

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01242

# 牛疾病相关基因的 DNA 变异及遗传控制

俞英, 邓奕妮

中国农业大学动物科技学院, 畜禽育种国家工程实验室, 农业部动物遗传育种重点实验室, 北京 100193

**摘要:** 牛基因组中一些重要基因的 DNA 突变通过改变基因的表达和蛋白质功能来影响机体对疾病的抗性或易感性。控制牛疾病的 DNA 变异主要分为单基因座及多基因座两类。导致疾病的单基因座类型亦称因果突变, 其遗传基础较简单, 突变一般位于基因编码区或非编码区, 多为单碱基或少数几个碱基的突变, 这些突变导致氨基酸的错义突变、翻译提前终止或部分外显子缺失等。相比而言, 多基因相关疾病的遗传基础较为复杂, 遗传-病原体-环境间的互作是导致这类复杂疾病的主要原因。文章综述了由单基因座和多基因座遗传变异所控制的牛主要疾病的研究和应用现状, 以及在牛育种及生产中为降低这些疾病的发生所采用的遗传控制策略。

**关键词:** 牛; 因果突变; 遗传疾病; 复杂疾病; 遗传控制方法

## Bovine disease-related DNA mutations and their genetic control strategies in breeding for disease resistance

YU Ying, DENG Yi-Ni

*National Engineering Laboratory for Animal Breeding & Key Laboratory of Agricultural Animal Genetics and Breeding, College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193, China*

**Abstract:** Bovine genomic DNA mutations and their genetic effects on gene expression and protein function influence disease susceptibility and resistance of cattle. The genetic loci related to cattle diseases are mainly divided into two types: single-locus-disease genes and multigenic-disease loci. The single-locus-disease genes are called causal mutations; their genetic basis is simply and normally detected in the coding and non-coding regions inducing substitution of amino acid, premature termination of translation, and complete deletion of entire exon(s). In contrast, the genetic basis of disease related to multiple genes is more complex since susceptibility or resistance of these diseases is affected by the interactions among host, pathogen, and environment. This article reviewed current research and application of the major diseases of cattle controlled by single gene or polygenic genes. The genetic control strategies of effective identification and control of these diseases in bovine breeding and production were also analyzed.

**Keywords:** cattle; casual mutation; genetic disease; complex disease; genetic control methods

收稿日期: 2012-01-30; 修回日期: 2012-03-12

基金项目: 中央高校基本科研业务专项(编号: 2011JS006), 国家奶牛产业技术体系专项资金(编号: CARS-37-04B), 国家科技计划课题(编号: 2011BAD28B02), 北京市农业局试验示范项目(编号: 20100222)及转基因生物新品种培育科技重大专项(编号: 2009ZX08009-146B)资助

作者简介: 俞英, 博士, 副教授, 研究方向: 动物疾病抗性的遗传及表观遗传学基础。E-mail: yuying@cau.edu.cn

网络出版时间: 2012-7-31 04:17:19

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120731.1617.003.html>

随着遗传物质的阐明和分子遗传学技术的迅速发展, 人们在过去 50 年里挖掘了大量与人类疾病相关的遗传变异信息。与人类一样, 家畜的基因组也包含丰富的遗传变异, 这些变异通常表现为单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)、核苷酸片段的缺失或插入(Nucleotide deletion/insertion)、染色质重排(Chromosomal rearrangement)、基因复制(Gene duplication)、拷贝数多态性(Copy number polymorphisms, 包括可变串联重复和微卫星等)、拷贝数变异(Copy number variation, CNV, 即长度为 1 kb 或更长的 DNA 片段的插入或缺失), 以及转座元件的插入或缺失(Transposon presence/absence, 如 Alu 元件)等<sup>[1,2]</sup>。研究发现, 这些 DNA 变异虽然只占整个基因组的 1% 左右, 却构成了畜禽个体间变异及疾病抗性或易感性的遗传基础<sup>[3]</sup>。位于基因编码区和调控区内的 DNA 变异具有修饰基因表达和影响蛋白质功能的能力, 并对动物生产力和健康产生有益或有害的效应。

目前牛的基因组测序草图已经完成, 这些基因组多态信息为其生产性能、长寿性、适应性以及疾病抗性等研究提供了信息。牛生产性能相关基因的研究已取得大量成果, 但是与疾病抗性相关基因的研究还不多<sup>[4]</sup>。

牛疾病遗传基础的研究及应用主要包括两方面: 一是发现并确定疾病或疾病抗性相关的基因或标记; 二是利用疾病的遗传基础进行抗病育种, 从而提供有益于人类健康的产品。近 20 年来, 单基因座控制的遗传疾病, 如奶牛脊椎畸形综合征(Complex vertebral malformation, CVM)等, 已经可以通过淘汰含致病基因的个体或携带者加以剔除<sup>[5,6]</sup>。但是, 一些具有传染性的常见疾病, 如乳房炎、布鲁氏菌病等疾病的遗传基础较为复杂, 机体-病原体-环境之间的相互作用起重要作用, 阐明这些复杂疾病的抗性机制将是今后抗病育种研究的重要方向。本文总结和分析了当前已报道的导致牛主要疾病的相关基因及其突变类型, 并论述了在牛的育种及生产中, 如何根据 DNA 突变信息及抗病个体选择等方法有效控制牛疾病的发生。

## 1 导致牛疾病的单基因座突变

据统计, 牛的疾病约 100 余种由单基因座突变

(Single-locus-disease gene)引起, 这类突变也称为因果突变(Causal mutation)(图 1)。因果突变引起的疾病通常称为遗传缺陷, 牛疾病的因果突变目前阐明的还不到 1/2(表 1)。研究发现, 这些突变主要存在于基因编码区或非编码区, 通过影响 mRNA 的加工修饰和蛋白质的稳定性引发疾病(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omia>, NCBI OMIA: Online Mendelian Inheritance in Animals)<sup>[4]</sup>。现就这两类主要的单基因座突变引起的牛的主要疾病分述如下。

