

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.01385

拷贝数变异与疾病的关系及其在动物抗病育种中的应用前景

何阳花, 俞英, 张沅

中国农业大学动物科技学院, 北京 100193

摘要: 拷贝数变异(Copy number variations, CNVs)主要指大于 1 kb 以上的 DNA 片段的缺失、插入、重复等。CNVs 广泛存在于人类和其他哺乳动物的基因组中。文章主要介绍了 CNVs 对人类疾病的影响及其检测技术, 并对 CNVs 在动物抗病育种中的应用前景进行了展望。由于拷贝数变异对抗病性和易感性的影响至关重要, 因此采用生物技术手段有望将其运用于家畜标记辅助选择、QTL 精细定位以及动物优良抗病品种培育当中。

关键词: 拷贝数变异; 单核苷酸多态性; HapMap; 动物抗病育种

Relationships between copy number variations and human disease and its perspective in animal disease-resistant breeding

HE Yang-Hua, YU Ying, ZHANG Yuan

College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Abstract: Copy number variations (CNVs) refer to the deletion, insertion, and duplication of genes over 1 kb in length. CNVs were widely found in human and other mammalian genomes. Here, we mainly reviewed the impacts of CNVs on the human diseases, and introduced the general detecting methods for CNVs. We also discussed the potential relationship between CNVs and disease-resistant breeding of animals. Because of the significant effects of CNVs on the resistance and susceptibility of disease, CNVs can be used in the marker-assisted selection, QTL fine mapping, and disease-resistant breeding of livestock by means of biotechnologies.

Keywords: copy number variations (CNVs); SNP; HapMap; animal disease-resistant breeding

自 20 世纪 80 年代以来, 由于生物技术的发展, 特别是人类基因组计划的启动(1991), 基因组 DNA 序列的遗传变异即分子多态性, 被大量开发出来。限制性片段长度多态性(RFLP)、随机扩增多态 DNA(RAPD)、单核苷酸多态性(SNPs)、微卫星

(Microsatellite)等分子标记, 在一个生物种内一般都能达到数百个甚至上千万个, 并遍布于整个基因组^[1]。除了这些常规的遗传标记外, 新近在人类基因组中又发现了另外一类丰富的多态性来源——拷贝数变异(Copy number variations, CNVs)^[2,3]。CNVs

收稿日期: 2008-03-23; 修回日期: 2008-06-09

基金项目: 我国奶牛群体遗传改良关键技术与优良育种材料引进项目资助[Supported by the Key Technologies of Genetic Improvement and the Introduction of Good Breeding Material in China's Dairy Cattle Population]

作者简介: 何阳花(1983-), 女, 陕西宝鸡人, 硕士生, 专业方向: 动物分子数量遗传学。E-mail: hyh19831205 @163.com

通讯作者: 俞英(1972-), 女, 云南人, 副教授, 博士, 研究方向: 动物分子遗传育种。Tel: 010-62732439; E-mail: yingyu@umd.edu, yuying@cau.edu.cn

张沅(1943-), 男, 北京人, 教授, 博士, 研究方向: 动物遗传育种与繁殖。Tel: 010-62733687; E-mail: changyu@cau.edu.cn

致谢: 本文撰写过程中与 Dr. Jiu-Zhou Song (Department of Animal and Avian Sciences University of Maryland, College Park, MD, USA) 及 Dr. George Liu (USDA, ARS, Bovine Functional Genomics Lab. Beltsville, MD, USA) 进行了有意义的探讨, 在此谨表谢意。

涉及长达 1 kb 或者更大的 DNA 片段的缺失、插入、复制和复杂的重组^[4]。研究人员发现, CNVs 与染色体重组和一些遗传性疾病的发生有密切关系^[5], 有趣的是 CNVs 也广泛存在于正常个体的基因组中^[2,3]。随着对 CNVs 研究的不断深入, 研究人员发现 CNVs 对人类抗病性和易感性等表型变异的影响也至关重要^[5]。本文主要介绍了 CNVs 与疾病的关系, 并且就 CNVs 在动物抗病育种的应用前景进行了展望。

1 拷贝数变异(CNVs)

