

# 兔成纤维细胞生长因子 5 (*FGF5*) 基因 SNP 及其与产毛量的相关分析

李春笑, 蒋美山, 陈仕毅, 赖松家

四川农业大学动物科技学院, 雅安 625014

**摘要:** 通过 PCR 产物直接测序的方法, 对荣经长毛兔、天府黑兔以及加利福尼亚兔的 *FGF5* 基因外显子 1 和外显子 3 进行单核苷酸多态性分析。在外显子 1 的 217 位(位点 A)检测到由 TCT 三碱基插入引起的移码突变, 在外显子 3 的 59 位(位点 B)和 3 位(位点 C)分别发生了错义突变由 T→C 和同义突变由 T→C。通过计算发现各位点不同的基因型和等位基因频率在 3 个兔品种中存在较大的差异, 位点 A、B 在长毛兔和肉兔中均有各自的优势基因型和等位基因。各位点基因型与产毛量的最小二乘分析表明, 位点 A 各基因型的个体在产毛量上差异不显著( $P>0.05$ ), 位点 B 各基因型个体产毛量的差异极显著( $P<0.01$ ), 位点 C 各基因型个体产毛量的差异显著( $P<0.05$ )。初步推断 *FGF5* 基因可能是影响长毛兔产毛量潜在的主效基因或者与主效基因连锁, 可作为长毛兔产毛性状连锁分析的候选遗传标记。

**关键词:** 兔; *FGF5* 基因; 单核苷酸多态性; 产毛量

## Correlation analysis between single nucleotide polymorphism of *FGF5* gene and wool yield in rabbits

LI Chun-Xiao, JIANG Mei-Shan, CHEN Shi-Yi, LAI Song-Jia

College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China

**Abstract:** Single nucleotide polymorphism in exon 1 and 3 of fibroblast growth factor (*FGF5*) gene was studied by DNA sequencing in Yingjing angora rabbit, Tianfu black rabbit and California rabbit. A frameshift mutation (TCT insert) at base position 217 (site A) of exon 1 and a T/C missense mutation at base position 59 (site B) of exon 3 were found in Yingjing angora rabbit with a high frequency; a T/C same-sense mutation at base position 3 (site C) of exon 3 were found with similar frequency in three rabbit breeds. Least square analysis showed that different genotypes had no significant association with wool yield in site A, and had high significant association with wool yield in site B ( $P<0.01$ ) and significant association with wool yield in site C ( $P<0.05$ ). It was concluded from the results that *FGF5* gene could be the potential major gene affecting wool yield or link with the major gene, and polymorphic loci B and C may be used as molecular markers for improving wool yield in angora rabbits.

**Keywords:** rabbit; *FGF5* gene; SNP; wool yield

---

收稿日期: 2007-11-07; 修回日期: 2008-01-14

基金项目: 公益性行业(农业)科研专项经费资助(编号: nyhyzx07-040) [Supported by Public Industry (Agriculture) Specific Research Program (No: nyhyzx07-040)]

作者简介: 李春笑(1979—), 男, 内蒙古乌兰浩特人, 硕士, 专业方向: 分子遗传与兔的育种。E-mail: lcx20041979@163.com

蒋美山(1983—), 男, 四川遂宁人, 硕士研究生, 专业方向: 分子遗传与动物育种。

李春笑、蒋美山为并列第一作者

通讯作者: 赖松家(1965—), 男, 四川金堂人, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子遗传与动物育种。E-mail: lsj5791@263.net

兔毛具有优异的天然特性。它不仅具有优良的保暖性能,而且具有良好的吸湿保湿效果,其吸湿效果是羊毛的2倍,棉花的3倍,因此具有天然的保健作用,如防皮肤干裂、去汗臭等,深受广大人民群众喜爱,成为编织轻、柔、滑、爽、暖、薄的天然保健贴身衣服的最好动物纤维之一。

但是,一直以来,对兔毛在分子生物学上的研究较少,制约了兔产毛性状的选育。因此,对兔产毛性状相关基因的研究有着积极的意义。通过研究发现,兔毛生长发育过程与毛囊/毛乳头有着密切的联系<sup>[1]</sup>。因此,研究影响毛囊/毛乳头生长的相关因子对兔毛性状的选育有着重要意义。

