

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00000

# *ApoB* 与 *UCP* 基因间上位效应对鸡腹脂性状影响的遗传学分析

户国, 王守志, 张森, 陈维星, 刘爽, 田建伟, 李辉

东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030

**摘要:** 已有研究表明, 上位效应在畜禽重要复杂经济性状的表型形成过程中发挥重要作用。文章选取对肉鸡 7 周龄腹脂率有显著影响的载脂蛋白 B(Apolipoprotein B, *ApoB*)基因 T123G 位点与解耦连蛋白(Uncoupling protein, *UCP*)基因 C1197A 位点, 在东北农业大学肉鸡高、低腹脂双向选择品系 8、9、10 世代内检测这两个 SNPs 的多态性并利用 Natural and Orthogonal InterActions (NOIA)模型分析二者之间的上位效应对 7 周龄腹脂率的影响。结果表明, 在高脂系内这两个位点之间存在着对七周龄腹脂率有显著影响的上位效应组分( $P<0.05$ ), 并且在连续多世代选育过程中仍能持续稳定存在; 同时, 在低脂系中二者之间各上位效应组分对腹脂率均无影响( $P>0.05$ )。此结果意味着, 至少在高脂系内, 腹脂率的遗传受到这两个基因间上位效应的影响; 同时提示两系间脂肪性状 QTL 或重要候选基因功能位点之间不同的遗传互作模式可能是引起这两个品系腹脂性状巨大表型差异的重要影响因素之一。

**关键词:** 鸡; 脂肪; 基因互作; *ApoB*; *UCP*; SNP

## Title Genetic analysis of epistatic effects between *ApoB* and *UCP* on abdominal fat trait in chicken

HU Guo, WANG Shou-Zhi, ZHANG Sen, CHEN Wei-Xing, LIU Shuang, TIAN Jian-Wei, LI Hui

College of Animal Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China

**Abstract:** It has been found that epistasis for selective response plays an indispensable role in animal genetics and breeding. In this study, the polymorphisms of T123G in apolipoprotein B (*ApoB*) and C1197A in uncoupling protein (*UCP*) among individuals from the 8th to the 10th generation populations of the Northeast Agricultural University broiler lines divergently selected for abdominal fat content (NEAUHFL) were detected, and genetic analysis of the epistatic effects between the two SNPs on abdominal fat percentage (AFP) was performed using Natural and Orthogonal InterActions (NOIA) model. According to these assays, we concluded that at least one out of four epistatic components between these two SNPs was significantly associated with AFP ( $P<0.05$ ) in fat lines from the 8th to the 10th generations of NEAUHFL; on the contrary, none was significantly associated with AFP ( $P>0.05$ ) in lean lines. Our results suggested that epistatic interactions among QTLs and functional SNPs in candidate genes affecting fat traits might lead to differences in growth patterns of fat traits

收稿日期: 2009-05-21; 修回日期: 2009-09-28

基金项目: 国家高技术研究发展计划项目(863 计划)(编号: 2006AA10A120), 国家重点基础研究发展规划(973 计划)项目(编号: 2006CB102105)和黑龙江省教育厅项目(编号: 11531025)资助

作者简介: 户国(1984-), 男, 博士研究生, 研究方向: 分子遗传与动物育种。Tel: 0451-55191495; E-mail: huguo@126.com。

王守志(1975-), 男, 博士, 讲师, 研究方向: 动物遗传育种。Tel: 0451-55191495; E-mail: shouzhawang@126.com。

户国与王守志同为第一作者。

通讯作者: 李辉(1963-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 动物遗传育种。Tel: 0451-55191516; E-mail: lihui@neau.edu.cn

between lean and fat chicken lines.

**Keywords:** chicken; fat; gene interaction; *ApoB*; *UCP*; SNP

家养动物的复杂经济性状,如体重、脂肪含量等生长和体组成性状的表型与基因型间并不存在严格的一一对应关系,而呈现一种更为广泛的复杂遗传学机理,即参与这类表型形成的因素往往涉及同一位点上等位基因产生的加性效应和显性效应、不同位点上非等位基因相互作用产生的上位效应(Epistasis)以及这些基因与环境共同作用<sup>[1]</sup>。上位效应是非等位基因间的相互作用而产生的基因效应,即不同位点上的基因相互作用,其效应值偏离单位点上基因的累加效应值,这部分偏离的效应值称为基因的上位效应值<sup>[2,3]</sup>。现代动植物遗传育种研究,尤其是对主要粮食作物的研究表明,上位效应是影响生物诸多性状的遗传组分,在杂种优势的形成过程中起重要作用<sup>[4-8]</sup>。一系列以鸡高低体重双向选择品系以及一些专门设计的F<sub>2</sub>群体作为实验材料的研究表明,在长期选择过程中,上位效应是响应选择反应的重要因素<sup>[9-12]</sup>。并且,这些研究结果也提示,上位效应在畜禽重要复杂经济性状的表型塑造过程中发挥重要作用。

