



野生小鼠来源1号染色体替换系小鼠的生长表型与血液生化检测

高遒¹, 徐伟¹, 徐福意¹, 张耀奇¹, 赵莹², 赵丽亚², 周宇荀¹, 李凯^{1*}, 肖君华¹

(1. 东华大学化学化工与生物工程学院, 上海 201620; 2. 上海实验动物研究中心, 上海 201203)

【摘要】 目的 分析野生小鼠来源1号染色体替换系小鼠群体的生长表型与血液生化指标, 探讨替换系群体的QTL定位潜力。方法 以染色体替换系近交后代小鼠为研究对象, 测定其体重、体长、尾长、血液生化、内脏器官重量等表型数据, 统计其与C57BL/6差异显著性。结果 发现替换系小鼠在多个指标上与C57BL/6具差异有显著性。不同发育时期的外部表型上与C57BL/6相比, 体重具显著差异的是B6-Chr1^{KM}等6个品系, 体长具显著差异的是B6-Chr1^{KM}等5个品系, 尾长具显著差异的是B6-Chr1^{KM}等9个品系; 部分品系在肝、脾、肾脏和脑部重量上存在与C57BL/6的显著差异; 生化指标上, 丙氨酸氨基转移酶B6-Chr1^{CM}雌鼠显著偏高, 碱性磷酸酶B6-Chr1^{HZ}雌鼠显著偏高、B6-Chr1^{KM}雄鼠显著偏低, 总胆红素B6-Chr1^{CM}雄鼠、B6-Chr1^{SMX}雄鼠和B6-Chr1^{HZ}雄鼠显著偏高, 甘油三酯B6-Chr1^{SMX}雄鼠显著偏高, 总胆固醇B6-Chr1TM雄鼠显著偏高。结论 培育的野生小鼠来源的1号染色体替换系群体在部分表型上与C57BL/6差异有显著性, 具备作为QTL定位的遗传资源潜力。

【关键词】 近交系小鼠; 野生小鼠; 生长发育; 血液生化; 脏器系数; 染色体替换系小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015)03-0233-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.03.003

Detection of growth phenotype and blood biochemical parameters of wild type-derived chromosome 1 substitution mouse strain

GAO Chuan¹, XU Wei¹, XU Fu-yi¹, ZHANG Yao-qi¹, ZHAO Ying², ZHAO Li-ya²,
ZHOU Yu-xun¹, LI Kai, XIAO Jun-hua¹

(1. College of Chemical Engineering & Biological Engineering, Donghua University, Shanghai 2016203, China;
2. Shanghai Laboratory Animal Research Center, Shanghai 201203)

【Abstract】 Objective To analyze the growth phenotype and blood biochemical parameters of chromosome 1 substitution mouse strain (CSS1), and investigate their potential of QTL mapping. **Methods** Body weight, body length, tail length, organ weight of the CSS1 mice were measured at different days to create a growth curve while blood biochemical indexes were measured at about the 80th day. **Results** The CSS1 mice were different from C57BL/6 mice in several indexes. Compared with the C57BL/6 mice during different developmental stages, six strains including B6-Chr1^{KM} mice were significantly different in body weight. There were five strains including B6-Chr1^{CM} mice significantly different with C57BL/6 mice in body length, and all of the CSS1 mice were significantly different from C57BL/6 mice in tail length. Part of CSS1 mice were significantly different from C57BL/6 mice in the weight of liver, spleen, kidney and brain. The ALT of female B6-Chr1^{CM} mice was significantly higher than that in the C57BL/6 mice. The ALP of female B6-Chr1^{HZ} mice was significantly higher than that in the male C57BL/6 and B6-Chr1^{KM} mice, and was significantly lower than that in the C57BL/6 mice. The TB of male B6-Chr1^{CM}, B6-Chr1^{SMX} and B6-Chr1^{HZ} mice was significantly higher than that of the C57BL/6

【基金项目】 国家自然科学基金(编号:31171199);上海市创新行动实验动物研究项目(编号:11140900200, 13140900300);中央高校基本科研业务费专项资金, 东华大学“励志计划”(B201308)。

【作者简介】 高遒(1990-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 小鼠遗传学。Tel: 021-67792650; E-mail: chuan_g@126.com

【通讯作者】 李凯(1978-), 男, 副研究员, 研究方向: 小鼠遗传学。Tel: 021-67792652; E-mail: likai@dhu.edu.cn

mice. The TG of male B6-Chr1^{SMX} mice and male B6-Chr1^{TW} mice was significantly higher than that in the C57BL/6 mice.

