

Hp, Gc, ABO 三个非连锁基因系统间 双位点遗传平衡检验

罗佳滨 李月秋 王庆元 王维人 吕学洗

(黑龙江省佳木斯医学院生物教研室 佳木斯 154002)

摘要 检测了 1033 例佳木斯地区汉族人群中 *Hp*、*Gc*、*ABO* 3 个基因系统的表型分布情况。当分别对这 3 个系统进行单位点遗传平衡检验时,均处于平衡状态。当在这 3 个基因系统间进行双位点遗传平衡检验时,则发现 *Hp*-*Gc* 双位点表型组合显著偏离 Hardy-Weinberg 期望值($P < 0.025$)。本文又从配子不平衡角度,检测了 *Hp*-*Gc* 双位点间的相关性,结果 $\chi^2 = 4.389$, $P < 0.05$,表明 *Hp*-*Gc* 两个位点之间具有显著的相关性。

关键词 遗传平衡, 结合珠蛋白, 血型特异性成份

The Test of Double-Locus Genetic Equilibrium were Carried Out Between Three Unlinked Gene System *Hp, Gc* and *ABO*

Luo Jiabin Li Yueqiu Wang Qingyuan Wang Weiren LU Xueshen

(Biology Department Jiamusi Medical College, Heilongjiang Province 154002)

在许多文献报道中,当把血清结合珠蛋白做为遗传标记进行群体调查时,发现 Hp^1 基因在多种疾病患者群体中有显著的高频率分布^(1, 2, 10, 11),并且 Hp^1 的频率随年龄组的增高而减少⁽¹⁾。这提示,自然选择对 Hp^1 基因的不利作用是强烈的。然而,关于 *Hp* 表型分布的群体调查资料表明,偏离 Hardy-Weinberg 平衡的情况是罕见的⁽³⁻⁵⁾,这是否意味着某些资料夸大了自然选择的作用?或者说单位点遗传平衡检验模式对选择压力的反应是迟钝的。

Sinnock 等⁽¹³⁾认为,个体是选择作用的单位,个体的基因型构成并非多个无关基因位点的凑合,不同基因位点之间的相互作用的结果决定着个体的适合度。仅基于单基因位点的研究来考察个体之间适合度的差异有时是不适当的,他提倡尽可能同时考察多个基因位点。实行时的限制因素是样本的大小,同时考察的基因位点越多,所需样本越大。比较易行的是双位点分析方法,本文试用了这种方法,试图能提供一些有意义的线索。

1 材料与方 法

1.1 样本与材料

随机采集了 1033 例佳木斯地区健康汉族人血清,其中男性 521 例,女性 512 例,无亲缘关系,

年龄不计。血清需新鲜, -20°C 冻存。

1.2 实验方法

1.2.1 Hp 电泳分型 参照俞民澍等⁽⁴⁾的分型方法和标准, 采用碱性聚丙烯酰胺凝胶电泳, 血红蛋白标记, 联苯胺染色。

1.2.2 Gc 电泳分型 参照倪锦堂等⁽⁶⁾的分型方法和标准, 采用蔗糖聚丙烯酰胺凝胶电泳系统, 氨基黑染色。

1.2.3 ABO 血型分型 抗原抗体反应法, 标准抗血清取自医院血库。

1.3 统计方法

本文所考察的 3 个基因系统的等位基因和表现型见表 1。

表 1 3 个基因系统的等位基因及表型分类

基因系统	等位基因	表现型分类
Hp	Hp^1, Hp^2	Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2
Gc	Gc^1, Gc^2	Gc1-1, Gc2-1, Gc2-2
ABO	I^A, I^B, i	A, B, AB, O

本文在进行遗传平衡检验时, 对不同计算来源的平衡期望值采用不同的卡方检验, 规定了不同的 χ^2 符号和不同的自由度, 详见表 2。

表 2 各种遗传平衡期望值 χ^2 检验的自由度^(9,13)

