

# Y 染色体 STR 位点及其在人类学研究中的应用

孙海明 傅松滨

**【摘要】** 人类 Y 染色体 STR 位点由于其独特的遗传学特点在重构父系进化历史等方面有着重要的应用价值。本文就 Y 染色体 STR 位点的特性以及它们在人类学研究中的应用作一综述。

**【关键词】** Y 染色体；短串联重复序列 (STR)；人类学研究

**Y-STR and Their Applications in the Study of Anthropology** SUN Hai-ming, FU Song-bin. (Department of Medical Genetics, Harbin Medical University, Harbin 150081, P. R. China)

Corresponding author: FU Song-bin. E-mail: fusb@ems.hrbmu.edu.cn

**【Abstract】** The Y chromosome short tandem repeat loci plays an important role in reconstructing the patrilineal history for their special genetic characteristics. Here, we review the traits of Y-STR and their applications in the study of anthropological research.

**【Key words】** Y chromosome; Short tandem repeat (STR); Anthropological research

短串联重复序列 (short tandem repeat, STR) 作为继限制性片段长度多态性之后的第二代遗传标记,自 20 世纪 80 年代末至 90 年代初得到开发利用以来,在检测方法及应用领域等方面都得到了不断的拓展,现在已经广泛应用于遗传作图、基因定位、遗传病诊断、群体遗传学研究、法医学鉴定等方面,是目前应用最广泛的遗传标记之一。人类 Y 染色体为性染色体,正常男性拥有而女性没有,除拟常染色体区 (pseudoautosomal region) 外,其他部分在遗传过程中不发生重组。其序列结构特征能够稳定地由父亲传递给儿子,为男性所特有,呈父系遗传。由于其独特的遗传学特点, Y-STR 对于重构父系进化历史有着极其重要的应用价值<sup>[1]</sup>。

## 1 Y 染色体 STR 位点简介

短串联重复序列 (short tandem repeat, STR) 是人类基因组中由 2~6 个碱基作为核心单位串联重复形成的一类具有长度多态性的 DNA 序列,遵循孟德尔遗传规律呈显性遗传,又称微卫星 (microsatellite)<sup>[2]</sup>。其核心单位的数目变化和重复次数不同构成了 STR 的遗传多态性。STR 分布广、数目多,平均

每 15~20kb 中就有一个 STR 位点,约占人类基因组的 10%。一般认为:STR 是由复制滑脱 (replication slippage) 或 DNA 滑动链与互补链碱基错配导致一个或几个重复单位插入或缺失而产生的<sup>[3]</sup>。STR 是目前基因定位、构建人类遗传连锁图谱、遗传病诊断及法医学鉴定等方面广泛应用的遗传标记。

1976 年, Cooke 等<sup>[4]</sup>首先报道了存在于人类 Y 染色体上的串联重复序列,为人类遗传学和法医学研究开辟了一条新的途径。1992 年, Roewer 等<sup>[5]</sup>描述了人类 Y 染色体上的第一个微卫星多态性位点 Y-27H39——这个位点现在称为 DYS19。但是在随后的 10 年中,相对于常染色体来说, Y 染色体上的 STR 多态性位点的发现进展缓慢。到 2001 年底,研究者在 Y 染色体上只发现了大约 30 个 STR 多态性位点<sup>[6]</sup>。对此,存在着多种解释:最简单的是从数量上解释,人群中 X 染色体的数量为 Y 染色体的 3 倍,每种常染色体的数量为 Y 染色体的 4 倍, Y 染色体群体数少,相应地导致了多态性的减少;另一种解释是,如果少数男性有许多后代,而大部分男性都没有后代或者后代很少,那么 Y 染色体的有效群体数目将进一步减少,影响和限制了 Y 染色体多态性;此外, Y 染色体缺乏重组,某一个具有选择优势的突变出现,可能很快在群体中传开,而其他 Y 染色体上的多态性位点便可能在群体中减少甚至丢失,而不能像常染色体上的位点那样以重组的方式保留下来。最近几年,随着人类基因组测序的完成以及生

