

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2007/2008



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2007/2008**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2007/2008**

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

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2008
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: Uniprint International BV, Meppel, Niederlande
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-10-3

Inhalt

Vorwort des Rektors Alfons Labisch	11
Grußwort des Amtsnachfolgers H. Michael Piper	17
Gedenken	19
Hochschulrat	
ANNE-JOSÉ PAULSEN	
Der Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	23
Rektorat	29
ALFONS LABISCH	
Zur Lage und zu den Perspektiven der deutschen Universität in unserer Zeit	31
MATTHIAS HOFER, NATALIE BÖDDICKER und HILDEGARD HAMMER	
Lehren – entweder man kann es, oder man kann es lernen! Hochschuldidaktik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	43
HILDEGARD HAMMER, DORIS HILDESHEIM, VICTORIA MEINSCHÄFER und JUTTA SCHNEIDER	
Die Campus-Messe der Heinrich-Heine-Universität	61
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	79
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	81
BERND NÜRNBERG (Dekan)	
Düsseldorfer Hochschulmedizin 2008: Die Zukunft hat längst begonnen	93
INGE BAUER, LEONIE HALVERSCHEID und BENEDIKT PANNEN	
Hepatoprotektive Wirkungen des Hämoxygenase-Stoffwechsels: Der Einfluss von Anästhetika	99
ARNDT BORKHARDT	
Biologische Grundlagen der Immunrestitution nach allogener Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen	117
LARS CHRISTIAN RUMP und OLIVER VONEND	
Pathomechanismen der arteriellen Hypertonie	127
JÖRG SCHIPPER	
Gründung und Aufbau des „Hörzentrums Düsseldorf“	141

ATTILA STEPHAN ANTAL, GABRIELA KUKOVA und BERNHARD HOMEY Juckreiz: Vom Symptom zum Mechanismus	147
WOLFGANG WÖLWER und WOLFGANG GAEBEL Kompetenznetz Schizophrenie: Konzept, Ergebnisse, Perspektiven	153
STEPHAN LUDWIG ROTH und WILFRIED BUDACH Überlebensvorteil durch präoperative Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, nicht-inflammatorischen Brustkrebs	171
GEORG WINTERER Nikotin: Molekulare und physiologische Mechanismen im Zentralen Ner- vensystem – Ein neues nationales Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft	191
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	201
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	203
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008	209
MARTIN MÖHLE Nachkommen und Vorfahren im Blickpunkt der Mathematischen Populationsgenetik	213
JÜRGEN KLÜNERS Faktorisierung von Polynomen – Ein wichtiges Problem der Computeralgebra	225
MARTIN LERCHER Wie Bakterien an neue Gene kommen und was sie damit machen	237
MATTHIAS U. KASSACK, ALEXANDRA HAMACHER und NIELS ECKSTEIN Resistenzmechanismen von Tumoren gegen Platinkomplexe: Neue Drug Targets und diagnostische Marker	249
MARGARETE BAIER Sicherheit und Kontrolle im pflanzlichen Kraftwerk – Beiträge zur Regulation des plastidären antioxidativen Schutzsystems	263
SEBASTIAN S. HORN, REBEKAH E. SMITH, and UTE J. BAYEN A Multinomial Model of Event-Based Prospective Memory	275

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	287
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	289
ULRICH VON ALEMANN (Dekan)	
Wissenschaft. Leben – Die Philosophische Fakultät als tragende Säule von Lehre und Forschung	293
MICHAEL BAURMANN	
Soziologie des Fundamentalismus: Der Ansatz der sozialen Erkenntnistheorie	301
AXEL BÜHLER und PETER TEPE	
Kognitive und aneignende Interpretation in der Hermeneutik.....	315
ROBERT D. VAN VALIN, JR.	
Universal Grammar and Universals of Grammars	329
GERD KRUMEICH	
Nationalsozialismus und Erster Weltkrieg – Ein Forschungsprojekt des Historischen Seminars	339
ANNETTE SCHAD-SEIFERT	
Heiratsverhalten, sinkende Geburtenrate und Beschäftigungswandel in Japan	359
KARL-HEINZ REUBAND	
Rauchverbote in Kneipen und Restaurants. Reaktion der Bürger und der gastronomischen Betriebe – Das Beispiel Düsseldorf	373

Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	383
GUIDO FÖRSTER (Dekan)	
Situation und Perspektiven der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät	385
WINFRIED HAMEL	
Autonomie des Unternehmens – ein frommes Märchen	395
ULRIKE NEYER	
Die Verzinsung der Mindestreserve und die Flexibilität der Geldpolitik im Eurogebiet	405

Juristische Fakultät

<i>Dekanat</i>	421
DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)	
Situation und Perspektiven der Juristischen Fakultät	423
NICOLA PREUSS	
Die Reform der Juristenausbildung unter den Rahmenbedingungen des reglementierten Rechtsberatungsmarktes	429
KLAUS-DIETER DRÜEN	
Steuerliche Förderung von Wissenschaft und Forschung	443
CHRISTIAN KERSTING	
Informationshaftung Dritter: Vertrauen auf Verlässlichkeit	457
JAN BUSCHE, ANETTE TRAUDE und JOHANNA BOECK-HEUWINKEL	
Herausforderungen und Chancen bei der Sicherung und Verwertung von „Intellectual Property“ durch die Hochschulen – Der Düsseldorfer Weg	471

Zentrale wissenschaftliche Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Humanwissenschaftlich-Medizinisches Forschungszentrum Zur Diskussion gestellt: Stammzellforschung

JOHANNES REITER	
Menschenwürde oder Forschungsfreiheit?	487
DIETER BIRNBACHER	
Ist die Stammzellforschung unmoralisch?	495

Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.

OTHMAR KALTHOFF	
Jahresbericht 2007	503

Private Stiftungen für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

CHRISTOPH J. BÖRNER und H. JÖRG THIEME	
Die Schwarz-Schütte-Förderstiftung für die Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	507

Sonderforschungsbereiche der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

JEAN KRUTMANN und FRITZ BOEGE	
Der Sonderforschungsbereich 728 „Umweltinduzierte Alterungsprozesse“	517
PETER WESTHOFF	
Wie Zellen verschieden werden – Der Sonderforschungsbereich 590.....	531

Graduiertenkollegs der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

REGINE KAHL

- Das Graduiertenkolleg 1427
 „Nahrungsinhaltsstoffe als Signalgeber
 nukleärer Rezeptoren im Darm“ 545

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

CHRISTIAN DUMPITAK, LUTZ SCHMITT und DIETER WILLBOLD

- Die NRW-Forschungsschule BioStruct – Neue Wege interdisziplinärer
 Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 555

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DANIEL SCHUBERT

- Epigenetische Kontrolle der Pflanzenentwicklung 565

**Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
und des Forschungszentrums Jülich**

KARL ZILLES

- Medizin im Forschungszentrum Jülich 579

KARL-ERICH JAEGER und MANFRED KIRCHER

- Der Cluster für Industrielle Biotechnologie – CLIB²⁰²¹ 601

**Ausgründungen aus der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JOACHIM JOSE, RUTH M. MAAS und GUNTER FESTEL

- Autodisplay Biotech GmbH – Entwicklung von maßgeschneiderten
 Ganzzellbiokatalysatoren und *small protein drugs* 611

