

# **Forschungsbericht 2007**

**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@med.ovgu.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 Inositoltetrakisphosphat/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, beispielsweise Docosahexaensäure-Freisetzung durch Calciumunabhängige 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 Ca<sup>2+</sup>-Oszillationen in glialen Zellen.

#### 4. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Prof. Dr. Georg Reiser

**Projektbearbeiter:** Prof. Dr. Georg Reiser

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2007 - 30.11.2008

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

Die Akkumulation der gesättigten überlangen Fettsäuren (VLCFA; > C22:0) und Myelinabbau werden bei der X-chromosomal vererbten Adrenoleukodystrophie (X-ALD) gefunden. In unseren Studien fanden wir stark unterschiedliche Antworten der Oligodendrozyten, Astrozyten und Neuronen auf die kurzzeitige Applikation der VLCFA. Die Fehlregulation der intrazellulären Kalziumhomeostase war in Oligodendrozyten deutlich stärker als in Astrozyten und Neuronen. Darüber hinaus verursachten VLCFA bereits innerhalb weniger Tage Zelltod von Oligodendrozyten und Astrozyten. Allerdings sind die Bedingungen, unter denen die VLCFA Myelinabbau und Schädigung des Nervensystems bei X-ALD verursachen, noch unklar. Das Ziel des Projekts ist es, die zellulären Mechanismen, welche dem Oligodendrozyten-Zelltod bei X-ALD zugrunde liegen, aufzuklären und die Empfindlichkeit von Oligodendrozyten mit der von Neuronen und Astrozyten zu vergleichen. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Georg Reiser

**Projektbearbeiter:** Prof. Dr. Georg Reiser

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2005 - 30.11.2007

##### **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 Ca<sup>2+</sup> Homöostase, Mitochondrien-Toxizität und Erzeugung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ausgelöst werden. ... [mehr](#)

---

**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:** Land (Sachsen-Anhalt); 01.09.2007 - 31.03.2008

**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

**Kooperationen:** alle Institute und Kliniken der Medizinischen Fakultät Magdeburg

**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt); 01.09.2004 - 31.03.2008

**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:** DFG; 01.09.2007 - 31.08.2010

**Molekulare Analyse der Interaktionen des humanen Nukleotid-Rezeptors P2Y<sub>11</sub> mit selektiven Liganden**

Nukleotide kontrollieren als Signalmoleküle Zellkommunikation, Entwicklung und Überleben. Nukleotide wirken über P<sub>2</sub>Y-Rezeptoren (P<sub>2</sub>Y-R), eine spezielle Subfamilie der 7-Transmembrandomänenrezeptoren. Unter den 8 humanen P<sub>2</sub>Y-R ist der bisher kaum erforschte P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub>-Rezeptor (P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub>-R) der einzige P<sub>2</sub>Y-R, der an G<sub>s</sub> gekoppelt ist und somit die Adenylatcyclase aktiviert. Der P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub>-R zeigt die höchste Homologie zum P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>-R, und wird ebenfalls durch ATP aktiviert. Hier soll die Ligandenbindungsstelle des P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub>-R durch Mutationsanalyse analysiert werden, und insbesondere soll deren Unterschied zum P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>-R geklärt werden. Die herzustellenden Rezeptormutanten des P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub>-R werden so konzipiert, dass damit die molekulare Ursache der von uns entdeckten Stereoselektivität des P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub>-R für die am P<sub>α</sub> substituierten Nukleotide ergründet wird. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Georg Reiser

**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt); 01.10.2004 - 31.12.2007

**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

**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**

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

- 5th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair: Cerebral Ischemia and Stroke 17.-20.05.2008 in Magdeburg, Deutschland, Leitung: Prof. Reiser gemeinsam mit Prof. Reymann, Magdeburg
- 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*

**Azarashvili, Tamara; Grachev, Dmitry; Krestinina, Olga; Evtodienko, Youri; Yurkov, Igor; Papadopoulos, Vassilios; Reiser, Georg**

The peripheral-type benzodiazepine receptor is involved in control of Ca<sup>2+</sup>-induced permeability transition pore opening in rat brain mitochondria

In: Cell calcium. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 42.2007, 1, S. 27-39; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.118]

**Bernstein, Hans-Gert; Stricker, Rolf; Dobrowolny, Henrik; Trübner, K. ; Bogerts, Bernhard; Reiser, Georg**

Histochemical evidence for wide expression of the metalloendopeptidase nardilysin in human brain neurons

In: Neuroscience. - Oxford: Elsevier, Bd. 146.2007, 4, S. 1513-1523; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3.427]

**Kahlert, Stefan; Blaser, Till; Tulapurkar, Mohan; Reiser, Georg**

P2Y receptor-activating nucleotides modulate cellular reactive oxygen species production in dissociated hippocampal astrocytes and neurons in culture independent of parallel cytosolic Ca<sup>2+</sup> rise and change in mitochondrial potential

In: Journal of neuroscience research. - New York, NY [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 85.2007, 15, S. 3443-3456;

**Link unter URL**

[Imp.fact.: 3.476]

