



# Institut für Physiologie - AG Jörg Peters

**Noch in Karlsburg, aber geplant und hoffentlich (!!!) ab SS 2019 in der Jahnstr. 15A**

**Forschungsschwerpunkt:**

Schutz von Herz- und Gehirnzellen unter Sauerstoff- und Substratmangel  
Proliferation und Differenzierung von (Stamm-)Zellen zur Geweberegeneration

**Klinischer Bezug:** Hypertonie - Herzinfarkt - Schlaganfall



Sekretariat, Tel.: 03834-8619300  
secretariat@uni-greifswald.de  
Jörg Peters, Tel.: 03834-8619309  
joerg.peters@uni-greifswald.de

Institut für Physiologie, bei Jörg Peters im Garten...

## Projekte im Überblick

### Der „Proreninrezeptor“

Hat wenig mit Renin zu tun (nomen not esse)  
Ist essentiell für Protonenpumpen und Wnt-Pathways  
Ist essentiell für die Zellteilung und Differenzierung

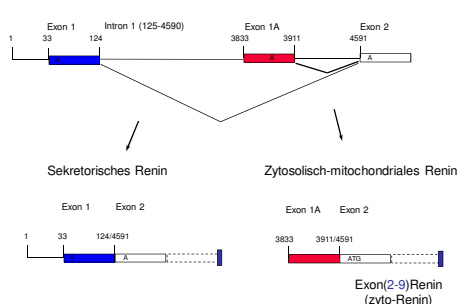
#### Aktuelle Fragen:

Welche Bedeutung hat der Proreninrezeptor für die neuronale Differenzierung?  
Welche Bedeutung hat der Proreninrezeptor für Lernen und Gedächtnis von Mäusen?

#### Methodik:

Studien zur Genregulation (RT-PCR)  
Interventionen: Überexpression, knock down und knock out in Zellen und Mäusen  
Zellbiologische Untersuchungen  
Proliferation, Zellzyklus, Nekrose, Apoptose, Metabolismus  
Immunfluoreszenz, Konfokalmikroskopie, Life Cell Imaging  
Neuronale Differenzierung von Progenitorzellen in vitro  
Lern- und Gedächtnistests in Mäusen

### Ein alternatives Transkript des Reninogens



### Das zytosolisch-mitochondriale Renin

Wirkt unter **Stress-Bedingungen** überraschend protektiv  
Schützt Herz- und Gehirnzellen vor **nekrotischen und apoptotischen** Tod  
Moduliert die Mitochondrienfunktionen

#### Aktuelle Fragen:

Wie wird die **Expression** des zytosolischen Renin reguliert?  
Wie wirkt zytosolisches Renin? Was ist der **Wirkmechanismus**?

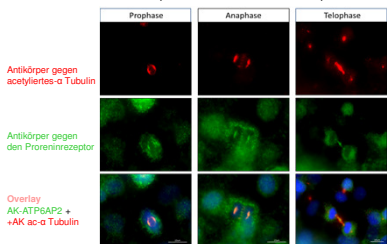
#### Methodik:

Studien zur Genregulation: mRNA (RT-PCR), Promotoranalysen und mRNA Stabilität  
Interventionen: Überexpression und Depletion der Renintranskripte in Zellen  
Hypoxie, Substratmangel, oxidativer Stress in vitro  
Zellbiologische Untersuchungen  
Proliferation, Nekrose, Apoptose, Metabolismus (Mitochondrienfunktion)  
Co-Immunpräzipitation, Western Blot, Immunfluoreszenz, FACS

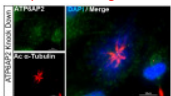
## Für besonders Interessierte: Neue Erkenntnisse und angewandete Methoden

### Fluoreszenzmikroskopie; Kolo-kalisation

Der Proreninrezeptor (PRR) an der Mitosespindel (As4.1 Zellen)

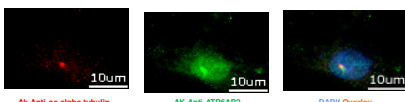


Folge des PRR-knock down für die Mitosespindel:  
**Spindle Desorganisation**



Die Transfektion von Zellen mit siRNA gegen den PRR bewirkt eine Verminderung der PRR mRNA (hier: um ca 80%)  
Die Mitosespindel kann sich nicht korrekt ausbilden.

