

Forschungsbericht 2006

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

- **Neuronale Schädigungsmechanismen bei Schlaganfall - zelluläre Prozesse der Neurodegeneration/Neuroprotektion**

Regulation und Kontrolle intrazellulärer Botenstoffe bei Zelltod sowie Bedeutung diverser Signalübertragungswege bei pathobiochemischen Prozessen des Zelltods in Neuronen und Gliazellen; der neuronale und gliale Energiestoffwechsel bei excitotoxischer Schädigung durch Glutamat; Funktion eines als Adapterprotein wirkenden Rezeptors für Inositoltrisphosphat/Phosphatidylinositoltrisphosphat bei neuronaler Schädigung/Protektion; durch neurale Mitochondrien ausgelöster Zelltod - Analyse der an der Permeability -Transition beteiligten Proteine und Signalmoleküle; Identifizieren neuroprotektiv wirkender Substanzen an neuartigen Targets, wie Docosahexaensäure-Freisetzung und Inhibition von Phospholipase A2.

- **Neurale Rezeptoren für Nukleotide und Proteasen als Neurotransmitter**

Biochemische und molekularbiologische Charakterisierung von Nukleotidrezeptoren; Studien an purinergen Rezeptoren in Neuronen und Gliazellen; Verteilung und Funktion der Nukleotidrezeptoren P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6 und P2Y11 im Gehirn; Charakterisierung der Ligandenbindungsdomäne und Pharmakologie der Rezeptoraktivierung des P2Y11-Nukleotidrezeptors; Charakterisierung von Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR) im Gehirn; Funktion, intrazelluläre Signalkaskaden und Kopplungsproteine der PARs im Gehirn.

- **Molekularpathologie neurodegenerativer Erkrankungen mit Gendefekten die im Fettsäurestoffwechsel identifiziert sind**

Der Einfluss der verzweigt-kettigen Fettsäuren (Phytansäure als Marker der Refsum-Krankheit) auf Energiestoffwechsel im Gehirn und auf mitochondriale Schädigung; zelluläre Einflüsse von überlangen unverzweigten Fettsäuren (Marker bei peroxisomal-bedingten Leukodystrophien) auf Neuronen, Oligodendrozyten und Astrozyten.

- **Nukleotidrezeptoren und Protease-aktivierte Rezeptoren in Lungenzellen - Protektionsmechanismen bei Lungenfibrose**

Verteilung und Funktion von Dinukleotid-Rezeptoren und Protease-aktivierten Rezeptoren

(PAR) in Lungenepithelzellen und -fibroblasten; Proliferation von Tumoren bronchialer und epithelialer Zellen unter Kontrolle von Nukleotiden; Schutzfunktion von PARs bei Fibroseschädigung.

• **Methodische Ansätze**

Molekularbiologische und proteinchemische Charakterisierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (P2Y und PAR) und von gehirnspezifischen Signaltransduktionsproteinen; Zellphysiologische Untersuchungen mit fluoreszenzspektroskopischen Methoden zur Messung der Kinetik der Mitochondrienfunktionen und der intrazellulären Ionenverteilung; Mechanismen und Funktion der Ca²⁺-Oszillationen in glialen Zellen.

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Sonstige; 01.01.2006 - 31.12.2008

Analyse der neurodegenerativen Mechanismen der überlangen Fettsäuren (VLCFA) in Neuronen und in Gliazellen

Für einige ererbte neurodegenerative Krankheiten sind Defekte im Metabolismus der gesättigten Fettsäuren mit einer daraus resultierenden Ansammlung dieser Fettsäuren im Gehirn charakteristisch. Erbliche Veränderungen des Fettsäuremetabolismus sind in der Refsum Krankheit und in X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie (X-ALD) gefunden worden. An der Refsum Krankheit ist die Phytansäure (Phyt) beteiligt, während in X-ALD unverzweigte sehr langkettige Fettsäuren (VLCFA) nicht richtig verstoffwechselt werden. Im Gegensatz zu den genetischen Ursachen der X-ALD und Refsum Krankheiten sind die exakten Folgen der Ansammlung und die sich ergebenden zellulären Konsequenzen, die schließlich zur Neurodegeneration führen, noch nicht verstanden. Das Projekt basiert auf der Hypothese, dass die toxischen Aktivitäten der sehr langkettigen Fettsäuren, die über einen langen Zeitraum angehäuft werden, durch Störung von Ca²⁺ Homöostase, Mitochondrien-Toxizität und Erzeugung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ausgelöst werden. ... [mehr](#)

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

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

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

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: DFG; 01.12.2006 - 30.09.2008

Wechselwirkungspartner des Protease-aktivierten Rezeptor-2 (PAR-2): Physiologische Bedeutung der Interaktion von PAR-2 mit dem Hitzeschockprotein Crystallin A

Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren mit der charakteristischen 7-Transmembran-Domänenstruktur. Es wurden vier Subtypen dieser Rezeptorfamilie identifiziert, PAR-1 bis -4. PARs werden spezifisch durch proteolytische Spaltung durch Serinproteasen aktiviert. Der PAR-2 wird hauptsächlich mit Entzündungs- und

Gewebereparaturvorgängen in Zusammenhang gebracht. Kürzlich ist es uns gelungen, ein mit PAR-2 spezifisch assoziiertes Protein zu identifizieren. Im Projekt sollen die Protein-Wechselwirkungen biochemisch charakterisiert werden und die zellbiologische Konsequenz der Wechselwirkung studiert werden. Dazu werden u. a. Rattenhirn- Astrozyten, HEK 293-Zellen und epitheliale Zellen (A549) herangezogen. Im Teil 2 sollen die Signalprozesse für die Interaktion mit Crystallin A und der weiteren zu identifizierenden regulatorischen Proteine bei Rezeptorprozessierung und Rezeptortrafficking aufgeklärt werden. ... [mehr](#)

5. Eigene Kongresse und wissenschaftliche Tagungen

- 4th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair: Cerebral Ischemia and Stroke 03.-06.05.2006 in Magdeburg, Deutschland, Leitung: Prof. Reiser gemeinsam mit Prof. Reymann, Magdeburg
- Internationales Symposium, Magdeburger Forschungsverbund (BMBF-Fördermaßnahme), Inflammation, Degeneration and Regeneration - from Basic Mechanisms to Clinical Manifestations, 30.11.-01.12.2006 in Magdeburg, Deutschland, Leitung: Prof. Reiser

6. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Bunik, Victoria I. ; Raddatz, Günter; Wanders, Ronald J. A. ; Reiser, Georg

Brain pyruvate and 2-oxoglutarate dehydrogenase complexes are mitochondrial targets of the CoA ester of the Refsum disease marker phytanic acid

In: Federation of European Biochemical Societies: FEBS letters: for the rapid publication of short reports in biochemistry, biophysics, and molecular biology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, ISSN 0014-5793, Bd. 580 (2006), 14, S. 3551-3557

[Imp.fact.: 3.415]

Ecke, Denise; Tulapurkar, Mohan E. ; Nahum, V. ; Fischer, B. ; Reiser, Georg

Opposite diastereoselective activation of P2Y1 and P2Y11 nucleotide receptors by adenosine 5'-O-([alpha]-boranotriphosphate) analogues

In: British journal of pharmacology: BJP; journal of The British Pharmacological Society. - Basingstoke: Nature Publ. Group, ISSN 0007-1188, Bd. 149 (2006), 4, S. 416-423

[Imp.fact.: 3.410]

Henrich-Noack, Petra; Riek-Burchardt, Monika; Baldauf, Kathrin; Reiser, Georg; Reymann, Klaus G.

Focal ischemia induces expression of protease-activated receptor1 (PAR1) and PAR3 on microglia and enhances PAR4 labeling in the penumbra

In: Brain research: internat. multidisciplinary journal devoted to fundamental research in the brain sciences. - Amsterdam: Elsevier, ISSN 0006-8993, Bd. 1070 (2006), 1, S. 232-241

[Imp.fact.: 2.296]

Henrich-Noack, Petra; Striggow, Frank; Reiser, Georg; Reymann, Klaus G.

Preconditioning with thrombin can be protective or worsen damage after endothelin-1-induced

focal ischemia in rats

In: Journal of neuroscience research. - New York, NY [u.a.]: Wiley-Liss, ISSN 0360-4012, Bd. 83 (2006), 3, S. 469-475

[Imp.fact.: 3.239]

Laubinger, Werner; Tulapurkar, Mohan E. ; Schäfer, Rainer; Reiser, Georg

Distinct mono- and dinucleotide-specific P2Y receptors in A549 lung epithelial cells: different control of arachidonic acid release and nitric oxide synthase expression

In: European journal of pharmacology: EJP; an international journal. - Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, ISSN 0014-2999, Bd. 543.2006, 1-3, S. 1-

[Imp.fact.: 2.477]

Luo, Weibo; Wang, Yingfei; Hanck, Theodor; Stricker, Rolf; Reiser, Georg

Jab1, a novel protease-activated receptor-2 (PAR-2)-interacting protein, is involved in PAR-2-induced activation of activator protein-1

In: The journal of biological chemistry: JBC. - Bethesda, Md. : ASBMB, ISSN 0021-9258, Bd. 281 (2006), 12, S. 7927-7936

[Imp.fact.: 5.854]

Nahum, Victoria; Tulapurkar, Mohan E. ; Lévesque, Sébastien A. ; Sévigny, Jean; Reiser, Georg; Fischer, Bilha

Diadenosine and diuridine poly(borano)phosphate analogues: synthesis, chemical and enzymatic stability, and activity at P2Y1 and P2Y2 receptors

