



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2015

Institut für Inflammation und Neurodegeneration

INSTITUT FÜR INFLAMMATION UND NEURODEGENERATION

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13088, Fax +49 (0)391 67 13097
ines.klaes@med.ovgu.de
georg.reiser@med.ovgu.de

1. Leitung

N. N.

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. Georg Reiser (em.)

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. Kooperationen

- Moscow State University, Moscow

5. 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.

6. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Azarashvili, Tamara; Krestinina, Olga; Baburina, Yulia; Odinokova, Irina; Grachev, Dmitry; Papadopoulos, Vassilios; Akatov, Vladimir; Lemasters, John J.; Reiser, Georg

Combined effect of G3139 and TSP0 ligands on Ca²⁺-induced permeability transition in rat brain mitochondria

In: Archives of biochemistry and biophysics: ABB. - San Diego, Calif: Elsevier, Bd. 587.2015, S. 70-77;

[Imp.fact.: 3,017]

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

Mitochondrial 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP) interacts with mPTP modulators and functional complexes (I-V) coupled with release of apoptotic factors

In: Neurochemistry international. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 90.2015, S. 46-55;

[Imp.fact.: 3,092]

Chistyakov, Dmitry V.; Aleshin, Stepan E.; Astakhova, Alina A.; Sergeeva, Marina G.; Reiser, Georg

Regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) [alpha] and -[gamma] of rat brain astrocytes in the course of activation by toll-like receptor agonists

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry; JN. - Oxford: Wiley-

Blackwell, Bd. 134.2015, 1, S. 113-124;
[Imp.fact.: 4,281]

Krestinina, Olga; Azarashvili, Tamara; Baburina, Yulia; Galvita, Anastasia; Grachev, Dmitry; Stricker, Rolf; Reiser, Georg
In aging, the vulnerability of rat brain mitochondria is enhanced due to reduced level of 2,3 -cyclic nucleotide-3 -
phosphodiesterase (CNP) and subsequently increased permeability transition in brain mitochondria in old animals
In: Neurochemistry international. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 80.2015, S. 41-50;
[Imp.fact.: 3,092]

Kruska, Nicol; Schönfeld, Peter; Pujol, Aurora; Reiser, Georg
Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the
adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions
In: Biochimica et biophysica acta / Molecular basis of disease. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 1852.2015, 5, S. 925-936;
[Imp.fact.: 4,882]

Zhu, Zhihui; Li, Rongyu; Stricker, Rolf; Reiser, Georg
Extracellular [alpha]-crystallin protects astrocytes from cell death through activation of MAPK, PI3K/Akt signaling
pathway and blockade of ROS release from mitochondria
In: Brain research: an international multidisciplinary journal devoted to fundamental research in the brain sciences.
- Amsterdam: Elsevier, Bd. 1620.2015, S. 17-28;
[Imp.fact.: 2,843]

Zhu, Zhihui; Stricker, Rolf; Li, Rongyu; Zündorf, Gregor; Reiser, Georg
The intracellular carboxyl tail of the PAR-2 receptor controls intracellular signaling and cell death
In: Cell & tissue research. - Berlin: Springer, Bd. 359.2015, 3, S. 817-827;
[Imp.fact.: 3,565]

Abstracts

Reiser, Georg; Schönfeld, Peter; Kruska, Nicol
Energy-dependent functions in astrocytes and mitochondria are impaired in brain from adrenoleukodystrophy (X-ALD)-
model animals which have excessive levels of very long-chain fatty acids
In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P241, S. 169;
[Imp.fact.: 4,382]