

· 论 著 ·

中国汉族和蒙古族人群载脂蛋白 B 基因 3' 端高可变区等位基因的分布频率及序列分析

陈保生 郭中民 何平 吕新跃 白广林^① 金集凯^① 薛艳^①
叶平^② 薛红 吴钢 迟来顺 曾武威 吕效芹^① 白海花^①

(中国医学科学院基础医学研究所 中国协和医科大学基础医学院 生物化学研究室, 北京 100005)

The Distributions and Sequencing of Apo B Gene 3'-Variable Number of Tandemly Repeat Alleles in Chinese Han and Mongolian Nationalities

CHEN Bao-Sheng, GUO Zhong-Min, HE Ping, LU Xin-Yue, BAI Guang-Lin, JIN Ji-Kai, XUE Yan, YE Ping, XUE Hong, WU Gang, CHI Lai-Shun, ZENG Wu-Wei, LU Xiao-Qin and BAI Hai-Hua

(Institute of Basic Medical Science, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

ABSTRACT In this paper, the allelic distributions of apo B gene 3'-variable number of tandemly repeat (VNTR) in Chinese Han and Mongolian nationalities were analyzed by PCR technique. The nucleotide acids of *HVE34* and *HVE46* were sequenced by automatic Machine AB1373A Model. The results showed that 14 alleles in the samples of 300 Han individuals (164 cases of patients with coronary heart disease and 134 normal matched subjects) and 12 alleles in the samples of 61 Mongolian individuals. In Han nationality group, the most common allele is a repeat unit allele (*HVE36*), occupied 31% of the total alleles. *HVE34* and *HVE32* are 24% and 22% respectively. In comparison with Han nationality, the most common allele in Mongolian

nationality group is *HVE34*, occupied 35.2%. *HVE36* and *HVE32* are 28.7% and 13.9% respectively. Furthermore, we also found that the alleles of homozygote (80%) in Mongolian group are much higher than that (52%) of Han nationality group. No alleles less than *HVE30* was found in the Mongolian group. The amplification products of homozygotes of *HVE34* and *HVE46* alleles were directly sequenced. It was found that the 3' hypervariable region apo B gene consists primarily of a 15 bp basic repeat unit called X and Y sequence and tandemly repeat in an X-Y order. The AT-rich region also contains variants of X and Y sequences resulted from C or G for A substitution. The length of different alleles was determined by the numbers of X and Y copies. The *HVE* polymorphism of apo B gene not only resides in the variable numbers of repeat units, but also resides in the variation in the oligonucleotide sequence within the repeat units as well as the variation in the arrangement of the repeat.

KEY WORDS Apolipoprotein B gene; 3'-Hypervariable region; Polymorphism; Chinese nationalities

摘要 载脂蛋白 B 基因 3' 末端下游有一个高可变串连重复序列(variable number of tandemly repeat, VNTR), 也叫高可变区。每一个串连重复序列长度在 15 bp 左右, 富含 A、T 两个核苷酸, 不同的串连重复序列拷贝数构成了等位基因的高度多态性。本文应用 PCR 技术分析了中国汉族和蒙古族人群载脂蛋白 B 基因 3' VNTR 等位基因的分布和频率; 并测定了等位基因 *HVE34* 和 *HVE46* 的核苷酸序列。在汉族人群(164 例冠心病患者, 136 例正常人)中共分离到 14 个 3' VNTR 等位基因, 以 *HVE36* 的分布频率(31.4%)最高, 其次是 *HVE34*, 约占 24.0%, 而从 61 例蒙古族正常人

本课题系攀登计划"与"自然科学基金"资助项目(批准号 39270164)

①内蒙古自治区蒙医学院

②中国人民解放军总医院老年病科

中分离出 12 种等位基因,以 HVE34 的分布频率最高,约占 35.2%,其次是 HVE36,约占 28.7%。蒙古族人群中载脂蛋白 B 基因 3'VNTR 的等位基因纯合子和大等位基因比例明显高于汉族人群;且蒙古族人群中未发现小于 HVE30 的等位基因。对载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因核苷酸序列分析结果表明,该位点富含 AT 核苷酸,每一种等位基因都由 15 bp 长的基本重复单位 X 和 Y 以及它们的变异体串连重复而构成。不同的等位基因长度由 X、Y 的拷贝数不同所决定。这种多态性不仅包括串连重复数的多样性,还包括每一序列中核苷酸排列的多样性。

