

II. Sonderforschungsbereiche, Graduiertenkollegs und Forschungs Kooperationen

Univ.-Prof. Dr. phil. Bernd Witte

Bernd Witte, geboren am 20.03.1942 in Idrar-Oberstein, studierte ab 1961 Germanistik, Gräzistik und Philosophie in Münster, Tübingen und Paris; Stipendiat der Volkswagenwerk, Promotion 1966, 1967-1969 Leiter (DAAD) am Institut d'Etudes Germaniques der Sorbonne, gleichzeitig Studium am Institut d'Etudes Politiques der Université de Paris, 1968 Certificat d'Etudes Politiques, 1969 assistant, 1970 maître-assistant am neugegründeten Institut d'Allemand der Université Paris III (Sorbonne Nouvelle), 1970-71 Gastprofessor an der Portland State University, Oregon. Seit 1972 Wissenschaftlicher Assistent an der Universität Göttingen, 1973 Gastprofessor an der Middlebury College, Vermont, 1974 Gastprofessor an der Universität Mainz, 1977-1979 Lehrauftrag am Institut für Deutsche Sprache und Literatur der Universität Köln, 1979 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor an der RWTH Aachen, 1980 zwei-C2-Professor, Gastprofessor an der Hebräischen Universität, Jerusalem (1985) und am Institut Raymond Aron, Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales (Paris) (1987), 1988/89 visiting professor am Department of Germanic Languages, UCLA (Los Angeles/Calif.), 1990 Max Kade distinguished visiting professor am Department of Germanic Languages and Literatures, University of Kansas. Seit dem 01.03.1994 C4-Professor für Neuere deutsche Literatur an der HHU Düsseldorf. Zur Zeit arbeitet er über Goethe als Prosaschriftsteller und über den Zusammenhang von deutschsprachiger Literatur und jüdischer Tradition im 20. Jahrhundert.



H. Sonderforschungsbereich
Gebäudekolleg
und Forschungskooperationen

Hanns Weiss

**Sonderforschungsbereich 189
„Differenzierung und Regulation
energiewandelnder biologischer Systeme“ –
1989-2000**

Im Zentrum der Thematik des Sonderforschungsbereichs 189 steht die Versorgung lebender Zellen mit Energie. In photosynthetischen Organismen erfolgt dies durch die Triebkraft des Sonnenlichtes, in Organismen, die auf Nahrungsaufnahme angewiesen sind, durch die der Zellatmung. Die Reaktionsketten der photosynthetischen und respiratorischen Energieumwandlung laufen räumlich gerichtet an dafür spezialisierten zellulären Membranen ab. Energieliefernde und energieverbrauchende Teilreaktionen sind darin energetisch über die protonenmotorische Kraft miteinander gekoppelt. Eine Besonderheit der energiewandelnden Systeme pflanzlicher und tierischer Zellen liegt in der dualen Genetik dieser Enzymsysteme.

Als Beispiel sei die respiratorische Energieumwandlung, die sogenannte oxidative Phosphorylierung, in tierischen Zellen erklärt. Durch Enzyme, die in der Zelle gelöst vorliegen und deren gemeinsame Wirkung als Glykolyse und Zitronensäurezyklus bezeichnet wird, werden Zucker als die wichtigsten Energielieferanten der Zellen schrittweise dehydriert (Abb. 1, Reaktionsgleichung 1). Es entsteht Kohlendioxid und Wasserstoff, letzterer jedoch nicht in freier Form, sondern als sogenanntes Reduktionsäquivalent an das Coenzym NAD gebunden. Diese Dehydrierung ist eine vorbereitende Stoffumwandlung. Die eigentliche Energieumwandlung findet dann in der inneren Membran der Mitochondrien, den auf Energieumwandlung spezialisierten Zellorganellen, statt. In einem vielstufigen Prozeß übertragen drei Atmungsenzyme die Reduktionsäquivalente (in Form von Elektronen) von NAD auf Sauerstoff, der dadurch zu Wasser reduziert wird, und verbinden diesen energetisch bergab verlaufenden Elektronentransport mit einem Transport von Protonen von der negativ geladenen Innenseite der Mitochondrienmembran zu deren positiv geladener Außenseite (Abb. 1, Reaktionsgleichungen 2, 3 und 4). Die Atmungsenzyme erzeugen damit eine transmembrane, protonenmotorische Kraft, die von dem ebenfalls in der inneren Mitochondrienmembran gelegenen Enzym ATP-Synthase genutzt wird, indem es den Rückstrom der Protonen mit der Phosphorylierung von ADP zu ATP verbindet (Abb. 1, Reaktionsgleichung 5).

H_n^+ bedeutet ein Proton an der negativ geladenen Innenseite der Membran und H_p^+ ein Proton an der positiv geladenen Außenseite der Membran. Die mobilen Elektronenüberträger zwischen den Atmungsenzymen sind mit Q für Ubichinon und $Cytc$ für Cytochrom c abgekürzt.

Der Protonenstromkreis beiderseits der Membran, durch den die Atmungsenzyme und die ATP-Synthase energetisch miteinander gekoppelt sind, kann ganz in Analogie zu einem elektrischen Stromkreis betrachtet werden. Die Atmungsenzyme sind parallel geschaltete Erzeuger der protonenmotorischen Kraft, die ATP-Synthase ist der Verbraucher dieser Kraft (Abb. 2).

In den vergangenen Jahren ist es englischen, japanischen, amerikanischen und deutschen Wissenschaftlern gelungen, auf röntgenkristallographischen Wegen die molekularen Strukturen der Cytochromreduktase und Cytochromoxidase und des aus der Membran herausragenden Teils der ATP-Synthase zu bestimmen. Die nun bekannte räumliche Anordnung der Atome in diesen Proteinen erlaubt es, die Prozeßfolge von Elektronen- und Protonenübertragung auf molekularer Ebene zu beschreiben. Dagegen sind die molekularen Strukturen der NADH-Dehydrogenase und des protonenleitenden Membranteils der ATP-Synthase noch unbekannt. Diese aufzuklären, stellen Ziele von Forschungsvorhaben des Sonderforschungsbereichs dar.

Eine Besonderheit der protonenpumpenden Atmungsenzyme und der ATP-Synthase tierischer Zellen ist deren duale, nämlich mitochondriale und nukleäre, Genetik. Diese resultiert aus der Evolution der Mitochondrien, die vor etwa 1,5 Milliarden Jahren begann. Durch die Wasserspaltung der schon länger existierenden photosynthetischen Bakterien war mehr und mehr Sauerstoff in die Erdatmosphäre gelangt. Einige der damals lebenden Bakterien hatten sich darauf eingestellt und eine Sauerstoffatmung entwickelt. Anderen Bakterien fehlte diese Sauerstoffatmung noch. Sie entwickelten diese nicht selbst, sondern nahmen stattdessen Bakterien, die den heutigen Purpurbakterien ähneln, als Endosymbionten auf. Im Wesentlichen waren die Atmungsenzyme und die ATP-Synthase der Gewinn, der sich aus dieser Endosymbiose für die neu entstandene, eukaryontische Zelle ergab. Durch die Weiterentwicklung des Endosymbionten entstanden die heutigen Mitochondrien, in denen von dem ursprünglich umfangreichen Genom des aufgenommenen Bakteriums nur noch ein Rest in Form einer kleinen, ringförmigen DNA übrig blieb. Die weitaus meisten Gene des Endosymbionten wurden im Lauf der Evolution in das anders organisierte Genom des Zellkerns aufgenommen.

In recht ähnlicher Weise wie die respiratorische Energieumwandlung in den Mitochondrien der Tiere erfolgt die photosynthetische Energieumwandlung in den Chloroplasten der Pflanzen. Durch Bestrahlung mit Sonnenlicht werden Elektronentransportprozesse in Gang gesetzt, die eine Protonenaufnahme an der Außenseite der sog. Thylakoidmembran dieser Organellen und

eine Protonenabgabe an der Innenseite nachsichziehen. Die dadurch erzeugte protonenmotorische Kraft wird von der chloroplastidären ATP-Synthase zur Phosphorylierung von ADP genutzt. Wie die Mitochondrien sind auch die Chloroplasten teilautonome Überbleibsel ehemals endosymbiontisch aufgenommener Bakterien, wobei die Chloroplasten von Vorfahren der heutigen Cyanobakterien abstammen. Auch die Chloroplasten enthalten noch ein eigenes, kleines Genom, in dem die Gene von Proteinuntereinheiten der energieumwandelnden, photosynthetischen Enzyme liegen.

Zur Zeit der Einrichtung des Sonderforschungsbereichs vor nunmehr zehn Jahren waren die Ereignisketten von photosynthetischer und respiratorischer Energieumwandlung und die duale Genetik der daran beteiligten Enzyme bereits weitgehend aufgeklärt. Die Funktionsweise der Enzyme auf molekularer Ebene und das Wechselspiel der beiden genetischen Systeme bei der Biosynthese der Enzyme waren dagegen erst wenig verstanden. Durch den Zusammenschluß von Gruppen aus den Fachbereichen Chemie und Biologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dem Institut für Biologische Strukturformforschung des Forschungszentrums Jülich und dem Max-Planck-Institut für Strahlenchemie in Mülheim war es möglich geworden, unter Anwendung eines breiten methodischen Spektrums aus Biophysik, Biochemie, Molekularbiologie, Mikrobiologie und Genetik, diese offenen Fragen zu erforschen. Verschiedenste Organismen, wie Purpurbakterien, Cyanobakterien, Pflanzen, Pilze und tierische Zellen, werden dazu untersucht, da sie jeweils unterschiedliche experimentelle Zugänglichkeit zu den universell vorkommenden, grundsätzlich nach gleichen Prinzipien arbeitenden, energieumwandelnden Enzymen eröffnen.

Die Forschungsvorhaben des Sonderforschungsbereichs sind in drei Projektbereichen zusammengefaßt. Gruppen in dem Projektbereich „Genetische Kontrolle“ bearbeiten die Prozesse der genetischen Steuerung der Chloroplastendifferenzierung in C3- und C4-Pflanzen (Karin Meyerhof, Jörg Stockhaus und Peter Westhoff) sowie der Mitochondrienbiogenese in der Hefe (Thomas Lisowsky und Georg Michaelis). Molekularbiologisch-genetische Versuchsansätze dominieren diese Untersuchungen. In dem Projektbereich „Funktionelle Regulation“ sind alle Vorhaben zusammengefaßt, deren Forschungsschwerpunkte auf Regulationsvorgängen in den energieumwandelnden Membransystemen von Chloroplasten, Mitochondrien und Cyanobakterien liegen. In zwei Teilprojekten (Gotthard Krause und Peter Jahns) werden regulatorische Prozesse erforscht, die schädliche Reaktionen bei überschüssiger Lichtabsorption im photosynthetischen Elektronentransport verhindern. In einem Teilprojekt (Peter Kroth) wird der Mechanismus des Imports nukleär kodierter Proteine in die Chloroplasten von Kieselalgen untersucht. Die Chloroplasten dieser Organismen besitzen eine vierfache Hüllmembran, die sich entwicklungs geschichtlich als Folge einer sekundären Endosymbiose erklären läßt.

Ein Forschungsvorhaben (Hanns Weiss) geht der Frage nach der Bedeutung des mitochondrialen Fettsäuresynthesystems nach, das ebenfalls ein Relikt des bakteriellen Ursprungs der Mitochondrien darstellt, und eine spezifische, noch ungeklärte Funktion bei der Biosynthese der Atmungsenzyme ausübt. Im Projektbereich „Proteinstruktur und Mechanismus“ sind die Forschungsvorhaben zusammengefaßt, deren Ziel die Aufklärung der Strukturen und Mechanismen von energiewandelnden Enzymen ist. In drei Teilprojekten (Klaus Steinmüller, Thorsten Friedrich und Ulrich Schulte gemeinsam mit Hanns Weiss) werden die verwandten Formen des Atmungszyklus NADH-Dehydrogenase, die im photosynthetischen Elektronentransport von Cyanobakterien und Chloroplasten und im respiratorischen Elektronentransport von Bakterien, Pilzen und Tieren vorkommen, untersucht. Drei Teilprojekte (Heinrich Strotmann und Georg Groth) untersuchen mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen den Mechanismus der Kopplung der ADP-Phosphorylierung an den Protonenfluß in der ATP-Synthase. Die physikalisch-chemischen Vorgänge bei der Umwandlung der protonenmotorischen Kraft in Proteinkonformationsenergie sollen verstanden werden. Mit physikalischen Streumethoden wird in einem Teilprojekt (Hans-Jürgen Saß gemeinsam mit Georg Büldt) die Umwandlung von Lichtenergie in einen Protonengradienten anhand des einfachen photosynthetischen Modellproteins Bakteriorhodopsin studiert. In zwei Teilprojekten (Joachim Heberle und Alfred Holzwarth) werden mit schwingungsspektroskopischen Methoden und mit ultraschneller Laser-Spektroskopie die Einzelschritte des Elektronen- und Protonentransports und die Dynamik der Proteinbewegung bei den Einzelprozessen des Elektronen- und Energietransfers in respiratorischen und photosynthetischen Proteinen bestimmt. Carrierproteine, die im Transfer von Energie, Redoxäquivalenten und Molekülbausteinen durch die energiewandelnden Membranen von Mitochondrien und Bakterien vielfältige Funktionen wahrnehmen, werden in einem weiteren Teilprojekt (Reinhard Krämer) bearbeitet.

Seit der Einrichtung des Sonderforschungsbereichs haben sich die inhaltlichen und methodischen Ausrichtungen der Teilprojekte sehr vorteilhaft ergänzt. Erst durch den Sonderforschungsbereich waren die Voraussetzungen für eine fachübergreifende Erforschung der äußerst komplexen, energiewandelnden biologischen Systeme gegeben. Die Zusammenarbeit zwischen allen Teilprojekten, insbesondere der Erfahrungsaustausch unter den Doktoranden über die Institutsgrenzen hinweg, nahm ganz erheblich zu. Die integrierende Wirkung des Sonderforschungsbereichs hat die wissenschaftliche Arbeit außerordentlich stimuliert. Als ein weiteres Ergebnis der fachübergreifenden Arbeit des Sonderforschungsbereichs wird auch die Einrichtung des Graduiertenkollegs Molekulare Physiologie: „Stoff- und Energieumwandlung“ im Jahr 1995 angesehen.

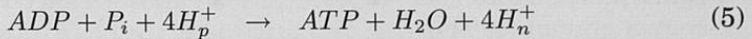
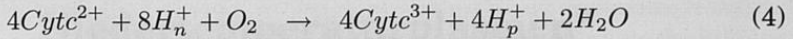
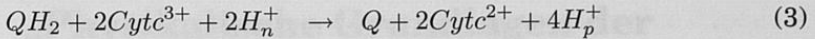
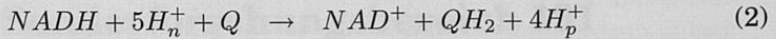
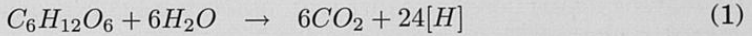


Abb. 1: Allgemeine Reaktionsgleichungen des oxidativen Abbaus von Glucose in tierischen Zellen durch Glykolyse und Zitronensäurezyklus (1), der Atmungskette NADH-Dehydrogenase (2), Cytochromreduktase (3) und Cytochromoxidase (4) und der ATP-Synthase (5).

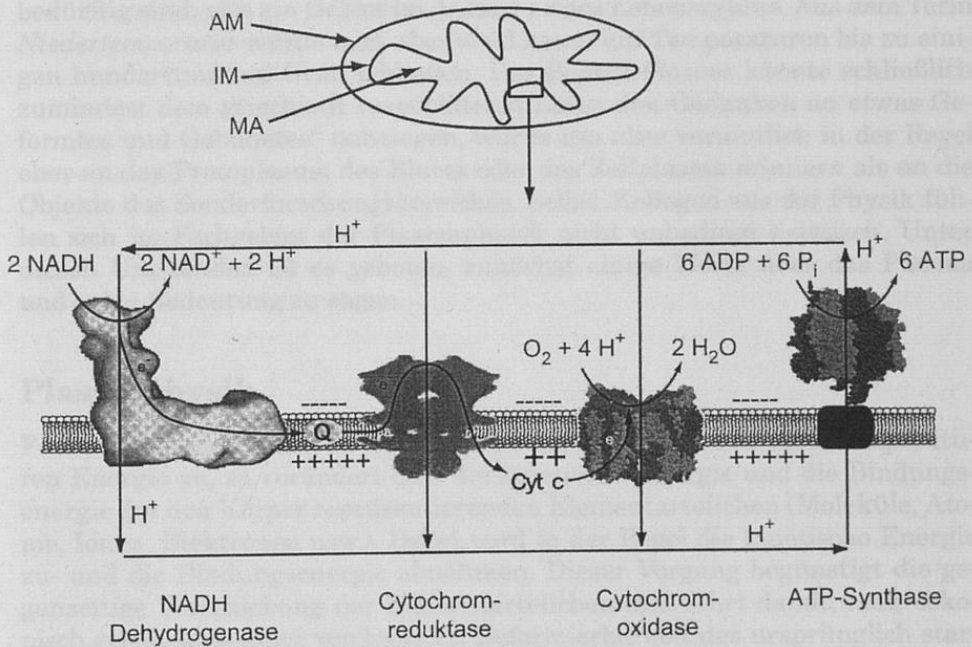


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Mitochondriums (oben) mit Außenmembran (AM), Innenmembran (IM) und Matrix (MA) und eines vergrößerten Ausschnitts der Innenmembran (unten) mit den drei Atmungskettenenzymen NADH-Dehydrogenase, Cytochromreduktase und Cytochromoxidase und der ATP-Synthase. *Q* steht für Ubichinon, dem mobilen Elektronenüberträger zwischen NADH-Dehydrogenase und Cytochromreduktase, und *Cyt c* steht für Cytochrom c, dem mobilen Elektronenüberträger zwischen Cytochromreduktase und Cytochromoxidase.

Die Forschungsergebnisse (Hahn & Weiss) zeigen die Bedeutung der mitochondrialen Atmungskette für die Energiegewinnung in der Leber. Die Atmungskette ist ein Komplex von Enzymen, die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind. Die Atmungskette besteht aus folgenden Komponenten: NADH-Dehydrogenase (I), Succinat-Dehydrogenase (II), Cytochrom-bb₃-Komplex (III), Cytochrom-c₁-Komplex (IV) und Cytochrom-oxidase (V). Die Atmungskette überträgt Elektronen von NADH über die verschiedenen Komplexe zur Cytochrom-oxidase, die schließlich die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser bewirkt. Die Atmungskette ist ein zentraler Bestandteil der Energiegewinnung in der Leber und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Energiestoffwechsels.

Die Atmungskette ist ein Komplex von Enzymen, die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind. Die Atmungskette besteht aus folgenden Komponenten: NADH-Dehydrogenase (I), Succinat-Dehydrogenase (II), Cytochrom-bb₃-Komplex (III), Cytochrom-c₁-Komplex (IV) und Cytochrom-oxidase (V). Die Atmungskette überträgt Elektronen von NADH über die verschiedenen Komplexe zur Cytochrom-oxidase, die schließlich die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser bewirkt. Die Atmungskette ist ein zentraler Bestandteil der Energiegewinnung in der Leber und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Energiestoffwechsels.



Die Atmungskette ist ein Komplex von Enzymen, die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind. Die Atmungskette besteht aus folgenden Komponenten: NADH-Dehydrogenase (I), Succinat-Dehydrogenase (II), Cytochrom-bb₃-Komplex (III), Cytochrom-c₁-Komplex (IV) und Cytochrom-oxidase (V). Die Atmungskette überträgt Elektronen von NADH über die verschiedenen Komplexe zur Cytochrom-oxidase, die schließlich die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser bewirkt. Die Atmungskette ist ein zentraler Bestandteil der Energiegewinnung in der Leber und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Energiestoffwechsels.

Die Atmungskette ist ein Komplex von Enzymen, die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind. Die Atmungskette besteht aus folgenden Komponenten: NADH-Dehydrogenase (I), Succinat-Dehydrogenase (II), Cytochrom-bb₃-Komplex (III), Cytochrom-c₁-Komplex (IV) und Cytochrom-oxidase (V). Die Atmungskette überträgt Elektronen von NADH über die verschiedenen Komplexe zur Cytochrom-oxidase, die schließlich die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser bewirkt. Die Atmungskette ist ein zentraler Bestandteil der Energiegewinnung in der Leber und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Energiestoffwechsels.

Die Atmungskette ist ein Komplex von Enzymen, die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind. Die Atmungskette besteht aus folgenden Komponenten: NADH-Dehydrogenase (I), Succinat-Dehydrogenase (II), Cytochrom-bb₃-Komplex (III), Cytochrom-c₁-Komplex (IV) und Cytochrom-oxidase (V). Die Atmungskette überträgt Elektronen von NADH über die verschiedenen Komplexe zur Cytochrom-oxidase, die schließlich die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser bewirkt. Die Atmungskette ist ein zentraler Bestandteil der Energiegewinnung in der Leber und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Energiestoffwechsels.

Günter Ecker

Sonderforschungsbereich 191 „Physikalische Grundlagen der Niedertemperaturplasmen“

Der Titel des Sonderforschungsbereiches gibt dem Laien nur sehr beschränkt die Möglichkeit, konkrete Rückschlüsse auf den Inhalt zu ziehen. Der Begriff *Physikalische Grundlagen* läßt den Schluß zu, daß es sich um Physik handelt und um ein Gebiet, in dem die Grundlagen noch erforschungsbedürftig sind, also ein Gebiet im Anfang seines Lebenszyklus. Aus dem Term *Niedertemperatur* würde man aber wohl kaum auf Temperaturen bis zu einigen hunderttausend Grad schließen. Der Begriff *Plasma* könnte schließlich zumindest dem griechisch vorgebildeten Laien den Gedanken an etwas Geformtes und Gebildetes“ nahelegen, würde ihn aber vermutlich in der Regel eher an das Protoplasma des Blutes oder das Zellplasma erinnern als an die Objekte des Sonderforschungsbereiches. Selbst Kollegen aus der Physik fühlen sich im Fachgebiet der Plasmaphysik nicht unbedingt heimisch. Unter diesen Umständen ist es geboten, zunächst einige Worte über das Plasma und seine Bedeutung zu sagen.

Plasmaphysik

Führt man einem Stück fester Materie ausgehend von niedrigen Temperaturen Energie zu, so verändert dies die kinetische Energie und die Bindungsenergie der den Körper repräsentierenden Elementarteilchen (Moleküle, Atome, Ionen, Elektronen usw.). Dabei wird in der Regel die kinetische Energie zu- und die Bindungsenergie abnehmen. Dieser Vorgang begünstigt die gegenseitige Verschiebung der Elementarteilchen und führt damit, makroskopisch gesehen, zu einer wachsenden Deformierbarkeit des ursprünglich starren Gebildes. Der Prozeß erreicht schließlich einen Punkt, in dem ein unetstetiger Übergang der Systemeigenschaften beobachtet wird, den wir als den *Phasenübergang fest / flüssig* bezeichnen. Charakteristisch für solche Phasenübergänge ist die sprunghafte Änderung makroskopischer physikalischer Parameter einerseits und das Auftreten neuer Eigenschaften andererseits.

Setzt man die Energiezufuhr weiter fort, so nimmt die Unabhängigkeit der Elementarteilchen“ zu, und mit wachsender Energie und sinkender Bindung nähern wir uns aus dem flüssigen Zustand dem gasförmigen Zustand.

Wir durchlaufen damit den Phasenübergang *flüssig/gasförmig*. In dem gasförmigen Zustand bewegen sich die Teilchen praktisch unabhängig bis auf gelegentliche Stöße, die sie miteinander ausführen.

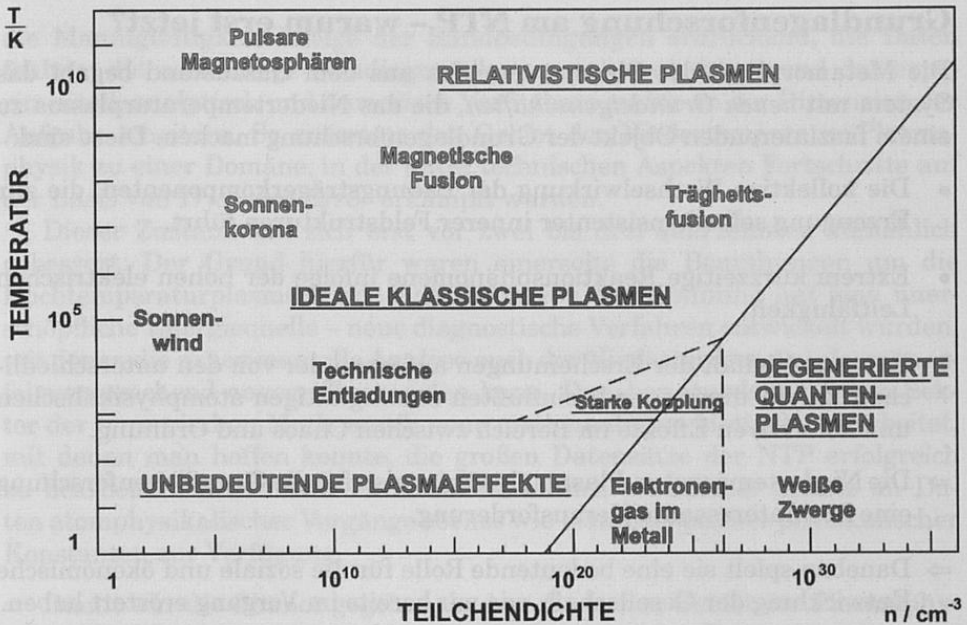
Bei weiterer Energiezufuhr wird die kinetische Energie der Teilchen so hoch, daß bei den Stoßprozessen die molekularen und atomaren Elektronenhüllen aufbrechen können – es entstehen negativ geladene und positiv geladene Elementarteilchen. Das ist der *Übergang zum Plasma*. Bei diesem Übergang zum Plasma wächst die innere Energie sprunghaft an, und wir beobachten die neue Eigenschaft der elektrischen Leitfähigkeit. Wie im Vorgang erwähnt, sind dies die Kriterien eines Phasenüberganges. Man kann also vom Phasenübergang *Gas/Plasma* sprechen und das Plasma als den vierten Aggregatzustand der Materie – neben fest, flüssig und gasförmig – sehen.

Allerdings tritt der *Aggregatzustand Plasma* im Vergleich zu den anderen Aggregatzuständen in dem Bereich unserer alltäglichen Lebenserfahrung weniger in Erscheinung. Dies gilt jedoch nur bei oberflächlicher Betrachtung. Hinter zahlreichen Phänomenen unseres täglichen Lebens sind Plasmaprozesse verdeckt instrumentell. Als Beispiel erwähnen wir die moderne Lichterzeugung, die Energieerzeugung und -verteilung und die unübersehbare Anzahl der Anwendungen in der Plasmatechnologie, die unsere Wirtschaft mit Umsätzen von mehreren hundert Milliarden DM weltweit bereichern.