### 1.1 基因编码区的因果突变

最常见的一类是单碱基突变引起氨基酸发生改变<sup>[7]</sup>, 奶牛脊椎畸形综合征(CVM)即为此类遗传疾病(表 1)。Thomsen 等<sup>[8]</sup>发现该病的突变碱基位于 *SLC35A3* 基因的第 559 位点, 该座位的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替代(G559T), 导致第 180 位的缬氨酸变为苯丙氨酸(V180F)。该突变纯合时产生异常的核苷-糖复合体, 当异常的复合体运输至高尔基体时, 会扰乱正常的蛋白质糖基化进程, 从而造成妊娠奶牛流产、死胎或畸形。荷斯坦牛的另一个重要因果突变位于 *CD18* 基因内的高度保守区(A383G), 该突变导致胞外糖蛋白发生氨基酸改变(Asp128Gly), 该突变对荷斯坦牛的白血球粘附缺陷症(Leukocyte adhesion deficiency, LAD)具有决定性作用<sup>[9]</sup>。CVM 和 LAD 是荷斯坦牛最为常见的遗传疾病, 在全球大部分荷斯坦牛群中都检测到这两种疾病<sup>[10~12]</sup>。

第二类是编码氨基酸的密码子突变为终止密码子或无义密码子, 提前终止翻译或产生功能异常的蛋白质, 导致不同的遗传疾病。牛肌阵挛症是由于 *GLRA1* 基因的 C156A 突变引起第 2 外显子中的酪氨酸密码子变为终止密码子<sup>[13]</sup>。该终止密码子导致蛋白质合成提前终止, 造成蛋白质缺乏。牛的  $\beta$ -甘露糖苷贮积症是由于 *MANBA* 基因的一个无意义突变(G2574A)导致蛋白质 C-端缺失 22 个氨基酸, 表明该座位的碱基对  $\beta$ -甘露糖苷酶的稳定性和功能的正常发挥具有重要作用<sup>[14]</sup>。牛尿苷酸合成酶缺乏症也是由于 *UMPS* 基因出现 C405T 突变, 使精氨酸密码子(CGA)变为终止密码子(TGA), 从而导致该酶在 C 端缺失 76 个氨基酸<sup>[15]</sup>。

第三类是同一基因内部的不同 SNPs 导致不同品种呈现相同的遗传疾病。牛的溶酶体  $\alpha$ -甘露糖苷

表 1 引起牛疾病的因果突变及基因信息(修改自参考文献[4,11])

疾病	基因符号	DNA 变异及其结果
牛白细胞粘附缺陷症	<i>ITGB2</i> 或 <i>CD18</i>	第 383 位碱基 A 突变为 G(A383G)→ 第 128 位的密码子 D 变为 G(D128G)
牛溶酶体 α 甘露糖苷贮积症	<i>MAN2B1</i>	(1) 安格斯: T961C → Phe321Leu (2) Galloway 牛: G662A → Arg221His
脊椎畸形综合征	<i>SLC35A3</i>	G559T → V180F
爱-唐综合征	<i>DSPG3</i>	G254A → 丝氨酸变为天冬氨酸
型爱-唐综合征	<i>ADAMTS2</i>	缺失 17 bp → 移码突变, 改变阅读框信息
大疱性表皮松懈症	<i>KRT5</i>	G 4051A → E478K
马凡综合征	<i>FBNI</i>	G3598A → Glu1200Lys
原卟啉症	<i>FECH</i>	G1250T → 终止密码变为 Leu
型糖原累积症(GSD )	<i>PYGM</i>	C 突变为 T → Arg489Trp
β-甘露糖苷贮积症	<i>MANBA</i>	G2574A → 色氨酸 858 终止密码子
牛肌阵挛症	<i>Glr1</i>	C 156A → 第 2 外显子中的 Try 密码子变为终止密码子
瓜氨酸血症	<i>Ass</i>	在第 5 外显子中的 C 突变为 T → Arg86 无意义密码子
白化症	<i>TYR</i>	第 926 和 927 位碱基间插入 C → 移码突变、提前产生终止密码子
先天性肌无力综合征	<i>CHRNE</i>	第 5 外显子自第 470 个碱基缺失 20 bp → 移码突变、提前产生终止密码子
尿苷酸合酶缺乏症	<i>UMPS</i>	C405T → 精氨酸密码子(CGA)变为终止密码子(TGA)
凝血因子 缺乏症	<i>F11</i>	(1)第 12 外显子中插入 76 bp (2)第 9 外显子中插入 15 bp
臭鱼症(三甲胺尿症)	<i>FMO3</i>	第 6 外显子中第 62 个核苷酸 C 突变为 T → 提前产生终止密码子(R238X)
球形红血细胞症	<i>SLC4A1</i>	C T, 导致第 664 位密码子由精氨酸 CGA 变为终止密码子 TGA
家族性 α-脂蛋白缺陷症	<i>TG</i>	第 9 外显子 C T, 导致第 697 位密码子变为终止密码子
型糖原累积症	<i>AAG</i>	(1)短角牛: 第 18 外显子缺失碱基 CA(2454 CA)→ 移码突变、提前终止翻译 (2)婆罗门牛: 第 7 外显子缺失碱基 TA(1057 TA)→ 移码突变、提前终止翻译
骡足症(并趾)	<i>LRP4</i>	在第 33 外显子中, CpG/ApT 不等量替换(C4863A, G4864T)
	<i>LRP4</i>	第 37 内含子初始段的 G 突变为 T → 影响正常剪接
肾小管发育异常症	<i>CLDN-16</i>	I 型突变: 包括第 1 至第 4 外显子的 37 kb 缺失 II 型突变: 包括第 1 至第 5 外显子的 56 kb 缺失
膈肌病	<i>HSPA1B</i>	<i>HSPA1B</i> 基因缺失
XY 雌性反转综合征	<i>SRY</i>	<i>SRY</i> 基因缺失

