

---

# 1 Zusammenfassung

Kanonische und Nicht-kanonische Wnt-Signalwege kontrollieren entscheidende Prozesse in der Entwicklung von Vertebraten und Invertebraten. Die Übersetzung einzelner Wnt-Signale in Kanonische und Nicht-kanonische Antworten wird durch spezifische Wnt-Liganden und intrazelluläre Schaltermoleküle vermittelt. Eines dieser Schaltermoleküle in Vertebraten ist das Ankyrin-Repeat-Protein Diversin, das in unserer Arbeitsgruppe als neuer Interaktionspartner des Gerüstproteins Axin/Conductin identifiziert wurde. Während seine Funktion als negativer Regulator des Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweges bereits charakterisiert ist, blieb der Mechanismus als Aktivator der Nicht-kanonischen Wnt/JNK-Signalkaskade weitestgehend unverstanden. In *Drosophila* existiert ein potentielles Ortholog von Diversin, Diego, das Planare Zellpolarität über c-Jun N-terminale Kinase (JNK), d.h. den Nicht-kanonischen Wnt-Signalweg, kontrolliert.

Im Rahmen dieser Arbeit habe ich die Funktion von Diversin im Nicht-kanonischen Wnt-Signalweg in Vertebraten untersucht. Ich konnte die Signalwege identifizieren, durch die Diversin Zellmigrationsprozesse in Zebrafisch-Embryonen kontrolliert, die für die Bildung der antero-posterioren Körperachse und für die Herzentwicklung essentiell sind. Meine Ergebnisse zeigen, dass in Zebrafisch-Embryonen und in Säugetierzellen (SW480, HEK293) Diversin essentieller Bestandteil einer Wnt5a- und Wnt11-initiierten Signalkaskade ist, die zur Aktivierung der Effektormoleküle JNK und der kleinen GTPasen Rac1 und RhoA führt. Für die Funktion von Diversin in diesem Signalweg sind dessen Ankyrin-Repeats unabdingbar. Als neuen Interaktionspartner von Diversin im Nicht-kanonischen Wnt-Signalweg konnte ich das Multiadapter-Protein Dishevelled identifizieren, das als erster intrazellulärer Verzweigungspunkt im Wnt-Signalweg betrachtet wird. Eine Punktmutation (K446M) in der DEP-Domäne von Dishevelled, die analog zur klassischen Dishevelled<sup>1</sup>-Mutation in *Drosophila* ist, verhindert die funktionale Interaktion mit der Ankyrin-Repeat-Domäne von Diversin. Meine Experimente zeigen, dass diese Interaktion für Nicht-kanonische Wnt-Signaltransduktion in Zebrafisch-Embryonen und Säugetierzellen essentiell ist. Ein Vergleich der Funktion von Diversin mit dessen *Drosophila*-Homolog Diego ergab, dass Diversin mit dem Signalweg interferieren kann, der Planare Zellpolarität in *Drosophila* etabliert. Zusammengefasst konnte ich in dieser Arbeit zeigen, dass die Interaktion zwischen Diversin und Dishevelled für die Regulation des Nicht-kanonischen Wnt-Signalweges, der Zellmigrationsprozesse während der Gastrulation und Herzentwicklung in Zebrafisch-Embryonen kontrolliert, essentiell ist.