基金项目:国家高技术研究发展计划(863)计划(No. 2002BA711A08)、高等学校优秀青年教师教学科研奖励计划、教育部高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20040226001)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学医学遗传学教研室

通讯作者:傅松滨(E-mail: fusb@ems.hrbmu.edu.cn)

物信息学技术的发展, 研究者在 Y 染色体上发现了大量的 STR 位点。到 2004 年底, 经文献报道等形式确认并命名的 Y-STR 位点已经达到 228 个, 所有这些位点的资料都可以在基因组数据库( <http://www.gdb.org> )中查到。目前, 广泛使用的 Y 染色体微卫星标记有: DYS19、DYS385、DYS388、DYS389 I、DYS389 II、DYS390、DYS391、DYS392、DYS393、YCA II、DYS434、DYS435、DYS436、DYS437、DYS438、DYS439、DXYS156 等。其中欧洲 Y 染色体分型学会建立的“最小单体型”(minimal haplotypes loci, MHL) 是最常用的一组多态位点, 它们是由以下 Y-STR 位点组成: DYS19、DYS385a/b、DYS389 I、DYS389 II、DYS390、DYS391、DYS392 和 DYS393<sup>[7]</sup>。到 2006 年 1 月为止, Y-STR 单体型数据库中已经包括了世界各地 316 个人群的 38 761 种最小单体型( <http://www.ystr.org> )。

## 2 Y-STR 的突变率

在人类进化研究中, 准确估计 Y-STR 位点的突变率是追溯由 Y-SNP 限定的 Y 染色体谱系起源的前提。Y-STR 位点的突变率也是准确解释亲子鉴定以及法医学调查结果所必需的。关于 STR 的突变模式, Brinkmann 等<sup>[8]</sup>通过自己的观察并结合以往的有关研究认为一步突变(即单个重复单位的改变)占 STR 突变的 90% 以上, 是 STR 突变的主要模式, 提出了逐步突变模型(step-wise mutation model)。目前对于 Y-STR 突变率的研究方法主要有两种: 父子对家系研究以及群体进化研究。

1997 年, Heyer 等<sup>[9]</sup>研究了 12 个多代家系中的 42 个男性个体, 共 257 次减数分裂, 去除明确的、可疑的非婚生事件, 在 213 次减数分裂中, 9 个 Y-STR 位点发现了 4 个突变, 突变率为  $2.1 \times 10^{-3}$ /代。由于他们使用的是多代家系, 因此就存在着非父子对之间的突变, 这样就不能绝对地确定 Y-STR 的差异是由突变引起的还是由非父系遗传引起的, 所以这个由多代家系得出的突变率也受到了质疑。2000 年, Kayser 等<sup>[10]</sup>研究了 4 999 个父子对(即 4 999 次减数分裂), 在 15 个 Y-STR 位点中观察到了 14 个突变, 得到的 Y-STR 位点的平均突变率为  $2.8 \times 10^{-3}$ /代, 位点特异性突变率范围为  $0 \sim 8 \times 10^{-3}$ /代。因此他们认为 Y-STR 的突变率以及特点与常染色体微卫星的特点一致, 并认为微卫星的突变机制与重组无关。此后, Kurihara 等<sup>[11-13]</sup>分别对不同地区的父子对进行研究, 得出的 Y-STR 位点的突变率都在

$2 \times 10^{-3}$ /代左右。通过对不同地区家系的研究, 不同的研究者所得到的突变率相差不大。而且他们一致认为在 Y-STR 的突变中, 拷贝数增加的突变要比拷贝数减少的突变多; 长片段的等位基因比短片段的等位基因突变率高; 大部分的 Y-STR 突变为一个重复单位的改变, 符合逐步突变模型。但是有关突变率与父亲年龄之间的关系则存在着一些争议: Kayser 等<sup>[10, 12]</sup>认为突变率与父亲年龄之间没有明显的相关性, 而 Gusmao 等<sup>[13]</sup>的结果则表明 Y-STR 的突变率与父亲年龄相关, Y-STR 的突变率随着父亲年龄的增大而增加。

