

# 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: 1**

### 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: Klonierung und Expression von humanen purinergen P2X-Rezeptorsubtypen**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: Fa. Boehringer Ingelheim  
 Art der Förderung: Forschungsprojekt  
 Bewilligungszeitraum: 09/01-08/02  
 Kooperationen: Fa. Boehringer Ingelheim  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

##### **P 2: Elektrophysiologische Struktur- und Funktionsanalyse von P2X-Purinozeptorkanälen**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG (Schm 536/2-4)  
 Art der Förderung: Forschungsprojekt  
 Bewilligungszeitraum: 03/2001-03/2002  
 Kooperationen: MPI für Hirnforschung Frankfurt  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

##### **P 3: Regulation des inhibitorischen Glycinrezeptors durch Ubiquitinierung**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG (Schm 536/4-1)  
 Art der Förderung: Forschungsprojekt  
 Bewilligungszeitraum: 12/2002-12/2004

Kooperationen: MPI für Hirnforschung Frankfurt  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

##### **P 4: Mechanismus der cytolytischen Porenbildung durch den P2X7-Rezeptor**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG (Schm 5-1)  
 Art der Förderung: Forschungsprojekt  
 Bewilligungszeitraum: 11/2002-11/2004  
 Kooperationen: Universität Halle  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

### 3. PUBLIKATIONEN

mittlerer IF des Faches (mIF): 1,716

#### 3.1 Originalarbeiten

- [1] Barthel A, **Krüger KD**, Roth RA, Joost HG (2002) Concentration-dependent stimulatory and inhibitory effect of troglitazone on insulin-induced fatty acid synthase expression and protein kinase B activity in 3T3-L1 adipocytes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 365, 290-295 (IF 2,472)
- [2] Barthel A, Schmoll D, **Krüger KD**, Roth RA, Joost HG (2002) Regulation of the forkhead transcription factor FKHR (FOXO1a) by glucose starvation and AICAR, an activator of AMP-activated protein kinase. Endocrinology 143, 3183-3186 (IF 4,971)

- [3] Barthel A, Orth HM, **Krüger KD**, Schmoll D, Joost HG (2002) Construction and characterization of a conditionally active construct of the insulin-regulated forkhead transcription factor FKHR. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 110, 304-309 (IF 1,617)

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

#### **Dissertationen:**

- [1] Sepandarmaz Aschrafi: Role of N-Glycans and Cysteine Residues in the Assembly of Homotrimeric P2X1-Receptors. Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt, Chemische und pharmazeutische Wissenschaften.

## **4. SONSTIGES**

### **4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

*Prof. Dr. G. Schmalzing*

- DFG

### **4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften**

*Prof. Dr. G. Schmalzing*

- Nature Neurosciences
- EMBO Journal

## **5. METHODEN**

Molekularbiologie

Membranprotein-Biochemie, speziell blaue native Gelelektrophorese

Elektrophysiologie (2-Elektroden-Spannungsklemme)