贮积症见于不同牛品种。在安格斯牛中, 该病是由于*MAN2B1* 基因第 961 位发生了T到C的突变, 导致第 321 位的密码子由苯丙氨酸改变为亮氨酸。但在 Galloway牛中, 该病则是由于*MAN2B1* 基因第 662 位发生G到A的突变, 导致第 221 位精氨酸密码子变为组氨酸<sup>[16]</sup>。由于被替代的苯丙氨酸和精氨酸在α-甘露糖苷酶 2 类家族发挥蛋白质作用方面发挥重要作用, 二者被其他氨基酸取代后, 无法发挥正常的蛋白质功能, 从而导致溶酶体α-甘露糖苷酶缺陷。牛的枫糖尿病(MSUD)<sup>[17, 18]</sup>和 II 型糖原累积症<sup>[19]</sup>也是由这类基因突变所引起。

还有一类是基因外显子区的单碱基、碱基片段或整个基因的缺失或插入, 这类突变引起移码突变,

对蛋白质功能产生较大影响, 从而引起遗传疾病。牛的VII型爱唐综合征就是由于*ADAMTS2* 基因发生了一段 17 bp的缺失<sup>[20]</sup>。另外, 牛肾小管发育异常<sup>[21~23]</sup>也是由碱基片段的缺失所引起。此外, 牛膈肌病<sup>[24]</sup>、牛XY雌性反转综合征<sup>[25]</sup>则是由于全基因缺失, 造成蛋白质活性完全丧失所引起(表 1)。

1.2 非编码区的因果突变

基因非编码区由启动子、5'和 3'非翻译区(5'UTRs、3'UTRs)、内含子和基因间区段组成。研究发现, 启动子区突变对基因表达与否及表达量大小影响最大, 内含子突变一般引起基因的可变剪接(Alternative splicing), 5'及 3'UTRs 以及基因间区域

的突变则影响基因的转录和翻译效率。

牛 *EDI* 基因第 8 内含子第 2 位核苷酸由 G 突变为 T, 引起牛无汗性外胚层发育不良。该突变导致翻译出的蛋白质 C 端缺少肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 样结构域, 而该结构域对于蛋白质稳定性具有重要作用<sup>[26]</sup>。研究还发现, *EDI* 基因突变对牛黏液腺的发育也有影响, 黏液腺发育不良是人类性连锁无汗性外胚层发育不良症的重要特征之一<sup>[27, 28]</sup>。

## 2 多基因相关的复杂疾病

一些具有重要经济意义的牛群常见病, 如乳房炎、布鲁氏杆菌病、繁殖障碍综合征等疾病的病因十分复杂, 因此也称为复杂疾病 (Complex disease) (图 1)。复杂疾病的病因主要包括病原微生物、环境因素和动物机体本身以及这些因素之间的互作等。对于这类疾病, 目前主要通过加强管理、检疫、预防接种、病原控制、治疗、隔离和屠宰等方法加以控制。但这些方法的控制效果颇受质疑, 主要原因是治疗及预防用药存在药物残留问题, 而抗生素滥用易导致病原体耐药性不断增强<sup>[29, 30]</sup>。因此, 选择对疾病具有遗传抗性的个体作为种用, 是今后长期有效控制这类疾病的关键<sup>[4, 31, 32]</sup>。

复杂疾病涉及多基因间的互作, 因此选择抗病个体的前提是鉴定影响这些疾病的多基因或遗传标记。筛选抗病力相关基因及标记的研究主要是针对抗病力性状与相关候选基因或分子标记进行关联分析, 此外, 抗病力相关数量性状座位 (Quantitative trait loci, QTLs) 的定位也是十分重要的方法<sup>[31]</sup>。已有大量证据表明, 先天和后天免疫力相关基因中存在的变异与复杂疾病的抗病力关联紧密<sup>[31, 32]</sup>。

### 2.1 乳房炎

乳房炎是奶牛最常见的疾病之一, 主要由金黄色葡萄球菌、链球菌及大肠杆菌等病原菌引起<sup>[32]</sup>。该病不仅降低产奶量, 影响奶品质, 而且增加母牛流产率及淘汰率, 是导致奶牛业经济损失最严重的一类疾病。乳房炎抗性及其易感性研究较多的是免疫力及炎症因子等相关基因, 包括免疫相关基因、抗体反应相关基因、对先天抵御感染来说必不可少的中性粒细胞相关基因, 以及 T 细胞分化相关基因等<sup>[32-35]</sup>。

奶牛患乳房炎时, 中性粒细胞迁移至感染部位

需趋化因子受体 CXCR2 的参与。研究发现, 奶牛 *CXCR2* 基因存在一个 G777C 的 SNP (GenBank 登录号: U19947), 该 SNP 所处位置与钙信号调节和动员以及 G 蛋白结合关系紧密<sup>[35]</sup>。进一步的研究显示, 该 SNP 座位的 GG 基因型与荷斯坦牛隐性乳房炎抗性显著关联, 而 CC 基因型则与隐性乳房炎易感性显著相关, 但临床乳房炎奶牛未检测到这种关联<sup>[36]</sup>。在加拿大荷斯坦牛群对另一个趋化因子受体基因 *CCR2* 的研究显示, 体细胞评分 (Somatic cell score, SCS) 以及乳房深度的估计育种值 (Estimated breeding value, EBV) 与该基因的 c.414C>T SNP 显著关联<sup>[37]</sup>。对中国荷斯坦牛群的研究表明, *CD4* 基因内含子中 SNP g.13598 C>T 与 SCS 的 EBV 显著关联, 其中 CC 型奶牛 SCS 的 EBV 显著高于 CT 型个体<sup>[33]</sup>。这些 SNPs 标记与乳房炎相关性状估计育种值之间存在显著关联, 是乳房炎抗病育种的重要候选基因。

