

Einführung „Populationsgenetik“

Warum ein Themenschwerpunkt der Zeitschrift „Medizinische Genetik“ zum Thema „Populationsgenetik“? Hierfür gibt es zwei maßgebliche Gründe, einen wissenschaftshistorischen und einen aktuellen methodischen. Zum einen schuf die Entwicklung der Populationsgenetik in den 1920er und 1930er Jahren die Voraussetzung für die sogenannte „Moderne Synthese“ der mendelschen Vererbungslehre und der darwinschen Evolutionstheorie. Aus heutiger Sicht und mit den stark neodarwinistisch geprägten Vorstellungen, denen sich die meisten Genetiker verpflichtet fühlen, erscheint es kaum nachvollziehbar, dass sich diese beiden Wissenschaftswelten über Jahrzehnte hinweg scheinbar unvereinbar und unversöhnlich gegenüber standen. Erst die fundamentalen, theoretisch geprägten Arbeiten von Fisher, Haldane und Wright vermochten aufzuzeigen, dass und wie sich Mendels und Darwins Ideen in einer kohärenten Theorie verschmelzen ließen. Gerade weil das wissenschaftliche Interesse der Leser der „Medizinischen Genetik“ mehrheitlich der Erforschung erblicher Erkrankungen des modernen Menschen gelten dürfte, erscheint mir eine kurze Rückbesinnung auf den historischen Beitrag der Populationsgenetik zur Entwicklung unseres Fachs für ein besseres Verständnis der Grundlagen und Perspektiven der medizinischen Genetik notwendig.

Dies führt mich unmittelbar zum zweiten Grund, weshalb ich eine Beschäftigung mit populationsgenetischen Fragestellungen gerade im Kontext der modernen Humangenetik für notwendig halte. Die humangenetische Forschung hat in den vergangenen Jahren, spätestens jedoch mit dem vorläufigen Abschluss des

Humangenomprojekts einen Paradigmenwechsel erlebt. Nachdem das wissenschaftliche Augenmerk bis in die 1990er Jahre der Suche nach den genetischen Ursachen monogener Erkrankungen galt, steht seit geraumer Zeit die genetisch-epidemiologische Analyse der multifaktoriellen, sogenannten „komplexen“ Erkrankungen im Vordergrund des humangenetischen Forschungsinteresses. Diese Untersuchungen sind nicht mehr familien-, sondern populationsbasiert, da sich nur durch einen Populationsbezug die statistische Aussagekraft erreichen lässt, die zum Nachweis der meist nur sehr geringen Beiträge einzelner genetischer Varianten zu multifaktoriellen Krankheitsrisiken erforderlich ist. Das bedeutet aber praktisch, dass eine sinnvolle Planung, Durchführung und Bewertung solcher Studien nur unter Berücksichtigung populationsgenetischer Prinzipien und Erkenntnisse möglich ist.

Was ist Populationsgenetik? Sie ist die Wissenschaft, die sich mit der Häufigkeitsverteilung von Allelen in Populationen und mit der Veränderung dieser Verteilung durch den Einfluss von 4 maßgeblichen evolutionären Kräften beschäftigt: Selektion, Mutation, Migration und (zufällige) Drift. Populationsgenetiker entwickeln hierzu abstrakte mathematische Modelle für die Dynamik von Allelhäufigkeiten, ziehen aus diesen Modellen Schlüsse über die zu erwartenden Muster genetischer Variation in realen Populationen und testen diese theoretischen Schlussfolgerungen dann anhand empirischer Daten.

