



复杂性状遗传 CC 小鼠在传染病领域的应用及研究进展

许黎黎, 秦川

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 北京 100021)

【摘要】 动物模型是传染病防控研究体系中的重要支撑环节, 起到连接实验室基础科研和临床诊疗的桥梁作用。小鼠是目前最被广泛使用的传染病动物模型, 然而, 免疫系统完整的成熟小鼠很多情况下对某些传染病病原并不易感。近年来, 开发临床病例表征与人类更接近的协同杂交 (Collaborative Cross, CC) 小鼠, 又称复杂性状遗传小鼠资源是目前的研究热点和建立疾病动物模型的另一入口。本文将对目前使用 CC 小鼠感染传染病病原 (包括病毒、细菌、真菌等) 后呈现出表型多样性的研究报道做一综述, 以期为进一步研究 CC 小鼠对不同传染病的易感性, 丰富我国传染病动物模型资源库, 为应对各种重大及新发突发传染病及临床的精细化诊疗提供有价值的参考数据。并在此基础上, 提出一系列有关 CC 小鼠资源目前亟待解决的关键科学技术问题, 同时对未来在传染病领域的应用作一展望, 以作抛砖引玉之用。

【关键词】 复杂性状遗传小鼠; 传染病; 易感性; 动物模型

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)08-0020-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.08.002

Application and Research Progress of Collaborative Cross mice in Infectious Disease Area

XU Li-li, QIN Chuan

(Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Centre, Peking Union Medical Collage (PUMC), Beijing 100021, China)

【Abstract】 Animal model plays an important role in prevention and control of infectious disease, which could link basic research in laboratory with clinical diagnosis and treatment for human patients. Mouse is the most widely used animal model of infectious disease, however, adult immunocompetent mice are resistant to some pathogens. The highly genetically diverse Collaborative Cross (CC) mice could recapitulate many of the genetic characteristics of an outbred population, such as humans. Based on this, this review will focus on the application and research progress of CC mice in infectious disease (including viruses, bacteria, fungi etc.), which could provide useful reference data for expansion of animal model resource bank, and implement of precision medicine of major and new emerging infectious diseases. We hope this review could serve as a modest spur to induce other researchers to come forward with their valuable contributions.

【Key words】 Collaborative Cross mice; Infectious disease; Susceptibility; Animal model

人类社会的发展历史也是不断同各种疾病, 尤其是传染病 (Infectious disease) 进行斗争的历史。

【基金项目】 十二五科技重大专项 (2012ZX10004501-004); 国家自然科学基金 (31370203); 北京市自然科学基金 (7142106), 协和科技新星培养项目。

【作者简介】 许黎黎, 副教授, 硕士生导师。E-mail: xull@cnilas.org。

【通讯作者】 秦川, 教授, 博士生导师。E-mail: qinchuan@cnilas.org。

目前,传染病在各类疾病发病率的排行榜中高居榜首,而全球每年死于各类传染病的人数占总死亡人数的三分之一。随着新发传染病的不断出现和原来流行病病原体的不断变异并产生耐药性等问题,再加上全球的城市化进程加快、交通日益发达、及人口老龄化等因素又为传染病的流行创造了条件,其结果导致传染病的流行正在全球复活^[1]。据统计,1973 年以来,仅新发现的传染病就达几十种,且仍在不断增加。这些新发传染病的出现在严重威胁人类的健康的同时,还影响到社会稳定、经济发展和国家安全。

当传染病疫情爆发时,应急防控的主要任务一般包括:确定病原、流行病学调查、易感动物筛查、探索临床救治方案、研制疫苗、研发标准化检测试剂等,这其中病原的诊断和检测、监测预警和防治策略评价研究等都依赖于动物模型的建立^[2]。合适的动物模型可为传染病的病原体溯源、国家卫生防控政策制定、传染病的民众个人防护提供实验依据和生物安全保障;为各种临床救治策略的科学性验证和推广提供动物模型支撑;为国家的药物和疫苗储备提供科学性的动物实验基础;为拓展现有药物的新功能,增加新适应症,缩短药物研发和应用周期,及时有效的为对抗疫情提供药物做出保障。

