



中国广东汉族人 C_4 、Bf多态性及其补体单倍型研究

主要组织相容性复合体(MHC, 人为HLA)是位于第6号染色体短臂上的一组连锁基因群[1]。其中有4个补体成分 C_4A 、 C_4B 、Bf、 C_2 称为HLA-III。这些基因紧密连锁,至今未发现过位点间的交换或重组[2]。Alper等[3]建议命名为补体单倍型(complotype)。HLA-III中的4个补体成分均表现为复杂的遗传多态现象,其中以 C_4 型别最多(至今报道有35例之多),Bf次之(20型), C_2 较少(比较肯定的是3型)[2]。这些补体多态现象的检测在人类源流的考察、法医鉴定、免疫调控机制的揭示与疾病遗传易感性的探讨等方面具有重要意义[4][5]。近年来的研究表明,补体型频率的检测比补体成分单座位频率的检测更能探求HLA-III与疾病易感性的关系,在揭示人类源流与法医鉴定上更为精确,因此受到医学界的广泛关注。本研究对广东24个无血缘关系家系的144条染色体 C_4 、Bf多态性及补体单倍型进行了分析研究比较。

1 材料与方 法

1.1 血浆样本

72例份EDTA抗凝血浆采自广州市某学校24个无血缘关系的学生家系。经询问,检查无常见的自身免疫性疾病及家族史,籍贯为广东汉族(绝对广东血缘),每家3人,含亲子两代。样本贮-18℃冰箱保存。

1.2 C_4 多态性的检测

参照Zhang等[6]推荐的两酿法,即采用神经氨酸酶羧肽酶 β 处理血清后进行琼脂糖高压电泳免疫固定加激光薄层扫描。

1.3 Bf多态性的检测

采用琼脂糖高压电泳用抗 β 因子血清免疫固定技术后加激光薄层扫描[6]。

1.4 补体型的分析

将检得的各个体的Bf、 C_4A 、 C_4B 的表型经家系分析推出其补体型。

1.5 C_4 、Bf、补体单倍型命名

C_4 的命名参照第4届国际补体遗传专题讨论会 C_4 别型的共同命名法进行[7]。Bf的命名参照Mauff 1986年提出的命名法进行[8]。补体型的排列顺序为Bf- C_4A - C_4B ,用缩写形式表达如BFS- C_4A - C_4B ,缩写成 S_{31} 。静息基因Q0缩写为“0”。

1.6 统计学处理

等位基因频率和补体型频率用直接计数法计出,使用 χ^2 检验验证各座位等位基因是否符合Hardy-weiberg平衡[9]。补体型各等位基因之间的连锁不平衡分析根据Dausset 1978年建立的DSM法进行。当 $D>0$ 或 $D<0$, $D_s>0.25$,并所检测的补体型数不少于3个时,分别表示有正向或负向连锁不平衡。

2 结 果

2.1 表型分布

通过 χ^2 检验Bf、C₄表型的分布均符合Hardy- weiberg遗传平衡律。

2.2 Bf、C₄表型及其基因频率

所测本组家系48例Bf、C₄A、C₄B位点的等位基因频率为：BFS型(0.8542)、C₄A₃(0.7291)、C₄A₄(0.2188)、C₄B₂(0.537)、C₄B₁(0.3542)最常见(表1)。

表 1 补体成分同种异型和等位基因频率分布

Tab.1 Distribution of the complement component allotypes and allele frequencies

Locus	Allotype	Gene number (n=96)	Allele gene frequency
Bf	S	82	0.8542
	F	14	0.1458
C ₄ A	4	21	0.2188
	3	70	0.7291
	2	4	0.0417
	Qo	1	0.0104
C4B	5	3	0.0313
	2	57	0.5937
	1	34	0.3542
	96	2	0.0208

2.3 获得的补体单倍型

本组24个正常家系96条无血缘关系染色体共获得13个补体单倍型(表2)。频率依次为：S₃₂(0.3229)、S₃₁(0.3229)、S₄₂(0.1458)、F₄₂(0.0416)。4个单体型呈高度连锁不平衡，其中3个正向连锁，1个负向连锁。