关键词 载脂蛋白 B 基因; 3'端可变串连重复序列; 多态性; 中国民族

载脂蛋白 B 是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和极低密度脂蛋白(very LDL, VLDL)的重要成份,也是 LDL 受体的配基^[1]。血浆载脂蛋白 B 含量与早发性动脉粥样硬化和冠心病的发生呈正相关^[2]。由于载脂蛋白 B 对含载脂蛋白 B 的脂蛋白的组装、分泌和分解过程至关重要,故其基因变异可能导致血浆中这些脂蛋白数量和性质的变化,引发某些疾病。

载脂蛋白 B 以两种主要形式存在,一是来源于肝脏的载脂蛋白 B100,另一种是来源于小肠的载脂蛋白 B48。B100 的分子量为 550 kDa,由 4 536 个氨基酸残基组成^[3],与其相应的 mRNA 长为 14.1 kb。1986 年载脂蛋白 B 基因被克隆、定位^[4],该基因位于人 2 号染色体短臂上,全长 43 kb,含有 28 个内含子和 29 个外显子。随着载脂蛋白 B 基因的克隆,发现该基因呈高度多态性,不少实验室利用多态性标记(polymorphism marker)来调查载脂蛋白 B 基因与血浆脂蛋白和冠心病的关系。载脂蛋白 B 基因内及其附近存在着常见的 DNA 多态性,如:第 26 外显子中 XbaI 位点,第 29 外显子中的 EcoRI 位点多态性;5'端信号肽编码区中 9 个碱基对的插入/缺失(ins/del)长度多态性以及 3'端富含 AT 的高可变串连重复序列(variable number of tandemly repeat, VNTR)多态性等。

载脂蛋白 B 基因 3'VNTR 位于载脂蛋白 B 基因 3'端下游第二个多聚 A 信号下游约 100 bp 内,也称为高可变区(hypervariable region),或小卫星区(minisatellite)。在载脂蛋白 B 基因多个多态性位点中, VNTR 多态性对于冠心病易感性具有独立判別意义^[5]。为此,作者分别研究了不同民族间载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因的分布、结构及其与功能的关系,以期进一步了解高可变区与冠心病的相关性。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

冠心病组:分别选自北京、河北共 164 例患者(男 120 例,女 44 例),排除肝、肾、甲状腺疾病及糖尿病,其症状符合世界卫生组织确定的 CHD 诊断标准。健康对照组:共 136 例(男 80 例,女 56 例),选自体检人群,无冠心病史、血脂无异常。上述人群均为汉族,无血缘关系。蒙古族人群来自内蒙古蒙医学院的学生和职工,共 61 人,调查其父母、(外)祖父母三代均为蒙古族,彼此无血缘关系,无冠心病史。

1.2 方法

1.2.1 抽取血样 在空腹 12~14 h 后,取静脉血 5 ml,用 2%乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝,室温下离心 10 min 取上层血浆,用于血脂分析,血细胞用于提取染色体 DNA。

1.2.2 染色体 DNA 的提取 利用低渗原理破坏红细胞,离心后得到白细胞,加入十二烷基磺酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)和蛋白酶 K,再分别用酚、氯仿抽提,酒精沉淀 DNA,洗盐后溶解 DNA 于 TE 缓冲液,测定 260 nm 和 280 nm 的光密度值,依其测定值和两者的比值计算 DNA 浓度和判断其纯度。

1.2.3 染色体 DNA 的扩增 载脂蛋白 B 基因 3' VNTR 的引物由医学分子生物学国家重点实验室合成。引物序列如下:

5' primer: 5'-ATGGAAACGGAGAAATTATG-3'

3' primer: 5'-CCTTCTCACTTGCCAAATAC-3'

多聚酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)体系和扩增条件参照文献[5]。

1.2.4 载脂蛋白 B 基因 3'VNTR 等位基因长度的判定 载脂蛋白 B 基因 PCR 产物在 2%琼脂糖中进行电泳,以 PBR322 Msp I 作标准分子量,电泳后测定

标准 DNA 和样品 DNA 各条带的移动距离,在半对数坐标纸上绘标准曲线,即可查出样品 DNA 的分子大小(长度),用以下公式计算出串连重复序列的拷贝数:串连重复序列拷贝数=(片段长度-151 bp)/15 bp。

