

# 新疆维、哈、蒙古族 5-HTT 基因 启动子区多态性的研究

乔艳辉<sup>1</sup>, 马合木提·哈力克<sup>1</sup>, 左宏莉<sup>2</sup>,  
吐尔洪·克维尔<sup>2</sup>, 多力坤·买买提玉素甫<sup>1</sup>

(1. 新疆大学生命与技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室, 乌鲁木齐 830046;

2. 新疆乌鲁木齐市血液中心, 乌鲁木齐 830000)

**摘要:** 采用聚合酶链反应(PCR)技术, 对我国新疆维吾尔族、哈萨克族和蒙古族三个正常群体 5-HTT 基因启动子区(5-HTTLPR)的一个插入/缺失多态性进行了研究。结果显示: 5-HTTLPR 等位基因及基因型频率分布在三个民族中没有较大差异, 短片段等位基因 S 有较高的分布频率。 $X^2$  检验证明, 三个民族群体的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ )。经分析, 维吾尔族的观测杂合度(Hobs)、期望杂合度(Hexp)、多态信息量(PIC)分别为 0.4167、0.4845 和 0.3759; 哈萨克族的 Hobs、Hexp 和 PIC 分别为 0.4141、0.4338 和 0.3396; 蒙古族的 Hobs、Hexp 和 PIC 分别为 0.4639、0.4386 和 0.3425。结果可为人类学、法医学鉴定及疾病的关联研究提供遗传学数据。

**关键词:** 5-HTTLPR; 多态性; 维吾尔族; 哈萨克族; 蒙古族

中图分类号: Q987

文献标识码: A

文章编号: 1000-3193 (2007) 03-0259-05

人类的 5-羟色胺转运体(serotonin transporter, 5-HTT) 基因定位于染色体 17q11.1-12, 大小约 35kb, 包含 14 个外显子<sup>[1]</sup>。1994 年 Lesch 等人克隆了人类 5-HTT 基因, 并初步分析了该基因的结构。迄今为止, 在该基因内部主要有四种多态性, 其中以转录起始位点上游约 1kb 处的 5-HTTLPR 多态性最受人们关注。该位点由于 6—8 个重复元件含 44bp 碱基片段的插入/缺失分别产生了长片段的等位基因 L (含 16 个重复单元) 和短片段的等位基因 S (含 14 个重复单元) 两种等位基因<sup>[2]</sup>。此外, 还有片段长度为 616bp 的 XL 型。

国内外研究表明 5-HTTLPR 参与了许多疾病的病理机制<sup>[3-5]</sup>, 还与一些抗抑郁药物的作用机制有关<sup>[6]</sup>, 因此有文献认为药物治疗效果的差异性很可能是基因型差异在临床上的一种表现<sup>[7]</sup>。本研究的目的是要对我国新疆维、哈、蒙古族 5-HTTLPR 的基因频率分布特征作一初步调查。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

维吾尔族血样 108 份和哈萨克族血样 99 份均采自新疆乌鲁木齐市地区, 蒙古族血样 97

收稿日期: 2006-11-30; 定稿日期: 2007-04-02

基金项目: 新疆生物资源基因工程重点实验室开放项目(XJDX0204-2005-05), 中科院昆明动物研究所合作项目和新疆大学动物学重点学科资助

作者简介: 乔艳辉(1980), 女, 汉族, 新疆大学在读硕士研究生, 研究方向: 人类遗传学。E-mail: qyh721@163.com

通讯作者: 多力坤·买买提玉素甫, E-mail: duolikun@xju.edu.cn

份采自新疆和静县和博乐市蒙古族聚居地。每份样品均为 3 代以内无异族通婚史且无亲缘关系的健康个体的血液标本。取静脉血约 2ml, 维吾尔族血样采用 EDTA 抗凝管收集, - 70℃保存, 哈萨克族和蒙古族血样均用无水乙醇与血液按 1: 1 混匀, 置于 2ml 冻存离心管中, - 20℃保存。

