王欣佩,张伶燕,劳兰兰,等. 遗传多样性小鼠资源及其遗传学特点[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(4): 467-474.
Wang XP, Zhang LY, Lao LL, et al. Establishment and genetic characteristics of the Genetic Diversity mice resource [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(4): 467-474.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.04.007

遗传多样性小鼠资源及其遗传学特点

王欣佩,张伶燕,劳兰兰,叶凡,刘云鹏,李丽,秦川*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,卫健委人类疾病比较医学重点实验室,
北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021)

【摘要】 目的 建立从群体水平体现遗传多样性特点的新型小鼠资源,并初步探讨其遗传学特点。**方法** (1)多个亲本以重组杂交的方式分别建立携带有多亲本遗传信息的近交系和远交系小鼠;(2)通过全外显子测序,比较分析两个小鼠群体的遗传学特点;(3)通过子代与亲本品系基因组序列的分析,绘制遗传多样性小鼠资源的染色体物理图谱,并统计亲本对子代小鼠的遗传贡献。**结果** (1)遗传多样性近交系小鼠具有遗传稳定、表型一致的特点,适用于简单快速的表型-基因型相关性分析工作;(2)相比近交系,遗传多样性远交系小鼠拥有更好的繁殖能力,以及更丰富的遗传变异。每个远交系小鼠都是独特的个体,适合更细粒度的微调控遗传学机制研究。这些远交系小鼠的染色体表现出更为马赛克化的特点;(3)原始亲本对子代品系的遗传贡献并非均一等分,存在遗传偏好。**结论** 相比传统单一遗传背景的小鼠,通过多亲本建立的遗传多样性近交系和远交系小鼠资源在系统遗传学的研究中各具优势、互为补充,为复杂性状遗传学机制的研究提供了强有力的工具。

【关键词】 遗传多样性;复杂性状;全外显子组学;近交系;远交系
【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 04-0467-08

Establishment and genetic characteristics of the Genetic Diversity mice resource

WANG Xinpei, ZHANG Lingyan, LAO Lanlan, YE Fan, LIU Yunpeng, LI Li, QIN Chuan*

(Institute of Medical Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS). Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC). NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine. Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021, China)
Corresponding author: QIN Chuan. E-mail: qinchuan@pumc.edu.cn

【Abstract】 Objective We aimed to establish a novel resource consisting of genetically diverse mice and perform a preliminary characterization of the genetic traits of these mice. **Methods** (1) A multi-parent panel was used to create the Genetic Diversity mice through appropriate crosses. (2) Whole-exon sequencing was used to analyze the genetic characteristics of the established Genetic Diversity outbred and inbred mice. (3) Using the genome sequences of the founders and offspring, we created the chromosome physical maps of these mice and calculated the founder contributions. **Results** (1) Genetic Diversity inbred mice were characterized by stable inheritance and consistent phenotype and were

[**基金项目**]中国医学科学院基本科研业务费 2018 健康长寿(青年奖掖项目)(2019-RC-HL-011),2018 外专引智项目(T2018010),2019 外专引智(G20190001624)。
Funded by Chinese Academy of Medical Sciences Basic Scientific Research Operating Expense 2018 Healthy and Longevity (Youth Award Program) (2019-RC-HL-011), 2018 Foreign Specialized Talent Introduction Project (T2018010), 2019 Foreign Specialized Talent Introduction Project (G20190001624).
[**作者简介**]王欣佩(1988—),助理研究员,博士研究生,研究方向:人类疾病动物模型。Email:wangxinpei@cnilas.org
[**通信作者**]秦川(1959—),教授,博士生导师,研究方向:人类疾病动物模型、神经退行性疾病、传染性疾病。
Email:qinchuan@pumc.edu.cn

suitable for rapid phenotypic correlation analysis. (2) Compared with the inbred mice, the Genetic Diversity outbred mice showed superior growth and reproductive performance, and more genetic variation, which led to a "mosaic-like" chromosomal pattern. As unique individuals, the outbred mice are ideal for the study of subtle genetic regulatory mechanisms. (3) The founder contributions to the progeny lines were not uniform and genetic preference existed among the offspring. **Conclusions** Compared with the more conventional inbred mice, the Genetic Diversity mice established by breeding from multiple lines possessed diverse genetic variations. The Genetic Diversity outbred and inbred lines are associated with pros and cons but complement one another, and together represent a novel and powerful tool for the study of complex genetic traits.

