

• 综 述 •

常染色体和 X 染色体 STR 基因座遗传学应用研究进展*

吴莉莉¹综述, 宋秀宇^{1,2△}审校

(1. 福建医科大学第一临床医学院, 福州 350108; 2. 福建省厦门市中心血站正道司法鉴定所 361004)

关键词: 串联重复序列; 基因座; 个体识别; 亲权鉴定; 多态性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)14-1979-03

基因组 DNA 中存在一类串联重复序列, 其串联重复单位(核心序列)数目在人群中存在较大差异, 具有高度多态性, 称为可变串联重复序列(VNTR)。其中重复单位长度为 2~6 bp 的重复序列称为微卫星序列, 也叫短串联重复序列(STR)^[1]。STR 分型技术简单、快速, 结果可靠, 灵敏度高, 重复性好, 利用常染色体和 X 染色体 STR 基因座分型是目前国内外法医学个体识别、亲子鉴定和遗传多态性研究的主要手段。

1 STR 简介

人类基因组内 STR 序列极其丰富, 估计有 20 万至 40 万, 平均每隔 6~10 kb 就出现 1 个^[2]。绝大多数 STR 位于非编码区, 极少数在编码区域, 基因组中 STR 约有一半具有遗传多态性, 为法医个人识别和亲子鉴定提供了高信息基因座的丰富来源。因此, STR 已成为法医 DNA 分析中最常用的一类遗传标记。目前在人类基因组中已发现的 STR 基因座有 8 000 多

个, 但并非所有的 STR 基因座都适于法医 DNA 分析应用, 存在基因突变情况时, 应增加检测其他高度多态性且遗传稳定的 STR 基因座, 有条件的应增加检测 X-STR 及 Y-STR^[3]。

2 常染色体和 X 染色体 STR 基因座的研究现状

由于单个 STR 基因座提供的信息有限, 难以满足法医学检验的要求, 所以多个 STR 基因座联合使用可显著提高单次检测信息量和个体识别率, 成为目前 STR 分型试剂盒的主流技术。自 Edwards 等^[4]在 1992 年正式报道了 3 个基因座 STR 复合扩增以后, 新的复合扩增体系便不断出现。商品试剂盒在不断研究中也取得了进展, 国内外已开发出的常染色体 STR 基因座部分商业试剂盒(见表 1), X-STR 复合扩增体系(见表 2), 后者也有 X-STR 复合扩增商品化试剂盒, 如 Biotype AG 公司 Mentype® Argus X-UL 试剂盒^[7]和 Mentype® Argus 8-X 试剂盒^[8]。

表 1 国内外已开发出的部分商业试剂盒

试剂盒名称	所含 STR 基因座
PowerPlex1.1 and 1.2	CSF1PO, TPOX, TH01, vWA, D16S539, D13S317, D7S820, D5S818, Amelogenin
PowerPlex2.1	D3S1358, TH01, D21S11, D18S51, vWA, D8S1179, TPOX, FGA, Pen-taE, Amelogenin
PowerPlexES	FGA, TH01, vWA, D3S1358, D8S1179, D18S51, D21S11, SE33, Am-elogenin
PowerPlex16	CSF1PO, FGA, TPOX, TH01, vWA, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, PentaD, PentaE, Amelogenin
AmpFISTR Blue	D3S1358, vWA, FGA, Amelogenin
AmpFISTR Green I	Th01, TPOX, CSF1PO, Amelogenin
AmpFISTR Green II	D8S1179, D21S11, D18S51, Amelogenin
AmpFISTR Yellow	D5S818, D13S317, D7S820, Amelogenin
AmpFISTR Profiler	D3S1358, vWA, FGA, Th01, TPOX, CSF1PO, D5S818, D13S317, D7S820, Amelogenin
AmpFISTR Profiler Plus	D3S1358, vWA, FGA, D8S1179, D21S11, D18S51, D5S818, D13S317, D7S820, Amelogenin
AmpFISTR Cofiler	D3S1358, D16S539, Th01, TPOX, CSF1PO, D7S820, Amelogenin
AmpFISTR SGM plus	D3S1358, vWA, D16S539, D2S1338, D8S1179, D21S11, D18S51, D19S433, Th01, FGA, Amelogenin
AmpFISTR Sefiler(SE)	FGA, Th01, D3S1358, vWA, D8S1179, D16S539, D18S51, D21S11, D2S1338, D19S433, SE33, Amelogenin
AmpFISTR Identifiler(ID)	CSF1PO, FGA, TPOX, TH01, vWA, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, D2S1338, D19S433, Amelogenin

