

## Die erste „Spastin-Maus“

Die Arbeitsgruppe von Judith Melki (Tarrade, Fassier et al.) hat durch Genmanipulation einen Mausstamm gezüchtet mit einem fehlerhaften Spastin-Gen. Bei diesem Gen wurde ein Teil herausgeschnitten, was zu einem *frameshift*<sup>1</sup> führte. Dieser *frameshift* führte dann in Konsequenz zu einem fehlerhaften Terminationscodon. Somit ähnelt dieses mutierte Spastin-Gen den *nonsense*<sup>2</sup> oder *frameshift* Mutationen, die im menschlichen Spastin-Gen von 15% der HSP-Betroffenen gefunden werden.

Die Mäusemutanten zeigten im höheren Alter einen ungleichmäßigen Gang und Schrittlänge. Die Gewebeuntersuchung dieser 'Spastin-Maus' zeigte keine Abnormalitäten wie Desorganisation oder Entwicklungsfehler im zentralen Nervensystem. Jedoch wurden axonale<sup>3</sup> Schwellungen im aufsteigenden wie im absteigenden Trakt des Rückenmarks gefunden. Die Anzahl dieser Schwellungen nahm mit dem Alter der Mäuse zu. Im Ischiasnerv wurden keine axonale Schwellungen gefunden, was darauf hindeutet, dass der axonale Defekt auf das zentrale Nervensystem beschränkt ist, ähnlich wie das bei der humanen HSP, die durch eine Spastinmutation bedingt ist, beobachtet wird. In diesen starken Verdickungen der Axone fand man eine Vielzahl von Zellorganellen<sup>4</sup> wie Mitochondrien<sup>5</sup> und Peroxisomen<sup>6</sup> sowie eine abnormale Akkumulation und Desorganisation von Neurofilamenten<sup>7</sup>, was auf eine Beeinträchtigung des axonalen Transports hinweist.

Embryonalen kortikalen<sup>8</sup> Neuronen wurden in einer Zellkultur gezüchtet. Schon am vierten Tag nach Erstellen der Zellkultur zeigten sich Schwellungen in den Neuriten in unmittelbarer Nähe des *growth cones* (die wachsende Spitze des Axons). Hierbei fand man in homozygoten Spastin-Mutanten im Schnitt fünf mal so häufig Schwellungen wie in heterozygoten. (Homozygot heißt, beide Vorkommen des Gens in einer Zelle sind gleich, in diesem Fall beide mutiert. Heterozygote haben ein mutiertes und ein normales Gen.) Es konnte gezeigt werden, dass die Schwellungen sich im Axon am Übergang von stabilen zu dynamischen Mikrotubuli<sup>9</sup> befanden. Diese Daten legen nahe, dass Spastin eine wichtige Rolle in der Stabilität von Mikrotubuli spielt. Auch in den Verdickungen in der Zellkultur konnte eine erhöhte Anzahl von Mitochondrien und Peroxisomen nachgewiesen werden.

Man kann nun gespannt sein, welche neuen Erkenntnisse für die humane HSP mit diesem Versuchstier gewonnen werden können. Sicherlich können auch Medikamente und Therapien an dieser 'Spastin-Maus' erprobt werden.

**(Dieser Text wurde von Frau Dipl.-Biochemikerin Kirsten König erstellt. Sie nutzte dazu die Veröffentlichung der Forschergruppe Anne Tarrade, Coralie Fassier .....Judith Melki mit dem Titel „A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition“ – siehe die Internetseite [http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/ddl431v1- \)](http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/ddl431v1-)**

---

<sup>1</sup> Das Erbgut besteht aus einer Aneinanderreihung von vier verschiedenen Basen. Dabei kodiert immer ein Basentriplett, auch Codon genannt, für eine bestimmte Aminosäure. Bei einem *frameshift* ist durch Hinzufügen oder Herausschneiden von einer oder mehreren Basen der Leseraster verschoben. So werden die falschen Basen als ein zusammengehöriges Triplett angesehen und ein Protein mit falschen Aminosäuren produziert. Außerdem kodiert ein fehlerhaftes Triplett häufig für ein Stop-Codon, so dass die Synthese des Proteins vorzeitig abgebrochen wird.

<sup>2</sup> Eine *nonsense* Mutation entsteht, wenn im Erbgut eine Base so ausgetauscht wird, dass ein Basentriplett statt für eine Aminosäure für ein Stop-Codon kodiert. Hier wird dann die Synthese des Proteins vorzeitig abgebrochen.

<sup>3</sup> Ein Axon ist der ableitende Arm einer Nervenzelle, d.h. durch ihn wird der Reiz an die nächste Zelle weiter geleitet.

<sup>4</sup> Zellorganellen sind Untereinheiten innerhalb einer Zelle, die bestimmte Funktionen haben.

<sup>5</sup> Mitochondrien fungieren als 'Kraftwerke der Zelle', indem sie Energie durch chemischen Abbau gewinnen. Die Energie wird in Form von ATP, die universelle Energiewährung der Zelle, gebunden.

<sup>6</sup> Peroxisomen sind Zellorganellen, in denen oxidative Entgiftungsreaktionen ablaufen.

<sup>7</sup> Neurofilament sind ein wesentlicher Bestandteil des Zellskeletts der Nervenzellen.

<sup>8</sup> Kortikale Neuronen stammen von der Großhirnrinde.

<sup>9</sup> Mikrotubuli sind röhrenförmige Proteinfilamente und Teil des Zellskeletts. Sie sind aber auch wichtig für den Transport von Stoffen innerhalb der Zelle, sowie für die Bewegung von Zellen (Cilien und Geißeln).