经过长期定向选育,现代肉鸡的生长速度和肉产量均得到明显提高。然而,伴随着肉鸡快速生长产生的很多副作用,如腹水、腿病等生理性不适症及相关疾病也明显增加,特别是肉鸡腹脂的过度沉积已经成为制约肉鸡业发展的突出问题之一。现代肉鸡脂肪大约占体重的15%~20%,其中腹脂是脂肪组织的主要贮存形式之一<sup>[13]</sup>。肉鸡脂肪组织在发育的不同阶段涉及到大量不同基因的表达,这些基因之间存在着复杂的相互作用,协同完成能量吸收与平衡、脂肪酸代谢、脂肪合成、运输、贮藏、分解等重要的脂肪代谢相关生物学过程<sup>[14,15]</sup>。研究者通过各种手段已经发现了很多影响鸡脂肪性状的QTLs和候选基因功能SNPs<sup>[16-18]</sup>,但是,对于这些QTLs或重要候选基因功能SNPs之间的相互作用以及上位效应对鸡脂肪性状遗传的影响仍没有一个明确的认识。因*ApoB*和*UCP*基因在能量吸收、转运、代谢过程中发挥重要作用,一直被视为与肉鸡脂肪性状密切相关的重要候选基因<sup>[19-21]</sup>。本研究以鸡作为模式动物,以*ApoB*和*UCP*基因作为研究对象,旨在探讨重要功能基因间上位效应对脂肪性状遗传的影响,以期推测动物复杂数量性状和人类复杂疾病的分子遗传学机制。

在哺乳动物体内*ApoB*蛋白主要有两种不同形式,即*ApoB*-100和*ApoB*-48,这两种形式的*ApoB*由同一个基因编码,经过特殊的编译机制而形成<sup>[22,23]</sup>。鸡*ApoB*的mRNA不被编辑,表达产物只有唯一的阅读框架*ApoB*100,特异性表达于肾脏、肝脏和小肠中。该基因的表达对能量吸收、繁殖性能有一定作用,可能直接或间接影响着腹脂沉积和生长发育<sup>[24,25]</sup>。对*ApoB*基因多态性与人类疾病易感性的相关分析的研究表明其对肥胖、 $\beta$ -脂蛋白血症、脂肪吸收不良、心血管疾病、视网膜色素沉着等都有重要影响<sup>[26-31]</sup>。在禽类的*ApoB*基因多态性与经济性状的相关分析中发现,*ApoB*基因多态性对鸡和鸽的体重和脂肪性状都有重要影响<sup>[20,32,33]</sup>。在本课题组先前的研究中,发现该基因第26外显子上存在一处T→G(T123G)同义突变,相关性研究结果表明该突变位点对鸡7周龄腹脂率有显著的影响<sup>[34]</sup>。

*UCP*蛋白是位于线粒体内膜的质子转运体,可将呼吸链与ATP产生过程解偶联,使质子化学梯度消失,造成氧化磷酸化速率增加而ATP产量不变,能量以产热形式散发,增加能量的消耗,是在能量代谢中起重要作用的一个基因家族,包括*UCP1*、*UCP2*、*UCP3*、*UCP4*四个成员<sup>[35]</sup>。对鸟类的研究只发现了*UCP*基因的一种类型,与哺乳动物*UCP2*、*UCP3*之间有大约70%的同源性,特异性地在骨骼肌中表达<sup>[36]</sup>。对*UCPs*基因多态性与人类疾病易感性的相关分析的研究表明其对肥胖、II型糖尿病等有重要影响<sup>[37,38]</sup>。在鸡*UCP*基因多态性与经济性状的相关分析中发现,*UCP*基因对饲料报酬、脂肪、肌肉和体重性状都有重要影响<sup>[39-41]</sup>。此前本课题组研究发现该基因3'UTR上存在一处C→A(C1197A)突变位点,相关性研究结果表明该突变位点对鸡7周龄腹脂率有显著的影响<sup>[42]</sup>。

本研究选取上述对肉鸡7周龄腹脂率有显著影响的*ApoB*基因T123G位点与*UCP*基因C1197A位点,在东北农业大学肉鸡高、低腹脂双向选择品系8、9、10世代内检测这两个SNP的多态性并分析二者之间的上位效应对鸡7周龄腹脂率的影响。本研

究对于理解快大型肉鸡体脂(尤其是腹脂)蓄积过多的分子遗传学机制具有重要的理论和现实意义,同时也对人类肥胖等复杂疾病的研究具有积极的借鉴意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验鸡群

本研究以东北农业大学肉鸡高、低腹脂双向选择品系第 8、9、10 世代仔鸡为研究材料。鸡群按常规方法进行饲养管理。47 日龄时翅静脉采血, EDTA 抗凝, 酚、氯仿抽提 DNA 之后, TE 溶解-20℃ 保存。测量 7 周龄体重(BW)和腹脂重(AFW), 并计算腹脂率(AFP), 腹脂率=腹脂重/体重。

