

中国新疆地区维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多态性研究*

林国跃, 王彦斌, 张和平, 武阳, 孟伟

Polymorphism of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in Xinjiang Uygur population of China

Lin Guo-yue, Wang Yan-bin, Zhang He-ping, Wu Yang, Meng Wei

Abstract

BACKGROUND: Studies have found that killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) gene has genetic polymorphism. Different individuals and NK cells express different banks of KIR gene.

OBJECTIVE: To study the genotypes, haplotypes and polymorphism of KIR gene in Xinjiang Uygur population of China.

METHODS: Gene frequency of KIR gene from 84 volunteers in Xinjiang Uygur population was detected by using sequence-specific primer PCR method. The genotypes and haplotypes were analyzed by Hsu standard.

RESULTS AND CONCLUSION: ① Totally 16 known KIR genes were detected. 3DL3, 2DL4 and 3DL2 were expressed in all the individuals; the most common genes were 2DL1, 3DP1, 2DP1 and 2DL3; the following were 2DS4, 3DL1, 2DL5, 2DS2, 2DL2, 2DS1, 2DS5 and 3DS1; the 2DS3 were relatively low. ② A total of 19 different kinds KIR genotype were identified. The most common on KIR genotypes were AJ (2, 2), AH (5, 2) and M (2, 8), with frequencies of 25.00%, 10.71% and 10.71%. The following were P (2, 17), AI (1, 5), H (2, 4) and C (5, 3), with frequencies of 9.52%, 5.95%, 5.95% and 4.76%. Also, in this study were identified two new genotypes U (17, 21), T(8, 8), which had not been observed in Han so far have been found. ③ A total of 11 different kinds of KIR haplotypes were identified. The haplotypes 2 was predominant with a frequency of 48.7%. The following was haplotypes 5 with a frequency of 15.8%. Furthermore, three new genotypes which had not been observed in other population so far, and three new genotypes could not be assigned to the haplotypes, according to standard method of Hsu. These findings suggested that there are distinctive frequencies of KIR gene content, genotype as well as haplotype in Xinjiang Uygur population of China. Meantime, the data demonstrate the presence of new KIR genotypes and haplotypes.

Lin GY, Wang YB, Zhang HP, Wu Y, Meng W. Polymorphism of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in Xinjiang Uygur population of China. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(5): 847-851. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

The 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Lin Guo-yue★, Master, Chief technician, the 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China lgy474@163.com

Correspondence to: Lin Guo-yue, Chief technician, the 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Received: 2011-11-01 Accepted: 2011-12-29

摘要

背景: 研究发现, 杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因具有遗传多态性, 不同个体和 NK 细胞克隆表达不同的杀伤细胞免疫球蛋白样受体库。

目的: 分析新疆维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多态性及基因型和单倍型特点。

方法: 采用序列特异性引物 PCR 方法检测 84 名新疆维吾尔族志愿者杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因频率, 采用 Hsu 等的标准进行基因型和单倍型分析。

结果与结论: ① 共检测已知的 16 个杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因, 其中 3DL3、2DL4、3DL2 基因存在于所有个体; 2DL1、3DP1、2DP1、2DL3 基因较为常见; 其次为 2DS4、3DL1、2DL5、2DS2、2DL2、2DS1、2DS5、3DS1; 而 2DS3 基因频率最低。② 共检测 19 种基因型, 其中以 AJ(2, 2)、AH(5, 2) 和 M(2, 8) 型较常见, 频率分别为 25.00%, 10.71% 和 10.71%, 其次为 P(2, 17)、AI(1, 5)、H(2, 4) 和 C(5, 3), 频率为 9.52%, 5.95%, 5.95% 和 4.76%; 比对发现 U(17, 21)、T(8, 8) 基因型共 4 例在国内文献汉族人群中未见报道。③ 共检出 11 种单倍型, 最常见单倍型 2 占 48.7%, 其次是单倍型 5, 占 15.8%; 另外, 发现有 3 种新基因型, 且无法根据现有相关文献标准进行单倍型分析。表明新疆维吾尔族人群具有其独特的杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因频率、基因型频率和单倍型频率分布, 并有可能存在新的基因型和单倍型。

