

· 基础研究 ·

## Y-STRs 和 Y-SNPs 综合分析方法在父系家系调查中的应用

钱恩芳<sup>1,2</sup>, 吴文静<sup>3</sup>, 王磊<sup>3</sup>, 王小娟<sup>1,2</sup>, 刘杨<sup>1,4</sup>, 马泉<sup>2</sup>, 赵慧<sup>2</sup>, 李彩霞<sup>2</sup>, 黄江<sup>1\*</sup>, 江丽<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>贵州医科大学法学院, 贵州 贵阳 550025; <sup>2</sup>公安部物证鉴定中心/法医遗传学公安部重点实验室/北京市现场物证检验工程技术研究中心/现场物证溯源技术国家工程实验室, 北京 100038; <sup>3</sup>郑州市公安局, 河南 郑州 450000; <sup>4</sup>山西医科大学法学院, 山西 太原 030001

**[摘要]** 目的: 评估Y-STRs和Y-SNPs综合分析及网络图方法在家系调查中的作用。方法: 本研究采集了不同姓氏2个家族共180例男性样本, 用Yfiler™ Plus试剂盒检测其26个Y-STRs基因座分型, 采用微测序技术检测其中36例样本的42个Y-SNPs位点分型, 通过直接计数法和网络图进行Y-STRs单倍型分析, 探讨单倍型在家族内的变异和Y-SNPs单倍群的分布。结果: P1家族63例样本中检出18种Y-STRs单倍型, 网络图中P1家族呈现为单核心星状聚类, 抽取的17例样本均属于N-M231单倍群; P2家族117例样本中检出35种单倍型, 网络图呈现为双核心星状聚类, 抽取的19例样本均属于O1a1a1a1-F78单倍群。结论: 通过Y-STRs单倍型和Y-SNPs单倍群遗传标记综合分析的方法, 利用网络图对Y-STRs单倍型遗传信息传递过程中的变异情况进行可视化, 扩展可认定为同一家系的范围, 为防止错误排除DNA来源人生物学父系家系提供参考。

**[关键词]** Y-SNPs; Y-STRs; 单倍群; 单倍型; 家系

**[中图分类号]** Q344

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)08-1135-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190808

## Comprehensive analysis of Y-STRs and Y-SNPs in paternal lineage identification

Qian Enfang<sup>1,2</sup>, Wu Wenjing<sup>3</sup>, Wang Lei<sup>3</sup>, Wang Xiaojuan<sup>1,2</sup>, Liu Yang<sup>1,4</sup>, Ma Quan<sup>2</sup>, Zhao Hui<sup>2</sup>, Li Caixia<sup>2</sup>, Huang Jiang<sup>1\*</sup>, Jiang Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Forensic Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550025; <sup>2</sup>Key Laboratory of Forensic Genetics, Beijing Engineering Research Center of Crime Scene Evidence Examination, National Engineering Laboratory for Forensic Science, Institute of Forensic Science, Beijing 100038; <sup>3</sup>Institute of Criminal Science and Technology, Zhengzhou Public Security Bureau, Zhengzhou 450000; <sup>4</sup>Institute of Forensic Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

**[Abstract]** **Objective:** Evaluate the function of comprehensive analysis of Y-STRs and Y-SNPs, and apply network analysis in paternal lineage identification. **Methods:** Samples of 180 males from two pedigrees with different surnames were collected. Haplotypes at 26 Y-STRs loci were genotyped with Yfiler™ Plus Kit. The genotypes of 42 Y-SNPs in 36 males selected from 180 males were obtained by mini-sequencing. The haplotypes were analyzed using direct counting method and network to discuss the variations of Y-STRs haplotypes within pedigree and the distribution of Y-SNPs haplogroups. **Results:** Eighteen Y-STRs haplotypes were found in 63 individuals of the P1 pedigree, and the 17 individuals selected all belonged to the N-M231 haplogroup; 35 haplotypes were found in 117 samples of the P2 pedigree, and the 19 individuals selected all belonged to O1a1a1a1-F78 haplogroup. The network results showed that the P1 pedigree had a central tendency, while the P2 pedigree had two centers. Step-by-step mutation among Y-STR haplotypes within pedigree visually and clearly showed in the network. **Conclusion:** The Y-SNPs information and the network method integrated with the Y-STRs during pedigree investigation can largely broaden the scale in pedigree investigation, get more reliable paternal pedigree structure and increase the accuracy of paternal lineage identification.

