



利用复杂性状遗传 CC 小鼠资源群体剖析 复杂性状机理*

Hanifa Abu Toamih Atamni¹, Mahmoud Egbaria¹, Yaser Salaymeh¹,
Aysar Nashif², Fuad A. Iraqi¹, 吴宪文³(译)

(1. 特拉维夫大学,以色列;2. 希伯来大学,哈达萨牙科学院,以色列;3. 中国医学科学院医学实验动物研究所,北京)

【中图分类号】R-332 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2016)09-0006-01

中文摘要

复杂性状是由多基因控制的多因素疾病性状。包括体重、血液化学、免疫细胞以及宿主对传染病和慢性病的易感性等。近年来,人们投入了大量的资金和精力来研究这些性状产生的宿主遗传因素。由于多种因素的限制,这些复杂疾病的研究很难在人类上直接开展。而由于鼠科与人类间存在大量的同源基因,使得在鼠模型中所筛选到的相关数量性状基因座位(QTL)及候选基因适用于人类复杂疾病的研究。这样一旦在鼠类中找到相关 QTL 或候选基因,即可将其扩展应用到人类的研究中进行遗传分析。因此,为了更好的完成这些研究,许多小鼠资源群被应用到了研究中,其中包括 F2 群体、回交群、高代互交系、远交群、染色体取代和重组近交系(RIL)等。这些群体都有其独特的优势,但也存在局限性,即进行目标性状的 QTL 定位的分辨率较低,并且其祖代亲本的遗传多样性也是有限的。为了克服这些局限性,一个新的鼠资源群-Collaborative Cross(CC)群体应运而生,它是利用 8 个不同的小鼠品系进行充分杂交建立起来的具有高度遗传多样性的重组近交系。这 8 个品系包括 A/J、C57BL/6J、129S1/SvImJ、NOD/LtJ、NZO/HiLtJ、CAST/Ei、PWK/PhJ 和 WSB/EiJ。通过对这些亲代小鼠品系进行杂交及后续的独立育种,育种过程中通过控制随机交配使得大的连锁不平衡模块被打碎并重组自然的遗传变异,最终形成了许多不同的 CC 品系,所得到的新的资源品系在遗传组成上与 8 个亲本是完全不同的。它是一个独特的取之不尽的资源品系,并且有着大量的表型和遗传多样性。

CC 群体最终将由 350 个重组近交系组成,目前,部分品系已经形成并能够应用于研究中。我们

利用 CC 品系对复杂性状已经开展了多项研究,其中包括病原体的变异如烟曲霉菌、肺炎杆菌、牙龈卟啉单胞菌和血链球菌的协同感染、绿脓杆菌以及败血症研究中由微生物毒素(LPS/LPA)引起的宿主反应,复杂慢性病、癌症和有复杂病因的行为疾病的研究,还有高脂膳食诱发的 2 型糖尿病(T2D)和代谢综合征、结肠癌的发展和自闭症等方面的研究。另外我们还使用双能 X-射线吸收仪(DEXA)对 CC 群体组成性状进行了扫描,寻找表型变异的遗传因素基础。基于我们从各种不同的研究中总结出的结果,对于使用 CC 群体的研究机构提出如下建议:(1)使用这种群体的最佳策略是最好同时应用 50 个以上不同表型的 CC 品系;(2)每个品系至少应用 3-4 只老鼠作为生物学重复;(3)可以应用公开的 8 个亲本品系的高密度遗传信息数据库进行 QTL 的精确定位,定位区域小于 1MB,从而可以筛选出可靠的候选基因。

CC 资源群体与现有的小鼠遗传资源相比包含了更加广泛的遗传多样性,并具有前所未有的高分辨率的 QTL 定位能力。基因型和所有表型数据都会集中储存并作为公开获取的资源,CC 品系的数量性状表型分布也存在巨大的变异。并且通过这些研究可知 CC 小鼠资源群体对复杂性状的研究有很大用处,可将结果应用于人类疾病研究。不仅如此,这个群体具有一定的灵活性,它对人类医学、农业和畜牧中的复杂性状研究都有着潜在的应用价值。希望生物医学研究中利用 CC 资源群体可以得到更多的重要发现,以期有助于更好地理解和治疗人类及畜禽的疾病。

[修回日期]2016-08-30

[译者简介] 吴宪文(1986-),女,助理研究员,研究方向:动物遗传资源与进化生物学。E-mail:wuxianwen23@163.com。

* 原文发表于《中国比较医学杂志》,2016,26(8):1-19。