Wenn wir über den Rahmen unserer täglichen Erfahrung hinaussehen, dann nimmt die Präsenz des Plasmas drastisch zu. Mehr als 90% der Materie des Universums befindet sich in einem der vielfältigen Plasmazustände. Wie man aus dem folgenden Diagramm erkennen kann, erstreckt sich die Mannigfaltigkeit der Plasmaerscheinungen über dreißig Zehnerpotenzen der Ladungsträgerdichte und zehn Zehnerpotenzen der Temperatur. Dabei treten nicht nur Plasmen mit Eigenschaften auf, die dem klassischen Verständnis zugänglich sind, sondern auch sogenannte degenerierte Plasmen mit extrem starker Kopplung und Quantenplasmen mit wesentlichen Einflüssen der Quanteneffekte. Die Plasmen in ihrer Breite erfordern den Einsatz aller bekannten und darüber hinaus die Entwicklung neuer physikalischer Methoden.

Die physikalische Disziplin, die sich mit gasförmigen Systemen unter Einfluß von Ladungsträgerkomponenten befaßt, wurde ursprünglich als *Gaselektronik* bezeichnet. Das Wort *Plasma* hat erst Irving Langmuir in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts eingeführt – vermutlich unter dem Eindruck der aus dem kollektiven Verhalten der geladenen Komponenten resultierenden, mannigfaltigen Formungs- und Bildungsvorgängen.

Um zu bestimmen, was wir unter dem Begriff „Niedertemperatur“ verstehen wollen, müssen wir von der Definition des Niedertemperaturplasmas ausgehen. Wir verstehen unter einem *Niedertemperaturplasma (NTP)* ein System, in dem die ionisierten Komponenten (Ionen, Elektronen) eine nicht zu



Überblick über charakteristische Plasmaformen im Universum

vernachlässigende Rolle spielen, die Ionisation aber nicht so weit fortgeschritten ist, daß *nur* die Ionen und Elektronen wesentlich sind. Letztere Systeme kennzeichnet man als *vollionisiert* oder *Hochtemperaturplasmen (HTP)*. Mit dieser Definition für das Niedertemperaturplasma folgt aus der Temperaturabhängigkeit des Ionisationsgrades die Beschränkung der Niedertemperatur“ auf Bereiche bis zu einigen hunderttausend Grad.

Entsprechend dieser Definition ist das Verhalten der Niedertemperaturplasmen und der Hochtemperaturplasmen sehr unterschiedlich. Niedertemperaturplasmen sind in sehr komplexer Weise durch das Auftreten zahlreicher atomphysikalischer Effekte der nichtionisierten Komponenten in der Wechselwirkung mit den Ladungsträgern und ihren kollektiven Effekten bestimmt und daher in ihrem komplexen Verbund mühsam zu analysieren. Hochtemperaturplasmen sind im Idealfall völliger Ionisierung nur“ durch die Ladungsträgerkomponenten und deren kollektive Wechselwirkung bestimmt – eine immer noch überaus schwierige Aufgabe für die Analyse.

Grundlagenforschung am NTP – warum erst jetzt?

Die Metamorphose des Plasmazustandes aus dem Gaszustand begabt das System mit *neuen Grundeigenschaften*, die das Niedertemperaturplasma zu einem faszinierenden Objekt der Grundlagenforschung machen. Diese sind:

- Die kollektive Wechselwirkung der Ladungsträgerkomponenten, die zur Erzeugung selbstkonsistenter innerer Feldstrukturen führt.
 - Extrem kurzzeitige Reaktionsphänomene infolge der hohen elektrischen Leitfähigkeit.
 - Extreme Vielfalt der Erscheinungen aufgrund der von den unterschiedlichen Randbedingungen beeinflussten mannigfaltigen atomphysikalischen und kollektiven Effekte im Bereich zwischen Chaos und Ordnung.
- ⇒ Die Niedertemperatur-Plasmaphysik ist also für die Grundlagenforschung eine hochinteressante Herausforderung.
- ⇒ Daneben spielt sie eine bedeutende Rolle für die soziale und ökonomische Entwicklung der Gesellschaft, wie wir bereits im Vorgang erörtert haben.

Wenn dem so ist, so muß sich die Frage aufdrängen, warum das Forschungsgebiet, dessen Wurzeln bis ins achtzehnte Jahrhundert zurückreichen, nicht bereits einen umfassenden Überblick über die Grundlagen besitzt. Die Ursache erhellt aus der historischen Entwicklung:

Nach einer ungewöhnlich langen Entstehungsphase, deren Anfänge in der Tat im achtzehnten Jahrhundert liegen, hat die Niedertemperatur-Plasmaphysik – besonders in Deutschland – in den ersten Jahrzehnten des zwanzigsten Jahrhunderts einen vielversprechenden Schub erfahren. Danach ist sie in eine Stagnationsphase geraten, die bis in die achtziger Jahre zu einer Schattenexistenz geführt hat.

Der Grund: Die Niedertemperatur-Plasmaphysik war einfach zu schwierig für diese Zeit. Das bei den Laborplasmen unvermeidliche interdisziplinäre Zusammenwirken von verschiedenen Wissensbereichen der Physik (Festkörperphysik, Fluidmechanik, Gasdynamik, Elektrodynamik, Atomphysik u.ä.), die große Zahl der verschiedenartigen Teilchenkomponenten (Moleküle, Atome, angeregte Zustände, Ionen, Elektronen) in ihrer schwierigen Wechselwirkung, das Auftreten extremer Materiezustände, deren grundsätzliche Gesetzmäßigkeit unbekannt war, die Strukturen zwischen Chaos und Ordnung, die unübersehbare Vielgestaltigkeit der durch die Randbedingungen verursachten Phänomene, das Fehlen von atomphysikalischen und makroskopischen Daten – all dieses hat in dieser Zeit einen sauberen wissenschaftlichen Zugang in geistreichen Experimenten und eleganten Theorien weitgehend aussichtslos erscheinen lassen. Die Komplexität des Systems war abschreckend,

die Mannigfaltigkeit infolge der Randbedingungen erdrückend, die Daten fehlten, die notwendige Feindiagnostik war nicht entwickelt und das experimentell, analytisch und numerisch Verfügbare mußte an der Dimension der Aufgabe scheitern. So entartete das Gebiet der Niedertemperatur-Plasmaphysik zu einer Domäne, in der unter technischen Aspekten Fortschritte auf der Basis von *Trial und Error* erkämpft wurden.

Dieser Zustand hat sich erst vor zwei bis drei Jahrzehnten allmählich gebessert. Der Grund hierfür waren einerseits die Bemühungen um die Hochtemperaturplasmen, wo – getrieben von der Hoffnung auf eine unerschöpfliche Energiequelle – neue diagnostische Verfahren entwickelt wurden, mit denen die experimentelle Analyse auch der Niedertemperaturplasmen erfolgversprechend angegriffen werden kann. Daneben wurden auf dem Sektor der numerischen Mathematik neue mathematische Methoden erarbeitet, mit denen man hoffen konnte, die großen Datensätze der NTP erfolgreich zu bearbeiten. Schließlich stand ein wesentlich erweiterter Schatz an Daten atomphysikalischer Vorgänge ebenso wie makroskopischer physikalischer Konstanten zur Verfügung.

⇒ Damit war die Chance gegeben, in dem modernen Gebiet der Plasmaphysik die Wachstumsphase erfolgversprechend anzugreifen.

Die Vorgeschichte des SFB 191

Es ist das Verdienst der Gründungsväter der Abteilung für Physik der Ruhr-Universität Bochum (RUB), die Möglichkeiten der Wachstumsphase des neuen Fachgebietes der Plasmaphysik bereits während der Gründung der RUB in den sechziger und siebziger Jahren deutlich erkannt zu haben. Dementsprechend haben sie die Plasmaphysik von Anfang an als Schwerpunkt in der Abteilung für Physik verankert – eine glückliche Entscheidung.

Kurze Zeit nach der Konstituierung der Abteilung ergab sich aus ersten Kontakten im Verwaltungsrat der Kernforschungsanlage Jülich eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Plasmaphysik (IPP) der KFA, die sich als sehr fruchtbar erwies. Da die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Ausgang der sechziger Jahre das neue Förderungsinstrument der Sonderforschungsbereiche“ eingeführt hatte, wurde von der KFA Jülich und der RUB die Beantragung eines Sonderforschungsbereiches für Plasmaphysik beschlossen und intensiv betrieben. Nach der Antragstellung und sorgfältiger Prüfung durch die Gremien der DFG bewilligte diese im Jahre 1972 den Sonderforschungsbereich 162 Plasmaphysik Bochum/Jülich“. Diese Bewilligung hat das Potential der plasmaphysikalischen Forschung in dem Bereich der RUB und der KFA erheblich intensiviert und führte zur Zusammenarbeit mit der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und der Universität-GH-Essen, die so erfolgreich war, daß diese Universitäten nach kurzer Zeit in die Aktivitäten des

Sonderforschungsbereiches 162 einbezogen wurden. Damit kam es zu einer plasmaphysikalischen Schwerpunktbildung im Land Nordrhein-Westfalen.

In dem Sonderforschungsbereich 162 kooperierten 100 Wissenschaftler der genannten Universitäten und der KFA Jülich. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft stellte weitere 30 Wissenschaftlerstellen zur Verfügung und förderte den SFB bis Ende 1989 mit einem Gesamtvolumen von mehr als dreißig Millionen DM. Die Arbeiten des SFB 162 umfaßten das gesamte Gebiet der Plasmaphysik. Die Leistungen des SFB auf dem Gebiet der Grundlagenforschung und ihre Highlights sind in fünf Begutachtungen durch Kommissionen deutscher und internationaler Gutachter als hervorragend bewertet worden. Da Sonderforschungsbereiche ihrem Konzept nach zwar langfristig, aber nicht auf Dauer angelegt sind, lief der SFB 162 im Jahre 1989 nach achtzehn Jahren aus. Er war sehr erfolgreich, aber natürlich konnte in diesem Zeitraum nicht das Gesamtgebiet der Plasmaphysik im Grundlagenbereich mit Tiefgang bearbeitet werden.

Insbesondere die Niedertemperatur-Plasmaphysik bot noch zahlreiche ungelöste Fragestellungen und Herausforderungen.

Die Wissenschaftler des Schwerpunktbereiches der Universitäten Bochum, Düsseldorf und Essen und des Forschungszentrums Jülich faßten daher den Beschluß, einen neuen Sonderforschungsbereich zu beantragen. Dabei wurde darauf geachtet, keine Themen zu wählen, die in engem thematischen Zusammenhang mit dem vorausgegangenen SFB standen. Der entsprechende Antrag hat die uneingeschränkte Zustimmung der DFG gefunden.

Seit dem 01. Januar 1990 arbeiten unter der Kennung SFB 191 Physikalische Grundlagen der Niedertemperaturplasmen“ die Ruhr-Universität, die Heinrich-Heine-Universität, die Universität GH Essen und das IPP des FZ Jülich zusammen. Die Trägerinstitution des SFB 191 ist die Arbeitsgemeinschaft Plasmaphysik (s. S. 100 APP).

Struktur und Aktivität des SFB 191

Das wissenschaftliche Fernziel des SFB 191 ist es, wichtige grundlegende Erkenntnisse experimenteller und theoretischer Art zu erarbeiten, die es erlauben, das Verhalten der Niedertemperaturplasmen in den wichtigsten Strukturen zu analysieren und zu modellieren. Dazu müssen moderne diagnostische Methoden verwendet und entwickelt werden, die hohen Ansprüchen hinsichtlich der zeitlichen und örtlichen Auflösung genügen, um die Messung der notwendigen Kenndaten durchzuführen. Gleichzeitig soll begleitend die analytisch-numerische Erfassung der vielparametrischen Plasmasysteme mit ihren hohen Datensätzen erfolgen, die jetzt Dank des angewachsenen numerischen Potentials möglich ist und Plasmamodellierung erlaubt.

Der Sonderforschungsbereich 191 ist in folgende Projektbereiche unterteilt:

- Analyse charakteristischer Aspekte von Niedertemperaturentladungen
- Diagnostik von Niedertemperaturplasmen
- Theoretische Untersuchungen von Nichtgleichgewichtszuständen des Niedertemperaturplasmas in transkritischen Parameterbereichen

Mit dieser Zielsetzung und der Projektauswahl arbeitet der SFB 191 an der Front der NTP-Forschung, mitten im Bereich moderner wissenschaftlicher wie auch sozialer Interessen.

Die Leitung des Sonderforschungsbereiches liegt in den Händen eines Vorstandes, der aus drei Vertretern der Sprecherhochschule (Ruhr-Universität Bochum), zwei Vertretern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und je einem Vertreter der Universität-GH-Essen und des FZ Jülich besteht. Diese Vorstandsvertreter werden von der Mitgliederversammlung getrennt nach Teilkörperschaften aus dem Kreis der aktiv am SFB beteiligten Wissenschaftler gewählt. Der Vorstand wiederum wählt aus dem Kreis der Vorstandsmitglieder der Sprecherhochschule in geheimer Wahl mit einfacher Mehrheit den Sprecher.

Mitglieder des SFB sind alle Projektleiter genehmigter Projekte des SFB. Alle Mitglieder bilden die Mitgliederversammlung.

Die Förderung des SFB 191 wird im wesentlichen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft getragen und fluktuiert um einen Betrag von etwa drei Millionen DM pro Jahr. Auch das Land und die Universitäten tragen zur Finanzierung des SFB bei.

Kooperationen hat der SFB 191 als ein bedeutendes Element für fruchtbares Arbeiten erkannt. Selbstverständlich ist die bestehende Bindung zwischen der Ruhr-Universität Bochum, der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und der Universität-GH-Essen sowie dem IPP des FZ Jülich mit der Lebensdauer des SFB gewachsen. Daneben steht der SFB logischerweise im Kontakt mit dem Graduiertenkolleg "Hochtemperatur-Plasmaphysik" (Sprecherhochschule Univ. Düsseldorf), das ebenfalls von der Arbeitsgemeinschaft "Plasmaphysik" getragen wird. Es besteht außerdem eine vertraglich vereinbarte Kooperation mit der Technischen Hochschule Eindhoven und der Universität Twente. Mit dem SFB 198, der an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald verankert ist, und dessen Gründung der SFB 191 intensiv unterstützt hat, werden die Themen der Anträge abgestimmt und konkrete Kooperationen durchgeführt.

Die Bewertung der Arbeit des SFB 191 findet in den im dreijährigen Zyklus durchgeführten Begutachtungen der DFG statt. Nach den Begutachtungen in den Jahren 1992 und 1995 befinden wir uns z.Zt. in der dritten För-

derungsperiode und stehen kurz vor der Begutachtung für die vierte Förderungsphase. Wir sind bisher deutlich erfolgreich gewesen.

Nach seinem Konzept befaßt sich der SFB 191 mit Grundlagenfragen, deren Perspektiven sehr weit gespannt sind. Die Tätigkeit besteht demgemäß in hochqualifizierter mühsamer Detailarbeit, die in ihrem Zusammenklang zu dem gewünschten vertieften Verständnis der Systeme führt. Spektakuläre Einzelergebnisse als Wertzeichen sind daher selten. Der äußere Erfolg der Arbeiten läßt sich aber an folgenden Richtzahlen ablesen:

- Der SFB publiziert im Jahr etwa 150 Arbeiten in renommierten referierten Fachzeitschriften.
- Es werden pro Jahr im Mittel 50 Kongreß-, Tagungs- und auswärtige Kolloquiumsvorträge gehalten.
- Im SFB laufen z.Zt. 55 Dissertationen.
- Der SFB hat jährlich etwa 120 Besucher.
- Wissenschaftliche Kooperationen bestehen mit weit mehr als 50 in- und ausländischen Forschungsinstituten.
- Die Zahl der Wissenschaftler beträgt 170.

Nicht unerwähnt bleiben darf neben der erfolgreichen Grundlagenforschung des SFB die Bedeutung, die er für die Ausbildung der Studenten auf dem Gebiet der Plasmaphysik gewonnen hat. Dazu trägt das koordinierte Vorlesungsangebot der an dem SFB beteiligten Universitäten bei, das außerdem durch die Beteiligung von Wissenschaftlern der Großforschungsanlage FZ Jülich ergänzt wird. Die Studenten finden in dem Umfeld des SFB ein breites Angebot von Forschungsthemen für ihre eigenen Forschungsinteressen und den Kontakt mit dem Anwendungsbereich und der Großgerätforschung. In der Kombination mit dem Graduiertenkolleg Hochtemperatur-Plasmaphysik“ stellt der Schwerpunktbereich in Nordrhein-Westfalen ein in Deutschland einmaliges Angebot für die Ausbildung der Studenten auf dem Fachgebiet Plasmaphysik dar.

Dieter Wunderlich

**Sonderforschungsbereich 282
„Theorie des Lexikons“
Düsseldorf – Wuppertal – Köln**

„Wir wollen jetzt das Lexikon in unseren Köpfen studieren“ –
„Die Bibliothek hat doch schon so viele Lexika angeschafft – warum
studieren Sie nicht die?“
(Dialog mit dem Kanzler 1990)

Sprachwissenschaftler verstehen unter ‚Lexikon‘ nicht immer ‚Wörterbuch‘. ‚Lexikon‘ heißt auch das mentale Wissen über Wörter. Dieses Wissen ist mehr als eine Ansammlung von Wörtern, es ist, in der Sprache der Linguisten, ein ‚multiples Vererbungsnetzwerk‘. Das Lexikon ist auch mehr als ein passiver Speicher im Gehirn: Wir können neue Wörter bilden, wir wissen, was mögliche Wörter einer Sprache sind. Das Lexikon beinhaltet somit eine Menge generativer Prozeduren über einem Vokabular. Zu jedem Element des Lexikons gehört das Wissen über phonologische, semantische und syntaktische Eigenschaften: Wie lautet das Wort, welche Bedeutung trägt es bei, wie wird es in Sätzen verwendet? Solche Eigenschaften werden in Form von Merkmalen beschrieben. Lexikalische Einheiten projizieren ihre Merkmale in die Syntax. Das Lexikon hat also teil an der Grammatik einer Sprache, es gehört zum ‚Berechnungssystem‘ einer Sprache. Zentrale Fragen sind:

- Wie wird lexikalisches Wissen repräsentiert?
- Wie interagiert es mit anderen Teilen der Grammatik?
- Wie steuert es die Arbeitsweise dieser anderen Teile
in effizienter Weise?

Orientierung und allgemeine Aufgabenstellung des SFB

Der SFB besteht seit 1991. Er arbeitet gegenwärtig in der 3. Phase (1997-1999). Zur Zeit umfaßt er 11 Teilprojekte (6 in Düsseldorf, 2 in Wuppertal und 3 in Köln) und beschäftigt mehr als 30 Wissenschaftler (einschließlich Doktoranden). Die regelmäßig veröffentlichten Arbeitspapiere des SFB umfassen bisher ca. 110 Titel. Der internationale Austausch erfolgt durch Gastwissenschaftler, Kooperationen, Kongreßvorträge und vom SFB veranstaltete



internationale Konferenzen (*Lexical Structures*, August 1995, *Lexicon in Focus*, August 1998). Der SFB verfolgt einen integrativen Ansatz im Spektrum der sprachwissenschaftlichen Disziplinen.

Das Thema ‚Lexikon‘ hat, auch unter dem Einfluß des SFB, in allen Richtungen der Sprachwissenschaft an Bedeutung gewonnen. Lexikalische Informationen sind oft scheinbar gering, aber sie sind unhintergebar, während alle komplexeren Strukturbildungen auf die Auswirkung allgemeinerer Prinzipien zurückgeführt werden können. Stark vereinfachend gesagt besteht die Grundfragestellung des SFB darin, wie lexikalische Information organisiert sein muß, um die anderen Komponenten der Grammatik minimieren zu können. Dem geht die Frage voran, welchen Typus lexikalische Information haben muß, um Berechnungen der Grammatik steuern zu können.

In der Erforschung des Lexikons werden Erkenntnisse der Phonologie, Morphologie, Syntax, Semantik und der Kognitionstheorien integriert, weiterentwickelt und auf größere Bestände des Vokabulars angewendet. Zugleich sollen für das Lexikon typische Strukturbildungen in den Lexikoneinheiten und ihren Vernetzungen entdeckt und präzisiert werden. Diese Vorstellung sieht das Lexikon nicht als bloßes Inventar klassifizierter Einheiten an, sondern als ein hochgradig vernetztes und selbst unter Minimierungszwang stehendes Potential für sprachliche Strukturbildungen.

Drei Ziel-Feststellungen charakterisieren die Aufgaben des SFB: Die Information lexikalischer Einheiten ist in sich gegliedert; diese Gliederung ist abhängig von derjenigen anderer Einheiten im Lexikon; die Art dieser Gliederungen bestimmt die Rolle des Lexikons in der Grammatik. Dementsprechend ergeben sich drei Schwerpunkte:

- I. Die Struktur lexikalischer Einträge
- II. Die Architektur des Lexikons
- III. Die Stellung des Lexikons in der Grammatik

Diese Schwerpunkte konturieren ein Raster, innerhalb dessen sich die Projektbereiche und die in ihnen gebündelten Teilprojekte auf einzelne, möglichst zentrale, Gesichtspunkte konzentrieren.

Zur Struktur lexikalischer Einträge

Lexikoneinheiten verbinden phonologische Information (PHON) mit im weitesten Sinne semantischer oder konzeptueller Information (SEM), und zugleich sind sie direkt oder indirekt indiziert für ihre Rolle in der Grammatik aufgrund von kategorialer Information (KAT).

Insoweit alle idiosynkratische Sprachkenntnis in Lexikoneinheiten kodiert ist, können Lexikoneinheiten ganz verschieden komplex sein: Wurzeln

oder Affixe als minimale Einheiten bis hin zu Einheiten, die morphologisch-syntaktisch komplex sind, aber eine unteilbare Bedeutung bzw. Funktion haben (nichttransparente Wortbildungen, Idioms, feste Fügungen). Bei den mehr komplexen Lexikonobjekten stellt sich die Frage, welchen allgemeinen Strukturprinzipien sie unterliegen und wie demgemäß ihre interne Struktur zu repräsentieren ist.

Die zentrale Aufgabe besteht darin, Lexikoneinheiten nach ihrer Kategorie zu spezifizieren. Welche Kategorien (und Unterkategorien) sollen unterschieden werden? Welche weiteren Angaben sind kategoriespezifisch bedingt: semantischer Typ, konzeptuelle/ontologische Sorte, Subkategorisierung, Argumentstruktur usw.? Einige Leitgedanken:

1. Wir unterscheiden zwischen lexikalischen Hauptkategorien (Nomen, Verb, Adjektiv, Präposition/Adverb) und funktionalen Kategorien (Tempus, Modus, Determinanten, Quantoren).
2. Die Elemente in den lexikalischen Hauptkategorien sind Prädikate, sie beziehen sich auf Werte innerhalb der möglichen begrifflichen Dimensionen; relevante Faktoren sind die Argumentstruktur und die Bedingungen der referentiellen Verankerung.
3. Die funktionalen Kategorien sind bezogen auf die Hauptkategorien und dienen dazu, deren grammatisches Potential zu realisieren.
4. Lexikalische Information soll so weit wie möglich unterspezifiziert (redundanzfrei) sein; alles, was aufgrund einer gegebenen Teilinformation erschlossen werden kann, braucht nicht explizit repräsentiert zu werden. Ferner soll die Komposition von Lexikoneinheiten monoton sein, also Information hinzufügen (oder neutralisieren), aber nicht tilgen.
5. Auf jeder Ebene der Komposition sollen gewisse Defaults möglich sein; dabei soll sich die spezifische Information der Lexikoneinheiten gegenüber den Defaults durchsetzen.
6. Lexikoneinheiten sollen keine willkürlichen Informationen enthalten, das sind Informationen, die z.B. vom Sprachlerner nicht durch einzelne positive Instanzen aufgefunden werden können (wie Merkmale für Flexionsklassen oder für die Anwendung von Regeln).

Zur Architektur des Lexikons

Das Lexikon ist in sich gegliedert und kreativ erweiterbar. Die Lexikoneinheiten stellen Knoten eines Netzwerks dar, das aufgrund der Merkmalsstrukturen für lexikalische Informationen aufgespannt ist. Solche Netze können die Struktur von Hierarchien, Vererbungs-bäumen, Typenverbänden u.ä. haben.

Im Sinne einer abstrakten Vorstellung von Datenstruktur lassen sich Generalisierungen durch die Verwendungen von Makros (Schemata, Templates, lexikalische Regeln etc.) ausdrücken, das sind Merkmalsstrukturen, die sich durch Unifikation den jeweils idiosynkratischen Strukturen überlagern. Dabei können monotone und nicht-monotone Aspekte (Defaults) berücksichtigt werden.

Folgende Leitgedanken spielen eine Rolle:

1. Lexikalisierung und Grammatikalisierung ergänzen sich als Strukturbildungstypen. Lexikalisierung: Lexikoneinheiten beziehen sich auf Werte in einem abstrakten außersprachlichen Raum, der aus einer endlichen Menge von konzeptuell fundierten und verhaltensrelevanten Dimensionen gebildet wird (SEM). Grammatikalisierung: Lexikoneinheiten belegen Werte eines sprachspezifischen ‚Raums‘, der durch die jeweils ausgebildeten Dimensionen von grammatischen Kategorien gebildet wird (KAT).
2. Die lexikalischen Kategorien unterscheiden sich durch ihre kognitiven und grammatischen Dimensionen: referentielle Dimensionen für Nomina, kognitive Schemata der zeitlichen Konzeption von Zuständen und Ereignissen für Verben, Wahrnehmungsdimensionen für Adjektive. Daher gibt es für jede dieser Kategorien eigene Strukturtypen für Lexikalisierung und Grammatikalisierung, insbesondere spezifische funktionale Kategorien. Auch die Art der Variation von Lexikoneinheiten ist kategoriespezifisch verteilt: Nomina variieren primär hinsichtlich bestimmter Sorten, Verben hinsichtlich bestimmter Zustands-/Ereignistypen, Adjektive hinsichtlich der ausgezeichneten Dimension.
3. Als Prädikatoren haben die Einheiten in den lexikalischen Kategorien eine unterschiedliche Anzahl von Argumentstellen, die gewissen Beschränkungen in den zugelassenen kognitiven und grammatischen Werten unterliegen. Die komplexeste Aufgabe ist die Repräsentation von Verben durch Situationsstruktur, Argumentstruktur und weitere Beschränkungen für die Argumente.
4. Koordinatenwerte in den kognitiven und grammatischen Dimensionen können unterschiedlich verteilt sein; somit gibt es zufällige und systematische lexikalische Lücken und entsprechende Spielräume für zulässige Lexikonerweiterungen.

Memorisierte phrasale Einheiten, Klitisierungen usw. können lexikalisch reanalysiert werden und dadurch neue Regularitäten des Lexikons entstehen lassen.