In: Journal of medicinal chemistry. - Easton, Pa. : American Chemical Society, ISSN 0022-2623, Bd. 49 (2006), 6, S. 1980-1990

[Imp.fact.: 4.926]

Reiser, Georg; Schönfeld, Peter; Kahlert, Stefan

Mechanism of toxicity of the branched-chain fatty acid phytanic acid, a marker of Refsum disease, in astrocytes involves mitochondrial impairment

In: International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience. - Kidlington, Oxford: Elsevier Science, ISSN 0736-5748, Bd. 24 (2006), 2/3, S. 113-122

[Imp.fact.: 2.089]

Schäfer, Rainer; Hartig, Roland; Sedehizade, Fariba; Welte, Tobias; Reiser, Georg

Adenine nucleotides inhibit proliferation of the human lung adenocarcinoma cell line LXF-289 by activation of nuclear factor [kappa]B1 and mitogen-activated protein kinase pathways

In: Federation of European Biochemical Societies: The FEBS journal. - Oxford [u.a.]: Blackwell, ISSN 1742-464X, Bd. 273 (2006), 16, S. 3756-3767

[Imp.fact.: 3.164]

Schönfeld, Peter; Kahlert, Stefan; Reiser, Georg

A study of the cytotoxicity of branched-chain phytanic acid with mitochondria and rat brain astrocytes

In: Experimental gerontology. - Oxford [u.a.]: Pergamon Press, ISSN 0531-5565, Bd. 41 (2006), 7, S. 688-696

[Imp.fact.: 3.008]

Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Rotenone-like action of the branched-chain phytanic acid induces oxidative stress in mitochondria

In: The journal of biological chemistry: JBC. - Bethesda, Md. : ASBMB, ISSN 0021-9258, Bd. 281 (2006), 11, S. 7136-7142

[Imp.fact.: 5.854]

Sharon, Einat; Lévesque, Sébastien A. ; Munkonda, Mercedes N. ; Sévigny, Jean; Ecke, Denise; Reiser, Georg; Fischer, Bilha

Fluorescent N2,N3-[epsilon]-adenine nucleoside and nucleotide probes: synthesis, spectroscopic properties and biochemical evaluation

In: ChemBioChem: a European journal of chemical biology. - Weinheim: Wiley-VCH Verl., ISSN 1439-4227, Bd. 7 (2006), 9, S. 1361-1374

[Imp.fact.: 3.940]

Stricker, Rolf; Chow, K. Martin; Walther, Daniela; Hanck, Theodor; Hersh, Louis B. ; Reiser, Georg

Interaction of the brain-specific protein p42IP4/centaurin-[alpha]1 with the peptidase nardilysin is regulated by the cognate ligands of p42IP4, PtdIns(3,4,5)P3 and Ins(1,3,4,5)P4, with stereospecificity

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry. - Oxford: Blackwell Science, ISSN 0022-3042, Bd. 98 (2006), 2, S. 343-354

[Imp.fact.: 4.604]

Strokin, Mikhail L. ; Chechneva, O. ; Reymann, K. G. ; Reiser, Georg

Neuroprotection of rat hippocampal slices exposed to oxygen-glucose deprivation by enrichment with docosahexaenoic acid and by inhibition of hydrolysis of docosahexaenoic acid-containing phospholipids by calcium independent phospholipase A2

In: Neuroscience. - Oxford: Elsevier, ISSN 0306-4522, Bd. 140 (2006), 2, S. 547-553

[Imp.fact.: 3.410]

Tulapurkar, Mohan E. ; Zündorf, Gregor; Reiser, Georg

Internalization and desensitization of a green fluorescent protein-tagged P2Y1 nucleotide receptor are differently controlled by inhibition of calmodulin-dependent protein kinase II

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry. - Oxford: Blackwell Science, ISSN 0022-3042, Bd. 96 (2006), 3, S. 624-634

[Imp.fact.: 4.604]

Wang, Yingfei; Luo, Weibo; Stricker, Rolf; Reiser, Georg

Protease-activated receptor-1 protects rat astrocytes from apoptotic cell death via JNK-mediated release of the chemokine GRO/CINC-1

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry. - Oxford: Blackwell Science, ISSN 0022-3042, Bd. 98 (2006), 4, S. 1046-1060

[Imp.fact.: 4.604]

Wang, Yingfei; Luo, Weibo; Wartmann, Thomas; Halangk, Walter; Sahin-Tóth, Miklós; Reiser, Georg

Mesotrypsin, a brain trypsin, activates selectively proteinase-activated receptor-1, but not

proteinase-activated receptor-2, in rat astrocytes

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry.

- Oxford: Blackwell Science, ISSN 0022-3042, Bd. 99 (2006), 3, S. 759-769

[Imp.fact.: 4.604]