

# 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: 5 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<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: 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 2: 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?

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

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: Grünenthal  
 Bewilligungszeitraum: 01/05-10/08  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

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

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: Grünenthal  
 Bewilligungszeitraum: 04/08-02/10  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

### 3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Becker D, Woltersdorf R, Boldt W, Schmitz S, Braam U, Schmalzing G, Markwardt F (2008) The P2X7 carboxyl tail is a regulatory module of P2X7 receptor channel activity. *J Biol Chem.*283:25725-34 (IF 5,52)
- [2] Detro-Dassen S, Schänzler M, Lauks H, Martin I, Berstenhorst SM, Nothmann D, Torres-Salazar D, Hidalgo P, Schmalzing G, Fahlke C (2008) Conserved Dimeric Subunit Stoichiometry of SLC26 Multifunctional Anion Exchangers. *J Biol Chem.*283:4177-88 (IF 5,52)

- [3] Nussbaum T, Samarin J, Ehemann V, Bissinger M, Ryschich E, Khamidjanov A, Yu X, Gretz N, Schirmacher P, Breuhahn K (2008) Autocrine insulin-like growth factor-II stimulation of tumor cell migration is a progression step in human hepatocarcinogenesis. *Hepatology*.48:146-56 (IF 11,355)
- [4] Yevenes GE, Moraga-Cid G, Peoples RW, Schmalzing G, Aguayo LG (2008) A selective G betagamma-linked intracellular mechanism for modulation of a ligand-gated ion channel by ethanol. *Proc Natl Acad Sci U S A*.105:20523-8 (IF 9,38)

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

#### **Dissertationen:**

- [1] Diplom-Chemiker Thomas Römer, geb. Eisele, Ph.D., „Heteromultimerisierung und Stöchiometrie heterotrimerer P2X-Rezeptoren“, Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Rheinisch-Westfälischen-Technischen Hochschule Aachen

## **4. SONSTIGES**

### **4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

*Günther Schmalzing*

- Ethikkommission UK-Aachen
- DAAD

### **4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften**

*Günther Schmalzing*

- Journal of Neuroscience
- Der Schmerz
- Biochemical Journal
- Life Science

### **4.3 wissenschaftliche Ämter**

*Günther Schmalzing*

- Vorsitzender der Ethik-Kommission (seit 22.10.2007)
- Stellvertretendes Mitglied der Strukturkommission

### **4.4 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen**

*Symposium der Forschergruppe 748, Prof. Dr. Günther Schmalzing*

- Neuronal and Glial P2 Receptors Molecular Basis and Functional Significance, 17./18.10.09, Universitätsklinikum Aachen

## **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