【**Keywords**】 genetic diversity; complex traits; whole-exon sequencing; inbred mice; outbred mice

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

影响人类健康的疾病,包括肥胖症、糖尿病、肿瘤、心血管疾病等,多为个体遗传信息与外部环境相互作用的结果。不同个体在同一疾病中往往表现出不同的易感性和临床表征,造成这一现象的主要原因是个体间遗传信息的多样性和复杂性[1-6]。小鼠作为经典的模式生物之一,是人类疾病研究中理想的动物模型[7]。目前,已有超过 12 000 个小鼠品系被建立。然而经典的实验室小鼠 C57BL/6J、BALB/C、A/J 等由于具有相似的起源和单一的遗传背景,难以体现人类遗传信息的复杂性[8-9]。

为克服小鼠模型在生物复杂性和多样性方面的不足,以多亲本重组杂交建立的新型小鼠资源的策略应时而生。如图 1 所示,亲本中包括 5 个广泛使用的近交系(A/J、C57BL/6J、129S1/SvImJ、NOD/ShiLtJ 和 NZO/HlLtJ)和 3 个野生近交系 PWK/PhJ、WSB/EiJ 以及 CAST/EiJ,覆盖了小家鼠种群 90%的遗传变异[10-12]。8 个亲本通过连续三代杂交,获得携带全部亲本遗传信息的 F3 代杂交小鼠。F3 代再经过 20 代以上近交传代,最终获得稳定遗传的重组近交系小鼠[13-15]。随后,与这些重组近交系小鼠拥有同样亲本的远交系小鼠也被建立[16]。新建立的近交系和远交系群体源自共同的亲本,通过重组杂交携带多个亲本的遗传信息,共同组成遗传多样性小鼠资源(Genetic Diversity mice, GD 小鼠)[17-18]。

作为具有遗传多样性特点的新型资源,每个 GD 近交系小鼠品系具有固定的基因型,而每个 GD 远交系小鼠是独一无二的个体,拥有更多的等位基因组合可能[19]。由远亲繁殖策略发展而来的 GD 远交系小鼠,其遗传信息中大约存在 4500 万个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),是传统实验室小鼠品系的四倍[16]。因此,GD 远交系小鼠是实现高分辨率基因定位的理想资源,而 GD 近交系小鼠可以为 GD 远交系小鼠的研究提供预测,也可以为复杂性状遗传学机制的研究提供可重复的基因型来源。本文系统介绍了遗传多样性小鼠的繁育策略,同时,借助全外显子组学方法分析了 GD 远交系和近交系小鼠在遗传信息多样性方面的特点。

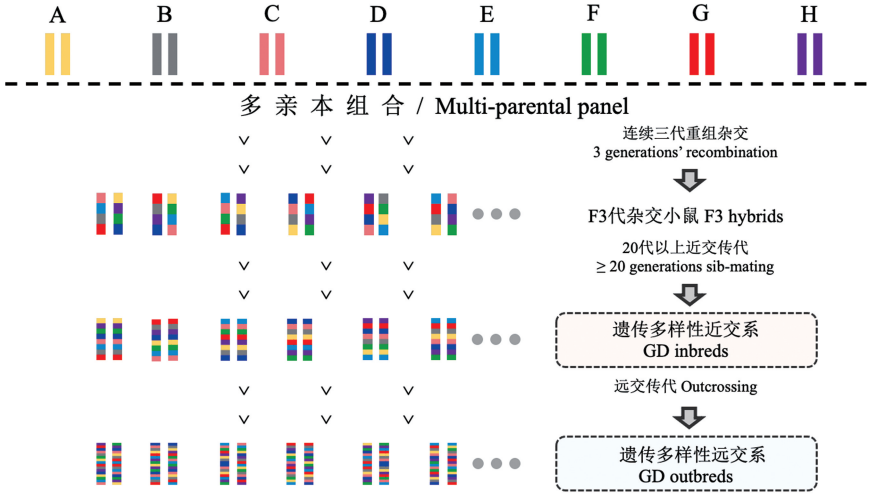


图 1 遗传多样性近交系和远交系小鼠的育种策略

Figure 1 Cultivation strategy of GD inbred and outbred mice

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物

无特定病原体(Specific Pathogen Free, SPF)遗传多样性近交系和远交系小鼠,雌雄各 3 只,8 周龄后进行配对繁殖,体重 15 ~ 25 g。小鼠源自中国医学科学院北方实验动物资源中心【SCXK(京)2019-0011】,饲养于中国医学科学院医学实验动物研究所 SPF 级环境设施中【SYXK(京)2019-0039】。设施环境温度 20~26°C,相对湿度 40% ~ 70%,12 h/12 h 固定明暗周期,自由进食饮水。所需的垫料、鼠盒、水瓶、均经过高温高压灭菌处理。实验操作过程中符合实验动物伦理学要求(伦理审批号:IACUC2019-QC007)。

1.1.2　主要试剂与仪器

DNA 提取试剂盒(DP304)购自天根生化科技(北京)有限公司;直接电泳 PCR 试剂 TaKaRa Taq™ Version 2.0 plus dye(RR901Q)购自宝日医生物技术(北京)有限公司。TGrade 加热型五段程控金属浴(天根);电泳仪(Bio-Rad);PCR 仪(Bio-rad)。