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

SÖNKE BIEL

- Hochschulstandortentwicklungsplanung 625

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

- Elektronische Medien in der Informationsversorgung der Universitäts- und
 Landesbibliothek Düsseldorf 639

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

- ELISABETH DREGGER-CAPPEL und STEPHAN OLBRICH
 Erneuerung der Server- und Speicherinfrastruktur am ZIM –
 Basis für zentrale Dienste zur dezentralen IKM-Versorgung 653

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

- JUDITH VOLLMER und MAX PLASSMANN
 40 Jahre „1968“ – 30 Jahre Studierendenstreik 1977/1978.
 Studentischer Protest im Spiegel der Plakat- und Flugblattsammlungen des
 Universitätsarchivs Düsseldorf 669

- GISELA MILLER-KIPP
 Die Sammlung „Janusz Korczak“ der Universitäts- und Landesbibliothek
 Düsseldorf und ein Versuch, Janusz Korczak als „Klassiker“ der Pädago-
 gik zu lesen 687

- RUDOLF SCHMITT-FÖLLER
 Die Flechtheim-Sammlung der Universitäts-
 und Landesbibliothek Düsseldorf 697

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULF PALLME KÖNIG
 Die Gründungsgeschichte der Juristischen Fakultät
 der Heinrich-Heine-Universität 723

- SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN
 Univ.-Prof. Dr. Hans-Joachim Jesdinsky und die
 Einführung der Medizinischen Statistik an der Universität Düsseldorf 727

Forum Kunst

- JÜRGEN WIENER
 Architektur, Stadt- und Landschaftsplanung der Heinrich-Heine-Universität:
 Eine Bestandsaufnahme 743

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ROLF WILLHARDT
 Chronik 2007/2008 775

Campus-Orientierungsplan 787

- Daten und Abbildungen aus dem Zahlenspiegel
 der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 793**

- Autorinnen und Autoren 805**

JEAN KRUTMANN und FRITZ BOEGE

Der Sonderforschungsbereich 728 „Umweltinduzierte Alterungsprozesse“

Seit dem 1. Juli 2007 wird der Sonderforschungsbereich (SFB) 728 „Umweltinduzierte Alterungsprozesse“ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Thematisch verbunden ist der SFB 728 mit dem seit dem 1. Juli 2004 bestehenden Graduiertenkolleg 1033 „Molekulare Ziele von Alterungsprozessen und Ansatzpunkte der Altersprävention“, über das bereits im *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2003* berichtet wurde.¹ Aufgrund des eng verwandten Schwerpunktes unterstützen sich die an beiden Forschungsbereichen beteiligten Wissenschaftler sowohl inhaltlich als auch methodisch und arbeiten synergistisch zusammen. Durch diese wissenschaftlichen Aktivitäten, die zudem gezielt die Forschungen des Instituts für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH – einer extrauniversitären, der Wissenschaftsgemeinschaft Leibniz (WGL) assoziierten Forschungseinrichtung – integrieren, baut die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ihren Forschungsschwerpunkt Umweltmedizin/Altersforschung aus.

Der SFB 728 ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von internen und externen Kooperationen. Die meisten Arbeitsgruppen sind in medizinischen Instituten tätig. Von den insgesamt 14 Projekten werden sechs in Instituten des Universitätsklinikums Düsseldorf (Institut für Biochemie und Molekularbiologie II, Institut für Molekulare Medizin, Institut für Neuropathologie, Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätshautklinik, Zentralinstitut für Klinische Chemie und Labordiagnostik) und weitere sechs am IUF bearbeitet. Jeweils eine Arbeitsgruppe ist Mitglied der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Lehrstuhl für funktionelle Genomforschung der Mikroorganismen) und der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Institut für Vegetative Physiologie). Sprecher des SFB ist Univ.-Prof. Dr. Jean Krutmann (IUF); stellvertretender Sprecher ist Univ.-Prof. Dr. Fritz Boege (Zentralinstitut für Klinische Chemie und Labordiagnostik).

Ziele

Altern ist eines der am wenigsten verstandenen Phänomene der menschlichen Biologie. Nach der allgemein akzeptierten Theorie des *disposable soma*² entsteht Altern aus einer

¹ Vgl. Krutmann und Boege (2004).

² Vgl. Kirkwood (1977: 301).

Summe verschiedener Mechanismen, die die Lebensdauer von biologischen Systemen begrenzen. Um welche Abläufe es sich handelt oder wie sie beeinflusst werden könnten, ist zurzeit allerdings kaum bekannt. In unserer Gesellschaft tritt aber bei steigender Lebenserwartung der natürliche Alterungsprozess immer deutlicher zutage und gewinnt als Erkrankungs- und Todesursache an Bedeutung. Die Beherrschung vieler der medizinischen Probleme des hohen Alters bleibt jedoch bislang offen. Der SFB 728 möchte zur Umkehr dieses bedrohlichen Trends beitragen. Die beteiligten Wissenschaftler wollen Alterungsmechanismen auf molekularer Ebene aufklären. Forschungsergebnisse sollen modellhaft auf ganze Organe, unter besonderer Berücksichtigung der Haut, auf Organismen und letztlich auf den Menschen übertragbar sein. Sie dienen als Grundlage für pharmakologische Konzepte der Vorbeugung und Behandlung medizinischer Probleme des Alterns.

Wissensstand und Forschungsschwerpunkte

Die Funktionsdauer der meisten biologischen Systeme wird durch eine Vielzahl von Mechanismen limitiert, die in ihrer Summe bewirken, dass vor allem im postreproduktiven Lebensabschnitt Maximalfunktionen, Reservekapazitäten, die Anpassungsfähigkeit an ungünstige Lebensumstände sowie die Fähigkeit zur Kompensation von Defekten kontinuierlich nachlassen. Obwohl Altern ein physiologischer Vorgang ist, wirft er in unserer Gesellschaft ein quasipathologisches Problem auf. Im Zuge des zivilisatorischen Fortschritts konnten durch Verbesserung der medizinischen Versorgung, der Ernährung, der Hygiene und der Wohnqualität die Kindersterblichkeit massiv gesenkt und viele weitere Ursachen eines vorzeitigen Todes ausgeschaltet werden. Der in westlichen Gesellschaften beobachtete Anstieg der Lebenserwartung ist die Folge. Er beruht im Wesentlichen nicht auf einer Verlängerung der maximal möglichen Lebensspanne, sondern auf einem Anstieg des Prozentsatzes derjenigen Individuen, die ein hohes Alter erreichen. Altern tritt damit als Todesursache und Beeinträchtigungsfaktor der Lebensqualität immer mehr in den Vordergrund. Bereits jetzt belasten ungünstige und medizinisch relevante, physische und psychische Begleiterscheinungen des hohen Alters (Gebrechlichkeit, mentale Behinderungen, degenerative Erkrankungen) unsere Versorgungssysteme bis an die Leistungsgrenze. Angetrieben wird diese Situation durch den stetig steigenden Anteil alter Menschen in der Bevölkerung. Bedrohlich dabei ist, dass wir das humanbiologische Phänomen Alterung bisher kaum verstehen. Es existieren zwar allgemein anerkannte Hypothesen, deren Vorhersagen mittlerweile durch molekulare Befunde in einfachen Modellorganismen und teilweise auch in Mausmodellen bestätigt werden, aber es ist weiterhin unklar, welche Bedeutung diese Daten für den Menschen haben. Außerdem fehlen kausal begründete, medizinische Bewältigungskonzepte, mit denen der menschliche Alterungsprozess so beeinflusst werden kann, dass senile Verfallserscheinungen erst später im Leben eintreten und der davon unbeeinträchtigte Lebensabschnitt länger andauert. Dieses Verständnis und diese Konzepte gilt es nun zu entwickeln mit dem Ziel, die Nutzung der biologisch vorgegebenen Lebensspanne zu verbessern, nicht sie zu verlängern.