**[Key words]** Y-SNPs; Y-STRs; haplogroup; haplotype; pedigree

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(08): 1135-1141]

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2017YFC0803501); 国家自然科学基金(81772027); 基本科研业务费专项资金(2017JB027, 2017JB025, 2017JB026); 首都科技领军人才培养工程支持(Z18110006318006); 法医遗传学公安部重点实验室开放课题(2017FGKFKTO2)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: mmm\_hj@gmc.edu.cn; jl@mail.bnu.edu.cn

Y染色体为性染色体,约95%区域为男性所特有的非重组区(non-recombination region of Y chromosome, NRY),呈严格父系遗传<sup>[1-2]</sup>。一组Y-STRs位点组成的单倍型在家系间具有较高多态性,已广泛应用于家系排查,可锁定犯罪嫌疑人所在家系,缩小搜索范围,提高侦查破案的效率。Y-STRs基因座的突变是以一定速率逐步积累的,目前法医学领域常用的大多数Y-STRs基因座突变率处于 $10^{-3}$ 数量级<sup>[3]</sup>。近年来,快速突变Y-STRs(rapid-mutating Y-STRs, RM Y-STRs)成为研究热点,其突变率明显高于常用基因座( $10^{-2}$ 数量级),可进一步区分家系内亲缘关系较近的男性个体<sup>[4]</sup>。当前,广泛应用的Yfiler™ Plus试剂盒的27个基因座包含6个RM Y-STRs, Liu等<sup>[5]</sup>认为2个完整的Yfiler™ Plus分型出现 $\leq 4$ 个基因座不匹配或 $\leq 5$ 个差异步长的样本很可能来源于同一家系。也有研究者认为,随着Y-STRs复合扩增体系基因座数目不断增加,引入RM Y-STRs基因座等情况下,排除标准需要综合考虑突变基因座的个数、突变率、突变步数等<sup>[6]</sup>。同时,在男性众多的大家系中由于多次减数分裂积累的突变数据较多,参考家系样本覆盖范围不全,出现分型不一致的基因座数目也会增多。

单核苷酸多样性(single nucleotide polymorphism, SNP)由于其分布的广泛性及低突变率等特征,目前广泛应用于族群来源推断研究<sup>[7-9]</sup>。在世界范围内,Y染色体根据Y-SNPs可分为20种主干单倍群,编号从A到T<sup>[10]</sup>。Y-SNPs技术在分子人类学中通常用于追溯父系祖先的迁徙路径以及群体遗传结构等<sup>[11-24]</sup>。基于一组Y-SNPs位点组合判断样本所属Y-SNPs单倍群,通过分析子孙后代的单倍群及该单倍群在人群的分布频率可用来反推历史人物的单倍群<sup>[25]</sup>。同时,有研究者通过共享Y-STRs单倍型和Y-SNPs分布特征的分析,预测其可能的地域来源<sup>[26]</sup>。

本文评估了Y-STRs和Y-SNPs综合分析在家系调查中的作用,并将网络图的方法引入到法医学家系调查中。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

本研究收集河南某地不同姓氏2个家族共180例男性血卡样本,其中P1家族63例,P2家族117例。2个家族内的样本均为族谱记载或口述的同宗关系。所有样本对象均签署知情同意书。本研究已

通过公安部物证鉴定中心伦理委员会的伦理审查。

### 1.2 方法

采用MagAttract® M48 DNA Manual Kit试剂盒(Qiagen公司,德国)提取DNA。使用NanoDrop 2000c分光光度计(Thermo公司,美国)进行定量。

所有样本采用Yfiler™ Plus试剂盒(AB公司,美国)按说明书检测26个Y-STRs基因座(DYS456、DYS389I、DYS390、DYS389II、DYS458、DYS19、DYS385a、DYS385b、DYS393、DYS391、DYS439、DYS635、DYS392、GATA-H4、DYS437、DYS438、DYS448、DYS460、DYS449、DYS576、DYS627、DYS518、DYS570、DYS481、DYF387S1\_1、DYS533)。在2018版Y染色体谱系树(YCC: <https://isogg.org/>)上选取了42个Y-SNPs位点(M130、M174、M89、M201、M304、M9、M231、M175、M242、M207、F265、CTS10736、CTS11577、F6251、M15、M64.1、P99、L1378、M119、M307.1、CTS5726、F140、SK1568/Z23420、F78、M101、F3288、Z38606、M268、F2320、M1470、PK4、M95、Page59、F838、F1803/M1348、F1199、F1204、CTS713、CTS10687、CTS562、F417、F1942)。使用Primer Premier5.0软件设计PCR扩增引物和延伸引物,引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。基于微测序法,采用SNaPshot Multiplex试剂盒(Life Technology公司,美国)对2个家族中的36例样本(其中P1家族17例,P2家族19例)进行分型检测。在ABI-3130XL基因分析仪上进行毛细管电泳,使用GeneMapper ID v3.2软件分析分型结果。

