

Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

2005/2006

*Heinrich Heine*

HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT  
DÜSSELDORF



*Heinrich Heine*



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2005/2006**



## Literatur

- AEBERSOLD, R. „Constellations in a cellular universe“, *Nature* 442 (2003), 115-116.
- FEELISCH, M., T. RASSAF, S. MNAIMEH, N. SINGH, N. S. BRYAN, D. JOURDHEUIL und M. KELM. „Concomitant S-, N-, and heme nitro(sy)lation in biological tissues and fluids: implications for the fate of NO in vivo“, *FASEB Journal* 16 (2002), 1775-1785.
- FISCHER J. W., M. G. KINSELLA, M. M. CLOWES, S. LARA, A. W. CLOWES und T. N. WRIGHT. „Local expression of bovine decorin by cell-mediated gene transfer reduces neointimal formation after balloon injury in rats“, *Circulation Research* 86 (2000), 676-683.
- FLÖGEL, U., M. W. MERX, A. GÖDECKE, U. K. M. DECKING und J. SCHRADER. „Myoglobin – A scavenger of bioactive NO“, *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.* 98 (2001), 735-740.
- FLÖGEL, U., T. LAUSSMANN, A. GÖDECKE, N. ABANADOR, M. SCHÄFFERS, C. D. FINGAS, S. METZGER, B. LEVKAU, C. JACOBY und J. SCHRADER. „Lack of myoglobin causes a switch in cardiac substrate selection“, *Circulation Research* 96 (2005), e68-e75.
- GÖDECKE, A. „On the impact of NO: globin interactions in the cardiovascular system“, *Cardiovascular Research* 69 (2006), 309-317.
- LINCOLN, T. M., N. DEY und H. SELLACK. „cGMP dependent protein kinase signalling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression“, *Journal of Applied Physiology* 91 (2001), 1421-1430.
- MILLER, M. K., M. L. BANG, C. C. WITT, D. LABETT, C. TROMBITAS, K. WATANABE, H. GRANZIER, A. S. MCELHINNY, C. C. GEORGIO und S. LABEIT. „The muscle ankyrin repeat proteins: CARP, ankrd2 and DARP as a family of titin-filament based stress response molecules“, *Journal of Molecular Biology* 333 (2003), 951-964.
- NEET, K. E. und J. C. LEE. „Biophysical characterization of proteins in the post-genomic era of proteomics“, *Molecular and Cellular Proteomics* 1 (2002), 415-420.
- SERAPHIN, B. „Identification of transiently interacting proteins and of stable protein complexes“, *Advances in Protein Chemistry* 61 (2002), 99-117.
- WEBER, N. C., B. PRECKEL und W. SCHLACK. „The effect of anaesthetics on the myocardium – new insights into myocardial protection“, *European Journal of Anaesthesiology* 22 (2005), 647-657.

# Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005/2006

Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch

Konzeption und Redaktion:  
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Stüssmuth

bei einem großen Teil der naturwissenschaftlichen Kollegiaten ein unzureichendes Wissen über Physiologie und Pathophysiologie des kardiovaskulären Systems vor. Umgekehrt verfügen die Naturwissenschaftler über ein weitreichendes Verständnis molekularbiologisch-biochemischer Prozesse, das den Medizinstudierenden fehlt. Damit ist gerade zu Beginn ein effizientes gemeinsames Forschen kaum möglich.

Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen eines spezifischen Lehrprojekts eine gemeinsame Wissensbasis geschaffen, die beiden Gruppen den Erwerb eines ähnlichen Wissensstandes ermöglicht. Alle Mitglieder des GK haben Zugang zu einem webbasierten, multimedialen Lernsystem zur kardiovaskulären Physiologie und Pathophysiologie, das vor kurzem unter Federführung der Heinrich-Heine-Universität aufgebaut wurde. Abhängig von ihrem individuellen Vorwissen können sie eigenständig die bereitgestellten Lerninhalte nutzen. Zur Evaluation des Lernfortschritts wird derzeit an einem in das System integrierten Progress-Test gearbeitet.

Nach einer Einführung in das Schreiben webgerechter Texte sind die Kollegiaten nun in der Lage, sich am Ausbau des Lernsystems zu einem Lerninformationssystem zu beteiligen, das als gemeinsame Wissensbasis des GK dient. Dazu erstellen die Kollegiaten zu speziellen Methoden ihrer Forschungsgebiete multimediale Module, die die Grundlagen der verwendeten Methoden und den Ablauf von Experimenten zusammenfassen, so dass im Laufe der Zeit ein multimediales „E-Book“ der Proteomforschung entsteht.

### Ein Jahr Graduiertenkolleg 1089 – eine Zwischenbilanz

Naturgemäß war das erste Jahr des Förderungszeitraums geprägt durch die Aufbauphase und Etablierung der Arbeitsgruppen. Die acht Stellen für die naturwissenschaftlichen Doktoranden konnten problemlos mit hoch motivierten und sehr gut ausgebildeten Naturwissenschaftlerinnen mit Abschlüssen in Biologie, Pharmazie und Biotechnologie besetzt werden. Die überwiegende Zahl der gewonnenen Mitarbeiterinnen entstammt nicht der Düsseldorfer Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, drei der acht Stipendiaten wurden an Stipendiatinnen aus Ungarn, Ägypten und Indien vergeben. Auf der Seite der Mediziner gelang es bisher, eine Gruppe exzellenter Studierender mit in der Regel überdurchschnittlichen Physikunnoten für die Projekte zu begeistern. Besonders positiv macht sich das Tandemkonzept zur Bearbeitung der Forschungsthemen durch einen Mediziner und einen Naturwissenschaftler bemerkbar. Es ist bereits jetzt absehbar, dass diese enge Interaktion den Erwerb technischer Fertigkeiten und molekularbiologischer Kenntnisse durch die Medizinstudierenden fördert und somit die Fertigung anspruchsvoller medizinischer Doktorarbeiten in dem beschränkten zur Verfügung stehenden Zeitraum ermöglichen wird. Am Ende des ersten Jahres kann man also festhalten, dass sowohl inhaltlich als auch in der Ausbildung das GK 1089 auf einem guten Weg ist.

