

·综述·

InDel 遗传标记在法医学领域的研究进展

盛翔^{1,2}, 包云^{2,3}, 张家硕^{1,2}, 李敏^{2,4}, 李亚男^{2,3}, 徐倩男^{2,4}, 张素华², 李成涛²

(1. 苏州大学医学部法医学系, 江苏 苏州 215123; 2. 司法鉴定科学研究院 上海市法医学重点实验室 上海市司法鉴定专业技术服务平台, 上海 200063; 3. 内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古 呼和浩特 010030; 4. 温州医科大学法医学系, 浙江 温州 325035)

摘要: 法医 DNA 分型的遗传标记经历了可变数目串联重复(variable number of tandem repeat, VNTR)序列和短串联重复(short tandem repeat, STR)序列。随着测序技术的产生, 出现了第三代遗传标记, 因其基因座通常只有两个等位基因, 故又被称为二等位基因遗传标记, 主要包括单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)和插入/缺失(insertion/deletion, InDel)。由 DNA 片段插入或缺失形成的 DNA 长度多态性 InDel 遗传标记分布于整个基因组中, 数目众多, 兼具 STR 和 SNP 遗传标记的优势, 现已应用于遗传学、人类学等领域。本文主要对 InDel 遗传标记在法医学领域的研究进展进行综述, 旨在回顾和总结近年来的主要研究成果并为后续研究提供参考。

关键词: 法医遗传学; 遗传标记; 综述; 插入/缺失

中图分类号: DF795.2 文献标志码: A doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2018.04.016

文章编号: 1004-5619(2018)04-0420-08

Research Progress on InDel Genetic Marker in Forensic Science

SHENG Xiang^{1,2}, BAO Yun^{2,3}, ZHANG Jia-shuo^{1,2}, LI Min^{2,4}, LI Ya-nan^{2,3}, XU Qian-nan^{2,4}, ZHANG Su-hua², LI Cheng-tao²

(1. Department of Forensic Medicine, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Forensic Medicine, Shanghai Forensic Service Platform, Academy of Forensic Science, Shanghai 200063, China; 3. School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China; 4. Department of Forensic Medicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

Abstract: Genetic markers in forensic DNA typing experienced the variable number of tandem repeats (VNTR) sequences and the short tandem repeats (STR) sequences. With the emerge of sequencing technology, the third generation of genetic markers were found out, which usually have two alleles including single nucleotide polymorphism (SNP) and insertion/deletion (InDel), also known as biallelic genetic markers. Because of the insertions or deletions of DNA fragments, InDel genetic marker reveals DNA fragment length polymorphism and widely distributes across the whole genome. InDel genetic marker is numerous and has the characteristics of STR and SNP genetic markers, which has been applied in the fields of genetics and anthropology. This review focuses on the research progress of InDel genetic marker in forensic science, aiming to review and summarize the main research findings in recent years and provide clues for future researches.

Keywords: forensic genetics; genetic marker; review; insertion/deletion

遗传标记是法医遗传学中进行个体识别和亲子鉴定主要依据, 寻找人类基因组中分布广泛、具有高鉴定能力、易于检测分析的遗传标记是获得法医物证检验高概率认定结论的基础。目前, 用于法医遗传

学实验室的主要遗传标记为短串联重复(short tandem repeat, STR)序列^[1-2], 是 2~6 bp 重复的长度多态性遗传标记。STR 多态性较高, 但在实践中发现其存在突变率高^[3]、PCR 扩增片段长、数量有限等缺陷。单核苷

基金项目: “十三五”国家重点研发计划资助项目(2016YFC0800703); 中央级科研院所公益资助项目(GY2017D-2); 上海市法医学重点实验室资助项目(17DZ2273200); 上海市司法鉴定专业技术服务平台资助项目(16DZ2290900)

作者简介: 盛翔(1991—), 女, 硕士研究生, 主要从事法医遗传学研究; E-mail: 1370813812@qq.com

通信作者: 李成涛, 男, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事法医遗传学研究; E-mail: lichengtaohla@163.com

通信作者: 张素华, 女, 副研究员, 主要从事法医遗传学研究; E-mail: zsh-daisy@163.com

酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为第三代遗传标记,是在基因组水平上由单个核苷酸变异引起的DNA序列多态性,与STR相比,其优势表现为突变率更低^[4-5]、扩增子短、容易实现多个位点的复合扩增^[6-7],有利于降解检材的分型^[7]。然而,检测SNP位点的技术复杂多样^[8-9],难以在各法医实验室间普及。综上所述,寻找一种合适的新型遗传标记具有重要意义。插入/缺失(insertion/deletion, InDel)遗传标记表现为DNA片段的插入或缺失形成的二等位基因长度多态性,在一定程度上弥补了STR和SNP的应用缺陷,受到国内外学者的关注。本文主要从InDel遗传标记的特性和遗传学基础、法庭科学中的应用以及InDel的研究方法等方面进行综述,以为后续研究提供参考。