关键词: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体; 基因多态性; 基因型; 单倍型; 频率; 维吾尔族; 聚合酶链反应序列特异性引物

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.021

林国跃, 王彦斌, 张和平, 武阳, 孟伟. 中国新疆地区维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多态性研究[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 847-851. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

解放军第四七四医院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830013

林国跃★, 男, 1962 年生, 安徽省青阳县人, 汉族, 1996 年新疆医科大学毕业, 硕士, 主任技师, 主要从事移植免疫及基因组织配型工作。lgy474@163.com

通讯作者: 林国跃, 主任技师, 解放军第四七四医院检验科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830013

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)05-00847-05

收稿日期: 2011-11-01
修回日期: 2011-12-29
(20110930007/GW·G)

0 引言

杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptors, KIR)是NK细胞和某些T细胞表面表达的一组特异性识别人类主要组织相容性抗原MHC-I类分子的受体, 是继HLA后发现的具有高度多样性的免疫调节基因家族, 对NK细胞和T细胞具有重要的免疫调节作用。编码KIR的基因位于染色体19q13.4,

其家族包括18个基因, 即KIR1D, KIR2DL1-5, KIR2DS1-5, KIR3DL1-3, KIR3DS1, Xv, X和KIR2DP1。其中Xv, X和KIR2DP1为假基因, KIR2DL4、KIR3DL2和 KIR3DL3为框架基因^[1]。研究发现, KIR基因具有遗传多态性, 不同个体和NK细胞克隆表达具有丰富多样性的KIR受体库, 其表达格局直接调控NK细胞清除外来及自身有害物质的能力, 个体KIRs基因型又是决定其表达的最关键因素, 对机体的天然免疫和获得性免疫具有重要作用, 因此, KIR基因分型有

助于对其功能在某些疾病中的作用进行研究^[2]。近期研究表明, KIR基因多态性与某些感染性疾病, 自身免疫性疾病, 肿瘤的易感性和妊娠等有关, 尤其是在造血干细胞移植领域的调节作用已受到临床高度关注^[3]。作者工作在新疆多民族地区, 为获得新疆维吾尔族人群KIR基因多态性的分布特征, 采用序列特异性引物PCR方法(PCR-SSP)对84例新疆维吾尔族志愿者进行KIR基因频率检测及基因型和单倍型分析, 以期为进一步研究不同人群KIR基因多态性与某些疾病的相关性奠定基础。

1 材料和方法

设计: 前瞻性分析研究。以DNA为观察对象、体外分子生物学检测方法、无关个体随机实验。

时间及地点: 于2009-11/2010-09在解放军第474医院肾移植血液净化中心组织配型室完成。

材料:

血液样本: 本室保存的本院新疆地区维吾尔族肾移植HLA配型供、受者基因组DNA 84份, 征其同意并填写知情同意书后, 采集供、受者静脉全血约4 mL, EDTA抗凝, 属随机选择的志愿者样本。DNA提取严格按照德国PROTRANS DNA 快速提取试剂盒说明书操作, 共17个步骤完成; 样本DNA含量A260/280比值为1.8~2.0。基因组DNA样本-20 °C保存备用。

试剂与仪器: KIR PCR-SSP试剂盒天津市秀鹏生物技术开发有限公司提供, 批号为1011, 有效期为20111128, 贮存条件为-20 °C。内参质控品为人类生长激素基因的保守片段设计, 内参扩增产物588 bp; Taq DNA聚合酶属上海Promega公司提供, 批号为40902, 有效期为20111230, 贮存条件为-20 °C。DNA提取试剂盒为德国PROTRANS DNA 快速提取试剂盒, 由北京圣泰华生物技术公司提供。PCR扩增仪为英国BIO-RAD型。电泳仪DDY-BC型和WD-9413B凝胶成像分析仪均由北京市六一仪器厂生产。