1.2　方法

1.2.1　GD 小鼠种群的培育

GD 近交系各品系小鼠以全同胞兄妹进行传代扩繁。GD 远交系小鼠由 32 对 GD 近交系小鼠建立,每对小鼠分别标记为固定的笼位号,从 1 到 32 号(图 2A)。F1 代杂交中,雌鼠留在原笼位不动,将雄鼠转移至下一笼位进行配对。即将 1 号笼位的雄鼠转移至 2 号笼位,与 2 号笼的雌鼠配对。2 号笼位的雄鼠转移与 3 号笼的雌鼠配对,以此类推。按照这样的远交策略,目前 GD 远交系小鼠已经繁育至第 34 代。

1.2.2　基因组 DNA 提取

使用组织/细胞基因组 DNA 提取试剂盒(DP304)提取基因组 DNA。取鼠尾组织(30 ~ 50 mg)加入组织裂解液消化过夜后,按照试剂盒说明书以柱提法进行基因组 DNA 提取。

1.2.3　全外显子组学测序(Whole Exome Sequencing, WES)

小鼠基因组 DNA 样本由华大基因(深圳,中国)质量检测后进行全外显子组学测试。基因组 DNA 样品通过 Covaris 超声波样本处理系统被随机打断成 200 ~ 300 bp 的片段。随后对这些片段进行 DNA 片段末端修复、接头连接和线性扩增,制备成杂交文库。能被外显子芯片捕获的片段随后被扩增并经安捷伦 2100 生物分析仪和 qPCR 质控,质控合格的片段使用 Illumina HiSeq 系列平台进行高通量测序,并保证每个样品的数据量均达标。产生的原始图像数据由 Illumina 碱基识别软件(Base calling)转化为原始序列数据并以 FASTQ 文件格式存储。

1.2.4　WES 数据分析

基于前一步骤获得的下机数据进行处理分析,通过质量控制流程,去除接头序列以及低质量和未测出的碱基数据。过滤后的片段通过序列比对软件 BWA(Burrows-wheeler aligner)与参考基因组(mm10)进行比对,获得 BAM 格式文件。依据 GATK(Genome analysis toolkit)官方推荐,使用最优变异检测分析流程处理比对结果。使用 Picard 工具去除比对结果中的重复序列片段,对每个样品的测序深度、覆盖度和对比率等评价指标进行统计。使用 GATK v3.6 的 HalpotypeCaller 工具同时检测数据中的 SNPs 和 InDels,将所获得的高质量变异结果存储为 VCF 格式文件,并通过 SnpEff (http://snpeff.sourceforge.net/SnpEff_manual.html)软件进行注释。

相关数据库及文件格式说明的网址如下:(1) UCSC build mm10: http://hgdownload.cse.ucsc.edu/goldenPath/mm10/bigZips;(2) RefGene database for mm10: http://hgdownload.cse.ucsc.edu/goldenPath/mm10/database/;(3) dbSNP: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp;(4) SAM/BAM file format, Sequence Alignment/Map Format Specification: http://samtools.github.io/hts-specs/SAMv1.pdf;(5) VCF format: http://samtools.github.io/hts-specs/VCFv4.2.pdf。

1.2.5　染色体的物理重组图谱

利用 BWA 软件把每个样本的 reads 分别与参考基因组 mm10 进行比对,借助 Picard 工具去除重复 reads,使用 GATK 软件的 HaplotypeCaller 工具来检测 SNP 集。子代样本与亲本样本的 gvcf 文件采用 GATK 的 GenotypeGVCFs 工具整合,采用 GATK 官网推荐的参数进行过滤(详见 www.broadinstitute.org/gatk/gatkdocs/,*Variant Annotations* 部分),获得高质量的 Genotype 数据集。随后,使用滑动窗口的方法来寻找重组位点:比较每个位点子代基因型与

8 个亲本基因型的一致性,从 1 开始递增滑动窗口(递增步数为 1),同时采用基因型连续一致的计数方法,比较子代与亲本样本在滑动窗口内的一致性数量。由于测序错误与比对错误可能导致极少数的假阳性 SNP,对小于 100 kb 的 bin 可以根据前后 bin 的亲本进行校正,最后利用 R 绘制子代品系每条染色体的物理重组图谱。