Conclusions The phenotype of Chr1 CSS mice is quite different from commonly used inbred strain C57BL/6 mice. CCS1 mice show great potential in QTL mapping for their characteristic growth phenotype and blood biochemical indexes.

【Key words】 Inbred mice; Wild mice; Growth curve; Blood biochemical indexes; Organ coefficient; Chromosome 1 substitution mouse strain

由于与人类在遗传、生理和生化方面惊人的相似度,小鼠作为模式生物来研究决定生理性状的基因颇具历史^[1]。数以千计的数量性状基因座(quantitative trait loci, QTL)已经在小鼠基因组上被定位,主要使用经典的同源导入近交系法^[2]。由于该法受限于已有近交系小鼠群体的低分辨率 QTL 定位精度^[3,4],Nadeau 等^[5-10]在 2000 年左右提出的染色体替换系群体加速了 QTL 的定位与基因发现研究。染色体替换系群体是将供体品系中一根完整的染色体通过回交方式转入到受体品系的基因背景中,再通过回交的方式使得 99% 以上的基因背景与受体品系完全相同^[5,10,11]。由于排除了基因的相互作用以及多重 QTL 的共分离作用,在染色体替换系群体中观察到的表型差异往往比不同品系间的差异更明显^[9-11]。

早期的染色体替换系群体,多将一近交系的染色体替换至另一近交系小鼠,如 A/J 和 B6 之间的染色体替换群体对焦虑表型的 QTL 研究^[12],以及通过 MSM 小鼠与 B6 替换系群体定位代谢相关 QTL^[10]。然而,经典近交系小鼠的染色体替换系群体与自然群体相比 QTL 的数量非常有限,从而影响表型的差异以及基因座的发现^[13]。研究发现野生小鼠群体与实验室近交系小鼠相比具有更为广泛的连锁不平衡和更多的等位基因,这些发现使得野生小鼠成为发掘 QTL 的更为理想的模式生物^[2,14,15]。

本课题组自 2007 年起,开始收集中国野生小家鼠资源,并培育 1 号染色体替换群体。迄今已累计回交 7 代以上,并已近亲交配 2 代以上。本文就其中 9 个野生小家鼠 1 号染色体替换系的体重、体长、尾长变化等生长发育特性与内脏器官重量和血液生化指标进行了一系列测定,以分析其性状异同。

1 材料与方法

1.1 实验动物

本课题组培育的 9 个染色体替换品系小鼠:B6-Chr1^{CM} (简称 CM), B6-Chr1^{HZ} (简称 HZ), B6-Chr1^{KM} (简称 KM), B6-Chr1^{SJ3} (简称 SJ3), B6-Chr1^{SMX} (简称 SMX), B6-Chr1^{TW} (简称 TW), B6-

Chr1^{ZC} (简称 ZC), B6-Chr1^{ZZ1} (简称 ZZ1), B6-Chr1^{ZZ2} (简称 ZZ2)。对照组 C57BL/6 小鼠(简称 B6),购自上海斯莱克实验动物有限公司[SCXK(沪)2012-0002]。饲料为上海西普尔-必凯实验动物有限公司生产的大小鼠高压饲料。染色体替换品系小鼠的饲养繁殖实验在东华大学实验动物设施内[SYXK(沪)2014-0022]进行。

用于检测生长曲线的小鼠每个品系个数和回交、自交代数见表 1。

表 1 生长发育检测用小鼠数量及自交代数

Tab. 1 The mice used for growth phenotyping

品系 Strains	回交代数 Back-cross generation	自交代数 Inter-cross generation	雄鼠 Males	雌鼠 Females
B6			10	10
CM	8	2	15	15
HZ	8	2	12	16
KM	8	1	13	11
SJ3	10	2	17	15
SMX	7	2	10	13
TW	10	2	11	18
ZC	10	2	14	10
ZZ1	9	2	14	17
ZZ2	9	2	14	24