**Laskowski, Alexandra; Reiser, Georg; Reymann, Klaus G.**

Protease-activated receptor-1 induces generation of new microglia in the dentate gyrus of traumatised hippocampal slice cultures

In: Neuroscience letters. - Amsterdam: Elsevier [u.a.], Bd. 415.2007, 1, S. 17-21; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.092]

**Luo, Weibo; Wang, Yingfei; Reiser, Georg**

Protease-activated receptors in the brain: receptor expression, activation, and functions in neurodegeneration and neuroprotection

In: Brain research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 56.2007, 2, S. 331-345; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5.595]

**Luo, Weibo; Wang, Yingfei; Reiser, Georg**

p24A, a type I transmembrane protein, controls ARF1-dependent resensitization of protease-activated receptor-2 by influence on receptor trafficking

In: The journal of biological chemistry. - Bethesda, Md. : ASBMB, Bd. 282.2007, 41, S. 30246-30255; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5.808]

**Ostrowska, Ewa; Sokolova, Elena; Reiser, Georg**

PAR-2 activation and LPS synergistically enhance inflammatory signaling in airway epithelial cells by raising PAR expression level and interleukin-8 release

In: American journal of physiology. - Bethesda, Md. [u.a.]: Soc., Bd. 293.2007, 5, S. 1208-1218; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.250]

**Schönfeld, Peter; Reiser, Georg**

Ca<sup>2+</sup> storage capacity of rat brain mitochondria declines during the postnatal development without change in ROS production capacity

In: Antioxidants & redox signaling. - Larchmont, NY: Liebert, Bd. 9.2007, 2, S. 191-199; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.491]

**Sokolova, Elena; Reiser, Georg**

A novel therapeutic target in various lung diseases: airway proteases and protease-activated receptors

In: Pharmacology & therapeutics. - Oxford [u.a.]: Pergamon Press, Bd. 115.2007, 1, S. 70-83; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 8.657]

**Strokin, Mikhail; Sergeeva, Marina; Reiser, Georg**

Prostaglandin synthesis in rat brain astrocytes is under the control of the n-3 docosahexaenoic acid, released by group VIB calcium-independent phospholipase A2

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Blackwell Science, Bd. 102.2007, 6, S. 1771-1782; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.260]

**Wang, Yingfei; Luo, Weibo; Reiser, Georg**

Activation of protease-activated receptors in astrocytes evokes a novel neuroprotective pathway through release of chemokines of the growth-regulated oncogene/cytokine-induced neutrophil chemoattractant family

In: European journal of neuroscience. - Oxford: Blackwell Science, Bd. 26.2007, 11, S. 3159-3168; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3.709]

**Wang, Yingfei; Luo, Weibo; Reiser, Georg**

Proteinase-activated receptor-1 and -2 induce the release of chemokine GRO/CINC-1 from rat astrocytes via differential activation of JNK isoforms, evoking multiple protective pathways in brain

In: The biochemical journal. - London: Portland Press, Bd. 401.2007, 1, S. 65-78; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.100]

**Wang, Yingfei; Luo, Weibo; Reiser, Georg**

The role of calcium in protease-activated receptor-induced secretion of chemokine GRO/CINC-1 in rat brain astrocytes

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Blackwell Science, Bd. 103.2007, 2, S. 814-819; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 4.260]

**Zündorf, Gregor; Kahlert, Stefan; Reiser, Georg**

Gap-junction blocker carbenoxolone differentially enhances NMDA-induced cell death in hippocampal neurons and astrocytes in co-culture

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Blackwell Science, Bd. 102.2007, 2, S. 508-521; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 4.260]

**Zylberg, Jacques; Ecke, Denise; Fischer, Bilha; Reiser, Georg**

Structure and ligand-binding site characteristics of the human P2Y11 nucleotide receptor deduced from computational modelling and mutational analysis

In: The biochemical journal. - London: Portland Press, Bd. 405.2007, 2, S. 277-286; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 4.100]

**Dissertationen**

**Ecke, Denise**

Characteristics of the P2Y 11 nucleotide receptor - ligand binding characteristics and P2Y 11-P2Y 1 receptor.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2007; [Link unter URL](#); III, 116 Bl., Bl. IV - V: Ill., graph. Darst.; 21 cm

**Luo, Weibo**

Analysis of two newly identified protease-activated receptor-2-interacting proteins, Jab1 and p24A, and their role in receptor signalling. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2007; [Link unter URL](#); 117 Bl.: Ill., graph. Darst.; 30 cm

**Schlecker, Christina**

Regulation of the inositol-1,4,5-trisphosphate receptor by neuronal calcium sensor-1 (NCS-1). - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2007; 68 Bl: Ill., graph. Darst

**Tulapurkar, Mohan Eknath**

Functional expression of P2Y 2 receptor and trafficking of the receptor. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2007; [Link unter URL](#); 113 Bl.: Ill., graph. Darst.; 30 cm

**Wang, Yingfei**

Protease-activated receptor (PAR)-1 and PAR-2 protect rat astrocytes from apoptotic cell death via differentially regulating JNK isoform-specific release of the chemokine GRO/CINC-1 - two novel protective pathways in brain.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2007; [Link unter URL](#); 124 Bl.: graph. Darst.; 30 cm