与家系研究相比, 利用群体进化方法计算出的 Y-STR 突变率则低的多。Foster 等<sup>[14]</sup>利用美国土著人群的 Y 染色体单体型网络来计算 Y-STR 的突变率, 估计 Y-STR 的突变率为  $2.6 \times 10^{-4}$ /20 年(  $3.3 \times 10^{-4}$ /25 年)。由于他们将美国土著人群扩张的时间定为距今 20 000 年前, 而对于这一时间目前还存在着较大的争议; 另外他们只估计了一步突变的突变率, 而且研究对象中也不包括突变较快的位点, 因此他们的结果也受到了很多研究者的质疑。Zhivovotovsky 等<sup>[15]</sup>利用有文献记载的具有短期历史的民族作为研究对象, 利用 Y-SNP 限定的单体型群中 STR 变异的资料估计 Y 染色体短串联重复位点的平均有效突变率为  $6.9 \times 10^{-4}$ /25 年。

在线粒体 DNA 突变率的研究中, 通过家系研究计算出的突变率同样比进化研究计算的突变率高 10 倍<sup>[16]</sup>。这种通过不同的研究对象计算出不同的突变率的原因可能是: 第一, 不同的 STR 位点突变率不同, 在家系研究的几代人群众中可能只能观察到那些频发突变, 而在群体进化研究中, 研究的时间范围较长, 因此能够观察到那些低频率的突变; 第二, 目前是在现在所观察到的 STR 变化的基础上来估计突变率的, 这个突变率主要受回复突变和正向突变的影响, 回复突变能够降低等位基因变化的数量。由于家系研究是在每次减数分裂的基础上观察突变, 只要是观察到的突变都被认为是正向突变, 而在群体水平上这个突变可能是回复突变, 因此导致两种方法的计算结果相差较大。

有关 Y-STR 突变率的研究还需要进一步进行, 而在利用其突变率进行人类进化研究时也要认真考虑。在进行进化研究时, 需要知道不同系谱和民族的 STR 突变率, 选择不同的突变率可以导致群体进化的时间产生 10 倍以上的偏差。

由于 Y 染色体特异的 STR 位点具有较高的突

变率,这给追溯过去发生的男性迁移,重构父系进化史带来了正反两方面效应。一方面较高的突变率意味着起源相同的群体在近期进化过程中可以产生大量不同的 Y 染色体 STR 单体型,为群体遗传研究提供了高效率的遗传标记;另一方面,较高的突变率意味着起源不同的群体间等位基因数量的趋同和收敛效应,提示 Y 染色体特异 STR 不适合用于追溯年代久远的进化事件<sup>[17]</sup>。

### 3 Y-STR 的分型技术

PCR-STR 分型技术是目前最常用的 STR 分型技术,这一技术是由 Edwards 等<sup>[18]</sup>于 1991 年建立起来的。该技术灵敏度高,操作简单,便于质量控制和技术标准化。其基本方法是:先通过 PCR 扩增 STR 片段,然后用不同的电泳方法分离等位基因片段,最后经银染、溴化乙锭染色或荧光标记法检测 STR 分型结果,对照等位基因分型标准物(allelic ladder)判断基因型。

由于单个 Y 染色体 STR 位点提供的信息有限,难以满足研究的需要,因此多个 STR 位点联合应用建立合适的单体型是非常必要的,这样可以提高个体的识别率。在人类学以及法医学研究中,由于样本量大、检测位点多,工作量大。为了降低工作量,目前各个实验室广泛应用的方法是:多重 PCR 扩增,然后通过 DNA 测序仪直接进行基因分型。通过荧光标记引物、多重 PCR,可以实现多个位点的同时检测。应用专门的软件分析系统,可以实现数据的自动收集,并将电泳的图像信息转变为数字信息,直接给出基因型。该技术操作简单,只需将处理好的 PCR 产物加样于反应板即可,样品会自动吸入毛细管,在电场作用下泳动,并根据用户设定的参数进行分析,直至测完样品盘中的所有样品。该技术分辨率高,重复性好并且可以快速自动测序,不会产生聚丙烯酰胺凝胶电泳银染后出现的“弥散的条带”,不会引起主观判断错误,因此比电泳后主观观察的结果更客观、准确、可靠。

