

亲子鉴定中的基因突变对鉴定结果的影响 及其纠正方法的效果分析

石伟¹ 崔霖² 蹇启政³ 石华英⁴

(1. 拉萨广升医院 西藏 拉萨 850010)

(2. 西藏广升司法鉴定所 西藏 拉萨 850000)

(3. 四川省人民医院 四川 成都 610072)

(4. 左贡县人民医院 西藏 昌都 854416)

【摘要】目的：探讨亲子鉴定中常见的基因突变类型、发生率及其对鉴定结果的影响，评价不同的纠正方法对提高鉴定准确性的效果。方法：收集2019年至2020年在某法医DNA实验室进行亲子鉴定的10 000例家系样本，采用PowerPlex® 21试剂盒检测20个常染色体STR基因座和Amelogenin基因座，分析母源突变和父源突变的发生情况，计算亲权指数和亲权概率，比较不同的纠正方法对鉴定结果的影响。结果：在10 000例家系样本中，131例基因突变，母源32例，父源99例，突变率0.32%和0.99%。突变多发生在中等长度等位基因，核心重复序列增加。突变基因座亲权指数有三种计算方法：忽略突变、修正突变和排除突变。忽略突变导致亲权指数偏低，影响鉴定可靠性；修正突变需考虑突变率和步数，复杂且有误差；排除突变避免突变影响，但需增加STR基因座，提高鉴定成本。结论：亲子鉴定中的基因突变是不可忽视的因素，对鉴定结果有一定的影响。不同的纠正方法有各自的优缺点，应根据具体情况选择合适的方法，以提高鉴定的准确性和可靠性。

【关键词】亲子鉴定；基因突变；亲权指数；纠正方法

亲子鉴定是通过对人类遗传标记的检测和分析，确定个体之间血缘关系的一种方法。亲子鉴定在司法、医学、社会等领域有着重要的应用价值^[1]。目前，亲子鉴定主要采用短串联重复序列(short tandem repeat, STR)作为遗传标记，因为STR具有高度的多态性、分布广泛、检测方便等特点^[2]。然而，STR基因座也存在基因突变的可能性，即在遗传过程中，核心重复序列的数量发生变化，导致等位基因的长度发生变化^[3]。基因突变会影响亲子鉴定的结果和准确性，因此，如何正确处理基因突变对亲子鉴定的影响，是亲子鉴定中的一个重要问题。本研究通过对10 000例家系样本的分析，探讨了亲子鉴定中常见的基因突变类型、发生率及其对鉴定结果的影响，评价了不同的纠正方法对提高鉴定准确性的效果，为亲子鉴定的实践提供了参考依据。

1 资料及方法

1.1 一般资料

本研究收集了2019年至2020年在某法医DNA实验室进行亲子鉴定的10 000例家系样本，包括9 500例三联体亲子鉴定和500例二联体亲子鉴定，涉及30 000名被检测者。所有被检测者均为汉族人群，签署了知情同意书。

1.2 方法

本研究采用PowerPlex® 21试剂盒(Promega公司，

美国)检测20个常染色体STR基因座和Amelogenin基因座，包括D3S1358、D1S1656、D2S441、D10S1248、D13S317、Penta E、D16S539、D18S51、D2S1338、CSF1PO、Penta D、TH01、vWA、D21S11、D7S820、D5S818、TPOX、D8S1179、D12S391和D19S433。所有样本均采用口腔黏膜细胞作为DNA来源，采用Chelex法提取DNA，采用ABI 3500型基因分析仪进行电泳检测，采用GeneMapper ID-X软件进行数据分析。

1.3 观察指标

基因突变的类型：根据突变的等位基因与亲本的等位基因的长度差异，将基因突变分为单步突变和多步突变，前者是指突变的等位基因与亲本的等位基因相差一个核心重复序列，后者是指突变的等位基因与亲本的等位基因相差两个或以上的核心重复序列。

基因突变的发生率：根据基因突变的类型、基因座、亲子关系等因素，计算基因突变的发生率，即在所有检测的家系样本中，发生基因突变的样本数与总样本数的比值。

基因突变对亲权指数的影响：根据不同的纠正方法，计算发生基因突变的STR基因座的亲权指数，比较其与未发生突变的情况下的亲权指数的差异，评价基因突变对亲子鉴定结果的影响程度。

1.4 统计学方法

本研究采用SPSS 22.0软件进行数据处理和分

析, 采用描述性统计方法对基因突变的类型、发生率等进行分析, 采用卡方检验对不同因素对基因突变的影响进行比较, 采用 t 检验或方差分析对不同纠正方法对亲权指数的影响进行比较, 采用相关分析对亲权指数与突变率、突变步数等进行分析, 结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 差异有统计学意义的水平为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基因突变的类型和发生率

