

中国维、苗、瑶、壮四个少数民族补体 C4 的遗传多态现象的检测报告*

吴 锋 张文杰 汪 策 程健华 洪 涛 吴雄文 赵修竹

(同济医科大学中澳友谊补体实验室, 武汉 430030)

磨红玲 朱作金 张明安

(广西医学院病理生理学教研室, 南宁 530027)

黄 莲 宝

(喀什卫校, 新疆喀什 844000)

郭 炯

(新疆医学院病理生理学教研室, 乌鲁木齐 830054)

关键词 补体 C4; 遗传多态现象; 人类遗传学

内 容 提 要

使用国际第四届补体遗传学会议推荐的方法及薄层激光扫描技术, 检测了我国维吾尔族、苗族、瑶族、壮族的补体组分 4 (C4) 的多态性, 并与我们以往检测过的汉族的 C4 多态性一起进行了比较。结果发现, 在 C4A 座位上, 以 C4A3 频率最高, 以下在汉族、苗族、瑶族、壮族中依 C4A2、Q0、4、1 次序降低。在 C4B 座位上, 频率最高的均为 C4B1。其它基因频率的依次排列, 汉与维为 2、Q0、3, 苗与壮为 92、Q0、2、3, 瑶为 Q0、2、92 等。民族间的差异比较集中地存在于 C4A2、C4B2、C4AQ0、C4BQ0 等 4 个基因。本文还对中国汉族、日本人、白种、黑种人群的 C4 同种异型差异进行了对比与讨论。

补体成份 C4 现知由 C4A* 与 C4B* 两个基因座位编码, 其同种型分别命名为 C4A 与 C4B, 这两个基因及其产物的同源性高达 99%。有人认为这两个基因是由单个基因重复而形成的。人类两个 C4 基因位于第 6 染色体短臂 6 P21.3, 相距甚近, 不足 10 kb。与补体成份 C2 及 B 因子 (Bf) 紧密连锁, 作为一个单倍型 (Haplotype) 遗传。该单倍型又被称为补体型 (Complotype)。由于它们的基因位置正好嵌在人类主要组织相容性复合物 Class-I 与 Class-II 座位之间, 故又称为 Class III。近年获悉, Class III 基因也与人类白细胞抗原 (HLA) 一样, 具有为数众多的等位基因, 呈现复杂的遗传多态现象。现知 C4A 的同种异型(别型 allotype)有 13 个; C4B 有 22 个。此外还有不表

* 国家自然科学基金资助的项目, 中澳教育合作项目。

达的“无效基因”(null gene, 常以 Q0 表示)。对于 C2 与 Bf, 已知前者有 3 个等位基因, 后者在 20 个以上(赵修竹, 1989)。

关于我国人 HLA 的研究, 在 I 类及 II 类抗原方面已取得了不少成就, 而对 III 类, 即 C4A、C4B、Bf、C2 关注极少。从 1984 年起, 我们开始了这方面的工作, 并注意到这类多态现象在探查人类源流、演变、遗传背景等方面的应用, 因此先后至今采集到我国人口在 100 万以上的汉、维、苗、瑶、壮五个民族的血样, 进行了 III 类抗原的检测。其中 C2 (赵修竹等, 1989) 与 Bf (翦必希等, 1989) 已有报道, 这里是关于 C4A 与 C4B 的检测结果, 也是我国关于 C4 多态现象的第一批报告。

材 料 和 方 法

1. 血样本 均为 EDTA 抗凝血浆, 其来源及例份如表 1。冰冻运输, -45°C 贮存待测。

表 1 四个少数民族血样本的例数及来源

民 族	例 数	采 集 对 象
维吾尔族(维)	35	乌鲁木齐中心血站献血员及喀什卫校学生
苗 族	58	广西南宁中心血站献血员及广西民族学院学生
瑶 族	99	同 上
壮 族	60	同 上

2. 方法 依第四届国际补体遗传学专题讨论会推荐, 并在我室稳定建立的方法进行(张文杰等, 1987; Mauff *et al.*, 1983)。

3. 命名及统计分析 依第四届国际补体遗传学专题讨论会提出的 C4 同种异型的共同命名法则命名(张文杰等, 1987; Mauff *et al.*, 1983)。统计分析均用卡方检验。

