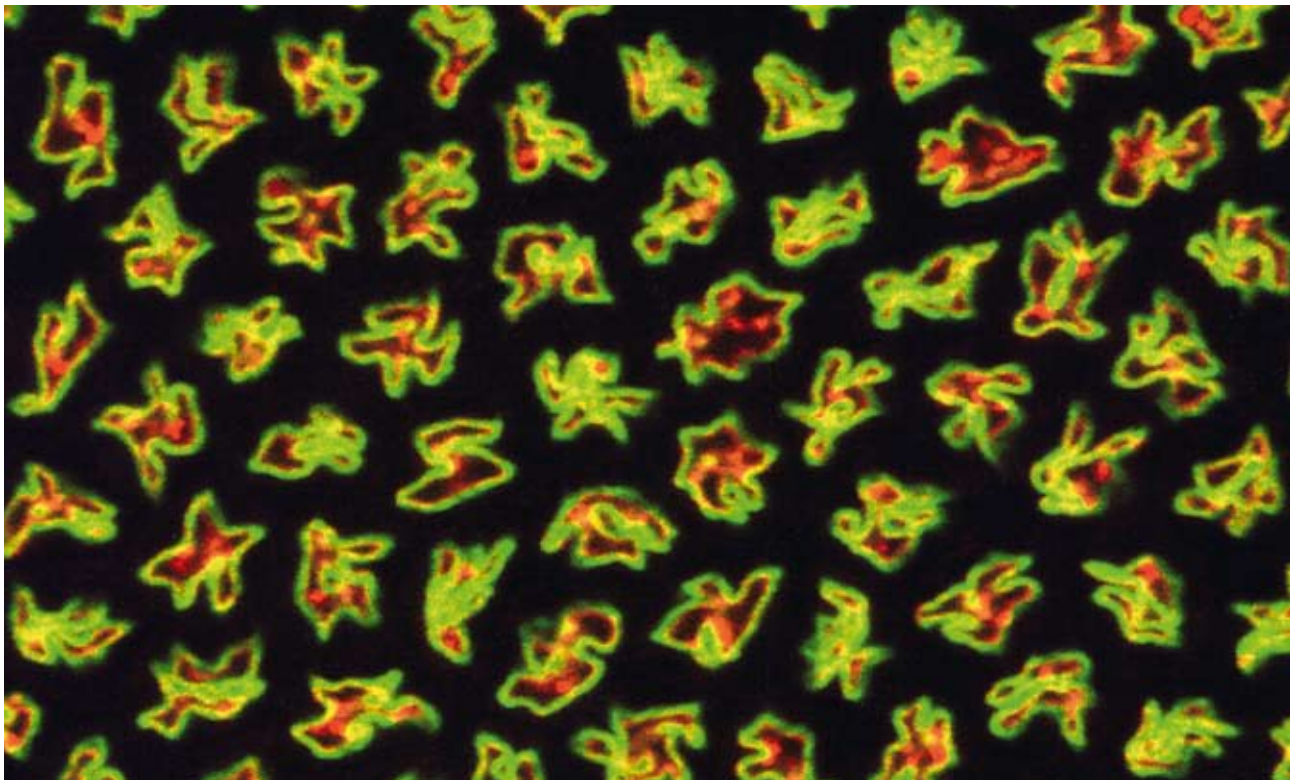


Zentrum Biochemie und Molekulare Zellbiologie
Abteilung Entwicklungsbiochemie
Centre for Biochemistry and Molecular Cell Biology
Department of Developmental Biochemistry



Gestalt und Größe der Zellkerne in Blastodermembryonen von *Drosophila* wird durch das farnesylierte Zellkernprotein Kugelkern bestimmt. Zusätzliche Kugelkern Genkopien führen zu einer starkgefalteten und unförmigen Gestalt der Zellkerne (Färbung rot: Kugelkern, grün: LaminDmO).

The size and shape of interphase nuclei in *Drosophila* blastoderm embryos is controlled by the farnesylated nuclear protein Kugelkern. Additional gene doses of Kugelkern lead to ruffled and abnormally shaped nuclei (red: Kugelkern, green: LaminDmO).