Populationsgenetik als wissenschaftliche Disziplin wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts aus der Not heraus geboren,

Legende zum Titelblatt dieses Themenschwerpunkts

Links Wilhelm Weinberg (<http://www.answers.com/topic/wilhelm-weinberg-jpg>), rechts Godfrey H. Hardy (<http://biology.fullerton.edu/biol404/biol409/ch/ch04.html>), Mitte De-Finetti-Diagramm (<http://fig.cox.miami.edu/Faculty/Dana/definetti.jpg>) zur graphischen Veranschaulichung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts. Jeder Punkt im Inneren des Dreiecks entspricht genau einer möglichen Kombination der 3 Genotyphäufigkeiten (AA, Aa und aa) eines diallelischen Locus. Die jeweiligen Häufigkeiten ergeben sich durch Fällen der Lotrechten auf die Seiten des Dreiecks. Alle Kombinationen auf der blauen Kurve befinden sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

die aufstrebende Genetik mit der darwinischen Evolutionstheorie in Einklang zu bringen. Darwin hatte in seinem Buch „On the origin of species by means of natural selection“ (veröffentlicht 1859) zwei Thesen aufgestellt: Alle Arten stammen von paarweise gemeinsamen Vorfahren ab, und der wesentliche Mechanismus ihrer evolutionären Entwicklung war die natürliche Auslese (d. h. Selektion). Darwins Vorstellungen stießen bei seinen Zeitgenossen jedoch nicht zuletzt deshalb auf Widerstand, weil ihnen eines ihrer Herzstücke fehlte: eine sinnvolle Vorstellung von den Mechanismen der Vererbung. Ohne Vererbung keine natürliche Auslese, denn wie sollten sich vorteilhafte Eigenschaften in einer Population ausbreiten, wenn diese Eigenschaften nicht von deren Trägern an ihre Nachkommen weitergegeben würden? Der Schlüssel zur Lösung des Problems lag in der mendelschen Vererbung. Doch wie wir wissen, waren Mendels 1866, d. h. nur 7 Jahre nach Darwins „On the origin of species by means of natural selection“ veröffentlichte experimentelle Ergebnisse für über 30 Jahre in Vergessenheit geraten. Auch nach deren unabhängiger Wiederentdeckung durch Correns, Tschermak, Bateson und de Vries im Jahre 1900 gab es in der Wissenschaftswelt starke Vorbehalte gegenüber Mendels Theorien. Der vorherrschende Ansatz zur Untersuchung von Vererbungsvorgängen war zu jener Zeit die Biometrie, d. h. die statistische Analyse der Variation von quantitativen Phänotypen (z. B. Körpergröße oder Körpergewicht) in natürlichen Populationen. Diese Sichtweise entsprach durchaus und unmittelbar Darwins Vorstellung von der graduellen Veränderung äußerlicher Merkmale. Demgegenüber beharrten die Anhänger von Mendels Ideen auf der Diskontinuität erblicher Variabilität, was wiederum der Vorstellung sprunghafter, durch einzelne Mutationen bewirkter evolutionärer Veränderungen Vorschub leistete. Es war das einzigartige Verdienst des englischen Statistikers und Genetikers Ronald A. Fisher, diese beiden Denkweisen miteinander versöhnt zu haben. In seiner 1918 veröffentlichten Arbeit mit dem Titel „The correlation between relatives on the supposition of mendelian inheritance“ zeigte er, dass stetig verteilte Merkmale wie etwa

die Körpergröße durchaus durch diskrete erbliche Faktoren (d. h. Gene) bestimmt werden können. Voraussetzung hierfür war, dass es sich um viele Gene handelte, von denen jedes nur einen kleinen Beitrag zur Ausprägung des Merkmals lieferte.

