

• 综 述 •

亲权鉴定中短串联重复序列基因座遗传学的研究进展*

宋瑞雅¹综述, 宋秀宇^{2△}审校

(1. 福建医科大学附属第一医院, 福州 350004; 2. 福建省厦门市中心血站 361004)

关键词: 短串联重复序列; 遗传标记; 亲权鉴定; 多态性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)04-0503-03

短串联重复序列 (STR) 是一种高度多态性和可遗传性的遗传标记, 通常由 2~6 bp 的核心序列串联重复而成, 广泛存在于人类的基因组中。根据其分布于染色体的不同, 分为常染色体 STR 基因座和性染色体 STR 基因座 (包括 X-STR 和 Y-STR)。常染色体 STR 基因座是目前亲权鉴定实验室中运用最广泛的遗传标记, 性染色体 STR 基因座以其独特的遗传特点在亲权鉴定中具有重要的运用价值。本文就 STR 基因座在亲权鉴定中的运用情况和研究进展进行综述。

1 常染色体 STR 基因座在亲权鉴定中的应用与研究情况

常染色体 STR 基因座较早运用于亲权鉴定中, 已有大量的研究报道常染色体 STR 基因座具有高度遗传多态性。金璐璐等^[1]对温州地区汉族人群 21 个 STR 基因座进行遗传多态性研究, 报道除 TPOX、TH01 外其余基因座的杂合度均在 0.7 以上, 属高多态性基因座。吴微微等^[2]对来自 28 个省/区汉族 9 126 个无关个体的 41 个 STR 基因座的遗传多态性进行调查, 41 个基因座中 PentaE 等 21 个属高鉴别能力、高杂合度、高信息量, 其余 20 个属中等高度多态性基因座。目前, 亲权鉴定实验室中广泛运用商品化的试剂盒如 Identifiler 试剂盒和 PowerPlex 16 试剂盒等进行常染色体 STR 基因座的检测。PowerPlex 21 试剂盒由 Promega 公司在 2012 年推出, 在 PowerPlex 16 基础上增加了 5 个常染色体 STR 基因座 (D6S1043、D1S1656、D2S1338、D12S391、D19S433)。陈玲等^[3]运用 PowerPlex 21 系统对 1 937 个无关个体进行 DNA 分型, 发现新增加的 D1S1656 基因座的个体识别力 (DP)=0.953 8, 非父排除率 (PE)=0.672 2, 杂合度 (H)=0.838 4, 符合高度多态性基因座标准, 具有高鉴别力, 其他基因座能基本满足法医学的亲权鉴定的需要; PowerPlex21 检测三联体的累积亲权指数 (CPI) 值均大于 10 000, 检测二联体 CPI 小于 10 000 的案例百分比低于其他检测系统, 证实 PowerPlex21 系统可更好地满足亲子鉴定要求。Poetsch 等^[4]也证实 PowerPlex 21 系统在二联体的亲子鉴定中具有更高的排除能力。GlobalFiler PCR 扩增试剂盒是由美国 Life Technologies 公司于 2012 年底推出, 在 Identifiler 试剂盒的基础上新增 6 个常染色体 STR 基因座 (包括 D22S1045、SE33、D10S1248、D1S1656、D12S391 和 D2S1338)。路志勇等^[5]对北京地区汉族人群 373 个无关个体血样运用 GlobalFiler PCR 扩增试剂盒进行 DNA 检测, 结果显示这 21 个常染色体 STR 基因座的基因频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 多态信息量 (PIC) 值在 0.536~0.940, H 值在 0.558~0.933, DP 值为 0.783~0.992, PE 值在 0.243~0.874。累计个体识别能力