Tab.2 Distribution of the complotype frequencies and linkage disequilibria

Complotype	Number($n=96$)	Frequency	D value*	D_{\max}	D_s
S ₃₂	31	0.3229	-0.0468	-0.3679	-0.1265
S ₃₁	31	0.3229	0.1023	0.1336	0.7657
S ₄₂	14	0.1458	0.0348	0.1078	0.3228
F ₄₂	4	0.0416	0.0227	0.1268	0.1790
S ₃₅	3	0.0312	0.0117	-0.0118	0.9915
F ₃₂	3	0.0312	-0.0319	-0.0631	-0.5055
S ₂₂	3	0.0312	0.0101	0.0205	0.0492
F ₄₁	2	0.0028	0.0095	0.1345	0.0706
F ₃₁	1	0.0104	-0.0272	-0.0376	-0.7234
S _{2s} 96	1	0.0104	0.0097	0.0201	0.4825
S _{4s} 96	1	0.0104	0.0065	0.0169	0.3846
S ₀₂	1	0.0104	0.0051	0.0051	1.0000
F ₂₂	1	0.0104	0.0068	0.0399	0.1704

*The D value is statistically significant for determining existing linkage disequilibrium between the complotypes

2.4 本组资料与陈氏报告的比较

本研究报告的广东汉族C₄、Bf及补体单倍型的频率与陈仁馨等[10]报告的结果分别如下：BFS (0.8542/0.9048)、BFF (0.1458/0.0952)、C₄A₄ (0.2188/0.3810)、C₄A₃ (0.7291/0.5357)、C₄B₂ (0.5937/0.4762)、C₄B₁ (0.3542/0.4643)、S₃₁ (0.3229/0.2262)、S₃₂ (0.3229/0.2143)、S₄₂ (0.1458/0.2143)。二组中BFS、C₄A₄、C₄A₃、C₄B₂、C₄B₁、S₃₁、S₃₂、S₄₂均依次排列居前位。

3 讨论

广东汉族的BFS、C₄A₃基因频率与国内报告的汉(不包括广东)、维、壮、苗、瑶5个民族比较均在首位，C₄A₄频率明显高于其他民族和地区，C₄B₂、C₄B₁平居前位；而上述5个民族的频率则以C₄B₁为绝对优势，C₄B₂频率与广东汉族差异显著[9]。说明广东汉族有自己的遗传背景。相关研究亦表明，不同种族HLA频率分布不同，而同一种族的不同民族则基本相似，但有若干基因频率的差异，这些差异对探索人类的起源和人群的迁移与进化有重要的意义，可用于人类学或疾病相关的研究[10]。

大陆中国人的补体单倍型家系调查湖北、广东和河南洛阳有报道[2][11][12][13]。本研究居前3位的均为S₃₁、S₃₂、S₄₂，与文献[11]报道基本一致。湖北首位亦为S₃₁ (0.3781)，S₃₂ (0.058)居第5位，S₄₂ (0.012)居第9位[2]。此结果可能说明两地汉族人的差异。陈仁馨等[10]认为是实验室的方法有异似乎不妥。因研究与湖北汉族的C₄、Bf检测均为同一实验室。

资料分析表明,我国汉人的补体型与美、德、日人比较接近,均以S₃₁居首位,而与南非黑人则差异较大。这说明S₃₁在黄、白人种中是一个保守性很强的优势单倍型[14]。

根据D值计算的广东地区13个补体单倍型,连锁不平衡的共4个。其中3个正向连锁,1个负向连锁,与陈仁馨等[10]报告的7个相比差异较大,可能是后者报告中含有<3个单体型数的连锁不平衡[11]。本研究与陈仁馨等[10]报告均可供为广东地区补体单倍型的参考资料。

本研究C₄AQO检出率仅为0.0104, C₄B则未检出。与陈仁馨等[10]资料接近,与另一报告则差异极显著(C₄AQO 0.1020; C₄BQO 0.0558)[15]。这说明结论性数据尚需在统一方法下大面积调查。

致谢:本项目承蒙广州市皮肤病防治研究所孙心郁老师、第一军医大学中医系刘玉生老师大力支持,谨以致谢!

