

## Zusammenfassung

Die Flossenentwicklung in Knochenfischen (*Teleostei*) ist ein komplexer Vorgang und umfasst zahlreiche Aspekte wie die Reorganisation von Zellmorphologie und -adhäsion, Zellmigration und die Bildung einer komplexen extrazellulären Matrix (extracellular matrix, ECM). Die Untersuchung der an der Flossenbildung beteiligten Mechanismen und der Interaktion der für die Bildung dieser Struktur notwendigen Komponenten kann dabei helfen, andere ähnliche Prozesse, beispielsweise die Entwicklung der Extremitäten bei Säugern, zu verstehen. Im ersten Teil meiner Doktorarbeit analysiere ich die Voraussetzungen für die Migration der mesenchymalen Zellen der Flosse (fin mesenchymal cells, FMCs), die in den subepidermalen Raum der sich entwickelnden Flossenfalte einwandern und so das Mesenchym der Flossen bilden. Die Interaktion der FMCs mit der ECM ist eine Voraussetzung für die Migration dieser Zellen. Ich konnte zeigen, dass Fibronektin, ein Glykoprotein der ECM, an der Basis der Flossenfalte lokalisiert ist und dort möglicherweise die FMC in dieser basalen Position hält. Des Weiteren habe ich festgestellt, dass FMCs während ihrer Migration verschiedene ECM-Rezeptoren exprimieren. Ein Wechsel der durch die FMCs exprimierten RGD-bindenden Integrine zu Integrinen, die andere Komponenten der ECM binden können, kann während der Migration beobachtet werden, wobei der Wechsel von der  $\text{itg}\alpha5\beta1$ - zur  $\text{itg}\alpha\text{v}\beta3$ -vermittelten Adhäsion die Beweglichkeit der Zellen steigern könnte. Es ist bekannt, dass die Interaktion von FMCs mit Kollagenfasern der Flossenfalte eine Voraussetzung für die Migration der FMCs ist. In dieser Arbeit wurde diese Interaktion unterbunden. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Haftung der FMC an die Kollagenfasern benötigt wird, um die Zellfortsätze richtig zu orientieren, was zu einer gerichteten Migration der FMC beitragen könnte. Basierend auf meinen Beobachtungen stelle ich ein Modell für die Kontrolle der FMC-Migration auf: Migration wird ermöglicht durch das aktive Abtasten der Umgebung und durch die Bildung von ECM-Zell-Adhäsionskomplexen durch die FMCs, welche gleichzeitig mithilfe von Sekretion von ECM ihr Substrat modifizieren. Im zweiten Teil meiner Doktorarbeit analysiere ich die Rolle der dermalen-epidermalen Verbindung in der Ausbildung und im Aufrechterhaltung der Flossenfalte. Die Epidermis ist von der darunter liegenden Dermis durch eine Basalmembran (BM) getrennt. Wesentliche Bestandteile der Basalmembran sind Laminine und Kollagen Typ IV,

die zwei unabhängige Netzwerke bilden und durch Nidogene und Perlecan vernetzt sind. Während eine Störung des Kontakts zwischen Epidermis und BM zum Verlust der epidermalen Integrität führt, verursacht eine Störung des Kontakts zwischen BM und Dermis Blasenbildung der Haut, ein Phänotyp, der in *hemicentin1 (hmcn1)*-Mutanten im Zebrafisch beobachtet werden kann. Über die Funktion und Interaktionspartner von Hmcn1 ist wenig bekannt, wobei jüngste Untersuchungen unseres Labors *in vitro* Nidogene als neue Bindungspartner von Hmcn1 identifizierten. Ich habe die Rolle der Nidogene *nid1b* und *nid2a* in der Flossenbildung untersucht. Nid2a reguliert die epidermale Integrität und ein Knockdown dieses Gens führt zu Degeneration der Flossenfalte, zu veränderter Lokalisation von Laminin und E-Cadherin und zu reduzierter epidermaler Zell-Zell-Adhäsion. Außerdem konnte ich die funktionale Interaktion zwischen *nid2a* und *hmcn1 in vivo* durch die Morpholino-vermittelte Knockdown-Methode bestätigen. Geringfügig reduzierte Mengen von Nid2a oder Hmcn1 führen alleine nicht zu einem morphologisch erkennbaren Phänotyp. Wird jedoch die Expression beider Gene gleichzeitig geringfügig reduziert, führt dies zur Degeneration der Schwanzflossenfalte und zum Ablösen der Epidermis von der Dermis. Zusammenfassend bestätigen diese Ergebnisse die immense Bedeutung der Interaktion von Hmcn1 mit Nid2a für die Aufrechterhaltung des epidermalen-dermalen Kontaktes *in vivo*.