(CDP) 为 0.999 999 999 999 999 999 999 999 738 142, 累计非父排除概率 (CPE) 为 0.999 999 998 598 71, 该试剂盒具有较高的个人识别和亲权鉴定能力。这一结果与穆豪放等^[6]运用 GlobalFiler PCR 扩增试剂盒对 1 081 例中国北方汉族无关个体进行检测结果相一致。纪凤卿等^[7]运用针对中国人群基因特点设计的 Sinofiler 检测系统对福建汉族群体进行研究, 所检测的 15 个 STR 基因座在福建地区汉族人群中均具有较好的遗传多态性。随着研究的进程, 越来越多的非 CODIS STR 基因座被运用到法医学亲权鉴定中, 尤其作为二联体亲子鉴定的辅助检测。国产试剂盒 AGCU21+1 含有 21 个非 CODIS STR 基因座, 段莹等^[8]运用该试剂盒对 207 个无关个体进行检测, 结果显示对两两随机配对构成 21 321 个假想关系中有 4 个家系不排除亲子关系, 有 60 个假想关系因单个基因座不符而排除亲子关系, 提示 21 个非 CODIS STR 基因座可作为二联体亲子鉴定的辅助检测, 尚不能单独用于二联体的检测。阮修艳等^[9]首次对北京汉族人群的 13 个 CODIS 和 26 个非 CODIS 共 39 个常染色体 STR 基因座遗传多态性进行研究, 39 个 STR 基因座均符合 Hardy-Weinberg 平衡且各基因座之间不存在连锁现象, 并与国内报道的 11 个人群的相应的基因座的遗传资料进行比较, 发现共有的 21 个 STR 基因座在不同群体中存在差异。

随着对常染色体 STR 基因座的深入研究, STR 基因座出现三带型的情况不断被报道。截止到 2015 年 9 月, STR 数据库 (http://www.cstl.nist.gov/div831/strbase/tri_tab.htm) 已记录 324 种常染色体 STR 基因座出现三带型情况。Clayton 等^[10]将三等位基因分为两种类型, Type1 表现为两个峰高之和约等于另一个峰高; Type2 表现 3 个峰高大致相当。Type1 可能是早期体细胞突变的结果, 而 Type2 则与染色体重排有关。Crouse 等^[11]于 1999 年首次报道三带型等位基因现象, 发现 18 例 TPOX 基因座及 1 例 CSF1PO 基因座出现三带型等位基因个体, 其信号强度、峰高和峰面积接近。陈玲等^[12]于 2014 年报道在 11 985 例亲子鉴定案件 (共 29 111 个个体) 共检出 21 例三带型, 该报道研究了三等位基因在两代间的遗传方式, 指出携带 Type1 三带型的父/母将一个等位基因随机传递给子代; 携带 Type2 三带型的父/母, 均同时传递两个等位基因给子代; 子代三带型均为 Type2, 三带中的两个等位基因均源自母亲。Picanco 等^[13]对 TPOX 基因座出现三带型的某个家族的四代共 45 个个体进行研究, 发现在此家族中共有 6 例 TPOX 基因座三带型, 基因型均为 8-10-11 且为 Type2, 均为女性, 染色体核型均正常。该研究指出等位基因 10 可能为

* 基金项目: 福建省自然科学基金计划项目 (2013D002、2014D004)。

△ 通信作者, E-mail: songxyxm@126.com。

TPOX 基因座三带型中的额外等位基因,等位基因 10 可能来源于 X 性染色体长臂靠近端粒的区域。目前,对三等位基因产生的机制尚不能十分明确,需要积累更多案例进行多代的研究。