参考文献:

- [1] 涂正坤, 吴雄文, 刘敏, 等. 中国湖北汉族人群对同种异型抗原免疫应答与HLA遗传多态性的相关性[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1999, 19(4): 298-301.
- Tu ZK, Wu XW, Liu M, et al. Association between the immune response to alloantigens and the genetic polymorphism of HLA in a Hubei population of the Han nationality[J]. Chin J Microbiol Immunol, 1999, 19(4): 298-301.
- [2] 赵修竹, 张文杰, 田延武, 等. 中国人HLA-III 的遗传多态性[J]. 自然杂志(Ziran Zazhi), 1990, 13(9): 555-62.
- [3] Alper CA, Raum D, Karp S, et al. Serum complement 'supergenes' of the major histocompatibility complex in man (complotypes)[J]. Vox Sang, 1983, 45(1): 62-7.
- [4] 赵修竹. HLA-III 的基因与补体型[J]. 国外医学·分子生物学分册(Foreign Med · Mol Biol Sect), 1989, 11(6): 251-3.
- [5] 张咸宁, 庚镇城. 自身免疫性疾病与人类白细胞抗原的关联性[J]. 自然杂志, 1996, 18(3): 156-60.
- Zhang XN, Geng ZC. Autoimmune diseases and HLA association[J]. Ziran Zazhi, 1996, 18(3): 156-60.
- [6] Zhang WJ, Kay PH, Cobain TJ, et al. C4 allotyping on plasma or serum: application to routine laboratories[J]. Hum Immunol, 1988, 21(3): 165-71.
- [7] Mauff G, Alper CA, Awdch Z, et al. Statement on the nomenclature of human C4 allotypes[J]. Immunobiology, 1983, 164(2): 184-91.
- [8] Mauff G. Human population genetics[A]. Colloque INSERM, 1986:143-55.
- [9] 赵桐茂. HLA的分型原理及应用[M]. 上海科技出版社, 1984: 142-9.
- [10] 陈仁馨, 黄为民, 聂晓波, 等. 中国广东地区汉族人MHC补体单型的分析[J]. 中国免疫学杂志, 1993, 9(4): 205-7.
- Chen RX, Huang WM, Nie XB, et al. Analysis of MHC complotype of Han nationality Chinese in Guangdong area[J]. Chin J Immunol, 1993, 9(4): 205-7.
- [11] 彭学标, 费虹明, 陈仁彪. 江苏汉族人HLA-DQ位点基因多态性分析[J]. 第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao), 1998, 18(2): 126-7.
- [12] 陈仁馨, 陈立茵, 赖燕来, 等. 中国洛阳地区汉族人MHC补体单倍型的分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 1998, 14(1): 37-9.
- Chen RX, Chen LY, Lai YL, et al. Analysis of MHC complotype of Han nationality Chinese in Luoyang area[J]. J Cell Mol Immunol, 1998, 14(1): 37-9.
- [13] 张明军, 陈仁馨, 彭良平, 等. 中国洛阳地区汉族人MHC-Bf、C2、C4A、C4B、DRB1扩展单倍型分析[J]. 中华医学遗传学杂志(Chin J Med Genet), 2001, 18(2): 162-3.
- [14] Yao Z, Wang C, Tian YW, et al. Investigation of MHC-class III (complotype) of Han nationality of Chinese in the Hubei area[J]. Chin Sci Bull, 1990, 35(2): 149-52.

[15] 王增慧, 陈盛强, 汪策, 等. 广东汉族人群补体C2、Bf、C4的遗传多态现象[J]. 广州医学院学报, 1990, 18(1): 70-4.

