

Genomforschung

Schlüsseltechnologien



Bioinformatik

Ohne die Weiterentwicklung der Datenverarbeitung würde das beste Hochdurchsatzverfahren nicht viel nützen. Denn wer sollte die produzierte Datenflut in angemessener Zeit

auswerten und verwalten? Hier ist die Bioinformatik für die Genomforscher unverzichtbar geworden. Aber sie leistet noch viel mehr: Zum Beispiel können mit ihrer Hilfe die Struktur und Funktion von Genprodukten vorhergesagt und Modelle für Krankheitsabläufe entworfen werden. Darüber hinaus arbeiten Bioinformatiker an der Entwicklung computergestützter Systeme für die Diagnose von Krankheiten.



Genotypisierung

Unter dem Begriff Genotypisierung versteht man die Anfertigung eines genetischen Profils, das für einen Menschen, ein Tier oder eine Pflanze charakteristisch ist. Dafür werden Stellen im

Genom herangezogen, die eine hohe Variabilität aufweisen. In der krankheitsorientierten Genomforschung werden mithilfe der Genotypisierung Veränderungen im Erbgut identifiziert, die in Beziehung zu bestimmten Erkrankungen stehen. Zum Beispiel fanden NGFN-Wissenschaftler durch den Vergleich des genetischen Profils von Patienten mit der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn bereits zwei Genvarianten, die an der Entstehung dieser Krankheit beteiligt sind.



Hochdurchsatzverfahren

In den letzten Jahren wurden im Rahmen der Entschlüsselung des menschlichen Genoms eine Reihe von Verfahren entwickelt, die es ermöglichen,

schneller, in einem viel größeren Umfang und zu vertretbaren Kosten zu forschen. Man fasst sie unter dem Begriff Hochdurchsatzverfahren zusammen. So wurden die Kosten der Sequenzierung des menschlichen Genoms 1992 auf 6 Milliarden Euro geschätzt, 1998 auf 0,75 Milliarden Euro. Würde man die Sequenzierung mit dem heutigen Stand der Technik durchführen, würde sie nur noch 0,2 Milliarden Euro kosten. Die Systematisch-Methodischen Plattformen bieten den Wissenschaftlern die Möglichkeit, fast alle modernen molekularbiologischen Methoden im Hochdurchsatzverfahren durchzuführen.



RNA-Interferenz

In vielen Organismen kann man Gene stilllegen, indem man einen natürlichen Zell-Mechanismus, die RNA-Interferenz (RNAi), aktiviert.

Genomforscher nutzen diesen Mechanismus, um die Funktion von Genen aufzuklären. Mithilfe kurzer RNA-Moleküle schalten sie einzelne Gene gezielt ab und beobachten, welche Auswirkungen dieser Eingriff hat. Diese Methode hat die Genfunktionsanalyse revolutioniert, denn sie ist schnell, wirksam und kostengünstig.



Ressourcenzentrum für Genomforschung

Hier lagern 351 verschiedene Bibliotheken: Die Erbinformation eines Organismus (wie das gesamte Genom der Fruchtfliege) oder einer bestimmten Gewebegruppe (zum Beispiel aus menschlichen Leberzellen) bilden eine solche Bibliothek. Die Wissenschaftler können diese für weitere Analysen beim Ressourcenzentrum anfordern.



Proteomforschung

Die Proteomforschung versucht herauszufinden, welche Proteine miteinander wechselwirken, welche Funktion sie haben und wo genau in der Zelle sie vorkommen. Darüber hinaus

untersucht sie, ob das Protein nach seiner Bildung in der Zelle noch weiter verändert wird sowie wann und wo es wieder abgebaut wird. Wie wichtig es ist, die Funktion der Proteine zu verstehen, zeigt das Beispiel der Erbkrankheit Chorea Huntington (Veitstanz): Obwohl seit Jahren bekannt ist, welches Gen die Krankheit verursacht, ist die Rolle des Genprodukts in dem Krankheitsgeschehen noch nicht verstanden. Ohne dieses Wissen können, außer dem Gen selbst, keine weiteren Angriffspunkte für eine wirksame Therapie gefunden werden.



