

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00838

利用 HPA-1~3, 5 和 15 系统多态性估算中外不同人群遗传距离

冯明亮¹, 黄慧^{1,2}, 沈彤¹, 张晰¹, 印彪^{1,2}, 杨建豪¹, 刘达庄¹

1. 上海市血液中心, 上海 200051;
2. 华东师范大学生命科学学院, 上海 200062

摘要: 依据血小板同种抗原 5 个系统的遗传多态性, 采用聚合酶链反应序列特异性引物技术, 对 1 000 名中国汉族无关献血者 HPA-1~3, 5 和 15 系统进行基因分型, 计算基因频率。使用 DISPAN 软件及 PHYLIP 软件计算不同群体间遗传距离并绘制系统树。系统树显示, 亚洲人群先与欧洲人群相聚, 之后再与非洲人群相聚, 非洲人群位于系统发生树的最顶部; 印度人群处于亚洲人群与欧洲人群之间; 南美洲巴西白人与欧洲人群聚在一起; 大洋洲的波利尼西亚人与亚洲人群聚在一起。此研究从一个侧面证明了人类“非洲起源说”, 印证亚洲人群由南亚向东南亚再向东亚迁徙的路线, 并推断出欧洲人群由南欧向北欧、西欧迁徙的线路。HPA 能有效估算不同人群间遗传距离, 分析人类迁徙过程, HPA 可作为遗传标记应用于人类进化的研究。

关键词: 人类血小板同种抗原; 遗传距离; 系统树

Estimating genetic distance and phylogenetic tree of HPA-1-3, 5, and 15 in different populations

FENG Ming-Liang¹, HUANG Hui^{1,2}, SHEN Tong¹, ZHANG Xi¹, YIN Biao^{1,2},
YANG Jian-Hao¹, LIU Da-Zhuang¹

1. Shanghai Blood Center, Shanghai 200051, China;
2. School of Life Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China

Abstract: According to the human platelet alloantigens (HPA) polymorphisms in five systems, the distributions of HPA-1-3, 5, and 15 systems in 1 000 Chinese donors were carried out by using a polymerase chain reaction with sequence-specific primers (PCR-SSP) method. The genetic distance and phylogenetic tree between Chinese Hans and other populations were estimated by using DISPAN and PHYLIP software. As presented by the phylogenetic tree, Asian had a convergence with European first, and grouped together with African. Beninese which came from Africa was on the top of dendrogram. Indian was located between Asian and European. Brazilian was converged with other Europe populations. Oceanian Polynesiya had been shown specifically to cluster with Asia populations. These results proved the “out of Africa theory” from one side, and it also confirmed that early migration of Asian is from south to southeast, and east Asia., thus it is probable that Europeans are migrated from south to north, and west Europe. As genetic distance was estimated effectively by HPA systems,

收稿日期: 2007-12-03; 修回日期: 2008-01-29

基金项目: 上海市医学重点学科——安全输血(编号: 05III003)及上海市自然科学基金项目(编号: 05ZR14107)资助[Supported by Research Project Transfusion Safety (No. 05III003) from the Shanghai Health Bureau and the Shanghai Natural Science Foundation (No. 05ZR14107)]

作者简介: 冯明亮(1966-), 男, 上海人, 研究员, 研究方向: 免疫遗传学。Tel: 021-62758027; E-mail: fengml@sh163.net

黄慧(1983-), 女, 安徽芜湖人, 硕士研究生, 研究方向: 免疫血液学。Tel: 021-62758027; E-mail: handyhh@sh163.net

冯明亮, 黄慧为并列第一作者

通讯作者: 刘达庄(1945-), 女, 上海人, 研究员, 研究方向: 免疫血液学。Tel: 021-62758027

HPA systems could serve as the genetic marker in human migration and evolution research.

Keywords: human platelet alloantigens (HPA); genetic distance; phylogenetic tree

人类血小板同种抗原(Human platelet alloantigens, HPA)是分布在血小板糖蛋白上的一类特异性抗原, 属于双等位共显性遗传系统, HPA 多态性分布存在种族差异^[1]。HPA-1~3, 5 和 15 这 5 个系统的遗传多态性均由单核苷酸取代产生。

本文调查了中国人 HPA-1~3, 5 和 15 系统基因频率, 并利用这 5 个系统的遗传多态性, 运用 DISPAN 和 PHYLIP 软件估算不同人群间遗传距离并绘制系统树。

1 材料和方法

1.1 中国人 HPA 6 个系统多态性调查

随机选取 1 000 名无关汉族献血人员外周血样, PCR-SSP 特异性扩增 HPA 等位基因, PCR 扩增产物在 2% 琼脂糖凝胶中电泳, 紫外下观察结果^[2]。

