

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00211

马基因组研究进展

杨虹¹, 马月辉², 李蓓¹, 芒来¹

1. 内蒙古农业大学动物科学与医学学院, 呼和浩特 010018;
2. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193

摘要: 各种生物都具有其独特的遗传信息, 深入了解生物体的形成过程以及各种生命活动都离不开基因组的研究成果。由于在世界范围内马具有良好的健康情况记录和详细的系谱记录, 使得马成为生命科学研究中极具价值的模式动物。尽管起步较晚, 但在过去的几年中, 马基因组图谱经历了前所未有的发展。文章主要对近年来马基因组遗传图谱、物理图谱、基因组比较作图以及功能基因组学等研究进展进行了综述, 这些图谱也正是世界各地研究人员用以探寻与马的各种性状(包括全部的健康状况、抗病性能、生殖生育能力、运动性能以及诸如毛色这样的表型特征等)相关基因的重要工具。相信这些研究成果将为马匹疾病预防、诊断和治疗提供新的思路与方法, 并将为马遗传育种提供更好的选配依据。

关键词: 马; 基因组图谱; 基因组测序; 比较基因组; 基因组分析

Progress on horse genome project

YANG Hong¹, MA Yue-Hui², LI Bei¹, Dugarjaviin Manglai¹

1. College of Animal Science and Animal Medicine, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;
2. Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Science, Beijing 100193, China

Abstract: There is unique genetic information belonging to various kinds of living beings. Understanding of the formation process of organisms and a variety of vital movement is associated with the achievements of genome study. As horse has a notable health condition and great record of the genealogy in the world, thus it becomes a valuable model animal for studying life science. Despite of a late start, the map of the horse genome has undergone unprecedented expansion during the last few years. The current progresses of the horse genome, including genetic map, physical map, comparative genomic map, and functional genomics, were reviewed in this paper. The maps are currently used worldwide to discover genes associated with various traits of significance in horse including general health, disease resistance, reproduction, fertility, athletic performance, phenotypic characteristics like coat color, etc. The results are believed to provide new ideas and approaches for prevention, diagnostics, and therapeutic for horses, and also better foundation of breed selection and equine genetic breeding.

Keywords: horse; genome map; genome sequencing; comparative genomics; genome analysis

20 世纪 60 年代以来, 农业机械化不断发展, 马匹逐步退出役用舞台, 而全世界马匹总数却没有显著变化, 减少的主要是重型马, 轻型马反而有所发展。目前, 世界马业以竞技马及其带动的相关产业

收稿日期: 2009-08-05; 修回日期: 2009-10-19

基金项目: 国家科技平台建设项目(编号: 2005DKA21101)和国家自然科学基金项目(编号: 30760162)资助

作者简介: 杨虹(1980-), 女, 博士研究生, 研究方向: 分子数量遗传学与马科学。Tel: 13514712653; E-mail: yanghong789@yahoo.com.cn

通讯作者: 芒来(1962-), 男, 教授, 博士生导师, 农学博士, 兽医学博士, 博士后, 研究方向: 分子数量遗传学与马科学。Tel: 13848712222; E-mail: dmanglai@yahoo.com.cn

发展势头最猛,在很多国家马匹已经成为创造社会价值与经济价值最高的家养动物。在美国,现代马业成为其第二大产业;英国每年养马的总收入达到 34 亿英镑,并创造了 15~20 万直接和间接工作岗位;日本平均每年举办 288 天、3 452 场次赛马;香港赛马会平均每年向香港政府提供 163 亿港元的财政税收,占香港财政收入的 1/10 左右。

然而,在基因组计划启动之初马并未成为研究的模式动物,与人类、小鼠、猪、牛及犬相比,马基因组相关研究的开展相对滞后。1995 年,首届国际马基因定位研讨会(IEGMW)于美国列克星顿召开,该会议成为马基因组研究计划国际合作的伊始。自此马基因组发展迅速,近年来所获得的相关信息已呈指数增长。目前,不仅得到了马所有染色体的高分辨率基因图谱,而且对纯血母马的完整基因组测序和注释工作都已完成。获得全基因组序列使马遗传学研究提升到一个新的水平,研究方向也开始转向破译马匹一系列复杂疾病的遗传原因。

1 马基因组组成

马基因组由细胞核中的核染色体/核DNA和细胞质中的线粒体DNA上所有基因组组成。正常的马核基因组由 64 条染色体组成:31 对常染色体和 1 对性染色体。其中 13 对常染色体为中着丝粒或亚中着丝粒,其余的为端着丝粒。X染色体是第二大染色体,为中着丝粒,而Y染色体是最小的染色体,为端着丝粒^[1]。在研究中也发现有异常情况出现,如嵌合体(64, XX/64, XY)、非整倍体(63, X/64, XX)以及雌雄间体(63, X/64, XX/65, XX(Y染色体缺失))^[2,3]等。据推测,马基因组的大小与哺乳动物的平均值较接近,约 3 亿碱基对,经过对纯血母马基因组序列的测序和拼接,现在可以得到更为准确的估计。