1.2.5 载脂蛋白 B 基因 3'VNTR 等位基因 36 的序列分析 将等位基因 36 在低熔点胶中电泳回收后,再纯化、干燥,溶于测定序列的反应液中,按序列测定要求的条件再进行 DNA 扩增,该反应产物在 6%聚丙烯酰胺凝胶中电泳,用 Applied Biosystem 373A DNA 自动测序仪测定序列。

2 结果

2.1 中国汉族人群载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因的分布

在分析的 300 例受检者中,共发现 14 个等位基因,它们分别是 *HVE18*、*HVE20*、*HVE30*、*HVE32*、*HVE34*、*HVE36*、*HVE38*、*HVE40*、*HVE42*、*HVE44*、*HVE46*、*HVE48*、*HVE50*、*HVE54*。这一组人群的大部分个体都携带 *HVE36* 和 *HVE34* 等位基因,其频率分别为 31.0% 和 24.0%;其次是 *HVE38* 等位基因,其频率为 22.0%。若以 *HVE38* 为分界线,凡小于 *HVE38* 的等位基因称为小等位基因(3'VNTR-small),而大于 *HVE38* 的等位基因称之为大等位基因(3'VNTR-big)。小等位基因和大等位基因,如 *HVE18*、*HVE20* 和 *HVE46*、*HVE48* 及 *HVE50* 均较少见,分布频率约在 1.2% 左右。各等位基因在该组人群中呈正态分布。分析结果表明:在汉族人群中 3'VNTR-small 约占 64.4%,而 3'VNTR 各等位基因中纯合子个体占 52%(Table 1)。

2.2 中国蒙古族人群载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因的分布

在分析的 61 例蒙古族受试者中,共分离出 12 个不同长度的等位基因。它们分别是 *HVE30*、*HVE32*、*HVE34*、*HVE36*、*HVE38*、*HVE40*、*HVE42*、*HVE44*、*HVE46*、*HVE50*、*HVE54* 和 *HVE58*。其中以 *HVE34* 最为常见,约占 35.2%,其次是 *HVE36* 和 *HVE32*、分别为 28.7% 和 13.9%,在该组人群中没有发现小于 *HVE30* 的等位基因。分析结果还发现在

蒙古族人群中纯合子个体占多数,约为 80%,明显高于汉族人群($P < 0.01$, Table 1)。

2.3 中国汉族、蒙古族和其它民族之间载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因分布频率的比较

从 Table 1 可以看出,汉族蒙古族两民族载脂蛋白 B 基因 3'VNTR 等位基因的分布有明显不同,汉族人群以 *HVE36* 的频率最高,而蒙古族则以 *HVE34* 为最多,汉族人群的大等位基因和纯合子比例均低于蒙古族人群。与南亚和西方人群相比,蒙古族人群该等位基因的分布频率相似于南亚人群,而汉族人群更近似于西方人群。

2.4 载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因的核苷酸序列分析

为鉴定载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因核苷酸的排列顺序及不同等位基因序列上的差异,作者首先分析了最常见的等位基因和较少见的等位基因(*HVE34* 纯合子和 *HVE46*)的核苷酸序列(Figure 1 and 2)。按照 Ludwig 的分析方法,第一个 AT 重复序列 ATAATTAAATATTTT 定义为 X 型,第二个重复序列 ATAATTAAAATATTT 定义为 Y 型,X 和 Y 型两个重复序列的区别存在于第 10 到 12 位某个核苷酸的取代。在所测定的 *HVE34* 和 *HVE46* 等位基因中,都以 XY 和 XY 变异体重复交替形式出现。所谓 X 和 Y 的变异体就是在其原有序列中的 A 被 G 或 C 取代所形成的,这些变异体大多是单碱基取代,如 X_i 和 Y_i 变异体的序列分别为: $X_i = \text{ATAATTCAATATTTT}$; $Y_i = \text{ATAATTAAATGTTT}$ 。 X_{ii} 、 X_{iii} 、 Y_{ii} 和 Y_{iii} 都有类似的取代方式,只是 G 或 C 取代 A 的位置有所不同而已(Figure 3)。

我们所测的 *HVE34* 等位序列同前人报道的三个序列相同,均含有 34 个重复序列,相当于 Huang 及 Breslow 报道的 2 号等位基因。但是,我们测定的 *HVE46* 等位基因序列与 Ludwig 和 Breslow 报道的序列有较大区别,也区别于 Hixson 报道的序列。他们的分析结果是在

Table 1. Comparison of the distribution and frequency of apo B gene 3' VNTR alleles in Han, Mongolian Nationalities and western populations.