### 1.2 多态性检测与基因分型

#### 1.2.1 *ApoB* 基因

根据本实验室克隆的鸡 *ApoB* 基因的 mRNA 序列和鸡基因组测序结果([www.genome.ucsc.edu](http://www.genome.ucsc.edu)), 使用 Primer 5.0 设计引物: *ApoBF*(5'-CATATTTCTAATGGCATCCAG-3') 和 *ApoBR*(5'-TTCCCAGCGTTATTCCG-3'), 扩增 *ApoB* 基因的第 26 外显子部分区域, 扩增长度 779 bp。根据测序结果所显示的突变位点, 采用 PCR-RFLP 的方法对高、低脂系第 8、9、10 世代仔鸡进行个体基因型分析。对该位点详细的多态性检测与分型方法见张森等<sup>[34]</sup>。

#### 1.2.2 *UCP* 基因

根据鸡基因组测序结果([www.genome.ucsc.edu](http://www.genome.ucsc.edu)), 使用 Primer 5.0 设计引物: *UCPF*(5'-GCTCCGGAACGTGGTGA-3'), *UCPR*(5'-GCTGCCTTTGGTCCCTCT-3'), 扩增 *UCP* 基因的 3' UTR 部分区域, 扩增长度 206 bp。根据测序结果所显示的突变位点, 采用 PCR-SSCP 的方法对高、低脂系第 8、9、10 世代仔鸡进行个体基因型分析。对该位点详细的多态性检测与分型方法见赵建国等<sup>[42]</sup>。

### 1.3 统计分析

#### 1.3.1 SNPs 检测与哈代-温伯格平衡分析

统计各世代各品系的个体数与 SNPs 的基因型频率, 并采用  $\chi^2$  检验对 SNPs 基因型频率分布进行哈代-温伯格平衡检测, 统计软件为 JMP4.0<sup>[43]</sup>。

#### 1.3.2 SNPs 间上位效应检测以及遗传方差剖分

本研究采用 Natural and Orthogonal InterActions (NOIA) 模型计算 *ApoB* T123G 与 *UCP* C1197A 位点上位效应组分对腹脂率的影响, 并对这两个位点影响

腹脂率的遗传方差进行了剖分<sup>[44]</sup>。统计软件为一款基于 R 平台的软件包 'noia'<sup>[45, 46]</sup>。

## 2 结果与分析

### 2.1 SNPs 检测与哈代-温伯格平衡分析结果

将东北农业大学肉鸡高、低腹脂双向选择品系第 8、9、10 世代仔鸡全部个体进行了 SNPs 检测, 统计出 *ApoB* 基因 T123G 位点、*UCP* 基因 C1197A 位点都获得基因分型结果的个体总数以及各基因型所对应的个体数, 所涉及样本总量为 1 312 只鸡。哈代-温伯格平衡检测结果表明, 除 C1197A 位点在 9 世代高脂系( $P=0.000404$ )外, 这两个 SNPs 基因型频率分布在其余群体中都符合哈代-温伯格平衡( $P > 0.05$ ), 结果见表 1。

### 2.2 SNPs 位点间上位效应的检测结果

这两个位点影响腹脂率的遗传效应可以剖分成 8 个组分, 包括两个位点各自的加性效应(additive effect)和显性效应(dominance effect), 以及位点间的上位效应。其中上位效应又可以进一步剖分为加性×加性(additive×additive)上位效应、加性×显性(additive×dominance)上位效应、显性×加性(dominance×additive)上位效应、显性×显性(dominance×dominance)上位效应等 4 个组分, 本实验着重研究这些上位效应组分对腹脂率的影响。

分析结果表明, 在肉鸡高脂品系 8、9、10 世代检测群体中, *ApoB* 基因 T123G 位点与 *UCP* 基因 C1197A 位点之间都存在一个对腹脂率有显著影响的上位效应组分( $P < 0.05$ ); 与此同时, 在肉鸡低脂品系 8、9、10 世代中, 二者之间任何上位效应组分对腹脂率均无影响( $P > 0.05$ ), 结果见表 2。

### 2.3 遗传方差剖分结果

这两个位点对腹脂率的遗传方差可以依据其遗传效应剖分成 8 个组分, 其中加性×显性互作、显性×加性互作可以合并为一类方差  $V(AD)$ , 于是有 3 类上位效应方差, 分别为  $V(AA)$ 、 $V(AD)$ 、 $V(DD)$ 。遗传方差剖分结果表明, 相对于其他方差组分, 对腹脂率有显著( $P < 0.05$ )影响的上位效应组分都对应着较大的遗传方差(表 3)。

## 3 讨论

上位效应的概念最初是由 Bateson 于 1909 年提出的, 他认为在两对基因共同影响一对相对性状时, 其中一对基因能够抑制另一对基因的表现, 这种作用即为上位作用。Bateson 从个体水平考虑上位互作