马的线粒体DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)基因组结构紧密,全长约为 16 660 bp^[4],呈环状双链,其外环为重链(H),内环为轻链(L)。mtDNA基因组可分为编码区和非编码区两部分,编码区内有 37 个基因:主要包括 13 个蛋白质基因,分别是细胞色素*b*基因、细胞色素氧化酶 3 个亚基的基因、NADH 脱氢酶 7 个亚基的基因以及 ATP 酶两个亚基基因;22 个 tRNA 基因以及 2 个 rRNA 基因,其中 ND6 和 8 个 tRNA 基因(tRNA-*Glu*、*Ala*、*Asn*、*Cys*、*Tyr*、*Ser*、

Gln、*Pro*)由轻链(L)编码,其余大部分基因由重链(H)编码。此外还包括控制区(D-loop区)和L-链复制起始区^[5]。

2 遗传连锁图谱

遗传连锁图谱是通过遗传重组所得到的基因线性排列图,该图谱的绘制依赖于DNA多态性的开发。迄今为止,已知马基因组包含大约 4 000 个多态性标记^[6]。日本学者Tozaki在马多态性标记的研究方面做出了突出贡献,共发现 2 346 个多态性标记,其中与人基因组同源的标记中有 206 个是利用AHT全同胞家系进行染色体定位的^[7]。Penedo等^[8]绘制的连锁图谱包含了分布于 31 条染色体的 766 个遗传标记,比前面报道的图谱具有更高的标记密度,其中 626 个呈线性排列,其余 140 个位于染色体的特定区域,该图谱覆盖马基因组 3 740 cM,标记间平均距离为 6.3 cM,55%的间距 5 cM,仅有 3%的间距 20 cM。Swinburne等^[9]所绘制的连锁图谱中确定了 742 个遗传标记(734 个微卫星和 8 个以基因为基础的标记)的基因型,并且获得了每条常染色体和X染色体的单一连锁群,它覆盖马基因组 2 772 cM,标记间平均跨度为 3.7 cM。这些遗传连锁图谱为进一步研究马与人及其他哺乳动物基因组保守序列提供了基础信息。

3 物理图谱

物理图谱是利用限制性内切酶将染色体切成数个片段,再根据重叠序列把片段连接成染色体。物理图谱可确定被克隆基因或 DNA 标记在染色体上的精细位置,主要通过 3 种方法进行:荧光原位杂交(Fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、放射自显杂交(Radiation hybrid, RH)和细菌人工染色体(Bacterial artificial chromosome, BAC)文库的构建。对控制马匹重要性状的基因进行绘图和定位克隆意义重大。

3.1 FISH 图谱

自 20 世纪 90 年代中期开始,FISH方法一直是绘制马基因特异性和微卫星标记的主要方法。Raudsepp等^[10]报道了第一代详细马Y染色体物理图谱,该图谱表明Y染色体的常染色质区包含了其总体大小

45~50 Mb中的大约 15 Mb,且位于长臂的远侧 1/3 处的拟常染色质区(Pseudoautosomal region, PAR)也被最终定位, Y染色体的其余部分主要为异染色质。该图谱对于绘制其他驯化物种Y染色体图谱具有很高的价值。第二代马基因组综合图谱中包括了分布于 31 条常染色体和X染色体的 1 144 个FISH标记^[11]。Loof等^[12]利用FISH图谱将 6 个基因组BAC克隆定位于 ECA 27q17。最近所研究的马 *ATP2A2*^[13]、*EIF2AK2*^[14]、*EGFR*、*CLCA1*^[15]、*HTR*^[16]、*RSPO*^[17]等基因都是应用了FISH图谱进行基因定位的。FISH在染色体重排等复杂的细胞遗传学分析中也是一种有效的补充工具^[18]。

3.2 RH 图谱

2001 年, 5000 rad马全基因组RH板的开发和使用的推动了随后ECA 11 物理图谱和比较图谱的产生^[19]。该图谱是集合了所有有效图谱信息并增加了覆盖马染色体全长的新信息的首张综合图谱, 它清楚地强调了分辨率和RH板的效用, 同时也指出适当精度的RH图谱需要均匀分布的细胞遗传学标记。包含了 730 个标记的第一代马基因组RH图谱结合了 I 型和 II 型标记, 并且整合了同线性图谱、细胞遗传学图谱和减数分裂图谱, 提供了关于马基因组结构与比较状况的最为详细的信息, 这些标记被分为 101 个RH组, 分布于马的所有常染色体和X染色体上^[20]。Coleman等^[21]利用RH图谱在ECA 17 确定 162 个表达序列标签(Expressed sequence tags, ESTs), 在 ECA X上确定 382 个表达序列标签。Momozawa等^[22]利用RH方法联合分析了马焦虑性状与ECA 上的 *SLC6A4* 基因的相关关系。为了鉴别控制马重要经济性状的基因, Gustafson-Seabury等^[23]报道了一个高密度的马 22 号染色体的图谱, 其中包括 52 个特定基因和 31 个微卫星标记。Wagner等^[24]报道了一个 1.3 Mb的与HAS 2 同源的马RH图谱, 并且显示ECA 6p、ECA 15 和ECA 18 分属于 3 个RH连锁群。第二代马基因组RH图谱为高分辨率图谱, 包含了分布于所有常染色体与X染色体上的 3 816 个RH 标记, 标记间平均距离为 775 kb, 分辨率是第一代RH图谱的 6 倍^[11]。该图谱是目前获得的马基因组物理图谱和比较图谱中信息最全的, 将促进今后全基因组BAC 指纹图谱和基因组测序的进行, 它也将成为鉴别控

