

INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

LEHR- UND FORSCHUNGSGEBIET MOLEKULARE PHARMAKOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. GÜNTHER SCHMALZING

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 3

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 4 WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER

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

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 10/03-07/07
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 2: Mechanismus der P2X7-Rezeptor-induzierten Cytokinfreisetzung. SFB 542, TP A10

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

P 3: Kooperation zur Herstellung von P2X2/3 Konstrukten

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: Grünenthal
 Bewilligungszeitraum: 01/05-12/07
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen

P 4: Neuronale und gliale P2-Rezeptoren; molekulare Grundlagen und funktionale Bedeutung (FOR 748)

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 03/07-02/10
 Kooperationen: Leipzig
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Sýkora J, Kaiser K, Gregor I, Bönigk W, Schmalzing G, Enderlein J (2007) Exploring fluorescence anti-bunching in solution to determine the stoichiometry of molecular complexes. *Anal Chem.*79:4040-9 (IF 5,287)
- [2] Riedel T, Schmalzing G, Markwardt F (2007) Influence of extracellular monovalent cations on pore and gating properties of P2X7 receptor-operated single-channel currents. *Biophys J.*93:846-58 (IF 4,627)
- [3] Riedel T, Lozinsky I, Schmalzing G, Markwardt F (2007) Kinetics of P2X7 receptor-operated single channels currents. *Biophys J.*92:2377-91 (IF 4,627)

- [4] Metz S, Wiesinger M, Vogt M, Lauks H, Schmalzing G, Heinrich PC, Müller-Newen G (2007) Characterization of the Interleukin (IL)-6 Inhibitor IL-6-RFP: fused receptor domains act as high affinity cytokine-binding proteins. *J Biol Chem.*282:1238-48 (IF 5,581)
- [5] Saiyed T, Paarmann I, Schmitt B, Haeger S, Sola M, Schmalzing G, Weissenhorn W, Betz H (2007) Molecular basis of gephyrin clustering at inhibitory synapses: role of G- and E-domain interactions. *J Biol Chem.*282:5625-32 (IF 5,581)
- [6] Marquez-Klaka B, Rettinger J, Bhargava Y, Eisele T, Nicke A (2007) Identification of an intersubunit cross-link between substituted cysteine residues located in the putative ATP binding site of the P2X1 receptor. *J Neurosci.*27:1456-66 (IF 7,49)

3.2 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Diplomarbeiten:

- [1] Biologe Frederik Rudolph, Reinigung und proteinchemische Charakterisierung der in *Pichia pastoris* überexprimierten C-terminalen Endodomäne des hP2X₇-Rezeptors. Rheinisch-Westfälisch-Technische Hochschule Aachen, Institut für Biologie I (Botanik und Molekulargenetik)
- [2] Biologin Ribana Schneider, Assemblierungsdomänen des P2X₆-Rezeptors. Rheinisch-Westfälisch-Technische Hochschule Aachen, Institut für Biologie I (Botanik und Molekulargenetik)

Dissertationen:

- [1] Arzt Stephan Schmitz, M.D., Identifizierung regulatorischer Proteindomänen der zytolytischen Eigenschaften des humanen P2X₇-Rezeptors. Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälisch-Technischen Hochschule Aachen
- [2] Arzt Peter Minko, M.D., Identifizierung funktionell und strukturell wichtiger Aminosäurereste des P2X₁-Rezeptors durch systematische Alanin-Scanning Mutagenese. Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälisch-Technischen Hochschule Aachen
- [3] Apothekerin Wiebke Duckwitz, Ph.D., Identifizierung von Assemblierungsdomänen von P2X-Rezeptoren. Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main.

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Günther Schmalzing

- Ethikkommission UK-Aachen
- Welcome-Stiftung England

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Günther Schmalzing

- Journal of Biological Chemistry
- FEBS Letters
- Biochemical Journal
- FEBS Journal

4.3 wissenschaftliche Ämter

Günther Schmalzing

- Mitarbeit in der Ethik-Kommission seit 01.01.2007; EK-Mitglied seit 16.04.2007, Stellvertretender Vorsitzender der EK seit 20.04.2007; EK-Vorsitzender seit 22.10.2007
- Stellvertretendes Mitglied der Strukturkommission

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