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Nucleozytoplasmatischer Transport von RNA in Oozyten und Keimzellentwicklung in *Xenopus*
 - ▷ Entwicklung von Pankreas und Leber in *Xenopus* Embryonen
 - ▷ Primäre Neurogenese und Musterbildung im Gehirn
 - ▷ Nicht kanonische Wnt Signalwege in der *Xenopus* Neuralentwicklung
 - ▷ Morphogenese bei *Drosophila*embryonen
 - ▷ Nucleocytoplasmic Transport of RNA and germ cell development in *Xenopus*
 - ▷ Pancreas and Liver Development in *Xenopus* Embryos
 - ▷ Primary Neurogenesis and Patterning of the Brain
 - ▷ Non canonical Wnt signalling in *Xenopus* neural development
 - ▷ Morphogenesis of *Drosophila*embryos
-



Abteilungsdirektor Head of Department

Prof. Dr. rer. nat. Tomas Pieler

Kontaktdaten Contact

Abteilung Entwicklungsbiochemie

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN

Justus-von-Liebig-Weg 11, D-37077 Göttingen

Telefon +49-551 / 39-14613, Fax +49-551 / 39-14614

tpieler@gwdg.de

www.uni-bc.gwdg.de/entwickl/index.html

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Pieler, Tomas	Prof. Dr. rer. nat.	tpieler@gwdg.de	39-5683
Großhans, Jörg	Prof. Dr. rer. nat.	joerg.grosshans@medizin.uni.-goettingen.de	39-8242

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Borchers, Annette	Dr. rer. nat.	Annette.borchers@gmail.com	39-14615
Claußen, Maike	Dr. rer. nat.	Mclauss1@gwdg.de	39-14615
Damianitsch, Katharina	Dr. rer. nat.	kdamian@gwdg.de	39-14606
Henningfeld, Kristine	Dr. rer. nat.	Khennin1@gwdg.de	39-14615
Koebemick, Katja	Dr. rer. nat.	kkoeber@gwdg.de	39-14615

EINLEITUNG

Die Forschungsthemen der Abteilung befassen sich mit unterschiedlichen Aspekten der molekularen Entwicklungsbiologie. Im südafrikanischen Krallenfrosch *Xenopus laevis* werden frühe Musterbildungsprozesse in ihrer Bedeutung für die Genese unterschiedlicher Organe (Gehirn, Leber, Pancreas) untersucht. Zu diesem Zweck kommen sowohl experimentelle Methoden der klassischen embryologischen Forschung als auch molekulargenetische Ansätze bis hin zu der Erzeugung transgener Frösche zum Einsatz. In der Taufliege *Drosophila melanogaster* werden grundlegende morphogenetische Prozesse sowie Alterungsprozesse untersucht.

PREFACE

The research of the Department of Developmental Biochemistry is concerned with various aspects of molecular developmental biology. The South African clawed frog *Xenopus laevis* serves as an experimental model system for early patterning events as they are relevant for organogenesis (brain, liver, pancreas). For this purpose, we use both classical embryological techniques as well as modern approaches from the field of molecular genetics, including the generation of transgenic frogs. *Drosophila melanogaster* serves as a system for the analysis of basic morphogenetic processes as well as for aging processes.

1. Nucleozytoplasmatischer Transport von RNA und Keimzellentwicklung in *Xenopus*

Der gerichtete Transport von RNA und Proteinen zwischen Cytoplasma und Zellkern, sowie in verschiedene subzelluläre Kompartimente unterliegt strengen Regulationsmechanismen. Beispielfhaft werden im Rahmen unserer Arbeiten zu dieser Thematik Identität, Transport und Funktion von mRNAs, die am vegetalen Pol von *Xenopus* Oozyten lokalisiert sind, untersucht. Unter Verwendung einer cDNA-Bank, die aus mikrodissektierten vegetalen Polen erstellt wurde, konnte im Rahmen eines Microarray-basierten Screens eine Vielzahl neuer vegetal lokalisierter mRNAs identifiziert werden. In diesen RNAs wurden Lokalisationssignale, die für den Transport zum vegetalen Pol verantwortlich sind, mithilfe eines Oozyten-Mikroinjektionsassays identifiziert. Über biochemische Fraktionierung und massenspektrometrische Analyse konnten neue Proteine identifiziert werden, die spezifisch mit solchen Lokalisationssignalen interagieren. Verschiedenen vegetal lokalisierten mRNAs konnte eine essentielle Funktion bei der Keimzellentwicklung zugeordnet werden. Die Keimzell-Spezifität einzelner solcher RNAs wird durch microRNA-vermittelten Abbau in somatischen Zellen erreicht.

