

Forschungsbericht 2008

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 Ca²⁺-Oszillationen in glialen Zellen.

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Sonstige; 01.12.2007 - 30.11.2009

Analyse der neurodegenerativen Mechanismen der überlangen Fettsäuren (VLCFA) in Neuronen und in Gliazellen zur Klärung des Mechanismus der Myelindegeneration bei X-ALD

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

Förderer: DFG; 01.09.2008 - 31.03.2010

Charakterisierung der molekularen Faktoren bei der durch α -Crystallin induzierten zellulären Protektion gegen Apoptose

α -Crystallin is composed of two closely related subunits, α A- and α B-Crystallin. There are three molecular species of crystallins, α -, β - and γ -Crystallin, predominant structural proteins in the mammalian eye lens. However, both crystallin subunits are also expressed in other tissues α -Crystallins can prevent apoptosis induced by factors like staurosporine, hydrogen peroxide or ultraviolet irradiation. For α B-Crystallin the phosphorylation state seems to be important for the ability to protect cells against apoptosis. Under stress conditions, phosphorylation of α B-Crystallin occurs on specific serine residues. α -Crystallins are also implicated in neurodegenerative diseases, like Alzheimer s disease, Alexander s disease and amyotrophic lateral sclerosis. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Kooperationen: Moscow State University, Belozersky Institute Moskau, Dr. M. Sergeeva, Russland

Förderer: Bund; 01.04.2008 - 31.12.2010

Der molekulare Wirkmechanismus synthetischer PPAR-Agonisten in Gliazellen

In diesem Kontext verfolgt das Projekt neue Ansätze zur Entwicklung von Medikamenten und therapeutischen Strategien bei neurodegenerativen Erkrankungen. Bei zerebraler Ischämie nach Schlaganfall und bei chronischer Neurodegeneration, wie Multipler Sklerose, wurden PPAR-Agonisten als protektive Substanzen vorgeschlagen. Diese PPAR-Agonisten sind Glitazone und Fibrate, die bereits klinisch eingesetzt werden. Die intrazellulären Zielstrukturen der Glitazone und Fibrate sind verschiedene Isotypen der PPAR (Alpha, Beta und Gamma). Die endogenen natürlichen Liganden der PPAR sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren und deren oxidative Produkte, die Prostaglandine. Letztere sind Produkte von Phospholipasen A2 (PLA2) bzw. von Cyclooxygenasen (COX). In der Studie werden die Mechanismen der Wirkungsweise der Glitazone und Fibrate auf die Astrozyten im Gehirn nach Verletzung untersucht. ... [mehr](#)

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: Land (Sachsen-Anhalt); 01.05.2008 - 31.12.2010

Mechanismen der neuronalen Protektion nach Ischämie-bedingtem Energiemangel durch Protease-aktivierte Rezeptoren

Durch Präkonditionierung mit Thrombin lassen sich die Schäden, die durch ischämische Insulte im Gehirn verursacht werden, reduzieren. In einem ersten Teil sollen beteiligte zellphysiologische Prozesse, die über spezifische Protease-aktivierten-Rezeptoren (PAR) vermittelt werden und noch weitgehend unverstanden sind untersucht werden. Zur Simulation von Ischämie werden primäre Astrozyten und Neurone einem Sauerstoff-Glukose-Entzug (OGD) ausgesetzt. Fluoreszenzbasiert werden in situ verschiedene zellphysiologische Parameter (mitochondriales Potential, Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, cytosolische Ca²⁺-Regulation, Cytochrom c-Freisetzung) und deren Veränderung durch einen präkonditionierendem Insult aus PAR-Agonisten detektiert und mit einer entsprechenden Apoptose-Detektion korreliert. In einem zweiten Teil wird untersucht, ob Neuroprotektion durch Faktoren der Astrozyten in das Medium freigesetzte, induziert werden. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser
Förderer: DFG; 01.09.2007 - 31.08.2010

Molekulare Analyse der Interaktionen des humanen Nukleotid-Rezeptors P2Y₁₁ mit selektiven Liganden

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

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser
Kooperationen: Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology der Lomonossov Universität Moscow, Dr. V. Bunik

Förderer: Humboldt-Stiftung; 01.08.2008 - 31.07.2011

Neuroprotektive Kapazität des Enzyms 2-Oxoglutarat dehydrogenase durch Kontrolle des mitochondrialen Metabolismus

The multienzyme complex 2-oxoglutarate dehydrogenase complex (OGDHC) of mitochondria catalyzes irreversible degradation of 2-oxoglutarate (OG) at the intercept of the glutamate synthesis and energy-producing carbohydrate catabolism. We hypothesize that this knot has a crucial significance for the mitochondria-dependent signaling and neuroprotection due to the signaling function of the OGDHC substrate and glutamate precursor, OG. The aim of this project is to control neuronal death and survival by regulating the flux through OGDHC. Experimental verification of our hypothesis will include: 1. ... [mehr](#)

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; 01.12.2005 - 30.11.2008

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

Bunik, Victoria; Kähne, Thilo; Degtyarev, Dmitry; Shcherbakova, Tatiana; Reiser, Georg

Novel isoenzyme of 2-oxoglutarate dehydrogenase is identified in brain, but not in heart

In: Federation of European Biochemical Societies: The FEBS journal. - Oxford [u.a.]: Blackwell, Bd. 275.2008, 20, S. 4990-5006; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,396]

Hein, Sabine; Schönfeld, Peter; Kahlert, Stefan; Reiser, Georg

Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture

In: Human molecular genetics. - Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, Bd. 17.2008, 12, S. 1750-1761; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 7,806]

Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Comment concerning the article: "Phytanic acid impairs mitochondrial respiration through protonophoric action" by Komen et al.: Branched chain phytanic acid inhibits the activity of the mitochondrial respiratory chain. Letter

In: Cellular and molecular life sciences. - Basel: Birkhäuser, Bd. 65.2008, 14, S. 2266-2269; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 5,239]

Sokolova, Elena; Hartig, Roland; Reiser, Georg

Downregulation of protease-activated receptor-1 in human lung fibroblasts is specifically mediated by the prostaglandin E2 receptor EP2 through cAMP elevation and protein kinase

In: Federation of European Biochemical Societies: The FEBS journal. - Oxford [u.a.]: Blackwell, Bd. 275.2008, 14, S. 3669-3679; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,396]