, Engeland B, Pongs O, Benndorf K
Effects of Kv1.2 intracellular regions on activation of Kv2.1 channels. *Biophys J.* 87 (2004) 2, 873-82

Kusch J, Nache V, Benndorf K
Effects of permeating ions and cGMP on gating and conductance of rod-type cyclic nucleotide-gated (CNCA1) channels. *J Physiol.* 560 (2004) Pt 3, 605-16

Biskup C, Böhmer A, Pusch R, Kelbauskas L, Gorshokov A, Majoul I, Lindenau J, Benndorf K, Böhmer FD
Visualization of SHP-1-target interaction. *J Cell Sci.* 117 (2004) Pt 21, 5165-78

Kurata HT, Phillips LR, Rose T, Loussouarn G, Herlitze S, Fritzenschaft H, Enkvetchakul D, Nichols CG, Baukrowitz T
Molecular basis of inward rectification: polyamine interaction sites located by combined channel and ligand mutagenesis. *J Gen Physiol.* 124 (2004) 5, 541-54

Oliver D, Lien CC, Soom M, Baukrowitz T, Jonas P, Fakler B
Functional conversion between A-type and delayed rectifier K⁺ channels by membrane lipids. *Science.* 304 (2004) 5668, 265-70

Haufe V, Cordeiro JM, Zimmer T, Wu YS, Schiccitano S, Benndorf K, Dumaine R
Contribution of neuronal sodium channels to the cardiac fast sodium current I_{Na} is greater in dog heart Purkinje fibers than in ventricles. *Cardiovasc Res.* 65 (2005) 1, 117-27

Haufe V, Camacho JA, Dumaine R, Gunther B, Bollensdorff C, von Banchet GS, Benndorf K, Zimmer T
Expression pattern of neuronal and skeletal muscle voltage-gated Na⁺ channels in the developing mouse heart. *J Physiol.* 564 (2005) Pt 3, 683-96

Nache V, Schulz E, Zimmer T, Kusch J, Biskup C, Koopmann R, Hagen V, Benndorf K
Activation of olfactory-type cyclic nucleotide-gated channels is highly cooperative. *J Physiol.* 569 (2005) Pt 1, 91-102

Hagen V, Dekowski B, Nache V, Schmidt R, Geissler D, Lorenz D, Eichhorst J, Keller S, Kaneko H, Benndorf K, Wiesner B
Coumarinylmethyl esters for ultrafast release of high concentrations of cyclic nucleotides upon one- and two-photon photolysis. *Angew Chem Int Ed Engl.* 44 (2005) 48, 7887-91

Rapedius M, Soom M, Shumilina E, Schulze D, Schönherr R, Kirsch C, Lang F, Tucker SJ, Baukrowitz T
Long chain CoA esters as competitive antagonists of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate activation in Kir channels. *J Biol Chem.* 280 (2005) 35, 30760-7