Weitere Informationen: im Internet unter <http://www.gk1089.uni-duesseldorf.de> oder über den Sprecher: [axel.goedecke@uni-duesseldorf.de](mailto:axel.goedecke@uni-duesseldorf.de).

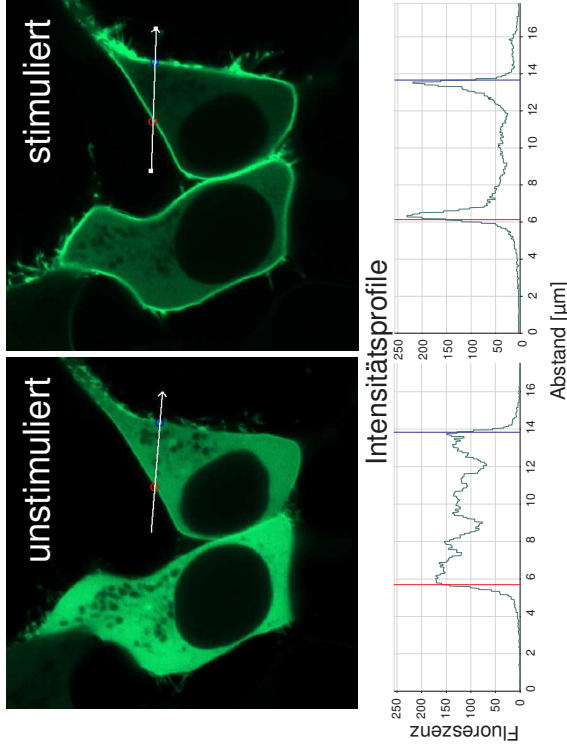


Abb. 4: Nachweis einer agonisteninduzierten Translokation biofluoreszenter Pleckstrin-Homologie-Domänenproteine. Pharmakologische Stimulation führt zu einer massiven Translokation des PHD-Proteins an die Zellmembran. Die Untersuchungen mittels Laser-Scanning-Mikroskopie wurden im Rahmen der Dissertation von Barbara Kurig aus dem Projekt von Univ.-Prof. Dr. Dr. Bernd Nürnberg durchgeführt.

da Proteoglykane (Biglycan, Decorin) in stabilen Koronarplaques angereichert werden und dort die Mechanismen der Thrombusbildung beeinflussen. Daher soll zunächst die Thrombozytenadhäsion an decorin- und biglykandefizienten bzw. überexprimierenden, glatten Muskelzellen untersucht werden.<sup>12</sup> Ergänzt werden die Analysen durch Experimente mit Kollagen von Decorin- und Biglykan-Knockout-Mäusen. Mittels Proteomanalyse werden weitere mit Kollagen interagierende Proteine und Substrate identifiziert. Außerdem wird der Frage nachgegangen, ob Biglycan eine Rolle für das Ausmaß einer Atherosklerose spielt und ob Abwesenheit von Biglycan zu strukturellen und funktionellen Konsequenzen in atherosklerotischen Läsionen führt.

#### **Lehrprojekt: Aus- und Weiterbildung im Graduiertenkolleg mit einem webgestützten, multimedialen LernInformationssystem (Univ.-Prof. Dr. Ulrich K. M. Decking)**

Während die medizinischen Kollegiaten bei Aufnahme in das GK eine ausreichende Kenntnis von Aufbau und Funktion des kardiovaskulären Systems erworben haben, liegt

<sup>12</sup> Vgl. Fischer *et al.* (2000).

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Gedenken</b> .....	15
<b>Rektorat</b> .....	17
<b>ALFONS LABISCH (Rektor)</b>	
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist eine Forschungsuniversität ...	19
<b>HILDEGARD HAMMER</b>	
Der Bologna-Prozess – Chancen und Schwächen einer erzwungenen Studienreform .....	29
<b>CHRISTOPH AUF DER HORST</b>	
Das Studium Universale der Heinrich-Heine-Universität zwischen „akademeia“ und „universitas“ .....	41
<b>40 Jahre Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
<b>HERMANN L ÜBBE</b>	
Universitätsjubiläen oder die Selbsthistorisierung der Wissenschaften .....	53
<b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	69
<b>WOLFGANG H. M. RAAB (Dekan) und SIBYLLE SOBOLL</b>	
Forschung und Lehre in der Medizinischen Fakultät .....	73
<b>JÜRGEN SCHRADER</b>	
Systembiologie – Neue Perspektiven für die Medizin? .....	79
<b>ORTWIN ADAMS und HARTMUT HENGEL</b>	
Husten, Schnupfen, Heiserkeit – Über alte und neue Respirationsstruktiven .....	85
<b>WILFRIED BUDACH und EDWIN BÖLKE</b>	
Strahlende Zukunft – Radioonkologie 2010 .....	103
<b>HILDEGARD GRASS und STEFANIE RITZ-TIMME</b>	
Frauen- und Geschlechterforschung, Gewaltopfer und Rechtsmedizin .....	107
<b>GESINE KÖGLER und PETER WERNET</b>	
Die José Carreras Stammzellbank Düsseldorf – Entwicklung, klinische Ergebnisse und Perspektiven .....	119

