

Populationsgenetik des humanen X-Chromosoms

Genetische Polymorphismen bergen für jede Spezies eine Fülle von Hinweisen auf deren Entwicklungs- und Migrationsgeschichte und erlauben zudem eine Quantifizierung der verwandtschaftlichen Nähe ihrer Populationen. Die ersten phylogenetischen Stammbäume in der molekularen Anthropologie wurden für die mitochondriale DNA (mtDNA) und für das Y-Chromosom (ChrY) erstellt. Diese beiden genomischen Kompartimente weisen eine besonders hohe Informativität auf, weil sie mit Ausnahme der beiden pseudoautosomalen Regionen (PAR) des ChrY nicht rekombinieren. Zudem erlaubt die Typisierung haploider Marker automatisch eine Identifizierung von Haplotypen.

Phylogenetische Stammbäume des Chromosom X (ChrX) wurden erst erstellt, als die dafür erforderlichen Sequenzierungs- und Genotypisierungstechniken einen hinreichenden Entwicklungsstand erreicht hatten. So lieferten Jarzelska et al. [4] erstmals 1999 mit einer X-chromosomalen SNP-Studie unterstützende Evidenz für die „Out of Africa“-Hypothese, die besagt, dass sich der moderne Mensch vor 100.000–150.000 Jahren in Afrika entwickelt hat und von dort aus die Welt besiedelte. Im Einklang mit dieser Hypothese stehen die vielfach beobachteten Unterschiede hinsichtlich der X-chromosomalen Variabilität unter Afrikanern und in nichtafrikanischen Populationen.

Besonderheiten X-chromosomaler Marker

Das Rekombinationsverhalten des ChrX nimmt eine intermediäre Stellung zwischen dem der Autosomen und dem des ChrY ein, denn mit Ausnahme der PAR rekombiniert das ChrX nur während der

weiblichen Meiose. Zudem ist die Identifizierung X-chromosomaler Haplotypen vergleichsweise einfach, weil das ChrX im männlichen Geschlecht als Einzelkopie vorliegt. Folgerichtig ist das Informationspotenzial des ChrX relativ hoch, und Schaffner [15] stellte sogar heraus, dass es der Informativität des ChrY und der mtDNA in mancherlei Hinsicht überlegen sei. Allerdings ist das ChrX weniger variabel als die meisten Autosomen. So analysierte das SNP-Konsortium (TSC) 50 Mb humaner ChrX-Sequenz und fand heraus, dass die Diversität des humanen ChrX nur 59% der durchschnittlichen Diversität der Autosomen beträgt [14]. Dieser Unterschied erklärt sich z. T. aus der bereits erwähnten Tatsache, dass das ChrX in Individuen männlichen und weiblichen Geschlechts im Verhältnis 1:2 vorliegt und deshalb in seiner Evolution mehr weibliche als männliche Meiosen durchlaufen hat. Die geringere Mutationsrate während der Oogenese und die insgesamt geringere Populationsgröße führten dementsprechend zu einer geringeren Diversität des ChrX [15]. Allerdings ist dessen Variabilität immer noch doppelt so hoch wie die des ChrY, was Schaffner [15] u. a. dem höheren phylogenetischen Alter des ChrX zuschrieb. Infolge der geringeren Populationsgröße der ChrX unterliegen X-chromosomale Merkmale auch einer höheren genetischen Drift als autosomale Merkmale. Die auf das ChrX bezogenen genetischen Distanzen zwischen humanen Populationen sind daher meist größer als die für Autosomen ermittelten Abstände.

Mutationen, die sich im nichtrekombinierenden Teil des ChrY und im mitochondrialen Genom ereignen, bleiben auf Dauer in Haplotypen vereint. ChrY und mtDNA schreiben daher ihre evolutio-

näre Chronik „im Ganzen nieder“, weshalb sich für sie sehr erfolgreich phylogenetische Bäume erstellen ließen. Mutationen auf Autosomen oder dem ChrX werden demgegenüber im Lauf der Evolution durch Rekombination getrennt, sodass die ursprünglichen Haplotypen nach und nach „erodieren“. Allerdings stehen eng benachbarte autosomale oder X-chromosomale Marker regelmäßig im Kopplungsungleichgewicht (englisch: „linkage disequilibrium“, LD) zueinander, wenn sie eine gemeinsame, nicht zu weit zurückreichende Vererbungsgeschichte haben. Der Verlust eines bestehenden LD vollzieht sich umso schneller, je größer der physikalische Abstand zwischen den Markern ist. Über kurze Abschnitte sind autosomale und X-chromosomale Haplotypen hingegen selbst über lange Zeiträume stabil. Weil das Crossover zwischen ChrX auf die weibliche Meiose beschränkt ist, nehmen pro Generation nur 2/3 aller X-Chromosomen an Rekombinationen teil. Deshalb benötigen X-Chromosomen auch mehr Zeit (gemessen in Generationen) als Autosomen, um ein bestehendes LD abzubauen.