类型	基因系统	表型分化数目	自由度				
			χ_s^2	χ_c^2	χ_r^2	χ_G^2	χ_D^2
单位点	Hp	3	1				
	Gc	3	1				
	ABO	4	1				
双位点	Hp-Gc	9		4	6	5	1
	Hp-ABO	12		6	8	6	
	Gc-ABO	12		6	8	6	

χ_s^2 用于根据基因频率求算的单位点 Hardy-Weinberg 平衡期望值适合度检验。

χ_c^2 用于根据单位点表型观察频率求算的双位点表型组合概率期望值适合度检验。

χ_r^2 用于根据基因频率求算的双位点 Hardy-Weinberg 平衡期望值适合度检验。

χ_G^2 用于根据校正后的配子频率求算的双位点表型组合概率期望值适合度检验。即先根据基因频率求算配子频率, 再插入配子不平衡参数 D , 求得校正的配子频率。 D 值可根据双位点表型组合观察值估算。

$\chi_D^2 = \chi_r^2 - \chi_G^2$ 用于配子不平衡因素对双位点 Hardy-Weinberg 平衡影响的显著性检验。

配子不平衡现象的严重程度反映了非等位基因之间的相关程度。两个只有一对等位基因的位点之间的相关性可用下面的公式检验^(9,13)。

$$\chi_r^2 = Tr^2 = T \cdot (\hat{D})^2 / (P_A \cdot P_a \cdot P_B \cdot P_b)$$

T 为样本中配子数目; r 为基因相关系数; (\hat{D}) 为配子不平衡参数; P_A, P_a, P_B, P_b 为基因频率。自由度为 1。

2 结果与讨论

2.1 H_p 、 G_c 、 ABO 3 个基因系统的单位点 Hardy-Weinberg 平衡检验

表 3 的统计结果表明, H_p 、 G_c 、 ABO 3 个单基因位点 Hardy-Weinberg 平衡检验, 群体均处于平衡状态。

表 3 H_p 、 G_c 、 ABO 单位点 Hardy-Weinberg 平衡检验结果(χ^2)

基因系统	观察例数	表型分布				基因频率	χ^2 检验
		1-1	2-1	2-2			
H_p	1033	74	398	561		$H_p^1 = 0.2643$	$P > 0.50$
		1-1	2-1	2-2			
G_c	1033	500	426	107		$G_c^1 = 0.6902$	$P > 0.10$
		A	B	AB	O		
ABO	1033	251	344	114	324	$i = 0.5502$	$P > 0.25$

2.2 H_p 、 G_c 、 ABO 3 个基因系统间双位点遗传平衡检验

在 1033 例人群中进行 H_p 、 G_c 、 ABO 3 个基因系统之间的双位点表型组合概率期望值 χ_c^2 检验和 Hardy-Weinberg 平衡期望值 χ_T^2 检验时, 可发现 H_p - G_c 组合显著偏离遗传平衡, 而在 G_c - ABO 和 H_p - ABO 两种组合中未见偏离平衡期望值现象(见表 4)。

表 4 H_p 、 G_c 、 ABO 3 个基因系统间双位点(χ_c^2)和(χ_T^2)的检验结果

基因组合	P 值水平	
	χ_c^2	χ_T^2
H_p - G_c	< 0.01*	< 0.025*
H_p - ABO	> 0.50	> 0.50
G_c - ABO	> 0.50	> 0.50

χ_c^2 : 表型概率期望值; χ_T^2 : Hardy-Weinberg 平衡期望值。

表 5 H_p - G_c 双位点表型组合概率期望值 χ_c^2 的检验

	G_c1-1	G_c2-1	G_c2-2	合计
$H_p 1-1$	21 (36)	40 (311)	13 (8)	74 (0.0716)
$H_p 2-1$	193 (193)	165 (164)	40 (41)	398 (0.3853)
$H_p 2-2$	286 (271)	221 (231)	54 (58)	561 (0.5431)
合计	500 (0.4840)	426 (0.4124)	107 (0.1036)	1033 (1.0000)
	$\chi_c^2 = 13.557$	$n' = (3-1)(3-1) = 4$		$P < 0.01$

