

# 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 und Protease-aktivierte Rezeptoren**

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.

- **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

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2007 - 30.11.2010

##### **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. Dabei werden wir die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und Lipidperoxidationsprodukte untersuchen. Diese Schädigungsprodukte wurden bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen gefunden. Darüber hinaus wird die Empfindlichkeit gegenüber Zytokinen untersucht. Astrozyten setzen inflammatorische Zytokine bei X-ALD frei. Die mögliche Induktion der Myelinschädigung wird dabei untersucht, indem insbesondere auch Mäuse mit ALDP-Defizienz, einem Modell der X-ALD, studiert werden. Bei diesen Mäusen ist der peroxisomale Transporter ABCD1 ausgeschaltet, welcher mit dem Gendefekt des fortschreitenden Myelinabbaus bei X-ALD in Zusammenhang stehen soll.

---

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

**Förderer:** DFG; 01.09.2008 - 31.03.2010

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

-Crystallin is composed of two closely related subunits, A- and B-Crystallin. There are three molecular species of crystallins,  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -Crystallin, predominant structural proteins in the mammalian eye lens. However, both crystallin subunits are also expressed in other tissues.  $\alpha$ -Crystallins can prevent apoptosis induced by factors like staurosporine, hydrogen peroxide or ultraviolet irradiation. For  $\beta$ -Crystallin the phosphorylation state seems to be important for the ability to protect cells against apoptosis. Under stress conditions, phosphorylation of  $\beta$ -Crystallin occurs on specific serine residues.  $\alpha$ -Crystallins are also implicated in neurodegenerative diseases, like Alzheimer's disease, Alexander's disease and amyotrophic lateral sclerosis.  $\beta$ -Crystallin is up-regulated in Alzheimer's disease and occurs in amyloid plaques. These diseases are characterised by conformational changes in proteins resulting in misfolding and aggregation. The  $\alpha$ -Crystallin expression is upregulated in response to cellular stress. It is suggested that  $\alpha$ -Crystallins, as molecular chaperons, provide a defence mechanism against protein aggregation. We showed that overexpression of  $\alpha$ -Crystallins can protect astrocytes from C2-ceramide and staurosporine-induced cell death and that  $\alpha$ -Crystallin can interact with the protease-activated receptor-2 in the protection pathway. The molecular mechanism of the  $\alpha$ -Crystallin-mediated cytoprotection in astrocytes and the role of PAR-2 during this process are still unknown. Thus, the aim of the project is to identify and characterise the molecular determinants and interacting proteins responsible for the protection against apoptosis to get a better understanding of the function of  $\alpha$ -Crystallins in astrocytes.

---

**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**

Das Projekt verfolgt neue Ansätze zur Entwicklung von therapeutischen Strategien bei neurodegenerativen Erkrankungen. Bei zerebraler Ischämie nach Schlaganfall und bei chronischer Neurodegeneration, wie Multipler Sklerose, wurden PPAR-Agonisten als protektive Substanzen vorgeschlagen. Die PPAR-Agonisten, Glitazone und Fibrate, werden bereits klinisch eingesetzt. 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 Prostglandine. Letztere sind Produkte von Phospholipasen A2 bzw. von Cyclooxygenasen. In der Studie werden die Mechanismen der Wirkungsweise der Glitazone und Fibrate auf die Astrozyten im Gehirn nach Verletzung untersucht. Dazu verwenden wir das Modell der durch Lipopolysaccharid induzierten Entzündungsreaktion.

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

**Kooperationen:** Bar-Ilan University, Israel, Dr. B. Fischer

**Förderer:** Sonstige; 01.01.2009 - 31.12.2011

**Entwicklung von biocompatiblen und Blut-Gehirn-Schranke gängigen, neuroprotektiven Substanzen mit einer Doppelaktivität als Antioxydantien und P2Y-Receptor Liganden**

Currently, there is an urgent need for neuroprotective drugs, especially for treating damage after ischemic brain insults. This need and our previous promising results in the field motivated us to develop neuroprotective agents based on a novel concept. We showed that certain nucleotides play a dual role, both as potent antioxidants, which reduce the oxidative stress damage, and as activators of neuronal P2Y-receptors (P2Y-Rs), which protect nerves after injury. We propose to utilize these beneficial properties of certain nucleotides to develop biocompatible, metabolically stable and blood-brain-barrier-(BBB)-permeable neuroprotective agents. Our project includes: a. Synthesis of novel nucleotide/dinucleotide candidates of improved potency at specific P2Y-Rs; b. Evaluation of the antioxidant properties of the analogues both in cell-free oxidative systems and in neuronal cells; c. Evaluation of the activity of the analogues at P2Y-R subtypes; d. Synthesis of 3H/32P-labelled nucleotide candidates; e. Development of BBB-permeable nucleotide pro-drugs; f. Evaluation of the membrane and BBB-permeability of labelled nucleotide-pro-drugs; g. Evaluation of the neuroprotective potential of the analogues in brain cells and slices. The proposed nucleotide candidates may bring about amplified neuroprotection, due to their two independent and possibly synergistic mechanisms of action. This research is expected to contribute to the fundamental knowledge on neuroprotection mechanisms. Unterstützt durch GIF.