### 1.2 方法

采用盐析法和 CTAB 法从冻存血液中提取 DNA。5-HTTLPR 基因多态性检测 PCR 引物<sup>[8]</sup>如下: 正向 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGG-3', 反向 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAAAG-3' (上海生工生物技术有限公司合成)。PCR 反应液共 25μl, 含有 50-100ng 基因组 DNA, 引物各 10pmol, 1.25U LATaq DNA polymerase(TaKaRa 大连宝生物工程有限公司), 12.5μl 2 倍 GC 缓冲液, 0.4μM dNTPs。PCR 反应参数为: 94℃预变性 5min, 继以 94℃变性 60s, 62℃退火 30s, 72℃延伸 60s, 共 30 个循环, 72℃延伸 10min。PCR 产物通过 2% 琼脂糖凝胶电泳分型, 484bp 片段为 S 型, 528bp 片段为 L 型, 616bp 为 XL 型。

### 1.3 数据处理

(1) 所得资料应用 SPSS12.0 统计软件处理。利用  $X^2$  检验对维、哈、蒙古族三个群体作 Hardy-Weinberg 平衡分析和 5-HTTLPR 多态性的族间差异性比较。

(2) 按照文献[9]介绍的方法计算 5-HTTLPR 的观测杂合度(Hobs)、期望杂合度(Hexp)和多态信息含量(PIC)。

## 2 结 果

### 2.1 新疆维、哈、蒙古族 5-HTTLPR 等位基因及基因型频率分布

在维吾尔族群体中除了有 S 和 L 两种等位基因外, 还发现 2 例罕见的约 616bp 超长型等位基因 xL。三个民族群体 5-HTTLPR 等位基因及基因型频率分布见表 1。经 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验, 维吾尔族的  $X^2 = 0.969, df = 2, P = 0.616 (P > 0.05)$ ; 哈萨克族群体的  $X^2 = 0.106, df = 2, P = 0.948 (P > 0.05)$ ; 蒙古族的  $X^2 = 0.110, df = 2, P = 0.947 (P > 0.05)$ 。这表明观察值与期望值无显著性差异, 说明三个群体均处于遗传平衡状态。

表 1 新疆维、哈、蒙古族 5-HTTLPR 等位基因及基因型频率分布

Genotype and allele frequencies distribution of 5-HTTLPR in Xinjiang Uygur, Kazak, Mongol ethnic group

民 族 Ethnic group	n	基因型频率 Genotype frequency			等位基因频率 Allele frequency			
		S/S	S/L	L/L	S/xL	S	L	xL
维吾尔族 Uygur	108	0.3889	0.4167	0.1759	0.0185	0.6065	0.3843	0.0093
哈萨克族 Kazak	99	0.4747	0.4141	0.1111	—	0.6818	0.3182	—
蒙古族 Mongol	97	0.4433	0.4639	0.0928	—	0.6753	0.3247	—

注: n 为例数(n= Number of individuals from each ethnic group)

### 2.2 遗传统计学指标

根据实验所得的各民族 5-HTTLPR 等位基因及基因型频率, 计算出 5-HTTLPR 多态位点

在新疆维、哈、蒙古族群体中的观测杂合度(Hobs)、期望杂合度(Hexp)和多态信息含量(PIC)(表 2)。

表 2 5-HTTLPR 多态位点的遗传学指标

Statistical parameters of 5-HTTLPR in Xinjiang Uygur, Kazak, Mongol ethnic group

民族 Ethnic group	观测杂合度(Hobs)	期望杂合度(Hexp)	多态信息量(PIC)
维吾尔族 Uygur	0.4167	0.4845	0.3759
哈萨克族 Kazak	0.4141	0.4338	0.3396
蒙古族 Mongol	0.4639	0.4386	0.3425