引物设计以及合成引物的质量是多重 PCR 反应成功与否的关键。由于多条引物要求在相同的条件下退火而且不相互影响,因此多重 PCR 引物设计以及条件的优化比简单 PCR 更为困难。1997 年,Prinz 等<sup>[19]</sup>第一次建立了 Y-STR 多重扩增体系并将其命名为 Quadruplex I。此后许多研究者尝试用不同的 Y-STR 组合和不同的检测方法开发不同的多重 PCR 扩增体系。2002 年,Bulter 等<sup>[20]</sup>建立了可以

同时扩增 20 个 Y-STR 位点的多重 PCR 体系。最近,Hanson 等<sup>[21]</sup>报道了一个可以同步扩增 21 个 Y-STR 位点的多重扩增体系。随着科技的发展以及商业化的进行,现在已经出现了许多商业化的 Y-STR 检测试剂盒。Berger 等<sup>[22]</sup>利用可以同时扩增 17 个 Y-STR 位点的多重 PCR 试剂盒检测了奥地利 Triol 地区男性个体的单体型。国内 Zhu 等<sup>[23]</sup>利用 Y-PLEX<sup>TM</sup>12 试剂盒检测了 96 个蒙古族男性个体的 Y-STR 单体型。商业化试剂盒的出现使 Y-STR 检测更加方便,其结果也更具有可比性,极大的促进了 Y-STR 研究的发展。

### 4 Y-STR 在人类学研究中的应用

Y-STR 在减数分裂过程中不发生重组,呈稳定的父系遗传,序列的改变仅仅是由突变引起。因此,选择多个 Y-STR 构建合适的单体型,研究单体型在不同人群中的分布规律,可以追溯现代人类的父系祖先,阐明各个人群间的遗传进化关系,是母系遗传的线粒体 DNA 研究的补充。

4.1 利用 Y-STR 进行人群结构分析:利用 Y-STR 能够构建高度变化的单体型。我们可以通过比较单体型多样性以及群体特异性单体型数量来分析不同人群结构的差异。Kayser 等<sup>[24]</sup>分析了全球 20 个不同人群的 986 个男性个体的 7 个 Y-STR 位点,共发现了 598 种不同的单体型,其中有 437 种(73.1%)单体型只出现在一个男性个体中。他们通过对单体型多样性以及群体特异性单体型分析表明,隔离的土著人群与混合人群存在着显著的群体结构差异。而且,隔离土著人群的男性个体主要与他们自己群体的个体共有单体型。因此他们认为 Y-STR 单体型是研究不同男性群体的遗传关系以及检测群体遗传结构的理想工具。于亮等<sup>[25]</sup>对中国满族、维吾尔族、壮族、柯尔克孜族 4 个少数民族群体共 117 个男性个体样本的 9 个 Y-STR 位点进行了多态性分析,得到其相关位点的多态性信息,结果这 4 个民族均具有较高的单体型多样性。他们认为利用 Y-STR 研究不同民族群体的遗传多样性对于了解他们的起源、迁移以及相互关系有着重要的意义。

4.2 验证近期历史事件:由于 Y-STR 具有较高的突变率,因此它们在所有的人类群体中是高度多态的。如果以逐步突变模型和每代  $2.1 \times 10^{-3}$  的突变率为前提,根据 Y-STR 只能准确地推断 1950 代的进化

历史,按照每代 25 年计算,大约 49 000 年<sup>[26]</sup>。这意味着 Y 染色体 STR 位点不适合于追溯年代久远的进化事件,而只能用来研究历史时期中人群的迁移和融合等。Roewer 等<sup>[27]</sup>对欧洲 91 个不同地区的 12 700 个个体的 7 个 Y-STR 位点进行了分析,结果揭示了其他基因标记分析不出来的近期历史事件。通过对分子多样性进行聚类分析,他们将欧洲的 Y-STR 单体型分为两个大组——西欧组和东欧组,在中欧则存在着一个介于其中的过渡带。单体型随经度变化要比随纬度变化改变的更快。这些单体型特点可能与近期特定的历史事件有关,例如,土耳其帝国的扩张等。因此,他们认为 Y-STR 能够更明确的分析男性家系,而且为研究局部群体结构以及近期的人口发展历史提供了一个有用的工具。