表 1 SNPs 检测与哈代-温伯格平衡分析结果

世代	品系	个体数	基因型			$\chi^2$	<i>P</i>	基因型			$\chi^2$	<i>P</i>
			<i>AA</i>	<i>AB</i>	<i>BB</i>			<i>CC</i>	<i>CD</i>	<i>DD</i>		
8	高脂	164	29	92	43	2.779515	0.095473	54	78	32	0.161177	0.688076
9	高脂	172	24	90	58	1.364468	0.242765	41	108	23	12.51278	0.000404
10	高脂	314	18	115	181	0.002255	0.962129	107	158	49	0.551753	0.457602
8	低脂	215	46	92	77	3.414221	0.064637	120	82	13	0.041646	0.838297
9	低脂	176	36	92	48	0.445957	0.054261	110	57	9	0.206144	0.649807
10	低脂	271	47	147	77	2.620274	0.105506	201	65	5	0.009284	0.923241

注: *ApoB* 基因 T123G 位点的基因型为 *AA*、*AB*、*BB*; *UCP* 基因 C1197A 位点的基因型为 *CC*、*CD*、*DD*。

表 2 *ApoB* 基因 T123G 与 *UCP* 基因 C1197A 间上位效应组分对腹脂率的影响

世代	品系	<i>aa</i> ±SD	<i>Paa</i>	<i>Ad</i> ±SD	<i>Pad</i>	<i>da</i> ±SD	<i>Pda</i>	<i>dd</i> ±SD	<i>Pdd</i>
8	高脂	$-6.0667 \times 10^{-4} \pm 1.0 \times 10^{-3}$	0.47184	$2.5040 \times 10^{-3} \pm 1.4 \times 10^{-3}$	0.02323*	$-1.5206 \times 10^{-3} \pm 1.3 \times 10^{-3}$	0.58661	$-2.8945 \times 10^{-3} \pm 1.8 \times 10^{-3}$	0.0851
9	高脂	$-3.6237 \times 10^{-3} \pm 1.5 \times 10^{-3}$	0.006255*	$-2.3351 \times 10^{-3} \pm 1.8 \times 10^{-3}$	0.224735	$-1.7053 \times 10^{-3} \pm 2.1 \times 10^{-3}$	0.313752	$-3.2941 \times 10^{-3} \pm 2.5 \times 10^{-3}$	0.153356
10	高脂	$-1.4911 \times 10^{-4} \pm 1.2 \times 10^{-3}$	0.8237	$5.2108 \times 10^{-4} \pm 1.7 \times 10^{-3}$	0.7188	$4.6055 \times 10^{-3} \pm 1.9 \times 10^{-3}$	0.0292*	$3.4589 \times 10^{-4} \pm 2.8 \times 10^{-3}$	0.8238
8	低脂	$3.6068 \times 10^{-4} \pm 7.0 \times 10^{-4}$	0.6052	$-1.2433 \times 10^{-3} \pm 1.2 \times 10^{-3}$	0.3138	$8.8348 \times 10^{-4} \pm 1.0 \times 10^{-3}$	0.3734	$2.6450 \times 10^{-4} \pm 1.7 \times 10^{-3}$	0.8734
9	低脂	$1.0720 \times 10^{-3} \pm 9.0 \times 10^{-4}$	0.22095	$6.9868 \times 10^{-4} \pm 1.6 \times 10^{-3}$	0.65946	$-2.8732 \times 10^{-4} \pm 1.1 \times 10^{-3}$	0.79989	$-1.8255 \times 10^{-3} \pm 2.0 \times 10^{-3}$	0.35478
10	低脂	$-3.2541 \times 10^{-4} \pm 9.0 \times 10^{-4}$	0.727973	$-3.2579 \times 10^{-3} \pm 2.4 \times 10^{-3}$	0.174987	$3.3552 \times 10^{-5} \pm 1.2 \times 10^{-3}$	0.97813	NA	NA

注: NA 表示缺失值; *aa* 代表加性×加性上位效应; *ad* 代表加性×显性上位效应; *da* 代表显性×加性上位效应; *dd* 代表显性×显性上位效应; *Paa* 代表加性×加性上位效应显著性检验的概率值; *Pad* 代表加性×显性上位效应显著性检验的概率值; *Pda* 代表显性×加性上位效应显著性检验的概率值; *Pdd* 代表显性×显性上位效应显著性检验的概率值; 加\*号表示显著水平为  $P < 0.05$ ; 另外, 由于在 10 世代低脂系中 *UCP* 基因 C1197A 位点 *DD* 基因型的个体数目过少( $DD=5$ ), 群体中没有 *BBDD* 基因型的个体, 故相应的无法获得显性×显性上位效应的信息。