Lexikoneinheiten sind morphologisch unterschiedlich komplex: Wurzeln und Affixe, Komposita, reduplizierte, derivierte und flektierte Einheiten. Es

gibt jeweils Einheiten mit idiosynkratischen Eigenschaften und solche, deren Eigenschaften prädiktabel sind. Zur Architektur des Lexikons gehört zentral der Anteil, den die Morphologie für eine Sprache spielt. Folgende Leitgedanken spielen eine Rolle:

6. Die morphologischen Komplexitätsstufen des Lexikons können durch Kategorien (wie Wurzel, Stamm, Wort), Komplexitätsstufen (morphologisch minimal/maximal) und prosodische Kategorien (Silbe, Fuß, phonologisches Wort usw.) gekennzeichnet sein.
7. Die minimalen morphologischen Einheiten (Wurzeln, Affixe) können als unterspezifiziert angesehen werden, wenn Templates und Prinzipien (Beschränkungen) angenommen werden, die den morphologischen Aufbau und die möglichen Spezifikationen regeln.
8. Morphologische Formen (insbesondere flektierte Formen) ordnen sich in Paradigmen, in denen sie bestimmte Werte in den grammatischen Dimensionen aufweisen.

Zur Stellung des Lexikons in der Grammatik

Lexikoneinheiten werden aufgrund ihres strukturbildenden Potentials zu Syntagmen kombiniert, die ihrerseits den Grammatik-Prinzipien (für phrasale Strukturen, logische Formen, prosodische Strukturen) unterliegen. Einfache und morphologisch komplexe Lexikoneinheiten gehören zur Domäne WORT, phrasale Einheiten gehören zur Domäne SATZ. Inwieweit ist die Strukturbildung in SATZ lexikonbasiert, und inwieweit unterliegen die Einheiten von WORT den Strukturbildungsprinzipien der Grammatik? Die Auffassungen dazu sind kontrovers, auch innerhalb des SFB. Folgende Gesichtspunkte spielen eine Rolle:

1. Lexikalische Information ist integrativ (verschmilzt verschiedene Informationen zu einem ‚Paket‘), phrasale Information ist kombinatorisch (setzt Informationen aus mehreren ‚Paketen‘ zusammen). Mögliche Indikatoren für diese Unterscheidung sind der Grad an Idiosynkrasie, der Grad an Produktivität, die prosodische Gestaltung, der Memorisierungstyp, die Auswirkungen in der Sprachverarbeitung.
2. Typologisch kann sprachliche Information auf die Domänen WORT und SATZ sehr unterschiedlich verteilt sein (isolierende vs. agglutinierende Sprachen).
3. Es gibt viele Isomorphien von Wortstruktur und phrasaler Struktur (Komposition vs. Attribution; Derivation vs. phrasale Komplementbildung, Flexion vs. Auxiliarelemente). Besonders zwei dieser Isomorphien werden im SFB untersucht:

- (a) die Vererbung/Sättigung von Argumenten bei morphologischer Derivation vs. syntaktischer Komplementbildung;
 - (b) die Hierarchie von funktionalen Kategorien/Flexionskategorien und die sich aus ihr ergebenden Effekte in Syntax (Wortstellung) und Morphologie (Affix-Abfolge).
4. Aus den Beobachtungen in (2) und (3) kann geschlossen werden, daß es Prinzipien der Strukturbildung gibt, die nicht für WORT oder SATZ spezifisch sind, aber sprachspezifisch auf diese Domänen verteilt werden können.

Beziehungen des SFB zu anderen Bereichen

Der SFB unterhält zu vier anderen Bereichen der Sprachwissenschaft einschlägige Beziehungen.

1. Beziehungen zur Lexikologie/Lexikographie:

Der SFB bedient sich der verfügbaren Ressourcen an Lexikon-Datenbanken. Mehrere Teilprojekte bauen eigene Datenbanken unter bestimmten Fragestellungen auf; sie dienen dann als methodisches Instrument für theoretische Untersuchungen. Es wird nicht angestrebt, diese projektspezifischen Datenbanken zu vereinheitlichen; aufgrund der Weiterentwicklung in grundlagentheoretischen und der Vertiefung in typologischen Fragestellungen ist die Idee, der SFB könne eine eigene Lexikon-Datenbank entwickeln, zur Zeit nicht aktuell. Auch das Ziel einer kompletten Inventarisierung eines Lexikon-Ausschnitts wird gegenwärtig von keinem Projekt angestrebt. Der SFB untersucht die generelle Datenstruktur des Lexikons, die Struktur einzelner Lexikoneinträge sowie allgemeine Lexikalierungsprinzipien und kann somit (auf längere Perspektive) bedeutsame Ergebnisse für die an praktischen Erfordernissen ausgerichtete Lexikographie erbringen.

2. Beziehungen zur Computerlinguistik:

Die theoretische Linguistik befaßt sich mit Fragen der Berechnungsstrukturen sprachlicher Objekte, die Computerlinguistik versucht, diese Strukturen zu formalisieren und dafür geeignete algorithmische Verfahren zu entwickeln und zu implementieren. Daraus ergibt sich eine enge Beziehung von Sachanalyse und repräsentationalen Anforderungen. Die linguistischen Ideen zur Unterspezifikation, Monotonie und Unifikation und den dabei zu beachtenden Datenstrukturen (Merkmalsstrukturen) sind wesentlich von der computerlinguistischen Formalisierung beeinflusst. Für den SFB hat sich die Einbeziehung einer computerlinguistischen Komponente als sehr fruchtbar erwiesen. Das Teilprojekt B3 hat eine integrierende Funktion nicht nur dadurch, daß es die Datenstrukturen des

Lexikons und die dafür geeigneten Algorithmisierungen untersucht, sondern auch durch seine spezielle Zielsetzung eines dynamischen Lexikons: Wie können neue, unbekannte Wörter aufgrund partieller Information des Kontextes in ein gegebenes Lexikon eingebaut werden? Zu dieser Fragestellung des Erwachsenen-Spracherwerbs korrespondiert keine psycholinguistische Tradition, aber sie ist ebenso wertvoll für die Verschärfung der theoretischen Fragestellung. Andere Teilprojekte beziehen sich auf diese computerlinguistische Kompetenz und führen algorithmische Präzisierungen bis hin zu Implementierungen in Zusammenarbeit mit dem Teilprojekt B3 durch (B2, B9, C9, D3).

3. Beziehungen zur Sprachtypologie/Universalienforschung:

Angesichts der Vielfalt von Sprachen und der jeweils beschränkten Kompetenz von Forschern kann immer nur ein kleiner Ausschnitt des Sprachwirklichen untersucht werden. Theoretische Linguisten beanspruchen aber, Aussagen über das Sprachmögliche zu machen. Sie versuchen, allgemeine Prinzipien zu formulieren, die universell gültig sind. Für das Lexikon sind wie für alle anderen Domänen der Grammatik Parametrisierungen einschlägig, d.h. Festlegungen einer Sprache in einer bestimmten grammatischen Dimension, die sich auf eine Vielzahl von Phänomenen auswirken. Dazu gehören der Anteil von Morphologie, die Wahl von Kategorien, der Grad an kategorialer Spezifikation, die Profilierung in bestimmten Bereichen des Lexikons. Die Mitwirkung eines dezidiert typologisch ausgerichteten Teilprojekts (nämlich A3) hatte erfreuliche Auswirkungen auf den SFB insgesamt. Vier Teilprojekte verfolgen explizit eine exemplarisch typologische Perspektive (A3, A7, B9, C9), und vier weitere Teilprojekte (B2, C6, C10, D3) untersuchen Fragestellungen im typologischen Kontrast von Sprachen.

4. Beziehungen zur Spracherwerbsforschung/Psycholinguistik:

Linguistische Theorien sind u.a. an dem Kriterium der Ökonomie ausgerichtet und müssen sich darum zwei wesentlichen Erfolgsfragen stellen:

(a) Wie sind die Strukturen, die sie postulieren, lernbar?

(b) Wie sind die Strukturen, die sie postulieren, verarbeitbar?

Die Antworten auf diese Fragen haben insofern etwas mit Ökonomie zu tun, als Erwerb und Verarbeitung unter Gesichtspunkten des Aufwands betrachtet werden müssen: Man erlernt etwas (wenn es notwendig ist) mit geringstem Aufwand, und man benutzt etwas (soweit es routinemäßig benutzt wird) mit geringstem Aufwand. Für den SFB ist es sinnvoll, solche Fragen einzubeziehen. 1991-93 war das Projekt B1 mit Fragen des Spracherwerbs unter dem Gesichtspunkt befaßt, wie der Erwerb von Lexikoneinheiten den Erwerb der grammatischen Regularitäten steuert. 1993-96

hat das Projekt A4 Probleme des Fremdspracherwerbs unter psycholinguistischer Perspektive thematisiert.

Ausgebaut wurde der Bereich der experimentellen Psycholinguistik. Das Projekt B7 (C7) hat ein modernes Labor für Reaktionszeitmessungen eingerichtet, um darin Verarbeitungsexperimente zur Flexion durchzuführen. Diese Kompetenz steht auch anderen Teilprojekten zur Verfügung, besonders für Experimente mit agrammatischen Patienten (C8). Die neurolinguistische Komponente im SFB stützt sich auch auf auswärtige Kooperationen (bei der Messung von ereigniskorrelierten Potentialen am Gehirn und der Simulation von Verarbeitungsprozessen in einem modularen Netz).

Stellung des SFB in der Forschungslandschaft

Der SFB 282 faßt wissenschaftliche Forschungen auf regionaler Ebene zusammen, er bietet laufende Kontakte zu den beiden Nachbar-Universitäten, und beinhaltet dementsprechend auch eine überregionale Fortbildung für Doktoranden (Graduiertenprogramm). Mitarbeiter des SFB laden zu Workshops mit internationalen Gästen ein, sind auf Sommerschulen tätig, planen und organisieren Arbeitsgruppen auf den Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für Sprachwissenschaft (DGfS). Die 19. Jahrestagung der DGfS fand im Februar 1997 mit mehr als 500 Teilnehmern an der Düsseldorfer Universität unter dem Thema ‚Das Lexikon‘ statt. Darüberhinaus besteht ein regelmäßiger Austausch (auch auf Mitarbeiterebene) mit dem Zentrum für Allgemeine Sprachwissenschaft (Berlin), dem SFB 340 Sprachtheoretische Grundlagen der Computerlinguistik“ (Stuttgart/Tübingen, seit 1989) und dem SFB 471 Variation und Entwicklung im Lexikon“ (Konstanz, seit 1997); gemeinsame Mitarbeitertagungen im Nov. 1992 und Nov. 1997. Der SFB ist in vieler Hinsicht ein Anziehungspunkt für ausländische Forscher aus allen Kontinenten, insbesondere bestehen enge Kontakte zu den USA. Die von Mitarbeitern des SFB entwickelten Theorien stellen Alternativen dar zum syntax-orientierten Programm der achtziger Jahre; diese Theorien werden im Ausland zunehmend beachtet und profilieren sich so als speziell deutscher Beitrag zur internationalen Diskussion. Das Spektrum von Fragestellungen des SFB reicht von Fragen der lexikalischen Phonologie und Semantik über traditionelle Gegenstände der Lexikonforschung (wie Valenz, Wortarten, Flexionsmorphologie) und moderne Gebiete wie Optimalitätstheorie und psycholinguistische Verarbeitungsexperimente bis hin zu den lexikalischen Datentypen. Diese Themen werden in unterschiedlichen Theorieparadigmen bearbeitet. Somit ergeben sich über die Kontakte der SFB-Mitglieder vielfältige Beziehungen zu in- und ausländischen Instituten, auch zu anderen Schulen oder Richtungen der Linguistik. Die Belebung des linguistischen Schulendisputts ist als positiver Nebeneffekt der Arbeit des SFB 282 zu bewerten.

Bisherige Ergebnisse des SFB

Durch die Arbeit des SFB wurden einige neue Theorien entwickelt, die im In- und Ausland Anerkennung gefunden haben:

- die Dynamische Aspekttheorie: Sie erfaßt die Aspektkomposition (aus Verbbedeutung, Komplementen und Adverbialen) in einer temporaldynamischen Semantik; sie beruht auf der Idee, daß Verbbedeutungen primär ‘Programme’ sind, die Zustände ineinander überführen, wobei bestimmte zu erreichende Zustände mehr oder weniger spezifiziert vorgegeben, aber modifizierbar sind (D3).
- die Minimalistische Morphologie: Diese Theorie erfaßt die Flexion von Wörtern (nach Tempus, Aspekt, Modus, Person, Numerus, Genus usw.) mit sprachübergreifenden Prinzipien: Wortstämme lassen sich mit Affixen kombinieren, die komplexen Wortformen werden in Paradigmen angeordnet und geprüft; für jede Zelle eines Paradigmas kann es konkurrierende Wortformen geben – die jeweils optimale Wortform wird durch die allgemeinen Prinzipien gefunden; diese Theorie wird durch experimentelle psycholinguistische Untersuchungen untermauert (B4, C7, C8, C9).
- die Lexikalische Dekompositionsgrammatik: Diese Theorie erfaßt die möglichen Argumentrealisierungen (Valenzen) von Verben, Nomen und Nominalisierungen (einschließlich der möglichen Alternationen); die lexikalische Bedeutung wird in einzelne Prädikate zerlegt, wobei die Hierarchie dieser Prädikate die Verteilung von Kongruenz, Kasus und Wortstellung bestimmt; diese Theorie ist besonders für den typologischen Sprachvergleich und für die computertheoretische Implementierung von Grammatiken interessant (C5, B9).
- constraintbasierte prosodisch-morphologische Theorien (Direct Optimality Theory, Wort Design, Strikt lexikalisierte Phonologie): Diese Theorien erfassen die phonologischen und prosodischen Beschränkungen einfacher und komplexer Wörter; die tatsächliche Lautform eines Wortes ergibt sich durch die Wahl derjenigen Lautform, die sehr allgemeine (sprachübergreifende) Prinzipien der lautlichen Wohlgeformtheit am besten erfüllt, und nicht aufgrund einer Reihe nacheinander angewendeter phonologischer Regeln (C4, C6, C10).

Außerdem hat der SFB in einer Anzahl von Bereichen wesentliche Beiträge zu Theorien geliefert:

- Kategoriendiskussion: Neubestimmung der klassischen Nomen-Verb-Unterscheidung, feine Analyse von Typen der Präposition (A2, A3, B4)
- Analyse von Klassifikatoren und anderen nominalen Kategorien (A2, B4)

- Integrierung der Parameter der Valenz, insbesondere der Situations- und Argumentstruktur (B2)
- Analyse der Rektionskomposita durch Bewegung des lexikalischen Kopfes' (C1)
- Experimentelle Bestätigung des dualen Modells' der Flexion; die meisten Wortformen werden durch Regeln abgeleitet; alle unregelmäßigen und nichtproduktiven Wortformen werden mental gespeichert; dies führt zu unterschiedlichen Reaktionszeiten bei der Wiedererkennung oder der Aktivierung durch Priming (B7, C7)
- Analyse komplexer Prädikate und ihrer grammatischen Realisierung: Resultativ-Konstruktionen, Partikelverben, Verbkomposita (C5, B9)
- Formalisierung der Datenstrukturen, die für die Darstellung und Ausnutzung lexikalischer Informationen relevant sind: u.a. Unifikationstest, getypte Merkmale (B3)

Übersicht: Bisherige Teilprojekte im SFB 282, Theorie des Lexikons'

Legende: Laufende Ziffer – Titel (Ort, Projektleiter, Förderungszeitraum)

Projektbereich A: Struktur lexikalischer Kategorien (ab 1997: Lexikalische Kategorien und Syntax)

- A2 Grammatische Eigenschaften englischer Präpositionen, Konjunktionen und Adverbien im Lexikon (Wuppertal, Gisa Rauh, 1991-1997)
- A3 Das Nomen im Lexikon (Köln, Hans-Jürgen Sasse, 1991-1998)
- A4 Struktur und Genese des mentalen Lexikons bei Fremdsprachlern (Wuppertal, Peter Scherfer, 1993-1996)
- A6 Syntaktische Prinzipien in der Wortbildung (Köln, Jürgen Lenerz, 1997-1999)
- A7 Prädikatsnomina (Wuppertal, Joachim Jacobs und Elisabeth Löbel, 1998-1999)

Projektbereich B: Verhältnis Lexikon und Syntax (ab 1997: Argumentstruktur)

- B1 Lernbarkeitstheorie und lexikalisches Lernen (Düsseldorf, Harald Clahsen, 1991-1993)
- B2 Valenz im Lexikon (Wuppertal, Joachim Jacobs, 1991-1999)
- B3 Simulation lexikalischen Erwerbs/Dynamische Erweiterung des Lexikons (Düsseldorf, James Kilbury, 1991-1999)
- B4 Lexikalische Fundierung der Kongruenz (Düsseldorf, Dieter Wunderlich, 1991-1996)
- B7 Repräsentation und Verarbeitung von Flexionselementen (Düsseldorf, Harald Clahsen, 1994-1996)
- B9 Verbstrukturen (Düsseldorf, Dieter Wunderlich und Barbara Stiebels, 1997-1999)

Projektbereich C: Morphologie und Wortbildung

- C1 Derivation und lexikalische Semantik (Köln, Jürgen Lenerz, 1991-1996)
- C4 Ebenen im Lexikon/Lexikalische Phonologie: Zur Repräsentation lexikalischer Regeln (Düsseldorf, Richard Wiese, 1991-1996)
- C5 Verbstrukturen (Düsseldorf, Dieter Wunderlich, 1994-1996)
- C6 Prosodische Morphologie (Köln/Düsseldorf, Heinz Vater und Richard Wiese, 1994-1999)
- C7 Verarbeitung und Repräsentation von Flexionselementen im Lexikon (Düsseldorf, Harald Clahsen und Dieter Wunderlich, 1994-1996)
- C8 Neurolinguistische Untersuchungen zur Flexionsmorphologie (Düsseldorf, Martina Penke, 1997-1999)
- C9 Kategorien und Systeme der Flexion (Düsseldorf, Dieter Wunderlich, 1997-1999)
- C10 Output-Beschränkungen in der Lexikalischen Phonologie (Düsseldorf, Janet Grijzenhout, 1998-1999)

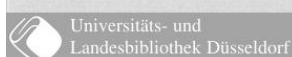
Projektbereich D: Semantische Strukturierung des Lexikons

- D1 Feldstrukturen im Lexikon (Düsseldorf, Volker Beeh, 1991-1993)
- D2 Duale Operatoren (Wuppertal, Ewald Lang, 1991-1995)
- D3 Verbbedeutungen (Düsseldorf, Sebastian Löbner, 1991-1999)

Anzahl der Akademischen Prüfungen auf dem Gebiet des Forschungsprogramms, insbesondere der Projektmitarbeiter

| | 1991-1993 | davon Düsseldorf | 1994-1996 | davon Düsseldorf |
|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|
| Habilitationen | – | – | 4 | 1 |
| Dissertationen | 14 | 8 | 16 | 8 |
| Magisterarbeiten | 24 | 6 | 29 | 18 |
| Staatsexamina | 4 | – | 6 | – |

B1 I verbale Prozesse und lexikalische Klassen (Düsseldorf, Ha-
 rald Clahsen, 1991-1993)
 B2 Vokale im Lexikon (Wuppertal, Joachim Jacobs, 1991-1993)
 B3 Simulation lexikalischer Erwerbsdynamische Erweiterung des
 Lexikons (Düsseldorf, James Kirby, 1991-1993)
 B4 Lexikalische Forderung der Kongruenz (Düsseldorf, Dieter Wun-
 derlich, 1991-1993)
 B5 Horizontalität und Vertikalität von Erwerbsstadien (Düs-
 seldorf, Harald Clahsen, 1994-1995)
 B6 Verbalstrukturen (Düsseldorf, Dieter Wunderlich und Barbara Ste-
 pole, 1993-1995)
 B7 Morphologie und Wortbildung (Köln, Jürgen Leber,
 1991-1993)
 C1 Derivation und lexikalische Semantik (Köln, Jürgen Leber,
 1991-1993)
 C2 lexikalischer Regeln (Düsseldorf, Richard Wiese, 1991-1993)
 C3 Verbalstrukturen (Düsseldorf, Dieter Wunderlich, 1994-1995)
 C4 Die morphologische (Köln/Düsseldorf, Heinz Vater und Ri-
 chard Wiese, 1994-1995)
 C5 Vertikalisierung und Repräsentation von Erwerbsstadien (Düs-
 seldorf, Harald Clahsen und Dieter Wunderlich, 1994-
 1995)
 C6 Neurolinguistische Untersuchungen zur Erwerbsmorpholo-
 gie (Düsseldorf, Martin Faller, 1993-1995)
 C7 Kategorien und Systeme der Flexion (Düsseldorf, Dieter Wiese,
 1991-1993)
 C8 Erwerbsergebnisse in der lexikalischen Flexion (Düs-
 seldorf, Janet Grizenhout, 1993-1995)
 C9 Die semantische Strukturierung des Lexikons (Düsseldorf, 1991-1993)
 D1 Verbalstrukturen im Lexikon (Düsseldorf, Volker Beer, 1991-1993)
 D2 Das Operieren (Wuppertal, Erwin Kahl, 1991-1993)
 D3 Verbalstrukturen (Düsseldorf, Sebastian Lohrer, 1991-1993)
 Anzahl der Akademieschen Prüfungen auf dem Gebiet der For-
 schungsprogramme, insbesondere der Erwerbsmorphologie
 (Düsseldorf, 1994-1995) davon Düsseldorf
 4 14 8 8
 Gesamtsumme 4 14 8 8



Hans Reinauer

Sonderforschungsbereich 351 „Hormonresistenz: Biochemie und Klinik“

Der Sonderforschungsbereich 351 befaßt sich mit hormonresistenten Phänomenen in vivo, das heißt bei Patienten, in Tiermodellen und in Zellkulturen. Dabei ist es das Ziel, die pathogenen Mechanismen bei der Entstehung der Hormonresistenz aufzuklären. Hierzu ist erforderlich, die Signalketten der einzelnen Hormone auf zellulärer und subzellulärer Ebene zu erforschen, Defekte innerhalb der Signalkette zu lokalisieren und ihre klinische Auswirkung zu studieren. Auch können hormonresistente Zustände durch Wechselwirkungen der Signalketten antagonistischer Hormone zustande kommen als Folge einer Fehlregulation. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Frage nach der Wechselwirkung zwischen Steroidhormonen und Insulin unter Identifizierung derjenigen Komponenten, die diese Wechselwirkung der Signalketten bewirken.

Der Sonderforschungsbereich 351 ist in drei Projektbereiche aufgeteilt, wobei Kooperationen nicht nur innerhalb der Projektbereiche, sondern auch zwischen den Projektbereichen vorhanden sind.

Die Besonderheit des Sonderforschungsbereiches 351 ist, daß die Medizinische und Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Heinrich-Heine-Universität im SFB eingebunden sind. Weiterhin wirken einige Forschergruppen aus benachbarten Universitäten mit (Köln, Aachen, Bonn). Bei der Planung der einzelnen Projekte sind meistens Grundlagenforschung und Klinische Forschung in ein Projekt zusammengebunden (Abb. 1).

Auf diese Weise soll insbesondere die klinische Forschung im SFB gefördert werden. Im SFB 351 sind eine Reihe von wissenschaftlichen Methoden angesiedelt, ohne die ein Sonderforschungsbereich qualifizierte Forschung nicht durchführen kann. In der nachfolgenden Liste sind diese Methoden aufgeführt (Abb. 2).

Der SFB hat leider einige wichtige Mitglieder durch Ruf auf Lehrstühle an andere Universitäten verloren. Insgesamt sind drei Mitglieder auf C4-Professuren und zwei weitere SFB-Mitglieder auf C3-Professuren während der bisherigen Förderperiode berufen worden.

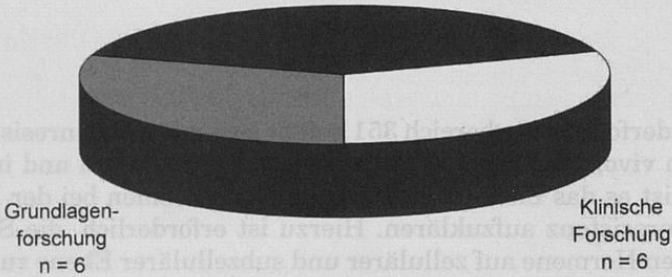
Die Zahl der Publikationen aus dem Jahre 1995 bis 1997 ist aus der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.



Projekte des Forschungsantrages

n = 20

Grundlagen +
Klinische
Forschung
n = 8

**Abb. 1:** Projekte des Forschungsantrages

| Projektbereich | Originalarbeiten | Reviews und Monographien | Eingereichte Arbeiten |
|----------------|------------------|--------------------------|-----------------------|
| A | 43 | 17 | 14 |
| C | 28 | 4 | 5 |
| D | 21 | 5 | 6 |
| Gesamt | 92 | 26 | 25 |

Projektbereich A: Steroidhormonresistenz

Das gemeinsame Anliegen des Projektbereiches A gilt der Aufklärung molekularer Mechanismen, die zur Unempfindlichkeit gegenüber der Wirkung von Steroidhormonen führen, mit dem Ziel, neue diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Im vergangenen Jahr konnten hierzu folgende Ergebnisse erarbeitet werden:

- Bei einer Reihe weiterer Patienten mit familiär bedingten Störungen der
- Ausprägung und/oder Funktion männlicher Geschlechtsmerkmale wurde die
- zugrundeliegende genetische Störung ermittelt.

Bei einem dieser Patienten ist es gelungen, durch die langdauernde hochdosierte Gabe von Testosteron, eine klar messbare Vermännlichung zu erzielen. Aufgrund der hierbei gesammelten Erfahrung erscheint es gerechtfertigt,

Im SFB 351 angesiedelte Methoden:

- Molekularbiologie
 - SSCP, TGGE, Sequenzierung
 - DNA-Genexpression
 - Gentransfektion
 - Baculoviren, CHO
 - Antisense RNA
- Zelllinien (3T3-L1, H9C2, Insektenzelllinien, humane Fettzellen, Leydig-Zellen)
- Reinigung von Rezeptoren, G-Proteinen
- Transgene Mäuse
- Hochauflösende Elektronenmikroskopie
- Monoklonale Antikörper gegen Rezeptoren, (G-Proteine etc.)
- Positronenemissionstomographie
- NMR-Spektroskopie (geplant)
- Isotopenverdünnung/Massenspektroskopie
- $^{13}\text{CO}_2$ -Messungen in Atemluft

Abb. 2: Methoden

dieses Therapieverfahren nach vorangegangenen klinischen, biochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen bei weiteren Patienten mit ähnlichen Voraussetzungen anzuwenden.

- Ein therapielimitierendes Problem bei der medikamentösen Behandlung des
- Gebärmutterkrebses (Endometriumkarzinom) ist die von Anfang an
- bestehende, oder während der Behandlung auftretende, Unempfindlichkeit
- gegenüber Substanzen, die die wachstumsstimulierende Wirkung von
- Östrogen im Tumorgewebe hemmen.