理想的传染病动物模型,应能全部或基本上模拟人类疾病的临床表现、疾病过程、病理生理学变化、免疫学反应等疾病特征。小鼠由于体积小,饲养管理方便,易于控制,生产繁殖快,有明确的质量控制标准,是目前最被广泛使用的实验动物,已拥有大量的近交系、突变系和封闭群,包括人们熟知的 BALB/c 小鼠、C57BL/6 小鼠、DBA 小鼠、ICR 小鼠等,也包括多种自发突变疾病模型品系。近交系动物由于高度的基因纯合和遗传的均质性,在相同的环境因素作用下,表现型是均一的,对各种刺激的反应是一致的,具有良好的重复性。

然而,免疫系统完整的成熟小鼠很多情况下对某些传染病病原并不易感,推测可能是由于其强大的先天免疫系统,尤其是 IFN- I 型反应所导致^[3]。通过将病原在小鼠体内连续传代获得小鼠适应株,是建立该疾病小鼠感染模型的途径之一。但感染病原适应株后的小鼠很多情况下与人类患者在临床表征、组织病理等方面仍表现出显著性差异,一些非常重要的临床感染现象均无法体现。近年来,由于小鼠遗传工程技术的迅猛发展,开发临床病例

表征与人类更接近的协同杂交(Collaborative Cross, CC)小鼠,又称复杂性状遗传小鼠资源是目前的研究热点和建立疾病动物模型的另一切入口。CC 小鼠包括数百种基因型不同的小鼠系,能体现不同小鼠亚种的遗传学变异,其单核苷酸多态性是传统实验室小鼠的四倍,因此其感染某一病原后,可以更好地模拟人类患者的不同病理过程,为研究个体间基因差异和疾病易感性、靶向药物疗效提供动物模型资源,并为“精准医疗计划”的实施奠定研究基础^[4]。

有基于此,目前越来越多的研究团队开始利用 CC 小鼠资源来填补现有某些病原体自然感染小鼠模型的空白,或者针对已经建立了小鼠模型的一些病原,扩展丰富现有小鼠模型资源,更好的模拟人类患者临床病理表征的多样性。本文将对目前使用 CC 小鼠感染传染病病原(包括病毒、细菌、真菌等)后呈现出表型多样性的研究报道做一综述,以期为进一步研究 CC 小鼠对不同传染病的易感性,丰富我国传染病动物模型资源库,为应对将来可能出现的新发突发传染病提供有价值的前期参考。

1 CC 小鼠品系的构建及基因型的多态性

CC 小鼠包括数百种基因型不同的小鼠系,它们来自于八个原始种系:五个实验室品种(C57BL/6J, A/J, 129S1/SvImJ, NOD/ShiLtJ, NZO/H1LtJ)和三个源自野生小鼠的近交系(CAST/EiJ, PWK/PhJ, WSB/EiJ)^[5, 6]。Robert 等证实这八种品系小鼠的多样性等位基因可覆盖小鼠全基因组 90% 的区域^[7],品系间总共存在 36M 的单核苷酸多态性(SNPs)^[8],这也是选择这几种品系作为“founder”的原因所在。

八种原始品系小鼠作为 G0 代,首先互相交配形成 56 种可能的 G1 代杂交组合,G1 的后代再分别进行交配从而获得 4 种 G2 代小鼠,G2 × G2 可获得首批 8 种子代杂交小鼠,通过对 G2:F1 代进行数代的近交,大概在 G2:F22 代时获得充分近交的子代,最终繁育形成的独立 CC 小鼠品系分别具有八种原始品系小鼠独一无二的基因组重组模式^[9]。这种育种方式称为“漏斗型育种”(breeding funnel),在系统化的育种设计中,每个位点上的每一个原始种系的等位基因频率理论上为 0.125(1/8),但其通常出现在常染色体位点上,未必会在线粒体基因组和性染色体上实现,因此在设计育种漏

