## Globale Genexpressionsanalysen mit Microarrays

# Sparsam im Verbrauch

**Einige wenige Gene produzieren die Hauptmasse des Genprodukts *messenger RNA*. Mit einem 2011 an der Universität München entwickelten Verfahren kann man zeigen, dass ihre Überexpression nicht – wie oft angenommen – an erhöhten Synthese-, sondern an verminderten Abbauraten liegt.**

Womöglich kommen Ihnen die schiefen Verteilungskurven unterhalb dieses Kastens bekannt vor; ein ähnliches Bild weist zum Beispiel auch die Vermögensverteilung in Deutschland auf (siehe S. 139). Doch Vorsicht: Die Form mag gleich sein, die Ursachen dafür sind völlig verschieden.

Die Anhäufung von Kapital in wenigen Händen lässt sich mathematisch durch den multiplikativen Effekt von Geld und Macht, manchmal auch Berühmtheit erklären: Diese Faktoren verstärken sich gegenseitig. Bei der Genexpression liegt die Ursache eher an großer „Sparsamkeit".

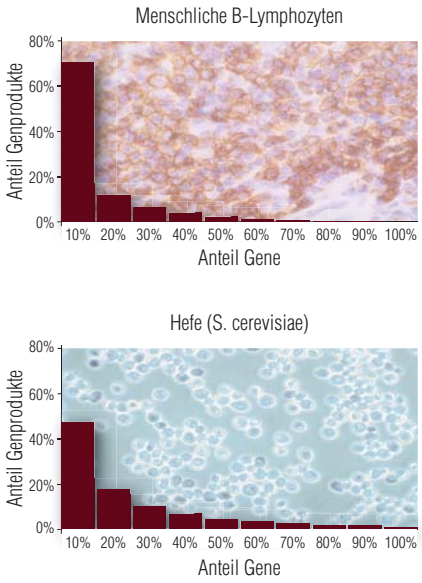
Seit etwa 15 Jahren kann man mithilfe von Mikroarrays (sogenannten Biochips) Tausende von Genprodukten in einem einzigen Analysengang quantifizieren. Besonders interessant ist dabei die *messenger RNA* (mRNA), die als Bote zwischen Zellkern und Zytoplasma die Übersetzung des genetischen Codes steuert. Diesen Vorgang bezeichnet man als Genexpression.

Schon früh wurde klar, dass die mRNA-Konzentrationen in allen Organismen eine nahezu identische, auffällig schiefe Verteilung aufweisen: Die meisten Gene werden kaum exprimiert, so dass man von ihrer jeweiligen mRNA nur vereinzelte Moleküle pro Zelle findet. Einige wenige produzieren jedoch Zehntausende von mRNA-Molekülen, die dann auch die Hauptproteine einer Zelle kodieren, zum Beispiel Peroxidase in Leukozyten oder PSA in der Prostata.

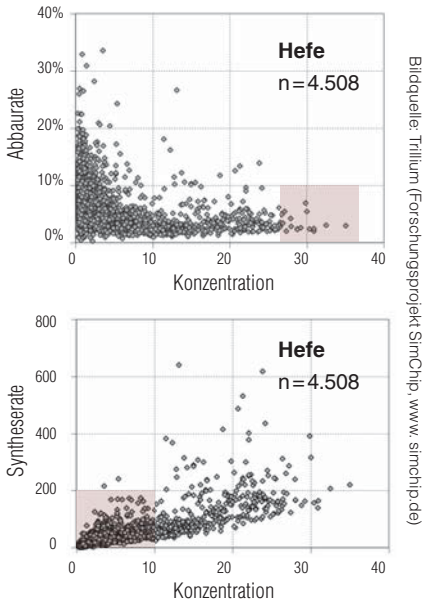
Unklar war bisher, auf welchem Mechanismus diese schiefe Verteilung basiert. Die natürliche Erklärung schien eine stark erhöhte Synthese der überexprimierten mRNA zu sein, aber einige Forscher diskutierten als Alternative auch einen verminderten Abbau. Klarheit schaffte nun eine 2011 erschienene Arbeit aus dem Genzentrum der Universität München[1]: Prof. Patrick Cramer und seinen Mitarbeitern gelang es, mithilfe von Biochips die Synthese- und Abbauraten der mehr als 4.000 Genprodukte der Bäckerhefe simultan zu messen. Wie die rechten Abbildungen zeigen, treten sehr hohe Konzentrationen nicht bei hohen Synthese-, sondern nur bei geringen Abbauraten, also „sparsamem Verbrauch", auf.

Für Freunde der Mathematik sei gesagt, dass der Befund frühere Modellannahmen bestätigt, wonach sich die mRNA-Konzentration als Quotient von Synthese- und Abbaurate berechnen lässt: Je geringer also der Abbau (Nenner), desto höher die Konzentration. Die Arbeiten der Münchner Forscher belegen indirekt den Nutzen solcher Modelle, weil sie Vorhersagen ermöglichen, noch bevor entsprechende Experimente technisch überhaupt durchführbar sind.

*gh*




*Schiefe (pareto-ähnliche) Verteilungen in der Biologie: 20 Prozent der Gene produzieren in menschlichen B-Lymphozyten 83 Prozent aller mRNA-Moleküle. In der Hefe sind es 66 Prozent.*




Bildquelle: Trillium (Forschungsprojekt SimChip, www.simchip.de)

*Die transparenten Flächen zeigen: Hohe mRNA-Konzentrationen sind durch geringe Abbauraten (oben), niedrige Konzentrationen durch geringe Syntheseraten (unten) bedingt (Einheiten arbiträr).*

[1] Miller et al: Molecular Systems Biology 2011;7, article 458. Für die Überlassung der Originaldaten danken wir A. Tresch, B. Schwalb und P. Cramer.

