

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: 4

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⁺, K⁺ und Ca²⁺ 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: 12/02-11/04
 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: 10/03-12/05
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 4: Clonierung und Expression von humanen purinergen Rezeptorsubtypen

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: Boehringer Ingelheim
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/01-12/2010
 Kooperationen:
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 5: START 126/04" Identifizierung von P2X-Purin-Rezeptorsubtypen auf nozizeptiven Neuronen durch selektive Rezeptorblockade mit Suraminderivaten"

Projektleiter: R. Hausmann
Förderer: Fakultät (Zuführung)
Art der Förderung: Projektförderung
Bewilligungszeitraum: 07/04-06/06
Sind Probanden/ nein
Patienten einbezogen?

3. PUBLIKATIONEN

mittlerer IF des Faches (mIF): 2,079

3.1 Originalarbeiten

- [1] Aschrafi A, Sadtler S, Niculescu C, Rettinger J, **Schmalzing G** (2004). Trimeric architecture of homomeric P2X₂ and heteromeric P2X₁₊₂ receptor subtypes. *J Mol Biol* **342**, 333-343. (IF 5,239)
- [2] **Gendreau S**, Voswinkel S, Torres-Salazar D, Lang N, Heidtmann H, Detro-Dassen S, **Schmalzing G**, Hidalgo P, Fahlke C (2004). A trimeric quaternary structure is conserved in bacterial and human glutamate transporters. *J Biol Chem* **279**, 39505-39512. (IF 6,482)
- [3] Nicke A, Thureau H, Sadtler S, Rettinger J, **Schmalzing G** (2004). Assembly of nicotinic $\alpha 7$ subunits in *Xenopus* oocytes is partially blocked at the tetramer level. *FEBS Letters* **575**, 52-58. (IF 3,609)
- [4] Rettinger J, **Schmalzing G** (2004). Desensitization masks nanomolar potency of ATP at the P2X₁ receptor. *J Biol Chem* **279**, 6426-6433. (IF 6,482)
- [5] Seyffert C, **Schmalzing G**, Markwardt F (2004) . Dissecting individual current components of co-expressed human P2X₁ and P2X₇ receptors. *Curr Top Med Chem* **4**, 1719-1730. (IF 0,2)

3.2 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**Dissertationen:**

- [1] Sandra Gendreau, Modulation of protein functions by homo- and heterophilic protein interactions as studied with P2X receptors and glutamate transporters. Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt, Chemische und pharmazeutische Wissenschaften.

4. SONSTIGES**4.1 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)