利用基因组扫描方法<sup>[38, 39]</sup>以及 QTL 定位方法<sup>[34, 40]</sup>, 也检测到对乳房炎抗性有显著效应的分子标记及 QTLs, 这些处于基因组特定区段的 QTLs 可能包含了影响乳房炎抗性或其易感性的实际基因或突变。例如, 对影响 SCC 的一个 QTL (BTA29) 附近的 3 个基因的研究结果显示, 3 个基因中 *FEZL* 基因 (神经发育相关转录因子) 内部有一个 3 碱基插入, 导致原来第 12 位的甘氨酸 (12G) 延长至第 13 位 (13G)<sup>[34]</sup>。进一步分析表明, 12G *FEZL* 可能增强奶牛的乳房炎抗病力, 抗病个体 (12G) 促进了轴突分子脑信号蛋白 5A (*SEMA5A*) 的表达, 进而诱导包括 *TNF-α* 和 *IL-8* 在内的 9 个免疫相关基因的表达。而乳房炎易感个体 (13G) 则诱导该蛋白表达量降低。这些结果说明, 乳房炎抗性与其 *FEZL* 基因转录活性紧密相关。

### 2.2 布鲁氏菌病

布鲁氏菌病又称地中海弛张热或马耳他热, 是由布鲁氏菌引起的人畜共患传染病, 其临床特点为长期发热、多汗、关节痛及肝脾肿大等。据报道, 小鼠、人类和牛的部分个体对布鲁氏菌都具有天然的抗病力<sup>[41-43]</sup>, 通过选育抗病牛, 可极大增强牛的布鲁氏菌抗病力<sup>[42]</sup>。对小鼠的研究显示, *NRAMP1* 基因与布鲁氏菌抗病力或其易感性有关<sup>[44]</sup>, 进一步对多个牛品种以及布鲁氏菌病遗传模式的研究发现, *NRAMP1* 基因 3' 非编码区上存在一个 (GT)<sub>n</sub> 的微卫星标记, 其



中, GT13/GT13 基因型个体对布鲁氏菌具有抗病力, 而GT14/GT14, GT13/GT14 或GT13/ GT15 等基因型则具有易感性<sup>[45,46]</sup>。但也有研究发现*NRAMP1* 基因GT13 与牛布鲁氏杆菌病抗病力之间关联不显著<sup>[47]</sup>。这表明牛基因组中可能还存在其它与布鲁氏菌病抗性相关的基因。

### 2.3 牛蜱感染

牛蜱是牛属动物的重要寄生虫, 附着在牛的皮肤上大量吸血, 并分泌神经毒素麻痹牛只, 是牛等反刍动物多种传染病(德克萨斯牛热、微粒孢子虫病、出血热和脑炎)的重要媒介。研究发现, 牛群中部分个体对牛蜱具有一定的抗性, 当微小牛蜱及美洲钝眼蜱等侵染不同地区的牛品种时, 均检测到宿主的免疫应答反应。大量研究报道, 西非的N' Dama 牛和热带瘤牛(*Bos. indicus*)对牛蜱的侵染较之温带牛(*Bos. taurus*)有更大的耐受性<sup>[49~51]</sup>。宿主皮肤的肥大细胞在抵抗牛蜱的侵染过程中起防御作用, 具有高牛蜱抗性的瘤牛其皮肤肥大细胞数量是温带地区牛品种的两倍<sup>[51]</sup>。据Martinez等<sup>[52]</sup>报道, 牛体上的牛蜱数量与牛的主要组织相容性复合体(*BoLA*) *DRB3.2* 区段的等位基因\*10 和\*42 关联显著, *DRB3.2*\*18, \*20 和\*27 与低牛蜱数有关, 等位基因

\*26 也与之相关, 但影响相对较小。显然, 牛体内的免疫基因在增强对牛蜱侵染的抗性方面发挥了重要作用。

## 3 牛疾病的遗传控制方法

牛疾病的分子遗传基础为育种者提供了新的安全的疾病控制途径。通过遗传育种手段选择抗病个体、淘汰易感病个体, 是对牛群、生产者和消费者都有益的遗传控制办法。将疾病易感性或抗性相关的基因纳入到具体的选育工作之中的方法有如下几种(图 1)。

### 3.1 根据疾病记录选择抗病个体

在相同环境及相同感染条件下, 牛群中有的个体发病、有的不发病, 不发病的个体表明其可能具有疾病抗性基因。将这样的个体选出、繁殖、留下后代, 可增加抗病个体的数量, 提高牛群疾病抗性相关基因的基因频率。这种方法直观简单, 可兼顾所有抗性遗传基因, 但由于抗病性的遗传力较低, 选择效果不易持续巩固, 且只有疾病发生后才能选择。