2 X 染色体 STR 基因座在亲权鉴定中的应用与研究情况

X 染色体具有特殊的遗传方式,即母方可将其两条 X 染色体随机传给儿子和女儿,父方只能将其一条 X 染色体传给女儿,因此在缺乏双亲的同父异母的姐妹亲缘关系或父女关系的单亲权鉴定等特殊的亲权鉴定案件中 X 染色体 STR 基因座具有重要的应用价值。由于 X-STR 基因座位于同一条染色体上,因此必须考虑其连锁的可能性,X-STR 基因座通常被定义为 4 个连锁群^[14] 分别以 DXS8378、DXS7132、HPRTB、DXS7S423 为核心,位于 Xp22.2, Xq12, Xq26, Xq28。目前比较通用的 X-STR 基因座商品化的试剂盒主要有 Investigator Argus X-12 试剂盒,包括 4 个连锁群各 3 个 STR 基因座共 12 个基因座的复合扩增体系。目前国内外着重于 X-STR 基因座的群体遗传学的调查以及寻找高度多态性的基因座用于法医学的应用。Uchigasaki 等^[15] 运用 Argus X-12 试剂盒研究来自中国、日本共 1 158 个无关个体的 12 个 X-STR 基因座。该研究发现在两人群中均未发现违背 Hardy-Weinberg 平衡,在两个群体中发现各自特殊的单体型,4 个连锁群单体型单倍型变异度(HD)值为 0.986 1~0.996 8,证实单体型的高度多态性适用于法医学上的运用。Shrivastava 等^[16] 首次报道了印度上述 12 个 X-STR 基因座的研究情况,指出基因频率分布在男性与女性比较差异无统计学意义($P>0.05$),DXS10135 和 DXS10101 多态性最高,4 个连锁群 HD 值均大于 0.990。Poulsen 等^[17] 对阿尔巴尼亚、伊拉克、立陶宛、斯洛文尼亚、土耳其 5 个国家的群体进行 12 个 X-STR 基因座的检测,结果显示在这五个人群中各基因座均具有多态性,DXS10135 基因座在 5 个人群中多态性最高,DXS7423 基因座在伊拉克、立陶宛人群中多态性最低,而在阿尔巴尼亚、斯洛文尼亚、土耳其人群中 DXS8378 基因座的多态性最低。Nishi 等^[18] 于 2016 年报道在 Xq28、DXS10011 基因座下方发现一个接近 100 kbp 的基因座,该基因座由 TGCC 和 TTCC 两种四核苷酸序列组合而成,并在 4 种人群无关个体中检测该序列,结果显示各等位基因频率和单体型频率在各人群中各不相同,该基因座具有高度多态性,其 PIC 值为 0.714 0,证实其将有利于 DNA 的检测和人类学的研究。综上所述,在不同的国家不同群体中 X-STR 基因座的基因频率和单体型分布有较大差异,因此进行群体遗传学的调查、丰富各群体的遗传学资料有重要意义。除了上述 12 个常检测的 X-STR 基因座外,国内外学者还力求寻找到更适本地区人群的 X-STR 基因座,以提高亲权鉴定的效能。

3 Y 染色体 STR 基因座在亲权鉴定中的应用与研究情况

Y 染色体独特的父系遗传的方式,因此 Y-STR 主要应用于父子单亲鉴定或其他父系血缘关系的鉴别和个体识别上。目前国际上常用的商品化试剂盒主要有 Y-filerTM 试剂盒,其包括 17 个 Y-STR 基因座。Li 等^[19] 运用 Y-filerTM 试剂盒对我国 6 个省份、安徽、江苏、江西、山东、上海、浙江,1 019 个汉族男性无关个体进行检测,得出这 6 个省份人群的 HD 分别为 0.999 91、0.999 98、1、0.999 94、1 和 0.999 90,显示出 Y-STR 分型的多态性。该研究还通过与 Shan 等^[20] 报道中国新疆哈萨克族和维吾尔族群体相比,这 6 个汉族群体均与哈萨克族、维吾尔族群体比较差异有统计学意义($P<0.05$)。上述说明 Y-STR 基因座多态性适合于法医学上的运用,单倍型具有种

族和地域差异,进行各群体的群体遗传学资料仍是工作重点。Ballantyne 等^[21] 在 186 个 Y-STR 基因座中挑出了 13 个突变率大于 10^{-2} 的 Y-STR,称之为快速突变 Y-STR(RM Y-STR)。这 13 个多态性好、突变率高的 RM Y-STR 为 DYS570、DYS576、DYS518、DYS526、DYS626、DYS627、DYS449、DYS547、DYS612、DYF387S1、DYF399S1、DYF403S1、DYF404S1。RM Y-STR 的发现极大地提高了 Y-STR 法医学的应用价值,尤其是在一些相对封闭的或具有瓶颈效应的 Y 染色体基因多态性较差的群体中亲缘鉴定和个体识别等特殊案件中。Ballantyne 等^[22] 分别使用 13 个 RM Y-STR 和 Yfiler 系统的 17 个 STR 对来自世界 51 个人群的 604 个无关男性样本进行分析,结果 13 个 RM Y-STR 仅检出 3 个重复的单倍型,分别为 8 名男性所共有;而 Yfiler 系统则检出 85 名个体共有的 33 个的重复单倍型。该研究还对 127 个无关家系中 305 名男性亲属分别用上述两种系统进行了亲缘检测,结果 Yfiler 系统仅可区分 15%,而 RM Y-STR 则可区分 66%,约为 Yfiler 系统的 4.4 倍。在国内,马立宇等^[23] 对云南白族 110 个无关男性个体进行 13 个 RM Y-STR 的检测,共检测出 110 种单倍型,HD 为 1。Yfiler plus 试剂盒在 Y-filerTM 试剂盒的基础上推出,新增的 9 个 Y-STR 中有 6 个 RM Y-STR。Olofsson 等^[24] 用 Yfiler plus 检测系统检测 551 名男性样本,与 Yfiler 系统作比较,具有更高的个人排除能力,在个体识别上具有明显的优势,而由于 RM Y-STR 基因座突变率较高,对亲缘关系的鉴定上 Yfiler plus 检测系统的效能相对较弱。Ballantyne 等^[25] 对 2 378 对确定父子关系的样本进行 13 个 RM Y-STR 分型,可辨别出其中的 27%。综上所述, RM Y-STR 在个体识别上具有明显的优势,但在父系亲缘关系鉴定中对有亲缘关系的男性个体容易错误排除,因此在亲权鉴定中应注意由 RM Y-STR 引起的排除情况。