制马健康、疾病及生产性能等基因的工具, 有助于我们了解马基因组与其他物种的进化关系。

3.3 BAC 图谱

2000 年初, 为了增加马细胞遗传图谱上的标记数量, 扩大与连锁图谱的结合, 用微卫星筛选出了一个马的BAC文库^[25]。有效的BAC文库的出现使马科学研究者可以初步发展涵盖马基因组较少区域的BAC重叠群, 并且开发完整的马全基因组BAC重叠群物理图谱。Boneker等^[26]分离得到位于马染色体 2p16→p15 的 *COL9A2* 基因的BAC克隆。Dierks等^[27]从ECA 4q12-q22 区域的马BAC克隆中找出 29 个基因关联的序列标记位点(Sequence tagged site, STS)。Brinkmeyer-Langford等^[28]绘制出马 21 号染色体超过 1/4 的BAC连锁群图谱, 跨度约为 3.3 Mb, 包含 207 个克隆, 确定了 141 个标记(33 个基因和 108 个STS 标签)。这一区域与人的部分 19 号染色体(HAS 19)和部分 5 号染色体(HAS 5)相对应。此外, Raudsepp等^[10]利用BAC重叠群图谱还绘制出马Y染色体的常染色质区, 将BACs归于 7 个重叠群。Leeb等^[29]基于马的BAC末端序列绘制了人-马比较图谱, 所有标记被确定分别位于ECA 10、ECA 20 和ECA 31。

4 马基因组全序列

国际科研人员希望利用基因组学来解决马属动物重要的健康问题, 于 2005 年启动了马基因组测序计划^[30]。该项目旨在通过检测马基因组序列为人类医学及兽医学提供帮助。由美国国家卫生研究院下属的国家人类基因组研究所(NHGRI)投资 1 500 万美元, 美国麻省理工学院和哈佛大学联合研究院的 Kerstin Lindblad-Toh博士为主要负责人, 采用全基因组鸟枪法(Whole-genome shotgun, WGS)对马基因组进行测序。另外, 来自德国兽医大学的 Ottmar Distl博士和Tosso Leeb博士, 以及Helmholtz传染研究中心的 Helmut Blöcker博士也对这一项目做出了许多贡献: 提供了大约 300 000 个BAC末端序列。2007 年 2 月, 国际马基因组计划宣布完成了家马基因组序列草图, 并将数据全部存入公共数据库, 供世界各地的生物学家与兽医学家免费使用^[31]。提供测序血样的是一匹来自康奈尔大学兽医学院的名为“黎明”的纯血母马^[32](图 1), 其杂合率很低

(1/1380 bp)。第二版草图包含平均 112 kb 的 N50 连锁群以及 46 Mb 的 N50 超级连锁群,用以估计纯血母马 2.68 Gb 基因组^[33]。



图 1 提供马基因组测序血样的纯血母马“黎明”^[32]

除了对马基因组进行测序外,研究人员还以包括阿克哈-塔克马、安达卢西亚马、阿拉伯马、冰岛马、奎特马、标准种马和纯血马在内的各种现代马和原始马的 DNA 为样本制作马遗传变异图谱,该图谱包括 100 万单核苷酸多态性(SNP)的变异标记。在过去的几年中,世界各地的研究者确定了许多与马的某些性状有关的 SNPs。Young 等^[34]报道发现 *FOXC2* 为治疗慢性进行性淋巴水肿的候选基因,该基因的一个 SNP 会对马匹产生影响。Brown 等^[35]发现致炎因子 *TNF- α* 的某些 SNP 仅在马体有发现,而在驴及斑马等其他马科动物并未发现。Milenkovic 等^[36]发现序列长为 5.2 kb 的马 *LAMA3* 基因两个内含子上的 SNP 与马匹的一种严重疱疹病有关。Wittwer 等^[37]研究发现马 4 号染色体上的一个 SNP(AJ543065: g.703A>G)与德国南部冷血马的骨软骨病有关。Hamann 等^[38]研究表明,马 *CRISP3* 基因的一个多态性与汉诺威温血马种马的生育力有关。Vychodilova-Krenkova 等^[39]研究了马的 4 个与免疫应答功能相关的 SNP,这些将被应用于马匹对疾病的易感性和抗病性的基因组研究中。Momozawa 等^[40,41]找到与马性格相关的 10 个候选基因的 SNP。目前,确定马毛色基因的主要方法也是依赖于 SNP。*SLC36A1* 第二外显子上的一个错义突变可能与浅香槟色毛色有关^[42]。*ASIP* 基因的一个 SNP 与马的黑色毛色有关^[43]。Brooks 等^[44]与 Haase 等^[45]都发现 *KIT* 基因与马体的斑点模式有关;Rieder 等