### 2.3 5-HTTLPR 基因频率分布特征的族间差异性

统计分析结果表明 3 个民族群体间 5-HTTLPR 等位基因及基因型分布均无显著性差异 ( $X^2 = 3.213, P = 0.201; X^2 = 5.795, P = 0.215$ )。S 和 L 等位基因的分布特征与文献报道中的中国汉族人、日本人、韩国人比较看来, 只有维族与其存在差异 ( $P < 0.05$ ) 外, 哈族和蒙古族和以上群体均无差异 ( $P > 0.05$ ), 但 3 个民族群体与德国白人、美国白人、美国黑人有极显著的差异 ( $P < 0.01$ )。此外, 哈族和蒙古族与土耳其人存在显著差异 ( $P < 0.05$ ), 而维族与之相比较却无此差异(表 3)。

表 3 5-HTTLPR 等位基因频率在不同人群中的分布

5-HTTLPR Allele frequencies distribution in different populations

人群 Population	样本数 Sample size	等位基因(Allele)			参考文献 References
		S	L	sL	
维吾尔族 Uygur	108	0.6065	0.3843	0.0093	本文
哈萨克族 Kazak	99	0.6818	0.3182	—	本文
蒙古族 Mongol	97	0.6753	0.3247	—	本文
汉族 Han	87	0.7500	0.2100	0.0500	5
日本人 Japanese	92	0.7610	0.2390	—	3
韩国人 Korean	211	0.7630	0.2133	—	10
土耳其人 Turkey	60	0.5250	0.4750	—	11
德国人 German	118	0.4100	0.5900	—	12
美国白人 Whites(USA)	104	0.4040	0.5960	—	13
美国黑人 Blacks(USA)	51	0.2540	0.6960	0.0500	13

## 3 讨论

5-HTTLPR 多态位点是人类和灵长类所特有, 在人类情绪调节方面有非常重要的作用。临床研究表明, 5-HTTLPR 与心境障碍、人格特质、精神分裂症、物质依赖、广泛焦虑障碍等具有相关性或连锁不平衡, 但各结果之间有矛盾之处。L 等位基因比 S 等位基因有较高的转录活性, 它们可能通过影响 5-HTT 基因的转录活性和 5-HTT 蛋白的表达, 进而影响 5-HT 神经递质的回吸收率, 使 5-HT 系统功能不同。因此, 5-HTTLPR 多态性在病理研究上具有重要价值, 了解其基因频率在不同人群中的分布特征具有重要意义。

新疆自古以来就是少数民族的聚居地, 长期以来各个民族的地理环境、宗教信仰和风俗习惯等各有不同, 使其彼此间相对隔离, 并聚居在相对稳定的地域里, 由此积累了丰富的群体遗传学资料。我们所调查的三个民族是新疆少数民族人口分布居多的群体, 尤其是维吾

尔族和哈萨克族,且同属于阿尔泰语系突厥语族,蒙古族属阿尔泰语系蒙古语族。本研究结果表明,新疆维、哈、蒙古族 5-HTTLPR 多态性无显著性差异,其中S 等位基因,基因型 S/L 和 S/S 的分布在各个群体中明显占优势,从总体上看,这与文献报道的中国汉族人、日本人和韩国人等亚洲群体的分布特征有相似之处,而与文献报道的德国人、美国白人、美国黑人等群体 5-HTTLPR 分布特征存在极显著性差异( $P < 0.01$ )。据研究显示,在大多数北美和欧洲人群中,L 等位基因频率为 57%,S 等位基因频率为 43%,基因型分布为:32% L/L,49% L/S,19% S/S,而其他群体的等位基因及基因型分布频率与其有所不同,特别是亚洲群体,S/S 基因型比 L/L 高两倍多<sup>[3,14]</sup>。本文结果也基本上体现了这种分布趋向。