表 3 *ApoB* 基因 T123G 与 *UCP* 基因 C1197A 影响腹脂率的遗传方差剖分

世代	品系	方差组分					
		V(A)	V(D)	V(AA)	V(AD)	V(DD)	V(G)
8	高脂	$1.6172 \times 10^{-7}$	$7.7990 \times 10^{-7}$	$7.5082 \times 10^{-8}$	$8.7907 \times 10^{-7*}$	$4.7703 \times 10^{-7}$	$2.3728 \times 10^{-6}$
9	高脂	$4.3306 \times 10^{-8}$	$1.7054 \times 10^{-6}$	$2.1872 \times 10^{-6*}$	$7.7163 \times 10^{-7}$	$5.4375 \times 10^{-7}$	$5.2513 \times 10^{-6}$
10	高脂	$4.4770 \times 10^{-7}$	$5.8260 \times 10^{-7}$	$3.8660 \times 10^{-9}$	$1.3984 \times 10^{-6*}$	$3.6459 \times 10^{-9}$	$2.4362 \times 10^{-6}$
8	低脂	$2.1869 \times 10^{-7}$	$1.3903 \times 10^{-7}$	$2.4146 \times 10^{-8}$	$1.6365 \times 10^{-7}$	$2.3218 \times 10^{-9}$	$5.4784 \times 10^{-7}$
9	低脂	$6.9384 \times 10^{-8}$	$4.3762 \times 10^{-7}$	$1.6281 \times 10^{-7}$	$2.7482 \times 10^{-8}$	$9.5372 \times 10^{-8}$	$7.9267 \times 10^{-7}$
10	低脂	$1.0509 \times 10^{-6}$	$8.1657 \times 10^{-7}$	$1.3390 \times 10^{-8}$	$4.0002 \times 10^{-7}$	NA	$2.2809 \times 10^{-6}$

注: NA 表示缺失值; V(A)表示两位点加性方差之和; V(D)表示两位点显性方差之和; V(G)表示两位点遗传方差之和; V(P)表示表型方差。加\*号表示对腹脂率有显著影响的上位效应组分对应的遗传方差。

这一现象, 更为接近其生物学本质; 但是, 这一概念并不能解决群体遗传学中所面临的实际问题。于是, Fisher从群体水平考虑, 于 1918 年提出上位效应是非等位基因间的相互作用而产生的基因效应, 即不同位点上的基因相互作用, 其效应值是对单位点简单加性效应的偏离值<sup>[47]</sup>。现代遗传研究表明, 上位性遗传效应的实质是功能基因间的表达调控网络<sup>[48]</sup>。由于不同位点的非等位基因间可能并不存在直接的生物学作用, 但是, 这些位点间的遗传效应的累加值对单位点遗传效应的简单加和存在很大的偏离。这种效应对表型值有很重要的影响, 在群体遗传学分析和多位点有利基因型集成育种中并不能忽略。限于目前对这类问题的理解, 统计学方法还

是研究群体水平上位效应最有力的手段。

在人类、哺乳动物和禽类, 脂肪代谢都涉及众多的信号转导通路和代谢途径, 其中包括很多重要的转录调控因子和功能基因, 它们在脂肪合成、运输、贮藏、分解等重要的代谢过程中发挥重要的功能。然而, 脂肪的过度积累是引起机体肥胖的主要原因之一<sup>[49, 50]</sup>。因此研究脂肪组织的分子遗传学机理对防止机体脂肪过度蓄积也即肥胖有特别重要的意义。

脂肪性状是典型的复杂数量性状, 肉鸡腹脂沉积过多的问题早已引起肉鸡生产者与家禽育种工作者的持续关注。但是, 理解多基因间互作对肉鸡脂肪性状影响的遗传机理仍然是遗传研究者所面临的

一个比较严峻的问题。已有的研究表明,对于腹脂性状而言,在为数众多的参与鸡脂肪组织发育的基因中,主效基因的数目相当有限。*ApoB*作为血液中脂蛋白的组成成分、LDL受体的配体,对LDL的代谢、血液中VLDL浓度有重要作用,与体内甘油三酯的运输、代谢有密切的联系,从而影响脂肪组织的生长<sup>[24]</sup>。*UCP*能够通过解耦连作用增加能量的消耗,为解释肥胖产生原因提供了新的线索<sup>[51]</sup>。

本研究基于*ApoB*基因与*UCP*基因在能量吸收、转运、代谢过程中的重要作用,推测这两个基因间在生物学功能上可能存在协同关系,SNPs之间也可能存在遗传学上的相互作用,即上位效应,进而对鸡脂肪性状产生影响。结果确实发现*ApoB*基因T123G位点与*UCP*基因C1197A位点间存在上位效应并且在持续选育的肉鸡高脂品系中,这两个位点之间的上位效应对腹脂率存在显著影响;同时,在低脂系内二者之间的上位效应组分对腹脂率无影响。

有多项证据强有力地表明这种影响是真实存在的。首先,这种影响在肉鸡高脂品系中并不局限于某一世代,在连续多个世代群体中,都能检测得到有上位效应组分达到显著水平;其次,本研究每个世代的样本量都很大,样本总量鸡只数达到1312只,这表明这种显著性并不是由于样本量过少造成的假阳性;第三,受持续选育的影响,这两个SNPs的基因型频率在世代间不断变化,但在各世代仍能检出达到显著水平的上位效应组分,表明这种显著性结果并不受SNPs的基因型频率影响;第四,方差剖分结果支持显著性分析的结果;此外,在低脂系内,本研究未发现任何达到显著或接近显著的互作组分。以上多方面的证据显示,*ApoB*基因T123G位点与*UCP*基因C1197A位点之间的上位效应对高脂系腹脂率性状存在显著影响这一事实不能归为随机事件。