---

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

**Förderer:** Bund; 01.09.2009 - 31.08.2011

**Kontrolle der Neurodegeneration durch Modulatoren des mitochondrialen Zelltores (Permeabilitätstransitions-pore)**

Die Pathologie der Neurodegeneration ist mit Fehlfunktion von Mitochondrien verbunden, insbesondere mit Auslösen der Permeabilitätstransitions-pore (PTP). PTP-Hemmstoffe werden als neuroprotektive Substanzen vorgeschlagen. Wir wollen neue strukturelle Elemente/Regulatoren der PTP identifizieren. Die mitochondriale Bildung freier Sauerstoffradikale ist eine primäre Ursache für neuronales Absterben. Wir wollen zum Verständnis der molekularen Mechanismen dieses Weges des Zelltores von Neuronen beitragen. Weiterhin soll die Zusammensetzung der PTP geklärt werden. In unseren bisherigen gemeinsamen Versuchen fanden wir bereits neuartige Proteine, die bei der PTP beteiligt sind. In den weiteren Studien werden diese Proteine und deren Interaktionen detailliert untersucht.

---

**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 Ca<sup>2+</sup>-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. In diesem Kontext wird auch die neuroprotektive Wirkung des aus maternalen Immunzellen stammenden Peptids Y-P30 untersucht.

---

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

**Förderer:** DFG; 01.09.2007 - 31.08.2010

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

Nukleotide kontrollieren als Signalmoleküle Zellkommunikation, Entwicklung und Überleben. Nukleotide wirken über P2Y-Rezeptoren (P2Y-R), eine spezielle Subfamilie der 7-Transmembrandomänenrezeptoren. Unter den 8 humanen P2Y-R ist der bisher kaum erforschte P2Y<sub>11</sub>-Rezeptor (P2Y<sub>11</sub>-R) der einzige P2Y-R, der an Gs gekoppelt ist und somit die

Adenylatcyclase aktiviert. Der P2Y11-R zeigt die höchste Homologie zum P2Y1-R, und wird ebenfalls durch ATP aktiviert. Hier soll die Ligandenbindungsstelle des P2Y11-R durch Mutationsanalyse analysiert werden, und insbesondere soll deren Unterschied zum P2Y1-R geklärt werden. Die herzustellenden Rezeptormutanten des P2Y11-R werden so konzipiert, dass damit die molekulare Ursache der von uns entdeckten Stereoselektivität des P2Y11-R für die am P substituierten Nukleotide ergründet wird. Diese Stereoselektivität ist diametral entgegengesetzt zu der des P2Y1-R. Die Resultate gehen in das molekulare Modelling des Rezeptors ein. Daraufhin werden neue, vom Modell der Bindetasche abgeleitete Liganden synthetisiert, und ausgetestet. Ligandensynthese und Modelling laufen in Zusammenarbeit mit Dr. B. Fischer (Medizinische Chemie, Bar-Ilan Universität, Israel). Anschließend soll untersucht werden, wie durch unterschiedliche P2Y11-R Liganden jeweils Gs- oder Gq-gekoppelte Signalwege des P2Y11-R in Zielzellen differenziell stimuliert werden können, und welchen Einfluss die von uns entdeckte Heterodimerisierung des P2Y11-R mit dem P2Y1-R hat.

---

**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. Characterization of the tissue-specific structure, function and regulation of OGDHC isolated from brain; 2. In vitro study of the interaction of brain OGDHC with the catalysis-activated inhibitors, the phosphono analogues of OG; 3. Regulation of OGDHC of neural cells in situ using the phosphono analogues of OG; 4. Study of cellular responses to the impaired OG degradation by OGDHC. The following changes in cellular functions in response to the OGDHC regulation are studied: 1. ATP-production (energy status of cells), 2. glutamate-induced Ca<sup>2+</sup> mobilization, 3. change in mitochondrial potential, 4. ROS production. 5. cellular viability. Regulation of isolated brain OGDHC by cellular metabolites, substrates, products, cofactors and protein-protein or protein/lipid interactions will be characterized in order to understand the enzyme function and metabolic regulation within the cellular network. This will be aided by genomic and protein databases analysis through application of bioinformatics approaches. As a result, the potential regulation of OGDHC in therapy of neurodegenerative diseases will be revealed. The project is a collaboration between the Institut für Neurobiochemie in Magdeburg and the Belozersky Institute of the Moscow University.