Das biologische Phänomen Altern erschließt sich nicht intuitiv, da es entgegen ursprünglichen Vermutungen keinem programmierten Prozess entspringt, sondern der Überlagerung vielfältiger Zufallsereignisse. Nach der Theorie des *disposable soma* liegt ein Versagen der somatischen Homöostase zugrunde, das auf die stetige Akkumulation von

stochastischen Schäden in Geweben und Organen zurückzuführen ist. Dieser Prozess entfaltet sich in einem chaotischen Wechselspiel aus multiplen endogenen und exogenen Mechanismen der Beschädigung von biologischen Makromolekülen sowie inadäquaten Reaktionen des biologischen Systems auf diese Schäden. Hinzu kommen vielfältige Interferenzen exogener Noxen mit zellulären Signalwegen und Erhaltungssystemen. Diese und weitere bisher unbekannte Begrenzungsmechanismen verbinden sich zu komplexen Wirkungsgefügen, deren Einzelkomponenten in den verschiedenen Zellpopulationen, Geweben und Organen des menschlichen Organismus unterschiedlich gewichtet sind. Daraus ergibt sich, dass in der Alterung eines jeden Organsystems ein anderer Set von Mechanismen wirksam wird und die genetische Verstärkung einzelner Alterungsmechanismen niemals das Vollbild einer gleichmäßig beschleunigten Alterung des Gesamtorganismus hervorruft, sondern immer nur einen in einzelnen Organsystemen betonten, segmentalen Phänotyp. Über die letzten 20 Jahre konnte in einfachen, kurzlebigen Modellorganismen, wie Hefen, Fadenwürmern und Tauffliegen, eine ganze Reihe von molekularen Mechanismen identifiziert werden, die an der Alterung beteiligt sind. Von diesen scheinen für exogen angetriebene Alterungsprozesse der Haut nach heutigem Wissensstand folgende Mechanismen eine Rolle zu spielen:

- die Destabilisierung des nukleären Genoms, Epigenoms und der Architektur von Zellkern und Zytoskelett,
- die Umschaltung zellulärer Signalwege mit Induktion von Zellzyklusblockaden und verschiedenen Formen des Zelltodes,
- die klonale Akkumulation mitochondrialer Fehlfunktionen in einzelnen Zellen des Gewebeverbandes sowie
- Milieuveränderungen in der Gewebenische mit veränderten Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen, veränderter Vaskularisierung sowie Ab- und Umbauvorgängen der Extrazellulärmatrix, die teilweise eine Folge der makromolekularen und zellulären Beschädigung sind und teilweise durch Umwelttoxene direkt ausgelöst werden.

Destabilisierung von (Epi-)Genom und Zellkernarchitektur

In eukaryotischen Zellen kommt es unter dem ständigen Einfluss exogener und endogener Noxen zur Akkumulation von Schäden in Nukleinsäuren, Lipiden und Proteinen, die sich in erster Linie in einer strukturellen und funktionellen Beeinträchtigung der nukleären und mitochondrialen Genome manifestieren. Zellen verfügen über Mechanismen und Programme, um Schadensakkumulation und Dysfunktionen der makromolekularen Funktionseinheiten zu erkennen und daraufhin mit verschiedenen, spezifischen Stressantworten zu reagieren. Ein wesentliches Realisationsterrain der Schadensakkumulation, die man heute als zentralen Motor der Alterung ansieht,³ besteht aus den langlebigen Molekülen und Strukturen des Zellkerns und des nukleären Genoms.⁴ Der stringente und kausale Zusammenhang zwischen Genominstabilität und Zellalterung wird dadurch belegt, dass sehr viele der bekannten segmentalen progeroiden Humansyndrome auf Defekten der Genomhomöostase beruhen. Aus unserer Sicht wird die mit dem Alter voranschreitende Degeneration des nukleären Genoms im Wesentlichen von drei Prozessen getragen: von der

³ Vgl. Kirkwood (2005: 437).

⁴ Vgl. Lombard *et al.* (2005: 497).

Mutagenese des Erbmaterials Desoxyribonukleinsäure (DNS), Veränderungen des Epigenoms (DNS-Methylierung und Histoncode) und der Degeneration der Chromatinstruktur, der Zellkernarchitektur und des Aktin-Zytoskeletts. Diese werden in einer Reihe von Teilprojekten des SFB intensiv studiert.

Reprogrammierung der Gentranskription in gealterten Zellen

Veränderungen im Genexpressionsmuster sind ein so durchgängiges Markenzeichen gealterter Zellen und Gewebe, dass man mittlerweile den Alterungsprozess zumindest in Teilen als transkriptionelle Reprogrammierung auffasst. Derzeit werden wenigstens vier Gruppen von Mechanismen diskutiert, die zu diesem Phänomen beitragen: (1) In der Reaktion einzelner Zellen auf fortgeschrittene Zustände der Akkumulation intrinsischer und/oder extrinsischer Beschädigung der DNS und anderer makromolekularer Zellstrukturen werden Seneszenz- und Zelltodprogramme ausgelöst, um eine maligne Transformation zu verhindern. Dabei kommt es zur Aktivierung oder Inaktivierung verschiedener Genprogramme in den betroffenen Zellen. (2) Daneben akkumulieren im Laufe der Alterung ganzer Organismen stochastische Veränderungen in epigenetischen Regulationsmechanismen der Gentranskription. Diese gehen in diversen Zelltypen mit einer veränderten DNS-Methylierung einher. Neben globaler DNS-Hypomethylierung, die Genamplifikationen und Genomdestabilisierung fördert, werden fokale Hypermethylierungen im Promotorbereich bestimmter Gene beobachtet, die deren Transkription drosseln. (3) Weiterhin sind gealterte und seneszente Zellen durch eine degenerierte Zellkernarchitektur gekennzeichnet, die unter anderem auf der Akkumulation defekter Spleißvarianten des Kernhüllenproteins Lamin A, der Stilllegung beschädigter Chromatinbereiche und Zellkernproteine in Heterochromatinfokussen sowie einer dynamischen Umstrukturierung des Aktin-Zytoskeletts basieren. Die funktionelle Bedeutung dieser architekturellen Veränderungen ist derzeit nicht ganz klar, aber vieles deutet darauf hin, dass sich hierdurch wesentliche genregulatorische Funktionen des Aktin-Systems, der Chromatinstruktur und des Epigenoms verändern. (4) Ernährungsfaktoren und Umweltnoxen beeinflussen dieses Geschehen, indem sie entweder direkt auf die Gentranskription Einfluss nehmen oder die oben angesprochenen Prozesse modulieren und so indirekt zur transkriptionellen Reprogrammierung gealterter oder gestresster Zellen und Gewebe beitragen. Wir wollen in unserem SFB durch eine Koordination verschiedener Untersuchungsstränge zur Aufklärung dieses komplexen Wirkungsgefüges beitragen.