2004 年, 两个独立实验小组几乎同时报道, 在人类基因组中, 广泛存在 DNA 片段大小从 1 kb 到几个 Mb 范围内的拷贝数变异(CNVs)现象^[2,3]。CNVs 包括拷贝数的缺失(Deletion)、插入(Insertion)、重复(Duplication)和复杂多位点的变异(Complex multi-site variants)等, 也称为拷贝数多态性(Copy number polymorphisms, CNPs)^[4]。CNVs 最初在患者的基因组中发现, 但后来发现 CNVs 也大量存在于正常个体的基因组内, 主要引起基因(或部分基因)的缺失或增多。拷贝数的变异过程既与疾病相关, 也与基因组自身的进化有关^[5]。

针对 CNVs 的发现, 美国得克萨斯州休斯敦贝勒医学院分子与人类遗传学系副主任 James R. Lupski 提出“我们不能再将人与人之间的差异想当然地认为仅是单碱基突变的结果, 因为还存在更复杂的来自于 CNVs 的结构性差异”^[6]。Lupski 认为, CNVs 的发现将改变人类对遗传学领域的认知, 并将影响 19 世纪被誉为“遗传学之父”的孟德尔及 1953 年发现“DNA 双螺旋”的弗兰西斯·克里克与吉姆·沃特森所确立的人类遗传学基准。

2 CNVs 与复杂性状

人类大部分遗传疾病受复杂的遗传机制控制, 这些疾病也称复杂性状(Complex traits)或数量性状(Quantitative traits)。目前已发现不少人类复杂性状疾病和 CNVs 有密切关系。例如, I 型艾滋病病毒、红斑狼疮和克罗恩病的易感性分别与 *CCL3L1*、*FCGR3B* 和 *C4* 以及 *DEFB4* 上的 CNVs 有关。经研究还发现, 一些稀有的 CNVs 还与常见疾病的易感性有关, 比如慢性胰腺炎、自闭症、阿尔茨海默病痴呆(老年前期痴呆症)或帕金森氏症等, 对这些 CNVs 的鉴别有利于进一步鉴定控制这些疾病的单个主效基因及其分子机制^[4]。另外, CNVs 的数量优

势(基因组的 12%)及它在所有染色体上的散在分布特征, 也可能直接或间接地影响个体之间对药物的反应程度, 以及对病原的易感性或癌变的易发性。

SNPs(Single nucleotide polymorphisms)通常被用做基于表型变异进行基因定位的强有力分子标记。然而, 在与 CNVs 相关的病例研究中, 利用 SNPs 却鉴定不出病因所在的基因组区域, 因为这些区域中的 SNPs 达不到所研究样本中孟德尔遗传规律或哈代温博定律所要求的标准。这种现象在复杂多等位基因的 CNVs 中尤为突出, 原因可能是 CNVs 在基因组中不断的扩张或收缩。值得注意的是, 双等位基因的 CNVs 可被 SNPs 所标记, 然而, 对于复杂的 CNVs 或者是复等位基因的 CNVs 却不能被 SNPs 标记^[4]。这可能是由于许多相同或相似 CNVs 等位基因的重现, 例如与 I 型艾滋病病毒易感性相关的复杂 CNVs(包含 *CCL3L1* 基因的几个变异的拷贝)就是一个明显的例子。因此, 与复杂性状相关的基因组研究应该利用反映 CNVs 遗传信息的高密度比较基因组杂交芯片(CGH)的信息。

3 CNVs 与单核苷酸多态性(SNPs)

对 SNPs 的研究显示, 任意随机选择的两个人之间的基因组差异大约为 0.1% (<http://www.hapmap.org>)。引人注目的是, 对 CNVs 的研究校正了这一估计值: 事实上, 随机选择的两个人之间的基因组差异至少是 1%。这个差异的大部分来源于 CNVs^[4]。CNVs 影响约 12% 的人类基因组, 所以, 任何拷贝数的变化将影响一个较宽区域的基因组序列和很多可能基因的变化(从千碱基到巨碱基范围)。相反, 尽管 SNPs 存在于整个基因组, 但是一个 SNP 仅影响一个单核苷酸。因此, 可能仅仅有少数影响功能元件的 SNPs 影响表型。与 SNPs 相比, CNVs 具有更高突变率的特征, 因此, CNVs 的突变活动可能是导致常见疾病和散在的先天性缺陷症的主要原因。