成纤维细胞内生长因子(fibroblast growth factor, FGF)广泛存在于各组织中,迄今为止共鉴定出23种FGFs, FGF5是FGF家族中的一员。1994年, Hébert等<sup>[2]</sup>利用基因打靶技术,构建载体,通过胚胎干细胞基因敲除使小鼠的*FGF5*基因出现无效突变纯合,得到的突变纯合鼠被毛明显比杂合子*fgf<sup>neo/+</sup>*和野生型长。此后,开始了一系列关于*FGF5*基因与长毛的研究。Rosenquist等<sup>[3]</sup>发现在体外培养液中添加FGF5蛋白会改变真皮乳头细胞的行为, Ota等<sup>[4]</sup>进一步发现*FGF5*通过阻断真皮乳头细胞的活性可以抑制毛的生长, Suzuki等<sup>[5, 6]</sup>发现*FGF5*基因产物通过协同作用调控鼠毛生长周期, Ito等<sup>[7]</sup>发现由可变剪接mRNA翻译的多肽FGF-5S可以拮抗FGF5的活性而促进毛的生长,其中的十肽起着重要的作用。Konyukhov等<sup>[8]</sup>研究了不同*FGF5*基因型的脱毛小鼠的脱毛过程,发现纯合*FGF5*无效等位基因(*go*基因)脱毛老鼠脱毛过程受到抑制,说明*go*基因对无毛基因有调节作用。

本实验通过直接测序的方法,研究*FGF5*基因外显子1和3在荣经长毛兔、天府黑兔以及加利福尼亚兔的单核苷酸多态性,分析在荣经长毛兔中不同基因型与产毛量的相关性,以期找到与产毛量高度相关的遗传标记,从而为长毛兔产毛性状的分子育种提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

选择来自雅安市荣经畜牧食品局种兔场若干个家系的健康、体重相近的青年荣经长毛兔78只,公母各半。分别记录了11~12月份和1~2月份两个产毛期(60 d)的剪毛量(g),分别记为剪毛量(1)和剪毛量(2)。另外,随机选取来自四川农业大学教学科研兔场的天府黑兔和加利福尼亚兔各30只作为对照。实验期结束后,耳静脉采血1.2 mL左右,加入0.3 mL ACD抗凝剂,采用酚-氯仿抽提法提取基因组DNA,溶于TE溶液中, -20℃保存。

### 1.2 引物设计

参考Mulsant<sup>[9]</sup>设计的引物,扩增出兔*FGF5*基因外显子1和3的部分片段,片段长度分别为350 bp和290 bp左右。引物由上海英骏生物技术有限公司合成。引物序列见表1。

表1 PCR扩增所用引物序列、产物长度以及复性温度

Table 1 Primer sequences, PCR product sizes and *T<sub>m</sub>*

序号 Number	引物 Primer (5'→3')	产物长度 Product size (bp)	复性温度 <i>T<sub>m</sub></i> (°C)
1	F: CCAGAATCAGCCCTACAAGATGCAC	350	56
	R: GATGGAAACCGATGACCACTCTGC		
2	F: CCTATGCCTCAGCAATACATAGAACT	290	57
	R: ATCCAAAGCGAACTTGAGTCTG		

### 1.3 PCR 扩增

PCR扩增总体积为 10  $\mu\text{L}$ ，其中包括 5.0  $\mu\text{L}$  2 $\times$ Taq MasterMix、3.6  $\mu\text{L}$  ddH<sub>2</sub>O、上下游引物各 0.3  $\mu\text{L}$  (10 pmol/ $\mu\text{L}$ )、0.8  $\mu\text{L}$  模板DNA。PCR扩增程序：94℃预变性 5 min；然后 94℃ 45 s，复性温度 45 s，72℃ 1 min，33 个循环；最后 72℃继续延伸 8 min。PCR产物用 1%的琼脂糖凝胶电泳检测，结束后用UVP荧光成像系统分析检测扩增结果。

### 1.4 产物纯化与测序

采用天根生化科技（北京）有限公司生产的 PCR 产物纯化试剂盒，参照其说明书，对 PCR 产物进行纯化，然后送上海英骏生物技术有限公司测序。

### 1.5 SNP 筛查及其基因型的判定

采用 Chromaslite200, DNAMAN, DNASTAR 等软件进行序列结构分析，包括以下内容：序列峰图的校正，序列比对及突变位点的筛查。

### 1.6 统计分析

#### 1.6.1 基因型和基因频率

根据 PCR 产物测序结果判断出每一个体各突变位点的基因型，经过简单的计算得到基因型和基因频率。

#### 1.6.2 多态信息含量

多态信息含量按照Botstein等<sup>[10]</sup>公式计算对标记基因多态性进行估计。 $PIC>0.5$  为高度多态； $0.25<PIC<0.5$  为中度多态； $PIC<0.25$  为低度多态。

$$PIC = 1 - \left( \sum_{i=1}^n P_i^2 \right) - \left( \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n 2 P_i^2 P_j^2 \right)$$