3 在遗传学中的运用

3.1 个体识别和亲子鉴定 常染色体和 X 染色体 STR 基因

座在个体识别中发挥了重要作用。法医检案中, 经常会遇到仅有极少量血迹、分泌物或已大部分降解的生物材料, 最准确的

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

△ 通讯作者, E-mail: songxyxm@126.com。

方法是用 PCR 扩增 STR。当把几个 STR 位点联合分析后,根据国际标准可以得到非常高的累积个体识别率(DP)和非父排除率(PE)。性染色体的遗传特性可以在缺少双亲的兄弟(姐妹)认亲、同父异母的半兄弟(姐妹)认亲、隔代认亲等亲权鉴定和发生突变基因座的亲权鉴定中发挥很大的优势^[17]。X 染色体 STR 基因座为性连锁遗传,由于其遗传标记的定向性,使 X-STR 分型在法医实践中具有独特的应用价值,在父母不全的同父异母姐妹鉴定、祖母-孙女关系鉴定、父女关系鉴定案件

及个体识别中性别的辅助鉴定、混合样本的判定等案件中发挥着重要的作用^[18],还可作为常染色体 STR 基因座检验的重要补充,特别是在姐妹亲缘关系鉴定中,两结果之间相互印证,能提高鉴定结论的可靠性。王晓勋等^[19]联合应用常染色体 STR、X-STR 和线粒体 SNP 鉴别缺失双亲姐妹同胞关系。李丽等^[20]运用常染色体和 X 染色体 STR 联合应用成功鉴定姑侄与叔侄的关系。

表 2 国内外建立的 X-STR 复合扩增体系

作者	X-STR 复合扩增体系	统计人群
Zarrabeitia 等 ^[5]	五重:HPRTB、DXS10、ARA、DXS7423、DXS8377	西班牙人群
Kyoung 等 ^[6]	四重:GATA172D05、HPRTB、DXS8377、DXS101	韩国人群
Pepinski 等 ^[7]	Mentype® ArgusX-UL 试剂盒(四重):DX8378、HPRTB、DX7423、DX7132	德国人群
Jian ^[8]	Mentatype® Argus-8 试剂盒(八重):DXS10135、DXS8378、DXS7132、DXS10074、HPRTB、DXS10101、DXS7423、DXS10134	德国人群
吴微微等 ^[9]	十二重:DXS7133、DXS8378、DXS981、DXS7424、DXS6789、DXS10159、GATA165B12、DXS101、DXS7423、GA-TA31E08、DXS10164、DXS10162	中国浙江汉族人群
刘秋玲等 ^[10]	六重:DXS6801、DXS9902、DXS6809、DXS6803、DXS6804、DXS67996	中国广东汉族人群
Hwa 等 ^[11]	十三重:DXS6807、DXS8378、DXS9902、DXS7132、DXS9898、DXS6809、DXS6789、DXS7424、DXS101、GATA172D05、HPRTB、DXS8377、DXS7423	中国台湾人群
Li 等 ^[12]	十一重:DXS8378、DXS6795、DXS7132、DXS6803、DXS9898、DXS6801、DXS7133、GATA165B12、HPRTB、DXS8377、DXS7423	中国西藏和北方汉族人群
Penna 等 ^[13]	六重:DXS6807、DXS6800、DXS7424、DXS101、GATA172D05、HPRTB	巴西南部人群
Penna 等 ^[13]	八重:DXS8378、DXS9898、DXS6801、DXS6809、DXS6789、DXS7133、DXS8377、DXS7423	巴西南部人群
Liu 等 ^[14]	十二重:DXS6807、DXS8378、DXS9902、DXS6800、DXS6803、DXS6799、DXS6804、GATA172D05、DXS6854、HPRTB、DXS8377、XS7423	中国广东汉族人群
马腾等 ^[15]	十五重:DXS10011、DXS101、GATA165B12、DXS6795、DXS6800、DXS6801、DXS6803、DXS7132、DXS7133、DXS7423、DXS7424、DXS8377、DXS8378、DXS9898、HPRTB	中国山东人群
Huang 等 ^[16]	九重:GATA172D05、XS10159、DXS6797、HPRTB、DXS10079、DXS6789、DXS9895、DXS10146、ATA31E08	中国汉族、彝族、壮族人群