HVE	Han		Mongolian		Sweden		Caucasian	
	n	%	n	%	n	%	n	%
18	1	0.2	—	—	—	—	—	—
20	1	0.2	—	—	—	—	—	—
28	3	0.5	—	—	—	—	—	—
30	11	1.8	2	1.7	18	5.1	23	9.8
32	35	5.8	17	13.9	22	6.3	13	5.6
34	144	24.0	43	35.2	67	19.0	59	25.2
36	186	31.0	35	28.7	160	45.5	86	37.7
38	132	22.0	3	2.5	8	2.3	9	3.9
40	36	6.0	9	7.4	4	1.1	4	1.7
42	10	1.7	1	0.8	7	2.0	1	0.4
44	20	3.3	3	2.5	7	2.0	2	0.8
46	6	1.0	3	2.5	31	8.8	9	3.9
48	10	1.7	1	0.8	29	8.2	18	7.7
50	5	0.8	3	2.5	—	—	4	1.7
54	—	—	1	0.8	—	—	—	—
58	—	—	1	0.8	—	—	—	—
total	600	100	122	100	352	100	228	100

3'末端较保守的 Xii(Xii Yiii)(XiiYi)2XiiXi 上游序列中出现(XiiYii)4(XY)13,而我们分析的结果是X(XY)17。故可看出,X和Y的变异体在我们分析的样品中较少出现,而GC含量也比前人报道的结果偏低。该结果还表明,相同的等位基因尽管X、Y和其变异体的重复数相同,但是,其基本重复单位的核苷酸序列可能有明显的不同。载脂蛋白B基因3'VNTR在呈现多态性的同时,也有相对保守的一面。因此,该序列即可以用作研究人群遗传学的标记,又可用其序列的多变性鉴别个体之间的差异,因而,它也成为法医学用于鉴别罪犯的重要手段之一。

3 讨论

关于人类基因组中高可变区的研究早已有报道。人α-珠蛋白基因^[6]、肌红蛋白基因^[7]、胰岛素基因^[8]及Ha-ras基因^[9]均含有大量GC形

成的高可变区;人I型胶原蛋白基因^[10]中富含由AT形成的高可变区。人载脂蛋白B基因3'端高可变区区域中富含AT的序列最先是有限制性内切酶消化染色体DNA,以southern blot方法鉴定的,最初仅发现几个等位基因。随后,Boerwinkle^[11]和Ludwig^[12]用PCR方法分别对该基因高变区进行研究,发现该区域含有更多的重复序列。但他们两人使用的分析和命名方法有所不同:①Ludwig使用的是变性的PAGE方法分离PCR产物,而Boerwinkle用的是琼脂糖电泳的方法;②Ludwig是将15个碱基的基本重复单位定义为HVE(hypervariable element),不同长度的等位基因被称为HVE_n(n是15个碱基的重复数);而Boerwinkle把HVE3'边缘上的一个11bp长的序列计为重复序列(Ludwig不计此序列),因此,他定义的等位基因重复数比Ludwig多一个重复单位。本

			5'-AATTGTGTTTT
ATAATTA AATATTTT	ATAATTA AATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
x	x	y	x
ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AAAATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
y	x	y	x
ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AAAATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
y	x	y	x
ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AAAATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
y	x	y	x
ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AAAATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
y	x	y	x
ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AAAATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
y	x	y	x
ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AAAATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
y	x	y	x
ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AAAATATTTT	ATAATTA AAAATATTT	ATAATTA AATATTTT
y	x	y	x
ATAATTA AAAATGTTT	ATAATTACATATTTT	ATAATTACATATTTT	ATAAAGTATTT
y ⁱⁱ	x ⁱⁱ	x ⁱⁱ	y ⁱⁱⁱ
ATAATTACATATTTT	ATAATTA AAGTATTT	ATAATTACATATTTT	ATAATTA AAGTATTT
x ⁱⁱ	y ⁱ	x ⁱⁱ	y ⁱ
ATAATTACATATTTT	ATAATTCAATATTTT	ATAAATAGTTAAAAA	GACGAGGAAAAAA-3'
x ⁱⁱ	x ⁱ		

Figure 1. Nucleotide sequence of apo B gene HVE36 allele. Sequence: X(XY)17 XYⁱⁱ Xⁱⁱ Xⁱⁱⁱ (Xⁱⁱ Yⁱ)2 Xⁱⁱ Xⁱ.