长期以来, 人们一直关注比较小的变异, 如单核苷酸多态性(SNPs)。实际上, 一些疾病更有可能是由于拷贝数的变异所引起的。例如, *CCL3L1* 基因的 CNVs 一定程度上决定着对艾滋病病毒感染的抗性, 而 *CCL3L1* 基因在 SNP 图谱上则找不到变异^[7]。最近的报道显示, 一些 CNVs 变异与肾病、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、AIDS 的易感性也紧密联系^[5,8]。Stranger 等^[9]在探测 QTLs 表达的研究中, 通过比较 SNPs 和 CNVs 的作用效果发现, 在目前已

鉴定的 CNVs 中有近 20% 的区段和 SNPs 所在的 DNA 区段交叠, 这表明两种变异方式存在于基因组的相同部分。这些研究结果提示我们, 在研究与疾病相关的遗传变异时必需考虑 CNVs, 否则会错失许多重要的遗传学现象。据英国威康信托基金会桑格研究所的 Matthew Hurles 研究小组估计, CNVs 至少占到基因组的 12%^[9]。因为人类基因组的 SNPs 数据丰富且可以免费获得(国际 HapMap 协会, 2005),

而 CNVs 和 SNPs 之间存在一定的联系, 所以 Conrad 等^[10]和 McCarroll 等^[11]认为, SNPs 数据对发现潜在的 CNVs 有一定的指导作用^[5]。

4 CNVs 对疾病的影响

CNVs 通过扰乱基因活性和改变基因剂量来影响基因表达、表型差异和表型适应, 从而引起疾病。如表 1 所示, CNVs 通常与某种遗传疾病的发生有关。

表 1 染色体失衡所引发的疾病以及在这些疾病相关的染色体区域所检测到的 CNVs*^[5]
Table 1 Examples of disorders caused by genomic imbalances and CNVs identified in regions associated with these disorders* (redrawn from reference^[5])

染色体位置 Chromosomal location	相关疾病 Disease phenotype associated with the region	包含的 CNVs 及基因 CNVs and known gene(s) in regions
5p15	Cri du chat syndrome ^[12]	
5q13.2	Spinal muscular atrophy (SMA) ^[13]	<i>BIRC1, GTF2H2, SERF1A, SERF1B, SMN1, SMN2</i> ^[2,3,14,15]
7q11.23	Williams-Beuren syndrome ^[16-18]	
8q12	CHARGE syndrome ^[19]	
11p15.4	Charcot-Marie-tooth disease type 4B2 ^[20]	<i>ADM, SBF2</i> ^[2]
15q11-13	Prader-Willi and Angelman syndrome ^[21,22]	<i>ATP10A, OCA2, OR4M2, OR4N4, UBE3A</i> ^[2,10,11,14]
17p11.2	Smith-Magenis syndrome ^[23,24]	<i>ATPAF2, COPS3, DRG2, MED9, NT5M, RAI1, SMCR8, SREBF1</i> ^[25]
17p12	Charcot-Marie-tooth disease type 1A ^[24]	<i>COX10, HS3ST3A1, PMP22, TEKT3, ZNF286</i> ^[11,14,15]
21q21	Alzheimer disease ^[26]	
22q11.2	DiGeorge/Velocardiofacial syndrome ^[27,28]	<i>GGT2, GNB1L, HIC2</i> ^[10,11,15]
Xq22.2	Pelizaeus-Merzbacher disease ^[29]	

*: 在这些染色体的相同区域中, 有一些 CNVs 在健康个体基因组中也可以检测到。
*: In some of these same regions, CNVs have also been identified among non-affected individuals.

4.1 CNVs 通过影响基因活性来致病

CNVs 影响基因活性的最简单方式是敲除一个基因或基因的一个部分。其次, CNVs 通过破坏基因编码蛋白的活性部分, 改变一个基因的表达量^[8]。此外, CNVs 可以通过破坏基因的调控区域, 影响基因的活性^[9]。研究人员发现, CNVs 可以引起至少 10%~20% 的基因活性的变异。比如与睾丸癌有关的 *UGT2B17* 基因, 另外与 *UGT2B17* 基因相邻的其他基因的活性也会受到影响^[8]。

4.2 CNVs 与基因剂量及致病基因外显率的关系

外显率(Penetrance)是指在一个特定环境中, 某一基因型个体显示其预期表型的比率^[30]。外显率是研究遗传性疾病时必需考察的一个重要因素。值得注意的是, 许多显性遗传疾病的外显率有一定程度的变化。例如由 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因突变所引起的结节性脑硬化以及 I 型神经纤维瘤和乳腺癌就是典型的例子。针对此现象, Beckmann 等^[4]提出 CNVs 可能是导致某些致病突变体基因外显率降低的决定