1.2 主要试剂与仪器

血液生化试剂丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST),低密度脂蛋白(LDL),高密度脂蛋白(HDL),总蛋白(TP),白蛋白(ALB),碱性磷酸酶(ALP),甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),尿酸(UA),总胆红素(TB),葡萄糖(GLU),肌酐(CRE)均购买自上海科华生物工程股份有限公司。使用上海科华生物工程股份有限公司生产的 KHB 卓越 310 全自动生化分析仪检测上述指标。

1.3 实验方法

1.3.1 体重测量

各品系分别选取一定数量的雌性和雄性小鼠(见表 1),由出生第一天起,每 2 天测量一次体重,直至第 31 天;由 43(第 6 周)天开始每周测量一次体重,直至第 85 天(第 12 周)。

1.3.2 体长测量

抓取小鼠后使用直尺测量小鼠鼻尖到尾巴根部

的长度,测量频率与体重测量相同。

1.3.3 尾长测量

抓取小鼠后使用直尺测量小鼠尾根到尾尖的长度,测量频率与体重测量相同。

1.3.4 血液生化测量

取日龄为 85d 后的小鼠在采血前 14h 隔夜禁食,保留饮用水。采用眼眶静脉丛采血法,采取血液后放置于 4℃ 冰箱内 4h 后,3000 r/min 离心 10 min,取上层血清保存进行实验。溶血的样本丢弃。

1.3.5 器官重量测量

小鼠在采血后立即使用颈椎脱臼法处死,用 75% 乙醇浸泡消毒全身后,固定于解剖板上,使用眼科手术剪与眼科手术钳依次摘取心脏、肝脏、肺、脾脏、肾脏、脑部,并称重。

1.3.6 脏器系数

器官重量占体重的比例,以百分比形式表示。

1.4 统计方法

体重、体长、尾长以出生第 1 天、第 19 天、第 31 天和第 85 天的数据统计分析。使用 SPSS 20.0 软件,数据以均数 \pm 标准差形式表示,各组数据使用 *t* 检验与 B6 小鼠的数据进行比较,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 小鼠生长曲线

2.1.1 体重变化

由生长曲线图(图 1A, B)可知,体重增长速度可分为三个阶段,较快期间为第 1~19 天,最快期间为 19~31d, 31d 后进入平缓增长。故以出生第 1、19、31 和 85 天作为节点详细分析。

出生第 1 天, B6 雌鼠体重最低且与 KM ($P = 0.000$)、ZZ1 ($P = 0.014$)、TW ($P = 0.031$) 的雌鼠具显著差异;雄鼠中 B6 显著低于 KM ($P = 0.013$)。第 19 天, KM 雌鼠体重显著高于 B6 ($P = 0.004$); SJ3 雄鼠显著轻于 B6 ($P = 0.0265$)。第 31 天雌鼠中, KM 体重显著高于 B6 ($P = 0.023$), 而 SJ3 ($P = 0.005$)、CM ($P = 0.010$) 和 HZ ($P = 0.025$) 体重显著低于 B6; 雌鼠中, KM 体重显著高于 B6 ($P = 0.001$), SJ3 ($P = 0.031$) 和 TW ($P = 0.044$) 体重显著低于 B6。第 85 天, KM 显著高于 B6 (KM 雌 $P = 0.005$, KM 雄 $P = 0.000$), 以及 TW 显著低于 B6 (TW 雌 $P = 0.006$, TW 雄 $P = 0.001$)。所有的替换系小鼠群体中, KM 雌鼠和雄鼠在体重上从出生开

