

# Merksätze Kapitel 40

## Genomik, Proteomik, Bioinformatik

### 40.1 Genomanalyse und Gendiagnostik

Die Zahl bekannter Nucleotidsequenzen ganzer Genome verschiedener Spezies und menschlicher Individuen wächst immer schneller. Die Unterschiede zwischen Individuen (*Single nucleotide polymorphisms SNP*) sind zumeist phänotypisch bedeutungslose allelische Varianten, gewisse *SNP* geben jedoch Hinweise auf eine genetische Ursache oder Prädisposition für spezifische Erkrankungen. In der Rechtsmedizin dient der Vergleich von *SNP*-reichen Regionen individueller Genome zum Nachweis einer spezifischen Identität (Ermittlung der Täterschaft) und zum Nachweis einer Elternschaft.

Banken mit gesammelten *Expressed sequence tags ESTs* erlauben das rasche Kartieren aktiver Gene in der Nucleotidsequenz eines Genoms. Die Sequenzdatenbanken enthalten neben der vollständigen Nucleotidsequenz eines Genoms auch Informationen über die Exon-Intron-Organisation der sequenzierten Gene.

### 40.2 Modulare DNA-Rekombination

Eine cDNA aus einer cDNA-Bank kann rasch in verschiedene Expressionsvektoren eingebaut werden (Synthese der Rekombinaseerkennungssequenzen an den Enden der cDNA durch *PCR* gefolgt von Einfügung der *PCR*-Fragmente durch Rekombinase in Vektor mit denselben Rekombinaseerkennungssequenzen). Die Rekombinationsklonierung erlaubt, ganze cDNA-Banken in verschiedene Expressionsvektoren umzuklonieren (Bakterien und Hefen ergeben hohe Ausbeute an Proteinen ohne säugertypische Modifikationen; Säugerzellen liefern wenig, jedoch zelltypisch modifizierte Proteine).

### 40.3 Mikrochips zur Quantifizierung von mRNA und Proteinen

Mit Sonden (Oligonucleotide oder Antikörper) belegte Mikrochips erlauben die quantitative Globalanalyse von Zielmolekülen, z.B. aller mRNAs bzw. aller Proteine gegebener Zellen unter gegebenen Bedingungen.

### 40.4 Proteomik: 2D-Gelelektrophorese, Massenspektrometrie und Mikrochips

Die zweidimensionale Gelelektrophorese ist eine Kombination von isoelektrischer Fokussierung (trennt aufgrund von  $\Delta pI$ ) und *SDS*-Gelelektrophorese (*SDS-PAGE*, trennt aufgrund  $\Delta$ Molekülgröße). Sie kann bis zu 2000 verschiedene Proteine auf einer Gelplatte auftrennen.

### 40.5 Kartierung der Protein-Protein-Wechselwirkungen mit der *Two-hybrid*-Technik

Die Komplexität eines Organismus scheint zu einem wesentlichen Teil durch die Anzahl der stattfindenden Wechselwirkungen von Makromolekülen bestimmt zu sein (Anzahl **möglicher** binärer Wechselwirkungen  $n = N(N-1)/2$ ). Die meisten zellulären Proteine sind nicht Monomere, sondern Teil grösserer Komplexe.

Die *Two-hybrid*-Technik verwendet die DNA-Bindungsdomäne und die Aktivierungsdomäne von Transkriptionsfaktoren zum Nachweis einer Wechselwirkung zwischen zwei Proteinen. Das Netzwerk der Protein-Protein-Wechselwirkungen einer Zelle wird als deren Interaktom bezeichnet.

### 40.6 Datenbanken und Computerprogramme

s. Tabelle 40.2.