4 小 结

亲权鉴定中常见的三联体或二联体案件中主要检测常染色体短串联重复序列;在一些特殊案例中增加检测 X 或 Y 染色体短串联重复序列。无论是常染色体还是性染色体的 STR 基因座,寻找更适合各人群的高度遗传多态性的基因座仍是目前亲权鉴定的研究热门方向。短串联重复序列基因座基因型分布具有种族和地域等的差异,因此进行群体遗传学资料的收集是提高亲权鉴定效能的基础。

参考文献

- [1] 金璐璐,陈吉顺,刘倩,等.温州地区汉族人群 21 个 STR 基因座的遗传多态性[J].中国法医学杂志,2015,30(6):622-623.
- [2] 吴微微,刘冰,郝宏蕾,等.中国 28 个省/区汉族人群 41 个 STR 基因座多态性数据分析[J].中国法医学杂志,2016,31(1):27-32.
- [3] 陈玲,邱平明,陆慧洁,等. PowerPlex21 系统在亲子鉴定中的应用评估[J].中国司法鉴定,2014,30(2):58-60.
- [4] Poetsch M, Preusse-Prange A, Schwark T, et al. The new guidelines for paternity analysis in Germany-how many STR loci are necessary when investigating duo cases[J]. Int J Legal Med, 2013, 127(4):731-734.
- [5] 路志勇,薛卢艳,张庆霞,等. GlobalFiler PCR 扩增试剂盒验证及其 STR 遗传多态性[J].法医学杂志,2015,24(4):273-276.