Carlborg等<sup>[10]</sup>在分析鸡高、低体重双向选择品系的体重差异的分子遗传学基础时发现,一个对体重影响较大的QTL,实质上是4个不同QTL间上位相互的结果,这些QTL间的互作对选择的应答极显著地高于单个QTL的选择反应。本研究中也发现,高脂系内各世代*ApoB*基因T123G位点与*UCP*基因C1197A位点之间与腹脂率显著相关的上位效应组分的遗传方差普遍大于二者之间的加性方差。这表明在某些特定的情况下,上位效应可能会是响应选择反应的主效应。

本研究还发现,这两个位点间的各上位效应组分在世代间并没有稳定的遗传方差。推测这是由于目前各类上位效应分析统计模型不能区分可遗传的

上位效应组分与非可遗传的组分,故计算得到的上位效应方差中可能包含着非可遗传的组分<sup>[52,53]</sup>。这就意味着在连续选育的群体中,并不是所有的上位效应方差都可以固定在群体中,也就是说,各世代间的相同SNPs间的上位效应方差组分之所以不是稳定不变的,是因为在总的上位效应方差中只有其中的一部分是可遗传的。

目前,畜禽数量性状QTL或候选基因功能位点间上位效应分析的理论模型主要有General-two-Alleles(G2A)和NOIA两个模型。2005年,Zeng等<sup>[54]</sup>提出了G2A模型,这种模型经过拓展后,可以处理处于连锁不平衡位点间的上位效应分析,但是仍然要求等位基因的频率分布处于哈代-温伯格平衡状态<sup>[55]</sup>。2007年,Alvarez-Castro等<sup>[44]</sup>在G2A模型的基础上提出了应用范围更广的NOIA模型,这种模型的优点是在于即便位点等位基因的频率分布处于非哈代-温伯格平衡状态,也能保证上位效应组分割分的正交性<sup>[56]</sup>。实际上,连续选育的群体并不是随机交配的理想群体,等位基因的频率分布可能处于非哈代-温伯格平衡状态。本研究中的C1197A位点在9世代高脂系内便处于非哈代温伯格平衡状态。这就要求数据处理采用的理论模型和分析方法应不受群体SNPs等位基因型频率分布特征的影响,NOIA模型可以满足这种要求,因此,本研究选用NOIA模型处理相应的数据。

最后,值得注意的是本研究中肉鸡高脂系与低脂系群体都是从相同的基础群中,经闭锁双向选育获得的,且饲养管理条件相同。本研究发现在高脂系内这两个位点之间存在对七周龄腹脂率有显著影响的上位效应组分( $P<0.05$ ),并且这种效应在连续多世代选育过程中仍能持续稳定存在,而低脂系中并未发现此现象。这意味着,至少在高脂系内,腹脂率的遗传受到这两个基因间上位效应的影响。这提示我们,两系间脂肪性状QTL或重要候选基因功能位点之间不同的遗传互作模式可能是引起这两个品系腹脂性状巨大的表型差异的重要影响因素之一。这将有助于我们更为深入地理解脂肪组织形成的分子遗传学机制并最终解决快大型肉鸡体脂蓄积过多问题,同时对人类肥胖等复杂疾病的研究也具有积极的借鉴意义。

## 参考文献(References):

- [1] 张文英,程君奇,朱军,吴为人. 上位性及其在遗传育种研究中的应用. 生物信息学, 2004, 2(2): 39-41, 50.
- [2] Cheverud JM, Routman EJ. Epistasis and its contribution to genetic variance components. *Genetics*, 1995, 139(3):