### 3.2 据选择指数选择抗病个体

奶牛育种工作已将部分疾病抗性作为主要的选

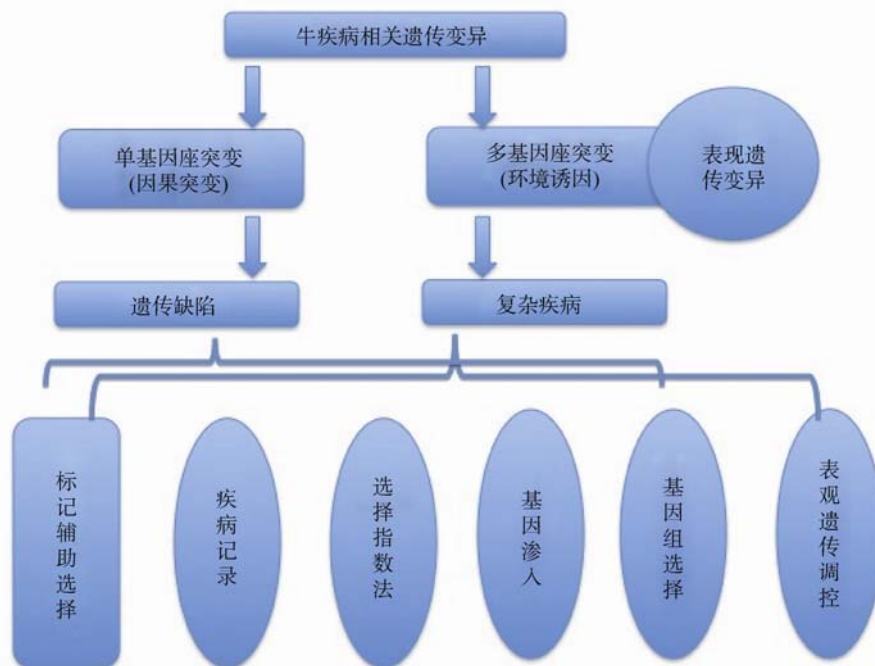


图 1 牛疾病相关遗传变异类型及主要遗传控制策略

择内容纳入到选择指数之中。最早的例子是北欧挪威、芬兰、瑞典和丹麦等国对奶牛疾病抗性的选择。除选择牛奶产量外, 这些国家特别注重疾病治疗信息的记录, 增加了对乳房炎、繁殖疾病、酮症和其它疾病的选择。其中, 挪威因母牛群太大, 乳房炎抗性只包括了临床乳房炎信息, 丹麦则利用体细胞数作为评价乳房炎育种值的指标, 而芬兰和瑞典的奶牛育种目标则包含了上述两个性状。世界上包括中国、美国等在内的其他大多数地区和国家, 近 10 年来也逐步将疾病抗性性状加入到奶牛育种目标中。当前奶牛的育种目标重点除产奶性状外, 还主要包括长寿性、健康及繁殖等功能性状(Functional traits)<sup>[38]</sup>。

### 3.3 抗病相关基因的渗入

抗病相关基因的渗入即基因渗入方法, 是指一个抗病性高的品种与另一个抗病性低的品种杂交后反复回交, 使高抗病性品种的基因向低抗病性品种的基因库逐渐渗入。有目的的基因渗入是一个长期过程, 例如, 澳大利亚在过去 30 多年里, 通过杂交和回交, 已在北部地区成功地将具有抗寄生虫性和耐热性的婆罗门牛血液渗入到英国普通牛品种<sup>[52]</sup>。

### 3.4 疾病抗性的标记辅助选择

如前所述, 随着牛基因组测序的完成和深入研究, 现在有更多的信息和方法来挖掘和验证疾病抗性相关的基因、QTL或与之紧密连锁的分子标记。从长远来看, 疾病抗性的标记辅助选择(Marker assisted selection, MAS)不失为一种好方法, 即通过量化疾病抗性的有或无、大或小, 然后将这些疾病抗性基因、QTL或标记结合到现有的选择方案。疾病抗性的标记辅助选择效率取决于这些基因或标记是否就是疾病抗性基因本身或与之紧密连锁。

单基因座控制的疾病的MAS效果较好, 通过遗传检测从牛群中淘汰携带突变基因的个体, 可有效限制此类疾病的蔓延。如控制控制牛脊椎畸形综合征的基因*SLC35A3*<sup>[8,53]</sup>等。但是, MAS在牛复杂疾病的抗性选择方面还未取得明显效果。主要原因是大部分疾病抗性由复杂的、效应较小的多基因控制, 而目前对其遗传机制及相关基因的分子基础了解较少<sup>[32]</sup>。

### 3.5 疾病抗性的基因组选择

疾病抗性相关基因可能涉及到牛基因组上每一

条染色体的一系列基因或分子标记。如果将基因组水平尽可能多的标记或基因拟合到选择指数之中, 开展疾病抗性的基因组选择(Genomic selection, GS), 可望提高动物疾病抵抗能力。由于复杂疾病抗性的度量指标不易界定且变异较大, 目前这方面研究还不多<sup>[54]</sup>。

### 3.6 疾病抗性的表观遗传学调控

相比单基因座控制的遗传疾病, 多基因座控制的疾病比较复杂, 宿主体内多基因之间的相互作用由于致病原因和环境因素的影响变得更加复杂。最近对人类复杂疾病表观遗传调控方面的研究成果, 极大开拓了人们对畜禽复杂疾病抗病力的研究思路<sup>[55~57]</sup>。表观遗传(Epigenetics)是将个体的遗传信息通过非DNA序列的形势传递给后代的现象, 包括DNA甲基化、组蛋白修饰、核小体重构, 以及小RNA表达等表观遗传修饰密码, 是调控机体-病原体-环境互作的重要机制之一。研究发现, 表观遗传紊乱引起若干重大的人类及动物疾病<sup>[55~59]</sup>。因此, 关于牛复杂疾病抗性方面的表观遗传学基础, 以及遗传和表观遗传对复杂疾病抗性的共同作用机制亟待研究。

