

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

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

Förderer: Bund; 01.10.2012 - 30.09.2014

Entwicklung einer integrativen Plattform von Zell-/Molekularbiologie und Bioinformatik zur Identifikation neuartiger molekularer therapeutischer Ziele für Gehirntumor-Behandlung

Um in biomedizinischen Grundlagenstudien neue Zielproteine und -wege für therapeutische Interventionen bei klinischer Anwendung zu finden, wird im Projekt ein interdisziplinäres Geflecht etabliert, in dem in silico Vorhersagen durch experimentelle zellbiologische in vitro Analysen überprüft werden. Damit werden Erfolg versprechende neue molekulare Zielstrukturen zur Behandlung von glialen oder neuronalen Hirntumoren identifiziert. Die in silico Methoden des Projektes basieren auf der im Vorfeld von der Bioinformatikgruppe der Moskauer Universität etablierten Methode, die eine Netzwerk-basierte statistische Analyse des Koexpressionsmusters liefert.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

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

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.01.2009 - 31.12.2012

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 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. 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 (Permeabilitätstransitionspore)

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.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Boltze, Johannes; Kleinschnitz, Christoph; Reymann, Klaus G.; Reiser, Georg; Wagner, Daniel-Christoph; Kranz, Alexander; Michalski, Dominik

Neurovascular pathophysiology in cerebral ischemia, dementia and the ageing brain: current trends in basic, translational and clinical research

In: Experimental & translational stroke medicine. - London: BioMed Central, Bd. 4.2012, insges. 7 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

Ginsburg-Shmuel, Tamar; Haas, Michael; Grbic, Djordje; Arguin, Guillaume; Nadel, Yael; Gendron, Fernand-Pierre; Reiser, Georg; Fischer, Bilha

UDP made a highly promising stable, potent, and selective P2Y6-receptor agonist upon introduction of a boranophosphate moiety

In: Bioorganic & medicinal chemistry. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 20.2012, 18, S. 5483-5495; ... [weitere Infos](#); 2012 [Imp.fact.: 2,921]

Gorbacheva, Lyubov, R.; Pinelis, Vsevolod G.; Reiser, Georg; Strukova, Svetlana M.

Activated protein C is the regulator of the NF- κ B activity under the conditions of glutamate toxicity

In: Biochemistry (Moscow). - Road Town, Tortola, British Virgin Islands: Pleiades Publ.Biochemistry (Moscow) / Supplement Series A, Bd. 6.2012, 1, S. 56-66; ... [weitere Infos](#); 2012 [Imp.fact.: 1,058]

Haase, Andrea; Rott, Stephanie; Mantion, Alexandre; Graf, Philipp; Plendl, Johanna; Thünemann, Andreas F.; Meier, Wolfgang P.; Taubert, Andreas; Luch, Andreas; Reiser, Georg

Effects of silver nanoparticles on primary mixed neural cell cultures: uptake, oxidative stress and acute calcium responses

In: Toxicological sciences. - Oxford: Oxford University Press, Bd. 126.2012, 2, S. 457-468; ... [weitere Infos](#); 2012 [Imp.fact.: 4,652]

Li, Rongyu; Zhu, Zhihui; Reiser, Georg

Specific phosphorylation of [alpha]A-crystallin is required for the [alpha]A-crystallin-induced protection of astrocytes against staurosporine and C2-ceramide toxicity

In: Neurochemistry international. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 60.2012, 6, S. 652-658; ... [weitere Infos](#); 2012 [Imp.fact.: 2,857]

Sokolova, Elena; Aleshin, Stepan; Reiser, Georg

Expression of protease-activated receptor (PAR)-2, but not other PARs, is regulated by inflammatory cytokines in rat astrocytes

In: Neurochemistry international. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 60.2012, 3, S. 276-285; ... [weitere Infos](#); 2012 [Imp.fact.: 2,857]

Strokin, Mikhail; Seburn, Kevin L.; Cox, Gregory A.; Martens, Kimberly A.; Reiser, Georg

Severe disturbance in the Ca²⁺ signaling in astrocytes from mouse models of human infantile neuroaxonal dystrophy with mutated Pla2g6

In: Human molecular genetics. - Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, Bd. 21.2012, 12, S. 2807-2814; ... [weitere Infos](#); 2012 [Imp.fact.: 7,636]

Buchbeiträge

Zündorf, Gregor; Förster, Daniel; Reiser, Georg

Cellular and molecular processes of neuronal damage and mechanisms in neuroprotection and neuroregeneration:
Focus on brain ischemia

In: Neuropeptides in neuroprotection and neuroregeneration. - Boca Raton [u.a.]: CRC Press, S. 63-78, 2012; 2012