



Pressemitteilung

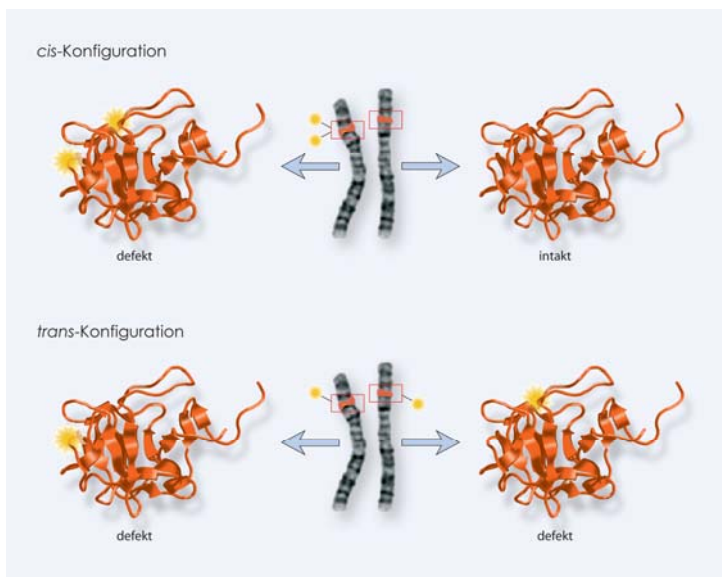
31.01.2012

Zweites nach Chromosomensätzen getrenntes Genom setzt internationalen Goldstandard

Max-Planck-Forscher unterscheiden Erbanlagen von Vater und Mutter in bislang unerreichter Qualität

Ein Grundprinzip der sexuellen Fortpflanzung ist die Neukombination der Erbinformationen beider Elternteile. Jeder Mensch trägt in sich die Erbanlagen seiner Mutter und seines Vater, er hat ein doppeltes (diploides) Genom (vergleiche [Pressemeldung MPIMG vom 06.09.2011](#)). Mit bisher gebräuchlichen Sequenziermethoden können zwar die genetischen Informationen von Einzelpersonen entschlüsselt werden, es ist aber nicht möglich, dabei zwischen den unterschiedlichen Varianten der Gensequenz auf den Chromosomen vom Vater und von der Mutter, den sogenannten Haplotypen, zu unterscheiden. Einem Wissenschaftlerteam vom Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik ist es jetzt bereits zum zweiten Mal gelungen, beide Bestandteile

eines individuellen Genoms voneinander getrennt nahezu vollständig zu entschlüsseln. In der Fachzeitschrift *Nucleic Acids Research* berichten die Forscher um Margret Hoehe von der Sequenzierung eines zweiten, vollständig in seine molekularen Haplotypen aufgelösten Genoms.



Die Verteilung von Mutationen in einem Chromosomenpaar kann über Gesundheit und Krankheit entscheiden: In der cis-Konfiguration treten zwei Mutationen in ein und derselben Genkopie auf, das zugehörige Protein wird dadurch funktionsuntüchtig. Die zweite Kopie und das davon abgelesene Protein bleiben unbehelligt. In der trans-Konfiguration sind dagegen beide Genkopien mutiert und produzieren zwei geschädigte Proteine.

© Max-Planck-Gesellschaft, Art for Science

Für die Einschätzung individueller Krankheitsrisiken genügt es häufig nicht, die individuelle Genomsequenz eines Menschen zu kennen. Alle Gene des



Menschen sind doppelt vorhanden und für die Entstehung einer Krankheit kann es von ausschlaggebender Bedeutung sein, wie sich die rund 3-4 Millionen Varianten oder Basenaustausche, die bei jedem Menschen vorhanden sind, konkret auf die einzelnen Gene der elterlichen Chromosomen verteilen. Befinden sich beispielsweise zwei Mutationen auf demselben Chromosom („*cis*-Konfiguration“), bleibt die zweite Form des Genes auf dem weiteren Chromosom intakt und kann die entsprechende Funktion im Organismus ausüben. Verteilen sich jedoch die Mutationen auf beide Chromosomen („*trans*-Konfiguration“), so sind beide Formen des Genes in ihrer Funktion gestört.