^[46]研究发现 *KIT* 基因与马的白面及腿部标记有关;Haase 等^[47]研究还发现该基因与白色毛色有关。今后,SNPs 作为新一代标记在亲子鉴定和品种多样性分析方面必将发挥更为重要的作用。

5 比较基因组

随着比较基因组学的发展,利用一系列方法已经对马基因组与各种哺乳动物/脊椎动物的基因组进行了比较。最初 Raudsepp 等^[48]采用动物园杂交法(Zoo-FISH)和比较染色体涂染技术探明人类与马之间同源的 43 个染色体片段,从而首次提出了二者之间核型具有相似性的观点。第一代马基因组 RH 图谱有助于校准马与人和马与鼠的比较基因组图谱,分辨率的提高使图谱得到进一步完善^[20]。随后该图谱由 Yang 等^[49]重新勘误。Gustafson-Seabury 等^[23]10.1016/j.tvj.2007.04.020 ~报道了包含 83 个标记(52 个特定基因和 31 个微卫星标记)的马 22 号染色体的较高密度图谱,比较分析显示 ECA 22 与狗 24 号染色体全长的基因顺序一致,与人、小鼠和大鼠同源性分析显示 ECA 22 可以归为两个保守组,其中一个被认为是哺乳动物和鸟类祖先所具有的。Farber 等^[50]利用 1 534 个微卫星标记的侧翼序列比较了马与人的基因组,结果显示 83 个侧翼序列与已知的或被公认的人类基因具有高度相似性,46 个与人类基因内部区域高度相似,提高了人-马比较图谱的标记密度。Tozaki 等^[7]通过分析 2 346 个微卫星侧翼序列,进一步扩大这方面的工作,又发现 339 个可以作为比较的标记。Leeb 等^[29]通过 BLASTn 将马的 9 473 个 BAC 末端序列与人类基因组序列进行比较,3 079 个 BAC 克隆作为比较位点锚定于人的基因组,所有标记分别位于 ECA 10、20 和 31。

马的比较基因组图谱除了马与人及其他哺乳动物进行的比较外,还有与其他马科动物基因组的比较。这些比较主要集中于比较马和驴染色体的核型,虽然马与驴之间仅有一对染色体的区别(家马为 $2n=64$, 驴 $2n=62$),核型具有许多同源区,但它们已经从一个共同的祖先经历了染色体互相融合和重排的演化,面临着杂种不育和骡子偶尔具有生育力的现象^[49,51,52]。用 FISH 方法分析家马和普氏野马比较基因组结果显示,所有家马和普氏野马染色体正如

G带预测的那样为同源的,而且提供了普氏野马近端着丝粒染色体EPR 23和EPR 24与家马ECA 5同源的新信息^[53]。家马与斑马的基因组比较结果表明,二者之间的差异主要来源于多数罗伯逊易位、染色体融合和个别的染色体倒置^[54,55]。通过这些研究我们可以更加清晰地了解马科动物的演化过程。

6 功能基因组

随着马基因组测序工作的基本完成,马基因组研究进入后基因组时代,功能基因组是其中的重要方面。功能基因组学是利用上述各种图谱提供的信息和产物,通过在基因组或系统水平上全面分析基因的功能,使得生物学向多个基因或蛋白质同时进行系统研究。马功能基因组学的发展有赖于全基因组表达微阵列的出现,它可以同时分析数以千计的基因表达模式。

Smith等^[56]建立了用以确定马骨关节炎模式、组织学和关节软骨基因表达特征之间相互关系的微阵列。Mucher等^[57]用小鼠cDNA微阵列分析马肌肉组织的基因表达模式,以了解马的肌肉在训练时代谢适应与代谢紊乱的作用过程。另外,小鼠微阵列还用于剖析由于代谢紊乱而圆满完成比赛和失去比赛资格的耐力马血细胞基因表达情况,以获得耐力马的生理适应和代谢性疾病的分子标记^[58]。Nomura等^[59]采用DNA微阵列分析发现与正常肌腱相比马浅表指状屈肌腱炎中基质金属蛋白酶 13(MMP-13)的表达水平大幅正调节指状屈肌肌腱。Ramery等^[60]利用人类微阵列研究受到马喘息病影响的马与其基因表达的关系,从而确定对照体有关基因的表达模式。

7 线粒体DNA研究

自1962年Nass等发现线粒体DNA(mtDNA)以来,由于其严格遵循母性遗传和具有丰富的多态性,mtDNA便成为研究动物遗传多样性及起源进化的理想材料。1994年,Xu等^[4]对马mtDNA进行了全序列分析,Ishida等^[61]、芒来等^[62]和李金莲等^[63]分别对纯血马和中国蒙古马mtDNA D-Loop区序列进行多态性分析,并将结果应用于马的品种鉴定及分子系统进化研究中。

8 展望

马作为奇蹄目的典型物种被列入基因组计划对研究马属动物的进化生物学具有重要意义。马属动物化石记录保存完好,染色体重排的核型证据已被发现。马与其他动物相比的显著特点是拥有广泛的育种记录、详细的谱系记录及出色的健康和性能记录,可以为科学研究提供良好的实验材料。马匹生理和病理的多个方面都与人类生物学和医学高度相关,马基因组研究将支持这些及其他直接应用于人类健康的马科学研究。马基因组序列也适用于马匹疾病和生理的研究,从而造福于马匹健康与福利。而要得到更为完善的马基因组信息,还需要走很长的路,今后还要在如何利用这些信息与疾病和各种性状进行结合方面加大研究力度。总之,马基因组相关研究的应用必将有利于世界马业进一步蓬勃快速的发展。