1 InDel的特点及分子遗传学机制

2002年,WEBER等^[10]指出了人类基因组范围内存在约2000个InDel遗传标记,占人类多态性标记的8%。2006年,MILLS等^[11]应用全基因组重测序及计算机技术绘制了第一张人类基因组InDel遗传标记的分型图谱,该图谱包括415436个InDel遗传标记,平均密度为每7.2kb碱基即可发现一个InDel。2010年,千人基因组计划联合工作组^[12]描绘了人类遗传变异图,其中包括1500万个SNP、100万个InDel和2万个结构变异的染色体定位、等位基因频率及单倍型结构。2015年,该工作组提供了更加全面的人类全基因组测序结果,在26个人群共2504名个体的全基因组序列中发现了8470万个SNP、360万个InDel和6万个结构变异^[13]。上述研究表明,InDel是人类基因组中广泛分布的一种遗传标记,具有研究价值。

InDel按照表现形式可以分为以下五类^[14]:(1)单个碱基对的插入/缺失;(2)单碱基对重复插入;(3)多碱基对(2~15个)重复插入;(4)转座子的插入;(5)随机DNA序列的插入/缺失。目前,法庭科学领域主要关注的是第五类InDel遗传标记,本文亦主要讨论该类型。作为一种表现为插入和缺失两种状态的长度多态性遗传标记,产生InDel的分子遗传学机制与很多因素相关。2003年,BRITTEN等^[14]认为InDel的产生可能与转座子复制或插入、移动元件插入、序列异常重组和同类重复拷贝不等交换等因素有关。2004年,KONDRASHOV等^[15]在研究人类编码区外显子序列时发现,InDel的产生频率与所在序列的碱基类型有一定关系。2005年,BHANGALE等^[16]提出一种能够从目的基因中全面识别InDel变异的方法,并从330个备选基因中找到2393个突变点,指出人类基因组中缺

失的发生高于插入的发生,并且认为InDel的产生机制不同于替换。另外,SJÖDIN等^[17-18]的研究表明,InDel变异与复制错误、复制滑移及点突变也有一定的关系。截至目前,仍有大量InDel的产生机制有待进一步研究。

2 InDel在法庭科学领域的应用

由单个或多个碱基的插入或缺失造成的、表现为DNA长度差异的InDel遗传标记,适用于目前STR分型常用的复合荧光多重聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)联合毛细管电泳(capillary electrophoresis, CE)分型平台,易于在不同实验室间普及^[10-11]。同时,由于InDel遗传标记仅表现为二等位基因,易于分析。在人类基因组超过2000个InDel遗传标记中,约71%是2~4个核苷酸长度的差异^[19],使得PCR扩增片段小,有助于降解检材的DNA分型。而且,InDel具有与SNP相近的突变率,约 10^{-8} ^[5],明显低于STR的突变率^[4](10^{-5} ~ 10^{-3}),具有较高的稳定性。在过去的十几年,国内外学者建立了一些适用于法医学检验的InDel分型体系并对其群体遗传学数据进行了报道。

2.1 常染色体 InDel

2009年,PEREIRA等^[20]选取常染色体非编码区的38个InDel遗传标记建立了一套用于个体识别的多重PCR分型系统,扩增片段均小于160bp,0.3ng的DNA模板便可获得完整分型,对部分STR分型出现丢峰的降解DNA样本也可获得完整分型。该体系在非洲、欧洲及亚洲的人群中多态性好,随机匹配概率达到了 10^{-15} ~ 10^{-14} ,可以有效地用于人群个体识别。同年,该课题组还证实了上述系统能够提高实际案件中高度降解的骨骼样本和石蜡包埋组织的检测成功率^[21]。2012年,ROMANINI等^[22]联合应用上述38个InDel和50个SNP分析35年前的遗骨,再次证实了该系统适用于降解检材的分析。PINTO等^[23]使用15个STR和38个InDel分析100对叔侄和祖孙二联体,结果表明,在二联体中两个个体检测结果均相符的情况下,使用InDel遗传标记计算似然率更容易获得正确结果,从而降低了错判率。2016年,FERRAGUT等^[24-25]用该系统分别分析同为犹太祖先的6个人群和伊比利亚半岛北部边缘6个人群的遗传结构,结果证实,该系统可以有效区分不同大洲的人群,对遗传距离很近的人群区分也有一定的价值。综上所述,PEREIRA等建立的38个InDel复合扩增体系具有广泛的法医遗传学实际应用价值。PIMENTA等^[26]选取了常染色体上不连锁的40个InDel构建复合扩增体

系用于亲权关系鉴定,这些位点在欧洲人群中位基因频率均接近 0.5,应用该体系分析 360 例巴西无关个体及 50 例标准母-子-可疑父三联体,40 个 InDel 遗传标记的平均杂合度达到 0.48,随机匹配概率达 3.48×10^{-17} ,在法医学亲权关系鉴定中的系统效能与 13 个 CODIS STR 基因座相当。