1.3 统计学方法

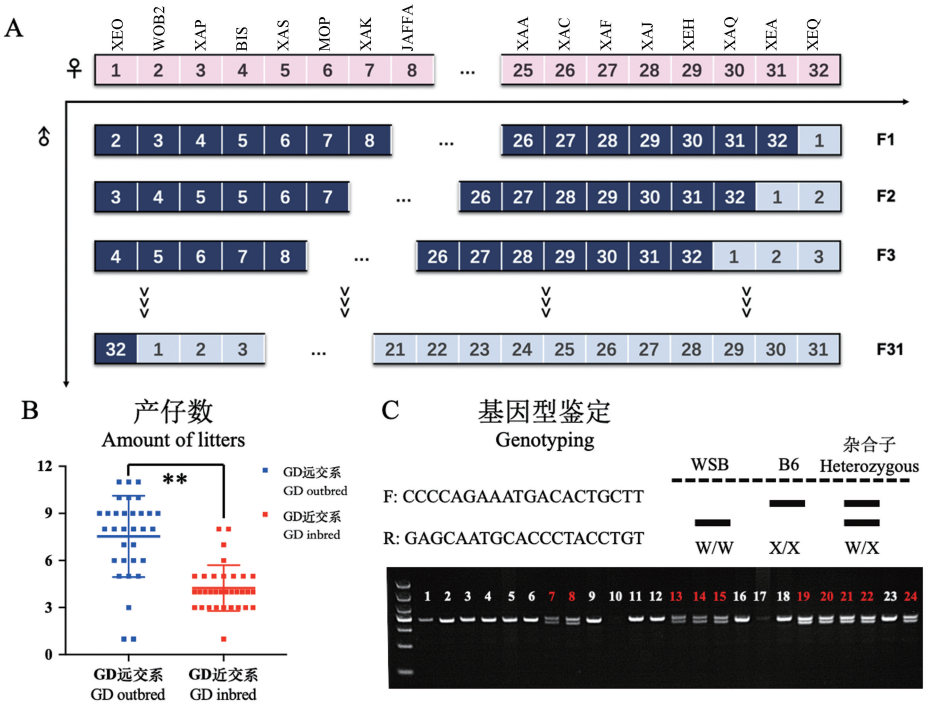
使用 SPSS 22.0 统计学软件对实验数据进行分析,以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示均值,采用方差 t 检验,以 $P< 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传多样性小鼠资源的培育

由多个亲本建立的 GD 小鼠资源依照不同的繁殖方式形成近交系和远交系两个群体。通过对两个小鼠群体生殖发育表型数据的记录,我们观察到两个小鼠群体在繁殖能力上具有较大差异。如图 2B 所示,GD 近交系小鼠平均每胎产仔 3 ~ 5 只,而远交系小鼠每胎产仔 7 ~ 9 只($P< 0.001$)。按照 GD 小鼠近交系培育的策略理论推算,通过连续三代的重组杂交,理应获得 4 万余种近交系小鼠。然而实际繁育过程中,在经历 20 代近交传代后,最终获得 1000 余个近交系品系。此外,近交衰退现象还可能导致一部分 GD 近交系小鼠生殖能力下降,最终逐渐灭绝。相比近交系,GD 远交系小鼠拥有杂交优势,体格健壮、繁殖力强,有利于群体扩大。

在 GD 远交系小鼠的培育过程中,发现作为亲本之一的 WSB/EiJ 品系在 2 号染色体 75 ~ 90 Mb 片段上存在有丝分裂驱动的现象。即该位点上如携带有来自 WSB/EiJ 的遗传信息,在多次传代后,种群内所有个体在该位点上逐渐被 WSB/EiJ 的遗传信息占据。为了防止这种遗传信息不平衡传播现象的出现,对 GD 远交系小鼠进行了基因型鉴定。如图 2C 所示,在每一代远交系小鼠配种中,仅选取 4 只在 2 号染色体 75 ~ 90 Mb 片段上携带有杂合子基因型的雌鼠和雄鼠进行繁育,以维持群体基因遗传稳态。



注:A:GD 远交系小鼠育种方法;B:GD 近交系与远交系小鼠每胎产仔数量的比较;C:GD 远交系小鼠基因型鉴定,引物 F-CCCCAGAAATGACACTGCTT,R-GAGCAATGCACCCTACCTGT,PCR 扩增后进行 DNA 凝胶电泳(3%)分离鉴定。产物片段在 280 ~ 500 bp 之间,其中杂合子显示为两条带(红色泳道编号)。与 GD 远交系小鼠平均产仔量对比,** $P< 0.001$。

图 2 GD 远交系小鼠的培育策略与生殖表型

Note. A. Breeding of GD outbred mice. B. Comparison of the number of offspring per fetus in GD inbred and outbred mice. C. Genotyping of GD outbred, primers F-CCCCAGAAATGACACTGCTT, R-GAGCAATGACCCTACCTGT. DNA gel electrophoresis (3%) was performed after PCR amplification. The product fragment is between 280 ~ 500 bp. Compared with the average litter amount in GD outbed, ** $P < 0.001$.

