



Swiss Institute of
Bioinformatics

u^b

^b
**UNIVERSITÄT
BERN**

Media Relations

Medienmitteilung, 9. Oktober 2018

Der fehlerhafte Massstab in der Genomik und wie man damit umgeht

Genetische Marker, die sich zufällig entwickelt haben und nicht durch einen selektiven Prozess, werden in der Genetik als zuverlässige «Standards» zum Vergleich verschiedener Populationen verwendet. Nun haben jedoch Forschende der Universität Bern und des SIB Schweizerischen Instituts für Bioinformatik entdeckt, dass einige dieser früher als «neutral» betrachteten Marker anscheinend zu verzerrten Einschätzungen führen.

Masstäbe und Bezüge stellen die Grundlage für unser Weltverständnis dar: durch sie können wir messen, wie gross unsere Kinder sind, oder wie wirkungsvoll ein Medikament ist. Wenn aber solche Masstäbe fehlerhaft sind, werden auch alle damit durchgeführten Messungen in Zweifel gezogen. In der Genetik werden auch bestimmte Standards und Masstäbe verwendet, um die Geschichte einer Spezies zu rekonstruieren oder die Auswirkung von Mutationen zu beurteilen. Dies sind genetische Marker, die im gesamten Erbgut zu finden sind. Sofern diese Marker «neutral» sind – das heisst, dass sie sich zufällig entwickelt haben und nicht durch einen selektiven Prozess – können sie zuverlässig als «Standards» zum Vergleich verschiedener Parameter in diversen Populationen verwendet werden. Jedoch haben die Wissenschaftlerin Fanny Pouyet und ihre Kollegen der Gruppe von Laurent Excoffier am Institut für Ökologie und Evolution, Abteilung Populationsgenetik der Universität Bern und dem SIB Schweizerischen Institut für Bioinformatik vor Kurzem entdeckt, dass tatsächlich 95% unseres Genoms durch Selektion oder Mutationsbias beeinflusst zu werden scheinen und dass früher als neutral betrachtete Marker anscheinend zu verzerrten Einschätzungen führen. Die im Fachjournal «eLife» veröffentlichte Studie fordert die Neuuntersuchung einer Vielzahl von Ergebnissen und bietet entsprechende Werkzeuge und Empfehlungen, um solche Probleme in Zukunft zu beheben.

95% unseres Genoms sind beeinflusst

Modelle zur Rekonstruktion der Geschichte einer Spezies oder zur Erkenntnis, wie Populationen miteinander verwandt sind, basieren auf der Grundannahme, dass die untersuchten Genomregionen aus neutralen DNA-Schnipseln bestehen. Das bedeutet, dass diese zufällig entstanden und nicht selektiert oder ausselektiert worden sind. Entsprechend den neuesten Forschungsergebnissen der Forschenden der Universität Bern und am SIB sind diese Regionen scheinbar gar nicht so neutral wie bisher gedacht: «Unsere Erkenntnisse zeigen, dass weniger als 5% des menschlichen Genoms als wirklich «neutral» bezeichnet werden können», sagt Fanny Pouyet, Erstautorin der Studie. «Das ist ein erschütterndes Ergebnis, denn es bedeutet, dass im Umkehrschluss 95% des Genoms indirekt durch sogenannte funktionale Loci beeinflusst werden,

Media Relations
Hochschulstrasse 6
3012 Bern
medien@unibe.ch

die selbst wiederum nur 10% bis 15% des Genoms ausmachen,» folgert sie. Diese funktionalen Loci umfassen sowohl Gene als auch Regionen zur Genregulation.