Zelluläre Seneszenz und Zelltodprozesse

Zu den zellulären Stressantworten gehört der reversible oder irreversible Eintritt in einen nicht mehr replikationsfähigen Zustand (Seneszenz) oder die programmierte Selbstzerstörung (Apoptose und Autophagie). Dabei handelt es sich um evolutionär konservierte Mechanismen, die in Nematoden, der Taufliede *Drosophila melanogaster* und Säugern zu finden sind und die sich sehr wahrscheinlich entwickelt haben, um eine maligne Zelltransformation zu verhindern. Zelluläre Seneszenz ist ein genetisch festgelegtes Programm, das mit Ausnahme von Keim- und Stammzellen in allen Körperzellen entweder nach Ablauf einer begrenzten Zahl an Zellteilungen oder als Antwort auf zelluläre Schäden aktiviert

wird und über eine Zellzyklusblockade weitere Zellteilungen verhindert.⁵ Senescente Zellen zeigen eine Reihe charakteristischer, wenn auch bislang relativ unzureichend definierter Veränderungen. Typische Merkmale sind ein vergrößertes Zytoplasma und eine abgeflachte Morphologie sowie eine erhöhte Expression der Beta-Galaktosidase, eines häufig benutzten Markers für die Reprogrammierung der Genexpression in seneszenten Zellen. Mit Hilfe dieses und anderer Marker konnte mittlerweile gezeigt werden, dass sich senescente Zellen in alternden Geweben anreichern. Ebenso wird der Autophagie eine Rolle in Alterungsprozessen zugeschrieben, da die Suppression von Autophagiegenen in langlebigen Mutanten des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) deren erhöhte Lebensspanne wieder verringerte. Der Prozess der Autophagie, der sich durch den lysosomalen Katabolismus intrazellulärer Strukturen und Organellen auszeichnet, wird häufig durch Entzug von Wachstumsfaktoren induziert, kann aber auch durch exogene Stresszustände hervorgerufen werden. Im Gegensatz zur Seneszenz und Autophagie, in der betroffene Zellen im Organismus verweilen können, werden durch den Prozess der Apoptose ungewollte Zellen vollständig eliminiert. Bei der überwiegenden Mehrheit der Organe und Gewebe kommt es im Verlauf der Alterung zu einem Anstieg der Apoptoserate.

Obwohl die Rollen von Apoptose, Autophagie und zellulärer Seneszenz im organismalen Alterungsprozess noch völlig unklar sind, scheinen sie auf jeden Fall von ambivalenter Natur zu sein. Einerseits tragen diese Prozesse zur Einschränkung der Regenerationskapazität von gealterten Geweben und Organen bei und lösen dadurch alterungstypische Veränderungen im Mikromilieu der Gewebenische aus, während sie andererseits auch Krankheiten verhindern, die von gealterten Zellen ausgehen können. Ähnlich wie die zelluläre Seneszenz wird auch Apoptose als Antwort auf erhöhte DNS-Schädigung, Telomerverkürzung, oxidativen Stress oder eine inadäquate Expression von Onkogenen aktiviert. Es ist daher zunächst nicht verwunderlich, dass beiden zellulären Prozessen ähnliche, konservierte Signalwege zugrunde liegen. Welche Bedingungen jedoch darüber entscheiden, ob eine Zelle seneszent oder durch Apoptose und andere Zelltodprozesse vollständig eliminiert wird, ist weitgehend unbekannt. Obwohl diesen Prozessen ähnliche Signalmediatoren zugrunde liegen, sind die zellulären Endpunkte jedoch erstaunlich unterschiedlich. Angesichts der unzweifelhaften Bedeutung von Seneszenz und Apoptose für den organismalen Alterungsprozess des Menschen werden die verschiedenen Mechanismen, die diese Zellreaktionen induzieren, in letzter Zeit zunehmend als Ansatzpunkte einer Therapie diskutiert, die auf eine Verbesserung der Organhomöostase und -funktion im Alter abzielt. Dieser Ansatz ist allerdings höchst ambivalent, weil es in Mäusen, je nachdem welcher der beiden alternativen Signalwege blockiert wird, entweder zu einer Beschleunigung oder einer Verlangsamung des Alterungsprozesses kommt. Bevor dieser Weg eingeschlagen werden kann, ist es deshalb notwendig, das komplexe Wechselspiel zu verstehen, von dem Seneszenz und Apoptose (und andere Formen des programmierten Zelltodes) auf zellulärer und molekularer Ebene reguliert werden.

Degeneration der mitochondrialen DNS

Gewebe alter Organismen sind durch eine Akkumulation defekter mitochondrialer Genome in einzelnen Zellen gekennzeichnet. Diese führt ab einem gewissen Heteroplasmiegrad,

⁵ Vgl. Passos und von Zglinicki (2005: 466).

also ab einem bestimmten Verhältnis von mutierten zu unmutierten Genomkopien, zu einer manifesten mitochondrialen Dysfunktion und damit zum Ausfall der Funktion einzelner Zellen im Gewebeverband, was zu den alterungsbedingten Degenerationserscheinungen vieler Organe beiträgt. Vor allem in der regulatorischen D-Loop-Region der mitochondrialen DNS wurde eine Reihe von Punktmutationen gefunden, deren Gehalt mit fortschreitendem Alter deutlich zunimmt⁶ und in einigen Gewebeproben dann bis zu 60 Prozent der mt-DNS-Kopien betrifft. In erster Linie werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS), wie zum Beispiel Superoxid, für die hohe Mutationsrate des mitochondrialen Genoms verantwortlich gemacht. Superoxid kann auf zwei Arten die DNS schädigen: einerseits durch Oxidation von Basen, andererseits kann es durch Interaktion mit dem DNS-Rückgrat zu Einzel- oder Doppelstrangbrüchen kommen. Derartige Schäden beeinträchtigen in hohem Maße die Atmungskettenaktivität in den betroffenen Zellen.