结 果

我们所得 C4 电泳后免疫固定图象如图 1。

上述四个少数民族加上我们以往检测过的汉族(张文杰等, 1987)的 C4A 与 C4B 的基因频率如表 2。卡

方检验表明, 除维族外, 其余四个民族的频率分布均与 Hardy-Weinberg 遗传平衡相吻合(表 3)。维族的例外, 可能与检测例数较少有关。

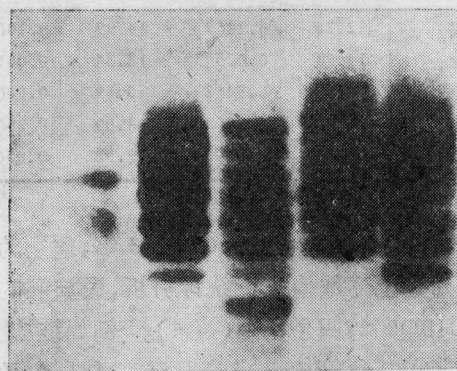


图 1 C4 高压电泳后免疫固定图象

表 2 汉、维、苗、瑶、壮五个民族 C4A 与 C4B 基因频率的比较

	汉(360)		维(70)		苗(116)		瑶(198)		壮(120)	
	n	f	n	f	n	f	n	f	n	f
C4A 5	—	—	1	1.43	—	—	—	—	—	—
4	5	1.39	5	7.14	2	1.72	5	2.53	3	2.50
3	228	63.33	51	72.86	80	69.00	120	60.61	80	67.50
2	69	19.17	3	4.29	27	23.33	42	21.21	26	21.67
12	—	—	2	2.86	—	—	—	—	—	—
1	4	1.11	3	4.29	1	0.86	3	1.52	1	0.83
91	1	0.28	—	—	—	—	—	—	—	—
Q0	53	14.70	5	7.14	6	5.17	28	14.14	9	7.50
C4B 4	—	—	2	2.86	—	—	—	—	—	—
3	2	0.56	2	2.86	1	0.86	1	0.51	3	1.67
2	46	12.78	6	8.57	7	6.03	13	6.57	4	3.33
12	—	—	—	—	—	—	1	0.51	—	—
1	270	75.00	48	68.57	96	82.76	140	70.71	95	79.17
92	15	4.17	5	7.14	8	6.90	9	4.55	11	9.17
95	—	—	1	1.43	—	—	5	2.53	—	—
9W	1	0.28	—	—	—	—	—	—	—	—
96	2	0.56	—	—	—	—	5	2.53	—	—
Q0	24	6.67	6	8.57	4	3.45	24	12.12	8	6.67

注: f (频率)以百分率计。

表 3 Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度检验

	C4A		C4B	
	X ²	P	X ²	P
汉	12.20	0.20(7)	14.99	0.10(5)
维	14.21	0.005(3)	13.34	0.005(2)
苗	0.97	0.50(2)	0.59	0.50(2)
瑶	8.095	0.10(5)	4.09	0.25(3)
壮	1.99	0.50(3)	2.98	0.05(1)

注: ()内为 df。

Q0、3 等;苗与壮为 92、Q0、2、3 等;瑶则为 Q0、2、92 等。

对于上述数值进行统计分析,民族间的差异比较集中地存在于 C4A2、C4B2、C4AQ0 与 C4BQ0 等四个基因(表 4)。例如维族人的 C4A2 明显低于苗、瑶、壮三族人群;汉族人的 C4B2 明显高于苗、瑶、壮三族人群;在 C4AQ0 方面,汉瑶两族高于苗族;在 C4BQ0 方面,则瑶族最高,其余均低,尤以维、苗明显。除此之外,苗族的 C4B1 频率最高,维、瑶均低;壮族的 C4B92 频率最高,汉族最低,两者差异显著(表 4)。

讨 论

自从 1982 年第四届国际补体遗传专题讨论会上 22 位 C4 定型专家提出 C4 同种

从表 2 可见,在我国五个民族中,连 Q0 在内共检出 C4A 八个同种异型, C4B 十个。由这些同种异型分布计出的基因频率,在 C4A 座位上,以 C4A3 的频率最高(0.6061—0.7286),除维族略有变异外,在汉、苗、瑶、壮族中依 C4A2、Q0、4、1 次序降低。在 C4B 座位上,频率最高的均为 C4 B1(0.6857—0.8276),其它基因频率的依次排列,汉与维为 2、