Mit Fishers Erkenntnis war der Weg frei für die Entwicklung formaler Modelle für das Zusammenspiel zwischen natürlicher Auslese und mendelscher Genetik. Erstmals ließen sich damit die Konsequenzen unterschiedlicher evolutionärer Hypothesen quantitativ (und nicht nur qualitativ) vorhersagen und bewerten. Mutmaßungen und intuitive Vorstellungen über evolutionäre Prozesse konnten durch exakte mathematische Formeln ersetzt werden. Die maßgeblichen Beiträge hierzu wurden von dem bereits erwähnten Fisher und seinem anglo-indischen Landsmann John B.S. Haldane sowie von dem US-Amerikaner Sewall Wright geleistet. Insbesondere den Arbeiten von Wright ist die Einsicht zu verdanken, dass der Zufall für die genetische Struktur von Populationen eine maßgebliche Rolle spielt. Er konnte zeigen, dass Allelhäufigkeiten in kleinen Populationen zeitlichen Schwankungen unterliegen (der sogenannten „genetischen Drift“) und dass diese Schwankungen zwangsläufig zum Verlust genetischer Vielfalt führen. Die homogenisierende Wirkung der genetischen Drift, die umso ausgeprägter ist, je kleiner die Population ist, kann nur durch das ständige Nachströmen neuer Mutationen ausgeglichen werden. Die Frage, welche Rolle der Zufall tatsächlich bei der Evolution des Menschen und anderer Spezies gespielt hat, führte in den 1960er und 1970er Jahren zu einer hitzigen Kontroverse, die auf Seiten der Verfechter der sogenannten „Neutralen Theorie“ (Evolution durch zufällige Fixierung selektiv neutraler Mutationen) von dem Japaner Motoo Kimura angeführt wurde. Der Streit hat sich zwar wieder gelegt (bzw. er köchelt auf kleiner Flamme weiter), eine verlässliche Quantifizierung des Anteils neutraler Mutationen an der Evolution höherer Organismen steht jedoch immer noch aus.

Ein Blick in die aktuellen Ausgaben vieler hochrangiger medizinischer Zeitschriften zeigt, mit welcher enormen Anstrengungen Wissenschaftler derzeit versuchen, der genetischen Ätiologie multi-

faktorieller Erkrankungen auf die Spur zu kommen. Interessanterweise nähert sich die genetische Epidemiologie dabei zunehmend der Methodik der klassischen Epidemiologie an. Das Wort Epidemiologie setzt sich ja aus den beiden griechischen Wortteilen „epi“ (über) und „demia“ (das Volk) zusammen, und in der Tat verwenden auch genetische Epidemiologen immer häufiger populationsrepräsentative Stichproben anstelle von Familien-daten, um die Ursachen von Krankheiten zu identifizieren und zu charakterisieren. Die Ausstattung mit genetischen Risikofaktoren übernimmt dabei die Rolle der klassischen Expositionen wie Strahlungs- oder Feinstaubbelastung. Und in gleicher Weise, wie die klassische Epidemiologie auf eine detaillierte Kenntnis der Risikostruktur ihrer Untersuchungskollektive angewiesen ist, setzt auch die erfolgreiche genetisch-epidemiologische Forschung eine zumindest modellhafte Vorstellung von der genetischen Struktur der zu untersuchenden Populationen voraus. So basieren z. B. das HapMap-Projekt und die aktuell darauf aufbauenden, genomweiten Assoziationsstudien maßgeblich auf der Erwartung populationspezifischer Kopplungsungleichgewichte zwischen Marker- und Krankheitsgenen. Auch die viel beschworenen Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen, die bei multifaktoriellen Erkrankungen eine große Rolle spielen (sollen), stellen im Kern populationsgenetische Konzepte dar. Letztendlich werden sich auch die Fragen nach dem translationalen Nutzen genetischer Forschung, z. B. im Hinblick auf die Entwicklung einer individualisierten Medizin, nur auf der Grundlage von Daten und Modellen zur populationsweiten Verteilung genetischer Risikofaktoren beantworten lassen.

Das vorliegende Sonderheft der „Medizinischen Genetik“ will und kann keine umfassende Einführung in die Populationsgenetik geben. Ich verweise hierfür auf die beiden wunderbar konzisen und gut lesbaren Bücher von Daniel L. Hartl [2] und John H. Gillespie [1]. Stattdessen beleuchten die nachfolgenden Artikel aus jeweils unterschiedlicher Perspektive aktuelle Fragen oder Probleme der Populationsgenetik. Den Anfang (Aichinger u. Grimm) macht ein historischer Rück-

blick auf die Wurzeln des Hardy-Weinberg-Gesetzes, jenes einfachen, auf den binomischen Formeln basierenden Prinzips also, von dem der englische Mathematiker und Genetiker Warren J. Evans einmal schrieb

„It does not often happen that the most important theorem in any subject is the easiest and most readily derived theorem for that subject“.