其中 $i, j$ 分别为第 $i, j$ 个等位基因； $P_i$ 和 $P_j$ 分别为第 $i$ 和第 $j$ 个等位基因的频率； $n$ 为等位基因数。

#### 1.6.3 各种基因型与产毛量的相关分析

采用 SAS 8.1(SAS institute inc, version 8.1)中的 GLM 程序对各位点的基因型进行显著性检验。其基因型效应统计分析模型如下：

$$Y_{ijkl} = \mu + L_i + G_j + S_k + (L \times G)_{ij} + e_{ijkl}$$

其中： $Y_{ijkl}$ 为第 $i$ 个品种的第 $j$ 种基因型的第 $k$ 种性别的第 $l$ 个的观测值； $\mu$ 为产毛量的群体均值； $L_i$ 为第 $i$ 个品种效应； $G_j$ 为第 $j$ 种基因型效应； $S_k$ 为第 $k$ 种性别效应； $(L \times G)_{ij}$ 为第 $i$ 个品种第 $j$ 种基因型与的互作效应； $e_{ijkl}$ 为随机残差效应。

## 2 结果与分析

### 2.1 PCR 扩增与产物纯化

通过 PCR 扩增，产物用纯化试剂盒进行纯化，琼脂糖凝胶电泳检测可得到一条清晰的特异性条带(图 1，图 2)。根据 DNA 分子量标准 DL2000，结合参考序列可推断出引物 1 扩增片段大小约为 350 bp，引物 2 扩增片段大小约为 290 bp，与理论值相符。

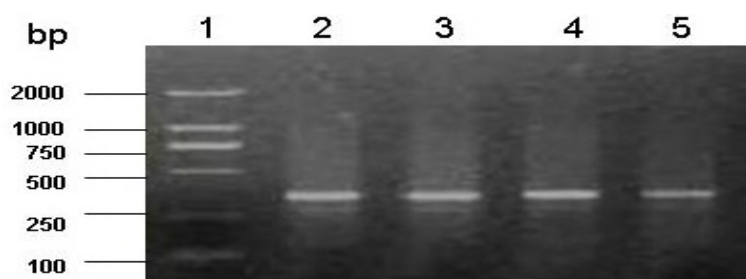


图1 外显子1的PCR扩增产物电泳图

1: DL2000 marker; 2~5: PCR产物。

Fig.1 Agarose gel (1%) image of PCR product of *FGF5* exon 1

1: DL2000 marker; 2—5: PCR products of *FGF5* gene.

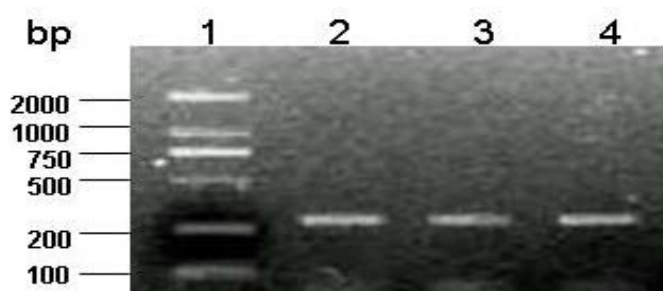


图2 外显子3的PCR扩增产物电泳图

1: DL2000 marker; 2~4: PCR产物。

Fig.2 Agarose gel (1%) image of PCR product of *FGF5* exon 3

1: DL2000 marker; 2—4: PCR products of *FGF5* gene.