实验方法:

KIR基因检测分型: 采用PCR-SSP法对所有收集的样本进行KIR基因分型。KIR基因位点检测KIR2DL1~KIR2DL5、KIR2DS1~KIR2DS5、KIR3DL1~KIR3DL3、KIR3DS1、2个假基因KIR2DP1(又名KIRZ)和KIR3DP1(又分为KIRX和KIRXv)。PCR-SSP扩增反应引物根据KIR基因序列和分型文献设计, 由天津市秀鹏生物技术有限公司合成, 共32对。在BIO-RAD型PCR扩增仪上进行扩增。PCR反应体系体积每孔为10 μL, 每人份有16孔, 含160 μL dNTP-Buffer工作液, 基因组DNA 20 μL, 1.2 μL TaqDNA聚合酶(5 U/μL)。反应条件: 96 °C/2 min; 96 °C/20 s, 68 °C/60 s, 共5个循环; 96 °C/20 s, 64 °C/50 s, 72 °C/45 s, 共10个循环;

96 °C/20 s, 61 °C/50 s, 72 °C/45 s, 共18个循环; 72 °C延伸5 min。PCR产物在2.5%琼脂糖凝胶点样, 用DYY-BC型电泳仪进行电泳, 160 V电压, 电泳12 min, 用WD-9413B凝胶成像分析仪/紫外光进行电泳图像分析。

基因型和单倍型分析: 参照Hsu等^[4]首先在白种人中定义的A到AJ共计36种KIR的基因型和指定23条常见单倍型的标准分型方法, 根据KIR基因型推算单倍型的组合。当同1基因型有2种单倍型组合时, 按文献[4]指定的常见单倍型计算。在文献指定的23条常见单倍型中, 单倍型1和单倍型2属于A型单倍型, 其余21条单倍型属B型单倍型。其综合分型标准为: 所有单倍型均包含有3DL3、2DL4和3DL2; 一个单倍型中含有2DL2或2DL3, 但非同时存在; 一个单倍型中含有3DP1或3DP1v, 但非同时存在; 单倍型B携带一个或多个KIR2DL5、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DS5和KIR3DS1, 而单倍型A不包括这些基因。

主要观察指标: ①KIR基因位点检测, 包括KIR2DL1~KIR2DL5、KIR2DS1~KIR2DS5、KIR3DL1~KIR3DL3、KIR3DS1、2个假基因KIR2DP1(又名KIRZ)和KIR3DP1(又分为KIRX和KIRXv)共16种。②KIR基因频率, 基因型频率, 单倍型频率的计算按等位基因计数法。

统计学分析: 参照文献[4]方法, KIR基因出现频率(F)通过计数测得, $PF(\%) = \text{阳性基因数} / \text{研究组总人数}$; KIR基因频率(gene frequency, GF)计算公式为: $GF = 1 - (1 - F)^{1/2}$; 基因型频率: 基因型阳性数 n_1/N ; 单倍型频率: 单倍型阳性数 $n_2/2N$, N为研究个体人数。

2 结果

2.1 参与者数量分析 84份标本检测结果均进入结果分析。

2.2 KIR基因频率分布 新疆维吾尔族人群中3DL3、2DL4、3DL2基因存在于所有个体, 其基因频率为1; 2DL1、3DP1、2DP1、2DL3基因较为常见, 基因频率为0.845 7, 0.890 9, 0.732 8, 0.691 5; 其次为2DS4、3DL1、2DL5、2DS2、2DL2、2DS1, 基因频率为0.606 6, 0.563 5, 0.392 5, 0.327 4, 0.309 9, 0.292 9; 2DS3基因频率最低为0.161 9, 见表1。

