

Forschungsbericht 2005

Institut für Neurobiochemie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Neurobiochemie

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13088, Fax +49 (0)391 67 13097
georg.reiser@medizin.uni-magdeburg.de

1. Leitung

Prof. Dr. Georg Reiser (Institutsdirektor und Geschäftsführender Direktor des Zentrums)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. Georg Reiser

3. Forschungsprofil

- Untersuchungen der Wirkung von Neurotransmittern auf intrazelluläre Signalkaskaden zum Verständnis der zellulären Signalübertragung bei physiologischen und pathologischen Zuständen im Nervensystem
- Neuronale Schädigungsmechanismen bei Schlaganfall und Neurodegeneration; Aufklärung der biochemisch wirksamen Schaltstellen im neuronalen Stoffwechsel, um neuronales Überleben nach einer Schädigung zu kontrollieren; Ca²⁺ und Mitochondrienfunktion (Atmung, Membranpotenzial, Volumen) bei neuronaler Schädigung; Identifizieren von neuroprotektiv wirkenden Substanzen
- Neuronale Inositoltriphosphat / Phosphatidylinositoltrisphosphat-Bindeproteine; Rolle der Bindeproteine bei neuronaler Plastizität und bei ischämischer Schädigung; Identifikation der Protein-Wechselwirkungen des Adapterproteins p42IP4
- Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) bei Neuroprotektion und -degeneration; Rolle der Protease Thrombin bei neuronaler Schädigung; Kontrolle der Expression der PARs bei Ischämie; Rolle von Thrombinrezeptoren auf Gliazellen.
- Nucleotidrezeptoren im Gehirn (P2Y₁, P2Y₂ und P2Y₁₁): Verteilung dieser für synaptische Übertragungsprozesse wichtigen Rezeptoren; Charakterisierung der Ligandenbindungsdomäne; Pharmakologie der Rezeptoraktivierung; Entwicklung von Analoga, die bei neuronaler Zellschädigung therapeutisch einsetzbar sind
- Dinucleotid-Rezeptoren und Protease-aktivierte Rezeptoren in Lungenepithel und -fibroblasten: Nucleotidrezeptoren im Lungenepithel als Regulatoren der Elektrolyt- und Wassersekretion. Einfluß der Nucleotid (ATP, UTP)-Rezeptoren auf Proliferation von Tumoren bronchialer epithelialer Zellen; PAR-Expression und Regulation der Proliferation bei Fibroblasten in fibrotischen Prozessen.

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser
Förderer: DFG; 01.04.2002 - 31.03.2006

Biologische Grundlagen von Erkrankungen des Nervensystems (Graduiertenkolleg), 3. Förderperiode und Auslauffinanzierung

Thematischer Schwerpunkt des Graduiertenkollegs an der medizinischen Fakultät liegt in der theoretischen und klinischen Grundlagenforschung der Neurobiologie. Da die modernen Neurowissenschaften interdisziplinär ausgerichtet sind, soll durch Einrichtung des Graduiertenkollegs diese Interdisziplinarität gefördert und der wissenschaftlichen Nachwuchs befähigt werden, die fachspezifischen Grenzen der eigenen Doktorarbeit zu überwinden. Die übergreifende Thematik des Graduiertenkollegs, die biologischen Grundlagen von Erkrankungen im Nervensystem, ermöglicht es, klinisch relevante Projekte der neurobiologischen Grundlagenforschung im Verbund durchzuführen. Die Kollegiaten arbeiten an ihrem individuellen Dissertationsvorhaben, welches von einem der beteiligten Hochschullehrer betreut wird.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser
Kooperationen: Russische Akademie der Wissenschaften Pushchino, Institut für Theoretische und Experimentelle Biophysik, Dr. T. Azarashvili
Förderer: DFG; 01.04.2004 - 31.12.2005

Die Rolle des peripheren Benzodiazepin-Rezeptors bei Protein-Phosphorylierung in Hirnmitochondrien

Die mitochondriale Pore (PTP) umfasst neben einem Anionenkanal (VDAC), dem Nucleotidaustauscher (ANT), Cyclophilin und den Peripheren Benzodiazepin-Rezeptor (PBR). VDAC, PBR und Mitglieder der Bcl-2-Proteinfamilie, welche Regulatoren der Apoptose sind, können phosphoryliert werden. Wir bestimmen die Proteinphosphorylierung unter dem Einfluss der PBR-Liganden und Ca^{2+} . Weiterhin wird die vom PBR abhängige Phosphorylierung/Dephosphorylierung mitochondrialer Membranproteine beim Öffnen oder Schließen der PTP unter dem Einfluss des extramitochondrialen Ca^{2+} untersucht. PBR ist als ein hydrophobes Transmembranprotein ein Bestandteil der PTP in der äußeren mitochondrialen Membran. Dazu setzen wir zwei spezifische Liganden ein, die eine hohe Affinität zum PBR haben (PK11195 und Ro5-4864).