### 1.3 统计学方法

Y-STRs在传代过程中以稳定的速率随机逐步发生突变<sup>[27]</sup>。根据Y-STRs单倍型在家族中的分布特点,以出现频率最高的Y-STRs单倍型为主流单倍型,并以主流单倍型为参照,分析其他单倍型的变异情况。基于26个Y-STRs单倍型多态性,根据Median-Joining方法,使用Network v5.0.0.0对家族中父系Y-STRs单倍型变异情况进行网络图可视化分析。Median-Joining法,即中介邻接网络算法。它根据各个人群在中介网络树的分组情况及其在各组中的分布频率,将这些人群的关系在一个二维图形上表示出来。在中介网络树上,可以让整个骨架以指定的序列为中心呈星型分布。根据这些星型的簇支,可以将所有个体分成若干组,从而明确其遗传、进化距离和系统发育关系等。具体操作步骤参考Network 5.0.0.0 User Guide([www.Fluxus-en-](http://www.Fluxus-en)

gineering.com)。根据Y-STRs单倍型结果,在同一家系内,主流单倍型选取5例样本,检测相同Y-STRs单倍型是否属于同一Y-SNPs单倍群;其他单倍型根据其样本量选取1~3例样本不等,检测不同Y-STRs单倍型是否属于同一Y-SNPs单倍群。基于2018年版Y染色体谱系树(<https://isogg.org/tree/>)分析样本所属Y-SNPs单倍群,利用直接计数法统计Y-SNPs单倍群分布频率。

## 2 结果

2个家族180例样本均获得完整的Y-STRs分型。挑选的36例样本均获得完整的Y-SNPs分型。分析了家族内Y-STRs的变异情况,用网络图对家族内Y-STRs变异情况进行可视化,最后用Y-SNPs验证了其是否来源于同一祖先。

### 2.1 Y-STRs单倍型及其在家系内的变异

2个家族180例样本中共检出53种Y-STRs单倍型(表1)。根据Y-STRs结果,P1家族中共检出18种单倍型,其中H1单倍型为27个个体共有,占比为42.86%,为该家族的主流单倍型,以其为比对象,P1家族全部样本的DYS389I、DYS390、DYS389II、DYS458、DYS385a、DYS385b、DYS391、DYS392、DYS437、DYS438、DYS448、DYS481、DYF387S1\_1基因座分型全相同,其余基因座在家族样本中检出连续的等位基因,例如DYS19检出的分型为14、15,DYS570检出的分型为17、18、19、20,其中DYS393、DYS439、GATA-H4基因座只在P1家族中发生突变。P2家族中共检出35种单倍型,其中H1单倍型为27个个体共有,H2单倍型为26个个体共有,分别占比为23.93%、22.22%,为该家族的主流单倍型,2个主流单倍型在DYS456基因座上相差1个重复单位。P2家族全部样本的DYS389I、DYS390、DYS458、DYS385a、DYS385b、DYS393、DYS439、DYS392、DYS437基因座分型全相同,DYS438在家族样本中检出8和10非连续的等位基因,步长为2,其余基因座检出连续的等位基因,其中DYS627为19、20、21、22、23。DYS389II、DYS391、DYS438、DYS448、DYS481、DYF387S1\_1基因座只在P2家族中发生突变。同一家族内Y-STRs单倍型两两之间基因座累积突变步长为1~5步不等,例如P2家族的H26和H27单倍型有3个基因座不一致,累积突变步长为5步。同一家族距离最远的单倍型之间步长相差5步。P1家族单倍型两两间平均步长为2.33,P2家族中为2.91。