表 4 汉、维、苗、瑶、壮五个民族间各 C4 基因频率差异显著性的比较

	汉	维	苗	瑶	壮
C4A 4					
3					
2		**	**		
		**		**	
		**			**
12					
1					
91					
Q0	*		*		
			*	*	
C4B 4					
3					
2	*	*			
	*			*	
	**				**
12					
1		*	*		
			**	**	
92	*				*
95					
9W					
96	*		*		
Q0	*		*		
		*	*		
			**	**	

注: *——* 表示该两个民族差异显著, $P < 0.05$;

—— 表示该两个民族差异显著, $P < 0.01$ 。

异型检测的统一方法及共同命名法 (Mauff *et al.*, 1983) 之后,世界各地的检测结果才有了可比性。至今时间不长,但已积累了不同地区、不同人种的一些有关 C4 表型分布及基因频率的资料。其中白人的报道最多,已见于美、法、德、西班牙、瑞典、丹麦等国,也有少数日本人与黑人的资料,本文又报道了中国人的第一批数值。今选择中国最大群体汉族 (张文杰等, 1987; 本文)、日本人 (Tokounaga *et al.*, 1985)、白人 (白人群体中检测人数最多的一个德国资料, Schendel *et al.*, 1984) 及黑人 (Bauer *et al.*, 1984) 的 C4 基因频率汇如表 5 以便比较。从中可见,首先各人种的 C4 基因频率确有不少的共同点,如 C4A 座位上均以 C4A3 的频率最高,其次为 Q0 或 2, C4B 座位上以 C4B1 的频率最高,其次也为 Q0 或 2。其次也与我国五个民族相似,差异主要表现在 C4A2、C4AQ0、C4B2、C4BQ0 等四个基因。但进一步进行仔细地分析可见这 4 个群体的 C4 基因频率确有不小的差异,如中国汉族的 C4B2、C4A92, 日本人的 C4A4、C4B5, 白人的 C4A6, 黑人的 C4A51、C4BQ0 远较其它三个民族为高;而中国汉族的 C4A6、C4BQ0, 日本人的 C4A6、C4AQ0 则特低。此外,日本人的 C4A4 则比中国汉族与黑人高出 10 倍。但这是否就代表了这四个民族间的 C4 差异,还很难说,我们收集到三个德国人 C4 的检测数值,

同属一个不大国家的同一民族,数值就相差很大。例如 C4A5, 高者可达 0.01 (Schendel *et al.*, 1984), 低者仅 0.004 (Bertrams *et al.*, 1984); 又如 C4B5, 高值为 0.01 (Schendel *et al.*, 1984), 而有的则未检出 (Bertrams *et al.*, 1984)。在美国白人检测中也有类似的情况 (Awedeh and Alper, 1980; Welch *et al.*, 1985)。我们认为, 在 C4 同种异型检测方面的差异, 一方面与被检人数多少有关, 另一方面在检测技术上还不够理想, 也是值得注意的。前已述及, 第四届国际补体遗传专题讨论会使 C4 同种异型的检测大大前进了一步, 但因 C4 同种异型多、主副带交错, C4A 与 C4B 带部分重叠, 不表达 (Q0) 频率高, 基因重复较频等特性, 致使在定型方面仍有一定的困难。但从表 2 与表 5

表 5 中国汉人、日本人、白人、黑人 C4 基因频率的比较

	中国汉族 (180)	日本人 (341)	白人 (408)	黑人 (81/83)		中国汉族 (180)	日本人 (341)	白人 (408)	黑人 (81/83)
C4A 6	—	—	4	1.2	C4B 5	—	8.8	1	—
51	—	—	—	4.9	31	—	—	1	—
5	—	—	1	—	3	0.56	—	1	3.6
4	1.39	13.9	8	1.2	29	—	—	1	—
3	13.33	68.6	66	71.2	2	12.78	16.7	9	8.4
2	19.17	10.6	7	6.2	1	75.00	58.7	73	68.5
1	1.11	—	1	3.7	92	4.17	—	—	—
91	0.28	—	—	—	9W	0.28	—	—	—
Q0	14.70	6.7	12	11.6	96	0.56	—	—	—
					Q0	6.67	15.8	14	19.5

