

Mechanismus der Entkopplerprotein-Aktivierung durch reaktive Aldehyde.

Zusammenfassung

Freie Radikale (ROS) spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese kardiovaskulärer und neurodegenerativer Krankheiten, von Diabetes, Fettsucht, und Entzündung. Verständnis des Wirkungsmechanismus von ROS ist entscheidend für die Entwicklung effizienter therapeutischer Strategien bei der Krankheitsbehandlung. Da Entkopplerproteine (UCP) Protonen durch die innere mitochondriale Membran transportieren und dabei das Transmembranpotential reduzieren, wird angenommen, dass sie in der Regulation von ROS involviert sind. Andererseits, werden die Entkopplerproteine über negative Rückkopplung durch ROS reguliert. Ausgehend von unserem jüngsten Befund, dass reaktives Aldehyd 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) UCP1 aktiviert, untersuchen wir die Mechanismen dieser Protein-Aktivierung im aktuellen Projekt. Wir prüfen zwei relevante Haupthypothesen: (i) reaktive Aldehyde beeinflussen biophysikalische Parameter der Lipidmembranen (z.B. Membranfluidität, Dipol- oder Oberflächenpotential) und potenzieren dabei den Fettsäuretransport und/oder (ii) HNE-Bindung zum Protein führt zur Formierung eines transienten Protonkanals infolge einer Konformationsänderung des Proteins. Wir verwenden zwei unterschiedliche experimentelle Systeme, die einander ergänzen sollten: künstliche Lipiddoppelschichten mit rekonstituierten Entkopplerproteinen (UCP1 und UCP2) und primäre neuronale Zellkulturen. Wir untersuchen den Effekt anderer biologisch wichtiger reaktiver Aldehyde, wie Malondialdehyd, 4-oxo-2-Nonenal und 4-oxo-2-Hexenal auf die Transportfunktion des Proteins und evaluieren die möglichen Wirkungsmechanismen. Die zu gewinnende Ergebnisse bilden eine Grundlage für die Erklärung des Mechanismus der kontrovers diskutierten Regulation von durch reaktive Aldehyde, dessen Kenntnis eine wichtige Voraussetzung für krankheitsrelevantes Drug-Design darstellt.