2011 年,LI 等^[27]在常染色体上选取 29 个高信息量不连锁的 InDel 遗传标记,建立了一套适合于中国汉族人群个体识别的多重 PCR 体系,并用该系统检测上海汉族无关个体的等位基因频率及遗传学参数,累积个体识别率在 0.999 9 以上,为中国汉族人群的 InDel 多态性研究提供了宝贵的数据。同年该团队又建立了包含 30 个常染色体 InDel 位点的多重复合扩增系统——InDel_typer30,所有位点扩增片段均小于 260 bp,并对中国 5 个民族(汉族、回族、藏族、维吾尔族、蒙古族) 419 名无关个体进行检测并评估了该系统效能,30 个 InDel 位点在 5 个民族中的等位基因频率分布平衡,所有位点处于连锁平衡状态,匹配概率均达到 10^{-11} ^[28]。

Investigator® DIPplex 试剂盒是第一款针对常染色体 InDel 位点开发的商品化试剂盒,该试剂盒包含 30 个常染色体 InDel 遗传标记和性别鉴定基因(*Amelogenin*),扩增片段长度均在 160 bp 内。2012 年,LARUE 等^[29]对 Investigator® DIPplex 试剂盒进行了系统效能研究。该试剂盒可以分析多种类型的检材,并且在 DNA 模板量为 62 pg 时就能获得完整分型图谱,混合样本比例在 6:1~19:1 范围内可清楚检见低比例提供者。对 30 个 InDel 位点的人群研究表明,所有位点均符合连锁平衡,随机匹配概率达 1.43×10^{-11} ,非父排除率在 0.999 999 999 以上。随后,国内外学者相继证实了该试剂盒在法医学个体识别和亲权鉴定中作为辅助检测工具的应用价值,同时也为法医遗传学研究提供了大量的基础数据^[30-34]。HOLLARD 等^[35]尝试应用该试剂盒分析古 DNA 样本,结果表明,试剂盒适用于降解检材的分析。CARVALHO 等^[36]尝试将该试剂盒中的 30 个 InDel 位点用于模拟法医学案件中混合样本的研究;取男女性样本标准品各 0.5 ng/μL 进行混合,分型结果表明,混合样本的两个个体组分可清晰识别,相对于 STR 分型结果,避免了影子峰的干扰,使结果更容易判读。SHEN 等^[37]亦利用该试剂盒分析检测了中国土家族人群并与其他 15 个人群数据进行比对,结果显示这些位点具有高多态性,在法医学案件中可以作为 STR 检测的有效补充。这 30 个 InDel 位点在不同人群中存在遗传差异,可以作为人群结构和始祖信息研究的遗传标记。

近年来,InDel 位点也开始被用于法医人类学的研究。早在 2006 年,国外学者 BASTOS-RODRIGUES 等^[38]首次依据 40 个低突变率的小片段 InDel 位点研究人类基因组多样性计划-人类多态性研究中心(Human Genome Diversity Project-Centre d'Étude du Polymorphisme Humain,HGDP-CEPH)多样性体系^[39],将世界范围内的人群进行分类并描述了人群间和人群内的差异。2010 年,SANTOS 等^[40]选取与血统信息相关的 48 个始祖多态性位点(ancestry informative marker,AIM)构建复合扩增体系,分析三个已知混合血统的巴西人群,结果证实,该体系可以准确评估混合人群中个体和总体的祖先成分。MANTA 等^[41]选取在不同地理起源的人群中等位基因频率存在显著性差异的 46 个常染色体 InDel 位点作为 AIM,对巴西 413 名无关个体进行祖先信息研究,证明该系统对巴西个体和群体水平祖先信息研究快速、有效。2016 年,SUN 等^[42]提出将几个在物理位置上相距很近的 InDel 遗传标记看成一个位点,即 multi-InDel 遗传标记,用以提高二态遗传标记的祖先推断能力,可以很好地区分人群结构和推断祖先信息。

2.2 X 染色体 InDel

X 染色体全长 150 Mb,拥有 1 100 个基因,约占人类基因组的 5%,2005 年由 ROSS 等^[43]完成了其测序工作,为 X 染色体遗传标记的研究奠定了基础。近年来,随着常染色体 InDel 遗传标记被学者们发掘和应用,针对 X-InDel 位点也有了系列研究。2009 年,EDELMANN 等^[44]构建了包含 26 个 X-InDel 的体系用于亲权关系鉴定,并证实了其在混合人群中可以获得准确的亲权鉴定结果,在三联体研究中位点突变率低、遗传稳定。2012 年,PEREIRA 等^[45]从 dbSNP 和 Marshfield 二等位基因 InDel 数据库中获得非洲、欧洲和亚洲主要人群中多态性程度高的 32 个 X-InDel,建立多重复合扩增体系检测撒哈拉以南的非洲、欧洲和东亚人群样本的遗传数据,将位点中连锁的部分按照单倍型计算,在男性及女性中的累积个体识别率均在 0.999 9 以上,二联体平均非父排除率在 0.998~0.999 6,三联体平均非父排除率在 0.999 97~0.999 998。CAPUTO 等^[46]用 33 个 X-InDel 的多重复合扩增体系在阿根廷人群中也做了类似的研究。2014 年,孙宽等^[47]建立了三种荧光染料标记的 18 个 InDel 的扩增体系——X-18PLEX,用于中国汉族人群法医 DNA 鉴定的辅助分型检测。

