

Drosophila als Modellsystem für Hereditäre spastische Paraplegien

Stephan Sigrist, Göttingen

Die Pathogenitätsgene *spastin* (SPG4), *spartin* (SPG20, Troyer Syndrom) und *atlastin* (SPG3A), deren Mutationen für die Mehrzahl der HSP Fälle verantwortlich sind, werden mit dem intrazellulären Transport von Proteinen und/oder Vesikeln in Zusammenhang gebracht. In der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, einem Tiermodell, welches das direkte Studium von Transportprozessen in lebenden und genetisch zugänglichen Zellen ermöglicht, sollen diese Gene auf genetischem Wege funktionell charakterisiert werden.

Spastin, Spartin und Atlastin sind in *Drosophila* hoch konserviert und im Menschen existente Mutationen befinden sich an nahezu komplett konservierten Positionen.

Für das *in vivo* Studium der HSP Genfunktionen werden zur Zeit mit Hilfe von Transposon-Mutagenese Fliegenstämme etabliert, in denen die entsprechenden HSP Gene eliminiert sind. Für das *atlastin* Gen konnte auf diese Weise bereits eine kleine chromosomale Deletion erzeugt werden. Die entsprechend mutanten Tiere sind embryonal lethal. In *in-situ* Markierungsexperimente haben eine ubiquitäre Verteilung der mRNAs für alle drei Proteine in frühen embryonalen Stadien bzw. eine Nervensystem-spezifische Verteilung in larvalen Stadien ergeben.

Im Weiteren werden Experimente diskutiert, die Aufschluss über die Zeit- und Gewebs-spezifische Rolle der betrachteten Faktoren während der *Drosophila* Entwicklung liefern können. Besonderer Fokus soll später auf die Charakterisierung potentieller Defekte im axonalen Transport gelegt werden. "Transport-Stau" in Axonen bzw. defekte Versorgung auswachsender Synapsen können in den leicht zugänglichen neuromuskulären Axonen und Synapsen von *Drosophila*-Larven direkt nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang werden das neuromuskuläre System von *Drosophila melanogaster* sowie die uns zur Verfügung stehenden Techniken detailliert vorgestellt.