Viele Studien wurden durchgeführt, um an Gewebeproben beziehungsweise in Kultur genommenen Fibroblastenzellen eine Korrelation zwischen mitochondrialer Atmungskettenaktivität und dem Alter der Spender zu finden. Aber auch die umfangreichste Studie, in der Skelettmuskelbiopsien von mehr als 200 gesunden Probanden zwischen zehn und 90 Jahren analysiert wurden, zeigte nur eine moderate Abnahme der Aktivität einiger, nicht aber aller mitochondrialer Atmungskettenkomplexe. Allerdings spiegeln diese Ergebnisse nur den lange bekannten Befund wider, dass nur wenige Zellen mitochondriale DNS-Mutationen aufweisen, diese aber mit einem massiven mitochondrialen Defekt mosaikartig ins Gewebe eingestreut sind. Schon wenige solcher Zellen können kausal an der Dysfunktion alternder Gewebe beteiligt sein, da in vielen Organen erst der intakte Gewebeverband seine volle Funktionsfähigkeit gewährleistet. Gute Beispiele dafür sind die Erregungsleitung im Herzen, die Kontraktion der Skelettmuskulatur und die kooperative Leistung von Neuronenverbänden, deren Funktion jeweils durch das schwächste der in Serie geschalteten Funktionselemente limitiert wird. Die Akkumulation mitochondrialer Fehlfunktionen ist ein Markenzeichen gealterter Zellen und Gewebe und wahrscheinlich ursächlich und maßgeblich an umweltinduzierten Alterungsprozessen beteiligt. Die Ereigniskaskade jedoch, die von umweltinduzierten strukturellen Veränderungen in Mitochondrien (zum Beispiel mitochondriale DNS-Schäden) zu nachhaltigen Fehlfunktionen der Atmungskette und von dort zu den globalen Strukturveränderungen und Fehlfunktionen des gealterten Gewebes führt, ist derzeit nicht eindeutig geklärt.

Es ist ein die Teilbereiche übergreifendes Ziel des SFB, herauszufinden, wie diese Prozesse ablaufen, wie sie von oxidativem Stress und Umweltfaktoren angestoßen und verstärkt werden, welche endogenen Prozesse dabei mitwirken und welche Rolle der Gesamtprozess für die extrinsische Alterung der Haut und anderer Gewebe spielt. Zwei zentrale Aspekte dieses Fragenkomplexes werden untersucht: Der Mechanismus der mitochondrialen DNS-Mutagenese und der Einfluss von mitochondriale-nukleären Signalwegen. Am Modell Haut wird von Teilprojekten des SFB die Hypothese, dass Alterung durch exogene mitochondriale DNS-Mutagenese und klonale Expansion defekter mitochondrialer Genome verursacht wird, systematisch überprüft, indem Mäuse mit hautspezifischen Defekten der mitochondrialen DNS-Homöostase generiert werden. Ein weiterer Mechanismus, der im Rahmen des SFB eingehend untersucht wird, ist die Aktivierung von Signalkas-

⁶ Vgl. Michikawa *et al.* (1999: 774).

kaden zwischen Mitochondrien und Zellkern durch diskrete beziehungsweise transiente Störungen in der Atmungskette, die über die Induktion von Matrix-Metalloproteinasen zu altersrelevanten Veränderungen im Gewebe führen können.

Die Haut als Modellorgan

Es wird derzeit nur sehr unvollkommen verstanden, auf welchen Wegen sich molekulare und zelluläre Alterungsprozesse in die Alterung eines ganzen Organs oder Organismus umsetzen. Im Grundsatz können drei Kategorien von Mechanismen eine Rolle spielen:

1. Unmittelbare Effekte extrinsischer Alterungsnoxe: Umweltfaktoren können *eo ipso* – also ohne die Induktion makromolekularer Schäden oder zellulärer Alterungsvorgänge – strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gewebes induzieren, die zur Organalterung beitragen.
2. Organalterung als Folge umweltinduzierter molekularer Degeneration: Chronisch einwirkende Umweltfaktoren können mittelbar, das heißt über die sich in den betroffenen Zellen beziehungsweise Geweben entwickelnde molekulare Degeneration eine Signalantwort und in der Folge zelluläre Funktionen auslösen, die die Gewebenische strukturell und funktionell verändern und hierdurch die für ein bestimmtes Organ oder Gewebe typischen Alterungssymptome verursachen.
3. Erschöpfung der regenerativen Reserve: Durch den Verbrauch teilungsfähiger Vorläuferzellen und/oder die Anhäufung von seneszenten Zellen kommt es zu einer Beeinträchtigung der Selbsterneuerungs- beziehungsweise Reparaturfähigkeit, die zur typischen Atrophie des gealterten Gewebes beiträgt.

Jede dieser drei Kategorien umfasst eine Vielzahl von Einzelmechanismen, die sich gegenseitig beeinflussen können. Umweltinduzierte Organalterungsprozesse sind somit komplexe systembiologische Vorgänge. Sie werden nur unzureichend verstanden und ein die Einzelmechanismen hierarchisierendes und integrierendes Modell der umweltinduzierten Organalterung existiert bislang nicht.

Die Haut ist ein nahezu ideales Modellorgan, um diese komplexen Zusammenhänge systematisch zu studieren, da sie als Grenzflächenorgan von extrinsischen Alterungsprozessen unmittelbar betroffen ist. Extrinsische Alterungsprozesse der Haut werden hauptsächlich durch ultraviolette (UV) Strahlung verursacht. Daher wird der Begriff Lichtalterung synonym verwendet.⁷ Weitere für die Hautalterung relevante Umweltnoxe sind Strahlung im nahen Infrarotbereich und Tabakrauch. Die extrinsische Hautalterung ist als Modell für umweltinduzierte Organalterung besonders gut geeignet, da die klinischen, histologischen und molekularen Veränderungen der extrinsischen Hautalterung charakteristisch und von denen des intrinsischen Hautalterungsprozesses unterscheidbar sind. Die den Alterungsprozess anzeigenden Organveränderungen können entweder bereits mit dem bloßen Auge abgelesen (Atrophie, Faltenbildung) oder durch einfache Funktionstests (Hautbarrierefunktion, Wundheilungsfähigkeit) nachgewiesen werden oder sind an vergleichsweise einfach zu gewinnendem bioptischem Material histologisch und molekular belegbar.