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser
Kooperationen: Universität Korea -Dr. Chung-Pohang, Universität Texas USA -Prof. Falck, Universität Wuppertal -Prof. Dr. Vogel
Förderer: DFG; 01.01.2003 - 31.12.2005

Die Rolle von Proteinen des Inositolphosphat-Metabolismus bei neuronaler Plastizität in limbischen Gehirnstrukturen

Untersucht werden Gehirnspezifische, PIP3/IP4-regulierte Adapterproteine bei plastischen Prozessen und bei neuronaler Schädigung in limbischen Gehirnstrukturen. An PI-Lipide bindende Kopplungsproteine regeln in den Neuronen Signalwege. Eine zentrale Rolle spielt dabei das neuronenspezifische Protein p42IP4, welches gleichermaßen PIP3 und IP4 (InsP4) spezifisch erkennt. Für dieses Protein haben wir ein zellulär-molekulares Modell der Wirkung etabliert. Die funktionelle Rolle der in molekular-biochemischen Untersuchungen gefundene Wechselwirkung des p42IP4 mit den Interaktionsproteinen wird an neuronalen Zellkulturen (Hippokampusneuronen) in vivo getestet.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Bund; 01.09.2004 - 31.08.2007

Ischämische Hirnschädigungen - Neuroprotektive Prozesse und diagnostische Marker in der Schlaganfalltherapie

In der Partner-Fokus-Gruppe 2 sollen Substanzen mit Relevanz für die klinische Behandlung des Schlaganfalls (Statine, Hemmer des Angiotensinsystems, PAR-Rezeptoren) auf ihre potentielle neuroprotektive Wirkung gegenüber ischämischer Schädigung untersucht werden. Dabei werden in kultivierten neuronalen und glialen Zellen molekulare Schädigungsprozesse und der Mechanismus der möglichen Protektion aufgeklärt.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Kooperationen: alle Institute und Kliniken der Medizinischen Fakultät Magdeburg

Förderer: Bund; 01.09.2004 - 31.08.2007

Magdeburger Forschungsverbund "Neurowissenschaften" & "Molekulare Medizin der Entzündung" (NBL-3)

Im Rahmen des Magdeburger Forschungsverbundes werden durch das BMBF 5 Module gefördert:

- 1.) Partnerprojekte
- 2.) Rotationsstellen für Kliniker
- 3.) Start-up-Projekte für Nachwuchswissenschaftler
- 4.) Nachwuchs-Weiterbildungsprogramm
- 5.) Einrichtung eines administrativen Forschungsmanagements

Dieses Forschungsprojekt wird von der Medizinischen Fakultät Magdeburg gemeinsam mit allen Instituten und Kliniken durchgeführt.

Gesamtkoordinator und Sprecher Prof. Dr. G. Reiser

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.10.2004 - 30.09.2007

Neuronale Protektion und Schädigung bei ischämie-bedingtem Energiemangel durch intrinsische und extrinsische Fettsäuren

Für Neuronen/Gliazellen soll bei dem nach Ischämie ausgelösten Energiemangel der spezifische Einfluss intrinsischer/extrinsischer Fettsäuren untersucht werden: Phytansäure, Docosahexaensäure, protektive Substanz und Arachidonsäure, Vorläufer endogener Signalstoffe. An den identifizierten Zellen wird zur Detektion der zur Protektion/Schädigung führenden Prozesse folgendes in Echtzeit-Auflösung parallel quantifiziert: Ionen- und Energie-Homöostase, mitochondriales Potential, Produktion von Sauerstoff-Radikalen und Apoptose-Induktion. Zum pharmakologischen Austesten protektiver Substanzen wird untersucht, inwieweit Fettsäuren zellulär synergistisch oder antagonistisch in Wechselwirkung treten mit dem als protektiv beschriebenen Thrombin (PAR Rezeptoren) oder getesteten Erythropoetin.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Kooperationen: Universität Moskau, Dr. M. Sergeeva

Förderer: Bund; 01.04.2004 - 31.12.2006

Neuronale Zellproliferation und Prostaglandine: Regeneration oder Tumorbildung

Das Forschungsprojekt ermöglicht, Werkzeuge zu generieren, um die Entwicklung pathologischer Zustände im Gehirn, welche bei Entzündungen auftreten, zu verhindern. Betrifft Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer und Tumor (Astrocytom). Wir untersuchen die Rolle der Prostaglandine 1) bei der Beteiligung von Astrozyten bei Entzündung, 2) der Modulation der Proliferation von Astrozyten, 3) dem Gleichgewicht zwischen zellulärer Entzündungsreaktion und Entgleisung, einschließlich Tumorbildung. Das Projekt basiert auf einer etablierten mehrjährigen Zusammenarbeit der Partner. Unsere Forschung führt zur Identifikation spezifischer Targets, um Strategien für neue Therapien oder therapeutische Substanzen zu entwickeln, welche Antitumor- und Antientzündungsaktivität im Gehirn zeigen.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Kooperationen: Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Prof. Dr. T. Welte