2.3 KIR基因型频率 在新疆维吾尔族人群中共检出19种基因型, 其中以AJ(2, 2)、AH(5, 2)和M(2, 8)型较常见频率分别为25.00%, 10.71%和10.71%, 其次为P(2, 17)、AI(1, 5)、H(2, 4)和C(5, 3), 频率为9.52%, 5.95%, 5.95%和4.76%。另外, 有3种基因型(NW1、NW2、NW3), 共8例无法根据现有相关文献进行基因型分析(新基因暂定为NW), 也无法分出单倍型, 其基因频率分别为3.57%, 4.76%和1.19%, 提示有可能存在新的

基因型及单倍型。同时对比发现, U(17, 21)、T(8, 8)基因型共4例在国内文献汉族人群中未见报道, 可能属于维吾尔人群特有基因型, 其频率均为2.38%, 见表2。

2.4 KIR基因单倍型频率分析 在84例维吾尔族人样本中有8例(9.5%)无法按照HSU等^[4]的方法进行单倍型分析, 其余76例中共检出11种单倍型, 分别为1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 14, 17, 21。最常见单倍型2($n=74$)占54.4%(74/152), 其次是单倍型5($n=24$)占17.6%(24/152), 再其次单倍型8($n=14$)占9.2%(14/152)。尚未检出的单倍型有7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23。A类单倍型82例, 频率为53.9%, A类与B类单倍型的比为1.17:1。另有3种基因型无法根据HSU的方法分析出单倍型, 提示可能存在新的单倍型, 见表3。

2.5 新疆维吾尔族人群KIR基因频率与其他人群的比较 见表4。

表1 新疆维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因分布
Table 1 Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptors gene in the Uyгур of Xinjiang ($n=84$)

Gene	<i>n</i>	F (%)	Gene frequency
3DL3	84	100.00	1
2DS2	46	54.76	0.327 4
2DL2	44	52.38	0.309 9
2DL3	76	90.48	0.691 5
2DP1	78	92.86	0.732 8
2DL1	82	97.62	0.845 7
3DP1	83	98.81	0.890 9
2DL4	84	100.00	1.000 0
3DL1	74	80.95	0.563 5
3DS1	39	46.42	0.268 0
2DL5	53	63.10	0.392 5
2DS3	25	29.76	0.161 9
2DS5	41	48.81	0.284 5
2DS1	42	50.00	0.292 9
2DS4	71	84.52	0.606 6
3DL2	84	100.00	1.000 0

表2 新疆维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因分布及基因型组成
Table 2 Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptor gene in the Uyгур of Xinjiang ($n=84$)

Genotype	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4	3DL2	<i>n</i>	Frequency	Haplotype
C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	4	4.76	5, 3
G	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	2	2.38	4, 5
H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	5	5.95	2, 4
I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	1	1.19	5, 8
F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	1	1.19	1, 4
M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	9	10.71	2, 8
P	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	8	9.52	2, 17
AC	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	2	2.38	3, 14
AE	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	1	1.19	1, 6
AF	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	1	1.19	1, 2
AH	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	9	10.71	5, 2
AI	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	5	5.95	1, 5
AJ	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	21	25.00	2, 2
Q	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	3	3.57	9, 5
U	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2	2.38	17, 21
T	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	2	2.38	8, 8
NJ1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	3.57	
NJ2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	4	4.76	
NJ3	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	1	1.19	

The nomenclature of KIR genotype is according to the reference^[5] (The genotypes unreported so far named by NW1-3 temp, and eight new KIR genotypes could not be assigned to the haplotypes according to standard method of Hsu)

3 讨论

KIR基因具有遗传多态性。KIRS位于人类19q 13.4染色体上的跨距约为150 kb, 头尾排列, 聚集成簇, 其多态性为多基因家簇所编码, 其结构和功能具有多样性。由于KIR基因座位包含多个等位基因, 表现为不同地区不同种族人群KIR基因种类及数目不同, 由于不同个体含有不同数目和种类的KIR基因, 因而不同个体可表现为不同的单倍型。目前, 国内外众多实验室致力于