NIKOLAS HENDRIK STOECKLEIN und WOLFRAM TRUDO KNOEHEL Disseminierte Tumorzellen bei gastrointestinalen Karzinomen – Molekulare genetische Analyse der relevanten Tumorzellen zum Aufsuchen therapeutischer Zielstrukturen für effektive adjuvante Therapien .....	137
<b>Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	151
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	153
PETER WESTHOFF (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Der Weg im Jahr 2005 .....	159
JÖRG BREITKREUTZ Arzneizubereitungen für Kinder .....	161
STEFAN U. EGELHAAR Weiche Materie – Treffpunkt von Physik, Chemie und Biologie .....	173
THOMAS HEINZEL Nanoelektronik und mesoskopischer Transport .....	185
MICHAEL LEUSCHEL und JENS BENDISPOSTO Das Prob-Werkzeug zur Validierung formaler Softwaremodelle .....	199
CHRISTINE R. ROSE Doppelt hält besser – Elektrische und chemische Signalgebung in Gehirnzellen .....	209
<b>Philosophische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	227
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	229
BERND WITTE (Dekan) Die Philosophische Fakultät auf dem Weg in die engrenzte Wissenschaft .....	231
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, WILHELM G. BUSSE und CHRISTOPH KANN Das Forschungsinstitut für Mittelalter und Renaissance .....	237
SABINE KROPP Institutionenbildung in postsowjetischen Ländern – Entwurf eines Analysekonzepts .....	245
KARL-HEINZ REUBAND Teilhabe der Bürger an der „Hochkultur“ – Die Nutzung kultureller Infrastruktur und ihre sozialen Determinanten .....	263

kelzellen und im Zellkern nachgewiesen wurden.<sup>11</sup> Zur Überprüfung dieser Arbeitshypothese werden Bindungspartner von CARP bzw. ANKRD2, die an der Signaltransduktion beteiligt sind, einerseits mit Hilfe des Hefe-two-hybrid-Ansatzes, andererseits durch die TAP von Proteinkomplexen und Massenspektrometrie identifiziert. Um die Dynamik der Proteininteraktionen von CARP und ANKRD2 bei einer Hypertrophieentwicklung zu studieren, werden die mit einem Tandem-Affinitäts-tag versehenen Proteine in den Herzen transgener Mäuse exprimiert, so dass die Interaktionen von CARP und ANKRD2 auch *in vivo* untersucht werden können.

### **Rezeptor-/G-Protein-Spezifität der Regulation von Phosphoinositid 3-Kinase-Signalwegen im Kardiovaskularsystem (Univ.-Prof. Dr. Dr. Bernd Nürnberg, Institut für Biochemie und Molekularbiologie II)**

Herz- und Gefäßsystem werden durch zahlreiche Neurotransmitter und Hormone beeinflusst, die vielfach über G-proteingekoppelte Zelloberflächenrezeptoren intrazelluläre Effekte regulieren. Obwohl seit langem intensiv erforscht, ist der genaue Mechanismus der kardialen, adrenergen und muskarnischen Signaltransduktion noch nicht verstanden, da neben den „klassischen Wirkungen“ auf die Adenylylzyklase auch weitere Signaltransduktionswege z. B. über PI3-Kinasen (PI3K) aktiviert werden. Daher wird in diesem Projekt untersucht, inwieweit die kardiovaskulär exprimierte PI3K nicht nur durch G-gekoppelte, sondern auch durch Gs- und/oder Gq-gekoppelte Rezeptoren stimuliert wird und so differenziell die kardiale Kontraktilität, Hypertrophieentwicklung oder Apoptose moduliert. Durch Affinitätschromatographie an immobilisierte PI3K sollen Bindungspartner adsorbiert und über 2D-Gelelektrophorese und Massenspektrometrie analysiert werden. Bisher unverstanden sind Befunde, nach denen nur  $\beta\gamma$ -Komplexe bestimmter Rezeptoren wie  $\beta_2$ - oder M-Rezeptoren, nicht aber z. B. von  $\beta_1$ -Rezeptoren die PI3K durch G $\beta\gamma$ -Komplexe in zellulären Systemen soll daher untersucht werden, ob die PI3K durch G $\beta\gamma$ -Komplexe aus Gq- oder Gi-Proteinen nach Angiotensin-II-Stimulation reguliert werden kann. Als Indikator einer PI3K-Aktivierung wird mittels Laser-Scanning-Mikroskopie die Membrantranslokation biofluoreszenter Pleckstrin-Homologie-Domänen analysiert (Abb. 4).

### **Bedeutung posttranslationaler Kollagenmodifikationen für die**

#### **Thrombozytenadhäsion (PD Dr. Artur-Aaron Weber und Univ.-Prof. Dr. Jens Fischer, Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie)**

Die Adhäsion von Thrombozyten an das Subendothel wird durch die Interaktion zwischen dem thrombozytären GP Ib und dem an Kollagen gebundenen von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt. Kollagen wird einer Vielzahl posttranslationaler Modifikationen unterzogen. Beispielsweise binden kleine, leucinreiche Proteoglykane an Kollagen, von denen bislang nur wenige (z. B. Biglycan, Decorin) identifiziert werden konnten. Die funktionelle Bedeutung der Kollagenmodifikationen für die Thrombozytenadhäsion unter Flussbedingungen ist bislang nicht bekannt. Diese Frage könnte klinisch relevant sein,

<sup>11</sup> Vgl. Müller *et al.* (2003).