In Forschungsarbeiten der letzten Jahre hat man für jede der oben genannten Kategorien Mechanismen identifiziert, die spezifische strukturelle und funktionelle Charakteristika

⁷ Vgl. Krutmann und Gilchrest (2006: 33).

der extrinsisch gealterten Haut erklären. Allerdings stehen diese Beobachtungen weitgehend unverbunden nebeneinander. Die Komplexität der umweltinduzierten Hautalterung wird durch eine Reihe weiterer Befunde belegt, deren pathogenetische Einordnung derzeit noch nicht möglich ist. So finden sich in lichtgealterter Haut im Bereich der oberen Dermis, das heißt innerhalb der Region, die durch die stärksten strukturellen Veränderungen des dermalen kollagenen Bindegewebes charakterisiert ist, vermehrt intrazellulär gelagerte oxidierte Proteine. Es ist völlig unbekannt, ob dieses Phänomen primär oder sekundär mit dem Alterungsprozess zusammenhängt und welche pathogenetische Bedeutung es für Veränderungen der extrazellulären Matrix hat. Der obere Dermisbereich weist zudem ein entzündliches Infiltrat auf. Die Einwanderung von Entzündungszellen wurde schon vor Jahrzehnten beschrieben und mit dem Begriff der Heliodermatitis belegt, ohne dass bisher die pathogenetische Relevanz dieses Befundes aufgeklärt werden konnte. Auch Veränderungen des Gefäßmusters lassen sich in der extrinsisch gealterten Haut beobachten. Sie sind vermutlich ebenfalls von pathogenetischer Bedeutung, denn *In-vivo*-Studien am Modell der *Hairless*-Maus haben gezeigt, dass eine chronische UV-Exposition mit einer vermehrten Gefäßneubildung in der Dermis einhergeht. Eine Hemmung der Gefäßneubildung führte zur Hemmung der UV-induzierten Neovaskularisierung und bemerkenswerterweise auch zur Reduktion der UV-induzierten Faltenbildung. Die beteiligten molekularen Mechanismen sind jedoch vollkommen unbekannt. Es steht zudem außer Zweifel, dass auch epidermale Veränderungen an der Pathogenese der Lichtalterung der Haut beteiligt sind. So ist die lichtgealterte Haut durch vielfältige Störungen der Hautbarrierefunktion gekennzeichnet, die zum Beispiel zu Permeabilitätsstörungen, zur Hauttrockenheit, aber auch zu einer verminderten antioxidativen Kapazität der Hornschicht führen können. Der relative Beitrag dermalen *versus* epidermalen Prozesse am extrinsischen Alterungsprozess der Haut ist jedoch wenig untersucht. Strukturelle Veränderungen der dermalen Matrix aufgrund von extrinsischen Alterungsprozessen haben vielgestaltige funktionelle Konsequenzen und umfassen ein Spektrum von Organveränderungen, die teilweise nur von kosmetischer Relevanz sind, teilweise aber auch Krankheitscharakter haben, da sie die Organfunktion der Haut wesentlich beeinträchtigen. Hierzu zählen Symptome wie Xerosis, Pruritus, verminderte Hautbarrierefunktion, eine vermehrte Hautvulnerabilität und gravierende Wundheilungsstörungen. Alle die Hautalterung betreffenden Phänomene und Beobachtungen stehen derzeit noch unverbunden nebeneinander und sollen im SFB 728 durch einen integrierten Forschungsansatz hinsichtlich ihrer pathogenetischen Bedeutung und Hierarchie beleuchtet werden.

Organisationsstruktur und Forschungsziele

Der SFB 728 ist in die drei Teilbereiche A, B und C gegliedert. Diese Einteilung haben wir von der anfangs genannten Theorie des *disposable soma* abgeleitet, in der man von einem dreistufigen Prozess des Alterns ausgeht. Alle Teilprojekte des SFB überprüfen einzelne Abschnitte der Alterungshypothese und leiten Strategien der Altersprävention ab, die dann in einheitlichen Gewebe- und Tiermodellen gemeinsam erprobt werden. In den drei Teilbereichen wird ein kohärentes Verständnis der einzelnen Stufen des Geschehens erarbeitet. Über die Teilbereiche hinweg werden komplexe Alterungsmechanismen in koordinierten Kooperationen untersucht.

Teilbereich A: Degradation von Makromolekülen

Die erste Stufe des Alterungsprozesses wird angestoßen durch die irreversible Akkumulation exogen ausgelöster oder endogen entstandener und exogen verstärkter Schäden in den langlebigen Makromolekülen der Genome und des Zytoskeletts. Teilbereich A untersucht die Abnutzung zellulärer Makromoleküle durch das Wechselspiel exogener Stressoren und endogener Prozesse des DNS-Metabolismus und der Chromatinstrukturierung. Im Zentrum steht die Degeneration der nukleären und mitochondrialen Genome sowie der Architektur von Zellkern und Zytoskelett. Die Projekte des Teilbereichs A prüfen letztendlich die Frage, wie exogene Primärveränderungen einzelner Makromoleküle in ihrer Interaktion mit endogenen Prozessen des Metabolismus und der Zellteilung zu einer nachhaltigen und autonom fortschreitenden Degeneration und Dysfunktion der Globalstruktur führen. Es werden drei Mechanismen geprüft, von denen wir glauben, dass sie zu diesem Prozess wesentlich beitragen: (1) Verstärkung exogener DNS-Veränderungen und Übertragung indirekter DNS-Noxen auf das Genom durch DNS-Topoisomerasen und andere DNS-strukturverändernde Enzyme; (2) Verlust der Transkriptionskontrolle durch Destabilisierung des epigenetischen Netzwerkes, durch Dysregulationen der Aktin-Zytoskelettdynamik in Zytoplasma und Zellkern und durch exogen induzierte Aggregation und Degeneration nukleärer Struktur- und Funktionsproteine; (3) Fehlverteilung des genetischen Materials während der Mitose durch extrinsische Störungen von Kinetochor, Spindelapparat, Zentrosom und Spindelkontrollmaschinerie sowie der essenziellen Aktivität von DNS-Topoisomerase II.

Teilbereich B: Seneszenz und Apoptose

In der zweiten Stufe des Alterungsprozesses werden Zellen infolge der Akkumulation dauerhafter Schäden transkriptionell reprogrammiert und/oder über ein Netzwerk von Bewältigungs- und Entscheidungsmechanismen in verschiedene Formen des Zelltodes oder der zellulären Seneszenz hineingetrieben. Die Projekte des Teilbereichs B untersuchen also die Mechanismen, durch die Zellen eine kritische Degeneration ihrer makromolekularen Systeme und andere nachhaltige Stressfolgen erkennen, die Signalketten, die daraufhin aktiviert werden, und die Entscheidungswege, die schließlich zu verschiedenen Formen von zellulärer Seneszenz und Zelltod führen.