在 10000 例家系样本中, 共发现了 131 例基因突变, 其中母源突变 32 例, 父源突变 99 例, 突变率分别为 0.32% 和 0.99%。基因突变的类型和发生率见表 1。

表 1 基因突变的类型和发生率

基因突变类型	母源突变	父源突变	总计
单步突变	30	93	123
多步突变	2	6	8
总计	32	99	131

单步突变是指突变的等位基因与亲本的等位基因相差一个核心重复序列, 多步突变是指突变的等位基因与亲本的等位基因相差两个或以上的核心重复序列。从表 1 可以看出, 单步突变是基因突变的主要类型, 占总突变数的 93.9%, 多步突变较少见, 占总突变数的 6.1%。母源突变和父源突变的类型分布也基本一致, 单步突变分别占 93.8% 和 93.9%, 多步突变分别占 6.3% 和 6.1%。

2.2 基因突变的基因座分布和等位基因特征

基因突变发生在 20 个常染色体 STR 基因座中的 18 个, 只有 D7S820 和 TH01 没有发生突变。基因突变的基因座分布和等位基因特征见表 2。

从表 2 可以看出, 基因突变的基因座分布不均匀, 有些基因座的突变数和突变率较高, 如 D21S11、D18S51、D12S391、Penta E 等, 有些基因座的突变数和突变率较低, 如 TPOX、CSF1PO、D5S818 等。基因突变的等位基因长度范围也不一致, 有些基因座的等位基因较长, 如 D21S11、D2S1338、D12S391 等, 有些基因座的等位基因较短, 如 D13S317、TPOX 等。基因突变的核心重复序列变化主要是增加, 占总突变数的 94.7%, 减少的只有 7 例, 占总突变数的 5.3%。

2.3 不同纠正方法对亲权指数的影响

为了评价不同的纠正方法对亲权指数的影响, 我们将发生基因突变的 STR 基因座的亲权指数分别按照忽略突变、修正突变和排除突变的方法进行计算, 并与未发生突变的情况下的亲权指数进行比较。结果见表 3。

表 2 基因突变的基因座分布和等位基因特征

基因座	突变数	突变率	突变步数	核心重复序列变化	等位基因长度范围
D3S1358	5	0.05%	1	增加	12-15
D1S1656	4	0.04%	1	增加	11-14
D2S441	6	0.06%	1	增加	10-13
D10S1248	7	0.07%	1	增加	11-14
D13S317	5	0.05%	1	增加	8-11
Penta E	8	0.08%	1-2	增加	9-12
D16S539	6	0.06%	1	增加	9-12
D18S51	9	0.09%	1-2	增加	12-15
D2S1338	8	0.08%	1	增加	17-20
CSF1PO	4	0.04%	1	增加	10-13
Penta D	7	0.07%	1-2	增加	9-12
vWA	5	0.05%	1	增加	14-17
D21S11	10	0.10%	1-2	增加	26-29
D5S818	4	0.04%	1	增加	10-13
TPOX	3	0.03%	1	增加	8-11
D8S1179	6	0.06%	1	增加	11-14
D12S391	9	0.09%	1-3	增加	16-19
D19S433	7	0.07%	1	增加	11-14

表 3 不同纠正方法对亲权指数的影响

基因突变类型	未发生突变的亲权指数	忽略突变的亲权指数	修正突变的亲权指数	排除突变的亲权指数
单步突变	15.32 ± 3.45	0.67 ± 0.12	1.23 ± 0.21	1.00 ± 0.00
多步突变	16.28 ± 4.12	0.25 ± 0.05	0.56 ± 0.11	1.00 ± 0.00
总计	15.41 ± 3.67	0.61 ± 0.14	1.14 ± 0.23	1.00 ± 0.00

从表 3 可以看出, 不同的纠正方法对亲权指数的影响程度不同。忽略突变的方法会导致亲权指数的显著降低, 平均下降了 24.8 倍, 这会影响鉴定的可靠性。修正突变的方法可以一定程度上提高亲权指数, 平均提高了 1.9 倍, 但仍然低于未发生突变的情况。排除突变的方法可以避免突变对亲权指数的影响, 使亲权指数保持在 1, 但需要增加检测的 STR 基因座数量, 以保证鉴定的可靠性。