Im männlichen Geschlecht erlaubt die Typisierung von Einzelspermien für alle Chromosomen das Erstellen hoch auflösender, auf Rekombinationsereignissen beruhender genetischer Karten – im Fall der Gonosomen natürlich nur für die PAR. Wird DNA aus somatischem Gewebe typisiert, gestaltet sich hingegen die Haplotypisierung der männlichen Gonosomen einfacher als die der Autosomen. Demzufolge konnten schon recht früh umfangreiche genetische Karten des ChrX erstellt werden [12], die neben Bereichen erhöhter Rekombinationshäufigkeit (z. B. bei Xp11.4 und Xq27.2) auch re-

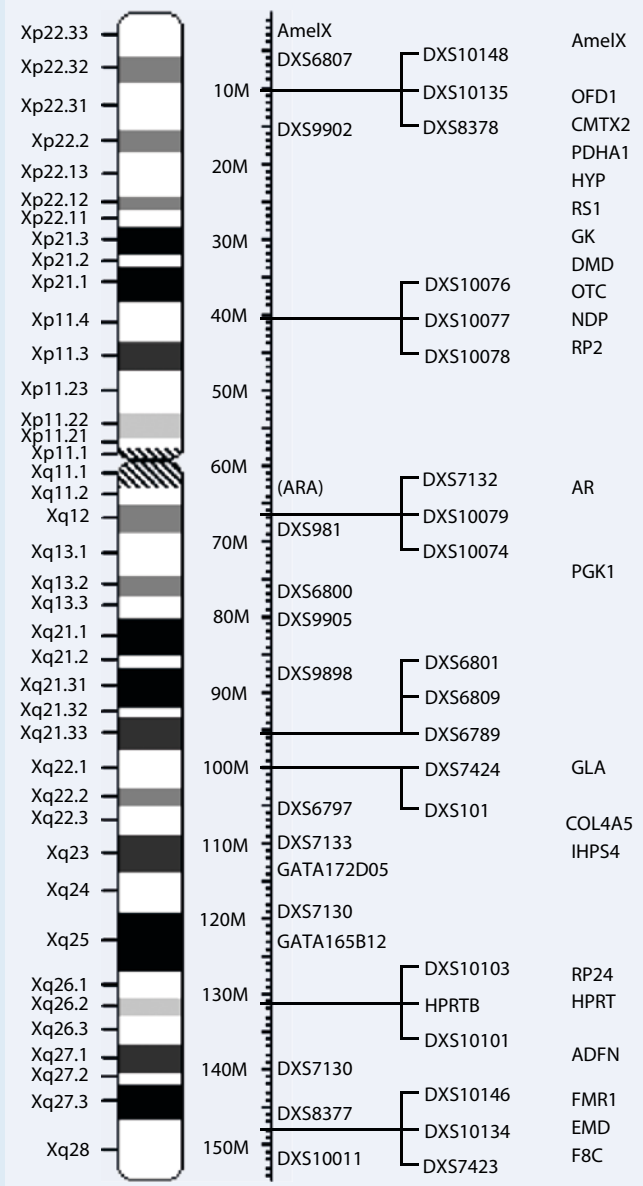


Abb. 1 Idiogramm des ChrX mit Auswahl forensisch genutzter STR-Marker. Für die zu Clustern zusammengeführten STR werden in der Abstammungsbegutachtung Haplotypen bestimmt; Loci mit klinischer Bedeutung: *AmelX* Amylogenesis imperfecta, *OFD1* „oral-facial-digital syndrome 1“, *CMTX2* Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie, *PDHA1* Leigh-Syndrome, *HYP* Hypophosphatämie, *RS1* Retinoschisis, *GK* Glyceratkinasedefizienz, *DMD* Duchenne-Muskeldystrophie, *OTC* Ornithin-transcarbamylasedefizienz, *NDP* „Norrie disease“, *RP2* Retinitis pigmentosa Typ 2, *AR* Androgeninsensitivität, *PGK1* Phosphoglyceratkinase-1-Defizienz, *GLA* „Fabry disease“, *COL4A5* Alport-Syndrom, *IHPS4* Pylorusstenose, *RP24* Retinitis pigmentosa Typ 24, *HPRT* Lesch-Nyhan-Syndrom, *ADFN* „albinism-deafness syndrome“, *FMR1* fragiles X-Syndrom, *EMD* Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie, *F8C* Hämophilie A

lativ stabile Abschnitte auswiesen (z. B. im Zentromer und bei Xq13.3–Xq21.2).

Die populationsgenetische Bedeutung des ChrX beruht jedoch nicht allein auf der leichteren Identifizierbarkeit von Haplotypen. Während ChrY und mtDNA jeweils nur einen einzigen Locus mit einheitlicher Entwicklungsgeschichte reprä-

sentieren, setzt sich das ChrX aus mehreren Abschnitten zusammen, die jeweils eine eigene Historie reflektieren können. Eine Bestimmung der Haplotypdiversität verschiedener Bereiche des ChrX kann somit die bereits vorliegenden ChrY- und mtDNA-basierten Stammbäume der molekularen Anthropologie ergänzen. Dies

ist in vieler Hinsicht bereits geschehen, und X-chromosomale Populationsstudien haben ergeben, dass sich mit ihren Ergebnissen die „Out of Africa“-Hypothese mindestens genauso überzeugend belegen lässt [3, 5] wie durch mtDNA- und ChrY-Studien.

