

5. Zusammenfassung

Rett Syndrom, eine schwere Form der geistigen Behinderung, wird durch Mutationen in dem X-chromosomalen Gen des Methyl-CpG bindenden Proteins 2 (*MECP2*) verursacht und kommt fast ausschließlich bei Mädchen vor. Mutationen in *MECP2* wurden erstmals 1999 beschrieben, die molekularen Mechanismen, welche der Krankheit zugrunde liegen, sind bisher aber unbekannt. Eine bekannte Funktion von *MECP2* ist die der Transkription-Repression.

Lediglich zwei neuronale Zielgene (*Bdnf* und *Dlx5*) wurden jedoch bisher beschrieben. Obwohl *MECP2* ubiquitär exprimiert ist, besteht bei Rett Syndrom Patienten ein primär neuronaler Phänotyp. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass *MECP2* im Gehirn eine wichtige Funktion erfüllt, während in peripheren Geweben der Funktionsverlust von *MECP2* durch ein funktionell redundantes Protein kompensiert werden könnte.

Um Proteine zu finden, die eine solche kompensatorische Funktion übernehmen könnten, wurden zwei Strategien angewandt. Im ersten Projekt wurde mit bioinformatischen Mitteln nach Proteinen gesucht, die ebenso wie *MECP2* eine methyl-CpG bindende Domäne (MBD) besitzen. Sechs solcher Proteine wurden gefunden und auf ihre Expression und Domänenstruktur hin untersucht.

Das zweite Projekt zielte darauf ab, Proteine zu identifizieren, die eine globale Ähnlichkeit zu *MECP2* aufweisen. Solche Proteine sollten Rückschlüsse auf die Form und eventuell sogar auf bisher unbekannte Funktionen von *MECP2* zulassen. Zwei solche paraloge Polypeptide wurden gefunden und die Struktur eines dieser, NEFH, lässt vermuten, dass *MECP2* eine längliche Form hat. Der Sequenzvergleich zwischen NEFH und *MECP2* deutet zudem auf eine potentielle Phosphorylierungsstelle in *MECP2* hin.

Um Zielgene von *MECP2* im Gehirn zu finden, wurde die Chromatinimmunpräzipitation (ChIP) etabliert und mit cDNS-Mikroarray Untersuchungen eines Mausmodells für Rett Syndrom kombiniert. Die Auswertung der Mikroarray-Daten zeigte, dass in diesen Tieren mehrere Gene differenziell exprimiert sind, die normalerweise während der Stressantwort durch Glukokortikoide reguliert werden. Erhöhte mRNA-Werte konnten für die "Plasma Glukokortikoid-induzierbare Kinase 1" (*Sgk*) sowie für das "FK506-bindende Protein 51" (*Fkbp5*) nachgewiesen werden. Durch Immunfärbung histologischer Gehirnschnitte, konnte gezeigt werden, dass *Mecp2* und *Fkbp5* sowie *Sgk* in denselben Zellen des Gehirns

synthetisiert werden. Dies legt nahe, dass MECP2 eher eine Modulation der Expression bewirkt, als eine komplette Repression.

Mittels ChIP konnten drei Bindungsstellen von MECP2 in der genomischen Region von *Fkbp5* gefunden werden. Eine dieser Bindungsstellen kann zudem auch vom Glukokortikoid-Rezeptor (GR) gebunden werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine Hypothese formuliert, nach der MECP2 und GR um die Bindung an eine Region im *Fkbp5* Gen konkurrieren und beide die Expression von *FKBP5* regulieren. In Rett Syndrom Patienten ist diese Regulation auf Grund des Funktionsverlusts von MECP2 gestört. Dies würde zu einer Überexpression von Glukokortikoid-regulierten Genen führen, wodurch mehrere Merkmale des Rett Syndrom-Phänotyps erklärt werden könnten.