X-InDel 可用于人类进化研究。2009 年,RIBEIRO-RODRIGUES 等^[48]同时分析 13 个 X-InDel 的多重扩增体系,评估巴西混合人群 X 染色体的组成,结果与

基于 mtDNA 和 Y 染色体信息的分析^[49]吻合。2010 年, FREITAS 等^[50]在上述 13 个 X-InDel 基础上增加了 20 个多态性高的 X-InDel, 构建了新的多重复合扩增体系, 新增加位点在欧洲、非洲和亚洲人群中的平均杂合度均在 0.3 以上, 用其对巴西混合人群进行分型, 在男性和女性的累积个体识别率均达 0.999 9 以上, 三联体累积非父排除率达 0.999 9 以上, 二联体累积非父排除率为 0.999 2, 体系中 33 个 InDel 位点在实验中表现出的系统效能与文献^[51]报道的 10 个 X-STR 的效能相当, 并且可以作为父女关系鉴定中 X-STR 突变情况下的补充鉴定标记。

女性的两条 X 染色体在减数分裂时容易发生邻近染色体的片段交换, 导致等位基因紧密连锁的单倍型传递^[52]。有研究^[53]报道, 稳定的紧密连锁 X-STR 在解决亲权鉴定时, 通过单倍型频率能够获得更高的法医学应用效能。据此, 为了提高二等位基因 InDel 遗传标记的个体识别能力, FAN 等^[54]开始研究紧密连锁的 X-InDel 在法医遗传学中的应用潜能, 将多于两个物理位置紧密连锁的 InDel 作为一个新位点, 能通过一对 PCR 引物扩增, 这种新位点至少有三种单倍型形式, 共选取 10 个紧密连锁的 X-InDel 用千人基因组数据库分析其潜能并在中国人群中调查单倍型频率, 多态信息含量在 0.415~0.566, 所有位点经 Bonferroni 校正后均符合 Hardy-Weinberg 平衡。该研究中选取的这些位点被证明相对于传统的单个 InDel 位点拥有更高的多态性, 可以作为个体识别和亲权关系研究的一种有力检测工具。同年, FAN 等^[55]将紧密连锁的 X-InDel 增至 13 个, 为复杂亲缘关系鉴定提供了新的补充手段。

2.3 Y 染色体 InDel

Y 染色体仅存在于男性体细胞中, 约 95% 的区域为非重组区, 具有在减数分裂中不发生交换重组, 单倍型传递和父系伴性遗传等特点。早在 1997 年, JOBLING 等^[56]就综合论述了 Y 染色体在法医学和亲权关系鉴定中的研究价值。1999 年, SU 等^[57]采用 Y 染色体二等位基因遗传标记观察东亚人群的遗传结构, 用存在于目前东亚人群中的 Y 染色体单倍型重建该区域古代移民模式。2001 年, KARAFET 等^[58]检测位于亚洲东南部、东北部、中部地区的 25 个群体 1 383 名无关男性 Y 染色体非重组区的 52 个多态性位点来阐释东亚人群的父系人群历史。2002 年, Y 染色体联合工作组^[59]公布了一个简约的 Y 染色体单倍群树, 应用 245 个二等位基因遗传标记将全球具有代表性的样本划分为 153 个单倍群, 首次修订了标准的命名系统, 并用标准命名系统对现有的突变情况和 Y

染色体单倍群进行命名, 为父系人群的溯源研究提供基础支撑。2003 年, JOBLING 等^[60]补充和发展了 Y 染色体单倍群树, 应用标准的命名系统整合来自不同研究的多态性数据, 将 Y 染色体 DNA 变异数据应用于人类进化研究。2008 年, KARAFET 等^[61]在 JOBLING 等研究的基础上补充了 Y 染色体单倍群树, 主要介绍 S 和 T 两个主要的新单倍群, 并且按照 2002 年 Y 染色体联合工作组给出的命名系统进行命名, 对原有的几处进行了修改并对新 Y 染色体树的主要分支进行描述。2008 年至今, 研究者相继增加 Y 染色体二等位基因遗传标记来补充和修订已有的单倍群树^[62-64]。

2010 年, MIZUNO 等^[65]从日本四个主要群岛和冲绳收集 1 346 名男性个体同时检测 7 个 Y 染色体二等位基因遗传标记并根据检测结果将其分为 7 个单倍群, 结果表明, 这些数据对基于 Y-STR 单倍型的单倍群的预测是有用的, 可以作为始祖和地理起源研究的辅助遗传标记, Y 染色体二等位基因遗传标记为人类遗传历史剖析提供了新的视野。2015 年, LI 等^[66]应用 71 个 Y 染色体二等位基因遗传标记的复合扩增体系分析中国新疆汉族人群无关个体, 单倍型多样性达到 0.9930, 具有法医学应用价值。

