

## Zusammenfassung

Während der Somitogenese wird der sich entwickelnde Vertebraten Embryo in sich wiederholende mesodermale Einheiten unterteilt. Diese Einheiten werden als Somiten bezeichnet und vom präsomitischen paraxialen Mesoderm (PSM) abgegliedert, welches das Neuralrohr zu beiden Seiten flankiert. Damit dieser Prozess räumlich und zeitlich koordiniert abläuft, findet im PSM ein „Prepatterning“-Prozess statt. Dieses „Prepatterning“ wird durch einen sogenannten „clock and wavefront“ Mechanismus erreicht. Die „clock“ besteht aus dem Delta-Notch Signalweg, welcher einen genetischen Regelkreis mit den zyklisch exprimierten *h/E(spl)/hey* Genen bildet, während die „wavefront“ einen FGF Proteingradienten im PSM beschreibt. Unterbrechungen der „clock“ oder des Übermittlers der „wavefront“ (*her13.2*) führen zu gestörter zyklischer Genexpression im PSM sowie zu posterioren Somitendefekten. Die ersten vier bis acht Somiten sind davon nicht betroffen. Da im Zebrafisch mindestens vier *delta* und vier *notch* Homologe existieren, war bisher nicht klar, ob diese anterioren Somiten auf Grund von Redundanz in diesem Signalweg weiterhin gebildet werden. Des Weiteren war unklar, ob der D-N Signalweg während der Somitogenese wirklich über *Su(H)* vermittelt wird oder ob eine alternative Signaltransduktion stattfindet.

Da im Zebrafisch offensichtlich nur ein funktionelles *Su(H)* Gen existiert, wurde dieses Gen mittels Injektion von Morpholino Oligonukleotiden ausgeschaltet und seine Funktion analysiert. Der *Su(H)* „knockdown“ führt zu einem Zusammenbruch der zyklischen Expression im PSM, direkt vergleichbar mit den Phänotypen von D-N mutanten Embryonen. Weiterhin wurden posteriore Somitendefekte entdeckt, während die anterioren Somiten gebildet wurden. Dies zeigt eindeutig, dass die intakten anterioren Somiten nicht durch Redundanz zwischen verschiedenen *delta* oder *notch* Genen zu erklären sind. Durch „knockdown“ von *Su(H)* im *fss/tbx24* mutanten Hintergrund konnte gezeigt werden, dass der D-N Signalweg für die Entstehung und Synchronisation der zyklischen Expression im PSM verantwortlich ist. Zusammenfassend zeigen diese Experimente, dass der D-N Signalweg während der Somitogenese eindeutig über *Su(H)* vermittelt wird.

Um den Prozess des „Prepatterning“ näher zu untersuchen, wurden zwei weitere, erst kürzlich identifizierte *her* gene, *her11* und *her12*, analysiert. Es stellte sich heraus, dass beide Gene dynamisch, jedoch unterschiedlich im PSM exprimiert sind und differentiell durch den D-N Signalweg reguliert werden. Die funktionelle Analyse zeigte, dass *her11* zusammen mit *her1* und *her7* an der Feinregulation der zyklischen Genexpression beteiligt

ist, wohingegen *her12* eine Funktion in der Somitengrenzbildung zu haben scheint und zusätzlich an der Regulation zyklischer Expression beteiligt ist.

Erst vor kurzem konnte gezeigt werden, dass das über D-N regulierte Her1 Protein und das über FGF aktivierte Her13.2 Protein in vitro Heterodimere bilden. Um zu prüfen, ob beide Proteine in vivo wirklich eine kombinatorische Funktion haben, wurden beide Proteine einzeln und in Kombination ausgeschaltet. Der kombinatorische „knockdown“ zeigte klare zusätzliche Effekte, wie eine sehr frühe Unterbrechung zyklischer Genexpression, sowie den Zusammenbruch der anterioren Somitogenese. Diese Experimente belegen eine kombinatorische Funktion für Her1 und Her13.2 in der frühen Somitogenese.