1. Nucleocytoplasmic Transport of RNA and germ cell development in *Xenopus*

The directional transport of RNA and proteins between nucleus and cytoplasm is strictly regulated. In this context, we have addressed identity, transport and function of mRNAs, that are localised at the vegetal pole of *Xenopus* oocytes. A large number of novel vegetally localised mRNAs was identified through a cDNA library generated from micro dissected vegetal pole material in a micro array based screen. Localisation signals were defined in several of these RNAs employing an oocyte-microinjection assay. Biochemical fractionation and mass spectrometric analysis have resulted in the identification of a structurally related group of novel localisation element binding proteins. We could also show that several of these novel vegetally localised mRNAs have an essential function in the context of germ cell development. For some of these mRNAs germ cell specificity is achieved via microRNA mediated degradation in somatic cells.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Tomas Pieler

Dr. Maïke Claußen

Dr. Katja Koebernick

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Joel Yisraeli, Dept. of Anatomy & Cell Biology, Hebrew University Medical School, Jerusalem, Israel

Drittmittelförderung Funding

DFG, SFB 523, Teilprojekt A1, 2000-2008

DFG, GK 521, 1999-2008

DFG, PI-159/9-1, 2006-2009

DFG, PI-159/9-2, 2008-2009

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Tarbashevich, K., Koebernick, K. and Pieler, T. (2007) XGRIP2 is encoded by a vegetally localizing, maternal mRNA and functions in germ cell development and anterior-posterior PGC positioning in *Xenopus laevis*.

Koebernick, K., Löber, J., Arthur, P., Tarbashevich, K., and Pieler, T. (2009) A novel role for vegetal RNA localization in the selective protection of *Xenopus* germline mRNAs from miRNA-mediated decay (submitted).

Arthur P. K., Koch S., Tarbashevich K., Jahn O., Claußen M. and Pieler T. (2009) Participation of *Xenopus* Elr-type proteins in vegetal mRNA localization during oogenesis. *J Biol Chem.* **284**, 19982-19992.

El Bounkari, O., Claußen, M., Guria, A., Klebba-Faerber, S., Pieler, T., Griffiths, JR, Whetton, AD., Koch, A. and Tamura, T. (2009) Nuclear localization of the pre-mRNA associating protein, THOC7 depends upon its direct interaction with Fms tyrosine kinase interacting protein (FMIP). *Febs Lett.* **583**, 13-18.

Loeber, J., Pan, F.C. and Pieler, T. (2009) Generation of transgenic frogs. *Methods Mol Biol* **561**, 65-72.

2. Entwicklung von Pankreas und Leber in *Xenopus* Embryonen

Pankreas und Leber entwickeln sich in Vertebraten aus einer Population gemeinsamer Vorläuferzellen im ventralen Endoderm. Wir analysieren die genetischen Netzwerke, die für diese Prozesse in

Xenopus Embryonen verantwortlich sind, mit dem Ziel, den Weg einer pluripotenten embryonalen Vorläuferzelle zu den unterschiedlichen differenzierten Zelltypen in Pankreas und Leber in vitro zu rekonstruieren. Eine ektopische Expression von nur zwei Transkriptionsfaktoren, Pdx1 und p48, durch mRNA Mikroinjektion in ganze Xenopus Embryonen führt zu einer deutlichen Expansion von sowohl endo- als auch exokrinem pankreatischen Gewebe. Parallel wurde ein in vitro System zur Erzeugung von Leber- und Pankreas-Zellen aus pluripotenten embryonalen Vorläuferzellen von Xenopus Embryonen aufgebaut. Für die Erzeugung von pankreatischen Zellen ist in diesem System die Applikation von Retinsäure notwendig, ein Signal, von dem wir zeigen konnten, dass es auch im Embryo für die Pankreas Entwicklung essentiell ist. Zusätzlich haben wir begonnen, die Rolle des Wnt-abhängigen Signalweges bei der anterior-posterioren Musterbildung im Darmrohr zu analysieren.

2. Pancreas and Liver Development in Xenopus Embryos

Pancreas and liver originate from a population of common precursor cells in the ventral endoderm of vertebrates. We are characterizing the genetic networks that are responsible for these processes in Xenopus embryos, with the aim to define in vitro protocols that reconstruct the path of a pluripotent embryonic precursor cell to the multiple differentiated types found in pancreas and liver. Since the embryonic development of pancreas and liver has so far not been analysed systematically in Xenopus, we have defined a collection of different pancreas- and liver-specific marker genes. In the same context, we have also generated transgenic frogs, which express GFP under the control of pancreas-specific promoters. Ectopic expression of a combination of only two transcription factors, Pdx1 and p48, by means of mRNA injection into Xenopus embryos results in a dramatic expansion of the endo- and exocrine pancreatic tissue. In parallel, we have established an in vitro system for the generation of liver and pancreas cells from pluripotent embryonic precursor cells of Xenopus embryos. We have found that the application of retinoic acid is required to induce pancreatic differentiation in this system. We have also been able to demonstrate that retinoic acid signalling is required for pancreas development in the living embryo.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Tomas Pieler