性原因。例如图 1 中系谱所示: 女儿 2 患病的原因是她仅有正常等位基因的一个拷贝, 以及从她患病母亲那得到的一个突变等位基因拷贝。相反, 尽管儿子 2 也从他患病母亲那得到一个突变等位基因拷贝, 但是他并没有患病, 原因是从他的健康父亲那继承了两个拷贝的正常等位基因。因此, 对于一个致病的显性突变基因而言, 在未携带突变等位基因的染色体上多获得一个正常等位基因的 CNV, 可以通过基因剂量影响表型, 使个体表现正常。

5 CNVs 的检测技术

由于 CNVs 在研究人类遗传性疾病方面的巨大潜力, 科学家渴望建立一个完整的人类基因组 CNVs 图谱。随着生物技术的发展以及 CNVs 研究的不断深入, 许多测定 CNVs 的技术都应运而生, 但是每种方法都有其优点和不足。比如, Fosmid 双末端测序比较法已经被证明是测定 CNVs 的一个很好的方法^[25], 但是该方法受到 DNA 序列信息是否

能预先获得的限制,此外,这个方法对检测遗传变异的范围有要求,最为理想的范围是 8 kb 到 40 kb^[5]。

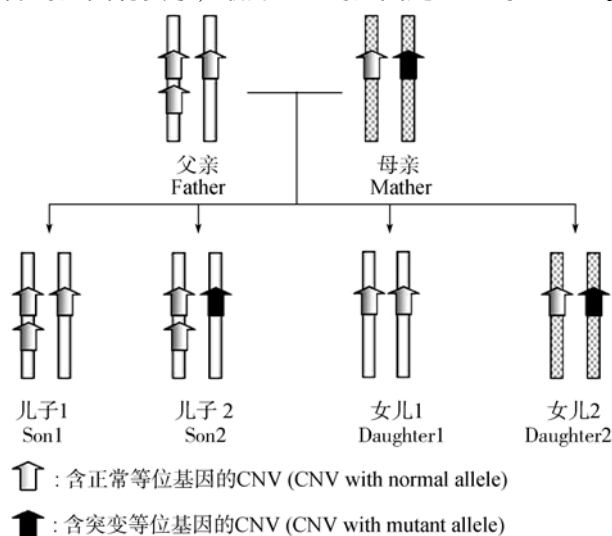


图 1 拷贝数变异(CNV)对外显率的影响^[4]

Fig. 1 Influence of copy number variations (CNVs) on penetrance (redrawn from^[4])

接着,研究人员建立了基于比较基因组杂交(Comparative genomic hybridization, CGH)实验的芯片技术来检测 CNVs。CGH 的测定步骤是: (1) 提取病例组织的 DNA 作为待测样本,对照基因组 DNA 来自 CGH 试剂盒; (2) 荧光标记待测和对照基因组 DNA, 制备 DNA 探针; (3) 和传统的比较基因组杂交方法一样,将已经标记好的待测和对照基因组 DNA 一起杂交于特制的芯片上; (4) 荧光信号检测, 数字图像分析, 最后得出结果, 即病例个体基因组中哪一条染色体的什么位置发生了拷贝数的扩增(Gain)或丢失(Lose)^[5,31,32]。CGH 方法成本低, 效率高, 而且假阳性和假阴性少。CGH 芯片对与肿瘤相关的 CNVs 变异的检测做出了巨大贡献^[31]。

虽然 CGH 芯片方法得到大家的公认, 但是它的分辨率仍然受到固化在芯片上的 DNA 探针的大小 (~60 bp) 和密度 (1 探针/6 kb) 的限制。目前, 又产生了许多检测 CNVs 的更高分辨率芯片, 如多重连接探针扩增法 (MLPA), 多重扩增和探针杂交法 (MAPH), 短荧光序列的多重定量 PCR (QMPSF)^[4,31] 以及正在兴起的高分辨率 TILING 芯片和高密度的寡聚核苷酸芯片^[33~37]。

6 CNVs 在动物抗病育种中的应用前景

6.1 CNVs 与优良抗病品种培育

疾病是现代畜牧生产的一大天敌, 特别是病毒

性传染病, 严重威胁着动物的健康。尽管预防接种和药物治疗发挥了重要作用, 但仍未能完全控制和消灭传染病的发生和流行。从长远来看, 采用遗传学方法从遗传本质上提高家畜对病原的抗性, 开展抗病育种具有治本的功效。