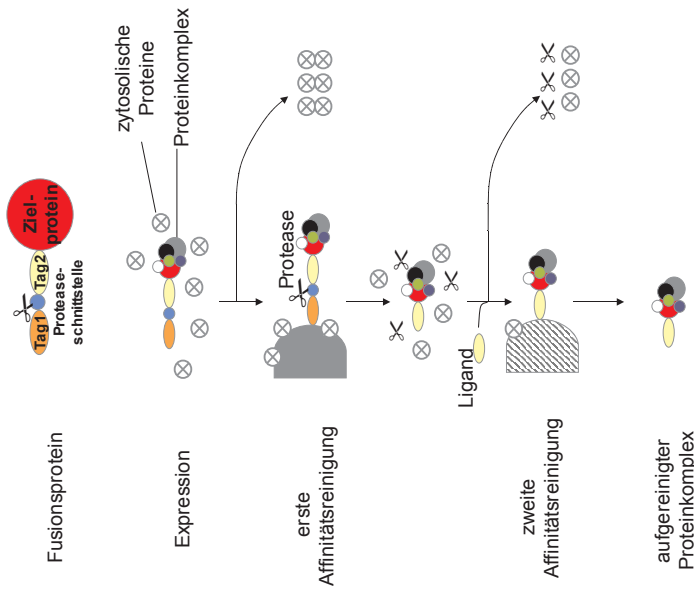


Abb. 3: Mehrere Projekte im GK arbeiten intensiv an der Übertragung der in Hele bereits erfolgreich eingesetzten TAP-spezifischer Proteinkomplexe auf Säugerzellen bzw. transgene Mäuse. Zur Nutzung der TAP-Technologie wird das Zielprotein, dessen Proteinkomplexe analysiert werden sollen, mit einem Doppel-Tag fusioniert, das eine zweifache Reinigung des Proteins und seiner Bindungspartner unter *nativen* Bedingungen erlaubt. Dieses Fusionsprotein wird in Zellen oder in einem Organ exprimiert, wo es mit seinen spezifischen Interaktionspartnern zu Proteinkomplexen assembliert. Nach dem Zellausschluss erfolgt die erste Affinitätsreinigung, bei der eine große Menge der nicht-komplexierten zellulären Proteine abgetrennt wird. Durch eine Protease-Spaltstelle zwischen den beiden Tags erfolgt die Elution der Komplexe, die aber noch mit verunreinigenden Proteinen kontaminiert sein können. Um diese von den Proteinkomplexen abzutrennen, erfolgt eine zweite Affinitätsreinigung über Tag2, so dass im Ergebnis reine Proteinkomplexe für eine massenspektrometrische Identifizierung der Komponenten zur Verfügung stehen.

SHINGO SHIMADA	
Wozu „Modernes Japan“? Zur Konzeptualisierung des Lehrstuhls „Modernes Japan II mit sozialwissenschaftlichem Schwerpunkt“	285
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i>	293
CHRISTOPH J. BÖRNER (Dekan)	
Bachelor und Master in der Betriebswirtschaftslehre – Der Düsseldorfer Ansatz	295
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME	
Demographische Entwicklung und Globalisierung – Ökonomische Konsequenzen	311
HORST DEGEN und PETER LORSCHIED	
„Euro = Teuro“ – Lässt sich diese Gleichung statistisch belegen?	329
BERND GÜNTER und LUDGER ROLFES	
Wenn Kunden lästig werden – Kundenbewertung und Umgang mit unprofitablen Kundenbeziehungen durch Unternehmen	345
BERND GÜNTER	
Über den Tellerrand hinaus – „Studium laterale“	359
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i>	367
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	
Das Bachelor-Master-System – Ein Modell für die Juristenausbildung?	369
ANDREAS FEUERBORN	
Der integrierte deutsch-französische Studiengang der Juristischen Fakultäten der Université de Cergy-Pontoise und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	379
ULF PALLME KÖNIG	
Die rechtliche Einordnung der Kooperationsvereinbarung zwischen Universität und Universitätsklinikum nach nordrhein-westfälischem Recht	387
<b>Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.</b>	
GERT KAISER	
Die Freundesgesellschaft der Heinrich-Heine-Universität	401
OTHMAR KALTHOFF	
Jahresbericht 2005	405

## Sonderforschungsbereiche der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- CHRISTEL M. MARIAN und WILHELM STAHL  
Der Sonderforschungsbereich 663  
„Molekulare Antwort nach elektronischer Anregung“ ..... 409

## Forschergruppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- VICTORIA KOLB-BACHOFEN, MIRIAM CORTESI, JÖRG LIEBMAN,  
SABINE KOCH und NICOLE FITZNER  
Regulation der Entzündungsreaktion –  
Eine wichtige Rolle für Stickstoffmonoxid ..... 421

- DIRK SCHUBERT und JOCHEN F. STAIGER  
Die Analyse von „Was“ und „Wo“ in neuronalen Netzen  
des primären somatosensorischen Kortex ..... 433

## Graduiertenkollegs der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- OSWALD WILLI  
Das Graduiertenkolleg 1203  
„Dynamik heißer Plasmen“ ..... 453

- AXEL GÖBDECKE  
Proteininteraktionen und -modifikationen im Herzen –  
Das Graduiertenkolleg 1089 auf dem Weg  
in das postgenomische Zeitalter ..... 459

## Zentrale wissenschaftliche Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

### Humanwissenschaftlich-Medizinisches Forschungszentrum

- DIETER BIRNBACHER  
Das Humanwissenschaftlich-Medizinische Forschungszentrum  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ..... 475

- DIETER BIRNBACHER und LEONORE KOTTJE-BIRNBACHER  
Ethische Fragen bei der Behandlung von Patienten  
mit Persönlichkeitsstörungen ..... 477

## Biotechnologie – Ein gemeinsamer Forschungsschwerpunkt der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

- KARL-ERICH JÄGER  
Das Zentrum für Mikrobielle Biotechnologie ..... 491

vermittelte Spaltung verschiedener zellulärer Substrate auch unabhängig von der Apoptose kardiale Funktionen beeinflussen kann. Zunächst werden herzspezifische Caspasesubstrate aus apoptotischen und vitalen Ratten-Kardiomyozyten mittels 2D-Elektrophorese und MS/MS identifiziert. In einem dazu parallelen Ansatz werden herzspezifische Caspasesubstrate über eine direkte *In-vitro*-Expressionsklonierung analysiert. Aufgrund der bisherigen Proteindatenbankanalysen wird erwartet, mit Hilfe beider Techniken mehrere Proteine des Myofilamentapparats als Caspasesubstrate zu identifizieren. Ferner wird die Modulation der Apoptoseinduktion und Caspaseaktivierung durch NO mittels zellfreier und zellulärer Systeme und in transgenen Mausmodellen untersucht.