参考文献(References):

- [1] Bowling AT, Breen M, Chowdhary BP, Hirota K, Lear T, Millon LV, Ponce de Leon FA, Raudsepp T, Stranzinger G. International system for cytogenetic nomenclature of the domestic horse. Report of the Third International Committee for the Standardization of the domestic horse karyotype, Davis, CA, USA, 1996. *Chromosome Res*, 1997, 5(7): 433–443. [\[DOI\]](#)
- [2] Bugno M, Słota E, Kościelny M. Karyotype evaluation among young horse populations in Poland. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 2007, 149(5): 227–232. [\[DOI\]](#)
- [3] Bugno M, Zabek T, Golonka P, Pieńkowska-Schelling A, Schelling C, Słota E. A case of an intersex horse with 63, X/64, XX/65, XX, del(Y)(q?) karyotype. *Cytogenet Genome Res*, 2008, 120(1–2): 123–126. [\[DOI\]](#)
- [4] Xu X, Arnason U. The complete mitochondrial DNA sequence of the horse, *Equus caballus*: extensive heteroplasmy of the control region. *Gene*, 1994, 148(2): 357–362. [\[DOI\]](#)
- [5] George M Jr, Ryder OA. Mitochondrial DNA Evolution in the Genus *Equus*. *Mol Biol Evol*, 1986, 3(6): 535–546.
- [6] Chowdhary BP, Raudsepp T. The horse genome. *Genome Dyn*, 2006, 2: 97–110. [\[DOI\]](#)
- [7] Tozaki T, Swinburne J, Hirota K, Hasegawa T, Ishida N, Tobe T. Improved resolution of the comparative horse-human map: investigating markers with in silico and linkage mapping approaches. *Gene*, 2007, 392(1–2): 181–186. [\[DOI\]](#)
- [8] Penedo MC, Millon LV, Bernoco D, Bailey E, Binns M,