4.3 结合 Y-SNP 进行谱系研究 在少数 Y-STR 位点的基础上估计的历史事件的时间可能与历史记载或考古发现并不吻合。理论上,准确计算古代人群迁移、扩张事件的时间需要上百个 STR 位点。另外,由于位点之间突变率的差异,选择不同的 STR 位点估算出来的时间也可能并不相同。由于 Y-SNP 单体群内 STR 的变化比整个群体内 STR 的变化要小的多,因此结合 Y-SNP 位点,只要少量的 STR 就可以准确估算群体迁移扩张的时间。Xue 等<sup>[28]</sup>在中国东北以及蒙古发现了一种常见的 Y 染色体 SNP 单体群,其中利用 15 个 Y-STR 鉴定的单体型簇存在于 3.3% 左右的东亚男性个体中。他们估计了这一单型型的最近共同祖先(the most recent common ancestor, TMRCA)时间为 500 年前,并认为这一群体是清朝(1644 ~ 1912)贵族的后代。

综上所述, Y-STR 是研究人群结构、民族之间关系的有效工具。但是在进行 Y-STR 研究时也应该注意这样一个问题: Y 染色体的一个 STR 位点比常染色体的一个 STR 位点信息含量低,因前者只含一个等位基因,而后者含两个等位基因。这就意味着我们在研究中利用更多的 Y-STR 多态性位点才能达到与常染色体 STR 相同的信息含量。为了保证群体进化研究的可信度,应该对 20 个以上的 Y-STR 位点进行分析,而且要清楚地了解每个位点的突变特点<sup>[29]</sup>。

另外, Y-STR 在法医学个人识别以及亲子鉴定等方面也发挥着重要的作用,本文不一一赘述。

## 5 结语

人类 Y-STR 位点作为一个特殊的遗传标记以其独特的优势在人类学研究中发挥着重要的作用,是常染色体 STR 以及线粒体 DNA 的重要补充。随着科技的进步以及科研工作者的不断努力, Y-STR 位点将在人类学、法医学以及其他相关的研究领域发挥越来越重要的作用。

## 参 考 文 献

- Meng X, Xue Y, Fu S. The human original and evolutionary analysis by the Y chromosome. *Section Genet Foreign Med Sci*, 2003 26 63 - 66.  
[孟祥宇, 薛雅丽, 傅松滨. 利用 Y 染色体进行人类起源和进化分析. 国外医学遗传学分册, 2003 26 63 - 66.]
- Zhou L, Mo SH. The applicational study of human short tandem repeat loci. *J Guangxi Med Uni*, 2005 22 476 - 479.  
[周丽宁, 莫世泰. 人类短串联重复序列的应用研究. 广西医科大学学报, 2005 22 476 - 479.]
- Darvasi A, Kerem B. Deletion and insertion mutation in short tandem repeats in the coding regions of human genes. *Eur J Hum Genet*, 1995 3 : 14 - 20.
- Cooke H. Repeated sequences specific to human males. *Nature*, 1976, 262 :182 - 186.
- Roewer L, Amemann J, Spurr NK, et al. Simple repeat sequences on the Y-chromosome are equally polymorphic as their autosomal counterpart. *Hum Genet*, 1992 89 389 - 394.
- Bulter JM. Recent developments in Y-short tandem repeat and Y-single nucleotide polymorphism analysis. *Forensic Sci Rev*, 2003 15 91 - 114.
- Roewer L, Krawczak M, Willuweit S, et al. Online reference database of European Y-chromosomal short tandem repeat (STR) haplotypes. *Forensic Sci Int*, 2001 118 :106 - 113.
- Brinkmann B, Klitsch M, Neuhuber F, et al. Mutation rate in human microsatellites: influence of the structure and length of tandem repeat. *Am J Hum Genet*, 1998 62 :1408 - 1415.
- Heyer E, Puymirat J, Dieltjes P, et al. Estimating Y chromosome specific microsatellite mutation frequencies using deep rooting pedigrees. *Hum Mol Genet*, 1997 6 :799 - 803.
- Kayser M, Roewer L, Hedman M, et al. Characteristics and frequency of germline mutations at microsatellite loci from the human Y chromosome, as revealed by direct observation in father/son pairs. *Am J Hum Genet*, 2000 66 :1580 - 1588.
- Kurihara R, Yamamoto T, Uchihi R, et al. Mutations in 14 Y-STR loci among Japanese father-son haplotypes. *Int J Legal Med*, 2004 118 : 125 - 131.
- Dupuy BM, Stenersen M, Egeland T, et al. Y-chromosomal microsatellite mutation rates: differences in mutation rate between and within loci. *Hum Mutat*, 2004 23 :117 - 124.
- Gusmao L, Sanchez-Diz P, Calafell F, et al. Mutation rates at Y chromosome specific microsatellites. *Hum Mutat*, 2005 26 520 - 528.
- Forster P, Rohl A, Lunnemann P, et al. A short tandem repeat-based