斗组合时,要尽量选择使杂交重组平衡分布于 X, Y, 及常染色体上的育种方式^[5]。

2 CC 小鼠感染病原体后的表型多样性

2.1 CC 小鼠感染病毒后的表型多样性 2

2.1.1 埃博拉(Ebola)病毒:免疫系统完整的成熟小鼠(包括常见近交系和封闭群)不能感染埃博拉病毒。Rasmussen 等的一项在 47 个 CC 小鼠种系中测试埃博拉引发的宿主应答的研究证实病毒感染对不同小鼠种系造成的影响并不相同^[10]。这项刊登在 2014 年 11 月 21 日《科学》杂志上的最新研究为揭示埃博拉易感性背后的遗传学差异奠定了基础。当 47 个 CC 小鼠系被感染埃博拉病毒的小鼠适应株时,所有小鼠在感染初期都出现了体重减轻的现象,19% 的小鼠系能抵抗病毒并在两周内恢复体重,11% 的小鼠系对病毒有部分抗性,70% 的小鼠系感染后的病死率超过 50%。不同品系表现出的症状也有较大差异,有的小鼠只出现肝脏炎症,有的小鼠还表现出凝血障碍等埃博拉病毒感染的标志性症状,这些小鼠很好的模拟了人类患者的不同病理过程。研究人员进一步分析了对埃博拉病毒最易感和最不易感的两种 CC 小鼠品系,易感性高的小鼠感染后会出现凝血缺陷、内出血、脾脏增大和肝脏严重损伤,感染后 5 或 6 d 死亡。对埃博拉病毒不易感的小鼠感染后 5 d 体重下降 15%,但并无其它症状,14 d 后体重完全恢复至感染前。研究显示,在最易感和最不易感的两种 CC 小鼠的肝和脾中,病毒的 RNA 拷贝数并无显著性差异。但易感小鼠组织中病毒滴度水平是不易感小鼠的十倍。研究人员还比较了两种 CC 小鼠的基因表达模式,内皮细胞酪氨酸激酶基因 Tie1 和 Tek 的转录水平有显著差异,而这两种酶与凝血功能有关。Tie1 等位基因在 8 个 CC 原始品系中变化较大,极有可能就是造成不同 CC 小鼠品系症状差异的主要原因。

2.1.2 流感病毒(Influenza virus): Ferris 等使用 H1N1 亚型流感病毒的鼠肺适应株 PR8 感染 8 种原始 CC 小鼠品系(A/J (AJ), C57BL/6J (C57BL6J), 129S1/SvImJ (129S1), NOD/ShiLtJ (NOD), NZO/HILtJ (NZO), CAST/EiJ (CAST), PWK/PhJ (PWK), 以及 WSB/EiJ (WSB)), 证实感染后第 4 天,8 种小鼠在体重下降率、肺组织病毒滴度、感染引起的炎症反应、及病理改变等方面均呈现出较大的差异性(p 值范围: $0.15 \sim 1.37 \times 10^{-9}$)。小鼠的

体重下降率介于 0.78% (NZO/HILtJ) ~ 16.09% (C57BL/6J), 肺组织病毒滴度介于 101.06 (NZO/HILtJ) ~ 105.75 (129S1/SvImJ), 呼吸道炎症评分介于 0.33 (NZO/HILtJ) ~ 2.67 (129S1/SvImJ), 血管炎症评分介于 0.33 (NZO/HILtJ) ~ 1.67 (129S1/SvImJ), 肺炎评分介于 0 (NZO/HILtJ) ~ 1.67 (129S1/SvImJ 和 CAST/EiJ) [11]。Xiong 等的重复实验也得到了类似的结论^[12]。

通过进行数量性状基因座定位 (quantitative trait loci (QTL) mapping) 分析,研究者鉴定了宿主动物的遗传基因多态性 (genetic polymorphisms), 来阐明引起疾病不同表型的最终原因。通过利用全基因组测序数据,一个位于抗流感明星基因 Mx1 内的关键宿主反应 QTL (*Hr13* 和 *Hr14*) 被证实是导致不同品系小鼠感染后呈现差异化表型的最主要等位基因^[11, 13, 14]。