### 2.2 Y-STRs单倍型网络图

如图1所示,网络图展现了家族内不同Y-STRs单倍型之间的关系。每个圆圈代表一种单倍型,圆圈的半径与该单倍型的数量呈正比,颜色代表不同家族,单倍型编号与表1一致。单倍型网络图展示了明显的星状聚类结构,以主流单倍型为核心,其他单倍型分散在其周围。在P1家族中,主流单倍型居于中心,单个基因座发生突变的单倍型分布其周围,其中又以部分单个基因座发生突变的单倍型为中心,连接着同一个或另一个基因座发生突变而产生的新单倍型,距离最远的单倍型之间存在4个步长差异。在P2家族中有2个主流单倍型,其不同单倍型之间的连接与P1家族类似,距离最远的单倍型之间存在5个步长差异。星状聚类的拓扑结构展现了不同单倍型之间的逐步变异过程,反映了在父系遗传信息传递过程中Y-STRs基因座的遗传规律。

### 2.3 Y-SNPs单倍群的分布

为进一步验证Y-STRs单倍型不同的样本是否来源于同一祖先,选取单倍型间步长相差为1~5的样本进行Y-SNPs检测。从P1家族H1单倍型取5例样本,H2、H3、H4、H6单倍型各取3例样本,从P2家族H2、H5、H7、H13、H14、H18、H26、H27、H32单倍型分别取5、3、3、2、1、2、1、1、1例样本,共计36例样本。P1家族的样本均为N-M231主干单倍群,P2家族均为O-M175主干单倍群下游的O1a1a1a1-F78亚单倍群(表2)。具有相同Y-STRs单倍型个体(例如P1家系的H1内的个体)或具有不同Y-STRs单倍型且单倍型间累积突变步数为1~5不等的个体(例如P2家系的H26和H27的个体)均享有共同的Y-SNPs单倍群。

## 3 讨论

Y-STRs在家系排查、父权鉴定、混合样本检验等法医实践中已经发挥了重要作用<sup>[28]</sup>。本研究的Y-STRs单倍型数据将180份样本分为了2个生物学家系,与调查的样本信息一致。与主流单倍型相比,除P2家族的DYS438检出8/10步长为2的非连续的等位基因外,其余发生突变的基因座均检出连续的等位基因,符合逐步突变模式。DYS438检出等位基因8和10,考虑原因:①采集范围未覆盖到该基因座等位基因为9的样本;②DYS438基因座上出现步长为2的基因突变。两步突变的现象比较少见,有研究者在1020对父子中观察到7对父子发生两步突变<sup>[29]</sup>。本研究中,发现同一家族内Y-STRs

表1 2个家族中Y-STRs单倍型信息  
Table 1 The information of Y-STRs haplotype in two pedigrees

家族	单倍型	样本数目	突变步长 <sup>1</sup>	DY456	DYS389I	DYS390	DYS389II	DYS458	DYS19	DYS385a	DYS385b	DYS393	DYS391	DYS439	DYS635	DYS392	GATA-H4	DYS437	DYS438	DYS448	DYS460	DYS449	DYS576	DYS627	DYS518	DYS570	DYS481	DYF387S1 <sub>1</sub>	DYS533
P1	<b>H1<sup>2</sup></b>	27	\	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	19	22	37	12
	H2	7	1	16	14	23	30	16	15	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	19	22	37	12
	H3	5	2	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	22	14	12	14	11	19	11	28	17	22	37	19	22	37	12
	H4	4	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	18	22	37	12
	H5	3	2	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	13	14	11	19	11	28	17	21	37	18	22	37	12
	H6	3	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	29	17	21	37	19	22	37	12
	H7	2	1	17	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	19	22	37	12
	H8	2	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	12	28	17	21	37	19	22	37	12
	H9	1	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	22	37	19	22	37	12
	H10	1	2	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	12	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	18	22	37	12
	H11	1	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	19	22	37	13
	H12	1	1	16	14	23	30	16	14	11	13	14	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	19	22	37	12
	H13	1	2	15	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	18	22	37	12
	H14	1	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	37	20	22	37	12
	H15	1	2	16	14	23	30	16	15	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	38	19	22	37	12
	H16	1	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	16	21	37	19	22	37	12
	H17	1	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	12	14	11	19	11	28	17	21	38	19	22	37	12
	H18	1	1	16	14	23	30	16	14	11	13	13	9	11	21	14	13	14	11	19	11	28	17	21	37	19	22	37	12
P2	<b>H1<sup>2</sup></b>	27	\	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H2	26	1	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H3	6	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	30	18	22	39	18	26	38	11
	H4	4	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H5	4	2	16	12	23	28	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H6	4	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	23	39	18	26	38	11
	H7	3	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	38	18	26	38	11
	H8	3	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	39	11
	H9	3	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	12
	H10	2	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	37	11
	H11	2	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	21	39	18	26	38	11
	H12	2	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	20	39	18	26	38	11
	H13	2	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	8	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H14	2	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	19	10	31	17	22	39	18	26	38	11
	H15	2	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	17	22	39	18	26	38	11
	H16	2	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	25	37	11
	H17	2	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	17	26	38	11
	H18	2	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	41	18	26	38	11
	H19	2	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	40	18	26	38	11
	H20	2	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	10	11	19	14	12	14	10	18	10	31	19	22	39	18	26	38	11
	H21	1	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	23	39	18	26	38	11
	H22	1	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	10	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H23	1	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	40	18	25	38	11
	H24	1	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	20	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H25	1	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	21	39	18	26	38	11
	H26	1	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	20	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	19	26	38	11
	H27	1	4	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	19	39	18	26	38	11
	H28	1	2	16	12	23	29	15	16	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H29	1	1	17	12	23	29	15	15	12	13	13	12	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	22	39	18	26	38	11
	H30	1	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	17	22	39	18	26	38	11
	H31	1	2	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	11	31	18	22	39	18	26	38	11
	H32	1	3	16	12	23	29	15	15	12	13	13	11	11	19	14	12	14	10	18	10	31	18	23					