始一直高于其他品系小鼠。

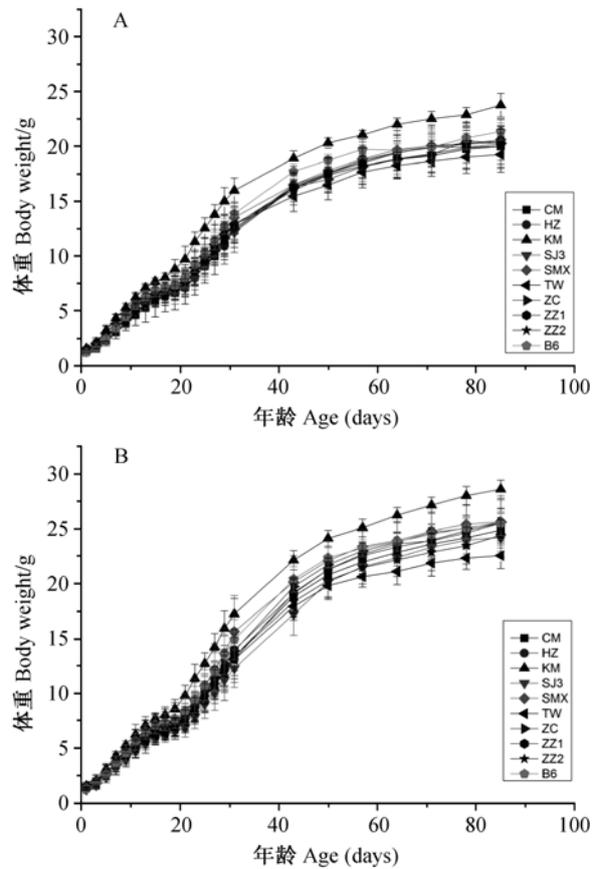


图 1 替换系群体小鼠(A. 雌鼠; B. 雄鼠)体重变化

Fig. 1 Growth curves of the chromosome substitution mice(A. Females; B. Males)

2.1.2 体长

体长变化如图 2(A, B)所示。第 1~19 天增长速度最快, 19~31d 次之, 31d 以后最为平缓。

替换系群体的新生鼠与 B6 差异无显著性。第 19 天时仅 KM 雌鼠体长显著大于 B6 ($P = 0.002$)。第 31 天雌鼠中, CM ($P = 0.001$)、SJ3 ($P = 0.001$)、HZ ($P = 0.013$)、SMX ($P = 0.028$) 与 ZZ1 ($P = 0.043$) 5 个品系的雌鼠体长显著低于 B6; 雄鼠中, KM 显著高于 B6 雄鼠 ($P = 0.006$), SJ3 显著低于 B6 ($P = 0.012$)。第 85 天时, 雌鼠中仅 CM 显著小于 B6 ($P = 0.039$); 雄鼠中, 仅 SMX 小于 B6 ($P = 0.023$)。

2.1.3 尾长

尾长变化如图 3(A, B)所示, 曲线趋势与体长类似。

新生替换系群体小鼠与 B6 差异无显著性。第 19 天, 雌鼠中 HZ ($P = 0.001$)、CM ($P = 0.001$)、

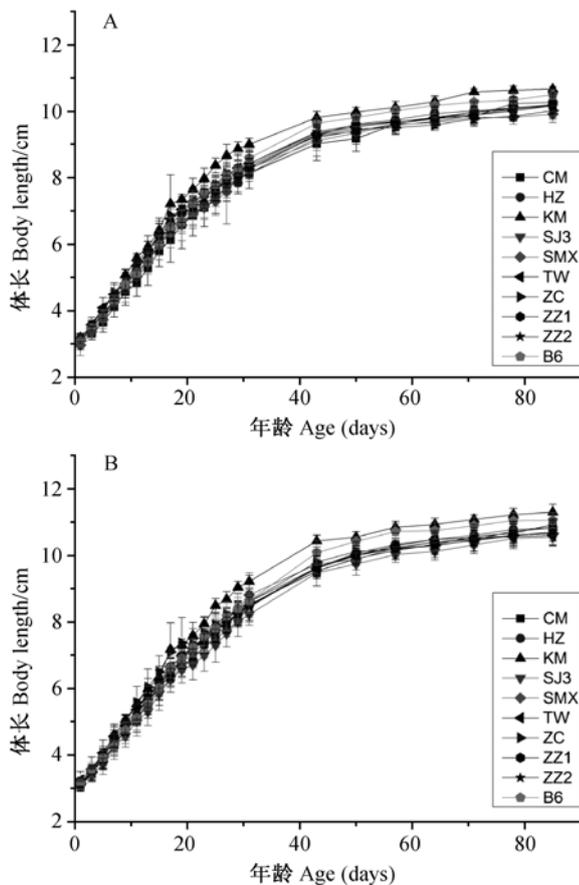


图 2 替换系群体小鼠(A. 雌鼠;B. 雄鼠)体长变化

Fig. 2 Body length curves of the male chromosome substitution mice(A. Females; B. Males)

