

## Zusammenfassung

Das *TRPS1* Gen kodiert für einen Transkriptionsrepressor. Mutationen oder eine Deletion dieses Gens verursachen die Tricho-Rhino-Phalangealen Syndrome. Die hier vorliegende Arbeit beschreibt Analysen zur Charakterisierung des TRPS1 Proteins. Durch *in vitro* Rekonstruktionen spezifischer in Patienten mit TRPS identifizierten Mutationen, konnte nur ein von ursprünglich zwei vorhergesagten Kernlokalisierungssignalen als funktionell klassifiziert werden.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Identifizierung von TRPS1-Bindeproteinen. Durch die Verwendung von zwei überlappenden Trps1 Fragmenten konnten in einem Hefe Zwei-Hybrid System sieben potentielle Interaktionspartner gefunden werden. Der Einsatz unterschiedlicher Trps1 Fragmente in weiteren Hefe und biochemischen Systemen ermöglichte eine Eingrenzung der für diese Interaktionen erforderlichen Regionen auf unterschiedliche Bereiche innerhalb des Trps1 Proteins. In sich anschließenden immunchemischen Co-Präzipitierungen und Co-Lokalisierungsstudien konnten die Interaktionen der humanen Orthologe TRPS1 zu LC8a, RNF4 und TOPORS verifiziert werden. Mobilitätsshift Experimente zeigten, dass sowohl LC8a als auch RNF4 das Bindevverhalten von TRPS1 zur GATA-Konsensus-Sequenz verändern. Untersuchungen dieser Interaktionen in einem Luciferase-Reporter System ergaben, dass LC8a und RNF4 zu einer Reduktion bzw. Inhibition der TRPS1-vermittelten Repression in der GATA-abhängigen Transkription führten. Die SUMO-E3-Ligase TOPORS zeigte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die transkriptionelle Funktion von TRPS1.

Durch die Verwendung eines  $\alpha$ SUMO Antikörpers in Western-Blot Analysen konnte eine mögliche SUMOylierung von TRPS1 gezeigt werden. Untersuchungen zur intrazellulären Verteilung zeigten das endogene TRPS1 in zwei distinkten subnukleären Strukturen. Durch TRPS1+PML Co-Lokalisierungsstudien konnte ein geringer Teil des endogenen TRPS1 innerhalb der PML-Kernkörperchen nachgewiesen werden, wobei die Charakterisierung der durch den größeren Anteil an TRPS1 gebildeten Strukturen noch aussteht.

Die hier vorgestellten Ergebnisse und weitere Analysen zur spezifischen subnukleären Verteilung und der noch nicht näher untersuchten TRPS1-Interaktionen, können vielleicht zum Verständnis der molekularen Mechanismen der TRP Syndrome beitragen.