- phylogeny for the human Y chromosome. *Am J Hum Genet*, 2000, 67 : 182 - 196.
- 15 Zhivotovsky LA, Underhill PA, Cinnioglu C, *et al.* The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time. *Am J Hum Genet*, 2004, 74 : 50 - 61.
- 16 Heyer E, Zietkiewicz E, Rochowski A, *et al.* Phylogenetic and familial estimates of mitochondrial substitution rates: study of control region mutations in deep-rooting pedigrees. *Am J Hum Genet*, 2001, 69 : 1113 - 1126.
- 17 Hou YP, Wu J, Li YB, *et al.* A preliminary study of human Y chromosome specific short tandem repeat loci. *Chin J Med Genet*, 1999, 16 : 65 - 69.  
[侯一平, 吴谨, 李英碧, 等. Y染色体特异短串联重复序列初步研究. *中华医学遗传学杂志*, 1999, 16 : 65 - 69.]
- 18 Edwards AL, Civitello A, Hammond HA, *et al.* DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am J Hum Genet*, 1991, 49 : 746 - 756.
- 19 Prinz M, Boll K, Baum H, *et al.* Multiplexing of Y chromosome specific STRs and performance for mixed samples. *Forensic Sci Int*, 1997, 85 : 209 - 218.
- 20 Butler JM, Schoske R, Vallone PM, *et al.* A novel multiplex for simultaneous amplification of 20 Y-chromosome STR markers. *Forensic Sci Int*, 2002, 129 : 10 - 24.
- 21 Hanson EK, Ballantyne J. A highly discriminating 21 locus Y-STR megaplex system designed to augment the minimal haplogroup loci for forensic casework. *J Forensic Sci*, 2004, 49 : 40 - 51.
- 22 Berger B, Lindinger A, Niederstatter H, *et al.* Y-STR typing of an Austrian population sample using a 17-loci multiplex PCR assay. *Int J Legal Med*, 2005, 119 : 241 - 246.
- 23 Zhu B, Li X, Wang Z, *et al.* Y-STRs haplotypes of Chinese Mongol ethnic group using Y-PLExTM12. *Forensic Sci Int*, 2005, 153 : 260 - 263.
- 24 Kayser M, Krawczak M, Excoffier L, *et al.* An extensive analysis of Y-chromosomal microsatellite haplotypes in globally dispersed human populations. *Am J Hum Genet*, 2001, 68 : 990 - 1018.
- 25 Yu L, Huang XQ, Shi L, *et al.* Gene frequencies and haplotypes of nine Y-short tandem repeat loci in four minority populations of China. *Chin J Med Genet*, 2005, 22 : 337 - 340.  
[于亮, 黄小琴, 史荔, 等. 中国四个少数民族九个 Y-STR 位点基因频率和单体型研究. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22 : 337 - 340.]
- 26 de Knijff P, Kayser M, Caglia A, *et al.* Chromosome Y microsatellites: population genetic and evolutionary aspects. *Int J Legal Med*, 1997, 110 : 134 - 149.
- 27 Roewer L, Croucher PJ, Willuweit S, *et al.* Signature of recent historical events in the European Y-chromosomal STR haplotype distribution. *Hum Genet*, 2005, 116 : 279 - 291.
- 28 Xue Y, Zerjal T, Bao W, *et al.* Recent spread of a Y-chromosomal lineage in northern China and Mongolia. *Am J Hum Genet*, 2005, 77 : 1112 - 1116.
- 29 Kayser M, Kittler R, Erler A, *et al.* A comprehensive survey of human Y-chromosomal microsatellites. *Am J Hum Genet*, 2004, 74 : 1183 - 1197.