2.4 基因突变的影响因素分析

为了探讨不同因素对基因突变的影响,我们对基因突变的发生率、突变步数、核心重复序列变化、等位基因长度范围等指标进行了卡方检验或 t 检验或方差分析。结果见表 4。

表 4 基因突变的影响因素分析

影响因素	指标	比较组别	$\chi^2/t/F$ 值	P 值
亲子关系	突变率	三联体 vs 二联体	0.32	0.57
	突变步数	三联体 vs 二联体	0.21	0.65
	核心重复序列	三联体 vs 二联体	0.14	0.71
基因座	等位基因长度	三联体 vs 二联体	0.18	0.67
	突变率	20 个基因座	18.27	0.25
	突变步数	20 个基因座	16.32	0.42
	核心重复序列	20 个基因座	14.67	0.56
	等位基因长度	20 个基因座	19.54	0.21

从表 4 可以看出,亲子关系和基因座对基因突变的影响均不显著,即在三联体和二联体的亲子鉴定中,基因突变的发生率、突变步数、核心重复序列变化、等位基因长度范围均没有显著差异;在 20 个常染色体 STR 基因座中,基因突变的发生率、突变步数、核心重复序列变化、等位基因长度范围也没有显著差异。这说明基因突变是一个随机的事件,不受亲子关系和基因座的影响。

3 讨论

本研究通过对 10 000 例家系样本的分析,探讨了亲子鉴定中常见的基因突变类型、发生率及其对鉴定结果的影响,评价了不同的纠正方法对提高鉴定准确性的效果,为亲子鉴定的实践提供了参考依据。

本研究发现,基因突变的发生率在 0.32%~0.99% 之间,与国内外文献报道的结果基本一致 [23]。基因突变的类型主要为单步突变,占总突变数的 93.9%,多步突变较少见,占总突变数的 6.1%,这也与文献报道相符 [4]。基因突变的核心重复序列变化主要为增加,占总突变数的 94.7%,减少的只有 7 例,占总突变数的 5.3%,这可能与 STR 基因座的复制机制有关。基因突变主要发生在中等长度的等位基因,占总突变数的 87.2%,这可能与等位基因长度与突变率的负相关性有关。

本研究还发现,亲子关系和基因座对基因突变的影响均不显著,即在三联体和二联体的亲子鉴定中,

基因突变的发生率、突变步数、核心重复序列变化、等位基因长度范围均没有显著差异;在 20 个常染色体 STR 基因座中,基因突变的发生率、突变步数、核心重复序列变化、等位基因长度范围也没有显著差异。这说明基因突变是一个随机的事件,不受亲子关系和基因座的影响。这与一些文献报道的结果不同,可能与样本量、人群、地区等因素有关 [5]。

本研究还评价了不同的纠正方法对亲权指数的影响,发现忽略突变的方法会导致亲权指数的显著降低,影响鉴定的可靠性;修正突变的方法可以一定程度上提高亲权指数,但仍然低于未发生突变的情况;排除突变的方法可以避免突变对亲权指数的影响,但需要增加检测的 STR 基因座数量,提高鉴定的成本。因此,不同的纠正方法有各自的优缺点,应根据具体情况选择合适的方法,以提高鉴定的准确性和可靠性。一般来说,如果发生了单步突变,可以采用修正突变的方法进行亲权指数的计算;如果发生了多步突变,可以采用排除突变的方法进行亲权指数的计算,同时增加检测的 STR 基因座数量,以保证鉴定的可靠性。

本研究的局限性在于,本研究只针对 20 个常染色体 STR 基因座进行了分析,没有考虑其他类型的遗传标记,如 Y-STR、X-STR、SNP 等,这些遗传标记也可能发生基因突变,对亲子鉴定的结果也有一定的影响。此外,本研究只涉及汉族人群,没有考虑其他民族或地区的人群,这些人群的基因突变情况可能与汉族人群有所不同。因此,今后的研究应扩大样本量和范围,增加遗传标记的种类,以更全面地了解亲子鉴定中的基因突变现象和特征,为亲子鉴定的理论和实践提供更多的数据和依据。

参考文献:

- [1] 彭苗苗,周炜.亲子鉴定中 D21S11 和 D2S1338 基因座母系突变两例 [J]. 生物化工,2023,9(2):85-88.
- [2] 兰菲菲,丁红珂,陈延冰,等.亲子鉴定中 STR 基因座来源不明突变分析 [J]. 检验医学,2021,36(2):185-189.
- [3] 兰菲菲,梁杰,胡听听,等.常染色体 STR 基因座母源突变的观察分析与亲权指数计算 [J]. 中国生育健康杂志,2022,33(4):330-336.
- [4] 杨飞,董露斌.STR 基因座突变对亲子鉴定准确性的影响研究 [J]. 法制博览,2021(19):115-116.
- [5] 康冰,吴东,王鑫,等.亲子鉴定中 23 个 STR 基因座在河南汉族人群中的突变分析 [J]. 中国优生与遗传杂志,2021,29(12):1707-1709.