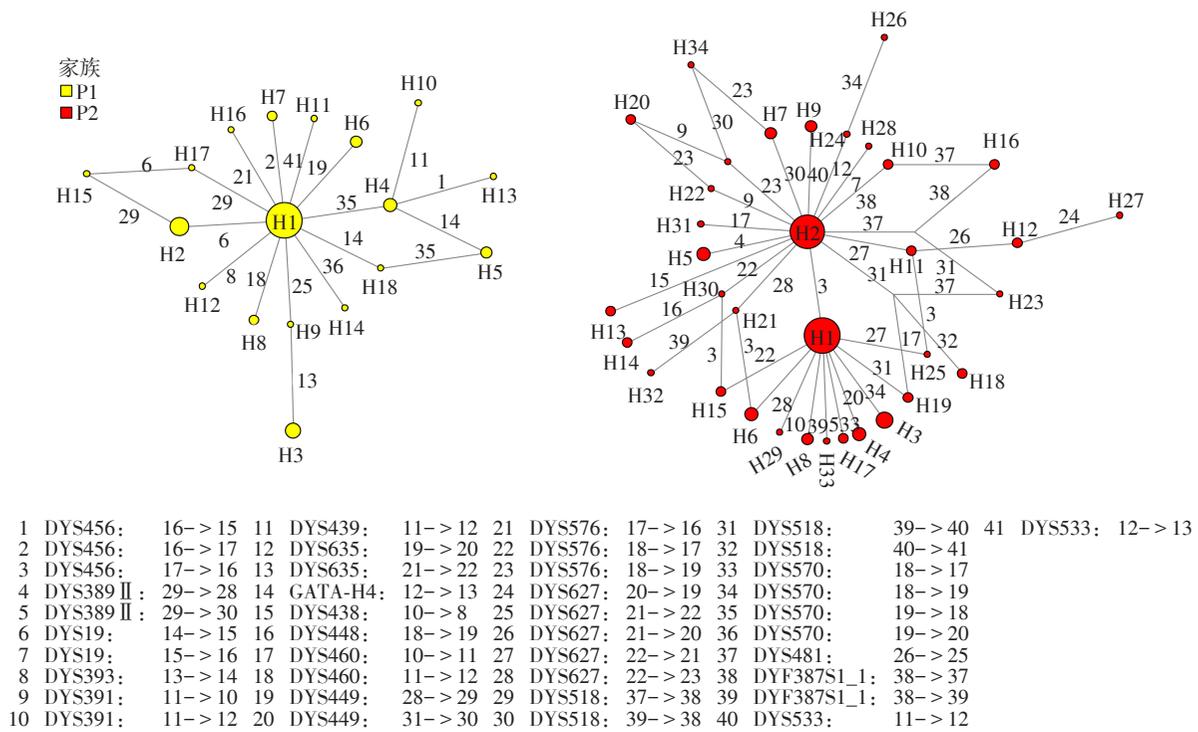


图1 2个家族的Y-STRs网络图  
Figure 1 The networks of two pedigrees

表2 Y-SNPs单倍群的分布

家系	Y-STR单倍型	样本量	Y-SNP单倍群
P1	H1	5	N-M231
	H2	3	N-M231
	H3	3	N-M231
	H4	3	N-M231
	H6	3	N-M231
P2	H2	5	O1a1a1a1-F78
	H5	3	O1a1a1a1-F78
	H7	3	O1a1a1a1-F78
	H13	2	O1a1a1a1-F78
	H14	1	O1a1a1a1-F78
	H18	2	O1a1a1a1-F78
	H26	1	O1a1a1a1-F78
	H27	1	O1a1a1a1-F78
	H32	1	O1a1a1a1-F78

单倍型两两之间基因座累积突变步长为1~5步不等,其中P2家族的H26和H27单倍型有3个基因座不匹配,累积突变步长为5步,支持Liu等<sup>[5]</sup>关于可认定同一家系的标准。

网络图被广泛应用于种群结构分析,展示种群的进化过程<sup>[11,13,30]</sup>。通常使用5~9个Y-STRs构建群体水平网络图以反映群体遗传关系。本文使用了

26个Y-STRs基因座揭示家系内个体水平上更精细的遗传变异。在网络图中可清晰看到有1~5个累积突变步长的Y-STRs单倍型个体间遗传关系,若检测更多的个体和Y-STRs位点,网络图结构将精确。考虑检测基因座数目,参考家系样本覆盖范围,是否有高突变基因座等因素,当遇到3~5个累积突变步数时,网络图可清晰展现累积突变步数较多的个体间的变异过程,可大大降低错误排除同一家系的可能性。

Y-SNPs单倍群可将男性人群分为不同的单倍群,共同祖先的个体享有相同的Y-SNPs单倍群。Y-SNPs单倍群O-M175、C-M130、D-M174和N-M231是东亚地区4个主要类型,约占东亚男性的93%,单倍群O-M175是东亚地区最大的单倍群,大约75%的中国人可归到这一单倍群下<sup>[15]</sup>。有研究表明,联合Y-SNPs和Y-STRs遗传标记进行综合分析可为家系调查提供强有力的证据支持<sup>[31]</sup>。