

## **A Projektinformationen**

### **Kurztitel**

Untersuchung von allosterischen Interaktionen am HERG-Kanal mit Hilfe von elektrophysiologischen und fluoreszenzmikroskopischen Methoden

### **Thema/Fragestellung:**

Eine Hemmung der schnellen Komponente des verzögerten, einwärts-gleichrichtenden K<sup>+</sup>-Auswärtsstroms der Herzzelle (rapid delayed rectifier, IKr), die durch HERG (human ether a-go-go-related gene) kodiert wird, durch Gabe bestimmter Arzneimittel kann zu bestimmten Formen von lebensbedrohenden Rhythmusstörungen der Herzkammern (Torsades de Pointes (TdP)-Arrhythmien) führen. Es gibt über 100 zugelassene Arzneimittel, die über eine Blockade von HERG-Strömen TdP-Arrhythmien auslösen können. Es stellt sich die Frage, ob bei simultaner Einnahme mehrerer HERG-Kanal-blockierender Arzneimittel das kardiotoxische Potential über allosterische Interaktionen der Bindungsstellen am HERG-Kanal potenziert werden kann.

Zuordnung zu dem Forschungsschwerpunkt: Wirkungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Modul: Erregungsleitung

### **Verantwortlicher Wissenschaftler:**

PD Dr. Bernd Joachim Zünkler

### **Abstract:**

HERG-Kanäle sind spannungsabhängige K<sup>+</sup>-Kanäle, die aus 4 identischen Untereinheiten zusammengesetzt sind, die jeweils 6  $\alpha$ -helikale transmembranäre Segmente enthalten. Die Bindungsstelle für viele HERG-Kanal-blockierende Arzneimittel ist in der Pore lokalisiert. Strukturen an der äußeren Öffnung des HERG-Kanals sind für die C-Typ-Inaktivierung verantwortlich, und diese Inaktivierung steigert die Affinität der Bindung von Porenblockern. Es gibt nicht nur in der Pore, sondern auch an der äußeren Öffnung des HERG-Kanals Bindungsstellen für Substanzen (z.B. für bestimmte Scorpion-Toxine). Wir möchten allosterische Interaktionen der Bindungsstellen am HERG-Kanal mit Hilfe von elektrophysiologischen (Patch-clamp) und fluoreszenzmikroskopischen Methoden (konfokale Lasermikroskopie, Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie) an intakten, HERG-Kanal-exprimierenden HEK 293-Zellen mit Hilfe eines an Alexa-Fluor-633 gekoppelten HERG-Toxins untersuchen. Da die C-Typ-Inaktivierung an der äußeren Öffnung des HERG-Kanals die Affinität der Arzneimittel-Bindung in der Pore steigert, vermuten wir, daß die mit Hilfe der Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie gemessene Bindung von Fluoreszenz-markiertem HERG-Toxin an die äußere Öffnung von HERG-Kanälen intakter Zellen in Anwesenheit von Porenblockern geändert wird. Eine Bestätigung dieser Vermutung würde auf allosterische Interaktionen zwischen der Bindungsstelle an der äußeren Öffnung des HERG-Kanals und der Bindungsstelle in der Pore hindeuten.

Vorgesehene Laufzeit:

3 Jahre

### **Kooperationspartner:**

PD Dr. Ludwig, AG Molekulare Bioenergetik, Universität Bonn

Prof. Dr. Häberlein, Institut für Physiologische Chemie, Universität Bonn

## **B Publikationen aus dem Projekt ab 2003:**

BJ Zünkler, M Wos-Maganga, U Panten, Fluorescence microscopy studies with a fluorescent glibenclamide derivative, a high-affinity blocker of pancreatic  $\beta$ -cell ATP-sensitive  $K^+$  currents, *Biochem. Pharmacol.*, 67, 2004, 1437-1444.

S Claaßen, BJ Zünkler, Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels, *Pharmacology*, 74, 2005, 31-36.

BJ Zünkler, HERG and ATP-sensitive potassium channels as targets for adverse drug effects, *Pharmacology & Therapeutics* 112, 2006, 12-37.