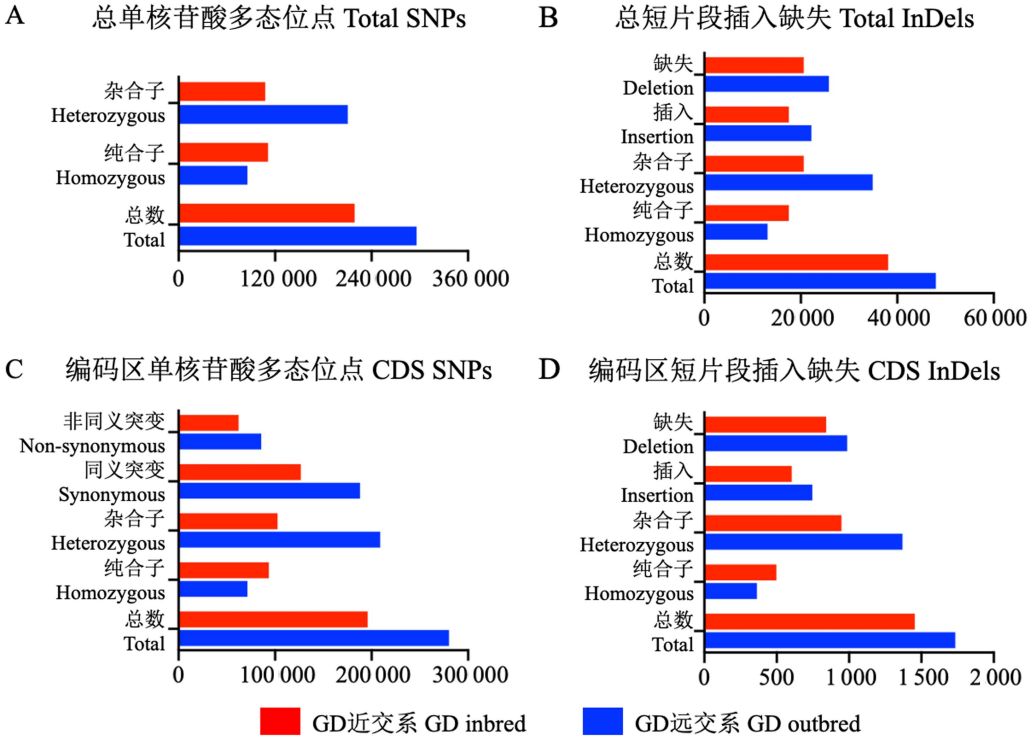
Figure 2 Strategy of cultivation of GD outbreds and their performance in reproduction

2.2　遗传多样性小鼠的遗传学特点

以多亲本策略建立遗传多样性小鼠的目的是利用尽可能多的基因型资源，通过多次的重组杂交，提高小鼠遗传信息的多样性。为从基因组水平探讨 GD 小鼠种群的多样性，分别对遗传多样性小鼠的近交系和远交系小鼠进行全外显子测序。全基因组测序（Whole Genome Sequence，WGS）和 WES 是遗传学研究中常用的技术，其中 WGS 技术可以获得研究样本的完整遗传信息，同时面临时间和经济成本高昂的局限。相比 WGS，WES 技术仅仅捕获基因组外显子区域 DNA 序列，数据量虽仅占全基因组数据的 1%，但包含大约 85% 的致病遗传突变和大部分与表型相关的遗传信息[20]。在群体遗传学特点的研究中，WES 数据可以经济高效的实现资源关联分析。

如图 3 所示，通过对 WES 数据进行遗传变异分析，分别获得 GD 近交系和远交系小鼠的单核苷酸多态性（SNPs），及小片段的插入缺失（insertions and deletions，Indels）两种遗传变异数据。如图 3A 所示，在 GD 远交系小鼠中发现了 295 955 个 SNPs，在 GD 近交系小鼠中检测到 218 953 个 SNPs。图 3B 中，GD 远交系小鼠外显子序列中存在 48 002 个 Indels，而在 GD 近交系小鼠中存在 38 128 个 Indels。以上结果表明，GD 远交系小鼠在 SNPs 和 InDels 总数方面分别是 GD 近交系小鼠的 1.35 倍和 1.26 倍，也就是说 GD 远交系小鼠携带有更为丰富的遗传变异。从图 3A、3B 中，还可以看到，在 SNPs 和 InDels 两种遗传变异的检测中，远交系小鼠在杂合变异（heterozygous）的数量方面更具优势，近交系小鼠则在纯合变异（homozygous）的数量方面更具优势。

在编码区（coding sequence，CDS）SNPs 和 InDels 的识别和统计中（图 3C、3D），发现，在 GD 远交系小鼠 CDS 区拥有 280 198 个 SNPs 和 1734 个



注：A：GD 小鼠中 SNPs 的数量，纯合和杂合变异的数量；B：GD 小鼠中 InDels 的数量以及缺失（deletion）、插入（insertion），以及纯合和杂合变异的数量；C：GD 小鼠 cds 中 snps 的数量以及同义（synonymous）、非同义（non-synonymous）、纯合和杂合变异的数量；D：GD 小鼠编码区 InDels 的数量以及编码区缺失、插入、纯合和杂合变异的数量。

图 3　GD 小鼠遗传变异 SNPs 和 InDels 的检测

Note. A. The number of total SNPs in GD mice, including heterozygous and homozygous variants. B. The number of total Indels in GD mice, including deletions and insertions, heterozygous and homozygous variants. C. The number of CDS SNPs in GD mice, including non-synonymous and synonymous, heterozygous and homozygous variants. D. The number of CDS InDels in GD mice, including deletions and insertions, heterozygous and homozygous variants.