注: 圆括弧()中分别是单位点表型观察值频率和双位点表型组合概率期望值。

表 5、表 6 对 Hp-Gc 双位点表型组合观察值偏离平衡期望值的现象作出直观的描述。其中 Gc1-1/Hp1-1, Gc2-1/Hp1-1, Gc2-2/Hp1-1, Gc1-1/Hp2-2, Gc2-1/Hp2-2 这 5 种表型组合对卡方值影响较大, 在 χ^2_c 检验中占总卡方值的 97.7%, 在 χ^2_T 检验中占总卡方值的 97.5%。与此同时, Gc1-1/Hp2-2, Gc2-1/Hp1-1, Gc2-2/Hp1-1 的显著超出和 Gc1-1/Hp1-1, Gc2-1/Hp2-2 的显著偏低不仅提示不同双位点表型组合适合度的差异, 而且表明选择作用的多向性, 这种平衡选择作用将有利于 Hp 和 Gc 两个基因位点上多态现象的长期保持。

表 6 Hp-Gc 双位点 Hardy-Weinberg 期望值 χ^2_T 的检验

	Gc1-1	Gc2-1	Gc2-2	合计
Hp 1-1	21 (34)	40 (31)	13 (7)	74 (0.0699)
Hp 2-1	193 (192)	165 (172)	40 (38)	398 (0.3889)
Hp 2-2	286 (266)	221 (239)	54 (54)	561 (0.5412)
合计	500 (0.4764)	426 (0.4276)	107 (0.0960)	1033 (1.0000)
	$\chi^2_T = 15.982$	$n' = 9 - 2 - 1 = 6$	$P < 0.025$	

注: 圆括弧 () 中分别是单位点 Hardy-Weinberg 平衡期望值频率和双位点表型组合 Hardy-Weinberg 平衡期望值。

2.3 Hp-Gc 两位点间的配子选择效应和相关性检验

从 1033 例 Hp-Gc 双位点表型组合观察值中可估算出 4 种配子的频率和配子不平衡参数 D ⁽¹³⁾

$$\hat{g}_1 = Gc^1 Hp^1 \quad \text{配子频率} = 0.1730$$

$$\hat{g}_2 = Gc^1 Hp^2 \quad \text{配子频率} = 0.5172$$

$$\hat{g}_3 = Gc^2 Hp^1 \quad \text{配子频率} = 0.0912$$

$$\hat{g}_4 = Gc^2 Hp^2 \quad \text{配子频率} = 0.2186$$

$$\hat{D} = \hat{g}_1 \cdot \hat{g}_4 - \hat{g}_2 \cdot \hat{g}_3 = -0.0094$$

前面进行 χ^2_T 检验时是根据基因频率求算 Hardy-Weinberg 平衡期望值的, 没有考虑配子选择因素。这里可插入配子不平衡参数 D , 求算校正的配子频率期望值(表 7):

表 7 校对的配子期望值

	Hp ¹	Hp ²	
Gc ¹	$g_1 = q \cdot y + D$ (0.1730)	$g_2 = p \cdot y - D$ (0.5172)	$y = 0.6902$
Gc ²	$g_3 = q \cdot \zeta - D$ (0.0913)	$g_4 = p \cdot \zeta + D$ (0.2185)	$\zeta = 0.3098$
	$g = 0.2643$	$p = 0.7357$	

q 、 p 、 y 、 ξ 分别为 Hp^1 、 Hp^2 、 Gc^1 、 Gc^2 的基因频率; g_1 、 g_2 、 g_3 、 g_4 为校正后的配子频率。根据校正后的配子频率重新求算双位点表型组合平衡期望值, 进行 χ_G^2 检验。表 8 的检验结果表明, 插入配子不平衡参数 D 后, χ_G^2 值较 χ_T^2 显著降低了, 这反映了配子不平衡因素对双位点 Hardy-Weinberg 平衡的影响。影响的显著程度可用 $\chi_D^2 = \chi_T^2 - \chi_G^2$ 检验, 结果 $\chi_D^2 = 4.707$, $P < 0.05$, 配子不平衡因素的影响是显著的。