## 2.2 SNP位点筛查

将纯化的PCR产物进行直接测序，将得到的序列逐条校正后得到截取可靠区域，外显子1和外显子3分别得到长度约300 bp和240 bp的精确序列。利用DNAMAN软件进行多重比对分析寻找突变位点，结果在*FGF5*基因外显子1的217位(位点A)发现存在一个TCT三碱基的插入，将该位点存在TCT三碱基插入的基因型命名为A1A1，不存在TCT三碱基插入的基因型命名为A2A2。在外显子3中发现2个单核苷酸多态位点，其中，在外显子3的59位(位点B)发生了由T→C的点突变，共有3种基因型，分别为B1B1、B1B2、B2B2。首次发现外显子3的3位(位点C)碱基处发生T→C的点突变，共有两种基因型，分别为C1C1、C1C2(图3)，未发现C2C2基因型。将各位点突变后的各自核苷酸序列转换成氨基酸序列后，发现位于外显子1的位点A的突变引起了一个丝氨酸的插入，并创建了一个新的Ear 1位点。位于外显子3位点B的变异使亮氨酸被丝氨酸取代，为错义突变，而位点C的变异没有引起编码氨基酸的改变，为同义突变。

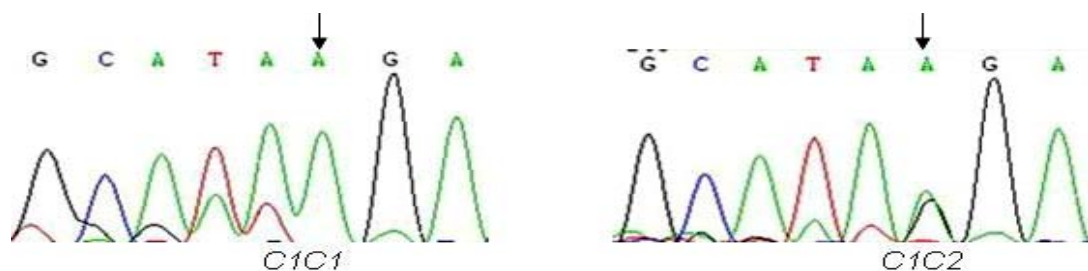


图3 *CIC1* 和 *CIC2* 基因型的测序峰图（反向）

箭头处表示碱基突变的位置。

Fig.3 Chromatograms of *CIC1* and *CIC2* genotypes (reverse)

Arrow denotes base mutation.

### 2.3 不同品种基因型和基因频率统计

对蒙经长毛兔、天府黑兔以及加利福尼亚兔进行基因型检测，计算不同品种*FGF5*基因外显子1、外显子3的基因型和基因频率。统计结果见表2~4，在蒙经长毛兔中*A1A1*基因型和*A1*等位基因频率明显高于*A2A2*基因型和*A2*等位基因，*A1A1*基因型及*A1*等位基因占绝对优势，在天府黑兔、加利福尼亚兔中*A2A2*基因型和*A2*等位基因占绝对优势；外显子3的位点*B*在蒙经长毛兔中*B1B1*基因型和*B1*等位基因频率明显低于*B2B2*基因型和*B2*等位基因，在天府黑兔、加利福尼亚兔中*B2B2*基因型和*B2*等位基因频率明显低于*B1B1*基因型和*B1*等位基因；外显子3的位点*C*，仅存在*C1C1*和*C1C2*两种基因型，3个品种的*C1C2*基因型频率均明显高于*C1C1*基因型，而*C1*等位基因频率稍高于*C2*等位基因。

表2 位点A基因型和基因频率在不同品种间分布

Table 2 Genotypic and allelic frequencies among different breeds for locus A

品种 Breed	样本数 N	基因型频率 Genotype			等位基因 Allele	
		<i>A1A1</i>	<i>A1A2</i>	<i>A2A2</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>
蒙经长毛兔 Yingjing angora rabbit	78	0.885(69)	0.000(0)	0.115(9)	0.885	0.115
天府黑兔 Tianfu black rabbit	30	0.100(3)	0.000(0)	0.900(27)	0.100	0.900
加利福尼亚兔 California rabbit	30	0.067(2)	0.000(0)	0.933(28)	0.067	0.933

注：括号内数字为个体数。

Note: Figures in the parentheses indicate the number of rabbits.

表3 位点B基因型和基因频率在不同品种间分布

Table 3 Genotypic and allelic frequencies among different breeds for locus B

品种 Breed	样本数 N	基因型 Genotype			等位基因 Allele	
		<i>B1B1</i>	<i>B1B2</i>	<i>B2B2</i>	<i>B1</i>	<i>B2</i>
蒙经长毛兔 Yingjing angora rabbit	78	0.090(7)	0.179(14)	0.730(57)	0.179	0.821
天府黑兔 Tianfu black rabbit	30	0.733(22)	0.200(6)	0.067(2)	0.833	0.167
加利福尼亚兔	30	0.800(24)	0.133(4)	0.067(2)	0.867	0.133

California rabbit
-------------------

注：括号内数字为个体数。

Note: Figures in the parentheses indicate the number of rabbits.