- Cholewinski G, Ellis N, Flynn J, Gralak B, Guthrie A, Hasegawa T, Lindgren G, Lyons LA, Røed KH, Swinburne JE, Tozaki T. International Equine Gene Mapping Workshop Report: a comprehensive linkage map constructed with data from new markers and by merging four mapping resources. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 111(1): 5–15. [\[DOI\]](#)
- [9] Swinburne JE, Boursnell M, Hill G, Pettitt L, Allen T, Chowdhary B, Hasegawa T, Kurosawa M, Leeb T, Mashima S, Mickelson JR, Raudsepp T, Tozaki T, Binns M. Single linkage group per chromosome genetic linkage map for the horse, based on two three-generation, full-sibling, crossbred horse reference families. *Genomics*, 2006, 87(1): 1–29. [\[DOI\]](#)
- [10] Raudsepp T, Santani A, Wallner B, Kata SR, Ren C, Zhang HB, Womack JE, Skow LC, Chowdhary BP. A detailed physical map of the horse Y chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(25): 9321–9326. [\[DOI\]](#)
- [11] Raudsepp T, Gustafson-Seabury A, Durkin K, Wagner ML, Goh G, Seabury CM, Brinkmeyer-Langford C, Lee EJ, Agarwala R, Stallknecht-Rice E, Schäffer AA, Skow LC, Tozaki T, Yasue H, Penedo MC, Lyons LA, Khazanehdari KA, Binns MM, MacLeod JN, Distl O, Guérin G, Leeb T, Mickelson JR, Chowdhary BP. A 4,103 marker integrated physical and comparative map of the horse genome. *Cytogenet Genome Res*, 2008, 122(1): 28–36. [\[DOI\]](#)
- [12] Looft C, Paul S, Philipp U, Regenhard P, Kuiper H, Distl O, Chowdhary BP, Leeb T. Sequence analysis of a 212 kb defensin gene cluster on ECA 27q17. *Gene*, 2006, 376(2): 192–198. [\[DOI\]](#)
- [13] Müller D, Kuiper H, Mömke S, Böneker C, Drögemüller C, Swinburne JE, Binns M, Chowdhary BP, Distl O. Physical mapping of the *ATP2A2* gene to equine chromosome 8p14 p12 by FISH and confirmation by linkage and RH mapping. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 114(1): 94G. [\[DOI\]](#)
- [14] Perelygin AA, Lear TL, Zharkikh AA, Brinton MA. Comparative analysis of vertebrate EIF2AK2 (PKR) genes and assignment of the equine gene to ECA15q24-q25 and the bovine gene to BTA11q12-q15. *Genet Sel Evol*, 2006, 38(5): 551–563. [\[DOI\]](#)
- [15] Klukowska-Rötzler J, Bugno M, Sander P, Slota E, Dolf G, Chowdhary BP, Leeb T, Gerber V. Chromosomal assignment of the two candidate genes (EGFR, CLCA1) for equine recurrent airway obstruction (RAO) by FISH and RH mapping. *Hereditas*, 2006, 143(2006): 138–141. [\[DOI\]](#)
- [16] Prause A, Guionaud CT, Klukowska-Rötzler J, Giulotto E, Magnani E, Chowdhary BP, Philipp U, Leeb T, Mevissen M. Chromosomal assignment of five equine HTR genes by FISH and RH mapping. *Anim Genet*, 2007, 38(1): 83–84. [\[DOI\]](#)
- [17] De Lorenzi L, Lear TL, Molteni L, Parma P. The RSPO genes: chromosomal assignment in horse by FISH. *Anim Genet*, 2008, 39(1): 86–87. [\[DOI\]](#)
- [18] Bugno M, Slota E. Application of arm-specific painting probes of horse X chromosome for karyotype analysis in an infertile Hutsul mare with 64, XX/65, XX+Xp karyotype: case report. *Acta Vet Hung*, 2007, 55(3): 309–314. [\[DOI\]](#)
- [19] Chowdhary BP, Raudsepp T, Honeycutt D, Owens EK, Piumi F, Guérin G, Matise TC, Kata SR, Womack JE, Skow LC. Construction of a 5000(rad) whole-genome radiation hybrid panel in the horse and generation of a comprehensive and comparative map for ECA11. *Mamm Genome*, 2002, 13(2): 89–94. [\[DOI\]](#)
- [20] Chowdhary BP, Raudsepp T, Kata SR, Goh G, Millon LV, Allan V, Piumi F, Guérin G, Swinburne J, Binns M, Lear TL, Mickelson J, Murray J, Antczak DF, Womack JE, Skow LC. The first-generation whole-genome radiation hybrid map in the horse identifies conserved segments in human and mouse genomes. *Genome Res*, 2003, 13(4): 742–751. [\[DOI\]](#)
- [21] Coleman SJ, Gong G, Gaile DP, Chowdhary BP, Bailey E, Liu L, MacLeod JN. Evaluation of Compass as a comparative mapping tool for ESTs using horse radiation hybrid maps. *Anim Genet*, 2007, 38(3): 294–302. [\[DOI\]](#)
- [22] Momozawa Y, Takeuchi Y, Tozaki T, Kikusui T, Hasegawa T, Raudsepp T, Chowdhary BP, Kusunose R, Mori Y. Polymorphism identification, RH mapping, and association analysis with the anxiety trait of the equine serotonin transporter (SLC6A4) gene. *J Vet Med Sci*, 2006, 68(6): 619–621. [\[DOI\]](#)
- [23] Gustafson-Seabury A, Raudsepp T, Goh G, Kata SR, Wagner ML, Tozaki T, Mickelson JR, Womack JE, Skow LC, Chowdhary BP. High-resolution RH map of horse chromosome 22 reveals a putative ancestral vertebrate chromosome. *Genomics*, 2005, 85(2): 188–200. [\[DOI\]](#)
- [24] Wagner ML, Raudsepp T, Goh G, Agarwala R, Schaffer AA, Dranchak PK, Brinkmeyer-Langford C, Skow LC, Chowdhary BP, Mickelson JR. A 1.3-Mb interval map of equine homologs of HSA2. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 112(3–4): 227–234. [\[DOI\]](#)
- [25] Mariat D, Oustry-Vaiman A, Cribiu EP, Raudsepp T, Chowdhary BP, Guérin G. Isolation, characterization and FISH assignments of horse BAC clones containing type I and II markers. *Cytogenet Cell Genet*, 2001, 92(1–2): 144–148. [\[DOI\]](#)
- [26] Boneker C, Kuiper H, Drögemüller C, Chowdhary BP, Distl O. Molecular characterization of the equine collagen, type IX, alpha 2 (COL9A2) gene on horse chromosome 2p16 p15.