Dr. Katharina Damianitsch

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Giuliano Ramadori, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Drittmittelförderung Funding

DFG, SFB 402, Teilprojekt D3, 2001-2006

DFG, PI-159/8-1, 2004-2006

DFG, PI-159/8-2, 2006

DFG, PI-159/8-3, 2007-2010

DFG, PI-460/1-1, 2007-2010

DFG, GK 335, 2004-2007

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Afelik S, Chen Y, Pieler T (2006) Combined ectopic expression of Pdx1 and Ptf1a/p48 results in the stable conversion of posterior endoderm into endo- and exocrine pancreatic tissue. GENES AND DEV, 20: 1441-6.

Pan FC, Chen Y, Loeber J, Henningfeld K, Pieler T (2006) I-SceI meganuclease-mediated transgenesis in Xenopus. DEV DYNAM, 235(1): 247-52.

Cartry, J., Nichane, M., Ribes, V., Colas, A., Riou, J.F., Pieler, T., Dollé, P. and Bellefroid, E. (2006) Retinoic acid signalling is required for specification of pronephric cell fate. Dev. Biol. 299, 35-51.

Dudas, J., Elmaouhoub, A., Mansuroglu, T., Batusic, D., Tron, K., Saile, B., Papoutsis, M., Pieler, T., Wiltling, J. and Ramadori, G. (2006) Prospero-related homeobox 1 (Prox1) is a stable hepatocyte marker during liver development, injury and regeneration, and is absent from "oval cells". Histochem. Cell Biol. 126, 549-562.

Pieler, T. and Chen, Y. (2006) Forgotten and novel aspects in pancreas development. Biol. Cell 98, 79-88.

Pieler, T., Pan, F.C., Afelik, S. and Chen, Y. (2006) Molecular genetics of Liver and Pancreas development. In Unsicker, K. and Kriegstein, K. (ed.) "Cell Signaling and Growth Factors in Development" Wiley-VCH, 823-840.

Pieler, T., Pan, F.C., Afelik, S. and Chen, Y. (2006) Molecular genetics of Liver and Pancreas development. In Unsicker, K. and Kriegstein, K. (ed.) "Cell Signaling and Growth Factors in Development" Wiley-VCH, 823-840.

Pan, F.C., Chen, Y., Bayha, E. and Pieler, T. (2007) Retinoic acid patterning of the prepancreatic endoderm operates via direct and indirect mechanisms. Mech. Dev. 124, 518-531.

Cimica, V., Batusic, D., Haralanova-Ilieva, B. Chen, Y., Hollemann, T., Pieler, T. and Ramadori, G. (2007) Serial Analysis of Gene Expression (SAGE) in Rat Liver Regeneration. BBRC Journal 360, 545-552.

Schallus, T. Jaeckh, C., Féher, K., Palma, A.S., Liu, Y., Simpson, J.C., Mackeen, M., Stier, G., Gibson, T.J., Feizi, T., Pieler, T. and Muhle-Goll, C. (2008) Malectin - A novel carbohydrate-binding protein of the endoplasmic reticulum and a candidate player in the early steps of protein N-Glycosylation. Mol Biol Cell 19, 3404-3414.

Damianitsch, K., Melchert, J. and Pieler, T. (2009) XsFRP5 modulates endodermal organogenesis in Xenopus laevis. Dev Biol. 329, 327-337.

Loeber, J., Pan, F.C. and Pieler, T. (2009) Generation of transgenic frogs. Methods Mol Biol 561, 65-72.

3. Primäre Neurogenese und Musterbildung im Gehirn von Xenopus Embryonen

Im Prozess der primären Neurogenese erfolgt die Selektion neuronaler Vorläuferzellen innerhalb der offenen Neuralplatte aus Gruppen äquipotenter neural spezifizierter ektodermaler Zellen. Das genetische Netzwerk, das für diesen Selektionsprozess verantwortlich ist, besitzt in Insekten und Säugetieren dieselbe prinzipielle Architektur. In Vertebraten ist es aber, bedingt durch wiederholte Genduplikationen, zu einer Funktionsvielfalt der einzelnen beteiligten Regulatoren gekommen, die nur ansatzweise entschlüsselt ist. Wir haben eine Reihe unterschiedlicher Gene mit regulatorischer Funktion während der primären Neurogenese in *Xenopus* identifiziert und charakterisiert, darunter CRMP4, Mitglieder der Mad und Hes/ESR Familien von Transkriptionsrepressoren sowie das proneurale RNA-Bindeprotein XSeb4R. Wir konnten nachweisen, dass XSeb4R ein mRNA-spezifischer Translationsaktivator ist und identifizierten VegT als eine Ziel-mRNA. Weiterhin haben wir die Funktion des Notch-Signalweges bei der Spezifizierung des Innenohres und der Differenzierung retinaler Zelltypen genauer analysiert. Wir konnten zusätzlich zeigen, dass der Transkriptionsfaktor Ptf1a in der Lage

ist, ektoisch Neuronen zu induzieren und dass die Aktivität von Ptf1a während der Spezifizierung von GABAergen Neuronen in der *Xenopus* Retina und im Hinterhirn erforderlich ist.