Leist 等则使用 H3N2 亚型流感病毒来感染 8 种原始 CC 小鼠品系,通过观察小鼠感染后的死亡率、体重下降率、检测肺组织病毒滴度等,证实 8 种小鼠对 H3N2 病毒的易感性具有显著性差异,其中 A/J, CAST/EiJ, WSB/EiJ 三种品系表现为高度易感, C57BL/6J, 129S1/SvImJ, NOD/ShiLtJ 中度易感, NZO/HILtJ 和 PWK/PhJ 则最不易感。研究者还发现 CAST/EiJ 品系的小鼠感染后呈现的表型与其它品系具有较大差异,尽管肺组织能检测到高滴度的病毒,但并未出现粒细胞浸润和巨噬细胞增多的现象。肺组织的病理检测和转录组分析结果证实 CAST/EiJ 品系的小鼠感染后出现了异常的白细胞招募 (leukocyte recruitment) 反应,较好的模拟了人类患者的白细胞黏附缺陷现象,进一步扩展了现有流感动物的资源库^[15]。

2.1.3 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV): Xiong 等使用了与 Ferris 等类似的做法,将感染病原体由流感病毒替换成 SARS 病毒,用 SARS-CoV 的鼠肺适应株感染 8 种原始 CC 小鼠品系,证实感染后第 4 天, 129S1/SvImJ 和 CAST/EiJ 两种 CC 品系的肺组织携带的病毒 RNA 拷贝数较 NZO/HILtJ 和 NOD/ShiLtJ 品系小鼠具有显著性差异 ($P < 0.05$), 8 种品系小鼠感染后的体重下降率也呈现出多样性,感染后第 4 天时, NOD 及 AJ 小鼠已恢复至感染前体重, NZO 品系体重仅下降 5%, 而 CAST 和 PWK 小鼠体重下降接近 20%, 剩余 3 种品系小鼠体重下降 10% 左右^[12]。

Gralinski 等进一步通过遗传图谱揭示导致 SARS-CoV 感染不同品系 CC 小鼠后呈现多样化表型的多个基因座,通过将表型和基因型数据进行集成汇总,同时结合基因敲除小鼠动物感染实验,一种 E3 泛素连接酶基因 *Trim55*,被证实在维持肌纤维、血管套及相关炎症反应的形成等方面具有至关重要的作用^[16]。

2.1.4 西尼罗(West Nile)病毒:通过 C57BL/6J 小鼠感染模型,西尼罗病毒感染后的先天和获得性免疫特征已得到较充分的研究,但该小鼠模型在临床症状、免疫反应多样性等方面与临床患者仍存在较大差异。Graham 等通过使用 5 种 F1 代的杂交 CC 小鼠品系,证实它们感染西尼罗病毒后,在生存率、临床症状表现、组织携带的病毒滴度、以及外周组织和中枢神经系统所激发的先天和获得性免疫等方面均呈现出较大的差异^[17]。通过鉴定不同品系 CC 小鼠的 *Osa1b* 等位基因,证实了前人关于 *Osa1b* 是决定西尼罗病毒宿主易感性的关键基因的结论。同时,他们还发现即使不同品系的 CC 小鼠的 *Osa1b* 基因状态完全一致,其感染西尼罗病毒后所呈现出的表型也具有较大的差异性,这在很大程度上弥补了传统 C57BL/6J 小鼠感染模型的单一性和局限性,为深入研究西尼罗病毒的感染和免疫机制提供了具有遗传多样性的小鼠模型。

2.2 CC 小鼠感染细菌后的表型多样性

2.2.1 肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*):Vered 等通过对四种近交系小鼠(BALB/CJ, DBA/2J, C3H/HeJ 和 C57BL/6J)和 73 种品系的 CC 小鼠腹腔内接种克雷伯氏肺炎杆菌,结果证实对于近交系而言,尽管所有小鼠感染后全部死亡,但不同品系的平均存活天数存在较大差异($P < 0.05$)。BALB/CJ 小鼠最易感,平均存活天数仅 2 d,与其它三种近交系小鼠存在显著性差异。DBA/2J 和 C3H/HeJ 品系最不易感,分别存活 4 和 3.8 d。对于 73 种 CC 小鼠而言,感染后的存活率和平均存活天数存在更加显著的差异($P < 0.0001$),存活率最高者可达 40%,但大部分品系仍 100% 死亡;平均存活天数最短者仅 1 d,最长者达 12 d^[18]。