Eine «universelle» Methode für neutrale Marker

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben über Jahre hinweg die beste Methode zur Gewinnung neutraler Genommarker-Sets entwickelt und einige dieser Sets werden in der Genforschung routinemässig eingesetzt. Die Studie von Pouyet und ihren Kollegen lässt nun Zweifel an der Zuverlässigkeit dieser Marker aufkommen. «Wir haben alle bisher bestehenden und als neutral eingestuften Marker-Sets erneut untersucht und herausgefunden, dass sie unter manchen Gesichtspunkten zu verzerrten Ergebnissen führen können», sagt Pouyet. Das Team definierte anschliessend ein neues Marker-Set, welches dieses Mal alle Neutralitätskriterien durch den Einsatz von zwei kompletten Genom-Datensätzen von mehr als insgesamt 100 Personen erfüllte. Dieser neutrale Datensatz wurde nun für Menschen zur Verfügung gestellt, aber das Verfahren zur Definition solcher Marker kann auch für jede andere Spezies eingesetzt werden.

Ruf nach einer Neuüberprüfung genetischer Studien

Wie hat der Einsatz von nicht neutralen Markern bisherige demografische Schlussfolgerungen beeinflusst? Für eine erste Einschätzung der Situation verglich das Team die Ergebnisse nach dem Einsatz von nicht neutralen mit denen von neutralen Markern im Rahmen von gegenwärtigen afrikanischen und japanischen Populationen. «Wir haben entdeckt, dass eine solche Verzerrungstendenz zu der falschen Annahme führen kann, dass Populationen einer konstanten Grösse gewachsen seien, oder dass Ereignisse, die zu einer drastischen Reduzierung der Population geführt haben, übersehen werden», betont Laurent Excoffier. «Auch wenn Art und Ausmass einer Abweichung für eine bestimmte Population schwer zu prognostizieren sind, sollte die Demographie aller menschlichen Populationen auf Grundlage dieses neuen Sets von neutralen Markern neu untersucht werden. Wobei Demographie alleine nicht reicht: ein verzerrter neutraler Vergleichswert könnte auch das Mass der Auswirkung von Mutationen beeinflussen», sagt er.

Über das SIB Schweizerische Institut für Bioinformatik

Das SIB Schweizerische Institut für Bioinformatik ist eine akademische, gemeinnützige Organisation. Auftrag des Instituts ist es, das Gebiet der Bioinformatik in der Schweiz zu leiten und zu koordinieren. Die Data-Science-Experten des SIB bündeln ihre Kompetenzen mit dem Ziel, die biologische und medizinische Forschung voranzubringen und das Gesundheitswesen zu verbessern. Das SIB (i) stellt der nationalen und internationalen Forschung in den Life Sciences eine hochmoderne bioinformatische Infrastruktur bereit, einschließlich Ressourcen, Fachkompetenz und Dienstleistungen; (ii) verbindet Spitzenforscher und führt Fortbildungen auf dem Gebiet der Bioinformatik durch. Das SIB besteht aus mehr als 70 Forschungs- und Dienstleistungsgruppen von Weltrang mit 800 Forschern in den Bereichen Genomik, Proteomik, Phylogenie, Systembiologie, Strukturbiologie, und personalisierte Medizin.

Mehr Informationen: <https://www.sib.swiss/>

Angaben zur Publikation und zu den Kontaktpersonen sehen Sie auf der nächsten Seite.

Angaben zur Publikation:

Pouyet F. *et al.* Background selection and biased gene conversion affect more than 95% of the human genome and bias demographic inferences. *eLife* 2018;7:e36317 doi: [10.7554/eLife.36317](https://doi.org/10.7554/eLife.36317)

Kontakt:

Dr. Fanny Pouyet (Englisch und Französisch)

Universität Bern, Institut für Ökologie und Evolution, Abteilung Populationsgenetik

Telefon: +41 31 631 45 13 / fanny.pouyet@iee.unibe.ch

Prof. Dr. Laurent Excoffier (Englisch und Französisch)

Universität Bern, Institut für Ökologie und Evolution, Abteilung Populationsgenetik

Telefon: +41 31 631 30 31 / laurent.excoffier@iee.unibe.ch