综上所述, 学者们利用大量的 Y 染色体二等位基因遗传标记建立了较为系统的人类 Y 染色体单倍群树, 为家系溯源及系谱重建等研究提供了线索。

3 InDel 遗传标记的研究方法

InDel 遗传标记是基于基因组中插入或缺失位点两侧的序列设计特异性引物进行 PCR 扩增, 目前标准的检测手段是电泳分型技术, 包括琼脂糖凝胶电泳、变性或非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳以及毛细管电泳, 其中 DNA 实验室主要使用的是基于 PCR 和毛细管电泳技术分型, 该平台操作简单、快捷, 结果分析准确^[10], 但是随着法医遗传学技术的不断优化和发展, 使 InDel 遗传标记的研究方法不仅局限于此, 国内外学者逐渐开始探索 InDel 遗传标记的不同研究方法。

2016 年, BUS 等^[66]用焦磷酸测序的方法检测 8 个存在于 Investigator[®] DIPplex 试剂盒中的位点, 研究焦磷酸测序技术用于遗传标记研究的使用价值, 检测结果与 Investigator[®] DIPplex 试剂盒的毛细管电泳结果进行比对, 两种分型方法得出的结果一致, 经最优化标记处理, 焦磷酸测序技术复合体系可同时扩增 5 个 InDel 位点得到最佳效果, 相对于 STR 分型, 焦磷酸测序可以得到位点的序列信息, 为一些实际应用提供了低成本、高收益的替代方法, 但对于混合样本的检测效能还有待进一步研究。2017 年, LIU 等^[67]采用

InDel 位点的两对特异性引物进行扩增,利用实时荧光定量技术检测,探讨法医学案件中遇到的混合检材的分析方法。该研究选取最小等位基因频率在 0.2 以上的 10 个 InDel 位点,用上述方法定量分析两个反应的 Ct 值并进行比较,此方法可成功检测 1:1 000~1:50 范围内的混合样本中较小 DNA 贡献者,实验表明,基于实时荧光定量 PCR 技术的分离扩增策略为混合样本的检测提供了一种有力的方法。2017 年, SANTURTUN 等^[68]应用微滴式数字聚合酶链反应(droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR)分析检测造血干细胞移植的嵌合体样本和模拟混合样本来评估该方法的识别效能及灵敏度。实验证明,使用 ddPCR 分析单个 InDel 位点来评估嵌合体的概率与扩增 15 个 STR 基因座和 38 个 InDel 位点得到的计算结果相似,同时, ddPCR 检测单个 InDel 位点扩增结果的灵敏度很高,检测混合样本的效能可以达到 200:1 以上,该方法可以作为检测法医学混合样本和临床嵌合体样本的有力工具。

随着二代测序技术的出现和迅猛发展,测序过程的低成本和高通量极大地促进了生物信息学的研究。如何在海量的测序数据中进行 InDel 遗传标记与结构变异的识别和分析为生物信息学研究提出了新的挑战。2017 年, KIM 等^[69]针对如何从二代测序结果中准确分辨出 InDel 数据,提出应用四种识别算法[Genome Analysis Toolkit (GATK)、SAMtools、Dindel 和 Freebayes]分析经二代测序技术获得的全基因组序列中的 InDel 位点,并用 Sanger 测序法对四种算法得出的结果进行确认。研究表明,四种方法结合使用对 InDel 位点的阳性预测率可高达 98.7%,这项研究可以作为准确和完整识别 InDel 位点的基础。2017 年, AU 等^[70]针对二代测序中的复杂 InDel 容易被漏检的特点,提出并评估了 INDELseek 的方法,用于从二代测序数据中发现复杂的 InDel 位点,实践证实, INDELseek 对复杂 InDel 的检测有 100% 的敏感度,可以作为准确而通用的工具。以上研究起到了优化实验方法的作用,为遗传标记的研究提供了有力的技术支持。

4 小 结

综上所述, InDel 遗传标记作为一种新型遗传标记已经引起各个领域的关注,弥补了 STR 和 SNP 遗传标记的不足,兼容于目前标准的法医 DNA 实验室分型平台,为法医遗传学的个体识别和亲子鉴定提供了一种有力的补充检测手段,并且为法医人类学的群体结构和祖先信息研究提供了一种有效的辅助工具^[71]。尽管如此, InDel 位点作为二等位基因遗传标记所携