3. Primary Neurogenesis and Patterning of the Brain in *Xenopus* Embryos

The selection of neuronal precursor cells from groups of equipotent neurally specified ectodermal cells within the open neural plate occurs in a process that is referred to as primary neurogenesis. The genetic network that is responsible for this selection process has the same elementary architecture in insects and mammals. However, in vertebrates, due to multiple events of gene duplication, a considerable diversity of regulators for this process has developed, which is only partially understood. We have identified and characterized a number of different genes that are involved in the process of primary neurogenesis in *Xenopus*, including CRMP4, members of the Mad and Hes/ESR family of transcriptional repressors as well as the proneural RNA binding protein XSeb4R. We demonstrated that XSeb4R is a transcript-specific translational activator and identified VegT as a target mRNA. Moreover, we studied the role of Notch signalling in the specification of the inner ear and the differentiation of retina cell types. In addition, we could show that the transcription factor Ptf1a drives ectopic neurogenesis and that its activity is required for the specification of GABAergic neurons in the *Xenopus* retina and hindbrain.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. Kristine Henningfeld

Prof. Dr. Tomas Pieler

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Eric Bellefroid, ULB-IBMM, Laboratoire d'Embryologie Moléculaire, Brüssel, Belgien

Dr. Muriel Perron, Laboratoire d'Embryologie Moléculaire et Expérimentale, Université Paris, Frankreich

Drittmittelförderung Funding

DFG, Research Center Molecular Physiology of the Brain (CMPB), 2002-2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Klisch, T., Souopgui, J., Jürgens, K., Pieler, T. and Henningfeld, K. (2006) Mxil is essential for neurogenesis in *Xenopus* and acts by bridging the pan-neural and proneural genes. *Dev. Biol.* **292**, 470-485.

Sölter, M., Locker, M., Boy, S., Taelman, V., Bellefroid, E., Perron, M. and Pieler, T. (2006) Characterization and function of the bHLH-0 protein XHes2: Insight into the mechanisms controlling retinal cell fate decision. *Development* **133**, 4097-4108.

Taelman, V., van Campenhout, C., Sölter, M., Pieler, T. and Bellefroid, E.J. (2006) The Notch-effector gene *HRT1* gene plays a role in glomerular development and patterning of the pronephros anlagen in *Xenopus*. *Development* **133**, 2961-2971.

Henningfeld KA, Locker M, Perron M (2007) *Xenopus* primary neurogenesis and retinogenesis. *Functional Development and Embryology* **1**, 26-36.

Souopgui, J., Klisch, T.J., Pieler, T. and Henningfeld, K.A. (2007) Expression and regulation of *Xenopus CRMP-4* in the developing nervous system. *Int. J. Dev. Biol.* **51**, 339-343.

Dullin, J.P., Locker, M., Robach, M., Henningfeld, K., Parain, K., Aoki, Y., Chen, Y., Pieler, T. and Perron, M. (2007) Ptf1a triggers GABAergic neuronal cell fates in *Xenopus* retina. *BMC Dev. Biol.* **7**, 110.

Holleman, T., Tadjuidje, E., Koebernick, K. and Pieler, T. (2007) Manipulation of hedgehog-signaling in *Xenopus* by means of embryo microinjection and application of chemical inhibitors. In: *Methods in Molecular Biology*, Humana Press Inc., Totowa, USA, **397**, 35-46.

Souopgui, J., Rust, B., Vanhomwegen, J., Heasman, J., Henningfeld, K. A., Bellefroid, E. and Pieler, T. (2008) The RNA binding protein XSeb4R: a positive regulator of *VegT* mRNA stability and translation that is required for germ layer formation in *Xenopus*. *Genes and Dev.* **22**, 2347-2352.

Nieber, F., Pieler, T. and Henningfeld, K.A. (2009) Comparative expression analysis of the Neurogenins in *Xenopus tropicalis* and *Xenopus laevis*. *Dev Dyn.* **238**, 451-458.

