

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 Ca²⁺-Oszillationen in glialen Zellen.

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

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

Förderer: Bund; 01.04.2008 - 31.03.2011

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 Agonisten von Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) als protektive Substanzen vorgeschlagen. Die PPAR-Agonisten, Glitazone und Fibrate, werden bereits klinisch eingesetzt. Die intrazellulären Zielstrukturen der Glitazone und Fibrate sind die verschiedenen Isotypen der PPAR (α , β und γ). Die endogenen natürlichen Liganden der PPAR sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren und deren oxidative Produkte, die Prostaglandine. 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 untersucht. Dazu verwenden wir das Modell der durch Lipopolysaccharid induzierten Entzündungsreaktion.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: DFG; 01.09.2010 - 30.09.2014

Die intrazellulären Interaktionspartner alpha-Crystallin und Arrestin des Protease-aktivierten Rezeptor-2 (PAR-2) und deren Signalwege zu Rezeptor-Trafficking und Zelltod

Der G-Protein gekoppelte Protease-aktivierte Rezeptor-2 (PAR-2) spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen im Nervensystem. Wir studieren die Funktion des PAR-2 insbesondere in Astrozyten. Wir identifizieren einige bisher für PAR-2 unbekannte Interaktionsproteine. Dazu gehört das Hitzeschockprotein alpha-Crystallin (alpha-CRY). Seine Funktion in neuronalen Zellen ist kaum bekannt. Wir zeigen, dass alpha-CRY (Isoformen A und B) in Astrozyten an PAR-2, aber nicht an die anderen PARs bindet. Wir charakterisieren diese Wechselwirkung. Dann zeigen wir, dass eine erhöhte Expression von alpha-CRY die Zellen vor Zelltod schützt. Wir wollen im Folgenden strukturelle und molekulare Grundlagen der Interaktion von alpha-CRY mit PAR-2 und deren physiologische Bedeutung erforschen. Dabei ist auch die Wechselwirkung des an PAR-2 gebundenen alpha-CRY mit beta-Arrestinen zu klären. Um die Mechanismen der Protektion gegen Zelltod zu identifizieren, wird die Interaktion von alpha-CRY mit mitochondrialen BCL-2 Proteinen studiert. Die Proteininteraktionen von alpha-CRY sind ein für Neuronen und Immunzellen wichtiger Signalweg von PAR-2.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

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

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.01.2009 - 31.12.2011

Entwicklung von biocompatiblen und Blut-Gehirn-Schranke gängigen, neuroprotektiven Substanzen mit einer Doppelaktivität als Antioxydantien und P2Y-Rezeptor 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 $^3\text{H}/^{32}\text{P}$ -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. This project funded German-Israeli-Foundation (GIF).

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Bund; 01.09.2009 - 31.12.2012

Kontrolle der Neurodegeneration durch Modulatoren des mitochondrialen Zelltodes (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 Zelltodes 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

Projektbearbeiter: Dr. L. Gorbacheva

Kooperationen: Ivanovo State University, Ivanovo

Förderer: DAAD; 01.09.2011 - 31.12.2011

Molecular mechanisms of neuronal anti-apoptotic processes regulated by the serine protease activated protein

Glutamatanhäufung im zentralen Nervensystem während eines akuten ischämischen cerebrovaskulären Insults wirkt exzitotoxisch. Dies wird durch das Auftreten einiger Serinproteasen im Gehirn begleitet, wie das aktivierte Protein C (APC) welches antithrombotische und zytoprotektive Effekte hat. Wir haben gezeigt, dass APC hippocampale und kortikale Neuronen bei Glutamat-Exzitotoxizität gegen Apoptose schützt. Hier studieren wir, ob neuronale Apoptose nach Ischämie und Exzitotoxizität über den Caspase-abhängigen Weg läuft. Dieser ist mit Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien und der Caspase- Kaskade verbunden. Darüber hinaus betrachten wir den Caspase-unabhängigen Weg, der durch die Freisetzung des Apoptose-induzierenden Faktors aus Mitochondrien gegeben ist. Wie wir zeigten, verhindert APC die Glutamat-induzierte Aktivierung und Translokation von NF-kappaB-p65 in den Kern hippocampaler Neurone. Ziel dieses Projektes ist es, die NF-kappaB-Abhängigkeit und -Unabhängigkeit neuroprotektiver Mechanismen von APC zu erforschen. Dabei richtet sich unser Augenmerk auf die Untersuchung molekularer Mechanismen der anti-apoptischen Effekte von APC sowie die Rolle des NF-kappaB während der Regulation der Glutamat-vermittelten Exzitotoxizität durch APC.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: DFG; 01.09.2007 - 31.07.2011