- 1455–1461.
- [3] 余四斌, 周芳. 植物杂种优势遗传基础的研究进展. 种子, 1998, (6): 53–56, 58.
  - [4] 余四斌, 李建雄, 徐才国, 谈移芳, 高友军, 李香花, 张启发. 上位性效应是水稻杂种优势的重要遗传基础. 中国科学(C 辑), 1998, 28(4): 333–342.
  - [5] 余新桥, 梅捍卫, 罗利军, 刘国兰, 刘鸿艳, 邹桂花, 胡颂平, 李明寿, 吴金红. 干旱胁迫下水稻柱头外露率加性、上位性效应和  $Q \times E$  互作的剖析. 遗传学报, 2006, 33(6): 542–550.
  - [6] 王成辉, 李思发, 刘志国, 项松平, 王剑, 潘增云, 段江. 红鲤生长性状的上位性遗传效应分析. 中国水产科学, 2006, 13(4): 573–578.
  - [7] 刘桂富, 杨剑, 徐海明, 朱军. 上位性和  $QTL \times$  环境互作对水稻(*Oryza sativa* L.)抽穗期的影响. 遗传学报, 2007, 34(7): 608–615.
  - [8] 张坤普, 田纪春, 赵亮, 王珊珊. 利用 DH 群体进行小麦株高的加性效应、上位效应及环境互作效应的 QTL 分子标记定位. 遗传学报, 2008, 35(2): 119–127.
  - [9] Carlborg O, Kerje S, Schütz K, Jacobsson L, Jensen P, Andersson L. A global search reveals epistatic interaction between QTL for early growth in the chicken. *Genome Res*, 2003, 13(3): 413–421.
  - [10] Carlborg O, Jacobsson L, Ahgren P, Siegel P, Andersson L. Epistasis and the release of genetic variation during long-term selection. *Nat Genet*, 2006, 38(4): 418–420.
  - [11] Le Rouzic A, Siegel PB, Carlborg O. Phenotypic evolution from genetic polymorphisms in a radial network architecture. *BMC Biol*, 2007, 5: 50.
  - [12] Le Rouzic A, Alvarez-Castro JM, Carlborg O. Dissection of the genetic architecture of body weight in chicken reveals the impact of epistasis on domestication traits. *Genetics*, 2008, 179(3): 1591–1599.
  - [13] Griffin, H. Understanding genetic variation in fatness in chicken. *Annual Report Roslin Inst*, Edinburgh, UK, 1996.
  - [14] Wang HB, Li H, Wang QG, Zhang XY, Wang SZ, Wang YX, Wang XP. Profiling of chicken adipose tissue gene expression by genome array. *BMC Genomics*, 2007, 8: 193.
  - [15] Li H, Wang HB, Li X, Wang QG. Genome-wide transcription analysis of genes expressed in chicken adipose tissue. In: The 23th World Poultry Congress. Brisbane, 2008.
  - [16] 王颖, 李辉. 鸡体脂性状 QTL 的研究进展. 东北农业大学学报, 2005, 36(1): 99–103.
  - [17] Abasht B, Dekkers JC, Lamont S. Review of quantitative trait loci identified in the chicken. *Poult Sci*, 2006, 85(12): 2079–96. Erratum in: *Poult Sci*, 2007, 86(1): 206.
  - [18] Koning DJ, Hocking PM. Marker-assisted selection in poultry, 185–198. In: *Marker-Assisted Selection*, edited by Guimarães EP, Beate JR, Scherf D, Sonnino A, Dargie JD, Food And Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 2007.
  - [19] Jennen D. Chicken fatness: from QTL to candidate gene. PhD thesis. Wageningen University, The Netherlands, 2004.
  - [20] Zhang S, Li H, Shi H. Single marker and haplotype analysis of the chicken Apolipoprotein B gene T123G and D9500D9-polymorphism reveals association with body growth and obesity. *Poult Sci*, 2006, 85(2): 178–184.
  - [21] Liu S, Wang SZ, Li ZH, Li H. Association of single nucleotide polymorphism of chicken uncoupling protein gene with muscle and fatness traits. *J Anim Breed Genet*, 2007, 124(4): 230–235.
  - [22] Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Lipid Res J*, 1984, 25(12): 1277–1294.
  - [23] Brown MS, Goldstein JLA. Receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, 232(4746): 34–47.
  - [24] 张森, 李辉. 载脂蛋白 B 研究进展. 国际遗传学杂志, 2006, 29(5): 364–367.
  - [25] Zhang S, Shi H, Li H. Cloning and tissue expression characteration of the chicken APOB gene. *Anim Biotechnol*, 2007, 18(4): 243–250.
  - [26] Lemieux S. Genetic susceptibility to visceral obesity and related clinical implications. *Obes Relat Metab Disord*, 1997, 21(10): 831–838.
  - [27] Allan D, Sniderman MD. Non-HDL Cholesterol versus apolipoprotein B in diabetic dyslipoproteinemia. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2207–2208.
  - [28] Inui Y, Keno Y, Fukuda K, Igura T, Makamura T, Tokunaga K, Kawata S, Matsuzawa Y. Modulation of apolipoprotein gene expression in fatty liver of obese rats: enhanced APOA-IV, but no APOB expression by a high sucrose diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997, 21(3): 231–238.
  - [29] Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Beceiro VL, In-trona M, Tognoni G. APOB gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2003, 167(2): 355–366.
  - [30] Peacock R, Dunning A, Hamsten A, Tornvall P, Humphries S, Talmud P. Apolipoprotein B polymorphisms, lipoproteins and coronary atherosclerosis; a study of young myocardial infarction survivors and healthy population based individuals. *Atherosclerosis*, 1992, 92(2–3):