综上, 单基因座控制的牛疾病的遗传基础相对简单, 通过分子遗传学技术及方法可有效控制。相比之下, 复杂疾病的遗传变异挖掘及应用极具挑战性, 挖掘牛复杂疾病抗性/易感性相关的遗传变异及分子标记具有重要意义。在基因组学、表观基因组学、蛋白质组学及蛋白质-DNA 互作等方面, 以芯片及高通量测序为基础的检测和分析技术的发展将促进人们对牛复杂疾病抗性相关基因的应用。

### 参考文献(References):

- [1] Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, Scherer SW. Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(Suppl. 1): R57-R66. DOI
- [2] Stothard P, Choi JW, Basu U, Sumner-Thomson JM, Meng Y, Liao XP, Moore SS. Whole genome resequencing of black Angus and Holstein cattle for SNP and CNV discovery. *BMC Genomics*, 2011, 12: 559. DOI
- [3] Check E. Human genome: Patchwork people. *Nature*, 2005, 437(7062): 1084-1086. DOI
- [4] Ibeagha-Awemu EM, Kgwatalala P, Ibeagha AE, Zhao X. A critical analysis of disease-associated DNA polymor-

- phisms in the genes of cattle, goat, sheep, and pig. *Mamm Genome*, 2008, 19(4): 226–245. [DOI](#)
- [5] Nagahata H, Nishiyama T, Kanae Y, Higuchi H, Kawai K, Endoh D, Hayashi M, Kurosawa T. A retrospective survey of the prevalence of complex vertebral malformation carriers in 9 Holstein dairy herds in Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci*, 2009, 71(6): 793–795. [DOI](#)
- [6] Cherel P, Glénisson J, Figwer P, Pires J, Damon M, Franck M, Le Roy P. Updated estimates of HAL n and RN-effects on pork quality: fresh and processed loin and ham. *Meat Sci*, 2010, 86(4): 949–954. [DOI](#)
- [7] Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: Exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(4): 285–298. [DOI](#)
- [8] Thomsen B, Horn P, Panitz F, Bendixen E, Petersen AH, Holm LE, Nielsen VH, Agerholm JS, Arnbjerg J, Bendixen C. A missense mutation in the bovine *SLC35A3* gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res*, 2006, 16(1): 97–105. [DOI](#)
- [9] Shuster DE, Kehrli ME Jr, Ackermann MR, Gilbert RO. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(19): 9225–9229. [DOI](#)
- [10] Schütz E, Scharfenstein M, Brenig B. Implication of complex vertebral malformation and bovine leukocyte adhesion deficiency DNA-based testing on disease frequency in the Holstein population. *J Dairy Sci*, 2008, 91(12): 4854–4859. [DOI](#)
- [11] Sun DX, Fan XH, Xie Y, Chu Q, Sun Y, Zhang Y, Zhang SL, Gong WJ, Chen SH, Li YH, Shi WH, Zhang Y. *Short communication*: Distribution of recessive genetic defect carriers in Chinese Holstein. *J Dairy Sci*, 2011, 94(11): 5695–5698. [DOI](#)
- [12] Meydan H, Yildiz MA, Agerholm JS. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. *Acta Vet Scand*, 2010, 52(1): 56. [DOI](#)
- [13] Pierce KD, Handford CA, Morris R, Vafa B, Dennis JA, Healy PJ, Schofield PR. A nonsense mutation in the  $\alpha 1$  subunit of the inhibitory glycine receptor associated with bovine myoclonus. *Mol Cell Neurosci*, 2001, 17(2): 354–363. [DOI](#)
- [14] Leipprandt JR, Chen H, Horvath JE, Qiao XT, Jones MZ, Friderici KH. Identification of a bovine  $\beta$ -mannosidosis mutation and detection of two  $\beta$ -mannosidase pseudogenes. *Mamm Genome*, 1999, 10(12): 1137–1141. [DOI](#)
- [15] Schwenger B, Schöber S, Simon D. DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. *Genomics*, 1993, 16(1): 241–244. [DOI](#)
- [16] Tollersrud OK, Berg T, Healy P, Evjen G, Ramachandran U, Nilssen Ø. Purification of bovine lysosomal  $\alpha$ -mannosidase, characterization of its gene and determination of two mutations that cause  $\alpha$ -mannosidosis. *Eur J Biochem*, 1997, 246(2): 410–419. [DOI](#)
- [17] Dennis JA, Healy PJ. Definition of the mutation responsible for maple syrup urine disease in poll shorthorns and genotyping poll shorthorns and poll herefords for maple syrup urine disease alleles. *Res Vet Sci*, 1999, 67(1): 1–6. [DOI](#)
- [18] Zhang B, Healy PJ, Crabb DW, Harris RA. Premature translation termination of the pre-E1  $\alpha$  subunit of the branched chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase as a cause of Maple Syrup Urine Disease in Polled Hereford calves. *J Biol Chem*, 1990, 265(5): 2425–2427. [DOI](#)
- [19] Dennis JA, Moran C, Healy PJ. The bovine  $\alpha$ -glucosidase gene: coding region, genomic structure, and mutations that cause bovine generalized glycogenosis. *Mamm Genome*, 2000, 11(3): 206–212. [DOI](#)
- [20] Colige A, Sieron AL, Li SW, Schwarze U, Petty E, Wertelecki W, Wilcox W, Krakow D, Cohn DH, Reardon W, Byers PH, Lapière CM, Prockop DJ, Nusgens BV. Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the Procollagen I N-Proteinase gene. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(2): 308–317. [DOI](#)
- [21] Hirano T, Hirotsune S, Sasaki S, Kikuchi T, Sugimoto Y. A new deletion mutation in bovine claudin-16 (CL-16) deficiency and diagnosis. *Anim Genet*, 2002, 33(2): 118–122. [DOI](#)
- [22] Sugiyama A, Ozaki K, Miyazaki, Tanabe Y, Takeuchi T, Narama I. Renal dysplasia unrelated to claudin-16 deficiency in Japanese Black cattle. *J Comp Pathol*, 2007, 137(1): 71–77. [DOI](#)
- [23] Watanabe D, Hirano T, Sugimoto Y, Ogata Y, Abe S, Ando T, Ohtsuka H, Kunieda T, Kawamura S. Carrier rate of Factor XI deficiency in stunted Japanese black cattle. *J Vet Med Sci*, 2006, 68(12): 1251–1255. [DOI](#)
- [24] Sugimoto M, Furuoka H, Sugimoto Y. Deletion of one of the duplicated *HSP70* genes causes hereditary myopathy of diaphragmatic muscles in Holstein-Friesian cattle. *Anim Genet*, 2003, 34(3): 191–197. [DOI](#)