In der Tat liefert das Hardy-Weinberg-Gesetz in seiner Schlichtheit und Einfachheit immerhin den Beweis, dass sexuelle Fortpflanzung nicht zwangsläufig zum Verlust genetischer Variabilität führen muss, wie dies von vielen Widersachern Darwins behauptet worden war. Daran schließt sich ein Übersichtsartikel zu den mathematischen Grundlagen der Populationsgenetik an (*Caliebe*), in dem die gängigsten Modelle für die zeitliche Veränderung der genetischen Struktur von Populationen vorgestellt und erläutert werden. Die beiden folgenden Artikel fassen den derzeitigen Kenntnisstand über die populationsgenetischen Charakteristika der humanen Geschlechtschromosomen zusammen. Insbesondere das Y-Chromosom (*Roewer*) nimmt in diesem Zusammenhang eine Sonderstellung ein, weil die Y-chromosomale genetische Struktur einer Population das Ergebnis der Vererbung in rein männlicher Linie darstellt und die damit verknüpften demographischen und soziokulturellen Gegebenheiten reflektiert. Das X-Chromosom (*Szibor*) ist wiederum für populationsgenetische Untersuchungen besonders geeignet, weil sich wegen des haploiden Zustands bei Männern X-chromosomale Haplotypen aus empirischen Daten leicht ableiten lassen. Der anschließende Artikel (*Schneider*) beleuchtet kurz die Populationsgenetik autosomaler Loci. Der vorletzte Artikel (*Bandelt und Parson*) ist dem Mitochondrium gewidmet, verzichtet aber auf eine detaillierte Bestandsaufnahme der populationsgenetischen Gegebenheiten des mitochondrialen Genoms. Hierzu gibt es in der Literatur eine Reihe hervorragender Übersichtsartikel (z. B. [3, 4]). Der vorliegende Beitrag weist stattdessen auf die methodischen Probleme hin, die sich in der Vergangenheit im Zusammenhang mit populationsgenetischen Untersuchungen und insbe-

sondere beim Aufbau von Datenbanken für mitochondriale DNA-Profile ergeben haben. Den Abschluss des Schwerpunkts bildet ein Artikel (*Lao und Kayser*) zum Thema „Selektion“, d. h. zur hauptsächlichlichen Triebfeder der darwinschen Evolution, der aber auch die Bedeutung dieses evolutionären Mechanismus für die genetisch-epidemiologische Forschung herausstellt.

Ich hoffe, dass das Sonderheft „Populationsgenetik“ möglichst viele Leser der „Medizinischen Genetik“ anspricht. Die humane Populationsgenetik hat in Deutschland derzeit noch nicht den gleichen Stellenwert wie in Großbritannien oder den USA. Hierzu hat u. a. die nach dem Zweiten Weltkrieg vollzogene Konzentration der deutschen Humangenetik auf klinisch-medizinische Fragestellungen beigetragen. Dem Leser wird also nicht entgehen, dass der überwiegende Teil der hier zu Wort kommenden Autoren nicht aus humangenetischen, sondern aus forensischen Instituten stammt. Vielleicht kann das vorliegende Sonderheft einen Beitrag dazu leisten, dass auch in der deutschen Humangenetik populationsgenetischen Fragestellungen eine größere Bedeutung eingeräumt wird und sich dies in den Forschungsprofilen und den Publikationen deutscher humangenetischer Institute niederschlägt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Krawczak
Institut für Medizinische Informatik
und Statistik, Haus 31,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel,
Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel
krawczak@medinfo.uni-kiel.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Gillespie JH (1998) Population genetics – a concise guide. Johns Hopkins University Press, Baltimore
2. Hartl DL (2000) A primer of population genetics, 3rd edn. Sinauer, Sunderland
3. Pakendorf B, Stoneking M (2005) Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6: 165–183
4. Underhill PA, Kivisild T (2007) Use of Y chromosome and mitochondrial DNA population structure in tracing human migrations. *Annu Rev Genet* 41: 539–564