1.2 统计学分析

1.2.1 基因频率按基因计数法统计

用 χ^2 检验比较基因型分布期望值与观察值, 以验证是否符合 Hardy-Weinberg(HW)平衡。

1.2.2 遗传距离估算及系统树绘制

参考网络数据(<http://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/>)^[3]及文献^[4~8], 共比较 17 个国家人群之间的遗传距离。中国人、泰国人、越南人来自亚洲地区; 贝宁人、喀麦隆人、刚果人、中非人、南非印度人来自非洲地区; 奥地利人、克罗地亚人、丹麦人、法国人、波兰人、爱尔兰人、西班牙人来自欧洲地区; 波利尼西亚人来自大洋洲; 巴西人来自南美洲。利用 DISPAN 软件对以上人群进行遗传距离计算, 遗传距离参数选择 DA distance, 系统树的绘制选择 NJ tree。同时运用 PHYLIP 软件绘制系统树验证上述结果。

2 结果与分析

2.1 中国汉族人群 HPA 6 个系统的基因频率

随机调查的 1 000 名汉族样本的 HPA-1~3, 5 和 15 基因频率见表 1。Hardy-Weinberg 吻合度检验, P 值均大于 0.05, 说明研究结果符合 Hardy-Weinberg 定律, 数据可靠。

表 1 中国汉族人群 HPA 5 个系统的基因频率

Table 1 Distribution of five HPA systems in the Chinese Han

系统 System	基因型 Genotype			Hardy-Weinberg		基因频率 Gene frequencies	
	aa	ab	bb	$\Sigma \chi^2$	P 值	a	b
HPA-1	988	12	0	0.04	>0.05	0.994	0.006
HPA-2	904	95	1	0.86	>0.05	0.952	0.048
HPA-3	358	473	169	0.21	>0.05	0.595	0.405
HPA-5	973	26	1	3.30	>0.05	0.986	0.014
HPA-15	281	502	217	0.07	>0.05	0.532	0.468

2.2 中外不同人群 HPA 基因频率

表 2 为中外人群 HPA-1~3、5 和 15 等位基因的频率分布。由表 2 可见, 在基因频率分布上, HPA-1~3、5 和 15 这 5 个系统中, HPA-1a 基因频率中非人最高(1.000), 巴西人最低(0.780); HPA-2a 基因频率越南人最高(0.953), 中非人最低(0.607); HPA-3a 基因频率贝宁人最高(0.679), 越南人最低(0.486); HPA-5a 基因频率中国人最高(0.986), 中非人最低(0.595); HPA-15a 基因频率刚果人最高(0.701), 南非印度人最低(0.440); 而 HPA 上述 5 个系统 HPA-1~3、5 和 15 的 b 等位基因频率分布则恰好相反。

2.3 系统树绘制结果及遗传距离计算

利用 DISPAN 软件进行遗传距离计算。表 3 为中外不同人群 HPA 基因遗传距离估算表。图 1 为中外不同人群 HPA 遗传距离(DA)的 NJ 系统树。图 2 为 PHYLIP 软件绘制的系统树。

由表 3 的遗传距离可以看出非洲国家不同人群间, 喀麦隆人和刚果人关系最近(0.0001), 南非印度人与中非人的遗传距离(0.0564)比其他非洲各人群间的遗传距离大的多。欧洲国家不同人群间, 奥地利人和丹麦人关系较近(0.0003)。

3 讨论

目前, 一些国家的学者对不同人群 HPA 系统的部分等位基因的分布进行调查, 主要集中在 HPA-1~5 和 15 系统。本文调查了中国人 HPA-1~3, 5 和 15

表 2 中国汉族与国外不同人群 HPA 5 个系统基因频率分布^[3-8]
Table 2 Distribution of five HPA systems in the Chinese Han and other populations^[3-8]