Der Proreninrezeptor am primären Zilium (PC12 Zellen)

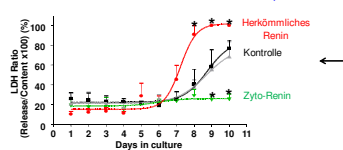


Das „primäre Zilium“

- ist eine spezialisierte Ausstülpung des Zytoskeletts
- Entsteht aus der (Mutter-)Zentriole
- ist ein Chemo- und Mechanosensor
- Inhibiert die Progression des Zellzyklus = Proliferationsstopp
- Ist entscheidend für die Differenzierung und Polarisation von Zellen.

### Analyse von Zellfunktionen: Nekrose

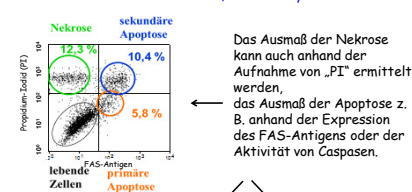
Transfektion von Zellen, LDH-Assay



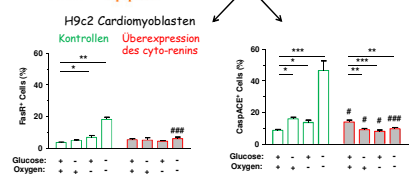
Das Ausmaß der Nekrose kann anhand des LDH-Gehaltes des Mediums bezogen auf den LDH-Gehalt der Zellen abgeschätzt werden. Die Überexpression von zyto-Renin schützt vor Nekrose, die Überexpression von herkömmlichem Renin erhöht die Nekrose rate.

### Analyse von Zellfunktionen: Apoptose

Transfektion von Zellen, FACS-Analyse

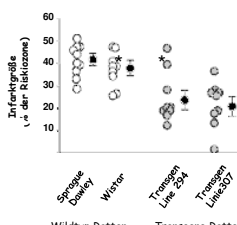


Das Ausmaß der Nekrose kann auch anhand der Aufnahme von „PI“ ermittelt werden, das Ausmaß der Apoptose z. B. anhand der Expression des FAS-Antigens oder der Aktivität von Caspasen.



Unter Sauerstoff- und Glukosemangel kommt es vermehrt zu Apoptose. Die Überexpression von zyto-Renin verhindert dies.

### Herzinfarkt: Langendorff Heart Preparation



Isolierte Herzen können in einem ex-vivo Perfusionssystem inkubiert werden. Nach Abbinden der linken Koronararterie, gefolgt von einer Phase der Reperfusion, kann die Infarktgröße bestimmt werden. Die Überexpression von zyto-Renin vermindert die Infarktgröße um ca 50%.

## Publikationen, Doktoranden, Förderungen

### Publikationen (Auszug)

- Wanka et al. Cardioprotective effects of cyto-renin are associated with increased spare respiratory capacity and a shift to aerobic glycolysis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine 2018**
- Lutze P, et al. An Alternative Promoter in Intron1 of the Renin Gene is Regulated by Glucose Starvation via Serum Response Factor. **Cell Physiol Biochem 2017**
- Wanka et al. (Pro)renin receptor (ATP6AP2) depletion arrests As4.1 cells in the G0/G1 phase thereby increasing formation of primary cilia. **Journal of Cellular and Molecular Medicine 2017**
- Wanka H et al. Anti-necrotic and cardioprotective effects of a cytosolic renin isoform under ischemia-related conditions. **J Molecular Medicine 2015**
- Schäfer ST et al.. The Wnt adaptor protein ATP6AP2 regulates multiple stages of adult hippocampal neurogenesis. **J Neurosci 2015**

### Doktoranden (aktuell)

- \*Annika Fischer: [a.fischer735@gmail.com](mailto:a.fischer735@gmail.com)
- \*Jonathan Bennewitz: [jonathanbennewitz@aol.de](mailto:jonathanbennewitz@aol.de)

### Förderungen:

- DFG PE 366/11-1 (Zytosolisches Renin, Renin-Binding-Protein)
- DFG PE 366/12-1 (Prorenin-Rezeptor, Hippocampus und Lernen)
- DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung)
- \*Stiftung Deutsche Herzforschung: **Promotionsstipendium**