Im September 2011 gelang es Wissenschaftlern des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik erstmalig, beide Chromosomensätze eines menschlichen Genoms vollständig voneinander getrennt zu sequenzieren (siehe [Pressemeldung MPIMG vom 06.09.2011](#)). Ihre Methode wurde in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift Nature zu einer der international vielversprechendsten Methoden des Jahres 2011 gekürt. Jetzt haben die Forscher ein zweites Genom (NA12787) untersucht. Dabei handelt es sich um ein Schlüsselgenom des internationalen 1000 Genome-Projektes, einem internationalen Forschungsprojekt, in dem Wissenschaftler aus öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen und der Industrie gemeinsam daran arbeiten, eine genaue Karte der genetischen Unterschiede der Menschen zu erstellen.

Genom NA12787 stammt von einem Kind, das gemeinsam mit beiden Elternteilen im 1000 Genome-Projekt untersucht wird; die Genetiker sprechen daher von einem Trio. Die gleichzeitige Sequenzierung dreier genetisch verwandter Genome erlaubt es, die Haplotypen eines individuellen Genoms abzuleiten und somit auf indirekte Weise die individuelle Genomsequenz beider Haplotypen eines Individuums zu erlangen. Auf diese Weise waren die Haplotypen von NA12787 bereits durch die Wissenschaftler des 1000 Genome-Projektes ermittelt und als internationaler „Goldstandard“ veröffentlicht worden. Mit der von ihnen entwickelten molekulargenetischen Methode ist es den Berliner Wissenschaftlern gelungen, die beiden Haplotypen von NA12787 direkt zu bestimmen. Ihre Ergebnisse stimmen punktgenau mit den Ergebnissen des 1000 Genome-Projekt überein. Darüber hinaus konnten sie mit der nahezu vollständigen Bestimmung der Haplotypen (98%) einen neuen „Goldstandard“ setzen und ca. 20% mehr Basenunterschiede (SNPs), von denen viele krankheitsrelevant sind, den elterlichen Chromosomen zuordnen, als es bislang möglich war.

Mit diesem zweiten, umfassend in seine molekularen Haplotypen zerlegten Genom setzen sich die Berliner in dem wichtigen Zukunftsfeld der „diploiden Genomik“ an die Spitze der internationalen Entwicklung. Zugleich sind dies die ersten in Deutschland in eigenständiger und unabhängiger Form generierten und charakterisierten Genome, die in ihrer molekularen Auflösung eine authentische Basis für eine individualisierte Medizin bilden.

Die Arbeit der Berliner Wissenschaftler entstand im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes / NGFN-Plus und wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell unterstützt.

Originalveröffentlichung:

Fosmid-based whole genome haplotyping of a HapMap trio child: evaluation of Single Individual Haplotyping techniques.

Duitama J, McEwen GK, Huebsch T, Palczewski S, Schulz S, Verstrepen K, Suk EK, Hoehe MR.

Nucleic Acids Res. 2011 Nov 18. [Epub ahead of print]

Weitere Informationen

<http://www.molgen.mpg.de/~genetic-variation/>

<http://www.molgen.mpg.de/news/news-molgen-mpg-de-06.09.2011.a.html>

Kontakt:

Dr. Margret Hoehe

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Telefon: +49 30 8413-1468

E-Mail: hoehe@molgen.mpg.de

Dr. Patricia Marquardt (Presse- und Öffentlichkeitsarbeit)

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Telefon: +49 30 8413-1716

Fax: +49 30 8413-1671

E-Mail: patricia.marquardt@molgen.mpg.de