带的信息量有限,要达到足够的系统效能需要联合应用的位点数量较多,也增加了构建多重复合扩增体系的难度。鉴于此,目前已有紧密连锁 multi-InDel 遗传标记的研究,进一步提高了遗传分析效能。人类基因组 InDel 遗传标记在不同人群中的法医 DNA 基础遗传数据需要进一步补充,为实际案件的应用提供理论支撑。DNA 实验室新技术的出现和发展,也将为 InDel 的研究及应用带来新的机遇,在法医遗传学、人类学等领域发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] BUDOWLE B, MORETTI T R, BAUMSTARK A L, et al. Population data on the thirteen CODIS core short tandem repeat loci in African Americans, U.S. Caucasians, Hispanics, Bahamians, Jamaicans, and Trinidadians[J]. J Forensic Sci, 1999, 44(6): 1277-1286.
- [2] EDWARDS A, CIVITELLO A, HAMMOND H A, et al. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats[J]. Am J Hum Genet, 1991, 49(4): 746-756.
- [3] LEOPOLDINO A M, PENA S D. The mutational spectrum of human autosomal tetranucleotide microsatellites[J]. Hum Mutat, 2003, 21(1): 71-79.
- [4] 蔡颖, 周广彪, 赵书民, 等. 中国人群亲权鉴定常用 STR 基因座平均突变率的估计[J]. 中国司法鉴定, 2010(5): 56-59.
- [5] DUPUY B M, STENERSEN M, EGELAND T, et al. Y-chromosomal microsatellite mutation rates: differences in mutation rate between and within loci[J]. Hum Mutat, 2004, 23(2): 117-124.
- [6] LI L, SONG Y, LIU Y, et al. Typing of 71 biallelic markers on Y chromosome in Xinjiang Han population of China[J]. Forensic Sci Int Genet Suppl Ser, 2015, 5: e156-e158.
- [7] ZENG Z, WANG L, FENG Q, et al. Evaluation of 96 SNPs in 14 populations for worldwide individual identification[J]. J Forensic Sci, 2012, 57(4): 1031-1035.
- [8] RALF A, VAN OVEN M, ZHONG K, et al. Simultaneous analysis of hundreds of Y-chromosomal SNPs for high-resolution paternal lineage classification using targeted semiconductor sequencing[J]. Hum Mutat, 2015, 36(1): 151-159.
- [9] KIM S M, YOO S Y, NAM S H, et al. Identification of Korean-specific SNP markers from whole-exome sequencing data[J]. Int J Legal Med, 2016, 130(3): 669-677.
- [10] WEBER J L, DAVID D, HEIL J, et al. Human diallelic insertion/deletion polymorphisms[J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(4): 854-862.
- [11] MILLS R E, LUTTIG C T, LARKINS C E, et al. An initial map of insertion and deletion (INDEL)

- variation in the human genome[J]. *Genome Res*, 2006, 16(9):1182-1190.
- [12] 1000 Genomes Project Consortium, ABECASIS G R, ALTSHULER D, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing[J]. *Nature*, 2010, 467(7319):1061-1073.
- [13] 1000 Genomes Project Consortium, AUTON A, BROOKS L D, et al. A global reference for human genetic variation[J]. *Nature*, 2015, 526(7571):68-74.
- [14] BRITTEN R J, ROWEN L, WILLIAMS J, et al. Majority of divergence between closely related DNA samples is due to indels[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(8):4661-4665.
- [15] KONDRASHOV A S, ROGOZIN I B. Context of deletions and insertions in human coding sequences[J]. *Hum Mutat*, 2004, 23(2):177-185.
- [16] BHANGALE T R, RIEDER M J, LIVINGSTON R J, et al. Comprehensive identification and characterization of diallelic insertion-deletion polymorphisms in 330 human candidate genes[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(1):59-69.
- [17] SJÖDIN P, BATAILLON T, SCHIERUP M H. Insertion and deletion processes in recent human history[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8650.
- [18] LEOPOLDINO A M, PENA S D. The mutational spectrum of human autosomal tetranucleotide microsatellites[J]. *Hum Mutat*, 2003, 21(1):71-79.
- [19] 侯一平. 法医物证学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2016.
- [20] PEREIRA R, PHILLIPS C, ALVES C, et al. A new multiplex for human identification using insertion/deletion polymorphisms[J]. *Electrophoresis*, 2009, 30(21):3682-3690.
- [21] PEREIRA R, PHILLIPS C, ALVES C, et al. Insertion/deletion polymorphisms: A multiplex assay and forensic applications[J]. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*, 2009, 2(1):513-515.
- [22] ROMANINI C, CATELLI M L, BOROSKY A, et al. Typing short amplicon binary polymorphisms: supplementary SNP and Indel genetic information in the analysis of highly degraded skeletal remains[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2012, 6(4):469-476.
- [23] PINTO N, MAGALHÃES M, CONDE-SOUSA E, et al. Assessing paternities with inconclusive STR results: The suitability of bi-allelic markers[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2013, 7(1):16-21.
- [24] FERRAGUT J F, PEREIRA R, CASTRO J A, et al. Genetic diversity of 38 insertion-deletion polymorphisms in Jewish populations[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2016, 21:1-4.
- [25] CARDOSO S, SEVILLANO R, GAMARRA D, et al. Population genetic data of 38 insertion-deletion markers in six populations of the northern fringe of the Iberian Peninsula[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2017, 27:175-179.
- [26] PIMENTA J R, PENA S D. Efficient human paternity testing with a panel of 40 short insertion-deletion polymorphisms[J]. *Genet Mol Res*, 2010, 9(1):601-607.
- [27] LI C, ZHAO S, ZHANG S, et al. Genetic polymorphism of 29 highly informative InDel markers for forensic use in the Chinese Han population[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2011, 5(1):e27-e30.
- [28] LI C T, ZHANG S H, ZHAO S M. Genetic analysis of 30 InDel markers for forensic use in five different Chinese populations[J]. *Genet Mol Res*, 2011, 10(2):964-979.
- [29] LARUE B L, GE J, KING J L, et al. A validation study of the Qiagen Investigator DIPplex® kit; an INDEL-based assay for human identification[J]. *Int J Legal Med*, 2012, 126(4):533-540.
- [30] LIANG W, ZAUMSEGEL D, ROTHSCCHILD M A, et al. Genetic data for 30 insertion/deletion polymorphisms in six Chinese populations with Qiagen Investigator DIPplex Kit[J]. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*, 2013, 4(1):e268-e269.
- [31] WANG L, LV M, ZAUMSEGEL D, et al. A comparative study of insertion/deletion polymorphisms applied among Southwest, South and Northwest Chinese populations using Investigator® DIPplex[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2016, 21:10-14.
- [32] HEFKE G, DAVISON S, D'AMATO M E. Forensic performance of Investigator DIPplex indels genotyping kit in native, immigrant, and admixed populations in South Africa[J]. *Electrophoresis*, 2015, 36(24):3018-3025.
- [33] INÁCIO A, COSTA H A, DA SILVA C V, et al. Study of InDel genetic markers with forensic and ancestry informative interest in PALOP's immigrant populations in Lisboa[J]. *Int J Legal Med*, 2017, 131(3):657-660.
- [34] MARTÍNEZ-CORTÉS G, GARCÍA-ACEVES M, FAVELA-MENDOZA A F, et al. Forensic parameters of the Investigator DIPplex kit (Qiagen) in six Mexican populations[J]. *Int J Legal Med*, 2016, 130(3):683-685.
- [35] HOLLARD C, MENDISCO F, KEYSER C, et al. First application of the Investigator DIPplex indels typing kit for the analysis of ancient DNA samples[J]. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*, 2011, 3(1):e393-e394.
- [36] CARVALHO A, CAINÉ L, CARVALHO R, et al. Application of indels (investigator DIPplex) in mixture samples[J]. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*,