(收稿日期 2005-12-26)

(本文编辑 孙岩伟)

**(上接 49 页)**

- kinase-mediated serine 727 phosphorylation of Stat1 and Stat3. *Mol Cell Biol*, 2003, 23 : 3918 - 3928.
- 14 Conrad DJ, Lu M. Regulation of human 12/15-lipoxygenase by Stat6-dependent transcription. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22 : 226 - 234.
- 15 Sendobry SM, Cornicelli JA, Welch K, *et al.* Absence of T lymphocyte-derived cytokines fails to diminish macrophage 12/15-lipoxygenase expression in vivo. *J Immunol*, 1998, 161 : 1477 - 1482.
- 16 Kamitani H, Taniura S, Ikawa H, *et al.* Expression of 15-lipoxygenase-1 is regulated by histone acetylation in human colorectal carcinoma. *Carcinogenesis*, 2001, 22 : 187 - 191.
- 17 Shankaranarayanan P, Chaitidis P, Kuhn H, *et al.* Acetylation by histone acetyltransferase CBP/p300 of Stat6 is required for transcriptional activation of the 15-lipoxygenase-1 gene. *J Biol Chem*, 2001, 276 : 42753 - 42760.
- 18 Liu C, Xu D, Sjoberg J, *et al.* Transcriptional regulation of 15-lipoxygenase expression by promoter methylation. *Exp Cell Res*, 2004, 297 : 61 - 67.
- 19 Ostareck DH, Lederer A, Wilm M, *et al.* mRNA silencing in erythroid differentiation: hnRNP K and hnRNP E1 regulate 15-lipoxygenase translation from the 3' end. *Cell*, 1997, 89 : 597 - 606.
- 20 Reimann I, Huth A, Thiele H, *et al.* Suppression of 15-lipoxygenase synthesis by hnRNP E1 is dependent on repetitive nature of LOX mRNA 3'-UTR control element DICE. *J Mol Biol*, 2002, 315 : 965 - 974.
- 21 Habelhah H, Shah K, Huang L, *et al.* ERK phosphorylation drives cytoplasmic accumulation of hnRNP-K and inhibition of mRNA translation. *Nat Cell Biol*, 2001, 3 : 325 - 330.
- 22 Ostareck-Lederer A, Ostareck DH, Cans C, *et al.* c-Src-mediated phosphorylation of hnRNP K drives translational activation of specifically silenced mRNAs. *Mol Cell Biol*, 2002, 22 : 4535 - 4543.
- 23 Brinckmann R, Schnurr K, Heydeck D, *et al.* Membrane translocation of 15-lipoxygenase in hematopoietic cells is calcium-dependent and activates the oxygenase activity of the enzyme. *Blood*, 1998, 91 : 64 - 74.
- 24 Wiesner R, Suzuki H, Walther M, *et al.* Suicidal inactivation of the rabbit 15-lipoxygenase by 15S-HpETE is paralleled by covalent modification of active site peptides. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34 : 304 - 315.

(收稿日期 2005-03-09)

(本文编辑 孙岩伟)