Untersuchungen in archivierten Endometriumkarzinom-Gewebeproben von 134 Patientinnen deckten in 18 Prozent der Fälle einen Verlust von Erbmaterial und Genorten auf (loss of heterozygosity, LOH), die zumindest zum Teil regulierende Funktionen auf die östrogenvermittelte Zellvermehrung ausüben.

Von besonderem klinischen Interesse ist die Beobachtung, daß die Patientinnen, in deren Gewebeproben dieser Defekt nicht vorlag, eine signifikant

höhere Lebenserwartung hatten als jene Patientinnen, deren Tumor den Defekt aufwies.

- Bei langdauernder Einschränkung der Nierenfunktion (chronische
- Niereninsuffizienz) entwickelt sich häufig eine autonome Überfunktion
- der Nebenschilddrüsen (renaler Hyperparathyreoidismus), wobei die
- hierdurch verursachten Störungen im Calciumhaushalt erhebliche
- therapeutische Probleme mit sich bringen.

Untersuchungen in Gewebeproben von bisher 25 Patienten mit einem renalen Hyperparathyreoidismus zeigten, daß in einigen Proben Erbmaterial, das für den intrazellulären Calciumsensor kodiert, verlorengegangen war, in einigen weiteren Proben lagen Verluste an Genmaterial (LOH) vor, das für die Regulation des Zellzyklus von Bedeutung ist.

Es ist denkbar, daß derartige Veränderungen zu Wachstumsvorteilen einzelner Nebenschilddrüsenzellen führen, was schließlich die Entwicklung der Nebenschilddrüsenautonomie begünstigt oder mitverursacht.

Projektbereich C: Mechanismen der Insulinresistenz

Diabetes Typ-II entsteht durch das Zusammenwirken mehrerer genetisch determinierter Faktoren, von denen die Insulinresistenz den Verlauf der Erkrankung entscheidend prägt. Sie führt zur Überbeanspruchung der insulinsezernierenden B-Zellen, ihrer langsam progredienten Insuffizienz und damit zur Dekompensation der Blutzuckerregulation. Insulinresistenz kann durch aberrante Gene in der Signaltransduktion des Insulins ausgelöst werden. Untersuchungen des Sonderforschungsbereichs 351 zeigten, daß die Wirkung des Insulins u.a. durch eine Serinphosphorylierung von IRS1 vermindert werden kann. Hierdurch wird die Interaktion des IRS1 mit der PI3-Kinase gestört und schließlich die zellulären Wirkungen des Insulins, z.B. die Steigerung des Glucosetransports, vermindert. Andere Defekte der Insulin-signaltransduktion, die im Sonderforschungsbereich an Patienten mit erblicher Insulinresistenz identifiziert wurden, sind in der insulinabhängigen Proteinphosphorylierung (Map-Kinase-Kaskade) lokalisiert sowie in der insulinabhängigen Genexpression (Promoter des c-fos-Gens). Zwischen Insulinresistenz und Adipositas besteht eine enge kausale Verknüpfung. Diese Beziehung wurde im Sonderforschungsbereich an mehreren adipösen und insulinresistenten Mausstämmen untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß die den Menschen sehr ähnliche Stoffwechselstörung der Mäuse z.T. durch Störungen in der Synthese oder Wirkung des Leptins begründet sind. Leptin ist ein Hormon, das im Fettgewebe synthetisiert wird und über einen hypothalamischen

Rezeptor die Nahrungsaufnahme und die Thermoregulation kontrolliert. Die an den Mäusen identifizierten Störungen im Leptinregelkreis (Mutationen im Leptinrezeptor) können die Stoffwechselstörungen aber nicht vollständig erklären, so daß z.Zt. versucht wird, zusätzliche Adipositas- und Diabetesgene zu identifizieren.

Projektbereich D: Resistenz gegen vasodilatierende Mediatoren: Prostazyklin und Stickstoffmonoxid

Lokale vaskuläre Systeme spielen für die bedarfsgerechte Perfusion und die Regulation der zellulären Hämostase eine wesentliche Rolle. Die endotheliale Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin nehmen unter den vielfältigen vaskulären Regulationssystemen eine herausragende Stelle ein, da beide Mediatoren nicht nur vasomotorisch wirksam sind, sondern auch die Adhäsivität von korpuskulären Elementen des Blutes und die Proliferation glatter Muskelzellen aktiv modulieren. Im SFB konnte gezeigt werden, daß Resistenzen gegenüber beiden endothelialen Mediatoren bei drei vaskulären Grunderkrankungen – der arteriellen Hypertonie, im Diabetes mellitus und bei Patienten mit multivaskulären Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Herzmuskelerkrankungen, Nikotinkonsum) besteht. Im einzelnen wurden folgende Befunde gewonnen:

- Die Störung der NO-medierten, Endothel-abhängigen Regulation der Vasomotion im Bereich der Koronargefäße und der Peripherie ist auf die vermehrte Generation von Sauerstoffradikalen zurückzuführen. Durch Superoxid-Dismutase, Antioxidanzien und Hemmstoffe der NO-Synthase kann die endotheliale Dysfunktion normalisiert werden. Dies bedeutet, daß die NO-Synthase selbst Quelle der Sauerstoffradikale ist oder die Bildung von Peroxynitrit aus Sauerstoffradikalen und NO ursächlich für die Schädigung des Endothels ist. Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint es fraglich, daß eine Erhöhung der NO-Synthase-Aktivität durch gentechnische Verfahren pathophysiologisch einen sinnvollen Weg darstellt.
- Das Auftreten von Restenosen nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) wird der Proliferation glatter Muskelzellen in der Gefäßwand zugeschrieben. Das vasodilatierende Gewebshormon Prostacyclin (PGI_2) besitzt eine antimitogene Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen (VSMC). Der in der Antragstellung dargestellte Grundbefund einer Resistenz gegenüber antiproliferativen Prostacyclin-Wirkungen an VSMC wurde inzwischen untermauert und weiter charakterisiert. So wurde anhand einer fehlenden Resistenz gegenüber Prostaglandin E1 (PGE_1) eine homologe Desensibilisierung für Analoga des endogenen PGI_2 festgestellt. Voraussetzung zur Untersuchung der PGI_2 Resistenz war die Klonierung

eines vaskulären PGI_2 -(IP)-Rezeptors. Im Rahmen des Projektes gelang es erstmalig, das Rezeptorgen einschließlich einer 4 kb langen Promotorregion zu klonieren. Dies ermöglicht die Untersuchung der gewebe- und differenzierungsspezifischen Gefäßaktivität. Ferner wurde in vergleichenden Arbeiten am Thromboxanrezeptor glatter Gefäßmuskelzellen nachgewiesen, daß das bisher als schwach mitogen geltende Thromboxan die Wirkung von Peptid-Wachstumsfaktoren wie „platelet derived growth factor“ und Thrombin potenziert. Die vorgestellten Befunde unterstützen eine neuerliche Evaluierung vasodilatierender Prostaglandine und von Thromboxaninhibitoren bei der Therapie der Restenose.

Thomas Ruzicka

**Sonderforschungsbereich 503
„Molekulare und zelluläre Mediatoren
exogener Noxen“**

Sprecher: Prof. Dr. med. Thomas Ruzicka, Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Stellvertretender Sprecher: Prof. Dr. med. Helmut Sies, Institut für Physiol. Chemie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Sekretär: Prof. Dr. med. Ernst Gleichmann, Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Struktur des Sonderforschungsbereichs:

Der Sonderforschungsbereich 503 „Molekulare und zelluläre Mediatoren exogener Noxen“ wird seit dem Jahre 1995 gefördert. Mit großem Erfolg wurde die zweite Begutachtung im März 1998 absolviert. Derzeit sind in dem Sonderforschungsbereich 14 Gruppen zusammengefaßt, die sich aus den nachfolgenden Kliniken und Instituten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie aus den beiden An-Instituten (Institute der Blauen Liste) Medizinisches Institut für Umwelthygiene sowie Diabetes-Forschungsinstitut zusammensetzen:

Prof. Dr. med. vet. J. Abel
Abt. Toxiologie
Med. Inst. f. Umwelthygiene an der HHU
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. S. Burdach
Oberarzt Klinik f. Pädiatr. Hämatologie und Onkologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

PD Dr. rer. nat. C. Esser
Med. Inst. f. Umwelthygiene an der HHU
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf



Prof. Dr. med. E. Gleichmann
Abt. Immunologie
Med. Inst. f. Umwelt hygiene an der HHU
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. H. Gleichmann-Töpper
Diabetes-Forschungsinstitut an der HHU
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. D. Häussinger/ PD Dr. S. vom Dahl
Klinik f. Gastroenterologie und Infektiologie
der HHU Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. R. Kahl
Direktorin d. Inst. f. Toxikologie, Geb. 22.21
Universitätsstr. 1
40225 Düsseldorf

PD Dr. med. J. Körholz
Kinderklinik, Schloßmannhaus
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. rer. nat. Hubert Kolb
Diabetes-Forschungsinstitut
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. rer. nat. V. Kolb-Bachofen
Inst. f. Immunbiologie, Gebäude 14.80
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. J. Krutmann
Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf
Klin. u. Exp. Photobiologie
Postfach 10 1007
40001 Düsseldorf

Prof. Dr. med. T. Ruzicka
Hautklinik der HHU
Gebäude 11.80
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

PD Dr. rer. nat. E. M. Schneider
 Inst. f. Blutgerinnungswesen
 u. Transfusionsmedizin
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. H. Sies
 Institut für Physiol. Chemie I der HHU
 Gebäude 22.03
 Universitätsstr. 1
 40225 Düsseldorf

PD Dr. med. P. Wernet
 Knochenmarkspenderzentrale, Geb. 14.80
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf

Der Sonderforschungsbereich ist in drei Teilbereiche untergliedert, in denen folgende Arbeitsgruppen tätig sind:

PROJEKTBEREICH A: „CYTOKINE UND STICKSTOFFMONOXID“

Koordinator: Prof. Dr. T. Ruzicka

- A1 Molekulare Mediatoren kutaner UV-Wirkung
 Prof. Dr. T. Ruzicka
- A2 Die induzierbare NO-Synthase von Makrophagen als Vermittler
 exogener Noxen
 Prof. Dr. H. Kolb
- A3 Induzierbare NO-Synthase als endogener Mediator von Hautläsio-
 nen nach Provokation durch exogene Noxen
 Prof. Dr. V. Kolb-Bachofen
- A4 Modulation des alternativen Splicings von Cytokin-RNA durch Ul-
 traviolettbestrahlung, freie Radikale und Singulett-sauerstoff
 PD Dr. P. Wernet
- A5 Interaktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren mit dem fremd-
 stoff-metabolisierenden Enzymsystem
 Prof. Dr. J. Abel

PROJEKTBEREICH B: „REAKTIVE SAUERSTOFFSPEZIES“

Koordinator: Prof. Dr. H. Sies

- B1 Singulett-sauerstoff als Mediator biologischer Wirkungen:
 DNA-Schädigung und Modulation der Genexpression
 Prof. Dr. H. Sies

- B2 Die Rolle freier Radikale und Lipidperoxide bei der durch Ultraviolett A-Strahlung induzierten Modulation der ICAM-1 Expression
Prof. Dr. J. Krutmann
- B3 Einfluß von Mediatoren aus Lebermakrophagen auf einen durch Lebergifte ausgelösten Schaden in Leberparenchymzellen
Prof. Dr. R. Kahl
- B4 Bedeutung des zellulären Hydratationszustands für die Wirkung exogener Noxen in der Leber
Prof. Dr. D. Häussinger/PD Dr. S. vom Dahl
- B5 Primärläsion des diabetogenen Effekts von Streptozotocin (STZ) und mögliche Rolle von Metallothionein (MT) als intrazellulärer Scavenger STZ-induzierter OH-Radikale
Prof. Dr. H. Gleichmann-Töpper

PROJEKTBEREICH C: „IMMUNTOXIZITÄT“

Koordinator: Prof. Dr. E. Gleichmann

- C1 T-Zellreaktivität gegen sensibilisierende Chemikalien und Bildung immunogener Metaboliten in Phagozyten
Prof. Dr. E. Gleichmann
- C4 Benzolderivate in der Pathogenese der aplastischen Anämie: Untersuchungen an Interferon-g und T-Zellrezeptor-Knockout-Mäusen
Prof. Dr. E. M. Schneider
- Aromatische Kohlenwasserstoffe in der Pathogenese der aplastischen Anämie des Kindesalters
Prof. Dr. S. Burdach
- C5 Der Thymus als Zielorgan von Ah-Rezeptorbindenden immuntoxischen Fremdstoffen
Dr. C. Esser
- C6 Wirkung immuntoxischer Fremdstoffe auf die cytokingesteuerte Differenzierung humaner B-Lymphozyten
PD Dr. D. Körholz

Konzept und Ziele des SFB

Die zunehmende Belastung des Menschen mit chemischen und physikalischen Noxen und die damit verbundenen potentiellen Gesundheitsrisiken stehen im Blickpunkt der internationalen Forschung und der Öffentlichkeit. Bei einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen multifaktoriellen Ursprungs werden Fremdstoffe als ätiologische Agenzien diskutiert, bei einigen ist der Kausalzusammenhang gesichert. Unklar sind aber vielfach die Mechanismen, über die exogene Einwirkungen in pathologische Zustände einmünden.

Die ursprünglichen Ziele, die sich der SFB gesetzt hatte, und die weiterhin Gültigkeit besitzen, waren die Beantwortung folgender Fragen:

- Über welche Mechanismen erfolgt die Übersetzung exogener Noxen in biologische Antworten von Zellen und Geweben?
- Wie entstehen daraus pathologische Zustände, die letztendlich zu Krankheiten führen?

Die Grundkonzepte zur Beantwortung dieser Fragen sind:

- Eine interdisziplinäre Kooperation von Toxikologen, Immunologen, Umweltmedizinern, Biochemikern, Molekularbiologen, Arbeitsphysiologen und Klinikern verschiedener Disziplinen;
- die Anwendung moderner Techniken der Immunologie, Biochemie und Molekularbiologie auf bekannte Probleme der Toxikologie und Umweltmedizin unter Nutzung und rascher Anpassung an die rasante Entwicklung neuartiger, potenter Methodologien.

Der SFB 503 betont die klinisch orientierte Grundlagenforschung: Klinische Gruppen sind stark repräsentiert, und ihre Verzahnung mit grundlagenwissenschaftlichen Fächern ist besonders intensiv. Von der engen Zusammenarbeit von Klinikern und Grundlagenwissenschaftlern, die ihren Niederschlag u.a. in wichtigen gemeinsamen Veröffentlichungen bereits in der ersten Förderperiode fand, versprechen wir uns relevante neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie häufiger umweltinduzierter Krankheitsbilder. Neben der Betonung der molekularmedizinischen Forschung ist die Immuntoxikologie ein Schwerpunkt des SFB. Die intensive Bearbeitung umweltmedizinischer Fragestellungen in Zusammenarbeit klinischer und theoretischer Fächer und die schwerpunktmäßige Beschäftigung mit Problemen der Immuntoxikologie, eines anderswo in Deutschland kaum vertretenen Faches, sind Charakteristika des SFB 503, die seine Neuartigkeit und besondere Stellung in der deutschen Forschungslandschaft begründen.

Strukturelle Voraussetzungen

Bei der Erstantragstellung wurden folgende strukturelle Voraussetzungen hervorgehoben, die zur Gründung eines SFB Anlaß gaben:

- Enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Wissenschaftlern klinischer und theoretischer Fachdisziplinen, die ihre Fachkompetenz einbringen, um fokussiert komplexe Fragestellungen auf dem Gebiet der Umweltmedizin zu bearbeiten;

- lokale Konzentration von Wissenschaftlern, die Kompetenz und Interesse für Fragestellungen der Umweltmedizin aufweisen und die sich ergänzen und gegenseitig stimulieren können;
- die Existenz des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene (MIU), das besondere Möglichkeiten und Ressourcen zur experimentellen Tätigkeit und Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der Universität bietet;
- die Existenz des Diabetes-Forschungsinstituts (DFI), das eine weitere Verstärkung der Sachkompetenz auf dem Gebiet der fremdstoffinduzierten und mediatorvermittelten Organtoxizität einbringt;
- die intensive, im Rahmen des SFB institutionalisierte Verflechtung universitärer Forschungseinrichtungen mit den beiden Instituten der Blauen Liste (MIU und DFI) erfüllt die vom Wissenschaftsrat wiederholt ausgesprochene Empfehlung zu enger Kooperation der Blaue-Liste-Institute mit der Universität;
- das an der Heinrich-Heine-Universität etablierte Graduiertenkolleg „Toxikologie und Umwelthygiene“, das von Frau Prof. Kahl geleitet wird und dem mehrere SFB-Mitglieder als Dozenten angehören bzw. im Rahmen ihrer Weiterbildung zum Fachtoxikologen angehörten;
- die Zusammenarbeit mit dem Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum der HHU. Im BMFZ besteht, ebenso wie in dem o.g. Graduiertenkolleg, die Möglichkeit zur interfakultären Kooperation mit Mitgliedern der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät. Besonders attraktiv für die Mitglieder des SFB sind die Möglichkeiten der Nutzung von Ressourcen des BMFZ, wie das Zentrallabor für Molekularbiologie, transgene Tiere und Analytik, die intensiv in Anspruch genommen werden.

Die bereits bei der Erstantragstellung für die Gründung des SFB günstig erscheinenden strukturellen Voraussetzungen haben durch die Entwicklungen der letzten drei Jahre eine Aufwertung erfahren, aus der sich zusätzliche Impulse für die Fortsetzung des SFB ergaben:

- Das Bioregio-Programm, in das die Universitäten Düsseldorf und Köln gemeinsam aufgenommen wurden, nahm seine Tätigkeit 1996 auf. Hier erfolgt die Förderung des Forschungsverbundes „Somatische Gentherapie“ unter der Leitung von Prof. Burdach. Dadurch erfolgt eine wesentliche Aufwertung des Forschungsstandortes Düsseldorf, insbesondere was die Bereiche Molekularbiologie, Molekularmedizin und Immunologie anbetrifft. Der Forschungsverbund „Somatische Gentherapie“ stellte das sogenannte Leuchtturmprojekt der Medizin im Rahmen des Wettbewerbsbeitrags NRW beim Bioregiowettbewerb dar. Von 17 Bewerbern wurden

drei aus NRW (Düsseldorf, Köln, Jülich) zur Förderung ausgewählt. An dem Verbund beteiligen sich mehrere Wissenschaftler des SFB, die personellen und fachlichen Verflechtungen werden beiden Einrichtungen zugute kommen.

- Das seit 1991 bestehende Graduiertenkolleg „Toxikologie und Umwelthygiene“ ist eine zentrale Einrichtung der Heinrich-Heine-Universität, die von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen und der Medizinischen Fakultät getragen wird und an der auch die o.g. Blaue-Liste-Institute, MIU und DFI, beteiligt sind. Das Forschungsprogramm des Kollegs steht unter dem Generalthema Wirkungen von Schadstoffen auf Mensch und Umwelt“. Die einzelnen Forschungsprojekte bearbeiten Fragestellungen auf den Gebieten Kanzerogenität, Immuntoxizität, Organtoxizität, Neuro- und Verhaltenstoxizität und Ökotoxizität. Die wissenschaftlichen Arbeiten an den Dissertationen werden begleitet von einem Curriculum, das sich an den Erfordernissen der Weiterbildung zum Fachtoxikologen bzw. Facharzt für Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie ausrichtet und der Ausbildung des dringend benötigten Nachwuchses auf dem Gebiet der Toxikologie und Umwelthygiene dient. Die Förderung des Graduiertenkollegs wurde kürzlich verlängert, die neue Förderperiode erstreckt sich bis zum Herbst 2000. Zum Graduiertenkolleg bestehen enge fachliche und personelle Beziehungen, und der SFB bietet besonders qualifizierten Absolventen des Graduiertenkollegs Möglichkeiten zur weiteren beruflichen und wissenschaftlichen Tätigkeit.
- Das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum der HHU wählte Prof. Sies zu seinem Sprecher und Prof. Ruzicka zu dessen Stellvertreter. Dadurch wurde die ohnehin sehr intensive fachliche Zusammenarbeit zwischen dem SFB und dem BMFZ weiter verstärkt und die Möglichkeit der Nutzung gemeinsamer Ressourcen, insbesondere der obenerwähnten Zentrallaboratorien, weiter ausgebaut. Der SFB und das BMFZ veranstalten gemeinsame Kolloquien und Tagungen und laden gemeinsam hochrangige Gastredner nach Düsseldorf ein.

Mitglieder des SFB nehmen somit aktive Positionen an dem Forschungsstandort Düsseldorf ein, sind an Neugründungen und Initiativen in leitender Funktion beteiligt und bestimmen die Dynamik des Forschungsstandortes in erheblichem Maße mit. Dadurch findet sich der SFB in einer Vielzahl teils neuer Strukturen eingebettet, die seine Tätigkeit stimulieren und amplifizieren.

Der SFB 503 gehört zu den ganz wenigen Sonderforschungsbereichen, die sich mit Pathomechanismen von Organschäden durch Umweltnoxen befassen. Im globalen Wettbewerb konnten sich unsere Mitglieder vielfach in der

internationalen Spitze etablieren. Gleichzeitig bestehen enge internationale Kooperationen mit führenden Gruppen.

Die Anerkennung des SFB äußert sich u.a. im Besuch zahlreicher Gastwissenschaftler und Vortragender, die nach Düsseldorf kamen. Neben zahlreichen Vortrags- und Fortbildungsveranstaltungen, Seminaren und Kolloquien richtet der SFB jährlich einen Kongreß aus, zu dem international renommierte Forscher eingeladen werden:

Im Jahre 1996 veranstaltete der SFB gemeinsam mit dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene das Third Duesseldorf Symposium on Immunotoxicology (DUSITOX): T Cell Reactions to Drugs and Their Metabolites“. Es wurde auf dem Symposium deutlich, daß sich das im Titel formulierte Konzept auf sehr verschiedene Stoffe und Krankheitsbilder anwenden läßt und international breit diskutiert wird. Fernziele dieses Forschungszweigs sind eine bessere Vorhersagbarkeit schädlicher Immunreaktionen gegen chemische Fremdstoffe sowie deren spezifische Prävention bzw. Therapie.

Im Jahre 1997 wurde die Tagung „Molekulare und zelluläre Antwort auf Ultraviolett-Strahlung“ im Rahmen des SFB in Zusammenarbeit mit der Rheinisch-Westfälischen Akademie der Wissenschaften organisiert. Das Symposium war in vier Themen gegliedert: Durch Ultraviolett-Strahlung induzierte Genregulation“, DNS-Reparatur und Transkriptionskontrolle“, Reaktiver Sauerstoff und Genregulation“ und DNA-Schädigung“. Gastredner war Prof. Bruce Ames (University of California at Berkeley) der einen Vortrag zu dem Thema Mitochondrial Decay and Aging“ hielt. Ein Teil der Vorträge wurde in Form von Original- und Übersichtsartikeln im Novemberheft 1997 der Zeitschrift Biological Chemistry veröffentlicht.

Im Mai 1998 wurde das Vierte NO-Forum der Deutschsprachigen Länder“ vom SFB 503 gemeinsam mit der Immunbiologischen Forschergruppe durchgeführt. Es wendet sich an alle, die sich im Bereich der Herz- und Kreislaufforschung, der Immunologie, Neurologie, Pharmakologie, Toxikologie und der Biochemie und Molekularbiologie mit dem kleinen, pleiotrop wirkenden Molekül NO befassen. Im Mittelpunkt der Diskussion standen dabei die Themen: Kontrolle der Genexpression“, Auslösender oder protektiver Faktor in der Apoptose“ und Genregulierende und signalgebende Funktionen“. Wesentliche Aspekte, unter denen diese Themen diskutiert wurden, sind eine eventuelle therapeutische Beeinflussung bzw. diagnostische Parameter.

Erste Ergebnisse des Sonderforschungsbereichs 503

Mit den Methoden des genomischen Screenings konnte eine Reihe ultraviolett-regulierter Gene neu entdeckt und ihre Regulation durch Cytokine und Sauerstoffradikale untersucht werden. Die sich rasant entwickelnden Methoden von „Genomics“ fanden hier rasch Einzug. Nicht nur physikalische, son-

dern auch chemische Noxen, wie Blei und Quecksilbersalze, wurden analysiert. Sie üben eine regulatorische Wirkung auf die Genexpression der induzierbaren Stickoxid-Synthase aus. Über ihre Beeinflussung üben die Schwermetallsalze einen Einfluß auf die Immunreaktion des Organismus aus. Erstmals konnte die Rolle des Enzyms induzierbare Stickoxid-Synthase auch in der Haut systematisch untersucht werden, wobei überraschenderweise auch die Möglichkeit einer protektiven Rolle von Stickoxid bei der Ultraviolett-Exposition die Grundlage weiterer innovativer Forschungsansätze sein wird. Ein weiterer neuartiger Befund ist die Beobachtung, daß auf zellulärer Ebene Cytokine und verschiedene Wachstumsfaktoren mit fremdstoffmetabolisierenden Enzymen interagieren. Eine mögliche Schlußfolgerung daraus ist die Integration von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen in die Regulation des Zellwachstums.

Einer der Schwerpunkte dieses Sonderforschungsbereichs ist die Untersuchung der Rolle von Sauerstoffradikalen als Mediatoren der zellulären Schädigung durch Ultraviolett-Strahlung, Lebergifte und Diabetes-produzierende Schadstoffe. Daraus ergaben sich wichtige neue Erkenntnisse zu Mechanismen, über die Hautzellen, Leberzellen und Pankreasinseln durch Umweltschadstoffe beeinflußt werden. Das Verständnis dieser Vorgänge sollte neue Möglichkeiten der Protektion und Therapie eröffnen.

Die Immuntoxikologie ist ein weiterer Schwerpunkt des SFB, der an keinem anderen Forschungsstandort in Deutschland in dieser Breite repräsentiert ist. Dabei wurden wichtige Mechanismen aufgedeckt, wie die immunkompetenten Zellen, insbesondere T-Lymphozyten, gegen Antigene sensibilisiert werden. Ein wesentlicher Aspekt hierbei ist, daß viele Fremdstoffe erst metabolisiert werden müssen, bevor sie als fremd erkannt werden. Die metabolischen Transformationen wurden im Rahmen des SFB analysiert und neuartige Befunde erhoben. Ferner wurde die Toxizität von Umweltschadstoffen auf das Knochenmark und ihre Rolle bei der Entstehung der aplastischen Anämie bei Kindern untersucht. Nicht nur das Knochenmark, auch der Thymus ist ein Zielorgan von Umweltschadstoffen, woraus immunologische Veränderungen resultieren.