Angesichts der mosaikartigen Struktur des ChrX erscheint der Einsatz X-chromosomaler Marker in populationsgenetischen Untersuchungen immer dann besonders sinnvoll, wenn Subpopulationen unterschieden oder regionale ethnische Strukturen erforscht werden sollen. Dabei kommt es darauf an, Marker zur Kennzeichnung möglichst stabiler, d. h. rekombinationsarmer Abschnitte auszuwählen. Die Analyse des LD in solchen Abschnitten erlaubt dann eine effiziente Aufklärung der Populationsgeschichte z. B. von Isolaten. Laan et al. [7] verglichen zu diesem Zweck das LD in den Regionen Xq13 und Xp22. Während in einem 20 Mb Bereich auf Xq13 die Rekombinationsaktivität bei 0,166 cM/Mb lag, war sie im Abschnitt Xp22 mit 1,3 cM/Mb fast 8-mal so hoch. Die Autoren konnten dann am Beispiel des finnischen Kuusamo-Isolats und damit verwandter Populationen des Wolga-Ural-Gebietes zeigen, dass die Haplotypverteilung in der rekombinationsärmeren Region auf Xq13 wesentlich mehr von der demografischen Geschichte der einzelnen Gruppierung geprägt war als auf Xp22. Ähnliche Untersuchungen wurden zwischenzeitlich auch in anderen geografischen Regionen durchgeführt, wovon insbesondere die Studie von Latini et al. [8] in der korsischen Population erwähnenswert erscheint. Die Autoren wiesen eine besondere genetische Nähe zwischen den Populationen von Korsika und Sardinien nach und konnten im Inneren von Korsika drei genetische Isolate identifizieren.

Forensische ChrX-Marker

Im Gegensatz zum ChrY und zur mtDNA hat die forensische Genetik des ChrX bislang nur wenig zur Bearbeitung evolutionärer oder populationsgenetischer Fragestellungen beitragen können. Das liegt daran, dass der Aufgabenschwerpunkt der forensischen Genetik in der Identitäts- und Verwandtschaftsbestimmung

mit Hilfe von DNA-Analysen liegt. Solche Untersuchungen müssen zu belastbaren Wahrscheinlichkeitsaussagen führen, wofür multiallelische und hochpolymorphe Marker am besten geeignet sind. Die forensischen Genetiker haben deshalb für ihre Aufgaben v. a. die Analyse von Short-Tandem-Repeats (STR), meist solcher mit Tetranukleotidrepeats, etabliert. Eine Übersicht der gebräuchlichen ChrX-STR findet sich in **Abb. 1**.