Wang ZH, Chen SQ, Wang C, et al. Genetic polymorphism of complement (C2, Bf, C4) in the Hans of Guangdong[J]. Acta Acad Med Guangzhou, 1990, 18(1): 70-4.

参考文献:

[1] 涂正坤, 吴雄文, 刘敏, 等. 中国湖北汉族人群对同种异型抗原免疫应答与HLA遗传多态性的相关性[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1999, 19(4): 298-301.

Tu ZK, Wu XW, Liu M, et al. Association between the immune response to alloantigens and the genetic polymorphism of HLA in a Hubei population of the Han nationality[J]. Chin J Microbiol Immunol, 1999, 19(4): 298-301.

[2] 赵修竹, 张文杰, 田延武, 等. 中国人HLA-III 的遗传多态性[J]. 自然杂志(Ziran Zazhi), 1990, 13(9): 555-62.

[3] Alper CA, Raum D, Karp S, et al. Serum complement 'supergenes' of the major histocompatibility complex in man (complotypes)[J]. Vox Sang, 1983, 45(1): 62-7.

[4] 赵修竹. HLA-III 的基因与补体型[J]. 国外医学·分子生物学分册(Foreign Med · Mol Biol Sect), 1989, 11(6): 251-3.

[5] 张咸宁, 庚镇城. 自身免疫性疾病与人类白细胞抗原的关联性[J]. 自然杂志, 1996, 18(3): 156-60.

Zhang XN, Geng ZC. Autoimmune diseases and HLA association[J]. Ziran Zazhi, 1996, 18(3): 156-60.

[6] Zhang WJ, Kay PH, Cobain TJ, et al. C4 allotyping on plasma or serum: application to routine laboratories[J]. Hum Immunol, 1988, 21(3): 165-71.

[7] Mauff G, Alper CA, Awdch Z, et al. Statement on the nomenclature of human C4 allotypes[J]. Immunobiology, 1983, 164(2): 184-91.

[8] Mauff G. Human population genetics[A]. Colloque INSERM, 1986:143-55.

[9] 赵桐茂. HLA的分型原理及应用[M]. 上海科技出版社, 1984: 142-9.

[10] 陈仁馨, 黄为民, 聂晓波, 等. 中国广东地区汉族人MHC补体单型的分析[J]. 中国免疫学杂志, 1993, 9(4): 205-7.

Chen RX, Huang WM, Nie XB, et al. Analysis of MHC complotype of Han nationality Chinese in Guangdong area[J]. Chin J Immunol, 1993, 9(4): 205-7.

[11] 彭学标, 费虹明, 陈仁彪. 江苏汉族人HLA-DQ位点基因多态性分析[J]. 第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao), 1998, 18(2): 126-7.

[12] 陈仁馨, 陈立茵, 赖燕来, 等. 中国洛阳地区汉族人MHC补体单倍型的分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 1998, 14(1): 37-9.

Chen RX, Chen LY, Lai YL, et al. Analysis of MHC complotype of Han nationality Chinese in Luoyang area[J]. J Cell Mol Immunol, 1998, 14(1): 37-9.

[13] 张明军, 陈仁馨, 彭良平, 等. 中国洛阳地区汉族人MHC-Bf、C2、C4A、C4B、DRB1扩展单倍型分析[J]. 中华医学遗传学杂志(Chin J Med Genet), 2001, 18(2): 162-3.

[14] Yao Z, Wang C, Tian YW, et al. Investigation of MHC-class III (complotype) of Han nationality of Chinese in the Hubei area[J]. Chin Sci Bull, 1990, 35(2): 149-52.

[15] 王增慧, 陈盛强, 汪策, 等. 广东汉族人群补体C2、Bf、C4的遗传多态现象[J]. 广州医学院学报, 1990, 18(1): 70-4.

Wang ZH, Chen SQ, Wang C, et al. Genetic polymorphism of complement (C2, Bf, C4) in

[回结果列表](#)