### 参考文献:

- [ 1 ] Lesch KP, Balling U, Gross J, *et al.* Organization of human serotonin transporter gene[J]. *J Neural Transm*, 1994, 95: 157-164.
- [ 2 ] Heils A, Teufel A, Petri S, *et al.* Allelic variation of human serotonin transporter gene expression[J]. *J Neurochem*, 1996, 66: 2621-2624.
- [ 3 ] Ohara K, Nagai M, Tsukamoto T, *et al.* Functional polymorphism in the serotonin transporter Promoter at the SLC6A4 Locus and Mood Disorders[J]. *Society of Biological Psychiatry*, 1998, 44: 9550-554.
- [ 4 ] Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism(5-HTTLPR) and trait anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(2): 197-202.
- [ 5 ] 李春波, 邹政, 方芳, 等. 5-羟色胺转运体启动子区多态性与焦虑症的关联研究[J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(1): 34-35.
- [ 6 ] 牟英蜂, 薛志敏, 赵爱玲. 5-羟色胺转运体基因多态性与 SSRIs 疗效[J]. *国外医学精神病学*, 2005, 32(1): 55-58.
- [ 7 ] 兑立栋, 谭庆荣, 张凤刚, 等. 抑郁症易感性与 5-羟色胺转运体基因的多态性[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(20): 140-142.
- [ 8 ] Lesch KP, Bengel D, Heils A, *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region[J]. *Science*, 1996, 274: 1527-1531.
- [ 9 ] 郑秀芬. 法医 DNA 分析[M]. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2002, 374-390.
- [ 10 ] Kim SJ, Kim YS, Choi NK, *et al.* Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in a Korean population[J]. *Neuropsychobiology*, 2005, 51: 243-247.
- [ 11 ] Gusoy S. Absence of Association of the Serotonin Transporter Gene Polymorphism with the Mentally Healthy Subset of Fibromyalgia[J]. *Clinical Rheumatology*, 2002, 21: 194-197.
- [ 12 ] Zill P, Padberg F, Jonge S, *et al.* Serotonin transporter(5-HTT) gene polymorphism in psychiatric[J]. *Neuroscience Letters*, 2000, 284: 113-115.
- [ 13 ] Gelemler J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects[J]. *Hum. Genet*, 1997, 101: 243-246.
- [ 14 ] DeLuback SJ, Wendel B, Grunewald I, *et al.* A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism[J]. *Cytogenet. Cell Genet*, 1997, 79: 214-220.

## A Study of the Serotonin Transporter-linked Promoter Region Polymorphism in Xinjiang Uygur, Kazak, and Mongol Ethnic Group

QIAO Yan hui<sup>1</sup>, Mahmut•Halik<sup>1</sup>, ZUO Hong-li<sup>2</sup>, Tuerhong•Kewer<sup>2</sup>, Dolkun•Mamatyuspu<sup>1</sup>

(1. *Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Biotechnology, Xinjiang University, Ulmqi 830046;*

2. *Xinjiang Ulmqi Blood Center, Ulmqi 830000*)

**Abstract:** The insertion/deletion polymorphism of the serotonin transporter-linked promoter region (5-HTTLPR) was studied using the polymerase chain reaction (PCR) method in Xinjiang Uygur, Kazak, and Mongol ethnic groups. The results showed that there were no significant differences in the distributions of the 5-HTTLPR genotype and allele frequencies among the three ethnic groups. It should be noted that the short allele S had a higher frequency.  $X^2$  tests indicated that their distribution of genotypes was consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ). Statistical analysis gave the results: Observed heterozygosity ( $H_{obs}$ ), expected heterozygosity ( $H_{exp}$ ) and polymorphism information of 5-HTTLPR from the Uygur ethnic group were 0.4167, 0.4845 and 0.3759; and those from Kazak ethnic group were 0.4141, 0.4338 and 0.3396; and those from Mongol ethnic group were 0.4639, 0.4386 and 0.3425. These results provide important group genetics information for forensic identification, anthropological and disease association studies.

**Key words:** 5-HTTLPR; Polymorphism; Uygur; Kazak; Mongol