Hauptgrund für den ausgeprägten Polymorphiegrad von STR ist deren relativ hohe Mutationsrate. Diese stört den Abstammungstest kaum, zumal die Mutationsrate in den Berechnungen von Verwandtschaftswahrscheinlichkeiten explizit berücksichtigt werden kann. Strebt man aber die langfristige Rückverfolgung von Vererbungslinien und die Erstellung phylogenetischer Stammbäume an, sind hohe Mutationsraten hinderlich, weil sie die phylogenetischen Zusammenhänge verwischen. Die in der Forensik genutzten STR haben zwar sehr unterschiedliche Mutationsraten, sie liegen aber größtenteils im Bereich von 5×10^{-4} bis 3×10^{-3} [16]. Auf diesem Niveau gleichen sich die Allelverteilungen von STR in verschiedenen Populationen sehr schnell an, was für forensische Anwendungen meist von Vorteil, für populationsgenetische Untersuchungen aber nachteilig ist. Diallelische Marker wie SNP und Insertions-Deletions-Polymorphismen, die sich durch geringere Mutationsraten auszeichnen, werden bisher in der Forensik nur wenig genutzt. Es liegt daher auf der Hand, dass die oben angesprochenen populationsgenetischen Studien hauptsächlich auf der Analyse von X-chromosomalen SNP-Haplotypen und weniger auf forensischen Markern, sprich STR, beruhen.

Ungeachtet der hohen Mutationsraten verwischen sich bestehende Populationsunterschiede in der Allelverteilung auch für STR nicht vollständig. Bestehende Unterschiede werden zudem für forensische Marker schon aus ganz praktischen Gründen regelmäßig in wissenschaftlichen Journalen publiziert, denn aus den Allelfrequenzen errechnet sich die Wahrscheinlichkeit für die Identität von Spuren oder für Verwandtschaftsverhältnisse. Sie muss daher auf eine bestimmte Population bezogen werden. Aus diesem Grund kön-

medgen 2008 · 20:293–297 DOI 10.1007/s11825-008-0117-8
© Springer Medizin Verlag 2008

R. Szibor

Populationsgenetik des humanen X-Chromosoms

Zusammenfassung

Die mitochondriale DNA und das Y-Chromosom (ChrY) weisen einen sehr hohen Informationsgehalt hinsichtlich der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der verwandtschaftlichen Nähe humaner Populationen auf. Das liegt daran, dass mit Ausnahme der pseudoautosomalen Regionen des ChrY beide genomischen Kompartimente nicht rekombinieren und dass die Typisierung haploider Marker automatisch die Identifizierung von Haplotypen erlaubt. Das X-Chromosom (ChrX) nimmt hinsichtlich seines Rekombinationsverhaltens eine intermediäre Stellung zwischen den Autosomen und dem ChrY ein. Auch seine populationsgenetische Bedeutung beruht z. T. auf der leichteren Identifizierbarkeit von Haplotypen. Während ChrY und mtDNA aber jeweils nur einen einzigen Locus mit einheitlicher Entwicklungsgeschichte repräsentieren, setzt sich das ChrX aus mehreren Abschnitten zusammen, die jeweils eine eigene Historie reflektieren kön-

nen. Daher erscheinen ChrX-Studien immer dann besonders sinnvoll, wenn Subpopulationen voneinander unterschieden oder regionale ethnische Strukturen erforscht werden sollen. Aus populationsgenetischer Sicht spielt die Analyse von Kopplungsungleichgewichten zwischen ChrX-Markern eine besondere Rolle, da mit ihrer Hilfe genetische Isolate und die Abstammung einzelner Gruppierungen von kleinen Gründerpopulationen nachgewiesen werden können. Populationen mit häufigen und hohen Kopplungsungleichgewichten haben eine besondere Bedeutung für die Identifizierung der Gene, deren Variation zur Ätiologie multifaktorieller Erkrankungen beiträgt.