Figure 3　Call and detections of SNPs and InDels in GD mice

InDels,而 GD 近交系小鼠仅存在 196 205 个 SNPs 和 1445 个 InDels,GD 远交系小鼠在编码区序列中同样携带有更丰富的遗传变异。由此可知,相比于 GD 近交系小鼠,通过繁育策略获得的 GD 远交系小鼠提供了更多样的遗传信息组合方式。更加丰富多样的基因型数据为提高数量性状基因定位(quantitive trait locus,QTL)的精度提供了可能。

2.3 染色体物理图谱的绘制

比较 GD 远交系和近交系小鼠基因型和原始亲本基因型的一致性,以窗口滑动的方法寻找染色体上的重组位点,在滑动窗口内,一致性最高的亲本被判定为待检测片段的来源。通过这一方法,分别绘制了 GD 远交系和近交系小鼠的染色体物理图谱。如图 4A、4B 所示,相比 GD 近交系小鼠,GD 远交系小鼠在染色体上表现出“马赛克”样式的特点。这一结果表明,GD 远交系小鼠在遗传重组方面更具有优势,而 GD 近交系小鼠则在稳定遗传方面更具优势。

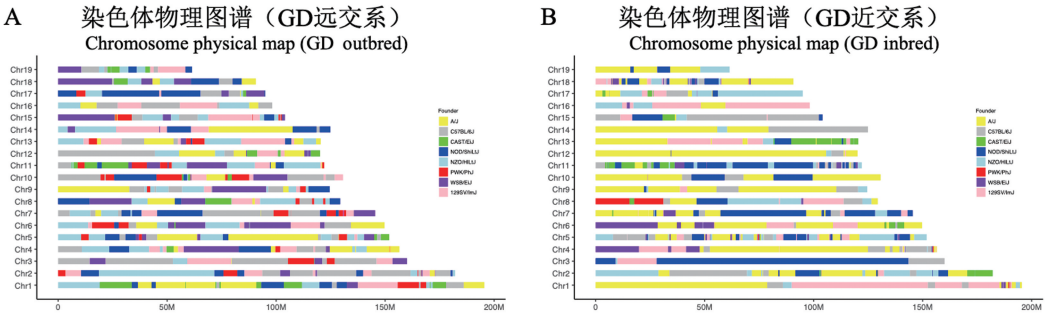
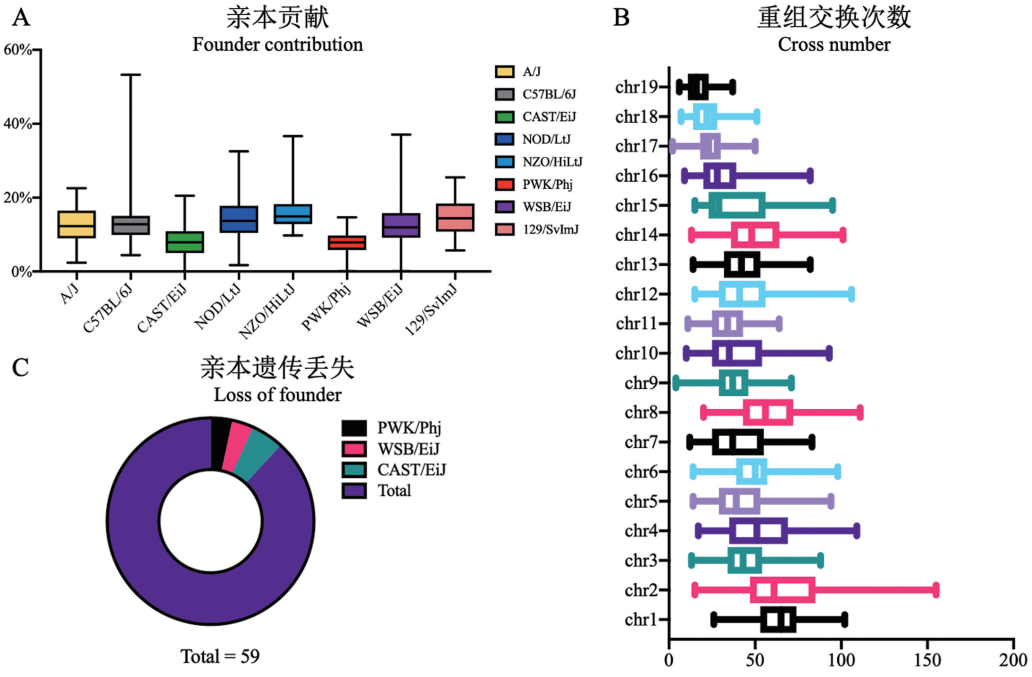


图 4 GD 小鼠染色体物理图谱

Figure 4 Chromosome physical map of GD mice



注:A:原始亲本对 GD 近交系小鼠的遗传贡献;B:GD 近交系小鼠常染色体上发生重组交换的次数;C:GD 近交系小鼠中丢失亲本遗传信息的统计。

图 5 亲本贡献

Note. A. Founder contribution to Genetic Diversity Inbred mice. B. The frequency of recombination on autosomes of GD inbred mice. C. Loss of founder genetic information in GD inbred mice.