表4 位点C基因型和基因频率在不同品种间分布

Table 4 Genotypic and allelic frequencies among different breeds for locus C

品种 Breed	样本数 N	基因型 Genotype			等位基因 Allele	
		<i>C1C1</i>	<i>C1C2</i>	<i>C2C2</i>	<i>C1</i>	<i>C2</i>
荣经长毛兔 Yingjing angora rabbit	78	0.179(14)	0.821(64)	0.000(0)	0.590	0.410
天府黑兔 Tianfu black rabbit	30	0.167(5)	0.833(25)	0.000(0)	0.583	0.417
加利福尼亚兔 California rabbit	30	0.300(9)	0.700(21)	0.000(0)	0.650	0.350

注：括号内数字为个体数。

Note: Figures in the parentheses indicate the number of rabbits.

## 2.4 各位点多态信息含量 (PIC)

根据各位点不同等位基因的基因频率计算得到各位点的平均 *PIC* 值见表 5, 位于外显子 1 的位点 *A* 和外显子 3 的位点 *B* 的平均 *PIC* 值分别为 0.155、0.231, 属于低度多态性。而位于外显子 3 位点 *C* 的平均 *PIC* 值为 0.362, 属于中度多态性。

表5 各位点多态信息含量平均值

Table 5 Average polymorphism information content of each locus

位点 Locus	荣经长毛兔 Yingjing angora rabbit	天府黑兔 Tianfu black rabbit	加利福尼亚兔 California rabbit	多态信息含量 <i>PIC</i>
<i>A</i>	0.183	0.164	0.117	0.155
<i>B</i>	0.250	0.239	0.204	0.231
<i>C</i>	0.367	0.368	0.351	0.362

## 2.5 各基因型与产毛量的相关分析

### 2.5.1 外显子1位点A各基因型与产毛量的相关分析

采用SAS 8.1统计软件, 对荣经长毛兔外显子1位点A的两种基因型个体产毛量进行最小二乘分析和*t*检验, 结果见表6。FGF5基因外显子1位点A的两种基因型对剪毛量(1)和(2)的影响均不显著( $P>0.05$ )。

表6 位点A各基因型对产毛量影响

Table 6 Effect of different genotypes in *FGF5* locus A on wool yield

基因型 Genotype	剪毛量(g) SWY(g)	
	剪毛量(1) SWY(1)	剪毛量(2) SWY(2)
<i>A1A1</i>	195.37±5.29	228.49±4.37

A2A2	196.46±7.42	228.08±7.59
------	-------------	-------------

### 2.5.2 外显子 3 位点 B、C 各基因型与产毛量的相关分析

采用SAS 8.1统计软件,对蒙经长毛兔的外显子3的各位点的基因型个体产毛量进行最小二乘分析和多重比较,结果见表7。*FGF5*基因外显子3位点B的基因型对剪毛量(1)和剪毛量(2)有极显著的影响,*B1B2*和*B2B2*基因型个体剪毛量(1)和剪毛量(2)均极显著高于*B1B1*基因型( $P<0.01$ ),*B1B2*与*B2B2*基因型个体之间的剪毛量(1)和剪毛量(2)无显著的差异( $P>0.05$ );外显子3位点C的基因型*C1C2*个体剪毛量(1)和剪毛量(2)均显著高于*C1C1*基因型个体( $P<0.05$ )。

表7 位点B和C各基因型对产毛量的影响

Table 7 Effect of different genotypes in *FGF5* loci B, C on wool yield

剪毛量 (g)	基因型 Genotype				
SWY(g)	<i>B1B1</i>	<i>B1B2</i>	<i>B2B2</i>	<i>C1C1</i>	<i>C1C2</i>
剪毛量 (1)					
SWY (1)	167.61±7.62 <sup>B</sup>	189.76±6.45 <sup>A</sup>	204.49±3.91 <sup>A</sup>	179.83±7.13 <sup>b</sup>	200.43±3.76 <sup>a</sup>
剪毛量 (2)					
SWY (2)	206.49±6.37 <sup>B</sup>	223.79±5.79 <sup>A</sup>	235.28±3.38 <sup>A</sup>	213.05±6.91 <sup>b</sup>	232.16±3.48 <sup>a</sup>

注:标注不同大写字母者差异极显著 ( $P<0.01$ ), 右上角标注不同小写字母者差异显著 ( $P<0.05$ )。

Note: Different large letters mean significant difference at 0.01 level, different lower case letters mean significant difference at 0.05 level.