群体 Populations	HPA-1a	HPA-1b	HPA-2a	HPA-2b	HPA-3a	HPA-3b	HPA-5a	HPA-5b	HPA-15a	HPA-15b
中国汉族人 ^a Chinese Han	0.994	0.006	0.952	0.048	0.595	0.405	0.986	0.014	0.532	0.468
奥地利人 ^b Austrian	0.845	0.155	0.899	0.101	0.603	0.397	0.911	0.089	0.500	0.500
贝宁人 ^c Beninese	0.896	0.104	0.708	0.292	0.679	0.321	0.818	0.182	0.646	0.354
巴西人 ^d Brazilian	0.780	0.220	0.900	0.100	0.630	0.370	0.910	0.090	0.444	0.556
喀麦隆人 ^e Cameroonian	0.907	0.093	0.763	0.237	0.614	0.386	0.746	0.254	0.691	0.309
中非人 ^f Central African	1.000	0.000	0.607	0.393	0.500	0.500	0.595	0.405	0.698	0.302
刚果人 ^g Congoese	0.904	0.096	0.776	0.224	0.596	0.404	0.732	0.268	0.701	0.299
克罗地亚人 ^h Croatian	0.830	0.170	0.880	0.120	0.640	0.360	0.890	0.110	0.530	0.470
丹麦人 ⁱ Dane	0.830	0.170	0.920	0.080	0.630	0.370	0.920	0.080	0.500	0.500
法国人 ^j French	0.848	0.152	0.920	0.080	0.620	0.380	0.874	0.126	0.455	0.545
波兰人 ^k Polish	0.824	0.176	0.901	0.099	0.582	0.418	0.944	0.056	0.485	0.515
爱尔兰人 ^l Irish	0.882	0.118	0.934	0.066	0.624	0.376	0.912	0.088	0.542	0.458
越南人 ^m Vietnamese	0.986	0.014	0.953	0.047	0.486	0.514	0.972	0.028	0.477	0.523
南非印度人 ⁿ South Africa Indian	0.893	0.107	0.931	0.069	0.670	0.330	0.937	0.063	0.440	0.560
西班牙人 ^o Spanish	0.810	0.190	0.900	0.100	0.650	0.350	0.880	0.120	0.474	0.526
波尼利西亚人 ^p Polynesian	0.975	0.025	0.913	0.087	0.599	0.401	0.957	0.025	0.463	0.537
泰国人 ^q Thai	0.985	0.015	0.938	0.062	0.560	0.440	0.963	0.037	0.491	0.509

a: HPA-1~3、5、15(N=1 000); b: HPA-1~3、5(N=965), HPA-15(N=254); c: HPA-1~3、5、15(N=154); d: HPA-1~3、5(N=400), HPA-15(N=180); e: HPA-1~3、5、15(N=118); f: HPA-1~3、5、15(N=110); g: HPA-1~3、5、15(N=125); h: HPA-1~5(N=430), HPA-15(N=558); i: HPA-1(N=557), HPA-2~3(N=163), HPA-5(N=427), HPA-15(N=100); j: HPA-1、3、5(N=6192), HPA-2(N=525); HPA-15(N=1242); k: HPA-1(N=225), HPA-2(N=266), HPA-3(N=214), HPA-5(N=249), HPA-15(N=300); l: HPA-1~3、5、15(N=250); m: HPA-1~3、5、15(N=107); n: HPA-1~3、5、15(N=150); o: HPA-1(N=900), HPA-2(N=500), HPA-3(N=800), HPA-5(N=600), HPA-15(N=385); p: HPA-1~3、5、15(N=81); q: HPA-1、2、5(N=137)、HPA-3、15(N=500)。括号里的数值为调查数: Investigate numbers are showed in parenthese.

基因频率, 因各国的 HPA-4 等位基因频率分布多态性不明显, 不具代表性, 故本文选取 HPA-1~3、5 和 15 这 5 个系统作为遗传距离的研究对象。

“非洲起源说”认为现在世界各地的解剖学上现代人的共同祖先起源于 10~20 万年前的非洲, 该祖先其后向其他大洲扩散并先后替代了当地的古人类^[8]。从图 1 可以看出非洲地区人群与欧亚人群分成两大支, 非洲人群位于系统发生树的最顶部, 从一个侧面证明了“非洲起源说”, 人类从非洲向欧

亚大陆迁徙。

从各大洲人群来看, 亚洲人群先与欧洲人群相聚, 之后再与非洲人群相聚, 且中国人与中非人的关系最远(0.0567), 说明黄种人与白人之间的亲缘关系比黑人较近。南非印度人处于亚洲人群与欧洲人群之间, 南非印度人与亚洲各人群的遗传距离较非洲各人群近得多, 这可能是由于南非印度人群与南非其他人群通婚较少, 较大程度的保存了亚洲印度人的遗传信息的缘故。从图 1 可见, 亚洲人群由

表 3 中外不同人群间 HPA 基因遗传距离(DA: 单位 $\times 10^{-4}$)

Table 3 HPA genetic distance between Chinese Han and other populations (DA: Units $\times 10^{-4}$)