Nach derzeitigem Verständnis steht im Zentrum dieser zellulären Entscheidungswege der Tumorsuppressor p53, der sowohl proapoptotische als auch zellzyklusinhibierende Zielgene induzieren kann. Ein Teilprojekt untersucht die Regulation dieser als klassisch betrachteten Signaldrehscheibe durch die kürzlich identifizierten p53-Isoformen und deren vielfältige posttranslationale Modifizierungen und/oder eine unterschiedliche Kompartimentierung sowie die Bedeutung dieser Mechanismen für den zellulären Alterungsprozess. Ein weiteres Teilprojekt untersucht den Einfluss von Signalprozessen auf dieses Geschehen, die über die stressinduzierte Hemmung von FoxO-Transkriptionsfaktoren zur negativen Regulation der Bildung protektiver und die zelluläre Seneszenz potenziell verzögernder Faktoren führt. Weitere Teilprojekte untersuchen (1) den Einfluss mitochondrienukleärer Regulationswege auf Seneszenz- und Zelltodprozesse; (2) retrograde, also von Mitochondrien ausgehende und nukleäre Prozesse beeinflussende Signalkaskaden; (3) die Translokation nukleärer und zytoplasmatischer Proteine in die Mitochondrien infolge von

Zellstress; (4) Signalprozesse, die nach Belastung mit Infrarotstrahlung von den Mitochondrien in Gang gesetzt werden, und deren Beitrag zur Regulation zellulärer Alterungsprozesse; (5) die Assoziation der nukleären Telomerase-Reverse-Transkriptase mit mt-DNS sowie die Regulation dieses neuen mitochondrialen Wegs durch stressinduzierte Kinasen.

Die übergeordnete Fragestellung dieses Teilbereichs ist, wie verschiedene Formen des exogenen Zellstresses mit den jeweiligen Effektorprogrammen interagieren, nach welchen Regeln hierbei bestimmte Konstellationen von exogenem Stress und zellulärem Kontext in spezifische Zellendstufen münden und welche Faktoren und Einflussgrößen dies lenken. Ein weiteres Augenmerk gilt der Frage, wie die ambivalenten Aktionen der beteiligten Effektorsysteme durch Wirkstoffe gezielt beeinflusst werden können. Die spezifische Ausrichtung des SFB 728 auf extrinsische Alterungsprozesse der Haut wird in allen Teilprojekten des B-Bereichs durch geeignete zelluläre Modellsysteme abgebildet. Durch diese einheitlichen Experimentierplattformen wird eine optimale Zusammenarbeit mit den Teilprojekten des Teilbereichs A und eine Aufwärtskompatibilität zu den organismalen Experimentiersystemen des Teilbereichs C gewährleistet.

Teilbereich C: Organ- und Systemalterung

In der Auseinandersetzung des Zellverbandes und der Extrazellulärmatrix mit seneszenten oder apoptotischen Zellendstufen werden in der dritten Stufe des Alterns schließlich Dysfunktionen und strukturelle Defekte auf das Gewebe übertragen. Außerdem kommt es durch strukturverändernde Umweltsignale auch auf unmittelbarem Wege zu Veränderungen des Mikromilieus in der Gewebenische. In ihrer Kumulation rufen diese Prozesse den Phänotyp des gealterten Gesamtorgans hervor. Diese Prozesse der Gewebe- und Organalterung werden im Teilbereich C untersucht, der darüber hinaus allen übrigen Teilprojekten einheitliche Gewebe- und Tiermodelle zur Erprobung molekularer Alterungsmechanismen verfügbar macht. In diesem Teilbereich interessiert uns (1) wie Umweltfaktoren direkt – also ohne die Induktion makromolekularer Schäden oder zellulärer Alterungsvorgänge – strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gewebes induzieren, die zur Organalterung beitragen, (2) wie Umweltfaktoren mittelbar, das heißt über die sich in den betroffenen Zellen beziehungsweise Geweben entwickelnde molekulare Degeneration, die Gewebenische strukturell und funktionell verändern und hierdurch Organalterung verursachen und (3) wie Umwelttoxinen durch den Verbrauch teilungsfähiger Vorläuferzellen und/oder die Anhäufung von sich nicht mehr teilenden, das heißt seneszenten Zellen die Selbsterneuerungs- beziehungsweise Reparaturfähigkeit des alternden Organs beeinträchtigen. Das übergeordnete Ziel des Teilbereichs C ist die Entwicklung und Durchführung eines koordinierten, integrierten Forschungsansatzes, der es am Ende erlauben wird, umweltinduzierte Alterungsmechanismen in ihrer wechselseitigen Bedeutung für Organalterungsprozesse einzuordnen.

Hierzu erfolgt in allen Teilprojekten des C-Bereichs eine Fokussierung auf die Lichtalterung der Haut als Modellorgan für umweltinduzierte Alterungsprozesse. Um eine Vergleichbarkeit der in den einzelnen Teilprojekten erhobenen Befunde zu ermöglichen, werden die Bestrahlungsprotokolle hinsichtlich der verwendeten Emissionsspektren, der Bestrahlungsleistung und -dosen standardisiert. In diesem methodischen Verbund beschäftigt sich eine Reihe von Teilprojekten mit direkten, durch UV-Strahlung induzierten alte-

rungsrelevanten Veränderungen des Hautorgans. Untersucht wird (1) die Wirkung von UV-Strahlung auf die DNS-Methylierung und die sich hieraus für die Hautalterung ergebenden Konsequenzen; (2) die UVB-induzierte Aktivierung des Arylhydrocarbon-Rezeptor-Signalweges, die Folgen, die dies für den Kollagenstoffwechsel der Haut hat sowie mögliche Wechselwirkungen mit der circadianen Rhythmik der Haut und der Wirkung von Östrogenen; (3) die molekulare Grundlage der UVB-induzierten Verringerung des Hyaluronsäuregehaltes der lichtgealterten Haut; (4) durch welche Mechanismen sich UV-induzierbare beziehungsweise -induzierte Deletionen des mitochondrialen Genoms in Hautalterungsprozesse übersetzen. Wir erwarten uns von dem methodisch eng vernetzten und inhaltlich komplementären, integrierten Forschungsansatz im Teilbereich C eine Vielzahl neuer systembiologischer Erkenntnisse zur Lichtalterung der Haut im Speziellen und zur umweltinduzierten Organalterung im Allgemeinen.

Untersuchungsmodelle und Methodenschwerpunkte

Zur Untersuchung der umweltinduzierten Alterungsprozesse werden von allen SFB-Teilprojekten überwiegend einheitliche Untersuchungsmodelle verwendet. Auf zellulärer Ebene sind dies vor allem primäre humane dermale Fibroblasten, einheitlich hergestellte dermale und komplette humane Hautäquivalentmodelle, das *Hairless*-Mausmodell sowie von Teilprojekten des SFB hergestellte, konditionale Mäuse. Zudem sind innerhalb des SFB die Belastungs- beziehungsweise Bestrahlungsprotokolle standardisiert und die Methodik zur Erfassung der Lichtalterung der Haut auf molekularer, histologischer und klinischer Ebene durch eine zentrale Methodenplattform vereinheitlicht. Durch diese Maßnahmen soll im Sinne eines integrativen Forschungsansatzes eine größtmögliche Vergleichbarkeit der in den einzelnen Teilprojekten erhobenen Befunde gewährleistet werden.