还可看出另一方面的情况, 也正是 C4 上述特性当比其它同种异型少的补体成份 (如 C2, 赵修竹等, 1989) 在人群的分类鉴别上更为细致。这在人类源流与分化程度的考查更具潜在的实用价值。我们认为, 随着检测方法的改进与大量群体的测定, C4 多态性在人类学上的应用当会更明显地表露出来。

(1990 年 2 月 26 日收稿)

参 考 文 献

- 赵修竹, 1989. HLA-III 的基因与补体型。国外医学分子生物学分册, 11: 251—253。
 张文杰、田延武等, 1987. 中国武汉地区汉族人补体第四成份 (C4) 的遗传多态现象。遗传学报, 14: 69—76。
 赵修竹、田延武等, 1989. 我国汉、维、苗、瑶、壮五个民族人群 C2 的遗传多态现象。生理科学, 9: 55—58。
 葛必希、赵修竹等, 1989. 我国瑶、汉、壮、苗、维五个民族补体成份 B 因子多态性的调查报告。人类学学报, 8: 269—273。
 Awedeh, Z. L., C. A. Alper. 1980. Inherited structural polymorphism of fourth component of human complement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 3576—3580.
 Baur, M. P., M. Neugebauer, H. Deppe *et al.*, 1984. Population analysis on the basis of deduced haplotypes from random families. In: *Histocompatibility Testing*. Ed. E. Albert. 333—341.
 Bertrams, J., U. Hintzen, V. Schlicht, *et al.*, 1984. Gene and haplotype frequencies of the fourth component of complement (C4) in type 1 diabetes and normal controls. *Immunobiol.*, 166: 335—344.
 Mauff, G., C. A. Alper, Z. Awedeh, *et al.*, 1983. Statement on the nomenclature of human C4 allotypes. *Immunobiol.* 164: 184—191.
 Schendel, D. J., G. J. O'Neill, R. Wank, 1984. MHC-linked class III genes. Analysis of C4 gene frequencies,

- complotypes and associations with distinct HLA haplotypes in German Caucasians. *Immunogenet.*, 20: 23—31.
- Tokunaga, K., K. Omoto, T. Akaza, *et al.*, 1985. Haplotype study on C4 polymorphism in Japanese. Association with MHC alleles, complotypes, and HLA-complement haplotypes. *Immunogenet.*, 22: 359—365.
- Welch, T. R., L. Beischel, A. Berry, *et al.*, 1985. The effect of null C4 alleles on complement function. *Clin. Immunol. Immunopath.*, 34: 316—325.

GENETIC POLYMORPHISM OF THE HUMAN COMPLEMENT COMPONENT C4 IN UIGUR, MIAO, YAO AND ZHUANG NATIONALITIES IN CHINA

Wu Feng Zhang Wenjie Wang Ce Cheng Jianhua
Hong Tao Wu Xongwen Zhao Xiuzhu

(Sino-Australia Friendship Laboratory of Complement, Tongji Medical University, Wuhan 430030)

Mo Honglin Zhu Zuojin Zhang Mingan

(Department of Pathophysiology, Guangxi Medical College, Nanning 530027)

Huang Lianbao

(Xinjiang Kashi Medical School, Kashi, 844000)

Gou Jiong

(Xinjiang Medical College, Wulumuqi 830054)

Key words Complement C4; Genetic polymorphism; Human genetics

Abstract

The genetic polymorphism of the fourth complement component (C4) in Uigur, Miao, Yao and Zhuang Nationalities in China was investigated using the methods recommended by the 4th International Workshop for the Genetics of Complement and the advanced techniques of laser densitometry scanning, and compared with the data of Han Nationality previously determined by us. As to C4, the frequency of C4A3 was found as the highest among five nationalities; the remaining frequencies orders were C4A2, Q0, 4, 1 successively among four nationalities except for Uigur. As to C4B, the frequency of C4B1 was found as the highest among five populations; the remaining frequencies orders were C4B2, Q0, 3 in Han and Uigur, 92, Q0, 2, 3 in Miao and Zhuang, Q0, 2, 92 in Yao respectively. The differences among five populations were focused on allotypes of C4A2, C4B2, C4AQ0 and C4BQ0. The differences of C4 genetic frequencies among Chinese Han, Japanese, Caucasian, and Negroid were also discussed.