## Übersicht über die Teilprojekte: Interaktionen kardialer Proteine

### Interaktion von Myoglobin mit zytosolischen Proteinen und Rolle bei der

#### Substratselektion im Herzen

(Univ.-Prof. Dr. Fritz Boege, Zentralinstitut für Laboratoriumsdiagnostik, und Dr. Ulrich Flögel, Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie)

Myoglobin, der rote Muskelfarbstoff, dient vor allem der Sauerstoffspeicherung und dem Sauerstofftransport in der Muskulatur. In myoglobindefizienten Mäusen wurde gezeigt, dass es neben einer Erhöhung des Koronarflusses, der Kapillardichte und des Hämatokrits insbesondere zu einem Wechsel der Substratutilisation von der  $\beta$ -Oxidation zur glykolytischen Energiebereitstellung kommt, gemessen durch Proteomanalyse,  $^{13}\text{C}$ -Isotopomeranalyse und  $^{18}\text{F}$ FDG-PET.<sup>10</sup> Allerdings sind die molekularen Mechanismen der Induktion dieser Phänotypumstellung bisher unbekannt. Daher sollen zunächst unter Anwendung dreier methodischer Aufeinigungsansätze – Koinmunpräzipitation, *Affinity-Capture* und Tandem-Affinitätsreinigung (TAP) – die zellulären Proteine angereichert werden, mit denen Myoglobin interagiert, um die oben genannte Umstellung des Energiestoffwechsels zu induzieren. Die nachfolgende Identifikation der Bindungspartner erfolgt mittels Massenspektrometrie. In der lebenden Zelle werden dynamische Untersuchungen dieser Proteininteraktionen durch Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer (FRET) untersucht. Als spiegelbildliches Modell der myoglobindefizienten Maus wird in Myoglobin überexprimierenden Zellen unter Anwendung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Isotopomeranalyse untersucht, inwieweit sich eine Umstellung von der glykolytischen Energiebereitstellung zur  $\beta$ -Oxidation erzielen lässt.

### Protein-Protein-Interaktionen kardialer Ankyrin-Repeat-Proteine

(Univ.-Prof. Dr. Axel Göbdecke, Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie)

Mechanische Belastung des Herzens führt häufig zu einer Hypertrophie des Myokards. Unklar ist, wie das mechanische Signal in eine veränderte Genexpression umgesetzt wird. Wir vermuten, dass das *Cardiac Ankyrin Repeat Protein* (CARP) und das CARP-homologe Protein ANKRD2 an der Registrierung mechanischen Stresses und der Weiterleitung eines Signals in den Zellkern beteiligt sind. Diese Vermutung stützt sich auf die Beobachtung, dass beide Proteine in Assoziation mit dem kontraktilen Apparat von Herzmus-

<sup>10</sup> Vgl. Flögel *et al.*. (2005).

### **Modifikation von kardialem Myoglobin durch N-Oxide (Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Aachen)**

Als bekannte biochemische Modifikation von Proteinen durch NO sind vor allem seine Nitrosyl(ierung von Hämgruppen und Zystein-Seitenresten zu nennen.<sup>7</sup> Man weiß allerdings, dass in Abhängigkeit von den Redoxbedingungen der Zelle NO rasch zu seinen korrespondierenden N-Oxiden Nitrit, Nitrat und Peroxynitrit sowie seinen S-, N-, und C-Nitrosoverbindungen reagieren kann, die ihrerseits Proteine modifizieren.<sup>8</sup> Am Beispiel von Myoglobin als quantitativ und funktionell einem der bedeutsamsten kardialen Proteine geht das Projekt „Modifikation von kardialem Myoglobin durch N-Oxide“ der Frage nach, inwieweit die einzelnen NO-Derivate Proteine modifizieren können. In diesem Projekt werden daher Mechanismen der Nitrierung und Nitrosylierung von Myoglobin durch physiologisch vorkommende N-Oxide mittels Gasphasen-Chemilumineszenz und MALDI-TOF untersucht. Nach der Identifikation der Modifikationen wird die physiologische Relevanz dieser Verbindungen in unterschiedlichen zellulären Assays und im isolierten perfundierten Herzen während Ischämie und Reperfusion erforscht und ihre Bedeutung für den Energiestoffwechsel und die kardiale Apoptose beleuchtet.

### **Kardioprotektion durch Anästhetika**

**(Dr. Sabine Metzger, BMFZ, und Prof. Dr. Wolfgang Schlack, AMC Amsterdam, Niederlande)**

Der stärkste endogene Schutzmechanismus des Herzens gegen die Folgen einer Ischämie ist die Präkonditionierung, d. h. eine kurze Myokardischämie, die einer längeren Ischämie vorgeschaltet ist. Durch Präkonditionierung kann der Myokardschaden in kritisch versorgten Arealen verringert werden. Interessanterweise können auch volatile Anästhetika eine Präkonditionierung auslösen.<sup>9</sup> Neuere Ergebnisse zeigen, dass es erhebliche Unterschiede in der Signaltransduktion der ischämischen und der pharmakologischen, durch volatile Anästhetika ausgelösten Präkonditionierung gibt. Daher wird in diesem Projekt die durch pharmakologische Präkonditionierung ausgelöste Signaltransduktion mittels Proteomanalysen subzellulärer Fraktionen, die aus Myokardproben der Ratte und des Menschen gewonnen werden, unter Verwendung von 2D-Gelelektrophorese, MALDI und ESI-MS untersucht. In transgenen Mäusen soll darüber hinaus der Einfluss der zuvor identifizierten Kandidatenproteine auf die kardiale Präkonditionierung weiter untersucht werden.

### **Kardiale Apoptose, Caspasenaktivierung und Substratspaltung**

**(Univ.-Prof. Dr. Klaus Schulze-Osthoff, Institut für Molekulare Medizin)**

Apoptose und die damit verbundene Aktivierung von Proteasen der Caspasefamilie spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen. Die Aktivierung von Caspasen kann auf mehreren Ebenen durch NO beeinflusst werden, das sowohl anti- als auch proapoptotische Effekte besitzt. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die caspase-

<sup>7</sup> Vgl. Gödecke (2006).

<sup>8</sup> Vgl. Feilisch *et al.* (2002).

<sup>9</sup> Vgl. Weber *et al.* (2005).