文均采用 Ludwig 的命名方法。

载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因在不同民族间的分布频率早有报道。人们利用 PCR 方法,至今共发现 22 个等位基因,其中有 7 种仅见于黑人人群^[13]。在黑人中小于 HVE33 (即 HVE32)或大于 HVE37 (即 HVE38)等位基因的频率高于白人人群 ($P < 0.001$)^[14],在该研究中发现其载脂蛋白 B 基因 3'VNTR 等位基因的相对频率和分布与法国、奥地利和芬兰等地的白种人极为相似。中国汉族人群和瑞典人、高加索人都以 HVE36 分布频率最高,但汉

族人群的频率略低于后两组人群,仅占总数的 31.1%,蒙古族人群和南亚人群均以 HVE34 频率最高,其他等位基因频率无明显差异。以上结果表明载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因分布具有民族差异,可以作为人类基因组的遗传标记。DeKa 等^[15]认为由于 HVE36 等位基因在不同种族和不同地理位置的人群都呈现优势分布,因而推测它可能是最早出现的等位基因,其他的等位基因可能是由 HVE36 变异和演化而来,蒙古族人群中出现大量的纯合子个体可能是该民族少于交流、以及通婚习惯所

5'-CCCCCTGTGGAGCGTTTTAAAATATAGGTCCGATAAGTAATTGTGTTTT

ATAATTTAAATATTTT	ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTTT
x	y	y	x
ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTTT	ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTTT
y	x	y	x
ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTTT	ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTTT
y	x	y	x
ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTTT	ATAATTTAAAATATTT	ATAATTTAAAATATTTT
y	x	y	x
ATAATTTAAAATATTT	ATAATTACATATTTT	ATAATTTAAAATGTTT	ATAATTACATATTTT
Yii	Xii	Yii	Xii
ATAATTTAAAATGTTT	ATAATTACATATTTT	ATAATTTAAAATGTTT	ATAATTACATATTTT
Yii	Xii	Yii	Xii
ATAATTTAAAATGTTT	ATAATTACATATTTT	ATAATTTAAAATGTTT	ATAATTACATATTTT
Yii	Xii	Yii	Xii
ATAATTACATATTTT	ATAAAAGTATTT	ATAATTACATATTTT	ATAATTTAAAAGTATTT
Xii	Yiii	Xii	Yi
ATAATTACATATTTT	ATAATTTAAAAGTATTT	ATAATTACATATTTT	ATAATTTCAATATTTT
Xii	Yi	Xii	Xi

ATAAAAGTTAAAAGACGAGGAAAATTTTTTAGGGGGTGCAGGTTTTTAGGG-3'

Figure 2. Nucleotide sequence of apo B gene HVE 46 allele. Sequence XY Y (X Y)₄(X Yii) (Xii Yii)₅ Xii Xii Yiii (Xii Yi)₂ Xii Xi.

X=ATAATTTAAATATTTT	Y=ATAATTTAAAATATTT
Xi=ATAATTTCAATATTTT	Yi=ATAATTTAAAAGTATTT
Xii=ATAATTTACATATTTT	Yii=ATAATTTAAAATGTTT
Xiii=ATAATTTAAAATATTTT	Yiii=AT--AAAGTATTTT
Xiv=ATAATTAAGATATTTT	Yiv=ATAATTTGAAGTATTT
Xv=ATAATTTAAAATTTTT	Yv=ATAATTTAAAATACTT

Figure 3. Nucleotide sequence of X and Y of apo B gene 3' VNTR repeat units and their variants.

致的结果。

载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因多态性的出现可能由以下机制之一所决定:①滑脱误配模型(slipped mispairing), DNA 复制时由于直接重复出现以链滑脱及前导链和尾随链上相邻误配的方式,造成缺失或得到变异的重复序列^[16];②另一个模型认为是减数分裂时,当姐妹染色体之间发生不等交换形成的^[17]。基于以上结果还不能确切知道等位基因

形成多态性的原因,因此,有必要研究不同人群之间载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因核苷酸序列的变化及其规律,为探讨其起源和进化过程提供更多的依据。

关于载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区等位基因与冠心病的相关性,已有研究报告指出^[18],在欧洲高加索地区的 227 位男性研究对象中,其中 110 例是冠心病患者,117 名对照个体中,载脂蛋白 B 基因 3'端高可变区大等位基