家畜对病原菌的易感染性及对疾病的抗性涉及到许多复杂的基因网络, 一直是研究的难点和热点。检测家畜疾病易感性及抗病性与 CNVs 的关系, 将为家畜抗病育种提供重要的信息。例如对于口蹄疫病而言, 我们可以用比较基因组杂交 (CGH) 芯片的方法来检测口蹄疫患病奶牛个体及抗病个体的基因组 CNVs 差异。如果患病牛与抗病牛相比存在着 CNVs 的扩增或缺失, 那么就可以初步判断在这些 CNVs 区段内的基因可能与口蹄疫的易感性或抗病性有关。同样, 我们也可以将此方法应用于奶牛抗乳房炎及肢蹄病, 猪抗蓝耳病及呼吸综合征, 鸡抗白血病及马立克病等研究中。CNVs 与疾病抗性及其易感性的研究对培育优质、高产、高抗病性的畜禽品种具有深远的意义。此外, CNVs 的早期鉴定还可以使育种者尽早了解畜禽对病毒和疾病的易感情况, 为种畜禽的早期选育提供重要的遗传背景信息。

6.2 CNVs 与疾病抗性性状 QTLs 的检测

自 20 世纪 70 年代以来, 人们在经过长期选择的群体中陆续发现了一些对数量性状有明显作用的仍然处于分离状态的单个基因。例如, 影响鸡体型大小的矮小 (dwarf) 基因^[38], 影响猪瘦肉率和肉质的氟烷 (Halothane) 基因^[39], 影响肉牛的肌肉丰满程度的双肌 (Double muscling) 基因^[40], 影响羊的产羔数的 Booroola 基因^[41]。人们将这些基因称为主效基因 (Major gene)^[42] 或数量性状基因座 (Quantitative trait locus, QTLs)。这些主效基因的发现大多是偶然的, 但它们的发现使得人们对数量性状的遗传机制有了新的认识。可以想象, 控制畜禽疾病抗性和易感性性状的遗传基础也完全可能是类似的 QTL, 如何发掘这些 QTLs 就成为畜禽抗病育种研究领域新的课题。

在 80 年代中期以前, 人们主要借助统计学方法来检测 QTLs, 但其检测效率较低。分子遗传标记的出现, 使我们可以真正从 DNA 水平上对影响畜禽疾病抗性性状的 QTLs 进行分析研究。目前 QTLs 定位主要是以标记基因型为依据对分离群体进行分组, 通过比较不同基因型间目标性状的差异显著性来推断控制该性状的基因与标记位点的连锁关系, 进而

将 QTLs 定位到染色体的相应位置, 并估计其遗传效应^[43]。基于对人类基因组 CNVs 的研究发现, CNVs 与 SNPs 一样可以作为遗传标记, CNVs 可能与某种性状的 QTLs 连锁, 并更有可能直接控制疾病抗性或易感性状的表达。所以, 我们可以用基因组扫描(Genome scanning)的方法来计算 CNVs 和 QTL 之间的连锁互换率, 最终将 QTL 精细定位。因此, CNVs 图谱的构建和完成将成为检测疾病抗性性状 QTLs 的催化剂。

可以预见, CNVs 在动物抗病育种中具有广阔的应用前景, 它将作为一种有效的遗传标记或遗传信息用于畜禽抗病育种之中。

参考文献(References):