Chemische Genomik

In der chemischen Genomik nehmen Forscher die Produkte der Gene, die Proteine, ins Visier. Mithilfe chemisch hergestellter Hemmstoffe

schalten sie die Genprodukte aus, um deren Funktion zu erforschen. Obwohl es endlos viele verschiedene Proteine gibt, gehen die Wissenschaftler davon aus, dass sich für jedes einzelne von ihnen ein passender Hemmstoff herstellen lässt. Mit ihm können sie ein Protein dann sehr spezifisch blockieren und feststellen, an welchen Vorgängen im Körper es beteiligt ist. Außerdem lassen sich mit dieser Methode auch Ansatzpunkte für die Behandlung von Infektionskrankheiten oder Krebs aufspüren.



Vergleichende Sequenzierung

Während der Evolution sind Gene, die grundlegende Prozesse des Lebens steuern, weitgehend unverändert geblieben. Diese Tatsache

nutzen Genomforscher, um sich das Auffinden von Genen im menschlichen Erbgut zu erleichtern. Sie vergleichen menschliche DNA-Abschnitte mit bereits bekannten Genen zum Beispiel aus der Ratte und filtern so informationstragende Anteile aus den 3,2 Milliarden Bausteinen der menschlichen DNA heraus. Eine vergleichende Analyse der Genfunktionen soll außerdem helfen, Krankheiten zu bekämpfen. Schimpansen, die nächsten Verwandten des Menschen, erkranken zum Beispiel weder an Alzheimer noch an Malaria und bekommen auch nur äußerst selten Krebs.



Biochips

Ein Biochip besteht aus einer festen Unterlage (einem Glasträger oder einem Nylonfilter), auf der durch einen Roboter gezielt mehrere

hundert bis tausend verschiedene Proben (zum Beispiel DNA) in einer präzisen Anordnung platziert werden. In der funktionellen Genomforschung sind die Biochips unentbehrlich. Mithilfe der Biochips kann man zum Beispiel herausfinden, welche Gene im kranken Gewebe anders als im gesunden aktiv sind. Die beobachteten Unterschiede ermöglichen es dann, am Krankheitsprozess beteiligte Gene zu identifizieren.



Antikörper-Fabrik

Antikörper sind ein wertvolles Werkzeug für die Wissenschaftler, um Genprodukte, die Proteine, zu untersuchen. Denn ein Antikörper erkennt spezifisch ein ganz bestimmtes Protein. Mit

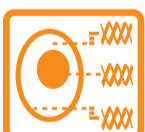
seiner Hilfe können die Forscher feststellen, wie ein Protein in der Zelle verteilt ist und auch, wann es gebildet wird. Die Antikörper-Fabrik produziert qualitativ hochwertige Antikörper gegen eine Vielzahl von Genprodukten und stellt diese den NGFN-Wissenschaftlern für ihre Untersuchungen zur Verfügung. Außerdem werden dort auch die benötigten Methoden für eine automatisierte und erstklassige Antikörper-Produktion ständig weiterentwickelt und optimiert.



Genetische Epidemiologie

Bei der Entstehung komplexer Erkrankungen, zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebs, sind immer mehrere Gene und Umweltfaktoren beteiligt. Die Zuordnung der Gene zu

einer bestimmten Krankheit bedarf der Untersuchung vieler Patienten und eventuell deren Familien. Die hierfür nötigen Methoden werden von der genetischen Epidemiologie entwickelt. Sie verbindet dabei Erkenntnisse aus der Genetik, der Statistik, der Populationsgenetik und der traditionellen Epidemiologie.



Funktionelle Analysen

Um die Funktion von Genen zu erforschen, nutzen Wissenschaftler Kopien der Gene, die nur noch die Informationen für den Bau eines