Schlüsselwörter

Populationsgenetik · X-Chromosom · STR („short tandem repeat“) · SNP („single nucleotide polymorphism“) · Kopplungsungleichgewicht

Population genetics of the human X chromosome

Abstract

Mitochondrial DNA and the Y chromosome (ChrY) are both highly informative regarding human evolution, demographic history, and the genetic relationships between extant populations. The major reason for this is that both genomic compartments do not recombine, except for the pseudo-autosomal regions of ChrY, and that typing of haploid markers automatically allows the identification of haplotypes. In terms of its recombination behaviour, the X chromosome (ChrX) falls between autosomes and ChrY. The significance of ChrX in terms of population genetics is partially based on the fact that its haplotypes are easier to determine than those of autosomes. While ChrY and mtDNA each represent a single locus only, with a common evolutionary history of all

their constituents, ChrX comprises several regions that may each reflect its own history. Therefore, ChrX studies seem most suitable for distinguishing between subpopulations or for research on regional ethnic structures. The analysis of linkage disequilibrium (LD) is one of the key aspects of population genetics studies of ChrX markers because LD may be an indicator of genetic isolation or of the emergence from a small founder population. Populations with high LD play an important role in the identification of genes involved in the aetiology of multifactorial diseases.

Keywords

Population genetics · X chromosome · STR · SNP · Linkage disequilibrium

nen die bestehenden Datenbanken zu X-chromosomalen STR-Profilen noch wertvolle, bislang ungenutzte Informationen über populationsgenetische Zusammenhänge liefern. Weil ChrX-STR aber zu Beginn nur sporadisch für forensische Zwecke eingesetzt wurden, gibt es hierüber aus den frühen Jahren der forensischen STR-Typisierung nur sehr wenige Daten. Als ChrX-gebundene Marker standen ab 1992 der Tetranukleotid-STR *HPRTB* (Intron 4) und der kodierende CAG-Repeat *ARA* (Androgenrezeptor, Exon 1) zur Verfügung. Häufigkeitsdaten dieser Marker aus unterschiedlichen Populationen sind jedoch kaum vergleichbar, weil eine Eichung der STR-Allele mit Standard-DNA von humanen Lymphoidzelllinien-DNA (z. B. GM9947) erst seit 2003 üblich ist. Seit 2006 ist ein kommerzieller STR-Kit für das ChrX erhältlich, der vergleichbare Daten liefert. Dieser „Argus-X-8“ genannte Kit (Biotype AG, Dresden) ermöglicht die Typisierung von 8 Loci, wobei jeweils 2 Marker (nach vorläufigen Untersuchungen) weniger als 1 cM auseinander liegen und daher ein Paar bilden. Die Markerpaare werden weitgehend unabhängig voneinander vererbt, da ihre genetischen Abstände 50 cM und mehr betragen. Die Paare sind *DXS10135–DXS8378* (Xp22), *DXS7132–DXS10074* (Xq12), *HPRTB–DXS10101* (Xq26) und *DXS7423–DXS10134* (Xq28). Eine umfangreiche und globale Nutzung des Kits läuft derzeit an, sodass in Zukunft auch mit der Verfügbarkeit größerer Mengen populationsgenetisch relevanter Daten für das ChrX zu rechnen ist.

Populationsvergleiche mit forensischen ChrX-STR

In der Studie von Tabbada et al. [17] wurden Daten für 5 Loci auf dem ChrX zwischen 4 asiatischen und 2 europäischen Populationen verglichen (China, Japan, Thailand, Philippinen, Deutschland und Italien). Hierbei handelte es sich um die Marker *DXS101*, *DXS8377*, *HPRTB*, *DXS981* und *DXS6789*. Für die Allelverteilung des STR *DXS6789* zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen der deutschen und der philippinischen Population. Für *DXS101*, *HPRTB* und *DXS981* fanden sich hochsignifikante Unterschiede

nicht nur zwischen asiatischen und europäischen Populationen, sondern auch innerhalb der beiden ethnischen Gruppierungen.

Gomes et al. [2] publizierten eine Untersuchung dreier US-amerikanischer Populationen mit einem ChrX-STR-Dekaplex, der die Marker *DXS8378*, *DXS9898*, *DXS8377*, *HPRTB*, *GATA172D05*, *DXS7423*, *DXS6809*, *DXS7132*, *DXS101* und *DXS6789* amplifiziert. Die Gruppen waren afrikanischen, asiatischen und amerikanischen (Hispanics) Ursprungs. Der paarweise Vergleich der Allelverteilungen zeigte für einige STR (*HPRTB*, *DXS6809* und *DXS7132*) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für andere Marker wie *GATA172D05*, *DXS8378*, *DXS101* und *DXS6789* waren die jeweiligen Unterschiede hingegen hochsignifikant.