- [1] Helentjaris T, Burr B. Development and Application of Molecular Markers to Problems in Plant Genetics. America: Gold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, 1–165.
- [2] Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, Scherer SW, Lee C. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet*, 2004, 36(9): 949–951. [\[DOI\]](#)
- [3] Jonathan S, Lakshmi B, Jennifer Troge, Alexander J, Young J, Lundin P, Maner S, Massa H, Walker M, Chi M, Navin N, Lucito R, Healy J, Hicks J, Ye K, Reiner A, Gilliam TC, Trask B, Patterson N, Zetterberg A, Wigler M. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*, 2004, 305(23): 525–528. [\[DOI\]](#)
- [4] Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(8): 639–646. [\[DOI\]](#)
- [5] Freeman JL, Perry GH, Feuk L, Redon R, McCarroll SA, Altshuler DM, Aburatani H, Jones KW, Tyler-Smith C, Hurles ME, Carter NP, Scherer SW, Lee C. Copy number variation: New insights in genome diversity, *Genome Res*, 2007, 16(8): 949–961. [\[DOI\]](#)
- [6] Lee JA, Carvalho CM, Lupski JR. A DNA replication mechanism for generating nonrecurrent rearrangements associated with genomic disorders. *Cell*, 2007, 28 (131): 1235–1247. [\[DOI\]](#)
- [7] Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, Mangano A, Sanchez R, Catano G, Nibbs RJ, Freedman BI, Quinones MP, Bamshad MJ. The influence of *CCL3L1* gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science*, 2005, 307(5714): 1434–1440. [\[DOI\]](#)
- [8] Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, González JR, Gratacòs M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 2006, 23(444): 444–454. [\[DOI\]](#)
- [9] Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, Ingle CE, Beazley C, Thorne N, Redon R, Bird CP, de Grassi A, Lee C, Tyler-Smith C, Carter N, Scherer SW, Tavaré S, Deloukas P, Hurles ME, Dermitzakis ET. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science*, 2007, 315(5813): 848–853. [\[DOI\]](#)
- [10] Conrad DF, Andrews TD, Carter NP, Hurles ME, Pritchard JK. A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 75–81. [\[DOI\]](#)
- [11] McCarroll SA, Hadnott TN, Perry GH, Sabeti PC, Zody MC, Barrett JC, Dallaire S, Gabriel SB, Lee C, Daly MJ, Altshuler DM. International HapMap Consortium. Common deletion polymorphisms in the human genome. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 86–92. [\[DOI\]](#)
- [12] Zhang X, Snijders A, Segraves R, Zhang X, Niebuhr A, Albertson D, Yang H, Gray J, Niebuhr E, Bolund L, Pinkel D. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in Cri du Chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(2): 312–326. [\[DOI\]](#)
- [13] Campbell L, Potter A, Ignatius J, Dubowitz V, Davies K. Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: Implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(1): 40–50. [\[DOI\]](#)
- [14] de Vries BB, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers LE, Janssen IM, Reijmersdal S, Nillesen WM, Huys EH, Leeuw N, Smeets D, Sistermans EA, Feuth T, van Ravenswaaij-Arts CM, van Kessel AG, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA. Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2005, 77(4): 606–616. [\[DOI\]](#)
- [15] Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, Cheng Z, Bailey JA, Vallente RU, Pertz LM, Clark RA, Schwartz S, Segraves R, Oseroff VV, Albertson DG, Pinkel D, Eichler EE. Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet*, 2005, 77(1): 78–88. [\[DOI\]](#)
- [16] Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K,

- Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizy-gosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet*, 1993, 5(1): 11–16. [\[DOI\]](#)
- [17] Osborne LR, Li M, Pober B, Chitayat D, Bodurtha J, Mandel A, Costa T, Grebe T, Cox S, Tsui LC, Scherer SW. A 1.5 million-base pair inversion polymorphism in fami-lies with Williams-Beuren syndrome. *Nat Genet*, 2001, 29(3): 321–325. [\[DOI\]](#)
- [18] Scherer SW, Cheung J, MacDonald JR, Osborne LR, Na-kabayashi K, Herbrick JA, Carson AR, Parker-Katirae L, Skaug J, Khaja R, Zhang J, Hudek AK, Li M, Haddad M, Duggan GE, Fernandez BA, Kanematsu E, Gentles S, Christopoulos CC, Choufani S, Kwasnicka D, Zheng XH, Lai Z, Nusskern D, Zhang Q, Gu Z, Lu F, Zeesman S, Nowaczyk MJ, Teshima I, Chitayat D, Shuman C, Weks-berg R, Zackai EH, Grebe TA, Cox SR, Kirkpatrick SJ, Rahman N, Friedman JM, Heng HH, Pelicci PG, Lo-Coco F, Belloni E, Shaffer LG, Pober B, Morton CC, Gusella JF, Bruns GA, Korf BR, Quade BJ, Ligon AH, Ferguson H, Higgins AW, Leach NT, Herrick SR, Lemyre E, Farra CG, Kim HG, Summers AM, Gripp KW, Roberts W, Szatmari P, Winsor EJ, Grzeschik KH, Teebi A, Minassian BA, Kere J, Armengol L, Pujana MA, Estivill X, Wilson MD, Koop BF, Tosi S, Moore GE, Boright AP, Zlotorynski E, Kerem B, Kroisel PM, Petek E, Oscier DG, Mould SJ, Döhner H, Döhner K, Rommens JM, Vincent JB, Venter JC, Li PW, Mural RJ, Adams MD, Tsui LC. Human chro-mosome 7: DNA sequence and biology. *Science*, 2003, 300(5620): 767–772. [\[DOI\]](#)
- [19] Vissers LE, Veltman JA, van Kessel AG, Brunner HG. Identification of disease genes by whole genome CGH arrays. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 (Review Issue 2): R215–R223. [\[DOI\]](#)
- [20] Senderek J, Bergmann C, Weber S, Ketelsen UP, Schorle H, Rudnik-Schoneborn S, Buttner R, Buchheim E, Zerres K. Mutation of the *SBF2* gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neu-ropathy type 4B2/11p15. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(3): 349–356. [\[DOI\]](#)
- [21] Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ. Chromosome 15 abnormalities and the Prader-Willi syndrome: A follow-up report of 40 cases. *Am J Hum Genet*, 1982, 34(2): 278–285.
- [22] Williams CA, Gray BA, Hendrickson JE, Stone JW, Cantu ES. Incidence of 15q deletions in the Angelman syndrome: A survey of twelve affected persons. *Am J Med Genet*, 1989, 32(3): 339–345. [\[DOI\]](#)
- [23] Juyal RC, Figuera LE, Hauge X, Elsea SH, Lupski JR, Greenberg F, Baldini A, Patel PI. Molecular analyses of 17p11.2 in 62 Smith-Magenis syndrome patients. *Am J Hum Genet*, 1996, 58(5): 998–1007.
- [24] Lupski JR. Genomic disorders: Structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human dis-ease traits. *Trends Genet*, 1998, 14(10): 417–422. [\[DOI\]](#)
- [25] Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA, Kaul R, Morrison VA, Pertz LM, Haugen E, Hayden H, Albertson D, Pinkel D, Olson MV, Eichler EE. Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genet*, 2005, 37(7): 727–732. [\[DOI\]](#)
- [26] Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 24–26. [\[DOI\]](#)
- [27] Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, Patanjali SR, Weissman SM, Anyane-Yeboah K, Warburton D, Scambler P, Shprintzen R, Kucherlapati R, Morrow BE. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(3): 620–629. [\[DOI\]](#)
- [28] Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N, Chaganti RS, Magenis E, Shprintzen RJ, Morrow BE. A common molecular basis for rearrange-ment disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(7): 1157–1167. [\[DOI\]](#)
- [29] Woodward KJ, Cundall M, Sperle K, Sistermans EA, Ross M, Howell G, Gribble SM, Burford DC, Carter NP, Hobson DL, Garbern JY, Kamholz J, Heng H, Hodes ME, Malcolm S, Hobson GM. Heterogeneous duplications in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease suggest a mechanism of coupled homologous and nonhomologous recombination. *Am J Hum Genet*, 2005, 77(6): 966–987. [\[DOI\]](#)
- [30] LI Ning. Animal Genetics. 2nd ed. Beijing: Chinese Agri-culture Press, 2003, 117.
李宁. 动物遗传学(第二版). 北京: 中国农业出版社, 2003, 117.
- [31] Carter NP. Methods and strategies for analyzing copy number variation using DNA microarrays. *Nat Genet*, 2007, 39 (7 Suppl.): S16–S21. [\[DOI\]](#)
- [32] ZHANG Gang, LUO Shao-Jun, TANG Shao-Ming, LIANG Jie. Chromosomal aberration in human keloid analyzed by comparative genomic hybridization. *Chin J Plast Surg*, 2005, 21(1): 29–31.
张刚, 罗少军, 汤少明, 梁杰. 比较基因组杂交研究瘢痕疙瘩遗传变异. 中华整形外科杂志, 2005, 21(1):