Molekulare Analyse der Interaktion des humanen Nukleotid-Rezeptors P2Y11 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 P2Y11-Rezeptor (P2Y11-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 Modellierung des Rezeptors ein. Daraufhin werden neue, vom Modell der Bindetasche abgeleitete Liganden synthetisiert, und ausgetestet. Ligandensynthese und Modellierung 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 Moskau, 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 Ca²⁺ 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

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

Calcium-induced permeability transition in rat brain mitochondria is promoted by carbenoxolone through targeting connexin43

In: American journal of physiology. - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 300.2011, 3, S. 707-720; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 3,817]

Boltze, Johannes; Kranz, Alexander; Wagner, Daniel-Christoph; Reymann, Klaus; Reiser, Georg; Hess, David C.

Recent advances in basic and translational stroke research

In: Expert review of neurotherapeutics. - London: Expert Reviews Ltd., Bd. 11.2011, 2, S. 199-202; [Link unter URL](#); 2011

Borrmann, Claudia; Stricker, Rolf; Reiser, Georg

Retinoic acid-induced upregulation of the metalloendopeptidase nardilysin is accelerated by co-expression of the brain-specific protein p42IP4 (centaurin [alpha]1; ADAP1) in neuroblastoma cells

In: Neurochemistry international. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 59.2011, 6, S. 936-944; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 3,601]

Borrmann, Claudia; Stricker, Rolf; Reiser, Georg

Tubulin potentiates the interaction of the metalloendopeptidase nardilysin with the neuronal scaffold protein p42IP4/centaurin-[alpha]1 (ADAP1)

In: Cell & tissue research. - Berlin: Springer, ISSN 0302-766x, Bd. 346.2011, 1, S. 89-98; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 2,804]

Kruska, Nicol; Reiser, Georg

Phytanic acid and pristanic acid, branched-chain fatty acids associated with Refsum disease and other inherited peroxisomal disorders, mediate intracellular Ca²⁺ signaling through activation of free fatty acid receptor GPR40

In: Neurobiology of disease. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 43.2011, 2, S. 465-472; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 5,121]

Li, Rongyu; Reiser, Georg

Phosphorylation of Ser45 and Ser59 of [alpha]B-crystallin and p38/extracellular regulated kinase activity determine [alpha]B-crystallin-mediated protection of rat brain astrocytes from C2-ceramide- and staurosporine-induced cell death

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 118.2011, 3, S. 354-364; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 4,337]

Luo, Weibo; Wang, Yingfei; Reiser, Georg

Proteinase-activated receptors, nucleotide P2Y receptors, and [my]-opioid receptor-1B are under the control of the type I transmembrane proteins p23 and p24A in post-Golgi trafficking

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 117.2011, 1, S. 71-81; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,337]

Rönicke, Raik; Mikhaylova, Marina; Rönicke, Sabine; Meinhardt, Jessica; Schröder, Ulrich H. ; Fändrich, Marcus; Reiser, Georg; Kreutz, Michael R. ; Reymann, Klaus G.

Early neuronal dysfunction by amyloid [beta] oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors

In: Neurobiology of aging. - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 32.2011, 12, S. 2219-2228; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 6,634]

Schönfeld, Peter; Schlüter, Thomas; Fischer, Klaus-Dieter; Reiser, Georg

Non-esterified polyunsaturated fatty acids distinctly modulate the mitochondrial and cellular ROS production in normoxia and hypoxia

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 118.2011, 1, S. 69-78; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,337]

Strokin, Mikhail; Sergeeva, Marina; Reiser, Georg

Proinflammatory treatment of astrocytes with lipopolysaccharide results in augmented Ca²⁺ signaling through increased expression of VIA phospholipase A2 (iPLA2)

In: American journal of physiology. - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 300.2011, 3, S. 542-549; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,817]

Zündorf, Gregor; Reiser, Georg

Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection

In: Antioxidants & redox signaling. - Larchmont, NY: Liebert, Bd. 14.2011, 7, S. 1275-1288; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 8,209]