4. Die Regulation morphogenetischer Zellbewegungen durch den PCP Signalweg

Unsere Arbeitsgruppe untersucht die Signalmechanismen, die morphogenetische Bewegungen in der *Xenopus* Neuralentwicklung und im Besonderen in der Neuralleistenzellenmigration steuern. Dabei wird in erster Linie der PCP (planar cell polarity) Signalweg analysiert, ein nicht-kanonischer Wnt-Signalweg, der eine noch weitgehend ungeklärte Rolle in der Steuerung morphogenetischer Zellbewegungen spielt. Wir konnten zu deren Aufklärung beitragen, indem wir einen neuen Regulator der planaren Zellpolarität von Vertebraten isolierten und dessen Interaktion mit dem PCP Signalweg charakterisierten. PTK7 (Proteintyrosinkinase 7) ist ein transmembranes Protein mit einer Tyrosinkinase-homologen Domäne, von dem wir zeigen konnten, dass es das Schließen des Neuralrohrs und die Neuralleistenzellenmigration steuert. Unter Verwendung sowohl biochemischer Methoden als auch *in vivo* gain- und loss-of-function Analysen untersuchen wir den Signalmechanismus von PTK7. Erste Interaktionspartner von PTK7 wurden bereits identifiziert und werden jetzt funktionell *in vivo* mit Hilfe von Neuralleistenzellen-explantaten analysiert.

4. The regulation of morphogenetic cell movements by the PCP signalling pathway

Our group is investigating the signalling mechanisms that guide morphogenetic cell movements during *Xenopus* neural development and in particular during neural crest migration. We are focusing on the planar cell polarity (PCP) signalling pathway, a non-canonical Wnt signalling pathway, which plays a largely unknown role in the guidance of morphogenetic cell movements. Our research helped to elucidate this role by identifying a novel regulator of vertebrate planar cell polarity and characterizing its interaction with the PCP signalling pathway. PTK7 (protein tyrosine kinase 7) is a transmembrane protein with a tyrosine kinase homology domain that is required for the regulation of neural tube closure and neural crest migration. We are characterizing the signalling mechanism of PTK7 by using biochemical methods as well as *in vivo* gain- and loss-of-function analyses. First interaction partners of PTK7 have been identified and their function is now being analyzed *in vivo* using explanted neural crest cells.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. Annette Borchers

Kooperationen Cooperations

Dale Frank, Technion-Israel Institute of Technology, Israel

Klaudia Giehl, Universität Ulm

Andrew Hufton, MPI für Genetik, Berlin

Tobias Pukrop, Universität Göttingen

Alexandra Schambony, Universität Erlangen

Fred Wouters, Universität Göttingen

Drittmittelförderung Funding

DFG, BO 1878/3-1, 2006-2008

DFG, BO 1978/4-1, 2007-2008

MWK, Nds-Israel. Projekt Borchers, 2008-2010

DFG, Research Center Molecular Physiology of the Brain (CMPB), 2006-2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Koestner, U., Shnitsar, I., Linnemannstons, K., Hufton, A. L. and Borchers, A. (2008). Semaphorin and neuropilin expression during early morphogenesis of *Xenopus laevis*. *Dev Dyn* 237, 3853-63.

Shnitsar, I. and Borchers, A. (2008). PTK7 recruits dsh to regulate neural crest migration. *Development* 135, 4015-24.

Borchers, A., Fonar, Y., Frank, D., and Baker, J.C. (2006). XNF-ATc3 affects neural convergent extension. *Development*, 133, 1745-1755.

cesses like control of cell proliferation, cell shape changes, membrane infolding and nuclear shape changes. Our research focus is on this single step in development of *Drosophila* embryos, since it displays a uniform and easily visible cellular organisation and is accessible for experimental interference. A wide range of methods is employed for the analysis, including biochemical and genetic approaches, as well as high resolution live-imaging.

Specifically the following processes and genes are analysed :

- ▷ turning of the cell cycle after 13 divisions, especially the role of mitotic inhibitors Frs and Trbl
- ▷ control of nuclear shape by the lamina protein Kugelkern, nuclear positioning within the cell, and the role of nuclear morphology for ageing
- ▷ organisation of the actin cytoskeleton through the RhoGEF2-Rho1-Dia (Rho Guanyl exchange factor 2 – Rho-Diaphanous) signalling cascade and its role in membrane invagination
- ▷ In mutagenesis experiments we have isolated new mutations with phenotypes that affect the visible morphology during early development. As an ongoing project we map and clone the mutated genes, and study their cell biological function.