3.2 遗传多态性的研究 近年来,国内外文献等都有针对常染色体和 X 染色体 STR 基因座的遗传多态性报道。2013 年纪凤卿等^[3]应用 AmpFImSTR Identifier™ 体系荧光标记复合扩增系统检测 350 例福建福州地区汉族无关个体 15 个 STR 基因座的多态性,统计计算群体遗传学参数。结果 15 个 STR 基因座的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$),15 个 STR 遗传标记均具有高度多态性,DP 为 0.775~0.968,PE 为 0.285~0.761。2014 年余建华等^[21]用 PowerPlex® 16 system 试剂盒检测 20 204 个云南地区汉族群体样本,计算 15 个常染色体 STR 基因座的等位基因频率、法医学参数以及各 STR 基因座的 OL 等位基因的频率。结果所检测的 15 个常染色体 STR 基因座等位基因频率范围为 0.000 025~0.522 743,在云南地区汉族人群的累积 PE 为

99.998 44%。经 Bonferroni 校正,除基因座 CSFIPO 外其余 14 个基因座均符合 Hardy-Weinberg 平衡。叶乾素等^[22]对中国广西地区毛南族 142 例健康无关男性个体进行 12 个 STR 基因座遗传多态性调查,采用 AGCU X12 STR 荧光检测试剂盒进行扩增及检测,结果在 12 个 STR 基因座中共检出 108 个等位基因,在 DXS10159/DXS10162/DXS10164 连锁群发现 64 种单倍型,在 DXS6789/DXS7424/DXS101/DXS7133 连锁群发现 93 种单倍型,所调查的毛南族人群 12 个 STR 基因座具有较好识别能力。

目前数据库已收录利比亚、玻利维亚等群体的常染色体 STR 基因座遗传信息。Khodjet-El-Khil 等^[23]对利比亚 99 个无关个体进行检测,除 CSFIPO 外,其余基因型分布均为 Hardy-Weinberg 平衡,DP 和 PE 均超过 0.999,并与北非突尼斯、

摩洛哥、埃及人群的基因座相比,15 个 STR 基因座的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Parolin 等^[24]对玻利维亚人口进行研究中发现,没有明显的偏离 Hardy-Weinberg 平衡在 Bonferroni 调整后,信息量最丰富的是 D21S11 位点,信息量最少的是 D3S1358 位点,DP>0.999 999 99。在 X 染色体基因座遗传信息方面也做了相当多的研究,例如 Uchigasaki 等^[25]利用 Investigator Argus X-12 kit 对 488 例中国人和 677 例日本人进行检测,在 4 个连锁群里,一些对日本人和中国人独特的单倍型被检测出来,而且也做了对亚洲和白人人群之间、亚洲和非洲(摩洛哥)人群之间的遗传距离比较。

4 小 结

常染色体和 X 染色体在法医学上已有广泛运用,但由于商品化 STR 基因座大多数开发自白人人群,其中一些在中国人群的基因频率分布较差,个体识别概率较低,故增加检测其他高度多态性且遗传稳定的 STR 基因座,找出符合中国人人群遗传特征的高鉴别能力 STR 基因座,丰富中国人群的遗传信息十分必要,这是目前国内该领域的研究热点,属于中国人群的 DNA 数据库也可以因此会得到一定的完善。