表 8 根据校正后的配子频率求算的双位点表型组合期望值 χ_G^2 检验

	Gc1-1	Gc2-1	Gc2-2	合计
<i>Hp</i> 1-1	21 (31)	40 (32)	13 (9)	74
<i>Hp</i> 2-1	196 (184)	165 (176)	37 (42)	398
<i>Hp</i> 2-2	283 (276)	221 (234)	57 (49)	561
合计	500	426	107	1033
	$\chi_G^2 = 11.275$	$n' = 9 - 3 - 1 = 5$	$P < 0.05$	

对于连锁的两个基因位点, 如果存在连锁不平衡, 可能的原因是: (1) 抽样误差; (2) 重组率太小, 连锁不平衡现象在群体中还来不及消散; (3) 自然选择优待某一种双位点组合⁽⁹⁾。然而, 本文所研究的均是非连锁基因, 配子不平衡现象应在一代中即消散, 且本文的样本是随机取样, 样本量也足够大, 所以可认为选择是造成配子不平衡的可能的原因, 即选择作用在生命的某一时期影响不同 *Hp*-*Gc* 组合的适合度。本文还检验了 *Hp*-*Gc* 两位点间的相关性, 结果 $\chi_r^2 = 4.389$, $n' = 1$, $P < 0.05$, 表明两位点之间显著相关。遗憾的是, 目前对于 *Hp* 和 *Gc* 的基因调控及蛋白质的功能, 人们还缺乏全面的了解, 还不能深入地讨论相关的机理^(7,8)。Sinnock 等曾在 11 个基因系统间做了双位点相关性检验, 发现在 *Hp*-*ABO*、*Hp*-*MN*、*Hp*-*Ss*、*Hp*-*Kidda* 各组合间也具有显著相关⁽¹³⁾。Payna 等报道, 在 *Hp*-*GLO* 之间也具有显著相关⁽¹²⁾。综合这些资料, 可以认为, 双位遗传平衡检验模式对于选择压力的反应更为敏感。同时提示, 自然选择对 *Hp* 多态性演变的影响是透过复杂的基因关系网络而起作用的, 作用的最终结果可能使 *Hp* 位点的群体遗传结构处于十分微弱的演变之中, 以至在一个世代中用单位点检验方法不能察觉。

参 考 文 献

- (1) 俞民澍等, 1983. 遗传学报, 10(5): 406-413.
- (2) 赵会全等, 1987. 哈尔滨医科大学学报, 5: 11-12.
- (3) 孔禄卿等, 1983. 遗传学报, 10(2): 150-156.
- (4) 俞民澍等, 1983. 遗传学报, 10(3): 235-241.
- (5) 刘牧等, 1992. 中华医学遗传学杂志, 9(2): 110-111.
- (6) 倪锦堂等, 1985. 遗传学报, 12(1): 72-76.
- (7) 党进军等, 1985. 国外医学遗传学分册, 1: 19-23.
- (8) Bowman B H, 1982. Advance Human Genetics, 12: 198.
- (9) Daniel L, 1980. In: Principle of Population Genetics, pp.103, 199.
- (10) Dobryszczycka W, et al, 1983. Neoplasma, 30(2): 169.
- (11) Hudson, et al, 1982. Human Hered., 32: 219-221.
- (12) Payna R H, et al, 1982. Human Hered., 32: 208-215.
- (13) Sinnock P, et al, 1972. Am. J. Hum. Genet., 24: 381-415.

本文于 1992 年 6 月 6 日收到。