KIR基因分型及单倍型组成等研究, 已报道了全世界140多个人群KIR的分布情况^[4-13]。

本实验采用PCR-SSP方法对新疆地区84例维吾尔族个体, 需要接受的肾移植的受者和供者进行了KIR基因位点的检测, 并与文献报道的其他人群检测结果进行比较, 获得了新疆维吾尔族人群KIR基因分布特征: ①3DL3、2DL4、3DL2这3个框架基因检出率在各个群体均为100%; 2DL3、2DP1、2DL1、3DP1显示较高基因频率均>90%, 这与世界其他人群中报道的基本一致。②2DS2、2DL2、2DL5、2DS3、2DS5、2DS1均显示

表3 新疆维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体单倍型频率
Table 3 The frequency of haplotype in the Uygur of Xinjiang

(n=76)

Haplotype	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4	3DL2	n	F(%)	
A	1	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	8	5.3	
	2	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	74	48.7	
	3	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	5	3.3	
	4	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	8	5.3
	5	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	24	15.8
	6	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	1	0.7
	7	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	0	0.0
	8	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	14	9.2
	9	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	3	2.0
	10	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	0	0.0
	11	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	0	0.0
B	12	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	0	0.0
	13	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	0	0.0
	14	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	2	1.3
	15	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	0	0.0
	16	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	0	0.0
	17	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	10	6.6
	18	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	0	0.0
	19	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	0	0.0
	20	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	0	0.0
	21	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	2	1.3
	22	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	0	0.0
	23	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	0	0.0

*Eight (9.5%) new killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes in the 84 samples could not be assigned to the haplotypes according to standard method of Hsu

表4 新疆维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因频率与其他人群的比较

Table 4 The distribution of killer cell immunoglobulin-like receptor gene frequencies in the Uygur population from Xinjiang and other populations (%)

Population	n	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4
Uygur	84	100.0	54.8	52.4	90.5	92.9	97.6	98.8	100.0	81.0	46.4	63.1	29.8	48.8	50.0	84.5
Shanghai Han	87	100.0	18.4	18.4	97.7	97.7	97.7	100.0	100.0	100.0	34.5	37.9	14.9	24.1	35.6	98.8
Zhejiang Han	104	100.0	17.3	17.3	99.0	99.0	99.0	100.0	100.0	94.2	32.7	35.6	12.5	23.1	33.6	94.2
Yunnan Han	150	100.0	25.3	25.3	99.3	99.3	99.3	100.0	100.0	95.3	32.0	36.7	15.3	26.7	36.0	95.3
Chinese for Singapore	46	100.0	28.3	28.2	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.8	30.4	39.1	17.4	21.7	28.3	97.8
Hong Kong	100	100.0	28.0	28.0	98.0	99.0	99.0	100.0	100.0	94.0	39.0	45.0	25.0	26.0	40.0	94.0
Brazil	70	100.0	53.3	52.2	94.4	96.7	96.7	100.0	100.0	95.6	41.1	58.9	38.9	32.2	37.8	95.6
Korea	154	100.0	16.9	14.3	99.4	100.0	99.4	100.0	100.0	94.2	36.4	38.3	16.2	26.2	37.7	94.2
Japan	41	100.0	14.6	14.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.6	29.3	39.0	14.6	24.4	34.1	97.6
Oman	99	100.0	49.5	50.5	87.9	98.0	98.0	100.0	100.0	96.0	29.3	59.6	30.3	39.4	32.3	94.9
Cuba	70	100.0	52.9	52.9	90.0	97.1	97.1	100.0	100.0	91.4	40.0	55.7	35.7	31.4	38.6	91.4
Czech Republic	125	100.0	57.0	59.0	86.0	94.0	95.0	100.0	100.0	94.0	38.0	52.0	36.0	26.0	43.0	92.0
Caucasian	465	nt	51.8	44.0	92.7	nt	93.8	100.0	100.0	94.0	41.9	52.0	26.5	33.6	40.8	91.2
Xhosa people of South Africa	50	100.0	64.0	72.0	64.0	98.0	96.0	100.0	100.0	100.0	4.0	82.0	38.0	62.0	10.0	100.0

