

Zusammenfassung

Bis heute wurden Mutationen in ~75 unterschiedlichen Genen mit dem Krankheitsbild der geistigen Behinderung (GB) assoziiert. Es ist jedoch anzunehmen, dass weit mehr dieser Loci existieren. GB wird als eine verringerte Anpassungsfähigkeit an die Anforderungen definiert, die eine normale soziale Umgebung mit sich bringt, die in der Kindheit beginnt und mit einem Intelligenzquotienten von < 70 einhergeht.

Durch Autopsien an GB-Patienten konnte gezeigt werden, dass dendritische Dornen (engl. *spines*), welche an der Bildung synaptischer Verbindungen im Gehirn verantwortlich sind, morphologische Veränderungen aufweisen. Es wird angenommen, dass das Lernen zu einem Umbau des Aktin-Zytoskeletts führt und somit die Morphologie der dendritischen Dornen und die synaptische Plastizität verändert. Mutationen, die eine Beeinträchtigung dieses Umbaus verursachen, können eine GB hervorrufen.

Die Untersuchung von krankheitsassoziierten balancierten Chromosomenaberrationen stellt eine Möglichkeit dar, Phänotyp und Genotyp zu verknüpfen um neue, krankheitsrelevante Gene zu identifizieren. In dieser Arbeit wurden zwei neue Gene untersucht, die durch eine *de novo* balancierte t(X;8) Translokation in einer leicht geistig behinderten Patientin unterbrochen sind. Während der autosomale Bruchpunkt (BP) das *hFBXO25* Gen unterbricht, trennt der X-chromosomale BP das *hKIAA1202* Gen.

Nach der Charakterisierung der genomischen Struktur des menschlichen *hFBXO25* Gens und des homologen Gens der Maus, der Etablierung ihrer Expressionsmuster und der subzellulären Lokalisation konnte gezeigt werden, dass *hFBXO25* ein F-box Protein (FBP) und Bestandteil des SCF^{*hFBXO25*} Komplexes ist. FBPe sind für die Substratspezifität von SCF E3 Ubiquitinligasen verantwortlich, welche Regulatoren des Zellzyklus für den Abbau durch das Proteasom polyubiquitinylieren. Eine Fehlregulierung von FBPe und Mutationen in den entsprechenden Genen wurde bisher hauptsächlich mit Krebs assoziiert. Eine direkte Verbindung zwischen FBPe und GB wurde noch nicht beschrieben.

Basierend auf der genomischen *hKIAA1202* Struktur und nach Überprüfung seiner Expression in fötalem und adultem Gehirn, wurde in diesem Gen eine umfangreiche Mutationssuche durchgeführt. In einer kleinen Familie mit GB konnte ein stiller Basenaustausch nachgewiesen werden, welcher möglicherweise ein Spleiß-Enhancer Signal beeinträchtigt. In einer Familie mit Stocco dos Santos Syndrom wurde eine c.3266C>T Transition, die mit schwerer GB kosegregiert, nachgewiesen. Darüber hinaus wurde

festgestellt, dass in einer leicht geistig behinderten Patientin mit einer *de novo* balancierten t(X;19) Translokation, das *hKIAA1202* Gen unterbrochen wurde. Da das *hKIAA1202* Gen der X-Inaktivierung (XI) unterliegt und beide Translokationsträgerinnen eine schiefe (engl. *skewed*) XI zeigen, wobei das intakte X Chromosom inaktiviert wurde, ist anzunehmen, dass ihre genetische Konstellation einen Verlust des *hKIAA1202* Proteins widerspiegelt. Allerdings konnte die Expression von zuvor noch nicht bekannten *hKIAA1202* RNA-Isoformen, die ebenfalls die c.3266C>T Transition aufweisen könnten, in einer Zelllinie der t(X;8) Patientin durch RT-PCR Experimente nachgewiesen werden. Bei manchen Mutationen kommt es aufgrund von somatischer Selektion zu einer schiefen XI. In hemizygoten Nachkommen sind solche Mutationen häufig letal, wodurch bei Überträgerinnen in höherem Maße spontane Fehlgeburten vorkommen. Die Stocco dos Santos *hKIAA1202* Variante kann demnach der Grund für die schiefe XI bei Überträgerinnen sein und für die häufigen Fehlgeburten und die hohe Säuglingssterblichkeit in der Familie eine Erklärung bieten.

Basierend auf der Domänenstruktur des *hKIAA1202* Proteins, die mit einer Funktion als molekulares Gerüst und mit der Bindung von Aktin kompatibel ist, wird *hKIAA1202* als eines der Gründungsmitglieder der sogenannten Shroom Familie von zytoskelettassoziierten Proteinen etabliert. *hKIAA1202* kann *in vivo* die subzelluläre Lokalisation von F-Aktin ändern, wenn es an die Mitochondrien verankert wird. Es konnte gezeigt werden, dass endogenes *hKIAA1202* an Stellen schnellen Aktinumbaus, wie Führungslamellen in Fibroblasten und Neuriten von differenzierenden neuronalen Zelllinien, mit F-Aktin kolokalisiert. Vorläufige *in vitro* Experimente weisen auf eine Interaktion zwischen *hKIAA1202* und F-Aktin hin.

Mittels des Hefe-Zweihybridsystems konnten mögliche *hKIAA1202* Bindungspartner identifiziert werden. Dazu gehören Vimentin, ein intermediäres Filament, das eine Komponente des Zytoskeletts darstellt, sowie mehrere Proteine, die eine Rolle in der Kontrolle des Chromatinumbaus und der Transkription spielen. Eine Beeinträchtigung der Transkriptionsregulation, hauptsächlich durch Chromatinreorganisation, ist ein Mechanismus der zu GB führen kann.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass *hKIAA1202* beim Menschen wahrscheinlich an der Ausbildung kognitiver Fähigkeiten beteiligt ist. Für *hFBXO25* dagegen ist dies eher unwahrscheinlich.