Vergleiche von ChrX-STR zwischen europäischen Populationen ergaben durchgängig keine oder nur marginale Unterschiede. So zeigte z. B. ein Vergleich der Allelverteilungen in verschiedenen Regionen der iberischen Halbinsel, dass die für wenige Loci gefundenen Unterschiede allesamt gering waren [2]. Der Vergleich geografisch weiter voneinander entfernter Populationen zeigt meist moderate Differenzen, z. B. für *DXS8378* in einer vergleichenden Untersuchung von Portugiesen, Deutschen und Letten [13]. Deutliche Unterschiede werden hingegen offenbar, wenn man die Kopplungsungleichgewichte eng gekoppelter Loci zwischen Populationen vergleicht. So zeigten z. B. unsere eigenen Untersuchungen in Deutschland ein starkes LD zwischen *DXS101* und *DXS2474*, das in Korea nicht nachweisbar war [9]. Ähnlich verhält es sich mit dem Markerpaar *DXS6809–DXS6789*, das etwa 1,3 cM umfasst. In Deutschland ist zwischen beiden Markern ein signifikantes LD vorhanden, in Portugal dagegen nicht [13]. Auf der anderen Seite zeigten die relativ weit von einander entfernten Loci *DXS9898* und *DXS6789* (9,3 cM) bei den Portugiesen im Gegensatz zu Deutschen eine starke Assoziation. Ähnliche Beobachtungen gibt es auch in anderen Populationen, oft für Markerkombinationen mit relativ großen genetischen Abständen (z. B. für die Markerpaare *DXS9895–DXS9898* und *DXS9895–DXS6789*).

Populationsgenetik X-chromosomaler Erkrankungen

Die populationsgenetischen Aspekte genetisch bedingter Erkrankungen kommen normalerweise bei der genauen Charakterisierung der zugrunde liegenden Mutationen und der Beschreibung ihrer Verbreitung in den untersuchten Populationen zutage. Stimmen Lokalisation und Art einer Basensubstitution, Deletion oder Insertion bei mehreren Patienten exakt überein, kann man von einem gemeinsamem Ursprung in einem einzelnen Mutationsereignis (einer so genannten Gründermutation) ausgehen. Das unabhängige Auftreten ein und derselben Mutation ist demgegenüber sehr unwahrscheinlich. Anders stellt sich die Situation bei Erkrankungen dar, die auf die Ausdehnung von Trinukleotidrepeats zurückzuführen sind – und von denen es mehrere X-chromosomale Beispiele gibt. Trinukleotidrepeats sind Hotspots für Mutationen, an denen Expansionen auch mehrfach unabhängig voneinander auftreten können. Die Populationsgenetik der zugehörigen Erkrankungen verlangt neben der Bestimmung der Expansionslänge auch die Haplotypanalyse flankierender Marker. Hierfür sind sowohl SNP als auch STR geeignet. Durch Haplotypanalysen konnten z. B. Lund et al. [11] zeigen, dass die X-chromosomale Erkrankung SBMA (Kennedy-Disease) weltweit auf einer Vielzahl initialer Expansionsereignisse beruht, die expandierten Allele von skandinavischen Patienten (mit Ausnahme der Dänen) aber auf nur eine Gründermutation zurückgehen. Ähnliche Untersuchungen gibt es auch zum Fragilen-X-Syndrom, wofür neben der Haplotypisierung der Repeatpolymorphismen *DXS548*, *FRAXAC1* und *FRAXAC2* auch die Analyse eng gekoppelter SNP herangezogen wurde. Die damit erzielten Ergebnisse fielen für die untersuchten Populationen durchaus unterschiedlich aus. So war z. B. in einer ostindischen Population eine Gründermutation erkennbar [1], in Thailand aber nicht [10].

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Feststellung starker Kopplungsungleichgewichte in einer Population geeignet ist, genetische Isolate oder solche Gruppierung zu erkennen, die auf kleine

Gründerpopulationen zurückgehen. Die Identifizierung derartiger Populationen ist nicht nur von akademischem Interesse. Sie stellt eine gute Basis für die Identifizierung von Genen dar, die zur Pathogenese multifaktorieller Erkrankungen beitragen. Erst das häufige Auftreten starker Kopplungsungleichgewichte zwischen relevanten Genen und Markern über relativ große genetische Distanzen ermöglicht nämlich bzw. erleichtert die Identifizierung der Krankheitsgene [8].