Innerhalb der letzten 15 Jahre hat sich *C. elegans* als ein besonders geeigneter Modellorganismus zur Erforschung der Genetik von Alterungsprozessen etabliert.⁸ Der Wurm ist ein repräsentatives Modellsystem, um den Alterungsprozess multizellulärer Organismen darzustellen und pharmakologische Wirkungen auf diesen Prozess zu studieren, die auch für Säugetiere relevant sein können. *C. elegans* ist genetisch vollständig charakterisiert und leicht manipulierbar. Eine große Anzahl von Mutanten und viele transgene Reporterorganismen werden durch das „Caenorhabditis Genetic Center“ verwaltet und frei zugänglich gemacht. Es existieren darüber hinaus zahlreiche, robuste Standardmethoden zur Erzeugung von mutierten oder transgenen Stämmen sowie zur posttranskriptionellen Genabschaltung.

Alle Teilprojekte können auf eine SFB-eigene *Core Facility* für Fluoreszenzmikroskopie lebender Zellen und Gewebe zugreifen. Diese besteht aus zwei konfokalen Laserscanningmikroskopen. Die Aufnahmeeinheiten der Systeme befinden sich in CO₂-begasbaren Inkubationskammern und ermöglichen so die Fluoreszenzmikroskopie lebender Zellen über lange Zeiträume. Beide Instrumente decken einen breiten Standardwellenbereich ab (Anregung von 364 bis 633 Nanometer) und ermöglichen komplementär die quantitative Erfassung von Fluoreszenzintensitäten für Mobilitäts- und Interaktionsstudien. Die beiden Mikroskope ergänzen sich gegenseitig dadurch, dass eines der beiden einen UV-Laser zur Untersuchung lokaler UVA-Schädigungen und das andere eine 405-Nanometer-Diode zur

⁸ Vgl. Schaffitzel und Hertweck (2006: 557).

Verwendung von photoaktivierbarem GFP (*green fluorescent protein*) besitzt. 3-D-Bilddekonvolution und nicht-lineare Datenregression sind an beiden Systemen etabliert. Die betreuenden Arbeitsgruppen besitzen langjährige Erfahrungen mit allen gängigen fluoreszenzmikroskopischen Analysetechniken. Die Lebendzellmikroskopie des SFB 728 wird komplettiert durch ein *Cell Observer*-System der Firma Zeiss, das auf einem vollmotorisierten inversen Fluoreszenzmikroskop basiert. Durch das geschlossene Inkubationssystem werden Langzeitaufnahmen von lebenden Zellen in fast jedem Kultursystem möglich. So lässt sich die Wirkung altersrelevanter Substanzen auf eine Zelle beziehungsweise auf ein bestimmtes, GFP-markiertes Protein über sehr lange Zeiträume auf Einzelzellniveau darstellen. Darüber hinaus steht den Teilprojekten an den beiden konfokalen Laserscanningmikroskopen je eine Mikroinjektionsanlage sowie ein etabliertes Verfahren zur *In-vivo*-Untersuchung der Proteolyse zur Verfügung.

Die Chromatin-Immünpräzipitationstechnologie ist eine Kernexpertise im SFB und wird von drei Teilprojekten sowie dem molekularbiologischen Zentrallabor des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) der Heinrich Heine Universität (Univ.-Prof. Dr. Karl Köhler) systematisch ausgebaut und erweitert. Eine Reihe weiterer Teilprojekte des SFB 728 baut später auf dieser Methodenplattform auf.

Die Tandem-Affinitätsreinigung (TAP) und die proteomische Charakterisierung von Multiproteinkomplexen wurden von zwei Teilprojekten des SFB im Rahmen ihrer Vorarbeiten etabliert. In Zusammenarbeit mit diesen beiden Teilprojekten sowie dem Graduiertenkolleg 1089 „Proteininteraktionen und -modifikationen“ stehen Expressionsvektoren für verschiedenen TAP-Tags sowie diverse Säulenmaterialien für die sequenzielle Affinitätsreinigung zur Verfügung. Expertise besitzt der SFB 728 zudem intern als auch über das Proteinanalytische Zentrallabor des BMFZ (Dr. Sabine Metzger) bei proteomischen Verfahren zur Charakterisierung der Immunpräzipitate. Für alle Teilprojekte des SFB 728, die Identifizierung und Charakterisierung von Interaktomen anstreben, steht darüber hinaus ein regelmäßiger Arbeitskreis und ein Methodenserver des Graduiertenkollegs 1089 offen, in denen das lokale Wissen und die Erfahrungen mit der TAP-Technologie und nachgeschalteten proteomischen Verfahren gesammelt und ausgetauscht werden.

Ausblick

Das ultimative Ziel des SFB 728 ist die Modulation limitierender Alterungsmechanismen durch therapeutische und präventive Maßnahmen zur Förderung eines „gesunden“ Alterns im Sinne der Verlängerung des durch senilen Verfall nicht kompromittierten Lebensabschnittes. Diese Aufgabe haben wir zweifach fokussiert: Wir konzentrieren uns auf extrinsische Alterungsprozesse, die durch Faktoren der Umwelt, Ernährung und Lebensführung angetrieben werden und wohl am ehesten medizinisch beeinflussbar sind, sowie auf die Hautalterung, bei der extrinsische Mechanismen die führende Rolle spielen und die von anderen Hauterkrankungen klar abgrenzbar ist. Wir werden später prüfen, inwieweit die an diesem Organ erhobenen Befunde auf die extrinsische Alterung anderer Organe wie beispielsweise das Zentralnervensystem und das Kardiovaskularsystem übertragbar sind.

Literatur

- KIRKWOOD, Tom B. (1977). „Evolution of ageing“, *Nature* 270, 301–304.
- KIRKWOOD, Tom B. (2005). „Understanding the odd science of aging“, *Cell* 120, 437–447.
- KRUTMANN, Jean und Fritz BOEGE (2004). „Das Graduiertenkolleg ‚Molekulare Ziele von Alterungsprozessen und Ansatzpunkte der Alterungsprävention‘“, in: Alfons LABISCH (Hrsg.). *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2003*. Düsseldorf, 451–463.
- KRUTMANN, Jean und Barbara A. GILCHREST (2006). „Photoaging of skin“, in: Barbara A. GILCHREST und Jean KRUTMANN (Hrsg.). *Skin Aging*. Heidelberg und New York, 33–44.
- LOMBARD, David B., Katrin F. CHUA, Raul MOSTOSLAVSKY, Sonia FRANCO, Monica GOSTISSA und Frederick W. ALT (2005). „DNA repair, genome stability, and aging“, *Cell* 120, 497–512.
- MICHIKAWA, Yuichi, Franca MAZZUCHELLI, Nereo BRESOLIN, Guglielmo SCARLATO und Giuseppe ATTARDI (1999). „Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication“, *Science* 286, 774–779.
- PASSOS, Joao F. und Thomas VON ZGLINICKI (2005). „Mitochondria, telomeres and cell senescence“, *Experimental Gerontology* 40, 466–472.
- SCHAFFITZEL, Elke und Maren HERTWECK (2006). „Recent aging research in *Caenorhabditis elegans*“, *Experimental Gerontology* 41, 557–563.