CHRISTIAN LEGGEWIE, THOMAS DREPPER, THORSTEN EGGERT, WERNER HUMMEL, MARTINA POHL, FRANK ROSENAU und KARL-ERICH JAEGER

Molekulare Enzymtechnologie – Vom Gen zum industriellen Biokatalysator ..... 501

JÖRG PIETRUSZKA, ANJA C. M. RIECHE, NIKLAS SCHÖNE und THORSTEN WILHELM

Naturstoffchemie – Ein herausforderndes Puzzlespiel ..... 519

### **Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

#### **Institut für umweltmedizinische Forschung**

JEAN KRUTMANN

Das Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH ..... 535

#### **Institute in Zusammenarbeit mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

#### **Düsseldorfer Institut für Dienstleistungs-Management**

WINFRIED HAMEL

Das Düsseldorfer Institut für Dienstleistungs-Management – Eine virtuelle Forschungseinrichtung ..... 561

#### **Institut für Internationale Kommunikation**

CHRISTINE SCHWARZER und MATTHIAS JUNG

Universitätsnah wirtschaften – Das Institut für Internationale Kommunikation in Zusammenarbeit mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V. .... 573

#### **Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

#### **Universitäts- und Landesbibliothek**

IRMGARD SIEBERT und CAROLA SPIES

Aufbruch in die Zukunft – Der 94. Deutsche Bibliothekartag in Düsseldorf ..... 589

#### **Universitätsrechenzentrum**

STEPHAN OLBRICH, NILS JENSEN und GABRIEL GAUS

EVITA – Effiziente Methoden zur Visualisierung in tele-immersiven Anwendungen ..... 607

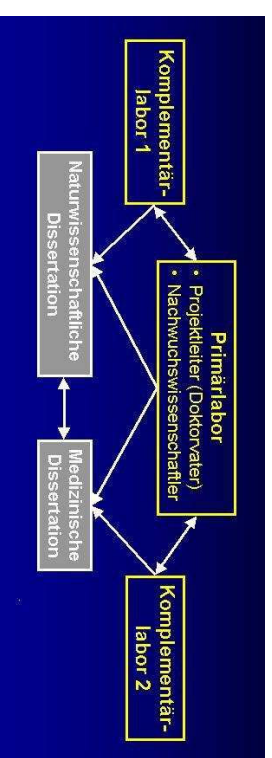


Abb. 2: Die Betreuungstruktur im GK 1089. Jedes Teilprojekt wird gemeinsam von einem naturwissenschaftlichen und einem medizinischen Doktoranden im Primärlabor unter Anleitung des Projektleiters (= Doktorvater) und von Nachwuchswissenschaftlern bearbeitet. Zusätzlich begleiten die Leiter zweier Komplementärlabors den Fortgang der Arbeit.

derführung der Heinrich-Heine-Universität etablierte Lehrinformationssystem „Koronare Herzkrankheit“.<sup>4</sup> Erweitert wird dieses System durch den Aufbau einer gemeinsamen, methodisch orientierten, digitalen Wissensbasis, in der das erarbeitete Methodenspektrum тезauriert und somit allen Kollegiaten zugänglich gemacht wird.

### Übersicht über die Teilprojekte: Modifikation kardialer Proteine S-Nitrosierung und Phosphorylierung von Proteinen von Herz- und Endothelzellen und chronische Effekte von NO auf das kardiale Proteom (Univ.-Prof. Dr. Jürgen Schrader, Herz- und Kreislaufphysiologie)

Stickstoffmonoxid ist ein wichtiger gasförmiger Transmitter, der eine Vielzahl zellulärer Prozesse moduliert. Im Herzen dilatiert NO die Koronargefäße, moduliert aber auch direkt die kontraktile Funktion der Kardiomyozyten. Ziel des Projekts ist es, die Wirkung von NO auf Proteine des Herzens und koronarer Endothelzellen durch differenzielle proteomanalytische Verfahren zu untersuchen. Eine zentrale Rolle spielt hierbei der klassische NO/cGMP/PKG-Signalweg, über den eine Vielzahl von Substraten phosphoryliert wird.<sup>5</sup> Neuere Untersuchungen zeigen, dass NO auch durch Nitrosierung von Zysteinsten in der Lage ist, die Funktion von Proteinen zu verändern. In diesem Projekt wird daher der Einfluss von NO auf die Phosphorylierung und Nitrosierung von Proteinen im Mäuseherzen untersucht, die herzspezifisch iNOS überexprimieren, und zwar in An- und Abwesenheit von Myoglobin, das als spezifischer NO-Scavenger fungieren kann.<sup>6</sup>

<sup>4</sup> Vgl. <http://www.khk.uni-duesseldorf.de> (03.03.2006).

<sup>5</sup> Vgl. Lincoln *et al.* (2001).

<sup>6</sup> Vgl. Fritzel *et al.* (2001).

Massenspektrometern ist die LC-MS-Kopplung an eine Nanoflow-HPLC (Ultimate, LC-Packings) etabliert. Auf der Seite der Interaktomforschung hat die Tandem-Affinitätsreinigung (TAP-Technologie)<sup>3</sup> zur Isolierung nativer Proteinkomplexe in den letzten Jahren zu dem erwähnten Paradigmenwechsel hinsichtlich der Vernetzung von Signalwegen in großen Proteinkomplexen geführt. Ein Schwerpunkt des GK ist die Übertragung dieser in der Hefe etablierten Technologie auf Säugerzellen und transgene Mäuse.

Das GK hat sich mit seinem interdisziplinären Team aus Medizinerinnen, Chemikern und Biologen zum Ziel gesetzt, zu einem frühen Zeitpunkt aktuelle Fragen der biomedizinischen Forschung mit Hilfe dieser neuen Technologien zu bearbeiten. Im Rahmen seiner Teilprojekte wird modernste Technologie eingesetzt, die den weiten Bogen von den Bereichen der Proteinaufreinigung und -identifizierung über Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfermethoden, Zelltransfektion und transgene Tiere bis hin zu operativ induzierten Herzinsuffizienzmodellen spannt. Die apparative Ausstattung beinhaltet dabei überwiegend Großgeräte der jüngsten Generation, so dass hier an vorderster Front des technologischen Fortschritts gearbeitet werden kann.