在本研究中,挑选的2个家族的样本分别属于O-M175和N-M231单倍群。其中,P2家族为O1a1a1a1-F78亚单倍群,为O1主干单倍群较末端的分支,在国内分布情况未见报道,其上游O1a1-P203单倍群主要分布于中国东部(22.2%)、南部(12.3%),北部有低频分布(1.6%)<sup>[18]</sup>。Y-SNPs单倍群分支越精细,区分

较近亲缘关系人群的可能性更大。同一家族内,发现Y-STRs单倍型间累积突变步长最多时有5步,用目前常用的标准很可能错误排除其来自同一家系,使用Y-SNPs检测发现享有相同的Y-SNPs单倍群。当Y-STRs单倍型个体间累积突变步数较多时,可用Y-SNPs单倍群进一步分析其是否来源于同一祖先。

综合Y-STRs和Y-SNPs两种遗传标记,同时用网络图方法,可以在很大程度上扩大谱系调查可认定的范围。当Y-STRs单倍型累积突变步数超过3步时,可用Y-SNPs检测其所属单倍群,若属同一单倍群则需进一步扩大家系调查范围和补充采集样本检测,若归属不同Y-SNPs单倍群,则可排除来自同一家系。Y-SNPs是Y-STRs的有力补充,可防止错排DNA来源人所在的父系家系。

此外,本研究整合Y-STRs单倍型和Y-SNPs单倍群重构生物学家系的方法,可为追溯和完善家族谱提供科学依据。社会学家系有可能由于收养、抱养、非婚生、入赘及随母姓等原因,与真正的生物学家系不同。当书面记载文件无法证实,而人们又希望追溯构建自己的父系宗族族谱时,可采用Y染色体遗传标记综合分析的方法。在国外已经有不少公司能提供Y染色体遗传标记的姓氏检测<sup>[32]</sup>。

综上所述,本文首次将分子人类学中广泛使用的网络图分析方法引入到法医遗传学的家系研究中,网络图可直观地展现家系中父系传递过程中Y-STRs单倍型的变异。Y-STRs和Y-SNPs综合分析,与网络图方法相结合,可获得更加清晰的父系家系遗传变异过程,显著提高家系认定的可信度,扩展了可认定同一家系的人员范围。未来可增加更多不同突变速率的Y-STRs基因座或Y-INDELS,将能够更加精确地定位不同样本间的精确分化时间,为侦查提供更加科学详细的线索。