- [25] Kawakura K, Miyake YI, Murakami RK, Kondoh S, Hirata TI, Kaneda Y. Deletion of the SRY region on the Y chromosome detected in bovine gonadal hypoplasia (XY female) by PCR. *Cytogenet Cell Genet*, 1996, 72(2-3): 183-184. [DOI](#)
- [26] Drögemüller C, Peters M, Pohlenz J, Distl O, Leeb T. A single point mutation within the ED1 gene disrupts correct splicing at two different splice sites and leads to anhidrotic ectodermal dysplasia in cattle. *J Mol Med*, 2002, 80(5): 319-323. [DOI](#)
- [27] Seeliger F, Drögenmüller C, Tegtmeier P, Baumgärtner W, Distl O, Leeb T. Ectodysplasin-1 deficiency in a German Holstein bull associated with loss of respiratory mucous glands and chronic rhinotracheitis. *J Comp Pathol*, 2005, 132(4): 346-349. [DOI](#)
- [28] Aqino A, Kohama N, Ishikawa S, Tomita K, Nonaka S, Shimizu K, Tanabe Y, Okawa H, Morita M. A novel mutation of the bovine EDA gene associated with anhidrotic ectodermal dysplasia in Holstein. *Hereditas*, 2011, 148(1): 46-49. [DOI](#)
- [29] Vanderhaeghen W, Hermans K, Haesebrouck F, Butaye P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food production animals. *Epidemiol Infect*, 2010, 138(5): 606-625. [DOI](#)
- [30] Köck R, Siam K, Al-Malat S, Christmann J, Schaumburg F, Becker K, Friedrich AW. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. *J Hosp Infect*, 2011, 79(4): 292-296. [DOI](#)
- [31] Berry DP, Bermingham ML, Good M, More SJ. Genetics of animal health and disease in cattle. *Ir Vet J*, 2011, 64(1): 5. [DOI](#)
- [32] Mulder HA, Lidauer MH, Vilkki JH, Strandén I, Veerkamp RF. Marker-assisted breeding value estimation for mastitis resistance in Finnish Ayrshire cattle. *J Dairy Sci*, 2011, 94(8): 4164-4173. [DOI](#)
- [33] He YH, Chu Q, Ma PP, Wang Y, Zhang Q, Sun DX, Zhang Y, Yu Y, Zhang Y. Association of bovine *CD4* and *STAT5b* single nucleotide polymorphisms with somatic cell scores and milk production traits in Chinese Holsteins. *J Dairy Res*, 2011, 78(2): 242-249. [DOI](#)
- [34] Sugimoto M, Fujikawa A, Womack JE, Sugimoto Y. Evidence that bovine forebrain embryonic zinc finger-like gene influences immune response associated with mastitis resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(17): 6454-6459. [DOI](#)
- [35] Grosse WM, Kappes SM, Laegreid WW, Keele JW, Chitkoti McKown CG, Heaton MP. Single nucleotide polymorphism (SNP) discovery and linkage mapping of bovine cytokine genes. *Mamm Genome*, 1999, 10(11): 1062-1069. [DOI](#)
- [36] Youngerman SM, Saxton AM, Oliver SP, Pighetti GM. Association of CXCR2 polymorphisms with subclinical and clinical mastitis in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 2004, 87(8): 2442-2448. [DOI](#)
- [37] Leyva-Baca I, Schenkel F, Sharma BS, Jansen GB, Karrow NA. Identification of single nucleotide polymorphisms in the bovine CCL2, IL8, CCR2 and IL8RA genes and their association with health and production in Canadian Holsteins. *Anim Genet*, 2007, 38(3): 198-202. [DOI](#)
- [38] Rupp R, Boichard D. Genetics of resistance to mastitis in dairy cattle. *Vet Res*, 2003, 34(5): 671-688. [DOI](#)
- [39] Ogorevc J, Kunej T, Razpet A, Dovc P. Database of cattle candidate genes and genetic markers for milk production and mastitis. *Anim Genet*, 2009, 40(6): 832-851. [DOI](#)
- [40] Khatar MS, Thomson PC, Tammen I, Raadsma HW. Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis. *Gen Sel Evol*, 2004, 36(2): 163-190. [DOI](#)
- [41] Montaraz JA, Winter AJ. Comparison of living and nonliving vaccines for *Brucella abortus* in BALB/c mice. *Infect Immun*, 1986, 53(2): 245-251. [DOI](#)
- [42] Templeton JW, Estes DM, Price RE, Smith R III, Adams LG. Immunogenetics of natural resistance to bovine brucellosis. In: Teal A, ed. Proceedings of the 4th World Congress of Genetics. Applied to Livestock Production. Edinburgh: University of Edinburgh, 1990: 396-399. [DOI](#)
- [43] Carvalho Neta AV, Stynen APR, Paixão TA, Miranda KL, Silva FL, Roux CM, Tsois RM, Everts RE, Lewin HA, Adams LG, Carvalho AF, Lage AP, Santos RL. Modulation of the bovine trophoblastic innate immune response by *Brucella abortus*. *Infect Immun*, 2008, 76(5): 1897-1907. [DOI](#)
- [44] Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, Gros P. Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for Bcg. *Cell*, 1993, 73(3): 469-485. [DOI](#)
- [45] Adams LG, Templeton JW. Genetic resistance to bacterial diseases of animals. *Rev Sci Tech*, 1998, 17(1): 200-219. [DOI](#)
- [46] Paixão TA, Ferreira C, Borges ÁM, Oliveira DAA, Lage AP, Santos RL. Frequency of bovine *Nramp1* (Slc11a1) alleles in Holstein and Zebu breeds. *Vet Immunol Immunopathol*, 2006, 109(1-2): 37-42. [DOI](#)
- [47] Paixão TA, Poester FP, Carvalho Neta AV, Borges ÁM,