## 3 讨 论

### 3.1 多态位点的筛选

许多研究已经证实,*FGF5*基因是影响毛囊周期性活动及被毛生长的重要生长因子。其SNP与产毛性状的相关性已成为重要研究方向之一。高爱琴等<sup>[11,12]</sup>对不同绵羊和山羊品种的*FGF5*基因外显子1和3的多态性进行了研究,发现绵阳和山羊*FGF5*基因外显子1均存在2处单碱基变异,而外显子3并没有发现多态。Mulsant等<sup>[9]</sup>研究了兔长毛基因与*FGF5*基因之间的连锁,发现在外显子1中存在一个TCT(丝氨酸)插入,这一插入现象使外显子1发生突变,从而创建了一个*Ear I*位点,在外显子3中观察到58位碱基由T→C,这一变异使亮氨酸被丝氨酸取代。Housley等<sup>[13]</sup>对狗*FGF5*基因进行了序列分析,发现了两处突变,通过相关分析发现其中的一处错义突变与毛发长度有相关性。Drögemüller等<sup>[14]</sup>检测了猫*FGF5*基因多态性,共发现了4处SNPs,其中有3处SNPs在长毛猫、短毛猫以及杂交猫中的等位基因频率有明显的差异。Kehler等<sup>[15]</sup>对26个品种的家猫以及2个家系非品种猫的*FGF5*基因序列进行分析发现了4处碱基突变,将基因序列翻译成氨基酸后发现每处突变都会干扰FGF5蛋白的生物学活性,相关分析发现*FGF5*基因突变个体伴随着长毛表型,并以常染色体隐性的方式遗传。

在本实验中,通过PCR产物直接测序的方法,在蒙经长毛兔、天府黑兔以及加利福尼亚兔的*FGF5*基因外显子1和3中找到了3处基因序列变异,其中的外显子1的位点A和外显子3的位点B与Mulsant等报道的一致,外显子3的位点C为首次发现,为T→C的同义突变。尽管该位点没有引起氨基酸系列的改变,但是仍有可能对蛋白质的高级结构和功能产生影响,还需要作进一步的研究和探索。



### 3.2 *FGF5* 基因各位点基因型的分布

对于位点A和B, 在荣经长毛兔中突变的基因型及等位基因频率明显高于野生型, 而在天府黑兔和加利福尼亚兔这两个短毛兔品种中却恰好相反, 这一结果提示了TCT三碱基的插入与T→C转换引起的氨基酸的改变很有可能改变了蛋白质或是多肽的部分功能, 影响了兔毛生长周期的某个或者几个阶段, 使得兔毛长的更长; 对于位点C, 仅发现了C1C1和C1C2两种基因型, 且在3个品种中C1C2基因型频率均明显高于C1C1基因型, 而C1等位基因频率高于C2等位基因型频率, 这说明该位点可能与长毛并无直接的联系, 但是有可能对长毛有间接的促进作用, 或是对其他生产性状有作用。

### 3.3 各位点的多态信息含量(PIC)分析

多态信息含量(PIC)是衡量等位基因片段多态性的理想指标, 它是衡量基因突变变异程度高低的指标。本实验得到群体中的3个多态位点, 其中外显子1的位点A和外显子3的位点B的PIC值分别为0.155、0.231, 属于低度多态性, 这与所研究群体的遗传组成相似, 3个品种均来自经过若干代闭锁繁育的育种场, 遗传杂合度自然偏低。外显子3的C位点的平均PIC值为0.362, 属于中度多态性, 遗传变异较大, 具有一定的选择潜力。