Förderer: DFG; 01.06.2005 - 31.05.2006

Protease-aktivierte Rezeptoren im Bronchialepithel bei Entzündungsprozessen in der Lunge

Die Bedeutung von Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) bei Entzündungsprozessen in der Lunge wird vor allem an Fibroblasten bei fibrotischer Erkrankung studiert. Dabei sollen die zellulären Mechanismen der PAR-Aktivierung und -Deaktivierung, sowie deren Modulation durch pro- bzw. anti-entzündliche Mediatoren untersucht werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Kooperationen: Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Prof. Dr. T. Welte

Förderer: DFG; 01.12.2004 - 31.05.2005

Protease-aktivierte Rezeptoren im Bronchialepithel bei Entzündungsprozessen in der Lunge

Um die Bedeutung von Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) bei Entzündungsprozessen in der Lunge aufzuklären, sollen die zellulären Mechanismen der PAR-Aktivierung und -Deaktivierung auf Lungenepithel, sowie deren Modulation durch pro- bzw. anti-entzündliche Mediatoren (Cytokine, Arachidonsäure und seine Metabolite) und durch extrazelluläre Proteasen untersucht werden. Ziele sind: 1) Identifizierung und Charakterisierung der PAR in humanen bronchialen Epithelzellen 2) Aufklärung der durch PAR-Aktivierung induzierten Zellantworten, wie Freisetzung von Mediatoren oder Proliferation, deren Modulation durch pro- bzw. anti-inflammatorische Mediatoren und Therapeutika (Corticosteroide). 3) Regulation der PAR-Aktivität durch extrazelluläre Proteasen, die durch leukozytäre Zellen sezerniert werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

Rolle der JNK-Stresskinasen bei der Chemokin-Freisetzung in aktivierten Astrocyten

In aktivierten Astrozyten wird das Chemokin GRO/CINC-1 [GRO: Growth-regulated oncogene; CINC-1: Cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1] nach PAR-1-Aktivierung stark exprimiert und freigesetzt. GRO/CINC-1 ist ein Interleukin-8-Mitglied der CXC-Familie. Hier soll der Aktivierungsmechanismus untersucht werden. Insbesondere wird der Signalweg der MAP-Kinasen, speziell der Stresskinase JNK [JNK: c-Jun N-terminal kinase] bearbeitet. Wir identifizieren die Typen der aktivierten JNK-Stresskinasen. Desweiteren werden weitere

inflammatorische Zytokine in Astrozyten untersucht, nämlich IL-6, TNF-alpha und IL-1 beta. Insbesondere wollen wir herausfinden, wie Astrozyten bei der Neuroprotektion beteiligt sind. Die Untersuchungen sind auch für die Aktivierung der Mikrogliazellen durch Astrozyten von Bedeutung.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Kooperationen: Prof. K. Reymann, FAN GmbH; Dr. F. Striggow, KeyNeurotek AG, Magdeburg

Förderer: DFG; 01.05.2003 - 30.09.2005

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Rolle von Protease-aktivierten Rezeptoren (PARs) beim Schlaganfall: Pathophysiologie, Toleranzinduktion, therapeutische Möglichkeiten

Thrombin [endogener Ligand der Protease-aktivierten Rezeptoren (PARs)] ist an Protektion und Schädigung des Gehirngewebes beteiligt. Thrombin/PARs spielen eine Rolle bei Neuroprotektion/-degeneration nach Hypoxie/Hypoglykämie und transients globaler Ischämie. In dem vorliegenden Projekt soll die Rolle der PARs beim Schlaganfall untersucht werden.

5. Eigene Kongresse und wissenschaftliche Tagungen

- Colloquium "Signaling via nucleotides in the nervous system: from brain to periphery" Innsbruck; 21.-26.08.2005; Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. Georg Reiser, Magdeburg gemeinsam mit Prof. Stefan Boehm, Wien

6. Veröffentlichungen

Originalartikel in internationalen Zeitschriften

Kahlert, Stefan; Schoenfeld, Peter; Reiser, Georg

The Refsum disease marker phytanic acid, a branched chain fatty acid, affects Ca²⁺ homeostasis and mitochondria, and reduces cell viability in rat hippocampal astrocytes.
In: Neurobiol. Dis. 18(2005), Nr. 1, S. 110 - 118
[Imp.fact.: 4.389]

Schild, Lorenz; Reiser, Georg

Oxidative stress is involved in the permeabilization of the inner membrane of brain mitochondria exposed to hypoxia/reoxygenation and low micromolar Ca²⁺
In: FEBS J. 272(2005), Nr. 14, S. 3593 - 3601
[Imp.fact.: 3.260]

Sokolova, Elena; Grishina, Z. (ext.); Buehling, Frank; Welte, Tobias; Reiser, Georg

Protease-activated receptor-1 in human lung fibroblasts mediates a negative feedback downregulation via prostaglandin E₂.
In: Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 288(2005), Nr. 5, S. L793 - L802
[Imp.fact.: 4.051]