参考文献

- [1] Edwards A, Civitello A, Hammond HA, et al. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats[J]. *Am J Hum Genet*, 1991, 49(4): 746-756.
- [2] 胡娜,熊永华,许杨. PCR-STR 分型技术的研究发展[J]. *国外医学遗传学分册*, 2003, 26(6): 319-324.
- [3] 纪凤卿,沈晓丽. 亲权鉴定中常染色体 STR 基因座遗传学的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(21): 2871-2873.
- [4] Edwards A, Hammond HA, Jin L, et al. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups[J]. *Genomics*, 1992, 12(2): 241-253.
- [5] Zarrabeitia MT, Amigo T, Sanudo C, et al. A new pentaplex System to study short tandem repeat markers of forensic interest on X chromosome[J]. *Forensic Sci Int*, 2002, 129(2): 85-89.
- [6] Kyoung JS, Byung KK, Sang SL, et al. Five highly informative X-chromosomal STRs in Koreans[J]. *Int J Legal Med*, 2004, 118(1): 37-40.
- [7] Pepinski W, Skawronska M, Niemcunowicz-Janica A, et al. Polymorphism of four X-chromosomal STRs in a Polish population sample[J]. *Forensic Sci Int*, 2005, 151(1): 93-95.
- [8] Jian LD. Detecting haplotypes of DXS7132 and DXS6804 loci by multiplex PCR[J]. *Acta Genetica Sinica*, 2003, 30(1): 10-14.
- [9] 吴微微,郝宏蕾,周怀谷,等. 浙江汉族人群 12 个 X-STR 基因座遗传多态性调查[J]. *刑事技术*, 2011(1): 7-12.
- [10] 刘秋玲,吕德坚,赵虎. X 染色体 STR 荧光复合扩增体系的建立及多态性[J]. *国际遗传学杂志*, 2010, 33(3): 129-133.
- [11] Hwa HL, Lee CI, Chang YY, et al. Genetic analysis of eight population groups living in Taiwan using a 13 X-chromosomal STR loci multiplex system[J]. *Int J Legal Med*, 2011, 125(1): 33-37.
- [12] Li C, Ma T, Zhao S, et al. Development of 11 X-STR loci typing system and genetic analysis in Tibetan and Northern Han populations from China[J]. *Int J Legal Med*, 2011, 125(5): 753-756.
- [13] Penna LS, Silva FG, Salim PH, et al. Development of two multiplex PCR systems for the analysis of 14 X-chromosomal STR loci in a southern Brazilian population sample[J]. *Int J Legal Med*, 2012, 126(2): 327-330.
- [14] Liu QL, Zhao H, Chen JD, et al. Development and population study of the 12 X-STR loci multiplexes PCR systems[J]. *Int J Legal Med*, 2012, 126(126): 665-670.
- [15] 马腾,徐婧,杨亚军,等. 山东地区汉族人群 15 个 X-STR 基因座的遗传多态性[J]. *法医学杂志*, 2013, 29(3): 202-205.
- [16] Huang DX, Ma HD, Yang RZ, et al. Development of a 9-locus X-STR multiplex PCR system for genetic analysis of three ethnic populations in China[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2015, 35(2): 183-187.
- [17] 刘秋玲,吕德坚,张建苗,等. X-STR 体系在特殊亲子鉴定案中的应用 1 例[J]. *中国法医学杂志*, 2011, 26(2): 147-148.
- [18] 刘秋玲,吕德坚,赵虎. 应用 X 染色体 STR 进行祖母与孙女鉴定 1 例[J]. *中国司法鉴定*, 2010(1): 89-90.
- [19] 王晓勋,陈敏,李瑞明,等. 联合应用常染色体 STR、X-STR 和线粒体 SNP 鉴别缺失双亲姐妹同胞关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2014, 6(6): 366-371.
- [20] 李莉,刘俊宏,柳燕,等. 常染色体 STR 和 X 染色体 STR 联合应用于姑侄和叔侄关系鉴定[J]. *中国法医学杂志*, 2012, 27(3): 62-66.
- [21] 余建华,高静,向超杰,等. 云南汉族人群 15 个常染色体 STR 基因座的遗传多态性与 OL 等位基因的研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(7): 27-31.
- [22] 叶乾素,唐剑频,陈祖聪,等. 广西毛南族人群 12 个 STR 基因座遗传多态性[J]. *中国法医学杂志*, 2015, 30(4): 413-414.
- [23] Khodjet-El-Khil H, Fadhlaoui-Zid K, Gusmão L, et al. Allele frequencies for 15 autosomal STR markers in the Libyan population[J]. *Ann Hum Biol*, 2011, 39(1): 80-83.
- [24] Parolin ML, Iudica CE, Lancelotti JL, et al. Population data of 15 autosomal STR markers from Afro-Bolivians of Nor Yungas Province (Bolivia)[J]. *Int J Legal Med*, 2014, 129(3): 463-464.
- [25] Uchigasaki S, Jian T, Takahashi D. Genetic analysis of twelve X-chromosomal STRs in Japanese and Chinese populations[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(4): 3193-3196.