

# INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

## LEHR- UND FORSCHUNGSGEBIET MOLEKULARE PHARMAKOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. GÜNTHER SCHMALZING

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 2**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 3**

### 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt auf der Erforschung der Struktur, Funktion und Regulation von liganden-gesteuerten Ionenkanälen, die bei allen Arten der raschen Neurotransmission beteiligt sind. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen die sogenannten P2X-Rezeptoren, die bei Aktivierung durch extrazelluläres ATP innerhalb weniger Millisekunden eine intrinsische Pore öffnen, die für Kationen wie Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> permeabel ist. P2X-Rezeptoren sind im Körper weit verbreitet und stellen neben der nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor-Superfamilie und der Glutamat-Rezeptor-Familie die dritte große Klasse liganden-gesteuerter Ionenkanäle dar. Das extrazelluläre ATP stammt sowohl aus der Co-Exozytose mit anderen Neurotransmittern als auch aus der nicht-exozytotischen Freisetzung bei hypoxischen Gewebeschädigungen und anderen Traumata. Zusätzlich befassen wir uns mit der Regulation des inhibitorischen Glycinrezeptors als Prototyp der nikotischen Rezeptor-Superfamilie und hierbei besonders mit der Rolle der Ubiquitinierung für die endozytotische Regulation dieses Rezeptors. Folgende Themen werden derzeit bearbeitet:

- Identifizierung der Assemblierungsdomänen von P2X-Rezeptoren
- Elektrophysiologische Validierung der trimeren Architektur der P2X-Rezeptoren
- Erstellung eines kinetischen P2X-Reaktionsmodells
- Identifizierung von Proteinen, die mit P2X-Rezeptoren interagieren
- Aufklärung der Rolle der Ubiquitinierung für die Regulation des inhibitorischen Glycinrezeptors

### 2. DRITTMITTEL

#### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

##### **P 1: Regulation des inhibitorischen Glycinrezeptors durch Ubiquitinierung**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG (Schm 536/4-1)  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 12/02-12/04  
 Kooperationen: MPI für Hirnforschung Frankfurt  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

##### **P 2: Mechanismus der cytolytischen Porenbildung durch den P2X7-Rezeptor**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG (Schm 5-1)  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 11/20-11/04  
 Kooperationen: Universität Halle  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

##### **P 3: Struktur- und Funktionsanalyse von P2X-Rezeptorkanälen**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG (Schm 6-1)  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 09/03-09/05  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

### 3. PUBLIKATIONEN

mittlerer IF des Faches (mIF): 1,860

#### 3.1 Originalarbeiten

- [1] Boldt W, Klapperstück M, Büttner C, Sadtler S, **Schmalzing G**, Markwardt F (2003). Glu<sup>496</sup>Ala polymorphism of human P2X<sub>7</sub> receptor does not affect its electrophysiological phenotype. *Am J Physiol Cell Physiol* **284**, C749-C756 (IF 3.936)
- [2] Gendreau S, Schirmer J, **Schmalzing G** (2003). Identification of a tubulin binding motif on the P2X<sub>2</sub> receptor. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **786**, 311-318. (IF 1,913)
- [3] Nicke A, Rettinger J, **Schmalzing G** (2003). Monomeric and dimeric byproducts are the principal functional elements of higher order P2X<sub>1</sub> concatamers. *Mol Pharmacol* **63**, 243-252. (IF 5,48)

- [4] Sadtler S, Laube B, Lasub A, Nicke A, Betz H, **Schmalzing G** (2003). A basic cluster determines topology of the cytoplasmic M3-M4 Loop of the glycine receptor  $\alpha 1$  subunit. *J Biol Chem* **278**, 16782-90. (IF **6,696**)
- [5] Failer BU, Aschrafi A, **Schmalzing G**, Zimmermann H (2003). Determination of native oligomeric state and substrate specificity of rat NTPDase1 and NTPDase 2 after heterologous expression in *Xenopus* oocytes. *Eur J Biochem* **270**, 1802-1809. (IF **2,999**)
- [6] Hülsmann M, Nickel P, **Schmalzing G**, Lambrecht G, Markwardt F (2003). NF449, a novel picomolar potency antagonist at human P2X<sub>1</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* **470**, 1-7. (IF **2,342**)
- [7] Rettinger J, **Schmalzing G** (2003). Activation and desensitization of the recombinant P2X<sub>1</sub> receptor at nanomolar ATP concentrations. *J Gen Physiol* **121**, 451-461. (IF **5,193**)
- [8] Fassl J, **Halaszovich CR**, Huneke R, Jungling E, Rossaint R, Lückhoff A (2003). Effects of inhalational anesthetics on L-type Ca<sup>2+</sup> currents in human arterial cardiomyocytes during beta-adrenergic stimulation. *Anesthesiology* **99**, 90-96. (IF **3,47**)
- [9] Heiner I, Eisfeld J, **Halaszovich CR**, Wehage E, Jungling E, Zitt C, Lückhoff A (2003). Expression profile of the transient receptor potential (TRP) family in neutrophil granulocytes: evidence for currents through long TRP channel 2 induced by ADP-ribose and NAD. *Biochem J*, **371**, 1045-1053. (IF **4,589**)
- [10] Kortylewski M, Feld F, **Krüger KD**, Bahrenberg G, Roth RA, Joost HG, Heinrich PC, Behrmann I, Barthel A (2003). Akt modulates STAT3-mediated gene expression through a FKHR (FOXO1a)-dependent mechanism. *J Biol Chem*, **278**, 5242-49. (IF **6,696**)

## 4. SONSTIGES

### 4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. G. Schmalzing

- DFG

### 4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Prof. Dr. G. Schmalzing

- EMBO Journal
- FEBS Letters
- Journal of Biological Chemistry
- Molecular Pharmacology

## 5. METHODEN

Molekularbiologie

Membranprotein-Biochemie, speziell blaue native Gelelektrophorese

Affinitätschromatografische Proteinreinigung

Elektrophysiologie (2-Elektroden-Spannungsklemme)