Figure 5 Founder contributions

2.4　亲本贡献

由于 GD 近交系小鼠具有稳定遗传的特点,可以更好的从群体角度反映亲本在子代小鼠中的遗传特点。在完成染色体物理图谱的绘制后,对 GD 近交系小鼠的亲本贡献进行了比较分析。如图 5A 所示,8 个亲本对其子代近交系小鼠遗传信息的贡献并非按照 1/8 比例均等分布。亲本贡献的中位数分别为: A/J (12.3%), C57BL/6J (12.8%), 129S1/SvImJ (14.4%)、NOD/ShiLtJ (13.7%)、NZO/HlLtJ (14.94%), PWK/PhJ (7.88%)、WSB/EiJ (11.95%)、CAST/EiJ (7.92%)。相比其他 6 个亲本,亲本 CAST/EiJ 和 PWK/PhJ 被稳定遗传的信息最少。如图 5C 所示,在对亲本贡献进行统计的工程中,发现在 59 个稳定遗传的 GD 近交系小鼠中,有 7 个品系仅仅获得了 7 个亲本的遗传信息,其中分别有 2 个品系丢失亲本 PWK/PhJ 遗传信息、2 个品系丢失了 WSB/EiJ, 3 个品系丢失了 CAST/EiJ。此外,统计了 59 个 GD 近交系小鼠的每条常染色体上片段交换的次数。如图 5B 所示,从 1 至 19 号染色体,每条染色体上发生重组交换的次数不等,从各条染色重组次数的中位数来看, 1 号染色体上发生重组次数最多(69 次), 19 号染色体上发生重组次数最少(18 次)。造成亲本遗传偏好和染色体重组偏好的原因是否与自然选择等因素相关,目前还不明确。

3　讨论

经典遗传学的研究工作,很大程度上依赖于传统的近交系小鼠。全世界各个科研机构保存有成千上万的小鼠资源,然而,这些小鼠在遗传变异方面具有高度的同源性和相关性,难以体现出人类遗传的复杂性,成为限制复杂性状疾病研究的瓶颈[9]。有别于经典近交系小鼠单一的遗传背景,遗传多样性小鼠资源采用多亲本策略建立的具有生物复杂性的小鼠资源。已有多个研究工作表明,遗传多样性小鼠在生长发育[21]、生理代谢[22-23]、免疫应答[24-27]等方面表现出丰富的表型特点。通过表型数据的差异分析,结合遗传信息对比分析,可获得与小鼠表型相关的候选基因[28-29]。

本文系统介绍了遗传多样小鼠资源的建立,包括近交系和远交系两个群体的建立。进一步,借助 WES 测序和数据分析,比较分析了 GD 近交系小鼠和远交系小鼠的遗传学特点,从遗传变异 SNPs 和 InDels 层面证明两个小鼠群体在遗传信息多样性的优势。通过染色体物理图谱的绘制和亲本贡献的分析,证明了原始亲本对 GD 小鼠遗传异质性的贡献。就 GD 远交系和近交系两个群体来说,近交系小鼠具有稳定遗传的特点,随着高通量、低成本基因分型和基因测序技术的发展,可以进行小鼠遗传变异与表型的关联分析,适用于识别和验证与复杂性状疾病相关的遗传因素。而 GD 近交系小鼠还存在一定局限性,缺乏杂交优势引起某些隐形等位基因效应,导致小鼠在活力方面显著低于远交繁殖小鼠。同时,对于大多哺乳动物来说,近交繁殖是一种不同常规的遗传状态,难以准确反应人类的遗传组成,远交系小鼠则可克服这一局限性。GD 远交系小鼠由于的遗传多样性来自于自然发生的等位基因变异,可以更细微的反映某个已知基因编码区或调节区遗传变异引起的表型的差异[17]。因此, GD 近交系和远交系两个群体在复杂性状遗传学机制的研究方面具有优势互补的特点。随着遗传多样性小鼠资源的发展,与之相关的信息学工具和数据资源正在迅速发展,将为解释复杂性状的遗传学机制提供新的挑战和机遇[30]。

参　考　文　献(References)

[1] Caballero A, Tenesa A, Keightley PD. The nature of genetic variation for complex traits revealed by GWAS and regional heritability mapping analyses [J]. Genetics, 2015, 201(4): 1601-1613.

