

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
- Expression von P2X-Rezeptoren in *Pichia pastoris*
- Elektrophysiologische Charakterisierung von P2X-Rezeptor-Antagonisten
- 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 und 4-2)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 12/02-12/05
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 3: Struktur- und Funktionsanalyse von P2X-Rezeptorkanälen

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: DFG (Schm 536/6-1)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 10/03-11/05
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

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

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: DFG (Schm 536/5-1 und 5-2)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 12/02-11/05
 Kooperationen: Universität Halle
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 4: Struktur- und Funktionsanalyse von P2X-Rezeptorkanälen. Forschergruppe 450, TP 11

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: DFG
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 12/05-07/07
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 5: Mechanismus der P2X7-Rezeptor-induzierten Cytokinfreisetzung. SFB 542, TP A10

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: DFG
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/05-06/08
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 6: Clonierung und Expression von humanen purinergen Rezeptorsubtypen

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

P 7: Clonierung und Expression von humanen purinergen Rezeptorsubtypen

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

P 8: Identifizierung von P2X-Purin-Rezeptorsubtypen auf nozizeptiven Neuronen durch selektive Rezeptorblockade mit Suraminderivaten

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

3. PUBLIKATIONEN**3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: im Web of Science gelistet**

- [1] Grudzinska J, Schemm R, Haeger S, Nicke A, Schmalzing G, Betz H, Laube B The beta subunit determines the ligand binding properties of synaptic glycine receptors. **Neuron.** 2005;45(5): 727-39 (Impact(2004)=14.439)
- [2] Rettinger J, Braun K, Hochmann H, Kassack MU, Ullmann H, Nickel P, Schmalzing G, Lambrecht G Profiling at recombinant homomeric and heteromeric rat P2X receptors identifies the suramin analogue NF449 as a highly potent P2X1 receptor antagonist. **Neuropharmacology.** 2005;48(3): 461-8 (Impact(2004)=3.734)

- [3] Ullmann H, Meis S, Hongwiset D, Marzian C, Wiese M, Nickel P, Communi D, Boeynaems JM, Wolf C, Hausmann R, Schmalzing G, Kassack MU Synthesis and structure-activity relationships of suramin-derived P2Y11 receptor antagonists with nanomolar potency. **J Med Chem.** 2005;48(22): 7040-8 (Impact(2004)=5.076)

3.2 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] **Schmalzing G.** Wie gut ist die Arzneimitteltherapie des Hörsturzes wissenschaftlich belegt? in: Vestibularfunktion. Brücke zwischen Forschung und Praxis. 5. Hennig Symposium, Springer-Verlag Wien, New York, 2005, pp. 43-62, ISBN-10 3-211-25285-1.

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

- [1] Dworak, Agnes. Gewinnung der Ubiquitin-konjugierenden E2-Enzyme Xubc4, Xubc15, UbE2J1 und der Ubiquitin-E3-Ligase Parkin als GST-Fusionsproteine aus *E. coli*. Hochschule Niederrhein, Fachbereich Chemie, Studienrichtung Biochemie/Biotechnologie, 2005

Dissertationen:

- [1] Hausmann, Ralf. Elektrophysiologische Identifizierung des Suramin-Derivates NF110 als selektiver Antagonist des P2X₃-Rezeptors. Medizinische Fakultät, Universität RWTH Aachen, 2005
- [2] Sadtler, Sven. Synthesis, assembly, and intracellular trafficking of members of the cys-loop and P2X families of ligand-gated ion channels. Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, 2005.

4. SONSTIGES**4.1 Preise/ Auszeichnungen**

Niklas Lang, S. Detro-Dassen, B. Laube, U. Braam, T. Schüler, H. Betz, G. Schmalzing

- Posterpreis auf der 46. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, verliehen am 17.03.2005

Ralf Hausmann

- Grünenthal-Promotionspreis, verliehen am 26.10.2005

4.2 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Günther Schmalzing

- Ethikkommission

4.3 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Günther Schmalzing

- EMBO Journal
- Journal of Neuroscience
- Journal of Neurochemistry
- Der Schmerz

5. METHODEN

- Rekombinante DNA-Techniken
- Heterologe Expression von Proteinen in *E. coli*, *Pichia pastoris*, *Xenopus laevis*-Oocyten und Säugerzellen
- Membranprotein-Biochemie
- Affinitätschromatografische Proteinreinigung
- Blaue native Gelelektrophorese
- 2-Elektroden-Spannungsklemme
- Patch-clamp