

Das Spleißosom ist eine komplexe Proteinmaschine, die Eukaryoten für präzises Entfernen von Introns benutzen. Durch das Spleißen entsteht eine gereifte mRNA die für die Synthese von Proteinen gebraucht wird. Das Spleißosom besteht aus einer Vielzahl von Proteinen und einigen kleinen nukleären Ribonukleinsäuren. Durch seine komplexe Zusammensetzung können Fehler entstehen die zu Krankheiten beim Menschen führen. Obwohl die meisten Spleißfaktoren eine universelle Expression aufweisen, sind auch Gewebe, Entwicklungsphasen und Transkript spezifische Funktionen bekannt. Unser Wissen über diese individuellen Funktionen von Spleißfaktoren ist jedoch noch sehr gering.

Diese Dissertation beschreibt die Funktion von zwei Spleißfaktoren, dem neuen Kandidat Ecdysonless (Ecd) und seinem Interaktionspartner, dem Spleißfaktor Prp8, im Modellsystem *Drosophila melanogaster*.

*Ecd*¹ Mutanten werden in *Drosophila* seit langem genutzt, um die Funktion des Steroidhormones Ecdyson zu erforschen, da diese Ecdyson nur in sehr geringen Mengen produzieren. Es ist immer noch ungeklärt warum *ecd*¹ Mutanten einen niedrigen Ecdyson-Titer haben. In dieser Dissertation zeige ich, dass Ecd mit Komponenten des U5 snRNP Komplexes, zum Beispiel dem konservierten Spleißfaktor Prp8, interagiert. Die Zell-autonomen Funktionen von Ecd und Prp8 beim Spleißen stimmen mit ihrer überlebenswichtigen Rolle in sich teilenden Zellen in Imaginalscheiben überein. Ein Verlust von Ecd in der Steroid produzierenden Prothoraxdrüse (PD) beeinträchtigt das Spleißen von *Cyp307A2/spookier*, einem entscheidenden Faktor für die Biosynthese von Ecdyson. Das Enzym Spookier wird dadurch nicht gebildet, was eine niedrige Ecdyson Konzentrationen zur Folge hat. Bemerkenswerterweise kann die Überexpression des humanen Ecd Orthologs in der PD den Verlust des *Drosophila* Proteins ausgleichen. Humanes Ecd stellt das Spleißen von *spookier* wieder her, was zur Expression des Spookier Proteins führt. Durch die Wiederherstellung des Ecdyson Titer wird eine normale Entwicklung ermöglicht.

Mutationen in Prp8, dem Interaktionspartner von Ecd, treten häufig bei Patienten mit der Krankheit Retinitis Pigmentosa (RP) auf. RP Patienten verlieren durch einen fortschreitenden Verlust von Photorezeptoren nach und nach ihre Sehkraft. Warum heterozygote Mutationen in Prp8 mit dem Tod von Photorezeptoren korrelieren, während der homozygote Verlust von Prp8 letal ist, konnte bis heute noch nicht geklärt werden. Sieben RP verursachende Mutationen

wurden in das Prp8 von *Drosophila* eingebracht um deren Gewebe-spezifischen Funktionen und deren molekularen Mechanismen zu untersuchen. Ihre Expression wurde in der PD induziert, da diese empfindlich gegenüber dem Verlust von Ecd und Prp8 ist. Überexpression von verschiedenen Prp8-RP Varianten in der PD verursacht entweder einen Stillstand in der Entwicklung, eine verlangsamte Entwicklung oder keinen Phänotyp. Dies ist abhängig von der genauen Mutation. Die beobachteten Phänotypen gingen mit einer abweichenden Verarbeitung von *spookier* prä-mRNA einher. Die Ausprägung der hier beobachteten Phänotypen in *Drosophila* korrelierte mit dem Krankheitsgrad in RP Patienten.

Die hier vorliegende Arbeit beschreibt die Funktion von Ecd und Prp8 in multizellulären Organismen. Ecd wird als neuer prä-mRNA Spleißfaktor etabliert. Ecd und Prp8 sind wichtig für das Spleißen von *spookier*, sowie für das Überleben von sich teilenden Zellen. Weiterhin wird gezeigt, dass die PD empfindlich auf Prp8-RP Mutationen reagiert. Die Ergebnisse dieser Studie befürworten die Nutzung von *Drosophila* als Modelorganismus für die Grundlegende Erforschung der Funktionen und Wirkungsmechanismen von Prp8.