SMX($P = 0.015$)、ZZ2($P = 0.028$)4 个品系的尾长显著低于 B6; 雄鼠中 HZ($P = 0.000$)、SMX($P = 0.000$)、SJ3($P = 0.000$)、CM($P = 0.000$)、ZZ2($P = 0.001$)显著低于 B6。第 31 天时, 雌鼠中 HZ($P = 0.001$)、SMX($P = 0.002$)、ZZ2($P = 0.005$)、CM($P = 0.009$)显著短于 B6; 雄鼠中, SMX($P = 0.000$)、CM($P = 0.000$)、HZ($P = 0.000$)、ZZ2($P = 0.000$)、SJ3($P = 0.001$)显著短于 B6。第 85 天, 雌鼠中 KM 显著长于 B6 显著($P = 0.012$), 而 CM($P = 0.000$)、HZ($P = 0.000$)、SJ3($P = 0.000$)、SMX($P = 0.000$)、TW($P = 0.000$)、ZC($P = 0.001$)、ZZ1($P = 0.013$)、ZZ2($P = 0.000$)这 8 个品系均低于 B6 且差异有显著性。

2.2 替换系小鼠主要器官脏器系数

各品系小鼠主要器官的脏器系数如表 2 所示。

各品系小鼠心脏与 B6 差异无显著性。在肝与肺脏器系数上, 均仅 KM 雄鼠显著低于 B6; 在脾脏器系数上, HZ 雌鼠与 KM 雄鼠显著低于 B6; 在肾脏

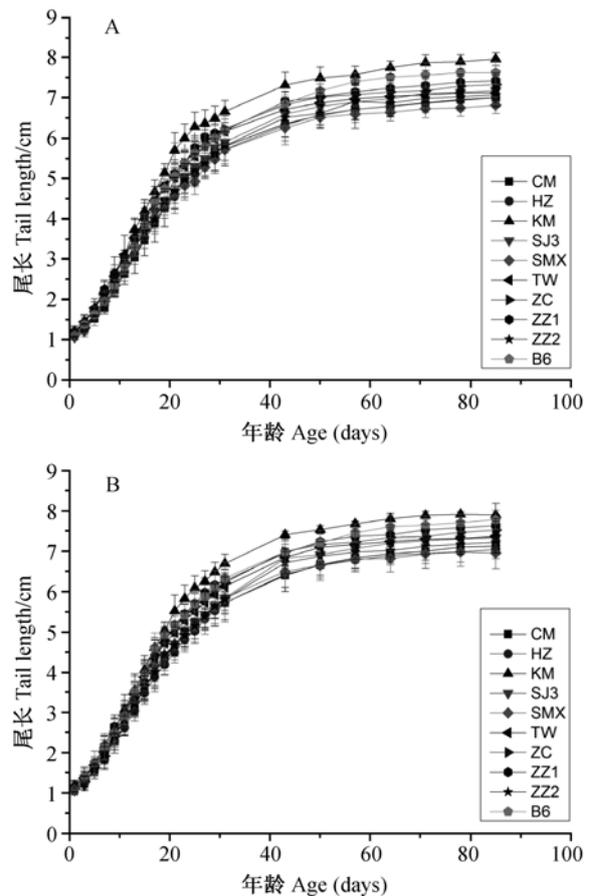


图 3 替换系群体小鼠(A. 雌鼠;B. 雄鼠)尾长变化

Fig. 3 Tail length curves of the chromosome substitution mice(A. Females; B. Males)

器系数上, KM 雄鼠、TW 雌鼠、ZC 雌雄鼠, 与 ZZ1 雄鼠显著低于 B6, ZZ2 雄鼠显著高于 B6; 在脑脏器系数上, 雌鼠中仅 KM 低于 B6, 雄鼠中 CM、HZ、KM、SMX、ZZ1 与 ZZ2 均显著低于 B6, TW 雄鼠显著高于 B6。

2.3 血液生化指标测定结果

总计 13 个指标中, ALB、AST、CRE、GLU、UA、TP、HDL 和 LDL 等 8 个指标与 B6 相比差异无显著性, 其余 5 个指标中存在替换系小鼠与 B6 差异有显著性(表 3)。