### 3.4 各位点与产毛量的相关分析

目前, 研究 *FGF5* 基因的多态性已在小鼠、绵羊、山羊、兔等动物上展开, 但是对 *FGF5* 基因与产毛量的相关性还未见报道。本实验通过对兔 *FGF5* 基因与产毛量的相关性分析发现位于 *FGF5* 基因的外显子1的位点A各基因型间荣经长毛兔产毛量差异不显著, 而 *FGF5* 基因外显子3位点B和位点C的各基因型间荣经长毛兔的剪毛量分别存在极显著( $P<0.01$ )和显著( $P<0.05$ )的差异, 可以认为兔 *FGF5* 基因的外显子3的这两个位点对荣经长毛兔产毛量有一定的影响。初步推断 *FGF5* 基因是影响长毛兔产毛量潜在的主效基因或者与主效基因连锁, 具有作为长毛兔产毛性状连锁分析的候选遗传标记的可能, 可通过进一步扩大样本含量进行研究与验证。另外, 由于 *FGF5* 基因外显子2扩增较困难, 本实验只对外显子1和3进行PCR扩增及相关性分析, 今后可以对 *FGF5* 基因外显子2、启动子以及内含子做进一步研究。

## 参考文献(References):

- [1] Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 491—497.
- [2] Hébert JM, Rosenquist T, Götz J, Martin GR. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell*, 1994, 78(6): 1017—1025.
- [3] Rosenquist TA, Martin GR. Fibroblast growth factor signalling in the hair growth cycle: expression of the fibroblast growth factor receptor and ligand genes in the marine hair follicle. *DevDyn*, 1996, 205(4): 379—386.
- [4] Ota Y, Saitoh Y, Suzuki S, Ozawa K, Kawano M, Imamura T. Fibroblast growth factor 5 inhibits hair growth by blocking dermal papilla cell activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(1): 169—176.
- [5] Suzuki S, Kato T, Takimoto H, Masui S, Oshima H, Ozawa K, Suzuki S, Imamura T. Localization of rat FGF-5 protein in skin macrophage-like cells and FGF-5S protein in hair follicle: possible involvement of two Fgf-5 gene products in hair growth cycle regulation. *J Invest Dermatol*, 1998, 111(6): 963—972.
- [6] Suzuki S, Ota Y, Ozawa K, Imamura T. Dual-mode regulation of hair growth cycle by two FGF-5 gene products. *J Invest Dermatol*, 2000, 114(3): 456—463.
- [7] Ito C, Saitoh Y, Fujita Y, Yoshimitsu Y, Imamura T, Oka S, Suzuki S. Decapeptide with fibroblast growth factor(FGF)-5 partial sequence inhibits hair growth suppressing activity of FGF-5. *J Cell Physiol*, 2003,



197(2): 272—283.

- [8] Konyukhov BV, Martynova M Yu, Nesterova AP. Gene angora as a modifier of the hairless gene in mouse. *Russ J Genet*, 2007, 43(2): 190—195.
- [9] Mulsant P, de Rochambeau H, Thébault RG. A note on linkage between the *angora* and *fgf5* genes in rabbits. *World Rabbit Sci*, 2004, 12(1): 1—6.
- [10] Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*, 1980, 32(3): 314—331.
- [11] GAO Ai-Qin, LI Ning, ZHAO Xing-BO, Li Jin-Quan. PCR-SSCP analysis of FGF5 gene in different sheep breeds. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2006, 37(4): 326—330  
高爱琴, 李宁, 赵兴波, 李金泉. 不同绵羊品种FGF5基因的多态性分析, 畜牧兽医学报, 2006, 37(4): 326—330
- [12] GAO Ai-Qin, LI Ning, ZHAO Xing-BO, Li Jin-Quan. Analysis on single nucleotide polymorphisms of FGF5 gene in different goat breeds. *Acta Agricultural Boreali-Sinica*, 2006, 21(3): 71—76  
高爱琴, 李宁, 赵兴波, 李金泉. 山羊FGF5基因单核苷酸多态性群体遗传学分析, 华北农学报, 2006, 21(3): 71—76.
- [13] Housley DJE, Venta PJ. The long and the short of it: evidence that *FGF5* is a major determinant of canine 'hair'-itability. *Anim Genet*, 2006, 37(4): 309—315.
- [14] Drögemüller C, Rüfenacht, Wichert B, Leeb T. Mutations within the *FGF5* gene are associated with hair length in cats. *Anim Genet*, 2007, 38(3): 218—221.
- [15] Kehler JS, David VA, Schäffer AA, Bajema K, Eizirik E, Ryuqo DK, Hannah SS, óBrien SJ, Menotti-Raymond M. Four independent mutations in the feline fibroblast growth factor 5 gene determine the long-haired phenotype in domestic cats. *J Hered*, 2007, 98(6): 555—566.