Der SFB hat in den ersten drei Jahren seines Bestehens eine äußerst erfolgreiche Publikationstätigkeit vorgelegt, die internationale Resonanz fand. Mehrere Projekte wurden auswärts auf Seminarvorträgen vorgestellt und waren auf internationalen Tagungen durch Hauptvorträge repräsentiert, ebenso wurde eine Reihe von Übersichtsartikeln für renommierte Zeitschriften angefordert. Besonders erfreulich ist schließlich die Zahl der wissenschaftlichen Preise, mit denen Mitarbeiter des SFB in den ersten drei Jahren seines Bestehens ausgezeichnet wurden:

Dr. D. Bruch-Gerharz, Hautklinik: Wissenschaftspreis der Fondation La Roche Posay

- Dr. C. Suschek, Institut f. Immunbiologie: Ernst-Jühling-Preis
Dr. G. Michel, Hautklinik: Gottron-Jost-Preis
Dr. K. Bellmann, Diabetes-Forschungsinstitut: Oberdisse-Preis 1998
Prof. Dr. J. Krutmann, Hautklinik: Oskar-Gans-Preis
Prof. Dr. D. Häussinger, Klinik für Gastroenterologie: Nutrim-Preis 1995
Prof. Dr. D. Häussinger, Klinik für Gastroenterologie: Ehrenpreis des Deutschen Druidenordens 1995
Dr. F. Schliess, Dr. K. Kurz und Dr. S. vom Dahl, Klinik für Gastroenterologie: Heinz-Kalk-Preis 1997
Dr. U. v. Freeden-Jeffry, Kinderklinik: New Investigator Award 1995
Dr. U. Dirksen, Kinderklinik: Merit Award 1996 sowie den GPOH-Förderpreis der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie.

Zusammenfassend hat sich der SFB zu einem Schwerpunkt umweltmedizinischer und pathophysiologischer Forschung an der Universität Düsseldorf entwickelt. Die vom Wissenschaftsrat angemahte Zusammenarbeit der Universität mit den Instituten der Blauen Liste wurde in modellhafter Weise im Rahmen des SFB institutionalisiert. Die intensive Zusammenarbeit zwischen den Projekten der Grundlagenforschung und der Klinik führte zu wechselseitiger Stimulation und Verstärkung der klinischen Forschung. Der SFB nimmt am Forschungsstandpunkt Düsseldorf eine wichtige Stellung ein und ist an verschiedenen Neugründungen und Initiativen in zentraler Funktion beteiligt.

Günter Ecker

Arbeitsgemeinschaft Plasmaphysik Eine kooperative Forschungsinitiative des Landes NRW

Die Gründungsmotivation

Die Entwicklung wissenschaftlicher Forschungsgebiete folgt — nicht unähnlich dem menschlichen Lebenslauf — einer Folge von charakteristischen Zeitphasen, deren Gestalt im Einzelfall sehr unterschiedlich sein kann. Diese Generationenfolge stellt sich folgendermaßen dar:

- Die *Entstehungs- oder Pionierphase* ist gekennzeichnet durch das unkoordinierte Sammeln erster Erfahrungen. Es gibt keine systematische Forschung und Entwicklung (F+E) und nur geringe Transparenz. Die Zahl der beteiligten Wissenschaftler ist klein.
- Der Pionierphase folgt die *Wachstumsphase*, in der sowohl die Zahl der Aktivisten, wie auch das Volumen der wissenschaftlichen Erkenntnis rasch zunimmt. Sie erfordert und wird getragen von einer starken Koordination und Intensivierung der Forschung und Entwicklung.
- In der Generationenfolge tritt im Anschluß die *Reifephase* auf. In dieser Periode verlangsamt sich die reine Wissensakkumulation und auch die Zahl der beteiligten Wissenschaftler wächst nur mäßig. Die F+E ist immer noch der tragende Faktor. Die Entwicklung profitiert in wachsendem Umfang von dem Innovationspotential der Grundlagenforschung.
- Die abschließende Lebensphase wird häufig als *Degenerationsphase* gekennzeichnet, eine Bezeichnung, die nicht unbedingt treffend ist. Die F+E ist in dieser Generation rückläufig. Das Gewicht liegt in zunehmendem Maße auf der Entwicklung und Fertigung.

Natürlich können die Charakteristika dieses *Lebenszyklus* (Lebensdauer, Zeitgradient, Stagnationsintervall u.ä.) für unterschiedliche Forschungsgebiete sehr verschieden ausfallen. Es ist aussichtslos, die inneren Zusammenhänge dieser Charakteristika mit gesellschaftlichen und Systemparametern hier erörtern zu wollen. Wir wenden uns daher direkt dem uns interessierenden speziellen Fall der Plasmaphysik zu.

Die *Plasmaphysik* — in ihrer Pionierphase als „Gaselektronik“ gekennzeichnet — befaßt sich mit der physikalischen Analyse von gasförmigen Systemen, deren Verhalten wesentlich durch das Vorhandensein von elektrischen Ladungsträgern mitbestimmt oder sogar bestimmt ist. Solche Plasmen zeichnen sich aufgrund der langreichweitigen Coulombkräfte gegenüber den neutralen Gasen durch hohe Energiedichte, elektrische Leitfähigkeit und kollektive Wechselwirkung aus.

Plasmen spielen eine wichtige Rolle im Universum — mehr als 90 % der Materie befindet sich im Plasmazustand. Auch im irdischen Bereich unserer unmittelbaren Erfahrung spielen sie — erkannt oder unerkannt — eine sehr wichtige Rolle. Vor allem die zahlreichen technologischen Bequemlichkeiten, die unsere Lebensqualität bestimmen, wie beispielsweise die moderne Lichterzeugung (Plasmafluoreszenz), die Energieerzeugung (Kernfusion in Hochtemperaturplasmen) und die Energieverteilung (alle modernen Schaltertypen), basieren auf dem Plasma-Agens. Besonders wichtig ist daneben die plasmatechnologische Bedeutung im Bereich von Synthese, Pyrolyse, Chemie, Materialbearbeitung, Erzeugung neuer Materialien u.ä. Die gesamte Mikroelektronik mit ihrem weltweiten Umsatz von einigen 100 Milliarden Dollar wäre ohne Plasmaprozesse zur Zeit nicht denkbar.

Das Fachgebiet der Plasmaforschung ist also von großem grundsätzlichen und sozialen Interesse.

Der mühsame Weg der Plasmaforschung

Man hat sich mit der Bewegung von Ladungsträgern in Gasen bereits im 18. Jahrhundert befaßt. Historische Marksteine waren die sorgfältigen Waageversuche von Coulomb, die abenteuerlichen atmosphärischen Drachenexperimente von *Franklin* und die faszinierend schönen Staubfiguren des durch seine Aphorismen und *Aperçus* einer breiteren Öffentlichkeit bekannt gewordenen *Christoph Lichtenberg*. Diese Untersuchungen kennzeichnen den Beginn der Pionierphase der Gaselektronik, des Vorläufers der Plasmaphysik.

Im 19. Jahrhundert begann eine Systematisierung und Präzisierung auf dem Gebiet der Gaselektronik mit Arbeiten, die sich wegen der unübersehbaren Mannigfaltigkeit des Gebietes auf Prototypentladungen beschränken mußten. Die Gaselektronik hatte bis dahin unter den Wissenschaftlern wegen ihres undefinierten und diffusen Charakters und der mangelnden Reproduzierbarkeit nur beschränkte Akzeptanz finden können. Die Pionierphase hob sich daher vom Ausgangsniveau nur wenig ab, wenngleich sie sich bereits über 200 Jahre erstreckte. Die Wachstumsphase war nicht in Sicht.

Anfang des 20. Jahrhunderts setzte dann allerdings eine systematische und koordinierte Evolution der Plasmaphysik im Bereich der Laborplasmen

ein, die durch die Leistungen von Wissenschaftlern wie *Elenbaas*, *Druyvestein*, *Saha*, *Seeliger*, *Schottky* und *Langmuir* getragen wurde. Langmuir insbesondere schuf auch die neue Namensprägung „Plasma“, zu der er durch die Beobachtungen kollektiver Oszillationen der geladenen Komponenten ange-regt wurde. Die Bezeichnung Plasma kommt aus dem Griechischen und be-deutet soviel wie Geformtes, Gebildetes — eine Qualifizierung, die allerdings dem spröden störrischen Charakter mancher Entladungen nicht zugeordnet werden kann. Die hier betrachteten Laborplasmen waren in der Regel partiell ionisierte Niedertemperaturplasmen (NTP).

Parallel zu diesem Aufschwung im Bereich der NTP entwickelte sich im gleichen Zeitraum ein anderer Zweig der Aktivitäten, der sich bevorzugt mit vollionisierten Hochtemperaturplasmen (HTP) befaßte. Dieser Zweig war wes-entlich getragen von Interessen aus dem Bereich der Astro- und Fusions-physik und machte sehr gute Fortschritte, weil ihm wegen der einfacheren Modellstruktur elegante Methoden aus der Statistik und der Kinetik und dar-über hinaus großzügige Mittel zur Verfügung standen. Die Fortschritte sind eng mit den Namen von Forschern wie *Chandrasekhar*, *Eddington*, *Barnard* und *Alfven* verbunden.

Die Plasmaphysik erfuhr also in diesem Jahrhundert eine Art der Bifur- kation in einen Niedertemperatur- und Hochtemperaturzweig. Der Nieder- temperaturzweig konnte wegen seiner ungeheuer großen von den Randbedin- gungen bewirkten Komplexität nur sehr rudimentär und mit wenig eleganten Methoden angegriffen werden, während der Zweig der Hochtemperaturplas- men mit ihrer einfacheren Komposition und dem Fehlen (oder der Vernachläs- sigung) schwieriger Randbedingungen einen weitaus höheren Standard der Analyse erreichen konnte. Der Nobelpreisträger Hannes Alfven hat den Un- terschied der beiden Zweige treffend charakterisiert. Inhaltlich zusammen- gefaßt ist seine Aussage: Das Gebiet der Gaselektronik (Niedertemperatur NTP) war kompliziert, schwierig und unangenehm und wirkte daher auf die meisten Physiker nicht anziehend. Die Verfahren zur Bearbeitung der Proble- me entbehrten der Eleganz. Das Gebiet der vollionisierten Hochtemperatur- systeme dagegen, in denen die Rand- bedingungen in der Regel vernachläs- sigt wurden und die Komposition einfach war, erlaubte dagegen geistreiche und elegante Untersuchungsmethoden. Andererseits war es abgelöst von der Realität.

Es wird dann nicht überraschen, daß im 20. Jahrhundert unter dem Druck der Interessen der Astrophysik — aber auch der Fusionsphysik mit ihrer Perspektive einer unerschöpflichen Energiequelle — die Pionierphase der Hochtemperaturplasmen in eine Wachstumsphase mit gutem Gradienten übergang. Das gleiche konnte man leider von den Niedertemperaturplas- men (Laborplasmen, partiell ionisierte Systeme) mit ihren schwierigen Rand- bedingungen und der großen Komplexität trotz ihrer großen gesellschaftli-

chen und grundsätzlichen Relevanz nicht behaupten. Der Grund war, wie wir gesehen haben, der besondere Schwierigkeitsgrad dieser Systeme in ihrem Zustand zwischen Chaos und Ordnung, für deren Analyse nicht nur die angemessenen theoretischen und experimentellen Methoden sondern auch die atomphysikalischen Daten fehlten. Erst in den siebziger und achtziger Jahren dieses Jahrhunderts besserte sich die Situation für den Zweig der Niedertemperaturplasmaphysik. Wichtige Datensätze der Atomphysik waren jetzt gemessen bzw. berechnet worden. Die günstige Entwicklung in dem Zweig der Hochtemperaturplasmaphysik (HTP) hatte hilfreiche Ergebnisse, neue experimentelle Methoden und interessante theoretische Verfahren erarbeitet. Vor allem war aber jetzt durch das moderne umfangreiche numerische Potential die Möglichkeit vorhanden, die großen Datensätze der Niedertemperaturplasmen erfolgreich zu bearbeiten.

Damit hat in den achtziger Jahren unseres Jahrhunderts auch die Niedertemperaturplasmaphysik den Beginn der Wachstumsphase erreicht. Nach dem im Vorgang Gesagten war damit auch das Erfordernis einer starken Koordination und Intensivierung der Forschung und Entwicklung vorgegeben. Diese Herausforderung wurde von der sich entwickelnden Gruppierung von Plasmaphysikern in NRW erkannt und wahrgenommen.

Die Gründung der APP

Mit dem Beginn der Aufbauphase der Ruhr-Universität (RUB) im Jahre 1963 haben die sog. Eckprofessoren im Bereich der Abteilung für Physik das Fachgebiet Plasmaphysik als einen Schwerpunkt festgeschrieben. Dieser Schwerpunkt entwickelte sich mit der Unterstützung der leitenden Gremien der Universität Bochum aufgrund einer geschickten Berufungspolitik in mehreren Fachbereichen sehr günstig. Die Ausstrahlung der plasmaphysikalischen Aktivitäten an der RUB führte unter Beteiligung von Schülern des Bochumer Bereiches an der Heinrich-Heine-Universität und der Universität-GH-Essen ebenfalls zur Entstehung plasmaphysikalischer Forschungszweige in Kooperation mit der RUB.

Bereits im Jahre 1972 kam es zwischen diesen Universitäten und dem Institut für Plasmaphysik (IPP) des Forschungszentrums Jülich zu einer ersten organisierten Zusammenarbeit in dem Sonderforschungsbereich 162, der sich sowohl mit Niedertemperatur- wie auch mit Hochtemperaturplasmaphysik befaßte. Diese Kooperation war erfolgreich und ihre Vorteile mannigfaltig und sichtbar:

- Hohe Forschungseffektivität durch Konzentration auf bestimmte Forschungsschwerpunkte

- Abstimmung der Forschungsprojekte und intensiver Informationsaustausch
- Hervorragende Resonanz nach außen durch das große Potential und gemeinsame Öffentlichkeitsarbeit mit Kolloquien, Reports, Gastwissenschaftlern usw.
- Begünstigung der Universitäten durch Nutzung von Großgeräten (TEXTOR) und Ergänzungsausstattung durch die Forschungsanlage
- Erweitertes Lehrangebot durch die Forscher der Großforschungsanlage und damit verbunden ein unmittelbarer Kontakt der Studenten mit der Anwendung
- Zugriff der Großforschungsanlage zum Potential intelligenter und hochqualifizierter junger Wissenschaftler als Mitarbeiter an den Großgeräten.

Neben dieser Kooperation in dem Sonderforschungsbereich 162 bestanden zwischen den Institutionen auch Kooperationen in Verbundprojekten des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), wie in Projekten des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen (MWF) und zahlreichen Einzelprojekten. Das organische Wachstum dieser intensiven Zusammenarbeit zwischen den Universitäten und dem FZ Jülich hat in Nordrhein-Westfalen zu einer einmaligen Schwerpunktbildung für plasmaphysikalische Forschung in Deutschland geführt. Das gilt insbesondere für die akademische Ausbildung und die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Niedertemperaturplasmaphysik.

Diese Tatsache war nicht nur den Wissenschaftlern dieses Bereiches bewußt, sondern sie war auch im weiteren Umfeld insbesondere bei den Förderungsinstitutionen bekannt. Es gab daher Anregungen, das gewachsene geistige Potential und den Gerätepark organisatorisch in einem geeigneten Verband zusammenzufassen. Dies erschien auch im Sinne der erforderlichen Intensivierung und Koordinierung zur Förderung der Wachstumsphase der Plasmaphysik.

So kam es am 13. Oktober 1986 mit Unterstützung des Landes NRW zur Gründung der Arbeitsgemeinschaft Plasmaphysik

Struktur, Zielsetzung und Thematik

Die Struktur der Arbeitsgemeinschaft Plasmaphysik ist durch einen Kooperationsvertrag zwischen den Partnern geregelt und läßt sich am besten anhand des folgenden Diagramms erkennen. Wie man dort erkennt, sind die Steuerungsorgane der APP **der Vorstand** und **die Mitgliederversammlung**.

Arbeitsgemeinschaft Plasmaphysik

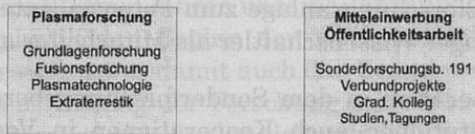
VERTRAGSPARTNER (TRÄGER)



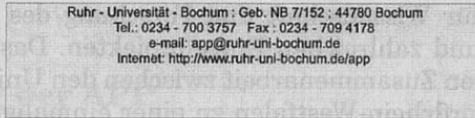
ORGANE



ZIELSETZUNG



SITZ



Arbeitsgemeinschaft Plasmaphysik

Der Vorstand setzt sich aus fünf Mitgliedern zusammen, die aus dem bei den Vertragspartnern bestehenden Kreis der Mitglieder der APP in Teilmittgliederversammlungen gewählt werden. Er leitet die APP fachlich und organisatorisch, er vertritt die Arbeitsgemeinschaft nach innen und außen.

Mitglieder der APP sind:

- die Leiter der Projekte der APP,
- Wissenschaftler, die an Projekten der APP beteiligt sind und auf Antrag vom Vorstand zu Mitgliedern ernannt worden sind,
- Wissenschaftler, die auf Antrag vom Vorstand als beratende Mitglieder aufgenommen worden sind.
- Die Mitglieder der APP bilden die **Mitgliederversammlung**, die der Vorstandssprecher leitet.

Die APP ist der **Träger von mehreren Großprojekten:**

- Der Sonderforschungsbereich 191 „Physikalische Grundlagen der Nieder-temperaturplasmen“
- Das Graduiertenkolleg „Hochtemperatur-Plasmaphysik“
- Mehrere Verbundprojekte des BMBF
- Einzelprojekte verschiedener Förderungsinstitutionen

Einen groben Überblick über die Struktur können folgende **Kenndaten** geben:

- Gesamtzahl der Mitarbeiter: 287
- Zahl der wissenschaftlichen Mitarbeiter: 170
- Gesamte Arbeitsnutzfläche: 22.000 Quadratmeter
- Sachmittel aus der Grundausstattung: 6 Mill. DM/a
- Sach- und Personalmittelförderung des SFB 191: ca. 2,8 Mill. DM/a
- Sachmittel aus Verbundprojekten des BMBF: 2,6 Mill. DM/a
- Mittel des Graduiertenkollegs: ca. 0,43 Mill. DM/a

Die Zielsetzung der APP wird im Kooperationsvertrag durch folgende **Schwerpunkte der Forschung** gekennzeichnet:

- GRUNDLAGENFORSCHUNG am voll- oder teilweise ionisierten Plasma
- FUSIONSORIENTIERTE PLASMAFORSCHUNG insbesondere in Zusammenarbeit mit dem *Textor*-Experiment des FZ Jülich und dem europäischen Gemeinschaftsvorhaben JET und TEC
- PLASMATECHNOLOGISCHE FORSCHUNG als Innovationsgrundlage industrieller Entwicklung
- EXTRATERRESTRISCHE PLASMAPHYSIK

An der **Lehre** partizipieren alle Kooperationspartner. Sie tauschen Lehrpersonal aus und stimmen ihre Lehrangebote ab. Eine besondere Rolle nimmt in dieser Konstellation das Graduiertenkolleg „Hochtemperatur-Plasmaphysik“ ein. Nach unserer Kenntnis ist die APP der einzige Bereich, in dem ein geschlossener Ausbildungsgang für die Plasmaphysik in Deutschland angeboten wird.

Öffentlichkeitsarbeit, forschungspolitische Förderung und Mitteleinwerbung

Neben der kooperativen Forschung und Lehre hat sich die Arbeitsgemeinschaft das weitere Ziel gesetzt, die Plasmaphysik in ihrer wissenschaftlichen und öffentlichen Anerkennung durch geeignete Repräsentation in Veröffentlichungen, Vorträgen und Seminaren sowie durch Mitarbeiterinitiative im Bereich der Forschungspolitik zu fördern. Zur Durchführung der Forschungsarbeit wird gleichzeitig die Einwerbung von Mitteln bei den einschlägigen Förderern betrieben.

A. W. Alfermann

**Graduiertenkolleg
„Molekulare Physiologie: Stoff- und
Energieumwandlung“**

Wie gewinnen Bakterien, Pflanzen und Tiere Energie?

Diese zentrale Frage der Biologie stellen sich die Doktorandinnen, Doktoranden und Hochschullehrer des Graduiertenkollegs „Molekulare Physiologie: Stoff- und Energieumwandlung“. Mit dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingerichteten Doktorandenkolleg bieten die Hochschullehrer ihren Kollegiaten ein systematisch angelegtes Studienprogramm in den Fächern Biologie, Biochemie sowie Chemie an und bereiten sie über die enge Grenze ihres Fachgebietes hinaus auf die Promotion vor. Gleichzeitig können die Kollegiaten des Graduiertenkollegs ihre Dissertation in einem umfassenden Forschungszusammenhang und in dauernder Diskussion mit allen Hochschullehrern des Kollegs anfertigen.

Die Forschungs- und Unterrichtsschwerpunkte des Kollegs lassen sich in drei Themenbereiche zusammenfassen.

1. Manche Pflanzen und Tiere können sich an extreme Habitate anpassen. Die molekularen und biochemischen Mechanismen, die zu diesen Anpassungen führen, werden am Beispiel der CO_2 -Assimilierungskapazitäten von Pflanzen, der Energiebereitstellung von Invertebraten während eines Sauerstoffmangels und Schwefelwasserstoffexposition ebenso untersucht wie die Stoffwechselwege, die in Bakterien und Pflanzen zur Überproduktion primärer und sekundärer Stoffwechselprodukte führen. Die Analyse des Transportes solcher Metabolite durch die Zellmembran erweitern dieses Projekt.
2. In einem zweiten Schwerpunkt werden organell- und membranbezogene Prozesse der Energieumwandlung in verschiedenen Bakterien, in Plastiden von Algen und höheren Pflanzen sowie in den Mitochondrien von Pilzen und Säugetieren untersucht.
3. Ein dritter Themenbereich umfaßt Analysen über die in katalytischen Zentren von Enzymen ablaufenden Reaktionsmechanismen. Zur Simulation der Enzymkatalyse werden in künstlichen Matrizen die Geometrien von Übergangszuständen geprägt und an Modellsubstanzen Antworten

auf die Frage nach der Koordinationschemie von Metallionen in aktiven Zentren gesucht.

Molekulare Evolution der C₄-Photosynthese (Peter Westhoff, Institut für Entwicklungs- und Molekularbiologie der Pflanzen)

C₄-Pflanzen, wie der Mais oder das Zuckerrohr, sind Photosynthesespezialisten, die sich gegenüber unseren „normalen“ C₃-Pflanzen durch eine sehr effiziente Art der Photosynthese auszeichnen. Ihr Name leitet sich vom ersten faßbaren Stoffwechselprodukt der Photosynthese ab, einer Verbindung aus vier und nicht – wie bei den übrigen Pflanzen – aus drei Kohlenstoffatomen. C₄-Pflanzen findet man nur innerhalb der Blütenpflanzen, dort aber trifft man sie in vielen, nicht näher miteinander verwandten Familien an. C₄-Pflanzen sind also mehrmals unabhängig voneinander aus C₃-Vorläuferpflanzen hervorgegangen. Diese mehrfache Entstehung der C₄-Photosynthese legt nahe, daß – wenn überhaupt – nur wenige neue regulatorische Gene erfunden werden mußten, und daß die sonstigen genetischen Veränderungen relativ leicht zu bewerkstelligen waren. Offenbar sind alle Enzyme der C₄-Photosynthese keine Neuerfindungen der C₄-Pflanzen, sondern sie waren in anderer Form im Stoffwechsel der C₃-Pflanzen bereits vorhanden.

Die Doktoranden um Peter Westhoff – Janet Burscheidt und Oliver Bläsing – wollen am Beispiel der Phosphoenolpyruvat-Carboxylase, dem Eingangsenzym der C₄-Photosynthese, herausfinden, wie dieses Enzym und sein zugehöriges Gen sich verändert haben, während sich C₄-Pflanzen aus C₃-Vorläufern entwickelten.

Zur Bearbeitung und Lösung dieser Fragestellung haben sich Peter Westhoff und seine Mitarbeiter die Pflanzengattung *Flaveria* ausgesucht. Dieser Formenkreis enthält nicht nur C₄- und C₃-Arten, sondern auch ein reichhaltiges Spektrum von Pflanzen mit intermediärer Photosynthese. Das legt den Schluß nahe, daß die Evolution in Richtung C₄-Photosynthese in dieser Gattung noch nicht abgeschlossen ist und *Flaveria* daher ein ausgezeichnetes System darstellt, um die Evolution der C₄-Photosynthese nachzuvollziehen.

Oliver Bläsing konnte in Zusammenarbeit mit Per Svensson, einem Wissenschaftler der Stockholmer Universität, den mutmaßlichen C₃-Vorläufer der C₄-Phosphoenolpyruvat-Carboxylase identifizieren. Beide Enzyme besitzen 95% identische Aminosäuren; trotzdem unterscheiden sie sich drastisch in ihren kinetischen und regulatorischen Eigenschaften. Wenige Aminosäureaustausche haben demnach ausgereicht, um das C₄-Enzym an die besonderen Bedingungen des C₄-Stoffwechsels anzupassen.

C₃- und C₄-Formen der Phosphoenolpyruvat-Carboxylase unterscheiden sich aber auch in der Expression ihrer Gene. Das Gen des C₄-Enzyms wird

nur in den Mesophyllzellen des Blattes abgelesen und das C_4 -Enzym erreicht dort hohe Proteinspiegel. Das zugehörige C_3 -Enzym dagegen findet sich in geringer Menge in allen Organen der Pflanze, d.h. die Expression seines Gens zeigt keinerlei Organ-, bzw. Zellspezifität. Janet Burscheidt fand heraus, daß für die hohe Expression der C_4 -Phosphoenolpyruvat-Carboxylase in den Mesophyllzellen eine Schaltersequenz in der Steuerregion des Gens verantwortlich ist, die der entsprechenden Region des C_3 -Gens fehlt. Wie diese Schaltersequenz aufgebaut ist und wie sie wirkt, wird gegenwärtig untersucht.

Die Bewältigung von Sauerstoffmangel und Sulfidexposition (Manfred Grieshaber, Institut für Zoophysiologie)

Fast alle Organismen besitzen Mechanismen, um außerhalb der ökologischen und funktionellen Grenzen der aeroben Lebensweise ihre Energiebereitstellung für kürzere oder längere Zeit durch einen Stoffwechsel aufrechterhalten zu können, der unabhängig von Sauerstoff ist. Ein Leben ohne Sauerstoff bezeichnet man als Anaerobiose. Dabei unterscheidet man zwei Formen der Anaerobiose: Für die Fähigkeit eines Tieres, längere Zeit unter sauerstofffreien Bedingungen im Biotop zu überleben, wurde der Begriff „biotopbedingte Anaerobiose“ und für die Fähigkeit, bei starker Muskelaktivität durch einen anaeroben Stoffwechsel Energie zu gewinnen, der Begriff „funktionsbedingte Anaerobiose“ geprägt. Der anaerobe Stoffwechsel ist bei vielen wirbellosen Tieren durch drei prinzipielle Mechanismen der sauerstofffreien Energiegewinnung charakterisiert. Der augenblickliche Energiebedarf wird einmal durch die verschiedensten niedermolekularen Energiespeicher gedeckt. Gleichzeitig wird aus Traubenzucker in einer kurzen Reaktionssequenz ebenfalls Energie in Form von ATP gewonnen. Diese Form der Gärung ist weit verbreitet und stellt eine ursprüngliche Art der Energiebereitstellung dar. Fehlt dagegen Sauerstoff über lange Zeit, wie z.B. bei Darmparasiten, Tieren der Gezeitenzone, wenn sie während der Ebbe nicht im Wasser atmen können oder bei Wirbellosen in den sauerstoffverarmten Tiefen von Süßwasserseen, dann wird eine spezielle Form der Gärung benutzt, um die Energieausbeute zu optimieren. Diese Form des Stoffwechsels nutzen z.B. Miesmuscheln und Austern, wenn sie mit geschlossenen Schalen vom Meer über Land verschickt werden und trotzdem beim Genießer im Rheinland lebend ankommen (Grieshaber et al., 1994).