- 2011,3(1):e351-e352.
- [37] SHEN C, ZHU B, YAO T, et al. A 30-InDel assay for genetic variation and population structure analysis of Chinese Tujia group[J]. *Sci Rep*,2016,6:36842.
- [38] BASTOS-RODRIGUES L, PIMENTA J R, PENA S D. The genetic structure of human populations studied through short insertion-deletion polymorphisms[J]. *Ann Hum Genet*,2006,70(Pt 5):658-665.
- [39] CANN H M, DE TOMA C, CAZES L, et al. A human genome diversity cell line panel[J]. *Science*, 2002,296(5566):261-262.
- [40] SANTOS N P, RIBEIRO-RODRIGUES E M, RIBEIRO-DOS-SANTOS A K, et al. Assessing individual interethnic admixture and population substructure using a 48-insertion-deletion (INSEL) ancestry-informative marker (AIM) panel[J]. *Hum Mutat*,2010, 31(2):184-190.
- [41] MANTA F S, PEREIRA R, CAIAFA A, et al. Analysis of genetic ancestry in the admixed Brazilian population from Rio de Janeiro using 46 autosomal ancestry-informative indel markers[J]. *Ann Hum Biol*,2013,40(1):94-98.
- [42] SUN K, YE Y, LUO T, et al. Multi-InDel analysis for ancestry inference of sub-populations in China[J]. *Sci Rep*,2016,6:39797.
- [43] ROSS M T, GRAFHAM D V, COFFEY A J, et al. The DNA sequence of the human X chromosome[J]. *Nature*,2005,434(7031):325-337.
- [44] EDELMANN J, HERING S, AUGUSTIN C, et al. Indel polymorphisms--An additional set of markers on the X-chromosome[J]. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*,2009,2(1):510-512.
- [45] PEREIRA R, PEREIRA V, GOMES I, et al. A method for the analysis of 32 X chromosome insertion deletion polymorphisms in a single PCR[J]. *Int J Legal Med*,2012,126(1):97-105.
- [46] CAPUTO M, AMADOR M A, SANTOS S, et al. Potential forensic use of a 33 X-InDel panel in the Argentinean population[J]. *Int J Legal Med*,2017, 131(1):107-112.
- [47] 孙宽,赵书民,张素华,等. X染色体上18个InDel多重PCR系统的建立[J].*法医学杂志*,2014,30(2):101-109.
- [48] RIBEIRO-RODRIGUES E M, DOS SANTOS N P, DOS SANTOS A K, et al. Assessing interethnic admixture using an X-linked insertion-deletion multiplex[J]. *Am J Hum Biol*,2009,21(5):707-709.
- [49] BATISTA DOS SANTOS S E, RODRIGUES J D, RIBEIRO-DOS-SANTOS A K, et al. Differential contribution of indigenous men and women to the formation of an urban population in the Amazon region as revealed by mtDNA and Y-DNA[J]. *Am J Phys Anthropol*,1999,109(2):175-180.
- [50] FREITAS N S, RESQUE R L, RIBEIRO-RODRIGUES E M, et al. X-linked insertion/deletion polymorphisms: forensic applications of a 33-markers panel[J]. *Int J Legal Med*,2010,124(6):589-593.
- [51] BECKER D, RODIG H, AUGUSTIN C, et al. Population genetic evaluation of eight X-chromosomal short tandem repeat loci using Mentype Argus X-8 PCR amplification kit[J]. *Forensic Sci Int Genet*,2008, 2(1):69-74.
- [52] ZHU X, ZHANG S, KAN D, et al. Haplotype block definition and its application[J]. *Pac Symp Biocomput*, 2004:152-163.
- [53] GOMES I, PEREIRA V, GOMES V, et al. The Karimojong from Uganda: genetic characterization using an X-STR decaplex system[J]. *Forensic Sci Int Genet*,2009,3(4):e127-e128.
- [54] FAN G, YE Y, LUO H, et al. Screening of Multi-InDel markers on X-chromosome for forensic purpose[J]. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*,2015,5: e42-e44.
- [55] FAN G, YE Y, LUO H, et al. Use of multi-InDels as novel markers to analyze 13 X-chromosome haplotype loci for forensic purposes[J]. *Electrophoresis*, 2015,36(23):2931-2938.
- [56] JOBLING M A, PANDYA A, TYLER-SMITH C. The Y chromosome in forensic analysis and paternity testing[J]. *Int J Legal Med*,1997,110(3):118-124.
- [57] SU B, XIAO J, UNDERHILL P, et al. Y-Chromosome evidence for a northward migration of modern humans into Eastern Asia during the last Ice Age[J]. *Am J Hum Genet*,1999,65(6):1718-1724.
- [58] KARAFET T, XU L, DU R, et al. Paternal population history of East Asia: sources, patterns, and microevolutionary processes[J]. *Am J Hum Genet*,2001, 69(3):615-628.
- [59] Y Chromosome Consortium. A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups[J]. *Genome Res*,2002,12(2):339-348.
- [60] JOBLING M A, TYLER-SMITH C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age[J]. *Nat Rev Genet*,2003,4(8):598-612.
- [61] KARAFET T M, MENDEZ F L, MEILERMAN M B, et al. New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree[J]. *Genome Res*,2008,18(5):830-838.
- [62] YAN S, WANG C C, 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.
- [63] HALLAST P, BATINI C, ZADIK D, et al. The Y-chromosome tree bursts into leaf: 13,000 high-