2.2.2 绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*):Lore 等使用 17 个 CC 品系和 A/J 小鼠进行绿脓杆菌的感染性实验^[19],A/J 小鼠感染 7 d 后死亡率为 30%,但 CC 小鼠的死亡率表现出极大的差异,其中有完全不易感的品系,感染 7 d 后 100% 存活,也有品系在感染 1.5

d 时即 100% 死亡。体重方面,不同的 CC 品系感染后在体重下降方面也呈现出较大的差异性,有的品系感染 3 天内体重减轻 23%,有的品系感染 5 d 后体重即完全恢复,而 A/J 小鼠感染 3 d 时体重减轻 16%,且在感染 7 d 时并未完全恢复至感染前水平。本研究证实了宿主遗传背景的差异是导致对绿脓杆菌的易感性呈现多样化的主要原因,而非宿主个体的体重、性别、年龄等因素。

2.3 CC 小鼠感染真菌后的表型多样性

Durrant 等鉴定了 4 种近交系小鼠(BALB/cJ, DBA/2J, C3H/HeJ, C57BL/6J)和 66 种 CC 小鼠品系对烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*) Af293 的易感性差异^[20],结果证实 BALB/cJ 小鼠对其高度不易感,感染后平均存活天数为 23.2 d;DBA/2J 和 C3H/HeJ 小鼠的易感性较高,平均存活天数分别为 5.8 d 和 7.0 d;C57BL/6J 小鼠感染后的平均存活天数为 12.7 d。四种近交系小鼠感染后的体重下降和体温升高程度与存活天数呈反比。对于 CC 小鼠而言,本研究中所有 66 种品系的 CC 小鼠感染后的平均存活时间均优于四种近交系,其中 17 种品系对烟曲霉菌 Af293 完全不易感,至 28 d 观察期结束 100% 存活;14 种 CC 品系存活 4~10 d,21 种 CC 品系存活 10~20 d,14 种 CC 品系存活 20~27 d。

3 目前待解决的关键问题及未来研究展望

自 Collaborative Cross 项目启动至今已过去十年,第一代的 8 种原始近交品系已应用于包括传染病在内的多项研究中。这些具有复杂性状和遗传多样性的小鼠资源为研究者们提供了一个前所未有的机会,通过利用系统遗传学的研究手段,对大规模不同遗传背景的小鼠品系在群体层面对各种生理和病理表型进行的全面分析,揭示各种表型与潜在的遗传变异、基因之间、以及基因与环境之间的相互作用关系,为人类疾病的研究提供技术和理论支持。

综观 CC 小鼠在传染病方面的报道,绝大多数的研究仅使用 8 种原始近交小鼠品系,得到的多样化表型仍有限,为了更好的模拟人类患者感染后呈现的病理表征多样化,目前亟需繁殖培育出更多的 CC 小鼠品系,经过 20 多代不同品系之间的杂交,最终获得包含 8 个亲本不同染色体组合的近 200 个独立品系,并进行稳定的传代保种。

另一点目前待解决的关键问题,是 QTL 分辨率

尚未达到基因水平。鉴于关联作图可以得到高质量的野生小鼠基因数据,因此可通过将 CC 小鼠进行远系杂交,得到高分辨率的遗传图谱,以弥补大量的可重复基因型带来的缺陷^[21],为更加精确的定位传染病易感基因、深入研究传染病致病机制奠定基础。

最后,对于传染病研究领域而言,目前仅有极少数病原体被用来进行 CC 小鼠多样化易感性的测试,研究者应充分利用已有病原体、动物和技术资源,观察更多的病原体,包括现在正在世界范围内流行的寨卡(Zika)病毒、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)等,感染多品系 CC 小鼠后呈现出的表型多样性,为目前迫在眉睫的疫情防控、精细化的临床救治方案的确定提供及时而必要的临床前指导数据。在进行层出不穷的新发突发传染病疫情防控的同时,研究者还应针对一些传统的传染病,如流感、结核病、病毒性肝炎等,利用 CC 小鼠资源,进一步扩展现有小鼠模型的范围,分别建立可模拟人类患者不同临床病理表征的多品系小鼠模型资源库,同时完成与人临床症状的比较医学比对,总结每种 CC 品系感染后的关键临床特征,建立相应标准,使相关药物和疫苗的评价实验更有针对性,更接近不同的临床表现,在疫情再次爆发时搭建新药研发的绿色、高效通道。

