

# 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<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
- 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  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 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  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 07/05-06/08  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

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

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG (Schm 536/4-1/4-2)  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 12/02-09/06  
 Kooperationen: MPI für Hirnforschung Frankfurt  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

##### **P 4: Kooperation zur Herstellung von P2X2/3 Konstrukten**

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

##### **P 5: 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] Duckwitz W, Hausmann R, Aschrafi A, Schmalzing G P2X5 subunit assembly requires scaffolding by the second transmembrane domain and a conserved aspartate. **J Biol Chem.** 2006;281(51): 39561-72 (Impact(2005)=5.854)
- [2] Yevenes GE, Moraga-Cid G, Guzmán L, Haeger S, Oliveira L, Olate J, Schmalzing G, Aguayo LG Molecular determinants for G protein betagamma modulation of ionotropic glycine receptors. **J Biol Chem.** 2006;281(51): 39300-7 (Impact(2005)=5.854)
- [3] Hausmann R, Rettinger J, Gerevich Z, Meis S, Kassack MU, Illes P, Lambrecht G, Schmalzing G The suramin analog 4,4',4''-(carbonylbis(imino-5,1,3-benzenetriylbis (carbonylimino)))tetra-kis-benzenesulfonic acid (NF110) potently blocks P2X3 receptors: subtype selectivity is determined by location of sulfonic acid groups. **Mol Pharmacol.** 2006;69(6): 2058-67 (Impact(2005)=4.612)

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

##### Diplomarbeiten:

- [4] Verena Kamps, Rolle cytoplasmatischer Cysteine-reste in der Assemblierung und Funktion des P2X<sub>7</sub>-Rezeptors. Rheinisch-Westfälisch-Technische Hochschule Aachen, Institut für Biologie I (Botanik u. Molekulargenetik).
- [5] Devid El-Wahsch, Untersuchung struktureller Eigenschaften des Wt-His-rP2X<sub>1</sub>-Rezeptors. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Diplom-Studiengang Pharmazie

##### Dissertationen:

- [1] Anas Chakraverty, M. D., Kovalente und nicht-kovalente Interaktionen ligandengesteuerter Ionenkanäle mit Ubiquitin in *Xenopus laevis*-Oozyten. Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälisch-Technischen Hochschule Aachen
- [2] Cristina Niculescu, Ph. D., Chaperoning, Assembly and Intracellular Trafficking of Recombinant P2X Receptors. Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main.
- [3] Svenja Haeger, Ph. D., Identifizierung von Assemblierungsdomänen des Glyzinrezeptors. Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main. Disputatio 19.12.2006, Campus Riedberg, Biozentrum Frankfurt.

### 4. SONSTIGES

#### 4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Günther Schmalzing

- Ethikkommission UK-Aachen
- DFG
- Wellcome-Stiftung England
- German Israel Foundation

#### 4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Günther Schmalzing

- EMBO Journal
- Journal of Neuroscience
- Journal of Neurochemistry

### 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