- Cytogenet Genome Res*, 2006, 115(2): 107–114. [\[DOI\]](#)
- [27] Dierks C, Mömke S, Drögemüller C, Leeb T, Chowdhary BP, Distl O. A high-resolution comparative radiation hybrid map of equine chromosome 4q12-q22. *Anim Genet*, 2006, 37(5): 513–517. [\[DOI\]](#)
- [28] Brinkmeyer-Langford C, Raudsepp T, Gustafson-Seabury A, Chowdhary BP. A BAC contig map over the proximal approximately 3.3 Mb region of horse chromosome 21. *Cytogenet Genome Res*, 2008, 120(1–2): 164–172. [\[DOI\]](#)
- [29] Leeb T, Vogl C, Zhu B, de Jong PJ, Binns MM, Chowdhary BP, Scharfe M, Jarek M, Nordsiek G, Schrader F, Blöcker H. A human-horse comparative map based on equine BAC end sequences. *Genomics*, 2006, 87(6): 772–776. [\[DOI\]](#)
- [30] <http://www.uky.edu/ag/horsemap>.
- [31] <http://www.broad.mit.edu/mammals/horse/>.
- [32] <http://www.genome.gov/pressDisplay.cfm?photoID=20008>.
- [33] <http://www.broad.mit.edu/ftp/pub/assemblies/mammals/horse/Equus2>.
- [34] Young AE, Bower LP, Affolter VK, De Cock HE, Ferraro GL, Bannasch DL. Evaluation of FOXC2 as a candidate gene for chronic progressive lymphedema in draft horses. *Vet J*, 2007, 174(2): 397–399. [\[DOI\]](#)
- [35] Brown JJ, Ollier WE, Thomson W, Matthews JB, Carter SD, Binns M, Pinchbeck G, Clegg PD. TNF-alpha SNP haplotype frequencies in equidae. *Tissue Antigens*, 2006, 67(5): 377–382. [\[DOI\]](#)
- [36] Milenkovic D, Mata X, Chadi S, Guérin G. cDNA sequence of the horse (*Equus caballus*) LAMA3 gene and characterization of two intronic SNP markers. *DNA Seq*, 2005, 16(6): 468–473.
- [37] Wittwer C, Dierks C, Hamann H, Distl O. Associations between candidate gene markers at a quantitative trait locus on equine chromosome 4 responsible for osteochondrosis dissecans in fetlock joints of South German Coldblood horses. *J Hered*, 2008, 99(2): 125–129. [\[DOI\]](#)
- [38] Hamann H, Jude R, Sieme H, Mertens U, Töpfer-Petersen E, Distl O, Leeb T. A polymorphism within the equine CRISP3 gene is associated with stallion fertility in Hanoverian warmblood horses. *Anim Genet*, 2007, 38(3): 259–264. [\[DOI\]](#)
- [39] Vychodilova-Krenkova L, Matiasovic J, Horin P. Single nucleotide polymorphisms in four functionally related immune response genes in the horse: CD14, TLR4, Cepsilon, and Fcepsilon R1 alpha. *Int J Immunogenet*, 2005, 32(5): 277–283. [\[DOI\]](#)
- [40] Momozawa Y, Takeuchi Y, Tozaki T, Kikusui T, Hasegawa T, Raudsepp T, Chowdhary BP, Kusunose R, Mori Y. SNP detection and radiation hybrid mapping in horses of nine candidate genes for temperament. *Anim Genet*, 2007, 38(1): 81–83. [\[DOI\]](#)
- [41] Momozawa Y, Takeuchi Y, Kusunose R, Kikusui T, Mori Y. Association between equine temperament and polymorphisms in dopamine D4 receptor gene. *Mamm Genome*, 2005, 16(7): 538–544. [\[DOI\]](#)
- [42] Cook D, Brooks S, Bellone R, Bailey E. Missense mutation in exon 2 of SLC36A1 responsible for champagne dilution in horses. *PLoS Genet*, 2008, 4(9): e1000195. [\[DOI\]](#)
- [43] Rieder S, Taourit S, Mariat D, Langlois B, Guérin G. Mutations in the agouti (ASIP), the extension (MC1R), and the brown (TYRP1) loci and their association to coat color phenotypes in horses (*Equus caballus*). *Mamm Genome*, 2001, 12(6): 450–455. [\[DOI\]](#)
- [44] Brooks SA, Lear TL, Adelson DL, Bailey E. A chromosome inversion near the KIT gene and the Tobiano spotting pattern in horses. *Cytogenet Genome Res*, 2007, 119(3–4): 225–230. [\[DOI\]](#)
- [45] Haase B, Jude R, Brooks SA, Leeb T. An equine chromosome 3 inversion is associated with the tobiano spotting pattern in German horse breeds. *Anim Genet*, 2008, 39(3): 306–309. [\[DOI\]](#)
- [46] Rieder S, Hagger C, Obexer-Ruff G, Leeb T, Poncet PA. Genetic analysis of white facial and leg markings in the Swiss Franches-Montagnes Horse Breed. *J Hered*, 2008, 99(2): 130–136. [\[DOI\]](#)
- [47] Haase B, Brooks SA, Schlumbaum A, Azor PJ, Bailey E, Alaeddine F, Mevissen M, Burger D, Poncet PA, Rieder S, Leeb T. Allelic heterogeneity at the equine KIT locus in dominant white (W) horses. *PLoS Genet*, 2007, 3(11): e195. [\[DOI\]](#)
- [48] Raudsepp T, Fröncke L, Scherthan H, Gustavsson I, Chowdhary BP. Zoo-FISH delineates conserved chromosomal segments in horse and man. *Chromosome Res*, 1996, 4(3): 218–225. [\[DOI\]](#)
- [49] Yang F, Fu B, O'Brien PC, Nie W, Ryder OA, Ferguson-Smith MA. Refined genome-wide comparative map of the domestic horse, donkey and human based on cross-species chromosome painting: insight into the occasional fertility of mules. *Chromosome Res*, 2004, 12(1): 65–76. [\[DOI\]](#)
- [50] Farber CR, Medrano JF. Identification of putative homology between horse microsatellite flanking sequences and cross-species ESTs, mRNAs and genomic sequences. *Anim Genet*, 2004, 35(1): 28–33. [\[DOI\]](#)
- [51] Raudsepp T, Kijas J, Godard S, Guérin G, Andersson L, Chowdhary BP. Comparison of horse chromosome 3 with donkey and human chromosomes by cross-species painting and heterologous FISH mapping. *Mamm Genome*, 1999, 10(3): 277–282. [\[DOI\]](#)
- [52] Raudsepp T, Mariat D, Guérin G, Chowdhary BP. Comparative FISH mapping of 32 loci reveals new homologous