### Ausbildungskonzept

Eine moderne biomedizinische Forschung kann heute nur durch Kooperation von Medizinerinnen und Naturwissenschaftlern und die damit verbundene Bündelung des spezifischen Know-hows beider Gruppen erfolgreich sein. Interdisziplinäre Kooperation wird im GK 1089 vor allem durch die Struktur der Projektarbeit trainiert: Jedes Projekt weist zwei Diszertationsthemen aus, die methodisch ähnlich gelagert sind und/oder inhaltlich aufeinander aufbauen und jeweils von einem naturwissenschaftlichen und einem medizinischen Stipendiaten im Tandem bearbeitet werden. Neuartig ist auch die Betreuungsstruktur (Abb. 2): Jedem Kollegiaten werden neben dem Doktorvater (*Primärlabor*) zwei weitere Betreuer zugewordnet, die aus den zum jeweiligen Diszertationsprojekt komplementären Labors (*Komplementärlabor*) kommen. Als „Promotionsausschüsse“ haben die Betreuer die Aufgabe, das Projekt über alle Phasen der Promotion zu begleiten und sich regelmäßig mit dem Fortschritt des Projekts auseinander zu setzen. In der Regel wird jeder Stipendiat einen Teil seiner Arbeit in den Komplementärlabors anfertigen und das dort vorhandene spezifische Know-how in Anspruch nehmen. Die praktische Ausbildung der Stipendiaten wird durch ein Angebot von Methodenpraktika ergänzt. Um die Zusammenarbeit von Medizinerinnen und Naturwissenschaftlern auf gleicher Augenhöhe zu fördern, werden vor allem für Promovierende aus der Medizin molekularbiologische Grundpraktika angeboten, während Naturwissenschaftlerinnen in klinischen Kursen mit patientenorientierten Fragen vertraut gemacht werden.

In einem eigenen Lehrprojekt wird das weitreichende Ausbildungsprogramm im GK 1089 (Gastrednerprogramm, Progress-Seminare, Klausurtagung, Methodenpraktika) koordiniert. Insbesondere werden im Rahmen dieses Projekts E-Learning-Module in Zusammenarbeit mit den Promovierenden entwickelt, die ein dezentrales, selbständiges Lernen fördern. Um eine gemeinsame theoretische Ausgangsbasis auf dem Gebiet der kardiovaskulären (Patho-)Physiologie zu erreichen, gleichzeitig aber die notwendigen Freiräume für die Forschung zu erhalten, nutzen die Kollegiaten das vor einigen Jahren unter Fe-

<sup>3</sup> Vgl. Seraphin (2002).

## AXEL GÖDECKE

### Proteininteraktionen und -modifikationen im Herzen – Das Graduiertenkolleg 1089 auf dem Weg in das postgenomische Zeitalter

Am 1. April 2005 hat das Graduiertenkolleg (GK) 1089 „Proteininteraktionen und -modifikationen im Herzen“ seine Arbeit aufgenommen. In acht wissenschaftlichen Projekten und einem Ausbildungsprojekt forschen naturwissenschaftliche und medizinische Doktorandinnen und Doktoranden gemeinsam an Fragen des kardialen Proteoms. Neuartige Betreuungsstrukturen sollen dabei den wissenschaftlichen Nachwuchs mit den Synergieeffekten einer interdisziplinären biomedizinischen Forschung vertraut machen.

### Hintergrund

In den vergangenen Jahren haben technische Neuentwicklungen zur Etablierung von automatisierten Hochdurchsatzmethoden in der DNA-Sequenzierung geführt. In Verbindung mit weltweit organisierten Schwerpunktsprogrammen hat dies eine Explosion der Information über die Organisation ganzer Genome ausgelöst. 13 Jahre nach dem Start des humanen Genomprojekts (HGP) wurde im Jahr 2003 die Sequenz der drei Milliarden Basenpaare, die das menschliche Genom bilden, mit einer Genauigkeit von 99,999 Prozent publiziert. Zwar bestehen immer noch ca. 350 Lücken in der Sequenz, doch steht ein überraschendes Ergebnis bereits fest: Man benötigt viel weniger Gene für Aufbau und Funktion des Organismus Mensch als bisher erwartet. Ging man zu Beginn des HGP noch von einer Zahl von 100.000 verschiedenen Genen aus, so wurde diese Zahl bei Veröffentlichung der ersten, ungenauen Version der humanen Sequenz bereits auf 35.000 nach unten korrigiert. Mit dem Abschluss des HGP im Jahr 2003 gelten nun 19.599 proteinkodierende Gene als gesichert. Zusätzlich wurden 2.188 DNA-Abschnitte gefunden, die aller Voraussicht nach für weitere, bisher unbekannt Proteine kodieren. Wenn auch noch einige Variationsmöglichkeiten bestehen, liegt diese Zahl erstaunlich niedrig und ist nur unwesentlich höher als die ca. 19.000 Gene, die im Genom des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* gefunden wurden.

Dieser Befund wirft nun die Frage auf, wie ausgehend von einer verhältnismäßig geringen Zahl an Genen die Komplexität der darin gespeicherten biologischen Information so weit gesteigert werden kann, dass die komplizierten Strukturen und Funktionsabläufe im Organismus „Mensch“ sichergestellt werden können. Wie in Abbildung 1 dargestellt, bedient sich die Natur einer Vielzahl von Mechanismen, die den Informationsgehalt der

ursprünglich in der DNA gespeicherten Information durch posttranskriptionale und posttranslationale Mechanismen steigern.

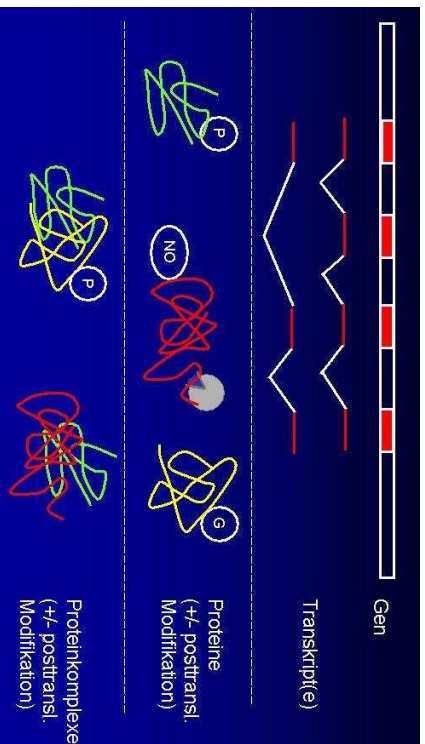


Abb. 1: Steigerung der Komplexität der in den Genen gespeicherten Information durch alternatives Splicing und posttranslationale Mechanismen wie Proteinmodifikationen durch Phosphorylierung, Nitrosylierung, Glykosylierung und proteolytische Spaltung oder die Bildung von Proteinkomplexen.