ALP 结果显示, HZ 雌鼠显著高于 B6($P = 0.001$); KM 雄鼠显著低于 B6($P = 0.031$); ALT 结果显示, CM 雌鼠显著高于 B6($P = 0.011$); TB 的结果显示, 雄鼠中 CM($P = 0.000$)、SMX($P = 0.000$)与 HZ($P = 0.041$)均显著高于 B6; TG 结果显示, SMX 雄鼠显著高于 B6($P = 0.044$); TC 结果显示, TW 雄鼠显著高于 B6($P = 0.005$)。

表 2 脏器系数

Tab. 2 Organ coefficients of the mice

品系 Strains	性别 Gender	心 Heart	肝 Liver	脾 Spleen	肺 Lung	肾 Kidney	脑 Brain
CM	♀	0.474	4.357	0.506	0.639	1.196	1.992
	♂	0.493	4.076	0.286	0.554	1.316	1.649*
HZ	♀	0.473	4.252	0.307*	0.572	1.138	2.075
	♂	0.452	4.254	0.304	0.566	1.217	1.593*
KM	♀	0.384	3.929	0.330	0.521	1.087	1.774*
	♂	0.421	3.701*	0.209*	0.444*	1.030*	1.446*
SJ3	♀	0.497	4.561	0.385	0.537	1.165	2.085
	♂	0.462	4.372	0.338	0.503	1.222	1.625*
SMX	♀	0.454	4.466	0.418	0.625	1.094	2.150
	♂	0.416	4.374	0.334	0.495	1.212	1.601*
TW	♀	0.487	4.926	0.385	0.616	1.186	2.243
	♂	0.462	4.887	0.474	0.537	1.144*	1.742*
ZC	♀	0.434	4.558	0.375	0.582	1.083*	2.321
	♂	0.414	4.456	0.268	0.524	1.097*	1.838
ZZ1	♀	0.457	4.526	0.393	0.553	1.118	2.059
	♂	0.413	4.384	0.379	0.507	1.119*	1.569*
ZZ2	♀	0.464	4.533	0.531	0.633	1.286	2.011
	♂	0.473	4.171	0.379	0.525	1.369*	1.641*
B6	♀	0.469	4.409	0.425	0.599	1.233	2.140
	♂	0.451	4.321	0.281	0.533	1.215	1.736

注:脏器系数 = 脏器重量(g)/体重(g) × 100。* P < 0.05, 与 C57BL/6 比较(下同)。

Note. Organ coefficient = organ weight (g)/ body weight (g) × 100. P < 0.05 compared with the C57BL/6 group. The same as below

表 3 替换系群体小鼠与 B6 存在显著差异的血液生化指标($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Blood biochemical indexes with significant differences between the chromosome substitution strain and B6 mice