参考文献:

- [1] Zwizwai R. Infectious disease surveillance update [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(4) : 415.
- [2] Sutton TC, Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: From SARS to MERS coronavirus [J]. *Virology*, 2015, 479 - 480 : 247 - 258.
- [3] Bray M. The role of the Type I interferon response in the resistance of mice to filovirus infection [J]. *J Gen Virol*, 2001, 82(6) : 1365 - 1373.
- [4] Churchill GA, Airey DC, Allayee H, *et al.* The Collaborative Cross, a community resource for the genetic analysis of complex traits [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(11) : 1133 - 1137.
- [5] Chesler EJ, Miller DR, Branstetter LR, *et al.* The Collaborative Cross at Oak Ridge National Laboratory: developing a powerful resource for systems genetics [J]. *Mamm Genome*, 2008, 19(6) : 382 - 389.
- [6] Threadgill DW, Churchill GA. Ten years of the Collaborative Cross [J]. *Genetics*, 2012, 190(2) : 291 - 294.
- [7] Roberts A, Pardo-Manuel de Villena F, Wang W, *et al.* The polymorphism architecture of mouse genetic resources elucidated using genome-wide resequencing data: implications for QTL discovery and systems genetics [J]. *Mamm Genome*, 2007, 18(6 - 7) : 473 - 481.
- [8] Keane TM, Goodstadt L, Danecek P, *et al.* Mouse genomic variation and its effect on phenotypes and gene regulation [J]. *Nature*, 2011, 477(7364) : 289 - 294.
- [9] Broman KW. The genomes of recombinant inbred lines [J]. *Genetics*, 2005, 169(2) : 1133 - 1146.
- [10] Rasmussen AL, Okumura A, Ferris MT, *et al.* Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance [J]. *Science*, 2014, 346(6212) : 987 - 991.
- [11] Ferris MT, Aylor DL, Bottomly D, *et al.* Modeling host genetic regulation of influenza pathogenesis in the collaborative cross [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(2) : e1003196.
- [12] Xiong H, Morrison J, Ferris MT, *et al.* Genomic profiling of collaborative cross founder mice infected with respiratory viruses reveals novel transcripts and infection-related strain-specific gene and isoform expression [J]. *G3 (Bethesda)*, 2014, 4(8) : 1429 - 1444.
- [13] Kollmus H, Wilk E, Schughart K. Systems biology and systems genetics-novel innovative approaches to study host-pathogen interactions during influenza infection [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 6:47 - 54.
- [14] Bottomly D, Ferris MT, Aicher LD, *et al.* Expression quantitative trait Loci for extreme host response to influenza a in pre-collaborative cross mice [J]. *G3 (Bethesda)*, 2012, 2(2) : 213 - 221.
- [15] Leist SR, Pilzner C, van den Brand JM, *et al.* Influenza H3N2 infection of the collaborative cross founder strains reveals highly divergent host responses and identifies a unique phenotype in CAST/EiJ mice [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1) : 143.
- [16] Gralinski LE, Ferris MT, Aylor DL, *et al.* Genome Wide Identification of SARS-CoV Susceptibility Loci Using the Collaborative Cross [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(10) : e1005504.
- [17] Graham JB, Thomas S, Swarts J, *et al.* Genetic diversity in the collaborative cross model recapitulates human West Nile virus disease outcomes [J]. *MBio*, 2015, 6(3) : e00493 - 15.
- [18] Vered K, Durrant C, Mott R, *et al.* Susceptibility to *Klebsiella pneumoniae* infection in collaborative cross mice is a complex trait controlled by at least three loci acting at different time points [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15 : 865.
- [19] Lorè NI, Iraqi FA, Bragonzi A. Host genetic diversity influences the severity of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the Collaborative Cross mice [J]. *BMC Genet*, 2015, 16 : 106.
- [20] Durrant C, Tayem H, Yalcin B, *et al.* Collaborative Cross mice and their power to map host susceptibility to *Aspergillus fumigatus* infection [J]. *Genome Res*, 2011, 21(8) : 1239 - 1248.
- [21] Flint J, Mott R. Applying mouse complex-trait resources to behavioural genetics [J]. *Nature*, 2008, 456(7223) : 724 - 727.