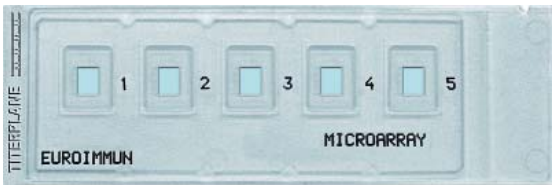
EUROIMMUN

# EUROArrays

## Innovative Microarrays für die molekulargenetische Diagnostik

**Je mehr es uns die moderne Wissenschaft ermöglicht, die molekularbiologischen Grundlagen einzelner Erkrankungen zu verstehen, umso größer wird die Bedeutung genetischer Untersuchungen in der Labordiagnostik – wie zum Beispiel der Nachweis Humaner Leukozyten-Antigene (HLA).**

Das Auftreten bestimmter HLA-Typen spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnostik verschiedener Krankheiten: So kann beispielsweise bei einem negativen Resultat für HLA-DQ2/DQ8-Allele das Vorliegen einer Zöliakie fast vollständig ausgeschlossen werden. Ähnlich verhält es sich bei der ankylosierenden Spondylitis (M. Bechterew), die in den allermeisten Fällen (>90%) nur bei Trägern des Subtyps HLA-B*27 auftritt. Bislang waren jedoch diese Nachweise mit Hilfe der klassischen Typisierungsverfahren äußerst aufwendig.




*Fünf EUROArrays zur platzsparenden Inkubation unterschiedlicher Patientenproben auf einem Kunststoffträger.*

### Innovative Technologie

Dank der innovativen EUROArrays ist die Bestimmung krankheitsassoziierter HLA-Moleküle jetzt sehr einfach und kann in jedem Labor durchgeführt werden: Mit wenigen Handgriffen wird die DNA aus einer Blutprobe des Patienten isoliert, die relevanten Sequenzen werden vervielfältigt und mithilfe des Microarrays untersucht.

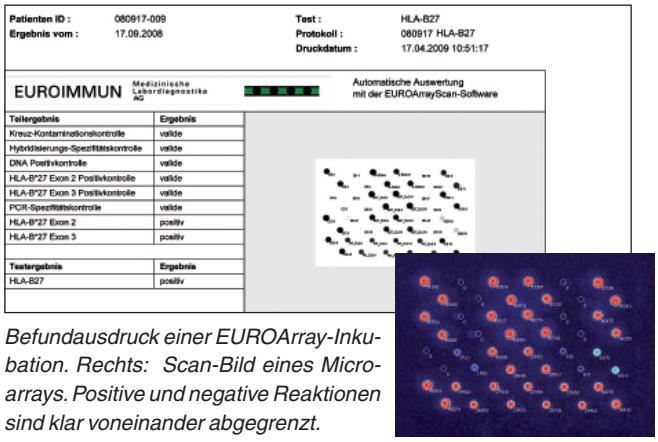
*Microarray Scanner für die vollautomatische Auswertung der inkubierten EUROArrays.*

### Schnell und zuverlässig

Die Auswertung erfolgt vollautomatisch – auf Knopfdruck erhält man binnen Sekunden einen eindeutigen Befund. Molekularbiologische Spezialkenntnisse oder eine aufwendige Interpretation komplexer Bandenmuster sind nicht nötig. Zahlreiche integrierte Kontrollen garantieren die Zuverlässigkeit jeder Bestimmung.

### Einzigartige Vorteile der EUROArrays

- Gebrauchsfertige PCR-Komponenten
- Einfache Arbeitsprotokolle
- Viele integrierte Kontrollreaktionen
- Vollautomatische, standardisierte Auswertung
- Nach IVD-Richtlinie validiert und CE-gekennzeichnet
- LIMS-Anbindung




*Befundausdruck einer EUROArray-Inkubation. Rechts: Scan-Bild eines Microarrays. Positive und negative Reaktionen sind klar voneinander abgegrenzt.*

### Testspektrum

Für folgende genetische Marker sind EUROArrays verfügbar bzw. in Entwicklung:

| Genetischer Marker | Erkrankung | Relatives Risiko[1] |
|---|---|---|
| HLA-B27[2] | M. Bechterew | 90-fach |
| HLA-DQ2/DQ8 | Zöliakie | >100-fach |
| HLA-Cw6 | Psoriasis | 13-fach |
| HFE-Gen[2] | Hämochromatose | Bis zu 1.000-fach |
| Faktor V/Faktor II[2,3] | Thrombophilie | Bis zu 80-fach |

[1] Relatives Erkrankungsrisiko für Träger des genetischen Merkmals (Quellen: Volker Kiefel, Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Springer Verlag, 2010; Rosendaal et al., Blood 85: 1504-1508, 1995; Reichen et al., Schweiz Med Forum: Nr. 16, 2002).

[2] EUROArray Direct: Untersuchung aus Blutprobe ohne DNA-Isolierung möglich.

[3] Faktor V/Faktor II separat nachweisbar.

**Kontaktinformation**

*Dr. Gabi Ommen • Produktmanagerin Autoimmundiagnostik • Tel. 0451/5855-25454 • g.ommen@euroimmun.de*

*EUROIMMUN AG • Seekamp 31 • 23560 Lübeck • www.euroimmun.com*