品系 Strains	数量 n	性别 Sex	碱性磷酸酶	丙氨酸氨	总胆红素	甘油三酯	总胆固醇
			ALP U/L	基转移酶 ALT U/L	TB μmol/L	TG mmol/L	TC mmol/L
B6	10	♀	89.89 ± 26.14	24.3 ± 8.63	1.54 ± 0.46	0.62 ± 0.22	1.99 ± 0.36
	11	♂	70.1 ± 24.93	37.91 ± 21.71	1.87 ± 0.63	1.2 ± 0.32	2.41 ± 0.42
CM	11	♀	84.45 ± 26.42	66 ± 44.82*	2.65 ± 1.72	0.61 ± 0.16	1.77 ± 0.79
	13	♂	71.58 ± 17.17	46.92 ± 29.72	3.68 ± 0.64	1.29 ± 0.81	2.34 ± 0.62
HZ	16	♀	126.31 ± 35.89*	42.5 ± 25.44	2.43 ± 0.61	0.88 ± 0.32	2.63 ± 0.7
	10	♂	90.56 ± 21.08	32.67 ± 15.09	3.12 ± 1.07*	0.74 ± 0.22	2.23 ± 0.55
KM	10	♀	70 ± 33.7	34.6 ± 10.17	0.94 ± 0.46	0.82 ± 0.54	1.37 ± 0.86
	10	♂	48.36 ± 26.74*	35.27 ± 9.76	1.59 ± 0.44	0.97 ± 0.42	1.97 ± 0.79
SJ3	12	♀	81.58 ± 21.18	38.67 ± 11.23	2.06 ± 0.7	0.99 ± 0.61	2.35 ± 0.51
	12	♂	59.08 ± 24.42	31.75 ± 9.83	2.56 ± 0.47	1.04 ± 0.29	2.45 ± 0.75
SMX	14	♀	78.79 ± 33.96	38.36 ± 28.31	1.98 ± 0.48	1.29 ± 0.9	2.36 ± 0.52
	9	♂	49.11 ± 25.85	47.22 ± 31.48	3.31 ± 1.26	1.69 ± 0.92*	2.92 ± 0.81
TW	14	♀	104.86 ± 34.79	42.21 ± 19.92	1.64 ± 0.46	0.92 ± 0.37	2.9 ± 1.06
	16	♂	73 ± 21.38	45.81 ± 28.07	2.3 ± 0.59	1.24 ± 0.42	3.7 ± 0.93*
ZC	7	♀	92.88 ± 21.52	50.88 ± 18.19	1.31 ± 0.44	0.8 ± 0.16	2.6 ± 0.49
	10	♂	69 ± 21.72	44.45 ± 16.18	1.91 ± 0.57	1.15 ± 0.25	2.59 ± 0.57
ZZ1	15	♀	67 ± 21.54	42.6 ± 23.02	2.19 ± 0.47	0.82 ± 0.21	2.61 ± 0.55
	11	♂	49.78 ± 23.63	35.55 ± 17.58	2.77 ± 0.69	1.05 ± 0.27	2.27 ± 0.61
ZZ2	16	♀	92.75 ± 30.64	42.31 ± 20.74	2.67 ± 0.73	0.91 ± 0.34	2.21 ± 0.97
	12	♂	70.58 ± 13.07	42.09 ± 23.65	2.88 ± 0.65	1.06 ± 0.38	2.36 ± 0.51

3 讨论

在本研究中,对 9 个野生小鼠来源对的 1 号染色体替换系小鼠进行了表型检测,发现在体长、体重、尾长,以及心脏、肾脏、脑部重量,丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆红素、甘油三酯、总胆固醇这些指标上都存在着替换系群体小鼠与 B6 显著差

异。

纵观替换系小鼠整体生长过程,特别是体重曲线上,大部分品系在不同时间段的生长速度存在 2 个转折点。1 ~ 19 d 时,生长速度较快,而 19 ~ 31 d 左右生长速度最快,31 d 以后,增长则较为平缓,并且品系之间的差异逐渐明显,这一趋势与先前结果基本一致^[10]。

器官重量上总体差异不大,但在脏器系数上差异明显。除心脏外的其他器官,替换系与 B6 均存在显著差异。体重、体长在内的生长发育是由多个过程控制调节的,包括细胞增殖与生长,细胞的位置,细胞的凋亡^[16]。此外,已经发现身体发育和器官大小是由多个染色体影响的,因此仍有 QTL 挖掘的空间。

不同的染色体替换系品系小鼠在血液生化指标表现出较大的变异,如:TW 雌雄鼠在高密度脂蛋白、总胆固醇上的高数值;SMX 雌雄鼠在甘油三酯上显示出的高数值。B6-A/J 的染色体替换系的研究中,在不同染色体上发现了 7 个影响雄鼠血清胆固醇的 QTL^[8],而在 B6-M/m 的研究中则发现有 14 个染色体与胆固醇相关^[10]。血液生化、解剖学的 QTL 由基因和环境因素共同控制,但是自然环境累积的高度选择压力,使野生来源小鼠的表型在容易出现极端表型^[17]。

基因背景的差异对于小鼠的生长发育、血液生化等表型都有非常大的作用。目前已有超过 400 个控制重要生理生化性状的 QTL 在小鼠 1 号染色体上被发现^[10,13,18,19]。这些 QTL 可以认为是前人完成的科研“半成品”,需进一步的精细定位以便克隆相关基因。野生来源小鼠的许多指标已经展现出与基因功能研究的相关性^[20,21],是系统研究复杂性状新通路和新调控方式的潜在资源^[3,22]。随着 DNA 测序技术的快速发展,高通量的基因组测序数据已经远快于生理生化数据的产出,然而表型数据仍是揭示基因功能的重要基础^[23]。