#### [参考文献]

- [1] Jobling MA, Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age[J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(8):598-612
- [2] Butler JM. Recent developments in Y-Short tandem repeat and Y - single nucleotide polymorphism analysis [J]. *Forensic Sci Rev*, 2003, 15(2):91-111
- [3] Goedbloed M, Vermeulen M, Fang RN, et al. Comprehensive mutation analysis of 17 Y - chromosomal short tandem repeat polymorphisms included in the AmpFI-STR Yfiler PCR amplification kit[J]. *Int J Legal Med*, 2009, 123(6):471-482
- [4] Ballantyne KN, Ralf A, Aboukhalid R, et al. Toward male individualization with rapidly mutating y - chromosomal short tandem repeats [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(8):1021-1032
- [5] Liu H, Li X, Mulero J, et al. A convenient guideline to determine if two Y-STR profiles are from the same lineage[J]. *Electrophoresis*, 2016, 37(12):1659-1668
- [6] 张广峰,高 珊,畅晶晶,等. Y-STR单倍型在大家系中的差异研究[J]. *刑事技术*, 2018, 43(2):138-143
- [7] Phillips C. Forensic genetic analysis of bio-geographical ancestry [J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2015, 18(1):49-65
- [8] Li CX, Pakstis AJ, Jiang L, et al. A panel of 74 AISNPs: Improved ancestry inference within Eastern Asia [J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2016, 23:101-110
- [9] Wei YL, Wei L, Zhao L, et al. A single-tube 27-plex SNP assay for estimating individual ancestry and admixture from three continents [J]. *Int J Legal Med*, 2016, 130(1):27-37
- [10] I.S.O.G.G. Y-DNA Haplogroup Tree 2018. <<http://www.isogg.org/tree/>>, (accessed 15 March.2018)
- [11] Wang CC, Wang LX, Shrestha R, et al. Genetic structure of Qiangic populations residing in the western Sichuan corridor[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e103772
- [12] Zhong H, Shi H, Qi XB, et al. Global distribution of Y-chromosome haplogroup C reveals the prehistoric migration routes of African exodus and early settlement in East Asia[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(7):428-435
- [13] Kim SH, Kim KC, Shin DJ, et al. High frequencies of Y-chromosome haplogroup O2b-SRY465 lineages in Korea: a genetic perspective on the peopling of Korea [J]. *Investig Genet*, 2011, 2(1):10
- [14] Yao X, Tang S, Bian B, et al. Improved phylogenetic resolution for Y - chromosome haplogroup O2a1c-002611 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1146
- [15] Wang CC, Hui L. Inferring human history in East Asia from Y chromosomes [J]. *Investig Genet*, 2013, 4(1):11
- [16] Wang CC, Yan S, Qin ZD, et al. Late Neolithic expansion of ancient Chinese revealed by Y chromosome haplogroup O3a1c-002611 [J]. *Journal of Systematics and Evolution*, 2013, 51(3):280-286
- [17] Xue Y, Zerjal T, Bao W, et al. Male demography in East Asia: a north - south contrast in human population expansion times [J]. *Genetics*, 2006, 172(4):2431-2439
- [18] Larmuseau MH, Vanderheyden N, Van Geystelen A, et al. Recent radiation within Y - chromosomal haplogroup R-M269 resulted in high Y-STR haplotype resemblance [J]. *Ann Hum Genet*, 2014, 78(2):92-103
- [19] Trejaut JA, Poloni ES, Yen JC, et al. Taiwan Y - chromosomal DNA variation and its relationship with Island