5. Morphogenese bei Drosophilaembryonen

Das zelluläre Blastoderm während der Embryonalentwicklung von *Drosophila* zeichnet sich durch eine einfache und invariante Morphologie und experimentelle Zugänglichkeit aus, anhand derer sich die biochemischen und molekularen Mechanismen von grundlegenden morphogenetischen Prozessen, wie Zellzykluskontrolle, Zellformänderungen, Membranfaltung und Zellkernform, untersuchen lassen. Für die Untersuchungen wird ein breites Spektrum von Methoden eingesetzt, insbesondere genetische Methoden wie Mutagenese und Fluoreszenzmikroskopie.

Im Einzelnen werden folgende Prozesse analysiert:

- ▷ Zellzykluskontrolle während des Furchungsstadiums, insbesondere die Funktion der mitotischen Inhibitoren Frs (Frühstart) und Trbl (Tribbles)
- ▷ Regulation der Zellkernmorphologie durch das Laminaprotein Kugelkern und die Funktion von Zellkernmorphologie für das Altern
- ▷ Organisation des Aktinzytoskeletts durch den RhoGEF2-Rho1-Dia (Rho Guanyl exchange factor 2 –Rho-Diaphanous) Signalweg und dessen Funktion bei der Membraninvagination
- ▷ Isolierung und Charakterisierung neuer Mutationen, die Defekte im Blastoderm aufweisen.

5. Morphogenesis of Drosophila Embryos

The cellular blastoderm of *Drosophila* embryos with its rather simple morphology serves as a model for investigation of the molecular and biochemical mechanisms of fundamental morphogenetic pro-

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Jörg Großhans

Kooperationen Cooperations

Prof. U Schwarz, Theoretische Biophysik, Universität Karlsruhe

Prof G Krohne, Biozentrum, Universität Würzburg

Prof I Davis, Department of Biochemistry, Universität Oxford, UK

Drittmittelförderung Funding

DFG, GR-1945/2-1, 2007-2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

A. Brandt, F. Papagiannouli, N. Wagner, M. Wilsch-Bräuninger, M. Braun, E. E. Furlong, S. Loserth, C. Wenzl, F. Pilot, N. Vogt, T. Lecuit, G. Krohne, J. Großhans. Developmental control of nuclear size and shape by kugelkern and kurzker. *Curr. Biol.* 16 (2006) 543-552.

P. Gawlinski, R. Nikolay, C. Goursot, S. Lawo, B. Chaurasia, H.-M. Herz, Y. Kußler-Schneider, T. Ruppert, M. Mayer, J. Großhans*. The *Drosophila* mitotic inhibitor Frühstart specifically binds to the hydrophobic patch of Cyclins. *EMBO rep.* 8 (2007) 490-496.

T. Kitzing, A. S. Sahadevan, D. T. Brandt, H. Knieling, S. Hannemann, O. T. Fakler, J. Großhans, R. Grosse. Positive feedback between Dial, LARG, and RhoA regulates cell morphology and invasion. *Genes Dev.* 21 (2007) 1478-1483.

Y. Wang, P. Janicki, I. Köster, CD. Berger, C. Wenzl, J. Großhans, H. Steinbeisser. *Xenopus* paraxial protocadherin regulates morphogenesis by antagonizing sprouty. *Genes Dev.* 22 (2008) 878-883.

A. Brandt, G. Krohne, J. Großhans. The farnesylated nuclear proteins Kugelkern and Lamin B promote aging-like phenotypes in *Drosophila* flies. *Aging Cell*, 7 (2008) 541-551.

Anhang Appendix

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Hitz M, Dr. med., Identifizierung neuer Gene mit einer herzspezifischen Expression während der embryonalen Entwicklung von *Xenopus laevis*. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)

Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Jäckh, C. Dr. rer. nat., Transcription factor networks directing pancreas development in *Xenopus laevis*. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2008.

Rust, B, Dr. rer. nat., Target identification and molecular characterization of the RNA-binding protein XSeb4R in *Xenopus laevis*. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2008.

Arthur, P, Dr. rer. nat., Identification and Functional Characterization of Trans-acting Factors

Involved in Vegetal mRNA Localization in *Xenopus* Oocytes. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2008.

Löber, J, Dr. rer. nat., Identifizierung und funktionelle Charakterisierung neuer RNA-Transportfaktoren in der *Xenopus laevis* Oozyte. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2008.

Damianitsch, K, Dr. rer. nat., Die Funktion des Wnt Antagonisten XsFRP5 während der frühembryonalen Musterbildung des Entoderms in *Xenopus laevis*. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2008.