Bei vielen marinen Wirbellosen führt die Vergärung des Traubenzuckers nicht wie in der heftig arbeitenden Muskulatur der Wirbeltiere zu Milchsäure oder wie bei den Hefen zu Ethanol, sondern in den Zellen vieler wirbelloser Tiere werden spezielle Endprodukte akkumuliert, die Opine, deren Synthese von den verschiedensten Enzymen katalysiert wird. Allen diesen verschiedenen Gärungsendprodukten ist gemeinsam, daß sie den bei der Vergärung

des Traubenzuckers freier werdenden Wasserstoff aufnehmen und dadurch eine kontinuierliche Energiegewinnung ermöglichen.

Obwohl schon mehrere dieser Enzyme, welche die Gärung terminieren, gereinigt wurden, ist über deren Verwandtschaftsbeziehung wenig bekannt. Bislang ist immer noch nicht eindeutig geklärt, ob die verschiedenen Aktivitäten auf ein Protein mit mehreren unspezifischen Aktivitäten zurückzuführen sind oder ob tatsächlich mehrere Enzyme mit unterschiedlichen Hauptaktivitäten vorliegen. Da gleichzeitig aus Pflanzentumoren, die durch *Agrobacterium tumefaciens* induziert worden sind, ähnliche Enzyme bekannt sind, sollen im Rahmen der Dissertation von Frank Janßen mittels molekularbiologischer Methoden die verwandtschaftlichen Beziehungen dieser Enzyme aus marinen Wirbellosen und denen aus Pflanzen aufgeklärt werden.

Neben Sauerstoffmangel können manche Wirbellose auch einer Schwefelwasserstoffatmosphäre ausgesetzt sein (Grieshaber & Völkel, 1998). Die hohe Giftigkeit dieses Gases wird durch seine Oxidation zu Thiosulfat vermindert. Da Sauerstoffmangel und Schwefelwasserstoffbildung meistens zusammen auftreten, müssen die physiologischen und biochemischen Mechanismen, die zur Bewältigung dieser Umweltbedingungen führen, bekannt sein, um rechtzeitig Abschätzungen und entsprechende Maßnahmen für das Überleben von Tieren in belasteten Habitaten durchführen zu können.

Überproduktion mikrobieller Metabolite (Hermann Sahn, Institut für Biotechnologie des Forschungszentrums Jülich)

In der Biotechnologie werden mit Hilfe von Mikroorganismen eine Reihe von Produkten, wie z.B. Zitronensäure, Aminosäuren, Vitamine oder Antibiotika, in großtechnischem Maßstab hergestellt. In der Regel produzieren die Organismen diese verschiedenen Stoffwechselprodukte jedoch nur in solchen Mengen, wie sie für das Wachstum benötigt werden. Im Laufe der Evolution wurden nämlich Mechanismen entwickelt, die im Sinne einer ökonomischen Ordnung die Produktion und Ausscheidung von lebenswichtigen Zellbestandteilen kontrollieren. So stellt einerseits die Cytoplasmamembran der Zelle eine Barriere dar, welche das unkontrollierte Ausfließen der Metabolite verhindert, und andererseits werden die verschiedenen Biosynthesewege reguliert.

In den letzten Jahren gelang es, von dem Bodenbakterium *Corynebacterium glutamicum* durch Mutation und Selektion Stämme zu isolieren, bei denen die Kontrollmechanismen verschiedener Aminosäure-Biosynthesewege defekt sind. Mit diesen Bakterienstämmen werden zur Zeit weltweit 1,5 Millionen Tonnen L-Aminosäuren für den Nahrungs- und Futtermittelbereich sowie als wichtige Bestandteile von Infusionslösungen hergestellt. Da

bislang wenig über die Veränderung der Stoffflüsse in *C. glutamicum* bei der Überproduktion der L-Aminosäuren bekannt ist, haben unsere Forschungsarbeiten das Ziel, diese zu quantifizieren (Eggeling et al., 1996).

Erstmals gelang es im Rahmen der Dissertation von Herrn Volker Wendisch, die Kohlenstoffflüsse im Zentralstoffwechsel von *C. glutamicum* bei Wachstum auf Traubenzucker und/oder Essigsäure als Kohlenstoff- und Energiequelle mit Hilfe von ^{13}C -Markierungsexperimenten zu quantifizieren (Wendisch, 1998). Interessanterweise konnte dabei auch gezeigt werden, daß dieses Bakterium zwei Enzyme für die Synthese des zentralen Zwischenproduktes Oxalacetat besitzt, das für die Bildung der Aminosäuren der Aspartatfamilie von zentraler Bedeutung ist. Da für die Produktion von Aminosäuren nicht nur der Kohlenstoff- sondern auch der Stickstoff-Stoffwechsel von großer Bedeutung ist, wurde mit Hilfe von ^{15}N -Markierungsexperimenten auch die Assimilation von Ammonium bei diesem Aminosäure-ausscheidenden Bakterium untersucht. Bei Ammonium-Überschuß im Nährmedium werden bei kontinuierlichem Wachstum von *C. glutamicum* 30% des assimilierten Stickstoffs in Glutamin und 70% in Glutaminsäure eingebaut. Auf der Basis dieser Daten sollen nun mit Hilfe gentechnischer Methoden die Stoffwechselwege gezielt so verändert werden, daß die für Mensch und Tier lebensnotwendigen Aminosäuren L-Lysin, L-Threonin oder L-Isoleucin schneller und in höherer Menge von diesem Mikroorganismus gebildet werden können als vom Wildstamm.

Isoleucinexkretion in *Corynebakterium glutamicum* (Reinhard Krämer, Institut für Biochemie, Universität zu Köln)

Als essentielle Aminosäure ist Isoleucin ein interessantes Objekt für die biotechnologische Anwendung in Futtermitteln und als Nahrungszusatz. Neben den „Massenprodukten“ Glutaminsäure und Lysin, steht Isoleucin zunehmend im Mittelpunkt biotechnologischen Interesses. Geeignete Stämme von *C. glutamicum* sind in der Lage, in Fermentationen große Mengen von Isoleucin ins Medium auszuschcheiden. Im Mittelpunkt der Doktorarbeit von Thomas Hermann stehen die biochemischen, mikrobiologisch-physiologischen und molekularbiologischen Aspekte dieses Prozesses. Herr Hermann konnte in seiner Arbeit den Mechanismus der carriervermittelten Isoleucinexkretion in *C. glutamicum* aufklären und die Energieformen bestimmen, durch die der Prozeß getrieben wird. Er konnte die verschiedenen Flüsse von Isoleucin quantifizieren, die aus der Biosynthese, aus der Aufnahme in die Zelle und der Abgabe von Isoleucin aus der Zelle herrühren. Im molekularbiologischen Teil seiner Arbeit konnte das Transportprotein identifiziert und kloniert werden, das für die Aufnahme von Isoleucin verantwortlich ist. Nicht

nur von grundlegendem Interesse, sondern auch wichtig für die Anwendung waren die Ergebnisse, die die Regulation von Isoleucinaufnahme und -ausscheidung betrafen. In diesem Zusammenhang konnte Herr Hermann nachweisen, daß die Aktivität des Isoleucinexkretionssystems in der Tat der limitierende Faktor bei der biotechnologischen Isoleucin-Produktion darstellt. (Kelle et al., 1996, Hermann & Krämer, 1997, Tauch et al., 1998).

Biosynthese pflanzlicher Naturstoffe (August-Wilhelm Alfermann, Institut für Entwicklungs- und Molekularbiologie der Pflanzen)

Nicht nur Aminosäuren oder andere primäre Zwischenprodukte aus Bakterien sind von biotechnologischem oder pharmazeutischem Interesse, sondern auch sekundäre Pflanzenstoffe. Besonders viele der als Arzneipflanzen bekannten Arten enthalten solche Substanzen, die mit zunehmender Häufigkeit erkannt, isoliert und auch als Arzneimittel in der Humanmedizin verabreicht werden. Leider kann man aber zahlreiche dieser Arzneipflanzen nicht anbauen, sondern muß sie aus Wildvorkommen sammeln, um die gewünschten Substanzen isolieren zu können (Petersen & Alfermann, 1993).

Ein solches Beispiel stellt die im Himalaya wachsende Maiapfelpflanze *Podophyllum hexandrum* dar. Aus ihr wird Podophyllotoxin isoliert, das man z.B. nach chemischer Umwandlung zu Etoposid oder Teniposid (Abb. 1) gegen zahlreiche Tumorarten einsetzen kann. Wegen des großen Bedarfs an Pflanzenmaterial, das man zur Gewinnung von genügend großen Mengen an Podophyllotoxin benötigt, ist die Maiapfelpflanze in ihrem Bestand gefährdet. Auf der Suche nach anderen Vorkommen von Podophyllotoxin haben August-Wilhelm Alfermann zusammen mit Alexandra Henges und Jörg Windhövel Zellkulturen einer in Persien vorkommenden Leinart (*Linum album*) angelegt. Solche Zellkulturen kann man wie Bakterien unter sterilen Bedingungen in Erlenmeierkolben und auch in Bioreaktoren im Labor kultivieren (Abb. 2). Diese Zellkulturen aus dem Persischen Lein akkumulieren ebenfalls Podophyllotoxin (Smolny et al., 1998). Mit diesen Kulturen kann man nun gut die Biosynthese dieses wichtigen Arzneirohstoffes studieren. Aus dieser Kenntnis heraus kann man dann mittels pflanzlicher Zellkulturen biotechnologische Antitumorverbindungen produzieren und gleichzeitig die drohende Ausrottung von *Podophyllum hexandrum* verhindern.

Mitochondrielle Fettsäuresynthese (Hanns Weiß, Institut für Biochemie)

Die Synthese langkettiger Fettsäuren erfolgt in allen Organismen nach einem einheitlichen Reaktionszyklus, die beteiligten Enzyme unterscheiden

sich aber in ihrem Aufbau. Bei den Fettsäuresynthetasen (FAS) im Cytosol der Tiere und Pilze sind alle enzymatischen Funktionen auf einem multifunktionellen Protein (bzw. zwei Proteinen) vereinigt. Dagegen besteht die FAS der Bakterien aus strukturell und funktionell getrennten Proteinen. In den vergangenen Jahren wurden in verschiedenen Tieren und Pilzen Proteine bzw. deren Gene mit hohem Verwandtschaftsgrad zu den Proteinen der bakteriellen FAS gefunden. Einige dieser Proteine lassen eine mitochondriale Importsequenz erkennen, einige wurden direkt aus den Mitochondrien isoliert.

Die genetische Ausschaltung dieser Proteine führte in der fakultativ anaeroben Hefe *Saccharomyces cerevisiae* zu einem Verlust der Atmungsfähigkeit. In dem obligat aeroben Pilz *Neurospora crassa* führte der Verlust des mitochondrialen Acyl Carrier Proteins zu einem Verlust des Atmungsketten-Komplex I bei normaler Ausstattung des Pilzes mit den anderen Atmungsketten-Komplexen. Es kann also davon ausgegangen werden, daß Mitochondrien als Relikt ihres bakteriellen Ursprungs ein prokaryontisches System der Fettsäuresynthese enthalten, und daß die Produkte dieses Systems eine spezifische Bedeutung für die mitochondriale Atmung bzw. oxidative Phosphorylierung haben (Schneider et al., 1997).

Ziel des Vorhabens ist es, mit Hilfe der Modellorganismen *N. crassa* und *S. cerevisiae* die Bedeutung dieses mitochondrialen Synthesystems aufzuklären. Seine Produkte sollen nach genetischer Ausschaltung der cytosolischen Fettsäuresynthese durch radioaktive Vorstufen markiert, dann isoliert und strukturell bestimmt werden. Gene mitochondrialer FAS Enzyme sollen in *N. crassa* zerstört und die dadurch verursachten physiologischen Veränderungen charakterisiert werden.

Energieumwandlung durch Atmungsketten-Komplexe (Hanns Weiß, Institut für Biochemie)

Die wichtigste Reaktionskette zur Energiegewinnung in tierischen Zellen ist die oxidative Phosphorylierung. Man versteht darunter die Synthese des universellen Energieüberträgers ATP durch die Triebkraft der Zellatmung. Letztlich enden alle enzymatischen Wege des Abbaus unserer Nährstoffe in dieser Reaktionskette.

Durch Enzyme, die in der Zelle gelöst vorliegen und deren gemeinsame Wirkung als Glykolyse und Zitronensäurezyklus bezeichnet wird, werden Zucker als die wichtigsten Energielieferanten der Zellen schrittweise dehydriert. Es entsteht Kohlendioxid und Wasserstoff, letzterer jedoch nicht in freier Form, sondern als sogenanntes Reduktionsäquivalent an das Coenzym NAD gebunden. Diese Dehydrierung ist eine vorbereitende Stoffumwandlung. Die eigentliche Energieumwandlung findet dann in der inneren Mem-

bran der Mitochondrien, den auf Energieumwandlung spezialisierten Zellorganellen, statt. In dem mehrstufigen Prozeß der Zellatmung übertragen die drei Atmungsketten-Komplexe NADH-Dehydrogenase, Cytochromreduktase und Cytochromoxidase die Redoxäquivalente, genauer gesagt deren Elektronen, auf molekularen Sauerstoff. Es entsteht Wasser. Gleichzeitig koppeln diese Atmungsketten-Komplexe den energetisch bergab verlaufenden Elektronentransport mit dem Transport von Protonen von der negativ geladenen Innenseite der inneren Mitochondrienmembran zur positiv geladenen Außenseite und erzeugen damit eine transmembrane, protonenmotorische Kraft. Das Enzym ATP-Synthase ist der hauptsächliche Nutzer dieser Kraft, indem es den Rückstrom der Protonen mit der Phosphorylierung von ADP zu ATP koppelt.

Die Atmungsketten-Komplexe gehören zu den kompliziertesten molekularen Maschinen tierischer Zellen. Sie bestehen aus einer großen Zahl verschiedener Proteinuntereinheiten, an die als prosthetische Gruppen die sogenannten Redoxzentren gebunden sind. Japanischen und amerikanischen Wissenschaftlern gelang es in den vergangenen Jahren, auf röntgenkristallographischen Wegen die Strukturen der tierischen Cytochromreduktase und Cytochromoxidase zu bestimmen. Die nun bekannte räumliche Anordnung der Atome in diesen Komplexen erlaubt es, die Prozeßfolge von Elektronen- und Protonenübertragung auf molekularer Ebene zu beschreiben. Dagegen sind die molekulare Struktur und der Reaktionsmechanismus der NADH-Dehydrogenase noch weitgehend unbekannt. Diese aufzuklären ist das Ziel des Vorhabens. Letztlich soll auch für die NADH-Dehydrogenase verstanden werden, wie die Elektronenübertragung mit dem Protonentransport mechanistisch gekoppelt ist (Schulte & Weiß 1998; Friedrich & Weiß, 1998).

Eine weitere Besonderheit der tierischen Atmungsketten-Komplexe und der ATP-Synthase ist, daß die Gene für ihre Proteinuntereinheiten sowohl im Zellkern als auch im separaten Genom der Mitochondrien zu finden sind. Diese duale Genetik resultiert aus der Evolution der Mitochondrien aus endosymbiontisch aufgenommenen Bakterien. Im wesentlichen waren die Atmungsketten-Komplexe und die ATP-Synthase der Gewinn, der sich aus dieser Endosymbiose für die neu entstandene, eukaryontische Zelle ergab. Von dem ursprünglich umfangreichen Genom des aufgenommenen Bakteriums ist in den heutigen Mitochondrien nur noch ein Rest in Form einer kleinen, ringförmigen DNA übrig geblieben. Die weitaus meisten Gene des Endosymbionten wurden im Lauf der Evolution in das sehr viel besser organisierte Genom des Zellkerns aufgenommen. In dem kleinen mitochondrialen Genom liegen noch 13 Strukturgene, die ausschließlich Proteinuntereinheiten der drei Atmungsketten-Komplexe und der ATP-Synthase kodieren. Die weitaus meisten Untereinheiten der Komplexe werden wie alle anderen Proteine der Mitochondrien durch Gene im Zellkern kodiert. In einem weiteren Ziel des

Vorhabens soll das Wechselspiel der beiden genetischen Systeme bei der Biosynthese der NADH-Dehydrogenase verstanden werden.

Lange schien es, als bliebe die Untersuchung dieser energieumwandelnden Atmungsketten-Komplexe reine Grundlagenforschung. In letzter Zeit wurde jedoch erkannt, daß Defekte in diesen Komplexen Ursache verschiedener, glücklicherweise seltener, degenerativer Erkrankungen sein können. Solche Erkrankungen werden in Zusammenarbeiten mit der Neurologischen Klinik und der Hämatologischen Klinik unserer Universität untersucht.

Energieumwandlung in ATPasen (Heinrich Strotmann, Institut für Biochemie der Pflanzen)

Um ihre Lebensprozesse aufrecht zu erhalten, müssen alle Organismen aus der Umwelt Energie aufnehmen. Die externe Energie wird zur Bildung des universellen biologischen Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) verwendet, das seinerseits die Energiequelle für Bewegungen, Stofftransport, Stoffumwandlungen u.a. darstellt. ATP zerfällt dabei in die Bestandteile Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat.

Die biologische Wiedergewinnung der Energie in Form von ATP erfolgt über hintereinandergeschaltete membrangebundene Enzymsysteme. Das Ende dieser Reaktionskette bildet eine ATP-Synthase (ATPase), in der die Synthese von ATP aus ADP und Phosphat durch einen elektrochemischen Gradienten aus Wasserstoffionen angetrieben wird. Das Enzym ist einem extrem kleinen Elektromotor vergleichbar. Trotz vieler Hypothesen ist die Funktionsweise dieses molekularen Motors im Grunde unerforscht; sie ist der Gegenstand unserer Arbeiten.

Die ATPasen bestehen aus einem Membranteil (F^0), der als Kanal für die Wasserstoffionen (Protonen) dient, und einem außen aufsitzenden katalytischen Köpfchen (F^1) (Abb. 3). Beide Teile sind aus mehreren Untereinheiten aufgebaut. Wenn Protonen entlang der Potentialdifferenz durch den Kanal strömen, wird am Kopfteil ATP erzeugt. Die genaue Struktur nur eines Teiles dieses Kopfes wurde bisher aufgeklärt. Sie zeigt einen hexagonalen Ring aus je drei α - und β -Untereinheiten, in dessen Zentrum die γ -Untereinheit wie eine Rotationsachse hineinragt. Inzwischen wurde mit dem isolierten F^1 -Teil nachgewiesen, daß bei der Rückwärtsreaktion (ATP-Spaltung zu ADP und anorganischem Phosphat) die γ -Untereinheit tatsächlich rotiert. Ob dies auch bei der Protonenstrom-gekoppelten Vorwärtsreaktion (ATP-Synthese) so ist, die, wie erwähnt, das vollständige Gebilde aus Kopf- und Membranteil erfordert, muß untersucht werden.

Die Arbeiten der Doktoranden Markus Berns und Marco Rost befassen sich mit dieser Frage. Als Modellorganismus dient das Bakterium *E. coli*, in dem die Auswirkungen der Veränderung von Aminosäuren bzw. Peptid-

domänen der ATP-Synthase durch die Technik der gezielten Mutagenese verfolgt werden. In geeigneten biochemischen und biophysikalischen Meßsystemen werden Störungen des katalytischen Prozesses, Beeinträchtigungen des Protonentransportes oder Unterbrechungen der Kopplung zwischen Katalyse und Transport detailliert untersucht. Auf diese Weise können die für die einzelnen Teilreaktionen wesentlichen Molekülstrukturen und Strukturbereiche erkannt und funktionell zugeordnet werden.

Enzymanalog aufgebaute Polymere als Katalysatoren (Günter Wulff, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie)

Das Ziel der Forschungsarbeiten von Günter Wulff und seinen Doktoranden Andrea Biffis und Dirk Kasper war die Herstellung und Untersuchung von vereinfachten Enzymmodellen auf der Basis synthetischer Polymere. Auf diese Weise sollten Katalysatoren erzeugt werden, die eine den Enzymen ähnliche Aktivität sowie Substrat-, Regio- und Stereoselektivität besitzen, die aber sehr viel stabiler sind und auch für nicht-biologische Reaktionen eingesetzt werden können.

Um solche enzymanalog aufgebauten Polymere herzustellen, wurde die Methode des „Molecular Imprinting“ angewendet (Wulff, 1995; 1997). Hierzu wurden Haftgruppen in polymerisierbarer Form an geeignete Matrizenmoleküle (T) gebunden. Diese Monomere wurden dann zu hochvernetzten Polymeren copolymerisiert. Nach Abspaltung der Matrizen blieb im Polymer ein Abdruck (Imprint) mit zur Wechselwirkung befähigten Gruppen zurück, wobei dessen Form und die Anordnung der Haftgruppen in ihm komplementär zur Struktur des Matrizenmoleküls sind (Abb. 4).

Um auf diese Weise enzymanaloge Katalysatoren herzustellen, wurden Matrizenmoleküle verwendet, die in ihrer Struktur dem Übergangszustand der jeweils zu katalysierenden Reaktion entsprechen. Die in dem Polymer gebildeten Hohlräume sollen dann den Übergangszustand der Reaktion durch die räumliche Anordnung und gezielte Wechselwirkungen mit den Haftgruppen stabilisieren und aus diesem Grund die Reaktion katalysieren.

Bei einem katalytisch aktiven System, welches derzeit untersucht wird, fanden wir typische Enzymcharakteristika, wie z.B. Michaelis-Menten-Kinetiken sowie eine 400-fache Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der unkatalysierten Reaktion.

Funktion von Metall-Ionen in bioanorganischen, aktiven Zentren (Wolfgang Kläui, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie)

Bei einer Vielzahl bedeutender biochemischer Prozesse macht die Natur Gebrauch von Metall-Ionen. In der Koordinationssphäre von Metall-Ionen können nämlich alle Elementarprozesse: Brønsted- und Lewis-Säure-Base-Reaktionen, Redoxreaktionen und Molekülgruppen-Übertragungsreaktionen bei gleichzeitig optimaler Orientierung der Reaktionspartner ablaufen. Die exakte Funktionsweise von Metallen in biologischen Systemen läßt sich am ehesten über die Synthese von kleinen und wohldefinierten Modellverbindungen studieren. Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten von Kläui liegen auf der Koordinationschemie von Zink und dem Alkalimetall-Transport durch Membranen. Die Kollegiatin Claudia Piefer versucht, die Funktionsweise des Enzyms Carboanhydrase mittels neuer Modellverbindungen zu verstehen (Kimura & Koike, 1997; Vahrenkamp, 1997).

Carboanhydrase ist ein in der Natur weit verbreitetes, außerordentlich effizientes Enzym, das die reversible Umwandlung von CO_2 in Kohlensäure etwa eine Million mal beschleunigt. Soweit wir wissen, ist im aktiven Zentrum von Carboanhydrase ein Zink-Ion von fünf sogenannten Liganden umgeben. Drei dieser fünf Ligandenzentren sind Histidin-Stickstoffatome. Sie halten das Zink am Enzym fest. Die Proteinhülle des Enzyms in der Umgebung des Zink-Ions scheint zwei Aufgaben zu haben. Sie verhindert durch räumliche Abschirmung die Koordinationszahl sechs am Zink und erhöht durch eine hydrophobe Umgebung die Acidität von Wasser, das an Zink gebunden ist. Diese beiden Effekte bewirken, daß das koordinierte Wasser schon bei physiologischen pH-Werten deprotoniert und CO_2 zu Hydrogencarbonat umgewandelt werden kann. Die Rolle des Komplexchemikers bei der Modellierung dieses bioanorganischen Prozesses besteht darin, geeignete Zinkkomplexe mit dreizähligen Liganden zu synthetisieren. Diese Liganden sollen einerseits die elektronischen Eigenschaften von Histidin-Liganden besitzen und außerdem einen exakt so großen sterischen Anspruch besitzen, daß die Koordinationszahl fünf am Zink energetisch besonders günstig wird. Zudem soll die sterische Abschirmung eine hydrophobe Umgebung schaffen, um die Acidität des Wasserliganden zu erhöhen.

Der Arbeitsgruppe um Kläui ist es geglückt, mit Tris(3-phenylpyrazol-1-yl)borat (im folgenden abgekürzt Tp^{Ph}) einen geeigneten dreizähligen Stickstoffliganden zu finden (Hartmann et al., 1993; Kremer-Aach et al., 1997). Dieser Ligand läßt am Zink, wie gefordert, die Koordinationszahlen 4 und 5, aber nicht 6 zu (s. Abb. 5).

Um die elektronischen Eigenschaften dieses Liganden quantitativ zu erfassen, wurden in einer ausführlichen Untersuchung etwa 20 Komplexe

[Tp^{Ph}MX], M = Co, Zn, X = Halogen, mono- und bidentate Stickstoffliganden, Sauerstoffliganden sowie Schwefelliganden synthetisiert und in Lösung spektroskopisch charakterisiert. Um die räumliche Abschirmung dieses Liganden beurteilen zu können, wurden von sieben dieser Komplexe im Arbeitskreis von Professor Mootz die Kristallstrukturen bestimmt. Demnach hat der Ligand die richtigen elektronischen Eigenschaften und den richtigen räumlichen Anspruch. Das nächste, bis jetzt noch ungelöste, Problem ist die Modifikation dieses Liganden, damit der Zinkkomplex wasserlöslich wird. Der Ligand Tp^{Ph} bildet mit den drei Phenylsubstituenten zwar eine hydrophobe Tasche für den Substituenten X in den Komplexen [Tp^{Ph}ZnX], die Verbindungen sind aber deswegen auch zu wenig löslich in wässrigen Medien. Außerdem sind die B-N-Bindungen gegen hydrolytische Spaltung empfindlich. Das letztere Problem haben wir (und andere) bisher über den Einbau zusätzlicher sterischer Abschirmung nicht lösen können. Die drei zusätzlichen Methylgruppen im Liganden Tp^{Ph,Me} (s. Abb. 6, links) machen das Molekül zwar etwas stabiler gegen hydrolytische B-N-Bindungsspaltung, aber der Effekt reicht nicht aus. Zur Zeit wird die Synthese eines Liganden vom Typ Tris(imidazolyl)phosphan bearbeitet, der ähnliche sterische Ansprüche stellt und gegen Hydrolyse stabil sein sollte (s. Abb. 6, rechts).