参 考 文 献

- [1] O'Brien T, Woychik R. Our small relative [J]. Nat Genet, 2003, 33: 3-4.
- [2] Laurie CC, Nickerson DA, Anderson AD, et al. Linkage disequilibrium in wild mice [J]. PLoS Genet, 2007, 3(8): e144.
- [3] Guenet JL, Bonhomme F. Wild mice: An ever-increasing contribution to a popular mammalian model [J]. Trends Genet, 2003, 19(1): 24-31.
- [4] Wade CM, Kulbokas EJ, Kirby AW, et al. The mosaic structure of variation in the laboratory mouse genome [J]. Nature, 2002, 420: 574-578.
- [5] Nadeau JH, Singer JB, Matin A, et al. Analysing complex genetic traits with chromosome substitution strains [J]. Nat Genet, 2000, 24(3): 221-225.
- [6] Matin A, Collin GB, Asada Y, et al. Susceptibility to testicular germ-cell tumours in a 129. MOLF-Chr 19 chromosome substitution strain [J]. Nat Genet, 1999, 23: 237-240.
- [7] Cowley AW Jr, Roman RJ, Kaldunsk ML, et al. Brown Norway chromosome 13 confers protection from high salt to consomic Dahl S rat [J]. Hypertension, 2001, 37(2): 456-461.
- [8] Singer JB, Hill AE, Burrage LC, et al. Genetic dissection of complex traits with chromosome substitution strains of mice [J]. Science, 2004, 304(5669): 445-448.
- [9] Shao H, Burrage LC, Sinasac DS, et al. Genetics architecture of complex traits: large phenotypic effects and pervasive epistasis [J]. Proc Natl Acad Sci, 2008, 105(50): 19910-19914.
- [10] Takada T, Mita A, Maeno A, et al. Mouse inter-subspecific consomic strains for genetic dissection of quantitative complex traits [J]. Genome Res, 2008, 18(3): 500-508.
- [11] Gregorova S, Divina P, Storchova R, et al. Mouse consomic strains: exploiting genetic divergence between *Mus m. musculus* and *Mus m. domesticus* subspecies [J]. Genome Res, 2008, 18(3): 509-515.
- [12] Singer JB, Hill AE, Nadeau JH, et al. Mapping quantitative trait loci for anxiety in chromosome substitution strains of mice [J]. Genetics, 2005, 169(2): 855-862.
- [13] Xiao J, Liang Y, Li K, et al. A novel strategy for genetic dissection of complex traits: the population of specific chromosome substitution strains from laboratory and wild mice [J]. Mamm Genome, 2010, 21(7-8): 370-376.
- [14] Salcedo T, Gerales A, Nachman MW. Nucleotide variation in wild and inbred mice [J]. Genetics, 2007, 177(4): 2277-2291.
- [15] Mott R, Flint J. Prospects for complex trait analysis in the mouse [J]. Mamm Genome, 2008, 19(5): 306-308.
- [16] Conlon I, Raff M. Size control in animal development [J]. Cell, 1999, 96(2): 235-244.
- [17] Zhou Y, Liang Y, Li K, et al. The phenotypic distribution of quantitative traits in a wild mouse F1 population [J]. Mamm Genome, 2012, 23(3-4): 232-240.
- [18] Champy MF, Selloum M, Zeitler V, et al. Genetic background determines metabolic phenotypes in the mouse [J]. Mamm Genome, 2008, 19(5): 318-331.
- [19] <http://www.informatics.jax.org>
- [20] 管彤,张静姝,李大鸣, et al. TW 近交系小鼠的血液生化及毛色基因检测 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(4): 39-42
- [21] 张婷婷,仝莉,肖君华,等. 特异区段替换小鼠性发育表型的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(2): 1-7
- [22] Peters LL, Robledo RF, Bult CJ, et al. The mouse as a model for human biology: a resource guide for complex trait analysis [J]. Nat Rev Genet, 2007, 8: 58-69
- [23] Brown SD, Hancock JM, Gates H. Understanding mammalian genetic systems: the challenge of phenotyping in the mouse [J]. PLoS Genet, 2006, 2(8): 1131-1137.

[收稿日期] 2014-12-08