- 29–31.
- [33] Ishkanian AS, Malloff CA, Watson SK, DeLeeuw RJ, Chi B, Coe BP, Snijders A, Albertson DG, Pinkel D, Marra MA, Ling V, MacAulay C, Lam WL. A tiling resolution DNA microarray with complete coverage of the human genome. *Nat Genet*, 2004, 36(3): 299–303. [\[DOI\]](#)
- [34] Dhami P, Coffey AJ, Abbs S, Vermeesch JR, Dumanski JP, Woodward KJ, Andrews RM, Langford C, Vetrie D. Exon array CGH: Detection of copy-number changes at the resolution of individual exons in the human genome. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(5): 750–762. [\[DOI\]](#)
- [35] Selzer RR, Richmond TA, Pofahl NJ, Green RD, Eis PS, Nair P, Brothman AR, Stallings RL. Analysis of chromosome breakpoints in neuroblastoma at sub-kilobase resolution using fine-tiling oligonucleotide array CGH. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 44(3): 305–319. [\[DOI\]](#)
- [36] Urban AE, Korbel JO, Selzer R, Richmond T, Hacker A, Popescu GV, Cubells JF, Green R, Emanuel BS, Gerstein MB, Weissman SM, Snyder M. High resolution mapping of DNA copy alterations in human chromosome 22 using high density tiling oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(12): 4534–4539. [\[DOI\]](#)
- [37] Komura D, Shen F, Ishikawa S, Fitch KR, Chen W, Zhang J, Liu G, Ihara S, Nakamura H, Hurler ME, Lee C, Scherer SW, Jones KW, Shaper MH, Huang J, Aburatani H. Genome-wide detection of human copy number variations using high-density DNA oligonucleotide arrays. *Genome Res*, 2006, 16(12): 1575–1584. [\[DOI\]](#)
- [38] Merat P, Ricard EH. Etude d'un gene de nanisme lie au sexe chez la poule: importance de l'etat d'engraissement et gain de poids chez l'adulte. *Ann Genet Select Anim*, 1974, 6: 211–217.
- [39] Smith C, Bampton PR. Inheritance of reaction to halothane anaesthesia in pigs. *Genet Res*, 1977, 29(3): 287–292.
- [40] Rollins WC, Tanaka M, Nott CFG, Thiessen RB. On the mode of inheritance of double muscled conformation in bovines. *Hilgardia (Oakland)*, 1972, 41: 433–456.
- [41] Piper LR, Bindon BM, Nethery RD. The Booroola Merino and the performance of medium non-Peppin crosses at Armidale. Wool Technology and Sheep Breeding. In: The Booroola Merino. CSIRO Publishing: Melbourne, 1983, 31(1): 14–33.
- [42] ZHANG Yuan. Animal Breeding. Beijing: Chinese Agriculture Press, 2004, 351–358.
- 张元. 家畜育种学. 北京: 中国农业出版社, 2004, 351–358.
- [43] ZENG Chang-Ying, XU Fang-Sen, MENG Jin-Ling, WANG Yun-Hua, HU Cheng-Xiao. How long the way from QTL to QTGs? *Hereditas (Beijing)*, 2006, 28(9): 1191–1198.
- 曾长英, 徐芳森, 孟金陵, 王运华, 胡承孝. 从 QTL 到 QTG 的路还有多远? 遗传, 2006, 28(9): 1191–1198.

《动物遗传资源学》新书预告

常洪教授主编的《动物遗传资源学》预计在 2008 年第四季度由科学出版社出版。全书 750 千字、47 幅彩图、96 幅插图。

全书 19 章, 包含四大部分内容: 一、当代世界和我国的动物遗传资源形势 (第 1 章); 二、我国固有的 25 个和近代引进或相关的 8 个家养、半家养哺乳类和鸟类物种的起源、系统、驯化史 (第 2–8 章); 三、应用于动物遗传资源评价、保护和开发利用的形态学、细胞遗传学、生化遗传学、分子遗传学标记 (第 11–14 章); 四、遗传资源保护、利用开发的原理、方法和技术; 其中包括遗传资源的演变机制, 遗传资源抽样调查、系统分类、品种审定的原理、方法和技术, 关于当前遗传资源保护、开发事业的现状与主要理论、学说的分析和评价, 以及品种资源数据库。全书系统地总结了国际、国内这一研究领域的研究成果, 具有鲜明的时代特征和浓厚的中国文化色彩。将为从事动物遗传资源及其研究事业的人士展开广阔的视野、提供全新的思路, 推动我国动物遗传资源事业和当代动物遗传资源科学的进一步发展。

咨询:

科学出版社网站: www.sciencep.com

生命科学分社网站: www.lifescience.com.cn

E-mail: <mailto:wangjingkx@mail.sciencep.com> 王静副社长

lixiao@mail.sciencep.com 李晓责任编辑