

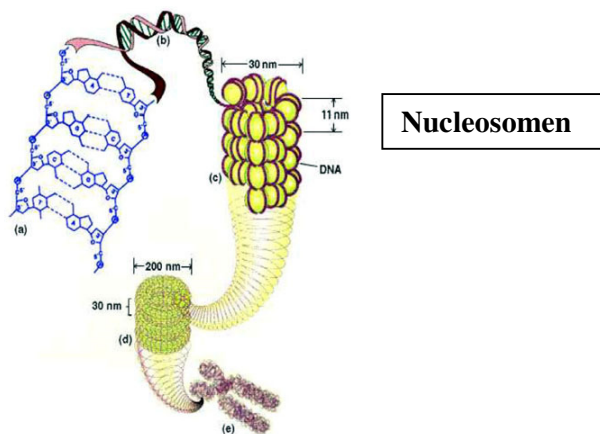
MeCP2 – Neudefinition der Funktion des Rett-Syndrom Proteins

25 Februar 2010

In einer Arbeit, die gestern von der Arbeitsgruppe von Adrian Bird online in der wissenschaftlichen Zeitschrift *Molecular Cell* veröffentlicht wurde, konnte gezeigt werden, dass MeCP2 eine globale Funktion in Nervenzellen hat und nicht wie vorher angenommen, spezifische Gene im Gehirn reguliert.

Die publizierten Experimente wurden im Labor von Professor Adrian Bird der Universität in Edinburgh durchgeführt, der das MeCP2-Protein in den 90ern kloniert hat und der 2007 zeigen konnte, dass die schweren Symptome, die durch einen Verlust von MeCP2 entstehen, in einem speziellen Mausmodell komplett reversibel waren.

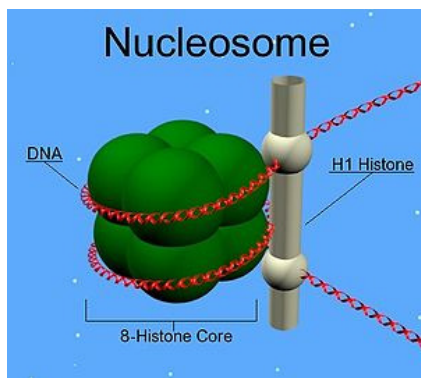
Bisher war die Annahme, dass MeCP2 ein klassischer sog. Transkriptionsfaktor ist, also ein Protein, das spezifisch bestimmte andere Gene beeinflusst. Die Experimente von Peter Skene, einem Mitarbeiter von Bird, weisen darauf hin, dass MeCP2 eine globale Funktion im Gehirn hat. Er konnte zeigen, dass die Konzentration von MeCP2 im Gehirn 100 bis 1000 mal höher ist als die Konzentration eines klassischen Transkriptionsfaktors. Es scheint sogar so viele MeCP2-Proteine pro Zelle zu geben wie es sog. Nucleosomen in der Zelle gibt. Nucleosomen sind strukturelle Untereinheiten der Erbinformation, des sogenannten Chromatins in der Zelle, aus denen Chromosomen entstehen.



Peter Skene fand heraus, dass MeCP2 peinlich genau an alle Stellen im Chromatin bindet, die methyliert sind, also auf eine bestimmte Art und Weise chemisch gekennzeichnet. Er zeigte, dass MeCP2 dabei an fast das gesamte Chromatin bindet und nicht wie bisher angenommen nur an spezifische Gene. Dies könnte erklären, warum trotz massiver Suche bisher nur sehr wenige Gene identifiziert wurden, auf die MeCP2 eine modulierende Wirkung hat.

In der Arbeit wird auch beschrieben, dass MeCP2 an die verschiedenen im Gehirn vorhandenen Typen von Nervenzellen nach demselben Muster bindet. Dies könnte bedeuten, dass eine Mutation in MeCP2, wie sie beim Rett-Syndrom vorliegt, alle Arten von Nervenzellen auf dieselbe Art und Weise beeinflusst. „Sollte dies so sein, dann könnten die Ursachen des Rett-Syndroms weniger kompliziert sein, als ursprünglich vermutet“ sagte Professor Bird.

Weiterhin fanden die Forscher heraus, dass MeCP2 einen globalen Effekt auf das Verpacken der Erbinformation, der sog. DNA, in den Zellen zu haben scheint. DNA muss in den Zellen verpackt werden, da ca. 1,8 Meter Erbinformation in eine winzig kleine Zelle passen muss. Um dies zu erreichen, wird die DNA um sog. Histone gewickelt, die dann ein Nucleosom bilden. Diese werden wie Perlen auf einer Schnur weiterverpackt, bis am Ende ein massiv verdichtetes Chromosom entsteht.



Die Verbindung der einzelnen Nucleosome wird über ein besonderes Histon, das sog. Histon H1, hergestellt.

Entzieht man Nervenzellen MeCP2 so nimmt die Menge an Histon H1, das in Nervenzellen nur in sehr geringen Konzentrationen vorkommt, massiv zu. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass das Histon H1 in den Nervenzellen die Funktion von MeCP2 übernimmt.

Adrian Birds Gruppe konnte zeigen, dass ohne funktionsfähiges MeCP2-Protein sog. „Junk-DNA“ abgelesen wird. „Junk-DNA“ ist genetisches Material, das zwischen den Genen liegt und insgesamt 95% der gesamten Erbinformation ausmacht. Die genaue Funktion dieser vermeintlichen „Junk DNA“ ist bis heute nicht genau verstanden.

Zusammenfassend kommt Adrian Bird zu dem Schluss, dass MeCP2 eine globale Funktion hat und als Wachhund für die Erbinformation in Nervenzellen zu agieren scheint.

Diese Ergebnisse sind sehr interessant und wichtig, da sie uns eine neue Perspektive über die Wirkungsweise von MeCP2 geben. Dies ist entscheidend bei der Suche nach möglichen Therapieprinzipien.

Zusammengefasst von Dr. Charlotte Stein, Forschungsbeauftragte Elternhilfe für Kinder mit Rett-Syndrom e.V. in Deutschland