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten der Gruppe umfaßt den Alkalimetallionen-Transport mit Ionophoren durch Membranen. Ionophore sind Carrier, welche Metallionen durch sonst für Ionen undurchlässige Membranen transportieren können. Als Ionophore werden hier Moleküle des Typs [(C₅H₅)Co{P(O)R₂}₃]⁻ (abgekürzt L⁻) eingesetzt, welche über die drei P=O Sauerstoff-Donorzentren als Chelatliganden Metallionen komplexieren können (s. Abb. 7).

Die elektronischen Eigenschaften und damit die Komplexbildungstendenzen dieses Ligandentyps entsprechen denen von Triphosphat. Im Gegensatz zu diesem sind die Liganden L⁻ aber nicht hydrolyseempfindlich. Je nach den Substituenten R sind die Alkalimetallsalze ML in Wasser oder in hydrophoben Lösungsmitteln löslich. Für R = OEt ist das Natriumsalz sowohl in Wasser als auch in Kohlenwasserstoffen sehr gut löslich! Die Ursache dafür liegt in der unerwarteten Aggregation der Alkalimetallsalze in Wasser. Eine Kristallstrukturbestimmung des Natriumsalzes zeigt, daß durch Trimerisierung ein nach außen lipophiles Molekül entsteht, das im Innern die hydrophilen Natrium-Ionen beherbergt (s. Abb. 8).

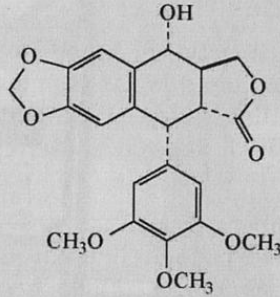
Triphosphat-Analoga dieses Typs transportieren als Ionophore mit außerordentlich hoher Selektivität Lithium-Ionen in Gegenwart von Natrium-Ionen durch Phospholipid-Membranen. In Zusammenarbeit mit Professor Burgard in Strasbourg wird der Mechanismus des Ionentransportes (Protonentransport-Kopplung, Metallionen-Selektivität) untersucht.

Literatur

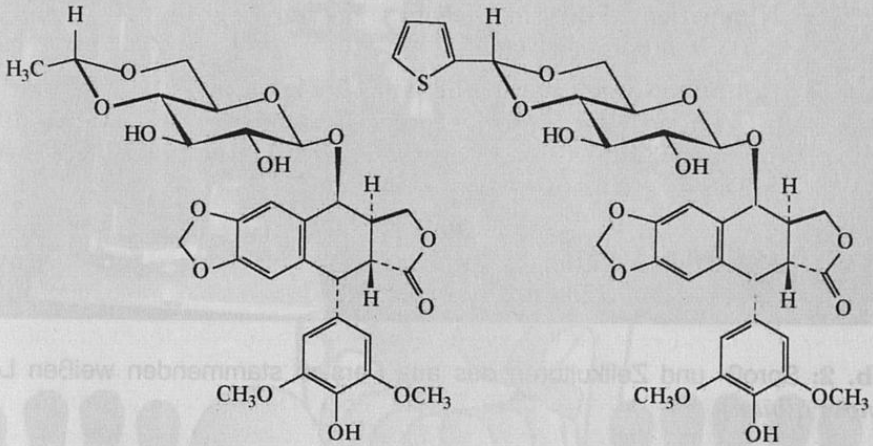
- Abrahams JP, Leslie AGW, Lutter R & Walker JE (1994) Structure at 2.8Å-resolution of F1-ATPase from bovine heart mitochondria. *Nature* 370: 621-628
- Boyer PD (1997) The ATP synthase – a splendid molecular machine. *Annu Rev Biochem* 66: 717-749
- Eggeling L, Sahm H & de Graaf AA (1996) Quantifying and directing metabolic flux application to amino acid overproduction. *In: Advances Biochemical Engineering Biotechnology, Special Vol. 54; Metabolic Engineering*. T. Scheper, ed., Springer Verlag, pp. 2-30
- Friedrich T & Weiß H (1997) Molecular evolution of the respiratory NADH: ubiquinon oxidoreductase and origine of its modules. *J Theor Biol* 187: 529-540
- Grieshaber MK, Hardewig I, Kreutzer U & Pörtner HO (1994) Physiological and metabolic responses to hypoxia in invertebrates. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 125: 43-147
- Grieshaber MK & Völkel S (1998) Animal adaptations for tolerance and exploitation of poisonous sulfide. *Annu Rev Physiol* 60: 33-53
- Hartmann F, Kläui W, Kremer-Aach A, Mootz D, Strerath A & Wunderlich H (1993) Wie steuert man die Koordination in Zinkkomplexen? Untersuchungen mit Hydridotris (3-phenylpyrazolyl)borat als Ligand. *Z Anorg Allg Chem* 619: 2071-2076
- Kimura E & Koike T (1997) Intrinsic properties of zinc (II) ion pertinent to zinc enzymes *Adv Inorg Chem* 44: 229-261
- Kremer-Aach A, Kläui W, Bell R, Strerath A, Wunderlich H & Mootz D (1997) Cobalt as a probe for zinc in metalloenzyme model compounds? A comparison of spectroscopic features and coordination geometry of four and five coordinate complexes. *Inorg Chem* 36: 1552-1563
- Petersen M & Alfermann AW (1993) Plant cell cultures. *In Biotechnology*, 2nd ed. Rehm, HJ, Reed A, Pühler, A, Stadler P, eds., vol. 1 Biological Fundamentals, ed. H. Sahm; VCH Publisher, Weinheim pp. 577 - 614
- Schneider R, Brors B & Weiß H (1997) Fatty acid synthesis in mitochondria – a relic of bacterial origin with specialized means for respiration. *FEBS Lett* 407: 249-252
- Schroers A, Krämer R & Wohlrab H (1997) The reversible antiport-uniport conversion of the phosphate carrier from yeast mitochondria depends on the presence of a single cysteine. *J Biol Chem* 272: 10558-10564

- Schroers A, Burkovski A, Wohrlab H & Krämer R (1998) The phosphate carrier from yeast mitochondria: dimerization as a prerequisite for function. *J Biol Chem* 273: 14269-14276
- Schulte U & Weiß H (1998) Structure, function and biogenesis of respiratory NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I). *In* *Frontiers of Cellular Bioenergetics. Molecular Biology, Biochemistry and Physiopathology*. S. Papa, F. Guerrieri and J. M. Tager eds. Plenum Publ. Corp., London, in press
- Smolny T, Wichers H, Kalenberg S, Shahsavari A, Petersen M, Alfermann AW (1998) Accumulation of podophyllotoxin and related lignans in cell suspension cultures of *Linum album*. *Phytochemistry* 48, 975 - 979
- Vahrenkamp H (1997) Coordination chemistry of zinc related to an understanding of its biological functions. *In* Trautwein, AX, ed., *Bioinorganic Chemistry: Transition Metals in Biology and their Coordination Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim pp 540-551.
- Wendisch V (1998) Physiologische und NMR-spektroskopische Untersuchungen zur in vivo Aktivität zentraler Stoffwechselwege im Wildstamm und in rekombinanten Stämmen von *Corynebacterium glutamicum*. Jül-Bericht 3397 und Dissertation Universität Düsseldorf
- Westhoff P, Svensson P, Ernst K, Bläsing O, Burscheidt J & Stockhaus J (1997) Molecular evolution of C4 phosphoenolpyruvate carboxylase in the genus *Flaveria*. *Aus J Plant Physiol* 24: 429-436.
- Wulff, G. (1995) Molekulare Prägung (Imprinting) in vernetzten Materialien mit Hilfe von Matrizenmolekülen – auf dem Weg zu künstlichen Antikörpern. *Angew. Chem.* 1995, 107, 1958-1979; Molecular imprinting in cross-linked materials with the aid of molecular templates – a way towards artificial antipodies. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1812-1832.
- Wulff, G. Imprinting techniques in synthetic polymeres – new options für chemosensors. *In*: F.W. Scheller, F. Schubert, J. Fedrowitz (Hrsg.): „Frontiers in Biosensorics I-Fundamental Aspects“, Birkhäuser Verlag, Basel 1997, S. 13-26

Abbildungen



Podophyllotoxin



Etoposid

Teniposid

Abb. 1: Das aus der Pflanze isolierte Podophyllotoxin kann partialsynthetisch in die Arzneistoffe Etoposid und Teniposid überführt werden

Abb. 3: Modell einer ATP-Synthase



Abb. 2: Sproß- und Zellkulturen des aus Persien stammenden weißen Leins (*Linum album*)

- a) Unter sterilen Bedingungen aufgezogene Leinpflanze (Sproßkultur);
b) Benötigt man größere Zellmengen, so kann man Zellkulturen auch in Bioreaktoren wie in diesem Laborreaktor von 20 Litern Arbeitsvolumen kultivieren.

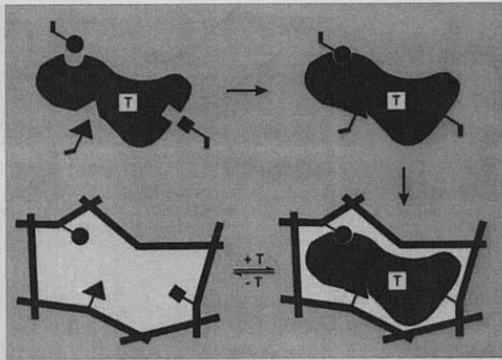


Abb. 4: Schematische Darstellung zur Herstellung eines molekular geprägten Polymers

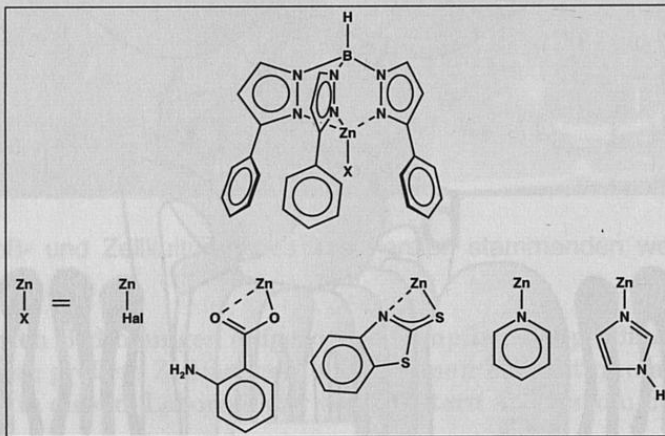


Abb. 5: Komplexe des Typs $[Tp^{Ph}ZnX]$, X = Halogenid, Anthranilat, Benzothiazol-2-thiolat, Pyridin, Imidazol

Regine Kahl

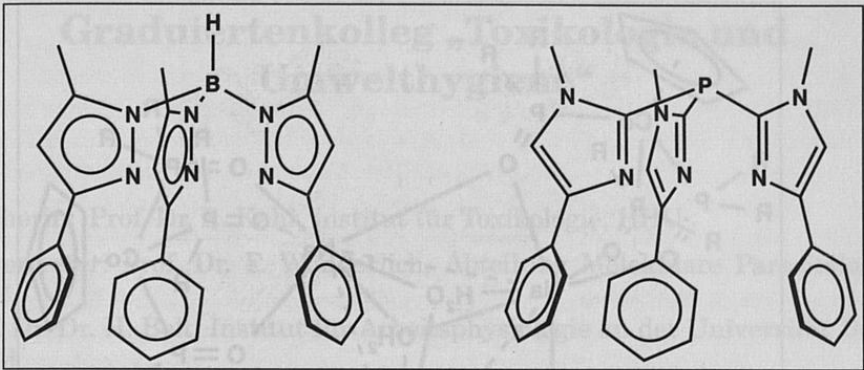


Abb. 6: Sterisch abgeschirmter Tris(pyrazolyl)borat-Ligand (links) und Tris(imidazolyl)phosphan-Ligand (rechts)

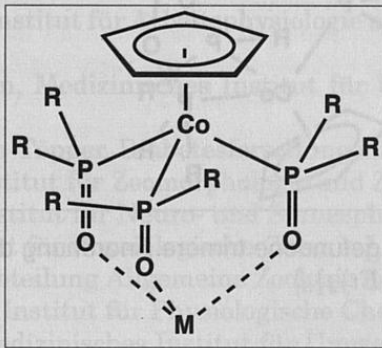


Abb. 7: Metallkomplexe des Typs $ML = M[(C_5H_5)Co\{P(O)R_2\}_3]$

Unsere Umwelt befindet sich aufgrund der zunehmenden Anzahl von Chemikalien in Form von technischen Produkten, Abfällen, Arzneimitteln sowie Agrarmitteln in einem fundamentalen Veränderungsprozess. Nicht nur unter Wissenschaftlern, sondern auch in der Öffentlichkeit werden Fragen nach möglichen schädlichen Effekten dieser Überkatalysen auf die Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen gestellt. Dabei geht es heute weniger um Fälle von offensichtlicher, unmittelbarer Toxizität, sondern in zunehmendem Maße um die schwieriger zu beurteilenden Langzeit- und Kombinationswirkungen. Toxikologie und Umwelthygiene erforschen die schädlichen Effekte

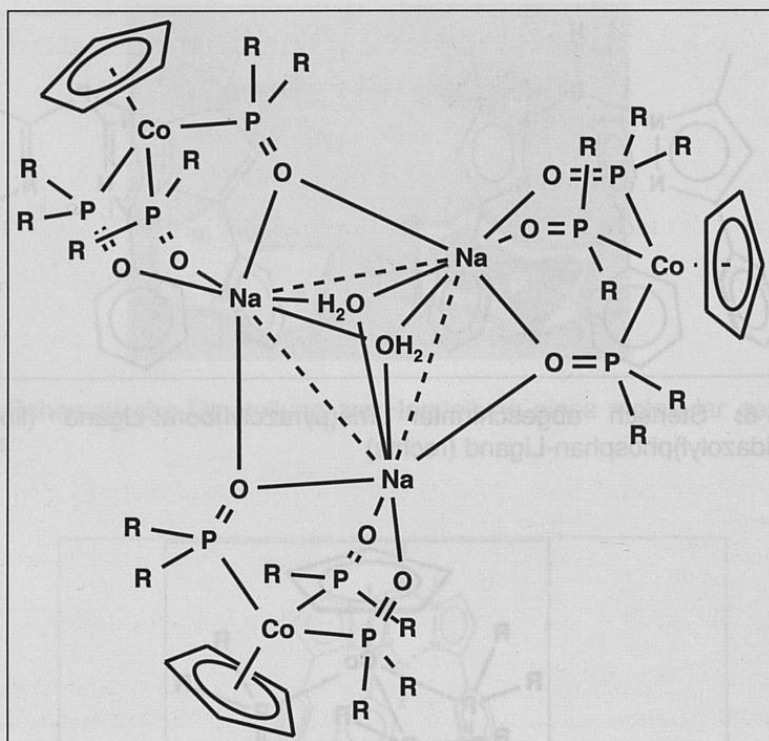


Abb. 8: Im Festkörper gefundene trimere Anordnung des Natriumsalzes $NaL = Na[(C_5H_5)Co\{P(O)(OEt)_2\}_3]$

Regine Kahl

Graduiertenkolleg „Toxikologie und Umwelthygiene“

Sprecherin: Prof. Dr. R. Kahl, Institut für Toxikologie, HHU

Stellvertreter: Prof. Dr. F. Wunderlich, Abteilung Molekulare Parasitologie, HHU

Prof. Dr. Dr. H. Bolt, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

Geschäftsführer: Prof. Dr. H. Wiegand, Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der HHU

Beteiligte Hochschullehrer: Prof. Dr. J. Abel, Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der HHU

Prof. Dr. Dr. G. Degen, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

Prof. Dr. E. Gleichmann, Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der HHU

Prof. Dr. H. Gleichmann-Töpfer, Diabetesforschungsinstitut an der HHU

Prof. Dr. H. Greven, Institut für Zoomorphologie und Zellbiologie, HHU

Prof. Dr. H. L. Haas, Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie, HHU

Prof. Dr. H. Sies, Institut für Physiologische Chemie I, HHU

Prof. Dr. H. Spindler, Abteilung Allgemeine Zoologie der Universität Ulm

Priv.-Doz. Dr. W. Stahl, Institut für Physiologische Chemie I, HHU

Prof. Dr. G. Winneke, Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der HHU

Status: zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gemäß §31 WissHG (NRW).

Unsere Umwelt befindet sich aufgrund der zunehmenden Anzahl von Chemikalien in Form von technischen Produkten, Abfällen, Altlasten sowie Arzneimitteln in einem fundamentalen Veränderungsprozeß. Nicht nur unter Wissenschaftlern, sondern auch in der Öffentlichkeit werden Fragen nach möglichen schädlichen Effekten dieser Chemikalien auf die Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen gestellt. Dabei geht es heute weniger um Fälle von offensichtlicher, zumeist akuter Toxizität, sondern in zunehmendem Maße um die schwieriger zu beurteilenden Langzeit- und Kombinationswirkungen. Toxikologie und Umwelthygiene erforschen die schädlichen Effekte

von exogenen Noxen auf Mensch und Tier und befassen sich mit der Risikoabschätzung der Gefahren. Zunehmend an Bedeutung gewinnt ferner die Ökotoxikologie. Sie untersucht Kurz- und Langzeitschäden von Chemikalien bei Tieren und Pflanzen in Ökosystemen. Solche Schäden wiederum haben Rückwirkungen auf die Lebensqualität und Gesundheit des Menschen.

Das zunehmende Verständnis der komplexen Zusammenhänge auf den Gebieten der Toxikologie, Umwelthygiene und Ökotoxikologie erfordert interdisziplinär ausgebildete Wissenschaftler. Diese müssen neben grundlegenden chemisch-physikalischen und medizinischen Kenntnissen über ein breites Fachwissen und die Fähigkeit zur Kooperation mit Vertretern verschiedener Spezialgebiete verfügen. Zu einer zeitgemäßen Vertretung dieser Fächer gehören daher methodische Kenntnisse aus der Chemie, Biologie, Biochemie, Zellbiologie, Molekularbiologie, Physik, Biophysik und Biostatistik. Durch den Zusammenschluß mehrerer Institute der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät und der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität und mehrerer Institute der Blauen Liste zum Graduiertenkolleg „Toxikologie und Umwelthygiene“ sowie durch die Kooperation des Kollegs mit Instituten umliegender Universitäten und Industrieunternehmen werden die Kollegiaten in die Lage versetzt, ihre Dissertation in einem größeren Forschungszusammenhang zu erarbeiten. Es hat sich gezeigt, daß nicht nur die institutionellen Vernetzungen der beteiligten Institutionen durch die Organisationsform des Graduiertenkollegs und durch andere zwischen diesen Instituten bestehende Kooperationen, sondern auch die von den Kollegiaten selbst im Rahmen der Lehrveranstaltungen und Forschungskolloquien sowie gegenseitiger Laborbesuche geknüpften informellen Kontakte zu einem Netzwerk von wissenschaftlichen Beziehungen führen, welches sich in einen ausgedehnten Methodentransfer zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen widerspiegelt. Auf der anderen Seite ist der Effekt der Herausbildung eines regionalen toxikologisch-umwelthygienischen Forschungsschwerpunktes hervorzuheben. Kontakte aus der Vergangenheit sind gefestigt und zu tragfähigen Kooperationsprojekten ausgestaltet worden. Die Möglichkeit, den Kreis der beteiligten Institutionen über den Rahmen einer Fakultät und sogar über den Rahmen einer Stadt hinaus zu erweitern, wird von den beteiligten Hochschullehrern als positiv eingeschätzt.

Die Forschungsvorhaben des Graduiertenkollegs sind innerhalb der Rahmenthematik „Wirkungen von Schadstoffen auf Mensch und Umwelt“ angesiedelt. Umweltrelevante Stoffgruppen werden in den Forschungsschwerpunkten

- Mechanismen der chemischen Kanzerogenese und Risikoabschätzung
- Mechanismen fremdstoffinduzierter und hormonmedierter Autoimmunität und Immunsuppression

- Regulatorische Funktionen der Leber bei Vergiftungen
- Fremdstoffinduzierte Dysregulation im Nervensystem
- Ökotoxizität

behandelt. Das Kolleg arbeitet dabei eng mit dem Sonderforschungsbereich 503 „Molekulare und zelluläre Mediatoren exogener Noxen“ zusammen.

„Mechanismen der chemischen Kanzerogenese“ sind experimentellen Untersuchungen heute gut zugänglich. Grundlage der Untersuchungen zur Karzinogenität von Umwelt- und Industriechemikalien ist das Mehrstufenmodell der chemischen Karzinogenese. Die Forschungsarbeiten in diesem Schwerpunkt verfolgen das Ziel, durch Heranziehung von Wirkungsmechanismen bei der Bewertung von Chemikalien zu einem besseren „risk management“ zu kommen. Durch Quantifizierung der beteiligten Stoffwechselwege und Einflußfaktoren sollen u.a. Speziesunterschiede erklärt und Möglichkeiten einer verbesserten Extrapolation tierexperimenteller Daten auf die Situation beim Menschen geschaffen werden.

Die Arbeiten in den beiden ersten Durchgängen des Graduiertenkollegs haben sich mit Mechanismen der kanzerogenen bzw. gentoxischen Wirkung einzelner Stoffe befaßt, die als Umweltkontaminanten oder Industriechemikalien bedeutsam sind. Es wurden Projekte über gentoxische Stoffe (Chloropren, Ethylenoxid, Isobuten), über rezeptorvermittelte Wirkungen von hochchlorierten organischen Verbindungen wie Dioxinen sowie über die Bedeutung von Zellschädigungen durch reaktive Sauerstoffspezies bearbeitet. In der laufenden Förderperiode beschäftigen sich die Kollegiaten mit Projekten zur Etablierung von Zellkultursystemen für die Untersuchung von Colon- und Blasenkanzerogenen, analytisch-chemischen Verfahren zum Nachweis von kanzerogenen Stoffen, zur Organotropie kanzerogener Wirkungen, zur faserinduzierten Kanzerogenese, zur Rolle von Glutathiontransferasen im Prozeß der Krebsentstehung, zur Induktion der Prostaglandin H-Synthase durch Kanzerogene, zu Veränderungen in Tumorsuppressorgenen bei Harnblasenkarzinomen und zur Schutzwirkung von Carotinoiden.

Die Mehrzahl der Projekte auf dem Gebiet „der fremdstoffinduzierten und hormonmedierten Autoimmunität und Immunsuppression“ befaßt sich mit unerwünschten, spezifischen Immunreaktionen auf Fremdstoffe bzw. deren Metabolite, die zu Autoimmunität und Allergie führen. Hier interessieren insbesondere die Proteinaddukte von Fremdstoffen bzw. deren Metaboliten. Es wurden Modelle zur Erfassung unerwünschter Immunreaktionen auf Arylamine, Schwermetalle (Quecksilber, Gold) bzw. Streptozotolin etabliert. Jetzt kommen als neue Fremdstoffe Nickel und Benzol hinzu. Der Schwerpunkt liegt auf dem Mechanismus der Sensibilisierung der T-Lymphozyten gegen die niedermolekularen Chemikalien. Dabei wird der Forschungsbedarf im Hinblick auf die Entwicklung prädiktiver immuntoxikologischer In-vitro-

Testmethoden, die von der Öffentlichkeit, dem Gesetzgeber und der Industrie verlangt werden, berücksichtigt. Insbesondere gilt es dabei, das toxikologische Wissen über die Bildung reaktiver Metabolite auf die Immunologie zu übertragen, damit eine echte Immun-Toxikologie entsteht.

Daneben werden toxische Effekte auf das Immunsystem untersucht, die Immunsuppression erzeugen und so zu einem erhöhten Infektions- und Tumorrisiko führen. In diesem Rahmen analysieren die Kollegiaten die molekularen Mechanismen der durch 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-Dioxin (TCDD) und durch Testosteron induzierbaren Immunsuppression. In einem weiteren Vorhaben werden die initialen toxischen Veränderungen in den Inselzellen des Pankreas durch das Diabetogen Streptozotizin untersucht, die den Immunreaktionen in diesem Modell einer fremdstoffinduzierten organspezifischen Autoimmunkrankheit vorangehen.

Der Forschungsschwerpunkt „Regulatorische Funktionen der Leber bei Vergiftungen“ hat sich aus dem Bereich Immuntoxikologie heraus entwickelt und beschäftigt sich mit inflammatorischen und immunologischen Mediatorsubstanzen bei der Akutphase-Reaktion und bei der Interaktion verschiedener Zellpopulationen der Leber bei toxischen Leberschäden. Untersuchungen zur Akutphase-Reaktion beschäftigten sich mit der Aufklärung unterschiedlicher Signalwege von Interleukin-6, um die Mechanismen der Zytokin-vermittelten transkriptionellen Kontrolle von Genen, die in Zusammenhang mit der Schadstoffeinwirkung reguliert werden, zu untersuchen und so einen Beitrag zum Verständnis der Rolle und Wirkungsweise von IL-6 zu leisten. Untersuchungen zur direkten Wirkung von hepatotoxischen Substanzen auf die Expression von Genen, deren Produkten eine adaptative und protektive Funktion bei einem zytotoxischen Ereignis zugeschrieben wird, wie antioxidativen Enzymen und bestimmten Zytokinen, haben zum Ziel, eine Regulationsstörung bei der Transkription als potenzierenden toxischen Mechanismus zu etablieren.

Die im Forschungsschwerpunkt „Fremdstoffinduzierte Dysregulation im Nervensystem“ zusammengefaßten Forschungsvorhaben zielen auf das Verständnis von funktionellen Störungen im Nervensystem, die durch Schadstoffe hervorgerufen werden, ab. Dazu werden sowohl Untersuchungen zur Aufklärung von Wirkungsmechanismen neurotoxisch wirkender Fremdstoffe im Niedrigdosisbereich als auch Analysen irreversibler Verhaltensstörungen nach diaplazentarer Einwirkung durchgeführt. Als relevante Stoffgruppen werden Metalle und Metallverbindungen (z.B. Kupfer, Kobalt und organische Bleiverbindungen) sowie persistente Chlorkohlenwasserstoffe (polychlorierte Biphenyle) verwendet. Die Arbeiten erfordern ein breites methodisches Spektrum von der Membranbiophysik bis hin zur experimentellen Psychologie. So werden neben der Analyse von Schadstoffwirkungen an einzelnen Ionenkanälen von Nervenzellmembranen bzw. auf spezifische Neurotransmit-

tersysteme die Wirkungen der genannten Fremdstoffe im Nervensystem an chronisch-belasteten Tieren in der gleichen Population charakterisiert. Dabei werden sowohl Störungen von Lern- und Retentionsleistungen mit verhaltenorientierten Methoden als auch Veränderungen synaptischer zentralnervöser Funktionen, wie etwa der Langzeitpotenzierung (LTP) im Hippocampus, sowohl mit neurophysiologischen als auch mit biochemischen und morphologischen Methoden *in vitro* erfaßt. Für diese Veränderungen der synaptischen Plastizität im ZNS wird zusätzlich die Bedeutung der Interaktion zwischen Fremdstoffexposition und Haltungsbedingungen der Versuchstiere ermittelt.