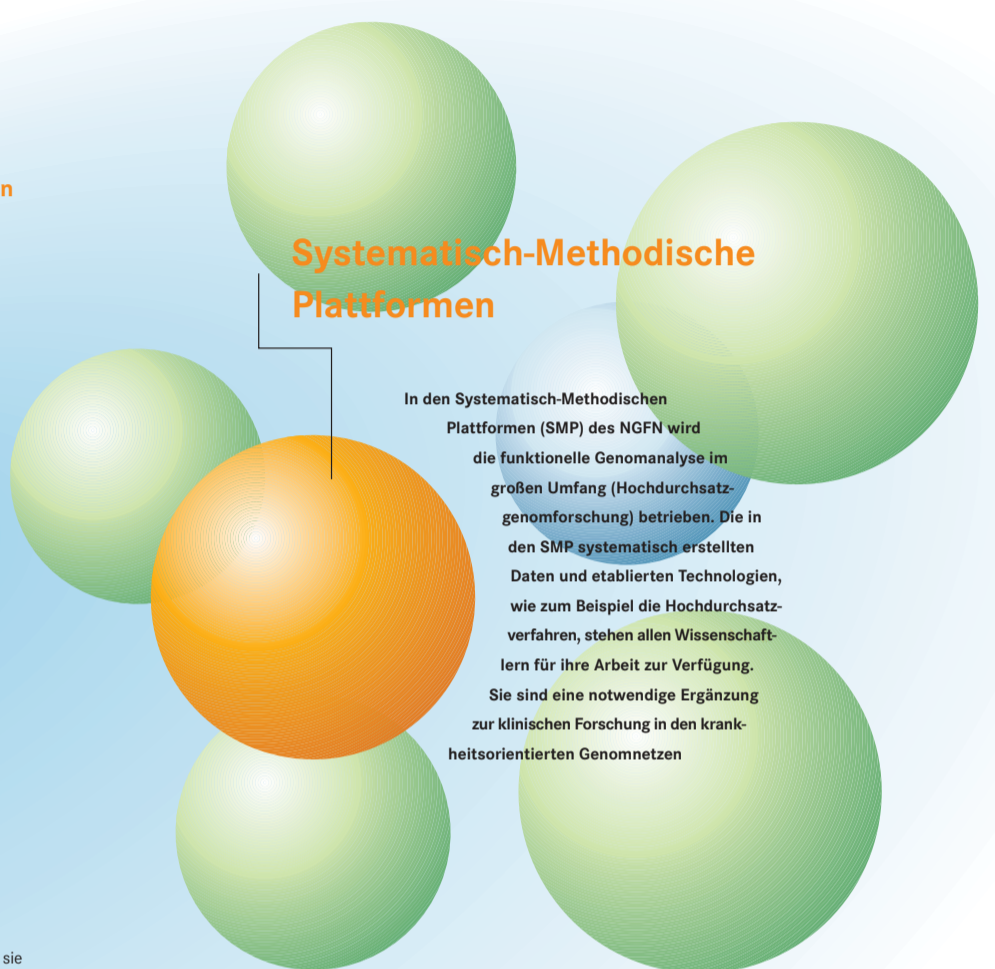
Proteins tragen. Man bezeichnet sie als copy DNA (cDNA). Die im Genom dazwischen liegenden DNA-Bereiche, die keine Protein-Bauanleitung tragen, sind in diesen Kopien nicht mehr enthalten. cDNAs sind der Ausgangspunkt für weitere funktionelle Analysen. Um erste Informationen über die Proteine zu erhalten, deren Baupläne die cDNAs tragen, bestimmen die Wissenschaftler die Lokalisation dieser Proteine in der Zelle. cDNAs bilden auch die Grundlage für das Design von DNA-Chips, mit denen man zum Beispiel die Aktivität von Genen in gesundem und krankem Gewebe untersuchen kann.



Die Deutsche Mausklolik

Veränderungen entsprechender Gene führen beim Mensch und bei der Maus oft zu den gleichen Erkrankungen. Deshalb eignet sich die Maus sehr gut als Modellorganismus zur

Untersuchung menschlicher Krankheiten. In München befindet sich ein in Europa einmaliges Zentrum für Mausmutanten. Das sind Mäuse, bei denen Gene systematisch verändert wurden. Wie in einer Klinik werden die Tiere unterschiedlichen Tests unterzogen, um Mausmutanten mit Merkmalen, die menschlichen Erkrankungen ähneln, zu finden. Diese werden dann weiter untersucht mit dem Ziel, die molekularen Ursachen dieser Krankheiten zu verstehen.



Systematisch-Methodische Plattformen

In den Systematisch-Methodischen

Plattformen (SMP) des NGFN wird

die funktionelle Genomanalyse im

großen Umfang (Hochdurchsatz-

genomforschung) betrieben. Die in

den SMP systematisch erstellten

Daten und etablierten Technologien,

wie zum Beispiel die Hochdurchsatz-

verfahren, stehen allen Wissenschaft-

lern für ihre Arbeit zur Verfügung.

Sie sind eine notwendige Ergänzung

zur klinischen Forschung in den krank-

heitsorientierten Genomnetzen