- confidence SNPs covering the majority of known clades[J]. *Mol Biol Evol*,2015,32(3):661-673.
- [64] SHI H, DONG Y L, WEN B, et al. Y-chromosome evidence of southern origin of the East Asian-specific haplogroup O3-M122[J]. *Am J Hum Genet*, 2005,77(3):408-419.
- [65] MIZUNO N, KITAYAMA T, FUJII K, et al. A forensic method for the simultaneous analysis of biallelic markers identifying Y chromosome haplogroups inferred as having originated in Asia and the Japanese archipelago[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2010,4(2):73-79.
- [66] BUS M M, KARAS O, ALLEN M. Multiplex pyrosequencing of InDel markers for forensic DNA analysis[J]. *Electrophoresis*,2016,37(23-24):3039-3045.
- [67] LIU J, WANG J, ZHANG X, et al. A mixture detection method based on separate amplification using primer specific alleles of INDELs-a study based on two person's DNA mixture[J]. *J Forensic Leg Med*, 2017,46:30-36.
- [68] SANTURTUN A, RIANCHO J A, AROZAMENA J, et al. Indel analysis by droplet digital PCR: a sensitive method for DNA mixture detection and chimerism analysis[J]. *Int J Legal Med*,2017,131(1):67-72.
- [69] KIM B Y, PARK J H, JO H Y, et al. Optimized detection of insertions/deletions (INDELs) in whole-exome sequencing data[J]. *PLoS One*,2017,12(8):e182272.
- [70] AU C H, LEUNG A Y, KWONG A, et al. INDELseek: detection of complex insertions and deletions from next-generation sequencing data[J]. *BMC Genomics*,2017,18(1):16.
- [71] 孙宽,张素华,朱如心,等. 新一代遗传标记——InDel 研究进展[J].*法医学杂志*,2013,29(2):134-139,143.
- (收稿日期:2017-10-26)
(本文编辑:张素华)

(上接第 419 页)

- [7] 吴丹,曹禹,许炎,等. 差异提取试剂盒在混合斑 DNA 提取中的作用[J].*法医学杂志*,2009,25(6):440-442.
- [8] 任文彦,张慧,薛大忠. 混合斑精子 DNA 分析的研究进展[J].*辽宁警专学报*,2010(1):86-89.
- [9] 侯一平. 法医物证学[M].2 版.北京:人民卫生出版社, 2004.
- [10] 刘杨柳,武小芳,胡树样,等. 蛋白酶 K 的性质及其在核酸提取中的应用[J].*食品研究与开发*,2017,38(10):196-199.
- (收稿日期:2017-07-31)
(本文编辑:张素华)