人群 Populations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1																
2	114															
3	11	150														
4	132	19	180													
5	486	216	590	163												
6	152	308	220	329	567											
7	137	28	186	1	163	339										
8	5	82	14	101	454	187	107									
9	3	138	9	159	548	154	164	8								
10	7	132	13	142	491	174	146	12	9							
11	6	151	11	179	565	152	185	17	6	20						
12	9	131	32	138	485	110	142	16	8	15	19					
13	125	309	187	313	538	19	318	167	134	140	123	97				
14	19	171	31	203	564	100	212	32	15	20	23	15	92			
15	8	116	5	135	513	210	141	5	7	5	19	22	182	29		
16	83	222	131	256	509	19	268	112	89	100	82	65	21	46	126	
17	98	244	157	256	484	12	264	130	106	111	103	70	7	63	146	7

1: 奥地利人; 2: 贝宁人; 3: 巴西人; 4: 喀麦隆人; 5: 中非人; 6: 中国汉族人; 7: 刚果人; 8: 克罗地亚人; 9: 丹麦人; 10: 法国人; 11: 波兰人; 12: 爱尔兰人; 13: 越南人; 14: 南非印度人; 15: 西班牙人; 16 波利尼西亚人; 17: 泰国人。
1: Austrian; 2: Beninese; 3: Brazilian; 4: Cameroonian; 5: Central African; 6: Chinese Han; 7: Congolese; 8: Croatian; 9: Dane; 10: French; 11: Polish; 12: Irish; 13: Vietnamese; 14: South Africa Indian; 15: Spanish; 16: Polynesian; 17: Thai.

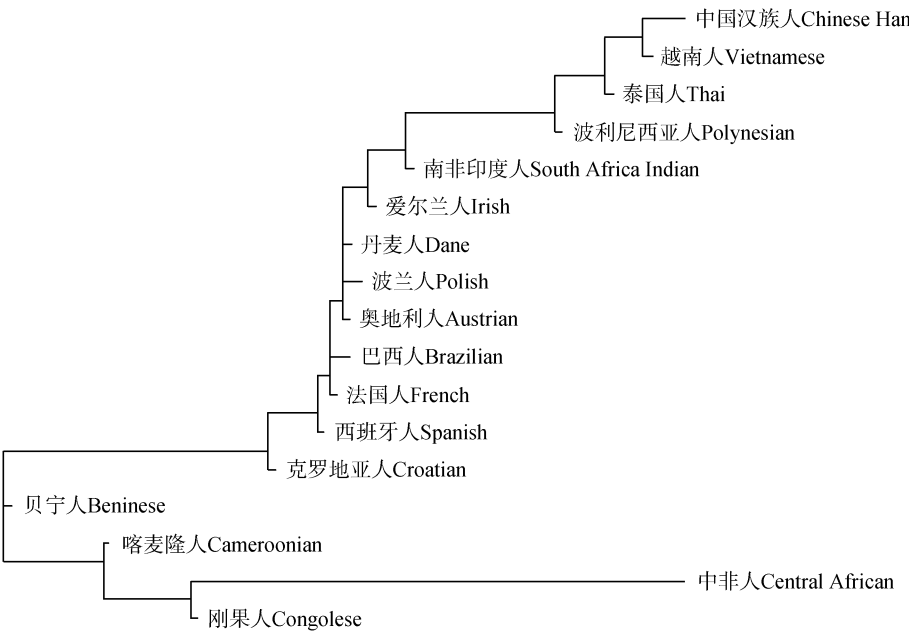


图 1 中外不同人群 HPA 遗传距离(DA)的 NJ 系统树

Fig. 1 NJ dendrogram of Chinese Han and other populations based on HPA genetic distance