Tarbashevich, K, Dr. rer. nat., Molecular mechanisms of germ cell specification and migration in *Xenopus laevis*. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2008.

Klisch, T, Dr. rer. nat., Transcriptional control in the context of primary neurogenesis. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2006.

Pan FC, Dr. rer. nat., Regulation of Pancreas Development in *Xenopus laevis*. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2006.

Soelster M, Dr. rer. nat., Regulation of neurogenesis by Hairy and Enhancer of split related proteins in *Xenopus laevis*. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2006.

Diplom- und Masterarbeiten Diploma and Master Theses

Dzementsei, A, MSc, Mapping of xKIF13B domains in the context of the primordial germ cell migration in *Xenopus laevis* embryos, Master-Thesis Universität Göttingen 2009.

Podleschny, M, MSc, Functional analysis of *Xenopus* PTK7 in HEK 293 cells, Master Thesis Universität Göttingen 2008.

Müller, J, Dipl.-Biol., Identifizierung potentieller Retinsäure-Zielgene während der frühen Pankreasreasspezifizierung in *Xenopus laevis*, Diplomarbeit Universität Göttingen, 2008.

Hedderich, M, Dipl.-Biol., Charakterisierung der proneuralen Aktivität von Pft1a/p48 in *Xenopus*, Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Koestner, U, Dipl.-Biol., Semaphorin expression and functional analysis in *Xenopus laevis*, Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Püschel, M, Dipl.-Biol., Untersuchung der translationsinhibierenden Wirkung von VgIRBP, Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Melchert J, Dipl.-Biol., Die Rolle der kanonischen Wnt Signaltransduktion bei der Differenzierung des Gastrointestinaltrakts in *Xenopus laevis*. Diplomarbeit Georg-August-Universität Göttingen 2007.

Nieber F, Dipl.-Biol., Function analysis of *Xenopus* Numb and NumbL. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Xu Q, Dipl.-Biol., Hedgehog Signaling and endoderm patterning in *Xenopus laevis*. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

22.-25.10.2007, 6. Deutsch-Italienisches *Xenopus*-Meeting, Ausrichter: Prof. Pieler, Lovenio di Menaggio, Italien

08.-12.09.2008, 12. International *Xenopus* Conference, Ausrichter: Prof. Pieler, Prof. Knöchel, Prof. Wedlich und Prof. Niehrs, Leiwien/Trier, Deutschland

26.-29.10.2009, 7. Deutsch-Italienisches *Xenopus*-Meeting, Ausrichter: Prof. Pieler, Lovenio di Menaggio, Italien

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. Enrique Amaya, Dept. of Molecular Embryology, Wellcome Trust and Cancer Research UK Gordon Institute, University of Cambridge, UK

Prof. Dr. Julie C. Baker, Dept. of Gemetocs, Stanford University, Stanford, USA

Prof. Dr. Eric Bellefroid, ULB-IBMM, Laboratoire d'Embryologie Moléculaire, Brüssel, Belgien

Prof. Dr. Abraham Fainsod, Dept. of Cellular Biochemistry and Human Genetics, The Institute of Medical Sciences, The Hebrew University of Jerusalem, Israel

Dr. Dale Frank, Dept. of Biochemistry, The Ruth an Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Prof. Dr. Isabella Graef, Dept. of Pathology, Stanford University, Stanford, USA

Prof. Dr. Juan Carlos Izpisua-Belmonte, Gene Expression Laboratory, Salk Institute for Biological Studies, San Diego, Californien, USA

Dr. Peter Lindemann, Institut für Pharmazeutische Biologie, Universität Halle

Dr. Xiaowei Lu, Biomedical Sciences, Graduate School, Massachusetts Institute of Technology, University of Virginia, Charlottesville, USA

Prof. Dr. Andrew McMahon, Dept. of Molecular an Cellular Biology, Harvard University, Cambridge, USA

Dr. Muriel Perron, Laboratoire d'Embryologie Moléculaire et Expérimentale, Université Paris, Frankreich

Prof. Dr. Joel Yisraeli, Dept. of Anatomy & Cell Biology, Hebrew University Medical School, Jerusalem, Israel

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Rückkehrer-Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „PTK7 signaling in neural crest migration“ (Annette Borchers)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „Translationskontrolle von vegetativ lokalisierten mRNAs in der *Xenopus* Oozyte“ (Maïke Claußen)

Heidenreich-von-Siebold-Programm, Frauenförderungsprogramm 2006, „Transcriptional regulation during *Xenopus* embryogenesis“ (Ann Kristine Henningfeld)

EU-Projekte European Research Projects

X-Omics, LSHG-CT-512065, 2005-2009