## **5. Veröffentlichungen**

### **Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften**

**Aleshin, Stepan; Grabeklis, Sevil; Hanck, Theodor; Sergeeva, Marina; Reiser, Georg**

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-[gamma] positively controls and PPAR[alpha] negatively controls cyclooxygenase-2 expression in rat brain astrocytes through a convergence on PPAR[beta/delta] via mutual control of PPAR expression levels

In: Molecular pharmacology. - Bethesda, Md. : American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, ISSN 0026-895x, Bd. 76.2009, 2, S. 414-424; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,711]

**Azarashvili, Tamara; Krestinina, Olga; Galvita, Anastasia; Grachev, Dmitry; Baburina, Yulia; Stricker, Rolf; Evtodienko, Yuri; Reiser, Georg**

Ca<sup>2+</sup>-dependent permeability transition regulation in rat brain mitochondria by 2',3'-cyclic nucleotides and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase

In: American journal of physiology. - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 296.2009, 6, S. 1428-1439; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,230]

**Bernstein, Hans-Gert; Stricker, Rolf; Lendeckel, Uwe; Bertram, Iris; Dobrowolny, Henrik; Steiner, Johann; Bogerts,**

**Bernhard; Reiser, Georg**

Reduced neuronal co-localisation of nardilysin and the putative [alpha]-secretases ADAM10 and ADAM17 in Alzheimer's disease and Down syndrome brains

In: Age. - Dordrecht: Springer, Bd. 31.2009, 1, S. 11-25; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5,105]

**Galvita, Anastasia; Grachev, Dmitry; Azarashvili, Tamara; Baburina, Yulia; Krestinina, Olga; Stricker, Rolf; Reiser, Georg**

The brain-specific protein, p42IP4 (ADAP 1) is localized in mitochondria and involved in regulation of mitochondrial Ca<sup>2+</sup>

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 109.2009, 6, S. 1701-1713; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,500]

**Gorbacheva, Lyubov; Davidova, Olga; Sokolova, Elena; Ishiwata, Shin'ichi; Pinelis, Vsevolod; Strukova, Svetlana; Reiser, Georg**

Endothelial protein C receptor is expressed in rat cortical and hippocampal neurons and is necessary for protective effect of activated protein C at glutamate excitotoxicity

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 111.2009, 4, S. 967-975; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,500]

**Graf, Anastasia; Kabysheva, Maria; Klimuk, Eugeny; Trofimova, Lidia; Dunaeva, Tatiana; Zündorf, Gregor; Kahlert, Stefan; Reiser, Georg; Storozhevykh, Tatiana; Pinelis, Vsevolod; Sokolova, Natalia; Bunik, Victoria**

Role of 2-oxoglutarate dehydrogenase in brain pathologies involving glutamate neurotoxicity

In: Journal of molecular catalysis. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 61.2009, 1/2, S. 80-87; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,015]

**Krestinina, Olga V. ; Grachev, Dmitry E. ; Odinokova, I. V. ; Reiser, Georg; Evtodienko, Yuri V. ; Azarashvili, Tamara S.**

Effect of peripheral benzodiazepine receptor (PBR/TSPO) ligands on opening of Ca<sup>2+</sup>-induced pore and phosphorylation of 3.5-kDa polypeptide in rat brain mitochondria

In: Biochemistry. - New York, NY: Pleiades Publ., Bd. 74.2009, 4, S. 421-429; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,038]

**Li, Rongyu; Rohatgi, Tanuja; Hanck, Theodor; Reiser, Georg**

[alpha]A-crystallin and [alpha]B-crystallin, newly identified interaction proteins of protease-activated receptor-2, rescue astrocytes from C2-ceramide- and staurosporine-induced cell death

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 110.2009, 5, S. 1433-1444; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,500]

**Reiser, Georg; Reymann, Klaus**

Cerebral ischemia and stroke - highlights of the 5th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair in Magdeburg, Germany, May 17-20, 2008

In: Restorative neurology and neuroscience. - Amsterdam: IOS Press, Bd. 27.2009, 2, S. 79-81; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,978]

**Rönicke, Sabine; Kruska, Nicol; Kahlert, Stefan; Reiser, Georg**

The influence of the branched-chain fatty acids pristanic acid and Refsum disease-associated phytanic acid on mitochondrial functions and calcium regulation of hippocampal neurons, astrocytes, and oligodendrocytes

In: Neurobiology of disease. - San Diego, Calif. [u.a.]: Academic Press, Bd. 36.2009, 2, S. 401-410; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,852]

**Schönfeld, Peter; Kruska, Nicol; Reiser, Georg**

Antioxidative activity of the olive oil constituent hydroxy-1-aryl-isochromans in cells and cell-free systems

In: Biochimica et biophysica acta. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1790.2009, 12, S. 1698-1704; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,713]

**Zündorf, Gregor; Kahlert, Stefan; Bunik, Victoria I. ; Reiser, Georg**

[Alpha]-ketoglutarate dehydrogenase contributes to production of reactive oxygen species in glutamate-stimulated hippocampal neurons in situ

In: Neuroscience. - Oxford: Elsevier, Bd. 158.2009, 2, S. 610-616; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,556]

***Buchbeiträge***

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

The role of thrombin and thrombin receptors in the brain

In: Thrombin. - New York, NY: Springer, ISBN 978-0-387-09636-0, S. 133-159, 2009

***Dissertationen***

**Klot, Christoph-Alexander Joachim von**

Herstellung von Deletionsmutanten des hirnspezifischen Proteins p42IP4/Centaurin [alpha]1 sowie Charakterisierung zellulärer Funktionen der p42IP4/Centaurin [alpha]1 Proteindomänen. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2009; 96 Bl: Ill., graph. Darst