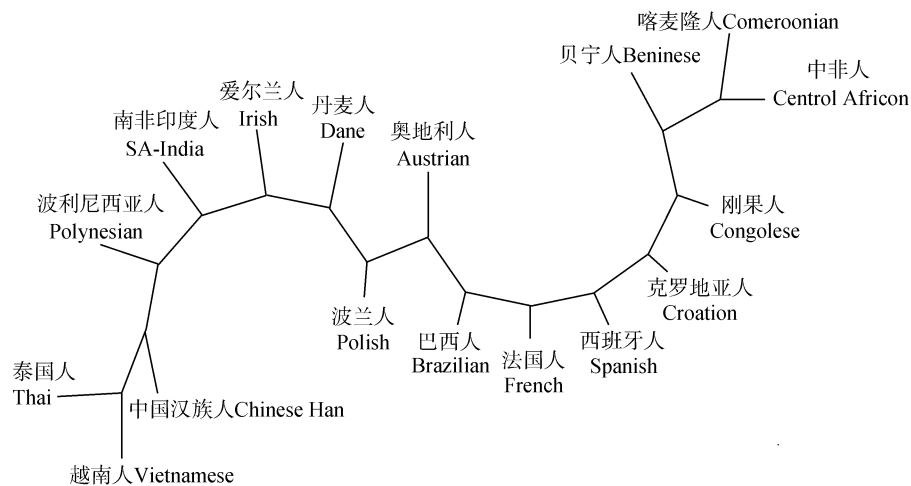


图 2 PHYLIP 软件绘制的系统树

Fig. 2 Phylogenetic tree presented by PHYLIP software

南亚印度向东南亚越南、泰国再向东亚中国迁徙的路线^[9-10]。大洋洲的波利尼西亚人与亚洲人群聚在一起，其与中国人遗传距离较近(0.0019)，同属于黄种人，体现出同源性。南美洲巴西白人与欧洲人群聚在一起，其与西班牙人之间的遗传距离较近(0.0005)，也体现出同源性。欧洲人群中，爱尔兰人先与丹麦人、奥地利人、波兰人、法国人相聚，之后与西班牙人相聚，最后与克罗地亚人相聚，符合地理位置差距，体现出欧洲人群由南部克罗地亚、西班牙向北部丹麦、西部爱尔兰迁徙的线路。

另外，运用 PHYLIP 软件绘制的系统树可以得出与 DISPAN 软件绘制的系统树一致的结论(图 2)。

综上所述，本文从一个侧面证明了人类“非洲起源说”，印证亚洲人群由南亚向东南亚再向东亚迁徙的路线，并可推断出欧洲人群由南部克罗地亚、西班牙向北部丹麦、西部爱尔兰迁徙的线路。HPA 多态性分布存在种族差异，多个 HPA 系统基因多态性的综合比较，可较为准确有效的估算不同人群间遗传距离，分析人类迁徙过程，故 HPA 可作为遗传标记应用于人类起源、进化的研究。

参考文献(References):

- [1] Metcalfe P. Platelet antigens and antibody detection. *Vox Sanguinis*, 2004, 87(Suppl.1): S82-S86. [DOI](#)
- [2] Feng ML, Liu DZ, Shen W, Wang JL, Guo ZH, Zhang X, Du KM, Qian KC, Zhao TM. Establishment of an HPA-1-to-16-typed platelet donor registry in China. *Transfus Medicine*, 2006, 16(5): 369-374. [DOI](#)
- [3] European Bioinformatic Institute. Available at <http://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/2007-10-26>.
- [4] Halle L, Bach KH, Martageix C, Bianchi F, Lê T Kim T, Morel-Kopp MC, Soulier J, Tetaria C, Kaplan C. Eleven human platelet systems studied in the Vietnamese and Ma'ohis Polynesian populations. *Tissue Antigens*, 2004, 63(1): 34-40. [DOI](#)
- [5] Cardone JD, Chiba AK, Boturão-Neto E, Vieira-Filho JP, Bordin JO. Gene frequencies of the HPA-15 (Gov) platelet alloantigen system in Brazilians. *Transfus Med*, 2004, 14(6): 433-437. [DOI](#)
- [6] Shih MC, Liu TC, Lin IL, Lin SF, Chen CM, Chang JG. Gene frequencies of the HPA-1 to HPA-13, Oe and Gov platelet antigen alleles in Taiwanese, Indonesian, Filipino and Thai populations. *Int J Mol Med*, 2003, 12(4): 609-614.
- [7] Kupatawintu P, Nathalanq O, O-Charoen R, Patmasiriwat P. Gene frequencies of the HPA-1 to 6 and Gov human platelet antigens in Thai blood donors. *Immunohematology*, 2005, 21(1): 5-9.
- [8] SHENG Gui-Lian, LAI Xu-Long, WANG Wei. Molecular anthropology and the origin of modern human. *Hereditas (Beijing)*, 2004, 26(5): 721-728. 盛桂莲, 赖旭龙, 王颀. 分子人类学与现代人的起源. *遗传*, 2004, 26(5): 721-728.
- [9] Chu JY, Huang W, Kuang SQ, Wang JM, Xu JJ, Chu ZT, Yang ZQ, Lin KQ, Li P, Wu M, Geng ZC, Tan CC, Du RF, Jin L. Genetic relationship of populations in China. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(20): 11763-11768. [DOI](#)
- [10] QIAN Ya-Ping, CHU Zheng-Tao, CHU Jia-You. Origin and migration of modern humans: evidence of maternal heredity. *Hereditas (Beijing)*, 2000, 22(4): 255-258. 钱亚屏, 初正韬, 褚嘉祐. 现代人类的起源和迁移: 来自母性遗传的证据. *遗传*, 2000, 22(4): 255-258.