因 HVE44、HVE46 和 HVE48 在病人组的频率显著高于对照人群 ($P < 0.01$), 在我们以前的研究中也发现了类似的结果。更有意义的结果是在体外真核细胞试验中发现从患者染色体 DNA 中分离的载脂蛋白 B 基因 3' 端高可变区大等位基因上调了基因的表达水平, 比小等位基因的作用约高 3~4 倍^[19], 这一结果进一步证明载脂蛋白 B 基因 3' 端高可变区大等位基因可能与敏感个体冠心病的发生有密切关系。

参考文献

- 1 Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, **232**: 34~47.
- 2 Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, et al. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density lipoprotein(beta). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, **77**: 604~608.
- 3 Yang CY, Chen SH, Gianturco SH, et al. Sequence, structure, receptor binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B100. *Nature*, 1986, **323**: 738~742.
- 4 Kontt TJ, Wallis SC, Pease RJ, et al. Human apolipoprotein B structure of carboxyl-terminal domains, sites of gene expression, and chromosomal localization. *Science*, 1985, **230**: 37~43.
- 5 Ye Ping, Chen Bao-sheng, Wang Shi-wen. The association of polymorphisms at a VNTR locus 3' to the apolipoprotein B gene with coronary heart disease in Chinese population. *Chin Med Sci J*, 1995, **10**: 63~69.
- 6 Ludwig EH, Friedl W, McCarthy BJ, et al. High-resolution analysis of a hypervariable region in the human apolipoprotein B gene. *Am J Hum Genet*, 1989, **45**: 458~464.
- 7 Huang LS, Breslow JL. A unique AT-rich hypervariable minisatellite 3' to the apo B gene defines a high information restriction fragment length polymorphism. *J Biol Chem*, 1987, **262**: 8 952~955.
- 8 Hixson J, Powers P, McMahan CA. The human apolipoprotein B gene 3' hypervariable region; detection of eight new alleles and comparisons of allele frequencies in blacks and whites. *Human Genet*, 1993, **91**: 475~479.
- 9 Goodbourn SEY, Higgs DR, Clegg JB, et al. Molecular basis of length polymorphism in the human α -globin gene complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, **80**: 5 022~26.
- 10 Weller P, Jeffreys AJ, Wilson V, et al. Organization of the human myoglobin gene. *EMBO J*, 1984, **3**: 439~446.
- 11 Bell GI, Selby MJ, Rutter WJ. The highly polymorphic region near the human insulin gene is composed of simple tandemly repeating sequences. *Nature*, 1982, **295**: 31~35.
- 12 Capon DJ, Chen EY, Levinson AD, et al. Complete nucleotide sequences of the T24 human bladder carcinoma oncogene and its normal homologue. *Nature*, 1983, **302**: 33~37.
- 13 Stoker NG, Cheah KSE, Griffin JR, et al. The highly polymorphic region 3' to the type I collagen gene. *Nucl Acids Res*, 1985, **13**: 4613~622.
- 14 Beorwinkle E, Xiong W, Fourest E, et al. Rapid typing of tandemly repeated hypervariable loci by the polymerase chain reaction; application to the apolipoprotein B 3' hypervariable region. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**: 212~216.
- 15 Deka R, Chakraborty R, Decroo S, et al. Characterization of polymorphism at a VNTR locus 3' to the apolipoprotein B gene in five human populations. *Am J Hum Genet*, 1992, **51**: 1 325~332.
- 16 Smoth GP, et al. Evolution of repeated DNA sequences by unequal crossover. *Science*, 1976, **191**: 528~536.
- 17 Kornberg A. Enzymatic synthesis of deoxy-ribonucleic acid, XVI. Oligonucleotides as templates and the mechanism of their replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1964, **51**: 315~323.
- 18 Friedl W, Ludwig EH, Paulweber B, et al. Hypervariability in a minisatellite 3' of the apolipoprotein B gene in patients with coronary heart disease compared with normal controls. *J Lipid Res*, 1990, **31**: 659~665.
- 19 陈保生, 何平, 郭中民, 等. 中国汉族人载脂蛋白 B(apo B) 基因高重复序列(VNTR) 等位基因的结构与功能. 自然科学进展, 1996, (待发表).

(1996-05-07 收到, 1996-06-03 修回)

欢迎向《中国动脉硬化杂志》投稿!

欢迎订阅《中国动脉硬化杂志》!

欢迎引用发表在《中国动脉硬化杂志》上的文章!