

2 Zielstellung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollten durch verschiedene methodische Ansätze Hinweise zum besseren Verständnis der Skeletogenese und Frakturheilung gewonnen werden.

Zunächst sollten, eingebettet in die Klinische Forschergruppe KF102 „Biomechanik und Biologie der Knochenheilung“, die Grundlagen für die molekulare Untersuchung der Frakturheilung am Schafsmodell gelegt werden. Bisher fehlten umfangreiche Sequenzdaten für diesen für medizinische Fragestellungen wichtigen Modellorganismus. Daher war es ein Ziel der Arbeit durch die Konstruktion und Sequenzierung von cDNA-Banken aus Frakturkallusgewebe Sequenzinformationen zu generieren. Im weiteren sollten durch den Vergleich zwischen diesen aus den cDNA-Banken erhaltenen Expressionsprofile und denen aus gesundem Knochen Kandidaten mit einer möglichen Funktion in der Frakturheilung identifiziert werden.

In einem zweiten Ansatz war es beabsichtigt, Gene mit einer möglichen Funktion in der Skeletogenese in einer entwicklungsbiologischen Analyse zu identifizieren. Es sollte RNA aus embryonalen Oberarmknochen (Humeri) von *Runx2*-Wildtyp- und -Knockout-Mäusen auf kommerziell verfügbare Affymetrix GeneChip-Arrays hybridisiert werden. Die Verwendung embryonaler Humeri besitzt den Vorteil, daß die Gewebezusammensetzung weniger komplex ist als bei älteren Tieren. Somit sollte im Expressionsprofil eine hohe Spezifität für Gene mit einer Funktion im Knorpel bzw. Knochen erreichbar sein. Auf Grund der essentiellen Rolle von *Runx2* in der Skeletogenese ist anzunehmen, daß auch seine Zielgene wichtige Funktionen in der Knochenentwicklung, -homöostase und -heilung ausüben.

Um darüber hinaus die Rekonstruktion eines Stammbaums der Chordata-*Runt*-Gene zu ermöglichen, sollten die Sequenzen der *Runt*-homologen Gene des Kleingefleckten Katzenhais *Scyliorhinus canicula* als Vertreter der Chondrichthyes bestimmt werden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung des Expressionsmusters der *Runt*-homologen Gene sowohl des Katzenhais, als auch des Schleimaals und Lanzettfischchens, um Korrelationen zwischen Anzahl und Expression von *Runt*-Genen mit der Entstehung von neuen Merkmalen, wie Knorpel und Knochen, aufzudecken. Dies ist die Voraussetzung für den Nachweis eventueller funktioneller Zusammenhänge von Genduplikationsereignissen mit der Merkmalsentstehung.