- [6] 穆豪放,张盾,殷才湧,等. 北方汉族 21 个常染色体 STR 基因座和 1 个 Y 染色体 STR 基因座的群体遗传学调查[J]. 中国司法鉴定,2015,32(2):67-71.
- [7] 纪凤卿,滕菁,赖力,等. 基于 Sinofiler 检测系统的福建汉族群体遗传多态性研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(21):2835-2836.
- [8] 段莹,肖南,于卫建,等. 21 个非 CODIS 系统基因座在二联体亲子鉴定中的应用[J]. 中国法医学杂志,2015,30(6):604-606.
- [9] 阮修艳,王伟妮,杨雅冉,等. 北京汉族群体 39 个短串联重复序列基因座多态性及其遗传关系[J]. 遗传,2015,37(7):683-691.
- [10] Clayton TM, Guest JL, Urquhart AJ, et al. A genetic basis for anomalous band patterns encountered during DNA STR profiling[J]. J Forensic Sci, 2004, 49(6):1207-1214.
- [11] Crouse CA, Rogers S, Amriott E, et al. Analysis and interpretation of short tandem repeat microvariants and three-banded allele patterns using multiple allele detection systems[J]. J Forensic Sci, 1999, 44(1):87-94.
- [12] 陈玲,刘超,邱平明,等. 常染色体 STR 基因座三带型的观察与分析[J]. 中国法医学杂志,2014,29(4):316-318.
- [13] Picanco JB, Raimann PE, Paskulin GA, et al. Tri-allelic pattern at the TPOX locus: a familial study[J]. Gene, 2014, 535(2):353-358.
- [14] Szibor R. X-chromosomal markers: past, present and future[J]. Forensic Sci Int Genet, 2007, 31(2):93-99.
- [15] Uchigasaki S, Tie J, Takahashi D. Genetic analysis of twelve X-chromosomal STRs in Japanese and Chinese populations[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(4):3193-3196.
- [16] Shrivastava P, Jain T, Gupta U, et al. Genetic polymorphism study on 12 X STR loci of investigator Argus X STR kit in Bhil tribal population of Madhya Pradesh, India[J]. Leg Med (Tokyo), 2015, 17(3):214-217.
- [17] Poulsen L, Tomas C, Drobnic K, et al. NGMSelect™ and investigator() Argus X-12 analysis in population samples from Albania, Iraq, Lithuania, Slovenia, and Turkey[J]. Forensic Sci Int Genet, 2016, 22(1):110-112.
- [18] Nishi T, Nakamura T, Honda K. Detection of a novel X-chromosomal short tandem repeat marker in Xq28 in four ethnic groups[J]. Leg Med (Tokyo), 2016, 19(1):43-46.
- [19] Li L, Yu G, Li S, et al. Genetic analysis of 17 Y-STR loci from 1 019 individuals of six Han populations in East China[J]. Forensic Sci Int Genet, 2016, 20(1):101-102.
- [20] Shan W, Ablimit A, Zhou W, et al. Genetic polymorphism of 17 Y chromosomal STRs in Kazakh and Uighur populations from Xinjiang, China[J]. Int J Legal Med, 2014, 128(5):743-744.
- [21] Ballantyne KN, Goedbloed M, Fang RX, et al. Mutability of Y-Chromosomal microsatellites: rates, characteristics, molecular bases, and forensic implications[J]. Am J Hum Genet, 2010, 87(3):341-353.
- [22] Ballantyne KN, Keerl V, Wollstein A, et al. A new future of forensic Y-chromosome analysis: rapidly mutating Y-STRs for differentiating male relatives and paternal lineages[J]. Forensic Sci Int Genet, 2012, 6(2):208-218.
- [23] 马立宇,胡利平,聂爱婷,等. 云南白族人群 13 个快速突变(RM)Y-STR 基因座多态性研究[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(7):170-177.
- [24] Olofsson JK, Mogensen HS, Buchard A, et al. Forensic and population genetic analyses of Danes, Greenlanders and Somalis typed with the Yfiler Plus PCR amplification kit[J]. Forensic Sci Int Genet, 2015, 16(1):232-236.
- [25] Ballantyne KN, Ralf A, Aboukhalid R, et al. Toward male individualization with rapidly mutating y-chromosomal short tandem repeats[J]. Hum Mutat, 2014, 35(8):1021-1032.

(收稿日期:2016-09-02 修回日期:2016-10-22)

• 综 述 •

βB2 晶体蛋白的功能及相关机制研究进展*

刘 鹏 综述,孙建明[△]审校

(上海中医药大学附属第七人民医院男性病科 200137)

关键词:βB2 晶体蛋白; 生殖; 表达; 机制

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 04. 028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0505-03

晶体蛋白是脊椎动物眼晶状体上皮细胞的主要成分,占晶状体中水溶性蛋白的 90%^[1]。晶体蛋白根据相对分子质量大小顺序分为 α、β 和 γ 3 种,各自均由许多亚单位构成。其中 α 晶体蛋白是结构和功能蛋白,α 晶体蛋白属小热休克蛋白家族,发挥分子伴侣作用,可促进 βγ-晶体蛋白的正确折叠,在应

激时可阻止蛋白变性聚集、沉淀及程序性死亡^[2]。γ 晶体蛋白占晶状体水溶性蛋白的 30%,其惰性维持晶状体结构。以往研究认为 β 族晶体蛋白仅仅是一种结构蛋白,随着研究深入发现,β 晶体蛋白也具备功能蛋白的一些特性。近年来研究表明 βB2 晶体蛋白不仅存在晶状体内,而且在晶状体外也有较高水

* **基金项目:**上海市科委项目(14401972300);上海市浦东新区名中医及名中医工作室建设项目(PDZYXK-3-2014011);上海市浦东新区科技发展基金(PKJ2014-Y17)。

[△] **通信作者,**E-mail:shsdqrmynk@sina.com。