Zu diesen Mechanismen zählen auf der Ebene der Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) das alternative Splicing, bei dem es durch Neukombination verschiedener Exons zur Bildung von mRNA-Varianten kommt, die für ähnliche, aber zum Teil funktionell unterschiedliche Proteinvarianten kodieren. Ebenfalls verwirklicht, wenn auch in geringerem Umfang, wird das RNA-Editing, eine nachträgliche, spezifische Veränderung der mRNA-Sequenz, die zu Proteinen mit neuer Sequenz führt.

Außer den RNA-abhängigen Mechanismen spielt insbesondere die posttranslationale Modulation synthetisierter Proteine eine wichtige Rolle. Seit langem bekannt sind Modifikationen wie Phosphorylierung an Serin-, Threonin- und Tyrosinresten oder Glykosylierungen. Man weiß aber auch, dass eine stickstoffmonoxidabhängige (NO-abhängige) Nitrosierung oder eine Hydroxylierung an Prolinresten die Proteinfunktion entscheidend beeinflussen kann. Darüber hinaus kann eine proteolytische Prozessierung eine modulatorische Funktion besitzen.

Die Ausbildung von Proteinkomplexen über spezifische Interaktionsdomänen in einer zeitlich und räumlich koordinierten Weise stellt eine weitere Ebene dar, auf der die Funktion eines Proteins durch Einbindung in unterschiedliche Proteinkomplexe verändert werden kann.<sup>1</sup> So ist heute an die Stelle des frei diffundierenden Proteins, das nach Zusammenreffen mit einem Zielmolekül ein Signal weiterleitet, der Proteinkomplex getreten, in dem Komponenten mehrerer Signalwege konzentriert werden und so als Schnittstellen der

<sup>1</sup> Vgl. Aebersold (2003).

Signaltransduktion eine effiziente Signalweiterleitung und -integration ermöglichen. So vermutet man heute, dass die Vielfalt von Proteinmodifikationen und -interaktionen die Anzahl an funktionell unterschiedlichen Proteinen sechs- bis siebenfach über der Zahl der zugrunde liegenden Gene liegt.

Diese neuen Einsichten wurden – vergleichbar zur DNA-Sequenzierung in der Genomforschung – vor allem durch die rasanten technischen Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS, ESI-MS/MS) möglich, die eine immer empfindlichere Detektion und Identifizierung von Proteinen erlaubt. Zusammen mit den Fortschritten der Bioinformatik erleben wir gerade eine Revolution in der Biologie und der Medizin, da diese Technologien eine Entwicklung der Forschung weg vom Einzelmolekül hin zu einer Analyse komplexer Proteome und deren dynamischer Veränderungen unter physiologischen und pathologischen Situationen ermöglichen. Damit ist der entscheidende Schritt in das so genannte „postgenomische Zeitalter“ vollzogen, und es steht zu erwarten, dass die Proteomforschung in der Zukunft wesentlich die Erforschung, Diagnose und Behandlung humaner Erkrankungen vorantreiben wird.

### Forschungsziele des Graduiertenkollegs 1089

Vor diesem Hintergrund ist das zentrale Forschungsziel des GK 1089, Modifikationen und Interaktionen ausgewählter Proteine im Herzen und ihre Bedeutung für die kardiale Funktion zu analysieren. Dabei kommen neueste Techniken der modernen Proteomforschung zum Einsatz, um ausgehend von proteinbiochemischen *In-vitro*-Untersuchungen die biologische Relevanz der Ergebnisse an Modellsystemen wie *isolierten Zellen* und *transgenen Tieren* bis hin zu *Untersuchungen am Patienten* zu überprüfen. Von den insgesamt acht wissenschaftlichen Teilprojekten befassen sich vier vorwiegend mit der funktionalen Analyse von Proteinmodifikationen, und vier weitere analysieren Fragen des kardialen Interaktions. Die biologisch-medizinischen Fragestellungen betreffen dabei den Energiestoffwechsel, die kardiale Hypertrophie, die Funktionen von Myoglobin, die Funktionen von G<sub>i</sub>-Proteinen und P<sub>13</sub>-Kinasen, den komplexen Vorgang der Präkonditionierung durch volatile Anästhetika, die Funktion von Endothelzellen, die Apoptose und Nekrose und die Interaktionen von Thrombozyten mit extrazellulärer Matrix. Dabei sind die einzelnen Projekte des Forschungsprogramms inhaltlich und methodisch eng vernetzt.

Die Erforschung des Proteoms und Interaktions ist eine junge, noch in der Entwicklung befindliche Disziplin mit hohen Anforderungen an biochemisch-molekularbiologisches Know-how und die analytisch-apparative Ausstattung. Im Wesentlichen haben zwei analytische Methoden die Grundlage für die Proteomanalyse geschaffen: die vor 25 Jahren etablierte 2D-Gelelektrophorese und die Entwicklung von safteren Ionisierungstechniken (MALDI und ESI) in der Massenspektrometrie.<sup>2</sup> Dem GK stehen durch das Proteinanalytische Zentrallabor des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ, Dr. Metzger) und in der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Schnradler verschiedene Massenspektrometer mit unterschiedlichen Spezifikationen zur Verfügung: ein MALDI-TOF für die *Peptide Mass Fingerprinting*-Analyse und zwei ESI-Massenspektrometer, davon eines in der Kombination mit einer Iontrap (LCQ Deca XP Plus, Thermo-Electron) und das andere in der Kombination mit ESI-QqTOF (QSTAR XL, Applied Biosystems). Mit beiden

<sup>2</sup> Vgl. Neet und Lee (2002).