



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2014

Institut für Neurobiochemie

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

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.05.2013 - 30.04.2016

Cytosolische und mitochondriale Calcium-unabhängige Phospholipase A2 (VIA und VIB iPLA2): Nicht-kanonische iPLA2 Funktionen bei Calcium Regulation und mitochondrialer Funktionalität als Mediatoren zur Neuroprotektion

Bei Hirnpathologien, wie Schlaganfall, Trauma und Entzündung, wird neuronaler Zelltod durch oxidativen Stress, Störung der Ca²⁺-Homöostase und mitochondriale Dysfunktion ausgelöst. Diese pathologischen Bedingungen führen zur Aktivierung der Gruppe VI Ca²⁺-unabhängigen PLA2 (iPLA2), mit Hauptisoformen VIA und VIB. Wir postulieren, dass nicht-kanonische Funktionen der iPLA2 einzigartig wichtig für neurodegenerative Prozesse sind. Nicht-kanonische Funktionen der iPLA2 sind außerhalb der klassischen Housekeeping-Funktion der Phospholipidhomöostase. Unsere Ergebnisse und Literatur zeigen, dass nicht-kanonische Funktionen der VIA und VIB iPLA2 ein Schlüsselpunkt für pathologische Zustände im ZNS sind, welche auf oxidativem Stress, Excitotoxizität und mitochondrialer Dysfunktion beruhen. Wir untersuchen diese Hypothese im Projekt. Teil 1 bearbeitet die grundlegenden biochemischen Mechanismen nicht-kanonischer iPLA2-Funktionen, nämlich die Rolle der spezifischen VIA und VIB-Isoformen bei Regulation der Ca²⁺-Homöostase und der mitochondrialen Funktion in Gehirnzellen. Wir verwenden selektive pharmakologische Inhibitoren und molekularbiologische Methoden, um die beteiligten Isoformen zu identifizieren. Teil 2 analysiert, wie iPLA2 Mitochondrien und Ca²⁺-Funktionen in Krankheitsmodellen mit oxidativem Stress stabilisiert, wobei wir auf Modell für Schlaganfall - Glutamat-Exzitotoxizität fokussieren. Wir identifizieren neuroprotektive Mechanismen, welche auf iPLA2-Kontrolle aufbauen, im Hippocampus Neuronen/Astrozyten und organotypischen Hippocampusschnittkulturen. Das Ziel ist, iPLA2 (VIA und VIB) als neue molekulare Zielstruktur zu etablieren, um Gehirnzellfunktionen bei oxidativem Stress und mitochondrialer Dysfunktion zu verbessern. Andererseits ist die vererbte neurodegenerative humane infantile neuroaxonale Dystrophie (INAD) mit genetisch definierten Defiziten der VIA iPLA2 verbunden. Daher untersuchen als die molekularen Konsequenzen des chronischen iPLA2 - Defizits in zwei Mausmodellen der humanen INAD. Wir verwenden die VIA iPLA2-hypomorphe Maus und die Maus mit einer inaktiven VIA iPLA2-Mutante G373R, um die molekulare Basis der INAD-Pathologie mit VIA iPLA2-Fehlregulation zu klären. Daraus sollen sich mögliche neuroprotektive Mechanismen vorgeschlagen lassen. Wir werden die INAD-abhängigen Veränderung von Ca²⁺-Regulation, mitochondrialer Funktionen und Beteiligung von oxidativem Stress untersuchen. Darüber hinaus ermöglichen die beiden Mausmutanten zu klären, ob zwischen nicht kanonischen Funktionen der iPLA2 und ihrer Phospholipase-Aktivität eine direkte Verbindung besteht.

Projektleiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Georg Reiser

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (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 - 31.12.2014

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.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Bernstein, Hans-Gert; Steiner, Johann; Bogerts, Bernhard; Stricker, Rolf; Reiser, Georg

Nardilysin, ADAM10, and Alzheimer's disease - of mice and men

In: Neurobiology of aging. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science; Bd. 35.2014, 3, S. e1;

[Imp.fact.: 6,166]

Ivanova, A. E.; Gorbacheva, Lubor R.; Strukova, Svetlana M.; Pinelis, Vsevolod G.; Reiser, Georg

Activated protein C and thrombin participate in the regulation of astrocyte functions

In: Biochemistry (Moscow). - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V. Biochemistry (Moscow)

/ Supplemental Series A, Bd. 8.2014, 1, S. 50-59;

[Imp.fact.: 1,353]

Nadel, Yael; Lecka, Joanna; Gilad, Yocheved; Ben-David, Gal; Förster, Daniel; Reiser, Georg; Kenigsberg, Sarah;

Camden, Jean; Weisman, Gary A.; Senderowitz, Hanoach; Sévigny, Jean; Fischer, Bilha

Highly potent and selective ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase I inhibitors based on an adenosine 5'-([alpha] or [gamma])-thio-([alpha],[beta]- or [beta],[gamma])-methylenetriphosphate scaffold

In: Journal of medicinal chemistry. - Washington, DC: ACS, Bd. 57.2014, 11, S. 4677-4691;

[Imp.fact.: 5,480]

Nordmann, Caroline; Stokin, Mikhail; Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Putative roles of Ca²⁺-independent phospholipase A2 in respiratory chain-associated ROS production in brain mitochondria - influence of docosahexaenoic acid and bromoenol lactone

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 131.2014, 2, S. 163-176;

[Imp.fact.: 4,244]

Zhu, Zhihui; Reiser, Georg

PAR-1 activation rescues astrocytes through the PI3K/Akt signaling pathway from chemically induced apoptosis that is exacerbated by gene silencing of [beta]-arrestin

In: Neurochemistry international. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 67.2014, S. 46-56;

[Imp.fact.: 2,650]