较低频率, 但明显高于汉族人群和韩国日本等亚洲人群, 除2DS1外均明显低于南非科萨人; 2DS2、2DL2与阿曼、古巴、白种人相近, 但低于捷克人群。③3DS1基因频率46.4%高于所有比较的人群。④2DS3基因频率29.8%, 高于汉族人群、日本、韩国、白种人等人群, 但明显低于巴西、捷克、南非科萨人群。⑤2DS5基因频率48.8%明显高于亚洲汉族、韩国、新加坡、日本和

美洲白种人群分布, 但明显低于南非科萨人群。本实验在新疆维吾尔族人群中检测到19种KIR基因型, 低于云南汉族30种^[12], 浙江汉族26种^[11], 高于上海汉族18种^[2]。而19种KIR基因型中又以AJ(2, 2)型最常见, 而AF(1, 2)、I(5, 8)、F(1, 4)AE(1, 6)型很少见, 这与浙江, 上海, 江苏, 云南地区最常见的KIR基因型均为AJ、AF型相同又有区别^[11-13]; 而白种人最为常见的是AG(1, 1)

型。此外,在84例维吾尔族人群中仅发现19种基因型,其中有3种基因型(共有8例)目前尚未见报道,且无法根据相关文献分析命名(暂命名为NW1-3)。本实验按照Hsu等^[4]的方法,在维吾尔族人群中共检出单倍型11种,最常见的单倍型2占48.7%,其次是单倍型5和8,分别占15.8%和9.2%。A类单倍型频率为53.9%,A与B单倍型比为1.17:1。据报道,云南^[12]、上海汉族人群常见单倍型是2而单倍型1在白种人中最常见^[2]。这与云南、浙江、上海、日本、韩国人群A单倍型比例较高不同,与澳大利亚、土著人群以B单倍型为主也不同,与白种人群A、B单倍型比例相对平衡基本相同。本实验发现有3种基因型无法根据Hsu等^[4]模式标准找到单倍型组合,提示可能存在新的单倍型组合。有关单倍型组合问题,张磊等^[2]认为某些特殊的基因型可有不止一种的单倍型组合,如基因型A既可以为1和10,也可以为3和7的组合;基因型C既可以为5和3,也可以为3和7的组合,基因型C既可以为5和3,也可以为1和14的组合等,这种情况应优先考虑人群中较为常见的单倍型组合,并最终通过扩大家系或DNA图谱证实。

以上研究结果表明:不同种族有不同的KIR基因和基因型分布,新疆维吾尔族人群KIR基因分布具有其独特性,可能存在新的KIR基因型和单倍型,与汉族为代表的亚洲人群、非洲人群不同,其亲缘关系介于汉族与白种人之间,且属于高加索人种为特征的中亚人种。因此,新疆维吾尔族人群KIR基因多态性分析,从侧面反映了种族之间的亲缘远近关系,这种存在的基因分布差异现象,为进一步研究KIR基因在人类遗传学,移植免疫和遗传性疾病等方面提供了基本资料。