- regions between donkey and horse karyotypes. *Cytogenet Cell Genet*, 2001, 94(3-4): 180-185. [\[DOI\]](#)
- [53] Myka JL, Lear TL, Houck ML, Ryder OA, Bailey E. FISH analysis comparing genome organization in the domestic horse (*Equus caballus*) to that of the Mongolian wild horse (*E. przewalskii*). *Cytogenet Genome Res*, 2003, 102(1-4): 222-225. [\[DOI\]](#)
- [54] Raudsepp T, Lear TL, Chowdhary BP. Comparative mapping in equids: the asine X chromosome is rearranged compared to horse and Hartmann's mountain zebra. *Cytogenet Genome Res*, 2002, 96(1-4): 206-209. [\[DOI\]](#)
- [55] Yang F, Fu B, O'Brien PC, Robinson TJ, Ryder OA, Ferguson-Smith MA. Karyotypic relationships of horses and zebras: results of cross-species chromosome painting. *Cytogenet Genome Res*, 2003, 102(1-4): 235-243. [\[DOI\]](#)
- [56] Smith KJ, Bertone AL, Weisbrode SE, Radmacher M. Gross, histologic, and gene expression characteristics of osteoarthritic articular cartilage of the metacarpal condyle of horses. *Am J Vet Res*, 2006, 67(8): 1299-1306. [\[DOI\]](#)
- [57] Mucher E, Jayr L, Rossignol F, Amiot F, Gidrol X, Barrey E. Gene expression profiling in equine muscle tissues using mouse cDNA microarrays. *Equine Vet J Suppl*, 2006, (36): 359-364.
- [58] Barrey E, Mucher E, Robert C, Amiot F, Gidrol X. Gene expression profiling in blood cells of endurance horses completing competition or disqualified due to metabolic disorder. *Equine Vet J Suppl*, 2006, (36): 43-49.
- [59] Nomura M, Hosaka Y, Kasashima Y, Ueda H, Takehana K, Kuwano A, Arai K. Active expression of matrix metalloproteinase-13 mRNA in the granulation tissue of equine superficial digital flexor tendinitis. *J Vet Med Sci*, 2007, 69(6): 637-639. [\[DOI\]](#)
- [60] Ramery E, Closset R, Bureau F, Art T, Lekeux P. Relevance of using a human microarray to study gene expression in heaves-affected horses. *Vet J*, 2008, 177(2): 216-221.
- [61] Ishida N, Hasegawa T, Takeda K, Sakagami M, Onishi A, Inumaru S, Komatsu M, Mukoyama H. Polymorphic sequence in the D-loop region of equine mitochondrial DNA. *Anim Genet*, 1994, 25(4): 215-221.
- [62] 芒来, 李金莲, 石有斐. 中国蒙古马与国外纯血马 mtDNA D-Loop 高变区序列比较. *遗传*, 2005, 27(1): 91-94.
- [63] Li JL, Shi YF, Fan CY, Manglai D. MtDNA diversity and origin of Chinese Mongolian horses. *Asian-Aust J Anim Sci*, 2008, 21(12): 1696-1702. [\[DOI\]](#)

•综合信息•

第 4 届亚洲动植物染色体研讨会通知

为进一步提高我国动植物染色体研究的水平, 促进国际交流与合作, 定于 2010 年 10 月 11 日~14 日在北京召开第 4 届亚洲动植物染色体研讨会。李振声院士、夏家辉院士、迁本寿教授、万建民教授等任大会组委会主席, 张学勇研究员、韩方普研究员、金危危教授、马有志研究员等任筹备委员会秘书。大会已邀请蒋纪明, Yasuhiko Mukai, Kiichi Fukui 等国际染色体领域权威人士进行专题报告。欢迎全国科研机构、大学的学者和研究生与会交流。

一、关于第 4 届亚洲动植物染色体研讨会

以往三届亚洲动植物染色体研讨会分别在中国北京(2001)、韩国大邱国立忠南大学(2004)以及日本大阪大学(2008)承办, 亚洲动植物染色体研讨会已经成为一个涉及广泛领域的多学科交叉的国际研讨会议, 为亚洲各国科学家在动植物研究方面提供一个科学对话的平台。本次大会将继续继承这一传统, 开展形式多样的关于动植物染色体学术研讨会。

二、第 4 届亚洲动植物染色体研讨会相关事项

会议主题: 1. 着丝粒、端粒与染色体结构;

2. 多倍体与染色体进化;

3. 表观遗传学与异染色质;

4. 染色体工程与分子育种;

5. 人类疾病与染色体。

主办单位: 中国农业科学院作物学院研究所; 中国科学院遗传与发育生物学研究所

会议时间和地点: 2010 年 10 月 11 日~14 日

北京香山金源商旅中心酒店

会议注册费: 国内代表 1200 元, 学生 800 元(凭学生证)。

会议网址: www.acc4.org