Erkennbare Auswirkungen von anthropogenen Schadstoffen auf Ökosysteme, Biozönosen, Populationen und Einzelorganismen sind bereits oft die ersten Manifestationen irreversibler Schäden. Die im Forschungsschwerpunkt „Ökotoxizität“ durchgeführten Arbeiten sollen einen Beitrag zu einer präventiv orientierten Ökotoxikologie leisten. Im Vordergrund der Forschung zur Früherkennung ökotoxischer Schäden steht die Suche nach schadstoffspezifischen ‚targets‘.

Langfristig werden zwei Fragestellungen verfolgt:

1. Es wird geprüft, ob Schadstoff-induzierte Gene zur Frühdiagnose herangezogen werden können. In den beiden ersten Durchgängen des Kollegs wurde in *Enchytraeus* ein neuer Cadmium-Detoxifizierungsmechanismus beschrieben. Die Cadmium-Akkumulation in diesem bodenbewohnenden Wurm geht einher mit der *de novo*-Synthese eines neuen Gens, welches ein cysteinreiches Nicht-Metallothionein-Protein von 25 kDa kodiert. Jetzt wird untersucht, inwieweit sich dieses neue Gen als Frühindikator für Cadmium-spezifische Schäden im Labor und/oder im Freiland eignet.
2. Schädlinge sollen schädlingsspezifisch bekämpft werden, so daß die Belastung der Umwelt durch Pestizide möglichst gering gehalten werden kann. In den ersten beiden Durchgängen schufen Arbeiten zur Charakterisierung der Chitinase, eines Schlüsselenzyms im Chitin-Metabolismus bei Insekten, eine vielversprechende Grundlage, eines Tages neue Insekten-spezifische Insektizide zu entwickeln. Diese würden gezielt Wachstum bzw. Fortpflanzung von Insekten beeinträchtigen, ohne andere Organismen einschließlich des Menschen zu schädigen. In der laufenden Förderperiode konzentrieren sich die Arbeiten auf den Ecdysteroid-Rezeptor als Target für insekten-spezifische Schädlingsbekämpfungsmittel.

Das Graduiertenkolleg „Toxikologie und Umwelthygiene“ hat ein Curriculum mit Vorlesung, Seminaren, Kolloquien und Praktika entwickelt, welches den Kollegiaten eine breite Ausbildung auf den Gebieten der Toxikologie, Umwelthygiene und Ökotoxikologie sichert. Erkenntnisse aus dem Curriculum fließen unmittelbar in die Dissertationsvorhaben ein. Drei Charakteristika des Curriculums sollen herausgehoben werden:

- Es ist fächer- und fakultätsübergreifend. Mediziner sollen sich dabei verstärkt den Naturwissenschaften (z.B. Molekularbiologie, Zellbiologie, Biochemie, Zoologie, Botanik, analytischer Chemie) widmen, während Naturwissenschaftler ihre Kenntnisse in Medizin (z.B. Anatomie, Physiologie, physiologischer Chemie und Versuchstierkunde) wesentlich erweitern können.
- Es ist insofern berufsorientiert, als es eng an den Anforderungskatalog für die Anerkennung als Fachtoxikologe/in der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie (DGPT) angelehnt ist und von dieser als Teil der Anerkennungszeit gewertet wird. Es wird darüber hinaus Wert darauf gelegt, Einblicke in die künftigen beruflichen Tätigkeitsfelder und Kontakte zu potentiellen späteren Arbeitsplätzen zu vermitteln. Personen und Einrichtungen der benachbarten chemischen und pharmazeutischen Industrie sowie von mit regulatorischen Aufgaben betrauten Behörden und Untersuchungsämtern werden zur Vermittlung von Berufspraxis in die Lehrveranstaltungen einbezogen. Exkursionen zu Einrichtungen der Industrie und zu behördlichen Einrichtungen runden diesen Ausbildungsaspekt ab.
- Es ist auf die Europäische Union hin ausgerichtet. Das Graduiertenkolleg ist in Form regelmäßiger gemeinsamer Veranstaltungen mit toxikologischen Einrichtungen der benachbarten Niederlande und dem niederländischen Fachtoxikologen-Weiterbildungsprogramm unter der Schirmherrschaft der Europäischen Dachorganisation der Toxikologischen Gesellschaften EUROTOX verbunden. Eine Institutionalisierung dieser Beziehungen in Form eines europäischen Graduiertenkollegs befindet sich in der Planungsphase.

Heiko J. Luhmann

Graduiertenkolleg

**„Pathologische Prozesse des Nervensystems:
Vom Gen zum Verhalten“**

Zusammenfassende Darstellung des Graduiertenkollegs

An der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf existiert mit dem Sonderforschungsbereich 194 „*Strukturveränderung und Dysfunktion im Nervensystem*“ und der Forschergruppe „*Molekularbiologie neurodegenerativer Erkrankungen*“ bereits eine neurowissenschaftliche Schwerpunktbildung zur Analyse von Schädigungen des peripheren und zentralen Nervensystems. Das hier beantragte Graduiertenkolleg (GK) „*Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten*“ erweitert diesen Schwerpunkt mit einem eigenen Forschungs- und Studienprogramm zur praktischen und theoretischen Aus- und Weiterbildung von naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden. Das GK faßt 13 Arbeitsgruppen aus 8 verschiedenen Instituten zweier Fakultäten zusammen. Das Forschungsprogramm beinhaltet molekularbiologische, biochemische, neuroanatomische, elektro- und verhaltensphysiologische Untersuchungen zu Schädigungen des Nervensystems, die durch Infektion, Läsion, Tumor oder verschiedene Formen von Ischämie hervorgerufen werden. Das Studienprogramm beinhaltet eine theoretische Ausbildung in Form eines Graduierten- und Gästekolloquiums, einer Ringvorlesung und eines Jahresarbeitstreffens. Eine hochwertige praktische Ausbildung der Kollegiaten wird durch regelmäßige Laborpraktika, Laborrotationen und externe Laboraufenthalte mit einem vielseitigen Angebot modernster Techniken gewährleistet.

Forschungsprogramm

Ziel des GK-Forschungsprogramms ist die systemorientierte Analyse pathologischer Prozesse des Nervensystems. Da pathologische Veränderungen des Systems in der Regel auf einen elementaren Mechanismus zurückzuführen sind, beinhaltet diese Analyse auch Untersuchungen der molekularen und zellulären Prozesse. Durch diesen Ansatz soll den im GK beschäftigten Kollegiaten ermöglicht werden, in Abhängigkeit vom Schwerpunkt ihres Promotionsvorhabens auch systemphysiologische bzw. elementare biochemische und



molekularbiologische Mechanismen zu verstehen und mit ihrer Arbeit in Verbindung zu setzen.

Das GK weist zwei Forschungsschwerpunkte auf (vgl. Tab. 1). Der erste Schwerpunkt beinhaltet molekularbiologische und immunologische Untersuchungen von pathologischen Veränderungen des Nervensystems nach Entzündungen (autoimmune Entmarkungserkrankungen, wie Multiple Sklerose), Tumoren (Astrozytom), Infektionen (Toxoplasmosen-Encephalitis) und bei neurodegenerativen Erkrankungen (Dysmyelinisierung, wie Charcot-Marie-Tooth Neuropathie; transmissible spongiforme Enzephalopathien, wie BSE und Jakob-Creutzfeld-Syndrom). Diese Fragestellungen werden in den Arbeitsgruppen Fischer, Müller, Riesner, Sies und Stoll bearbeitet. Der zweite Forschungsschwerpunkt wird durch die Arbeitsgruppen Haas, Luhmann, Schlue/Günzel, Schwarting/Huston, Siebler, Stichel-Gunkel, Witte und Zilles gebildet und beinhaltet strukturelle und funktionelle Untersuchungen des zentralen Nervensystems nach Läsion, Ischämie und Hypoxie.

Das GK besteht aus mehreren Arbeitsgruppen, die sich in der Molekularbiologie, Immunologie, Neurophysiologie, Neurochemie, Neuroanatomie und Neuropharmakologie befassen. Die Arbeitsgruppen sind durch gemeinsame Konferenzen und Workshops verbunden. Das GK ist ein interdisziplinäres Team, das die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Disziplinen fördert. Die Arbeitsgruppen sind durch gemeinsame Konferenzen und Workshops verbunden. Das GK ist ein interdisziplinäres Team, das die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Disziplinen fördert. Die Arbeitsgruppen sind durch gemeinsame Konferenzen und Workshops verbunden. Das GK ist ein interdisziplinäres Team, das die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Disziplinen fördert.

Forschungsprogramm

Ziel des GK Forschungsprogramms ist die systemorientierte Analyse pathologischer Prozesse des Nervensystems. Die pathologische Veränderung des Systems in der Regel auf einen elementaren Mechanismus zurückzuführen und beinhaltet diese Analyse auch Untersuchungen der molekularen und zellulären Prozesse. Durch diesen Ansatz soll bei im GK beschriebenen Prozessen ermöglicht werden, in Abhängigkeit vom Schwerpunkt neue Erkenntnisse über systemphysiologische bzw. elementare biochemische und

Tabelle 1: Forschungsschwerpunkte des Graduiertenkollegs

| |
|--|
| Pathologische Veränderungen des Nervensystems nach Entzündungen, Tumoren, Infektionen und bei neurodegenerativen Erkrankungen |
| Gliazell-Aktivierung durch Toxoplasmen (Fischer) |
| Rolle der Mikroglia bei autoimmunen Entmarkungserkrankungen (Stoll) |
| Interzelluläre Kommunikation über Gap-junctions in Astrocyten (Sies) |
| Molekularbiologische Charakterisierung des Myelinproteins Plasmalogen (Müller) |
| Wechselwirkungen der zellulären und krankheitsassoziierten Form des Prion-Proteins (Riesner) |
| Pathologische Veränderungen des Nervensystems nach Ischämie, Hypoxie und Läsion |
| Regulation der intrazellulären Mg^{2+} -Konzentration im ZNS der Ratte unter physiologischen und ischämischen Bedingungen (Schlue/Günzel) |
| Zentralnervöse Wirkungen von Adenosin unter physiologischen und ischämischen Bedingungen (Haas) |
| Ursachen und akute Konsequenzen Ischämie-induzierter neuronaler Migrationsstörungen im Neocortex der Ratte (Luhmann) |
| Chronische strukturelle und funktionelle Modifikationen nach neocorticalen Migrationsstörungen (Witte) |
| Kooperative Effekte in kleinen neuronalen Netzwerken unter physiologischen und ischämischen Bedingungen: Experiment und Simulation (Siebler) |
| Analyse erholungsfördernder und regenerierender Mechanismen nach Basalganglien-Läsionen (Schwartz/Huston) |
| Schwannzell-induzierte Regeneration von Axonen nach Läsionen (Stichel-Gunkel) |
| Architektonische und neurochemische Veränderungen der Cortexstruktur nach Läsionen (Zilles) |

Forschungsprojekte der einzelnen GK-Gruppen

Arbeitsgruppe PD Dr. H. G. Fischer

Gliazell-Aktivierung durch Toxoplasmen – Mechanismen und Wirkungen der Interaktion zwischen Wirtszelle und Parasit

In einem Infektionsmodell mit kultivierten Maus-Astrozyten bzw. -Mikrogliazellen und Toxoplasmen soll geklärt werden, (i) ob die beobachtete, für die Wirtszellpopulation typische Zytokinantwort auf Einzelzellebene von infizierten oder nichtinfizierten Zellen stammt, (ii) welche parasitären Faktoren sie induzieren, und (iii) wie für den Parasiten relevante Wirtszelleigenschaften dabei verändert werden. Fernziel dieser Untersuchungen ist ein molekulares Verständnis der Vorgänge, die ein Überleben des Erregers in manchen Hirnzellen ermöglichen.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. H. L. Haas

Adenosin im Nervensystem

Die Rolle des Adenosins als Vermittler zwischen Energiestoffwechsel und nervöser Erregbarkeit wird *in vivo* und *in vitro* untersucht. An frei beweglichen Ratten soll mittels Mikrodialyse das Adenosin im Striatum, Hippokampus, Thalamus und dem basalen Vorderhirn gemessen und mit dem Verhalten sowie der elektrischen Aktivität korreliert werden. An Hirnschnitten und isolierten Zellen aus diesen Gebieten wird die Herkunft und die Wirkung des Adenosins studiert. Diese Arbeiten versprechen Aufschlüsse und Therapiemöglichkeiten bei Epilepsie, Ischämie und bei Schlafstörungen, vielleicht auch bei Demenzen.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. H. J. Luhmann

Neuronale Migrationsstörungen im Neocortex der Ratte

In diesem Projekt soll an neocorticalen Schnittpräparaten der embryonalen und neonatalen Ratte das normale und gestörte Migrationsverhalten einwandernder Neurone mit einer Infrarot-Kamera bzw. einem konfokalen Mikroskop untersucht werden. Im Mittelpunkt der Studie steht die Frage, welche zellulären Faktoren ein pathologisch verändertes Migrationsverhalten in neocorticalen Neuronen induzieren.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. H. W. Müller

Molekularbiologische Charakterisierung des Myelinproteins Plasmolipin

In diesem Projekt soll versucht werden, Plasmolipin zellulär zu lokalisieren, seine Funktion zu studieren, sowie das humane Gen chromosomal zu lokalisieren und den Genlocus mit bereits kartierten Loci neurologischer Erbkrankheiten zu vergleichen.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Riesner**Wechselwirkungen der zellulären und der krankheitsassoziierten Form des Prion-Proteins**

Die Prionhypothese von Prusiner (1982) besagt, daß die Umwandlung der zellulären Form des Prion-Proteins PrP^C in die krankheitsassoziierte Form (im Tiermodell Scrapie-Form PrP^{Sc}) der Auslöser für die Amplifikation infektiösen Materials und für die pathologischen Folgeerscheinungen ist. Zwar ist PrP^{Sc} seit einiger Zeit hinreichend sauber zu präparieren, jedoch wurden erst kürzlich transformierte CHO-Zellkulturen entwickelt, aus denen PrP^C in genügender Ausbeute zu erhalten ist. Dieses System soll übernommen werden, um die Wechselwirkung von gereinigtem PrP^C und PrP^{Sc} mit biophysikalischen Methoden zu analysieren, und damit zum Verständnis der beiden grundlegenden Schritte, die zu Prionenkrankheiten führen, beizutragen.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. W.-R. Schlue**Regulation der intrazellulären Mg²⁺-Konzentration im Zentralnervensystem der Ratte unter physiologischen und ischämischen Bedingungen**

Die Regulation der freien intrazellulären Mg²⁺-Konzentration ([Mg²⁺]) in Neuronen des Ratten-Zentralnervensystems soll mit Hilfe der Technik ionensensitiver Mehrkanal-Mikroelektroden und der Methode der Mikrofluorimetrie unter physiologischen und ischämischen Bedingungen untersucht werden. Während die beiden Meßmethoden, ionensensitive Mehrkanal-Mikroelektroden und Mikrofluorimetrie, fester Bestandteil unseres Methodenspektrums sind, soll die Herstellung von Gehirnschnitten der Ratte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Haas, Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie, erarbeitet werden.

Arbeitsgruppe PD Dr. R. K. W. Schwarting/Prof. Dr. J. P. Huston

Analyse erholungsfördernder Mechanismen nach experimentellen Basalganglien-Läsionen Untersucht werden soll, welche neuronalen Mechanismen zur funktionalen Erholung nach experimentellen Läsionen der dopaminergen Innervation des Striatums beitragen und wie diese Mechanismen gefördert werden können.

Arbeitsgruppe PD Dr. M. Siebler**Konnektivität und kooperative Effekte in kleinen neuronalen Netzwerken**

Ziel des Vorhabens ist die experimentelle und theoretische Charakterisierung kollektiver Eigenschaften kleiner neuronaler Netzwerke. Dazu sollen am Modell primär kultivierter Neuronen des Hippocampus der Ratte elektrophysiologische Meßverfahren zur Bestimmung der Konnektivität einzelner Neuronen im Netzwerk entwickelt und mit den in der Simulation

gewonnenen Ergebnissen verglichen werden. Wir erhoffen, dadurch neue Einsichten in makroskopische Zustände kleiner neuronaler Module, deren Dynamik und Bedeutung für die interne Informationsrepräsentation, sowie deren Verhalten unter pathologischen Bedingungen zu gewinnen.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. H. Sies

Interzelluläre Kommunikation über Gap-junctions in Astrozyten

Um die Rolle der interzellulären Kommunikation über Gap-junction Kanäle bei Entstehung von Tumoren des Gehirns zu analysieren, soll untersucht werden, inwieweit die interzelluläre Kommunikation an der Entwicklung und der Aufrechterhaltung des differenzierten Phänotyps von Astrozyten beteiligt ist. Darüberhinaus ist es geplant zu überprüfen, ob Substanzen, die Zell-Zell-Kommunikation beeinflussen, gleichzeitig auf die Astrozytendifferenzierung wirken.

Arbeitsgruppe PD Dr. C. C. Stichel-Gunkel

Ultrastrukturelle Untersuchungen regenerierender Axone im ZNS adulter Säuger

Schwerpunkt dieses Forschungsprojektes ist die Regenerationsstimulation verletzter Faserbahnen des adulten Säuger-ZNS durch Schwannzell-Implantationen. Zur endgültigen Abschätzung des Regenerationserfolgs sollen (i) ultrastrukturelle Untersuchungen der regenerierten Axone und ihrer Myelinhülle und (ii) qualitative bzw. quantitative Analysen der synaptischen Kontakte regenerierter Axone im ursprünglichen Zielgebiet durchgeführt werden.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. G. Stoll

Die Rolle der Mikroglia bei autoimmunen Entmarkungserkrankungen im Nervensystem

Das Vorhaben soll die Rolle von residenter Mikroglia bei Entzündungsprozessen im Zentralnervensystem näher definieren. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Aufklärung des immunologischen Mechanismus, der dem unterschiedlichen Grundaktivierungszustand residenter Mikroglia, wie er bei verschiedenen, für autoimmune Entmarkungserkrankungen suszeptiblen und resistenten Rattenstämmen beobachtet wird, zugrunde liegt.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. O. W. Witte

Hirnfunktionsstörungen bei kortikalen Dysplasien

In dem geplanten Teilprojekt sollen die funktionellen Auswirkungen (Elektrophysiologie, Metabolismus, Rezeptoraktivität) fokaler neocortikaler Migrationsstörungen analysiert werden. Damit sollen einerseits die Mechanismen charakterisiert werden, die zu einer Übererregbarkeit in dem Bereich mit der gestörten Cortexarchitektur führen, andererseits soll

analysiert werden, inwieweit es auch in der Umgebung dieser strukturellen Störung zu funktionellen Veränderungen kommt.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. K. Zilles

Architektonische und neurochemische Veränderungen der Cortexstruktur nach Hirnläsionen bei Mensch, Katze und Ratte

Ziel der Untersuchungen ist die Analyse der postläsionalen Plastizität der Transmitter- und Transmitterrezeptor-Expression im Isocortex verschiedener Species mit Methoden (z.B. quantitative in vitro Rezeptorautoradiographie, Immunhistochemie, in situ Hybridisierung), die eine eindeutige Zuordnung der Befunde zu definierten kortikalen Arealen, intrakortikalen Schaltkreisen (z.B. „barrels“) und neuronalen Zelltypen zulassen.

Studienprogramm

Das Studienprogramm im GK soll medizinische und naturwissenschaftliche Doktoranden für eine spätere wissenschaftliche Tätigkeit in den experimentellen Neurowissenschaften ausbilden. Dabei sollen Fachgrenzen zu benachbarten Disziplinen überwunden werden. Mediziner sollen im Rahmen des GKs neueste naturwissenschaftliche Techniken erlernen und Naturwissenschaftlern werden klinische Aspekte ihrer Arbeiten intensiv dargestellt. Das GK soll zum einen grundlagenorientierte Mediziner und zum anderen Naturwissenschaftler mit einem starken klinischen Hintergrund ausbilden. Dieses Ziel soll durch ein gut strukturiertes Lehrangebot, vor allem in Form von praktischen Lehrveranstaltungen, und durch eine enge wissenschaftliche Betreuung der Kollegiaten bei der Durchführung der Doktorarbeit realisiert werden (Tab. 2). Zur theoretischen Aus- und Weiterbildung der Kollegiaten werden eine Ringvorlesung der GK-Antragsteller, ein Graduierten- und ein Gästekolloquium und ein Jahresarbeitstreffen zu einem GK-bezogenen Thema durchgeführt.

Tabelle 2: Tabellarischer Überblick über angebotene Praktika

| Arbeitsgruppe | angebotene Veranstaltung |
|-------------------|---|
| Fischer | Immunologisches Praktikum für Mediziner und Naturwissenschaftler (zweiwöchiger Blockkurs pro Semester) |
| Haas | Einführung in elektrophysiologische in vitro Techniken (einwöchiger Kurs mit Theorie und Praktikum am Physiologischen Institut II) |
| Luhmann | Einführung in elektrophysiologische in vitro Techniken (einwöchiger Kurs mit Theorie und Praktikum am Physiologischen Institut II); Ursachen, Klassifikation und Therapie von Epilepsie (Seminar) |
| Müller | Neurocytologischer Kurs (zweiwöchiger Praktikumsblock); Aktuelle Themen der Neurobiologie (Seminar); Neurobiochemie (Fortgeschrittenen-Laborpraktikum); Neurale Genexpression (einwöchiger Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft) |
| Riesner | Molekulare Biophysik I und II (Blockpraktika mit begleitender Vorlesung) |
| Schlue Günzel | Grundübungen in Neuro- und Sinnesphysiologie (Grundstudium); Großpraktikum in Neurophysiologie I und II (Hauptstudium) |
| Schwarting Huston | Einführung in die Physiologische Psychologie I+II (Seminar); Experimentelle Analyse tierischen Verhaltens (Seminar und Praktikum); Einführung in die Psychopharmakologie (Seminar); Hirnschädigung und funktionelle Erholung: Mechanismen und Modelle (Seminar); Methoden der Physiologischen Psychologie (Praktikum) |
| Siebler | Zerebrovaskuläres Seminar |
| Sies | Biochemisches Praktikum für Naturwissenschaftler (halbtägiges Praktikum, 1 Semester) |
| Stichel-Gunkel | Neurocytologischer Kurs (zweiwöchiger Praktikumsblock); Aktuelle Themen der Neurobiologie (Seminar) |
| Stoll | Neuromuskuläres Seminar |
| Witte | Einführung in die EEG-Auswertung |
| Zilles | Neuroanatomisches Kolloquium; Bildverarbeitung in der Medizin; Immunhistochemie und Immuncytochemie (Methodenkurs); Quantitative in vitro Rezeptorautoradiographie (Methodenkurs); Bildanalyse: <i>basic and advanced</i> (Methodenkurs) |

Die folgende Liste gibt eine erste Auswahl der Themen in der Ringvorlesung:

Fischer

- Funktionelle Heterogenität der Mikroglia
- Signale und Wirkungen der Kooperation zwischen Gliazellen und T-Lymphozyten
- Immunregulation durch Zytokine

Haas

- Pathophysiologie der aminergen Systeme im Gehirn
- Energiestoffwechsel und neuronale Aktivität
- Adenosin im Nervensystem

Witte

- Eigenschaften und Funktion von Gliazellen
- Intrazelluläre Ca²⁺-Regulation

Zell

- Experimentelle Modelle für Morbus Parkinson
- Methoden zur Messung der mitochondrialen DNA und Mitochondrienfunktion
- Neurodegeneration: Ein Zusammenhang zwischen mitochondrialer Dysfunktion und Neurodegeneration?

van

- Diagnostische Methoden der Neurophysiologie
- Stimulation neuronaler Netzwerke
- Funktionelle Konsequenzen von Ischämie

Luhmann

- Entwicklungsabhängige und Läsions-induzierte synaptische Plastizität im Neocortex der Ratte
- Theoretische Einführung in elektrophysiologische Techniken zur Analyse der zellulären Physiologie
- Zelluläre Pathophysiologie des Neocortex

Müller

- Gene und ihre Funktion bei der Nervenregeneration
- Strategien zur Verbesserung des Nervenwachstums nach Läsionen im PNS und ZNS
- Neurotrophe Faktoren
- Myelin und seine Funktionen
- Pathomechanismen demyelinisierender Erkrankungen
- Molekularbiologie neurodegenerativer Erbkrankheiten

Riesner

- Struktur und Funktion subviraler Erreger I
- Struktur und Funktion subviraler Erreger II
- Methoden zum genetic screening

Schlue

- Störungen des Ionentransports und ihre physiologischen Konsequenzen
- Eigenschaften und Funktion von Gliazellen
- Intrazelluläre pH-Regulation

Schwarting/Huston

- Experimentelle Modelle für Morbus Parkinson
- Methoden zur Messung von funktionalen Defiziten und Erholung
- Neuropharmakologie der Erholung

Siebler

- Diagnostische Methoden der Neurophysiologie
- Simulation neuronaler Netzwerke
- Funktionelle Konsequenzen von Ischämie

Sies

- Zell-Zell-Kommunikation über Gap-junction Kanäle
- Transkriptionsregulation durch Retininsäurerezeptoren
- Mechanismen zur Regulation von RNA-Stabilität

Stichel-Gunkel

- Degenerations- und Regenerationsprozesse im peripheren und zentralen Nervensystem adulter Säuger
- Reziproke Glia-Neuron-Interaktionen
- Axonale Wegfindung im ZNS
- Zelltransplantationen und neurotrophe Faktoren: neue Wege zur Therapie zentralnervöser Erkrankungen

Stoll

- Zelluläre Reaktionen nach cerebralen Ischämien
- Autoimmunität im Nervensystem am Beispiel der multiplen Sklerose
- Neurobiologische Funktionen von Zytokinen

Witte

- Rhythmische zerebrale Oszillationen und ihre funktionelle Bedeutung
- Kopplung von Blutfluß, Metabolismus und zerebraler Aktivität
- Generatormechanismen von EEG, MEG und DC
- Regeneration und Reorganisation nach zerebraler Läsion

Zilles

- Ontogenese und normale Architektonik des Neocortex
- Lokalisationsaspekte klassischer Transmittersysteme und ihrer Rezeptoren im Neocortex
- Mikroskopische und ultrastrukturelle Befunde nach corticalen Läsionen
- Struktur des *barrelfields* als Beispiel einer modulären corticalen Organisation

Zugangsvoraussetzungen

Zugangsvoraussetzung für das GK ist ein erfolgreicher Diplomabschluß in den Fächern Biologie, Biochemie, Chemie, Physik oder Psychologie bzw. für Humanmediziner das 1. Staatsexamen. Für die vorhandene Postdoc-Stelle/n ist die Promotion in den oben genannten Fächern erforderlich. Die Bewerbungsunterlagen sollen neben den üblichen Unterlagen auch eine kurze Darstellung des Bewerbers über geplante Forschungstätigkeiten und über die erwarteten Ausbildungsziele enthalten.

Anfragen und Bewerbungen mit Lebenslauf, Zeugnissen, Empfehlungen und ggf. Angabe der bevorzugten Arbeitsrichtung sind an den Sprecher des GKs zu richten.