



复杂性状遗传 CC 小鼠——一个适用于遗传探索和研究复杂遗传性状的遗传参考种群*

Grant Morahan¹, 王谦² (译)

(1. 西澳大学, 医学研究中心, 糖尿病研究中心, 哈利珀金斯医学实验室, 澳大利亚;

2. 中国医学科学院医学实验动物研究所北方资源中心, 北京)

【中图分类号】R-332 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2016)09-0005-01

中文摘要

影响公众健康的复杂性疾病, 如癌症、心脑血管病、糖尿病和痴呆等, 多源自遗传、发育、环境等诸多因素的相互作用, 但影响遗传变异的机理大多未知。为此人们开始研究一项新的模拟人类遗传结构的实验资源, 被称为复杂性状遗传 CC 小鼠(以下简称 CC 小鼠)。

CC 小鼠是一个多亲本的遗传参考种群, 其基础是充分利用重组近交系, 可以快速定位调节复杂性状基因。设计用八个始建品系来解决对遗传变异的限制, 其中包括数个来源于不同大洲的野生近交品系。可创造更多的重组近交系突破基因图绘制效力的限制。项目期望目标是建立 1000 个品系来获得更高的绘图分辨率和精确的基因图谱。

CC 小鼠是一项极有价值的研究来探索只能在动物体内确定的性状。最早的繁育中心分别位于澳大利亚、美国和肯尼亚(后迁到以色列)。选取三个起源于日本和新西兰的基因组已被测序的品系、二个作为自身免疫模型和肥胖模型的品系、三个来源于野生品系的小鼠亚种, 这些始建品系具有小鼠多样性等位基因的 90% 且可覆盖基因组 1Mb 的区域。八个始建品系可以形成 56 种杂交组合, 都来源于 G2 代小鼠独一无二的交配组合, 具有更多的变异位点, 因此品系中的自然遗传变异具有更高的表型多样性且不像诱变和敲除一样会导致突变减弱。目前世界上有近 200 个可用品系, 可为相关研究提供强大的资源。

CC 小鼠最重要的特征, 一是可在获得表型数据几分钟内标识致病变异, 二是可标记修饰基因。经过对黑色素瘤变异过程的鉴定, 发现变异的每一步都受基因调控。一些 CC 小鼠品系存活时间比其他敏感品系高出四倍, 其自身的遗传变异能阻止多拷贝数突变转基因与紫外线诱变共同作用。表明 CC

小鼠可被用作替代现有基因工程小鼠来为包括癌症、神经系统疾病等探索保护性修饰基因。

CC 小鼠已经成为实验资源。通过将超过 90% 的普通遗传成分汇集到一个种群内并使这些变异经不同方式组合, CC 小鼠可能包含以前模型没有的特殊的致病等位基因的组合。现已有两个 CC 小鼠作为新的疾病动物模型: 溃疡性结肠炎和糖尿病视网膜病变。说明这些疾病和人类疾病一样是自然因素和遗传变异相互影响作用而非基因修饰的结果。

CC 小鼠具有信息功能。重组近交系在遗传学定义上是稳定不变的, 不受环境因素影响, 可以在任何发育阶段收集任意的表型信息, 包括患病状态。CC 小鼠有利于表型数据的采集, 且不受时间、地点限制, 可称为“跨越时空的合作”。BXD 重组近交系是当今最大的数据集, 由约 5,000 种表型测定构成, 包括超过 30 个组织的基因表达数据和细胞类型。目前已经从 ENCODE 中整合了始建品系的基因组序列变异。Encode Collaborative Consortium Omnibus 数据库允许特定染色体区域的解调, 并且在 ENCODE 中提供定制显示遗传变异用来在指定品系(包括始建品系)中定义调控因子。这个工具用来探查定位在不含非同义多态性的特殊基因座上的性状。已经开发了定位基因和识别先祖单倍型的工具软件, 其中包括在目标区域选取具有特殊先祖单倍型的品系并整合包含始建品系基因组序列的 Sanger 数据库。

CC 小鼠可被借鉴。人们认识到 CC 小鼠功效后, 开始研发其他多亲本种群的模式生物。因为增代时间短, 这些杂交物种会比 CC 小鼠更早完成。多亲本的重组近交系已用于生产果蝇和许多植物, 如拟南芥、玉米、小麦、水稻和鹰嘴豆。

〔修回日期〕2016-08-30

〔译者简介〕王谦, 男, 硕士生, 现从事实验小鼠育种工作方向。E-mail: ubie2002@126.com。

* 原文发表于《中国比较医学杂志》, 2016, 26(7): 1-10。