- 151–164.
- [31] Burnett JR, Shan J, Miskie BA, Whitfield AJ, Yuan J, Tran K, McKnight CJ, Hegele RA, Yao Z. A novel nont-runcating APOB gene mutation, R463W, causes familial hypobetalipoproteinemia. *J Biol Chem*. 2003, 278(15): 13442–13452.
- [32] 李世鹏, 白秀娟. 鸽载脂蛋白 B 基因多态性与生长性状相关性分析. 现代畜牧兽医, 2008, (8): 53–55.
- [33] 陈维星, 王守志, 李辉. 鸡 *ApoB* 基因多态位点与生长和体组成性状的相关性研究. 东北农业大学学报, 2009, 40(2): 60–64.
- [34] 张森, 石慧, 李辉. 鸡 *apoB* 基因 T123G 多态位点与体组成性状的相关性研究. 畜牧兽医学报, 2006, 37(12): 1264–1268.
- [35] Kozak LP, Harper ME. Mitochondrial uncoupling proteins in energy expenditure. *Annu Rev Nutr*, 2000, 20: 339–363.
- [36] Vianna CR, Hagen T, Zhang CY, Bachman E, Boss O. Cloning and functional characterization of an uncoupling protein homolog in hummingbirds. *Physiol Genomics*, 2001, 5(3): 137–145.
- [37] Lee HJ, Ryu HJ, Shin HD, Park BL, Kim JY, Cho YM, Park KS, Song J, Oh B. Associations between polymorphisms in the mitochondrial uncoupling proteins (UCPs) with T2DM. *Clin Chim Acta*, 2008, 398(1–2): 27–33.
- [38] Shin HD, Kim KS, Cha MH, Yoon Y. The effects of UCP-1 polymorphisms on obesity phenotypes among Korean female subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(2): 624–630.
- [39] Oh JD, Kong HS, Lee JH, Choi IS, Lee SJ, Lee SG, Sang BD, Choi CH, Cho BW, Jeon GJ, Lee HK. Identification of novel SNPs with effect on economic traits in uncoupling protein gene of Korean native chicken. *Asian-Aust J Anim Sci*, 2006, 19(8): 1065–1070.
- [40] Zhao J, Li H, Kong X, Tang Z. Identification of single nucleotide polymorphisms in avian uncoupling protein gene and their association with growth and body composition traits in broilers. *Can J Anim Sci*, 2006, 86(3): 345–350.
- [41] Sharma P, Bottje W, Okimoto R. Polymorphisms in uncoupling protein, melanocortin 3 receptor, melanocortin 4 receptor, and pro-opiomelanocortin genes and association with production traits in a commercial broiler line. *Poult Sci*, 2008, 87(10): 2073–2086.
- [42] 赵建国, 李辉, 孟和, 顾志良, 王启贵, 王宇祥. 鸡 UCP 基因作为脂肪性状候选基因的研究. 遗传学报, 2002, 29(6): 481–486.
- [43] Cary, NC. SAS Institute Inc. *JMP User's Guide*. 2000.
- [44] Alvarez-Castro JM, Carlborg O. A unified model for functional and statistical epistasis and its application in quantitative trait loci analysis. *Genetics*, 2007, 176(2): 1151–1167.
- [45] Le Rouzic A, Alvarez-Castro JM. Estimation of genetic effects and genotype-phenotype maps. *Evol Bioinform Online*, 2008, 4: 225–235.
- [46] Development Core Team, R. A Language and Environment for Statistical Computing. R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2007, ISBN. 3-900051-07-0.
- [47] Phillips PC. Epistasis-the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems. *Nat Rev Genet*. 2008, 9(11): 855–867.
- [48] Gjuvslund AB, Hayes BJ, Omholt SW, Carlborg O. Statistical epistasis is a generic feature of gene regulatory networks. *Genetics*, 2007, 175(1): 411–420.
- [49] 王建平, 王加启, 卜登攀, 刘宁, 李发弟, 栾绍宇. 脂肪的生理功能及作用机制. 中国畜牧兽医, 2009, 36(2): 42–45.
- [50] Jones KT, Ashrafi K. *Caenorhabditis elegans* as an emerging model for studying the basic biology of obesity. *Dis Model Mech*, 2009, 2(5–6): 224–229.
- [51] Ricquier D, Bouillaud F. Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. *J Physiol*, 2000, 529(Pt 1): 3–10.
- [52] Hansen TF, Wagner GP. Modeling genetic architecture: a multilinear model of gene interaction. *Theor Popul Biol*, 2001, 59(1): 61–86.
- [53] Carter AJ, Hermisson J, Hansen TF. The role of epistatic gene interactions in the response to selection and the evolution of evolvability. *Theor Popul Biol*, 2005, 68(3): 179–196.
- [54] Zeng Z, Wang T, Zou W. Modeling quantitative trait loci and interpretation of models. *Genetics*, 2005, 169(3): 1711–1725.
- [55] Wang T, Zeng ZB. Models and partition of variance for quantitative trait loci with epistasis and linkage disequilibrium. *BMC Genet*, 2006, 7: 9.
- [56] Alvarez-Castro JM, Le Rouzic A, Carlborg O. How to perform meaningful estimates of genetic effects. *PLoS Genet*, 2008, 4(5): e1000062.