- Southeast Asia[J]. *BMC Genet*,2014,15:77
- [20] Zhang X, Kumpuansai J, Qi X, et al. An updated phylogeny of the human Y-chromosome lineage O2a-M95 with novel SNPs[J]. *PLoS One*,2014,9(6):e101020
- [21] Yan S, Wang CC, Li H, et al. An updated tree of Y-chromosome haplogroup O and revised phylogenetic positions of mutations P164 and PK4[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011,19(9):1013-1015
- [22] Hong SB, Jin HJ, Kwak KD, et al. Y-chromosome haplogroup O3-M122 variation in east Asia and its implications for the peopling of Korea[J]. *Korean Journal of Genetics*,2006,28(1):1-8
- [23] Shi H, Zhong H, Peng Y, et al. Y chromosome evidence of earliest modern human settlement in East Asia and multiple origins of Tibetan and Japanese populations[J]. *BMC Biol*,2008,6(1):45
- [24] Yan S, Wang CC, Zheng HX, et al. Y chromosomes of 40% Chinese descend from three Neolithic super-grandfathers[J]. *PLoS One*,2014,9(8):e105691
- [25] Wang CC, Yan S, Hou Z, et al. Present Y chromosomes reveal the ancestry of Emperor CAO Cao of 1800 years ago[J]. *J Hum Genet*,2012,57(3):216-218
- [26] 王迟早,文少卿,石美森,等. 淮海战役士兵遗骸的Y染色体遗传类型鉴定[J]. *法医学杂志*,2017,33(4):357-362
- [27] Balanovsky O. Toward a consensus on SNP and STR mutation rates on the human Y-chromosome[J]. *Hum Genet*,2017,136(5):575-590
- [28] Kayser M. Forensic use of Y-chromosome DNA: a general overview[J]. *Hum Genet*,2017,136(5):621-635
- [29] 王新杰,许欣,黄磊,等. 山东汉族人群63个Y-STR基因座突变观察及法医学应用[J]. *刑事技术*,2016,41(5):424-428
- [30] Cai X, Qin Z, Wen B, et al. Human migration through bottlenecks from Southeast Asia into East Asia during last glacial maximum revealed by Y chromosomes[J]. *PLoS One*,2011,6(8):e24282
- [31] Qian X, Hou J, Wang Z, et al. Next generation sequencing Plus(NGS+) with Y-chromosomal markers for forensic pedigree searches[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):11324
- [32] Jobling MA, Tyler-Smith C. Human Y-chromosome variation in the genome-sequencing era[J]. *Nat Rev Genet*, 2017,18(8):485-497

[收稿日期] 2018-09-30

(上接第1123页)

- [11] Zhou C, Vignere CZ. AUF1 is upregulated by angiotensin II to destabilize cardiac Kv4.3 channel mRNA[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2008,45(6):832-838
- [12] Panda AC, Abdelmohsen K, Yoon JH, et al. RNA-binding protein AUF1 promotes myogenesis by regulating MEF2C expression levels[J]. *Mol Cell Biol*,2014,34(16):3106-3119
- [13] Ghosh U, Adhya S. Posttranscriptional regulation of cyclin D1 by ARE-binding proteins AUF1 and HuR in cycling myoblasts[J]. *J Bio Sci*,2018,43(4):685-691
- [14] Al-Khalaf HH. MicroRNA-141 and microRNA-146b-5p inhibit the prometastatic mesenchymal characteristics through the RNA-binding protein AUF1 targeting the transcription factor ZEB1 and the protein kinase AKT[J]. *J Biol Chem*,2014,289(45):31433-31447
- [15] Al-Khalaf HH, Aboussekhra A. p16 induces senescence and inhibits EMT through microRNA-141/microRNA-146b-5p dependent repression of AUF1[J]. *Mol Carcinog*,2017,56(3):985-999
- [16] Al-Ansari MM. miR-146b-5p mediates p16-dependent repression of IL-6 and suppresses paracrine procarcinogenic effects of breast stromal fibroblasts[J]. *Oncotarget*, 2015,6(30):30006-30016
- [17] Gao L, Gao R, Mao W, et al. PTGFR activation promotes the expression of PTGS-2 and growth factors via activation of the PKC signaling pathway in bovine endometrial epithelial cells[J]. *Anim Reprod Sci*,2018,199:30-39
- [18] Yu W, Huang C, Wang Q, et al. MEF2 transcription factors promotes EMT and invasiveness of hepatocellular carcinoma through TGF- $\beta$ 1 autoregulation circuitry[J]. *Tumour Biol*,2014,35(11):10943-10951
- [19] Xie J, Chen Y, Hu C, et al. Premature senescence of cardiac fibroblasts and atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Oncotarget*,2017,8(35):57981-57990
- [20] Pont AR, Sadri N, Hsiao SJ, et al. mRNA decay factor AUF1 maintains normal aging, telomere maintenance, and suppression of senescence by activation of telomerase transcription[J]. *Mol Cell*,2012,47(1):5-15

[收稿日期] 2019-03-03