- Lage AP, Santos RL. *NRAMP1* 3' untranslated region polymorphisms are not associated with natural resistance to *Brucella abortus* in cattle. *Infect Immun*, 2007, 75(5): 2493–2499. [DOI](#)
- [48] Morris CA. A review of genetic resistance to disease in *Bos taurus* cattle. *Vet J*, 2007, 174(3): 481–491. [DOI](#)
- [49] Almazán C, Lagunes R, Villar M, Canales M, Rosario-Cruz R, Jongejan F, de la Fuente J. Identification and characterization of *Rhipicephalus* (*Boophilus*) microplus candidate protective antigens for the control of cattle tick infestations. *Parasitol Res*, 2010, 106(2): 471–479. [DOI](#)
- [50] Engracia Filho JR, Bechara GH, Teodoro RL. Dermal mast cell counts in F2 Holstein × Gir crossbred cattle artificially infested with the tick *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1081: 476–478. [DOI](#)
- [51] Martinez ML, Machado MA, Nascimento CS, Silva MVGB, Teodoro RL, Furlong J, Prata MC, Campos AL, Guimarães MF, Azevedo AL, Pires MF, Verneque RS. Association of BoLA-DRB3.2 alleles with tick (*Boophilus microplus*) resistance in cattle. *Genet Mol Biol*, 2006, 5(3): 513–524. [DOI](#)
- [52] Almazán C, Lagunes R, Villar M, Canales M, Rosario-Cruz R, Jongejan F, de la Fuente J. Identification and characterization of *Rhipicephalus* (*Boophilus*) microplus candidate protective antigens for the control of cattle tick infestations. *Parasitol Res*, 2010, 106(2): 471–479. [DOI](#)
- [53] Chu Q, Zhang Y, Sun DX, Yu Y, Wang YC, Zhang Y. Identification of the complex vertebral malformation gene in Chinese Holstein and its association with dairy performance traits. *Hereditas*, 2010, 32(7): 732–736. [DOI](#)
- [54] Maceachern S, Muir WM, Crosby SD, Cheng HH. Genome-wide identification and quantification of cis- and trans-regulated genes responding to Marek's disease virus infection via analysis of allele-specific expression. *Front Genet*, 2011, 2: 113. [DOI](#)
- [55] Egger G, Liang GN, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 2004, 429(6990): 457–463. [DOI](#)
- [56] Yu Y, Zhang HM, Tian F, Zhang WS, Fang HB, Song JZ. An integrated epigenetic and genetic analysis of DNA methyltransferase genes (*DNMTs*) in tumor resistant and susceptible chicken lines. *PLoS ONE*, 2008, 3(7): e2672. [DOI](#)
- [57] Durham A, Chou PC, Kirkham P, Adcock IM. Epigenetics in asthma and other inflammatory lung diseases. *Epigenomics*, 2010, 2(4): 523–537. [DOI](#)
- [58] Luo J, Yu Y, Song J. Epigenetics and Animal Health. In: Khatib H. *Livestock Epigenetics*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell. [DOI](#)
- [59] He YH, Yu Y, Zhang Y, Song JZ, Mitra A, Zhang Y, Wang YC, Sun DX, Zhang SL. Genome-wide bovine H3K27me3 modifications and the regulatory effects on genes expressions in peripheral blood lymphocytes. *PLoS ONE*, 2012, 7(6): e39034. [DOI](#)

## •综合信息•

### 关于申报第十四届“李汝祺动物遗传奖”的通知

中国遗传学会 2012 年申报第十四届“李汝祺动物遗传奖”工作已启动, 申报时间从 2012 年 9 月 25 日至 2013 年 5 月 31 日。请有意申报“李汝祺动物遗传奖”的国内从事动物遗传学研究的青年学者(1967 年以后出生), 按申请书的要求填报, 所提供的文章应该是国内工作在国内外期刊正式发表的。“李汝祺动物遗传奖”条例和申请书电子版请登陆学会网站([www.geneticsociety.cn](http://www.geneticsociety.cn))表彰奖励栏目中下载查看。

请将申请书一式 2 份于 2013 年 5 月 31 日前邮寄到学会办公室, 邮编: 100101, 地址: 北京市朝阳区北辰西路一号院 2 号中国遗传学会收。申请书电子版发学会 [geneticsociety@163.com](mailto:geneticsociety@163.com)。联系电话: (010)64806635, (010)64806636; 联系人: 王长城

中国遗传学会  
2012 年 9 月 25 日