Schlussbetrachtung

Die populationsgenetische Analyse des X-Chromosoms ermöglicht Aussagen über die Entwicklungsgeschichte menschlicher Populationen. Untersuchung des ChrX können ChrY- und mtDNA-Analysen dabei nicht nur ergänzen, sondern in mancher Hinsicht sogar in ihrer Aussagekraft überflügeln. X-chromosomale SNP-Analysen sind meist aussagekräftiger als Studien von STR. Der Nachweis X-chromosomaler Kopplungsungleichgewichte kann dazu genutzt werden, genetische Isolate oder solche Gruppierungen zu identifizieren, die aus kleinen Gründerpopulationen hervorgegangen sind. Derartige Populationen spielen eine zunehmende Rolle bei der Identifizierung von Genen, die zur Pathogenese multifaktorieller Erkrankungen beitragen. In diesem Zusammenhang stimmt optimistisch, dass sich das Spektrum forensisch genutzter und daher technisch gut etablierter ChrX-Marker (▣ **Abb. 1**) in jüngster Zeit stark erhöht hat, was die Einbeziehung solcher Marker in populationsgenetische und genetisch-epidemiologische Forschungsprojekte zu einer sinnvollen und realistischen Option macht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Szibor
Institut für Rechtsmedizin,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
reinhard.szibor@med.ovgu.de

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

Literatur

1. Chakraborty SS, Mondal BC, Das S et al. (2008) Haplotype analysis at the FRAXA locus in an Indian population. *Am J Med Genet A* 146A: 1980–1985
2. Gomes I, Prinz M, Pereira R et al. (2007) Genetic analysis of three US population groups using an X-chromosomal STR decaplex. *Int J Legal Med* 121: 198–203
3. Harris EE, Hey J (1999) X chromosome evidence for ancient human histories. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3320–3324
4. Jaruzelska J, Zietkiewicz E, Batzer M et al. (1999) Spatial and temporal distribution of the neutral polymorphisms in the last ZFX intron: analysis of the haplotype structure and genealogy. *Genetics* 152: 1091–1101
5. Kaessmann H, Heissig F, Haeseler A von et al. (1999) DNA sequence variation in a non-coding region of low recombination on the human X chromosome. *Nat Genet* 22: 78–81
6. Kong A, Gudbjartsson DF, Sainz J et al. (2002) A high-resolution recombination map of the human genome. *Nat Genet* 31: 241–247
7. Laan M, Wiebe V, Khusnutdinova E et al. (2005) X-chromosome as a marker for population history: linkage disequilibrium and haplotype study in Eurasian populations. *Eur J Hum Genet* 13: 452–462
8. Latini V, Sole G, Doratiotto S et al. (2004) Genetic isolates in Corsica (France): linkage disequilibrium extension analysis on the Xq13 region. *Eur J Hum Genet* 12: 613–619
9. Lee HY, Park MJ, Jeong CK et al. (2004) Genetic characteristics and population study of 4 X-chromosomal STRs in Koreans: evidence for a null allele at DXS9898. *Int J Legal Med* 118: 355–360
10. Limprasert P, Saechan V, Ruangdaraganon N et al. (2001) Haplotype analysis at the FRAXA locus in Thai subjects. *Am J Med Genet* 98: 224–229
11. Lund A, Udd B, Juvonen V et al. (2001) Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *Eur J Hum Genet* 9: 431–436
12. Nagaraja R, MacMillan S, Kere J et al. (1997) X chromosome map at 75-kb STS resolution, revealing extremes of recombination and GC content. *Genome Res* 7: 210–222
13. Pereira R, Gomes I, Amorim A et al. (2007) Genetic diversity of 10 X chromosome STRs in northern Portugal. *Int J Legal Med* 121: 192–197
14. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC et al. (2001) A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409: 928–933
15. Schaffner SF (2004) The X chromosome in population genetics. *Nat Rev Genet* 5: 43–51
16. Szibor R, Krawczak M, Hering S et al. (2003) Use of X-linked markers for forensic purposes. *Int J Legal Med* 117: 67–74
17. Tabbada KA, De Ungria MC, Faustino LP et al. (2005) Development of a pentaplex X-chromosomal short tandem repeat typing system and population genetic studies. *Forensic Sci Int* 154: 173–180

Hier steht eine Anzeige