4 参考文献

- [1] Zhang L,Hsu KC,Liu XR,et al.Shanghai Mianyixue Zazhi. 2003;23(2):99-103.
张磊,Hsu KC,Liu XR,等.人类KIR基因PCR-SSP分型及家系研究[J].上海免疫学杂志,2003,23(2):99-103.
- [2] Zhang L,Hsu KC,Liu XR,et al.Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi. 2003;20(5):396-399.
张磊,Hsu KC,Liu XR,等.上海地区汉族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多样性及单倍型组合研究[J].中华医学遗传学杂志,2003,20(5):396-399.
- [3] Khakoo SI,Carrington M. KIR and disease a model system of system of models. Immunol Rev.2006;214(16):186-201.
- [4] Hsu KC,Liu XR,Selvakumar A,et al.Killer Ig-like receptor haplotype analysis by gene content: evidence for genomic diversity with a minimum of six basic framework haplotype,each with multiple subsets.J Immunol.2002;169(9):5118-5129.
- [5] Uhrberg M,Parham P,Wernet P,et al.Definition of gene content for nine common group B haplotypes of the Caucasoid population: KIR haplotypes contain between seven and eleven KIR genes. Immunogenetics.2002;54(4):221-229.
- [6] Middleton D,Meenagh A,Moscoco J,et al.Killer immunoglobulin2lin receptor gene and allele frequencies in Caucasoid,oriental and black populations from different continents.Tissue Antigens.2008;71(2):105-113.
- [7] Rajalingam R,Krausa P,Shilling HG,et al.Distinctive KIR and HLA diversity in a panel of North Indian Hindus. Immunogenetics. 2002;53(12):1009-1019.
- [8] Jiang K,Zhu FM,Lv QF,et al. Distribution of killer cell immu-noglobulin-like receptor genes in the Chinese Han population. Tissue Antigens.2005;65(6):556-563.
- [9] Pavlova Y,Kolesar L,Striz I,et al.Distribution of KIR genes in the Czech population. Int J Immunogenet .2008;35(1):57- 61.
- [10] Velickovic M,Velickovic Z,Dunckley H.Diversity of killer cell immunoglobulin2like receptor genes in Pacific Islands populations. Immunogenetics.2006;58(7):523-532.
- [11] Zhu FM,Jiang K,Lu QF,et al.Zhongguo Shiyuan Xueyexue Zazhi. 2005;13(6):1109-1112.
朱发明,姜侃,吕沁风,等.浙江汉族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多样性研究[J].中国实验血液学杂志,2005,13(6):1109-1112.
- [12] Su PC,Yang TH,Zou H,et al.Zhongguo Shuxue Zazhi. 2008;21(4):268-272.
苏品璨,杨通汉,邹海,等.云南汉族人群KIR基因多态性研究[J].中国输血杂志,2008,21(4):268-272.
- [13] He CT,Li L,Zhang JQ,et al.Linchuang Jianyan Zazhi. 2009;27(3):208-211.
何成涛,李丽,张建琼,等.江苏地区汉族献血员杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多样性研究[J].临床检验杂志,2009,27(3):208-211.

来自本文课题的更多信息一

作者贡献: 实验设计、样本收集、检测、统计、撰文为林国跃;临床资料收集为王彦斌、孟伟、武阳;技术支持及审核张和平;林国跃对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家、相关雇主、其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 血液样本为本院志愿捐献供/受者提供的样本,并完全知情同意将自己的血样或标本用于配型研究。

本文创新性: 检索 CKNI、PubMed 数据库从建库时间至 2011-08 文章,检索关键词为:杀伤细胞免疫球蛋白样受体、基因多态性、基因型、单倍型、频率、维吾尔族、PCR-SSP。目前国内外尚无对维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多态性进行系统研究报道,国内报道多见于对不同地区的汉族人群的研究,对维吾尔族人群大样本研究未见。本实验首次报道了维吾尔族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因频率、基因型频率和单倍型频率分布特点,并与国内外其他人群进行了比较,发现有 3 种新的基因型为维吾尔族人群所特有,其单倍型按文献标准尚不能分类。扩展了杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多态性的研究领域,丰富了其研究内容,为研究维吾尔族少数民族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因及相关疾病提供了宝贵资料。