[2] da Silva Xavier G, Bellomo EA, McGinty JA, et al. Animal models of GWAS-identified type 2 diabetes genes [J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 906590.

[3] Cox RD, Church CD. Mouse models and the interpretation of human GWAS in type 2 diabetes and obesity [J]. Dis Model Mech, 2011, 4(2): 155-164.

[4] Li Q, Stram A, Chen C, et al. Expression QTL-based analyses reveal candidate causal genes and loci across five tumor types [J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(19): 5294-302.

[5] Stylianou IM, Clinton M, Keightley PD, et al. Microarray gene expression analysis of the Fob3b obesity QTL identifies positional candidate gene Sqle and perturbed cholesterol and glycolysis pathways [J]. Physiol Genomics, 2005, 20(3): 224-232.

[6] Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications [J]. Rev Diabet Stud, 2012, 9(1): 6-22.

[7] 孔祥复, 黄建东. 小鼠模型与人类疾病 [J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(1): 2-7.
Kong FX, Huang JD. The mouse model and human disease [J]. Acta Acade Med Sin, 2001, 23(1): 2-7.

[8] 李欣悦, 向志光. 复杂性状遗传 CC 小鼠的特点及实际应用中的提示 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(9): 1-4.

Li XY, Xiang ZG. The character of Collaborative Cross mice and tips for its application [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(9): 1-4.

[9] Casellas J. Inbred mouse strains and genetic stability: a review [J]. Animal, 2011, 5(1): 1-7.

[10] Chesler EJ, Miller DR, Branstetter LR, et al. The Collaborative Cross at Oak Ridge National Laboratory: developing a powerful resource for systems genetics [J]. Mamm Genome, 2008, 19(6): 382-389.

[11] Collaborative Cross Consortium. The genome architecture of the collaborative cross mouse genetic reference population [J]. Genetics, 2012, 190(2): 389-401.

[12] Threadgill DW, Miller DR, Churchill GA, et al. The collaborative cross: a recombinant inbred mouse population for the systems genetic era [J]. ILAR J, 2011, 52(1): 24-31.

[13] Churchill GA, Airey DC, Allayee H, et al. The Collaborative Cross, a community resource for the genetic analysis of complex traits [J]. Nat Genet, 2004, 36(11): 1133-1137.

[14] Threadgill DW, Churchill GA. Ten years of the Collaborative Cross [J]. Genetics, 2012, 190(2): 291-294.

[15] Srivastava A, Morgan AP, Najarian ML, et al. Genomes of the mouse collaborative cross [J]. Genetics, 2017, 206(2): 537-556.

[16] Churchill GA, Gatti DM, Munger SC, et al. The Diversity Outbred mouse population [J]. Mamm Genome, 2012, 23(9-10): 713-718.

[17] Svenson KL, Gatti DM, Valdar W, et al. High-resolution genetic mapping using the mouse diversity outbred population [J]. Genetics, 2012, 190(2): 437-447.

[18] Gatti DM, Svenson KL, Shabalin A, et al. Quantitative trait locus mapping methods for diversity outbred mice [J]. G3 (Bethesda), 2014, 4(9): 1623-1633.

[19] Bogue MA, Churchill GA, Chesler EJ. Collaborative cross and diversity outbred data resources in the mouse phenome database [J]. Mamm Genome, 2015, 26(9-10): 511-520.

[20] 罗东凤, 王少元. 全基因组外显子测序及其在遗传病研究中的应用 [J]. 国际遗传学杂志, 2012, 35(3): 173-177.
Luo DF, Wang SY. Whole-exome sequencing and its applications in the research of hereditary disease [J]. Int J Genet Jun, 2012, 35(3): 173-177.

[21] Mao JH, Langley SA, Huang Y, et al. Identification of genetic factors that modify motor performance and body weight using Collaborative Cross mice [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16247.

[22] Abu-Toamih Atamni HJ, Botzman M, Mott R, et al. Mapping novel genetic loci associated with female liver weight variations using Collaborative Cross mice [J]. Anim Model Exp Med, 2018, 1(3): 212-220.

[23] Atamni HJAT, Mott R, Soller M, et al. High-fat-diet induced development of increased fasting glucose levels and impaired response to intraperitoneal glucose challenge in the collaborative cross mouse genetic reference population [J]. BMC Genet, 2016, 17: 10.

[24] Abu Toamih Atamni H, Nashef A, Iraqi FA. The Collaborative Cross mouse model for dissecting genetic susceptibility to infectious diseases [J]. Mamm Genom, 2018, 29(7-8): 471-487.

[25] Vered K, Durrant C, Mott R, et al. Susceptibility to klebsiella pneumonaie infection in collaborative cross mice is a complex trait controlled by at least three loci acting at different time points [J]. BMC Genomics, 2014, 15(1): 865.

[26] Smith CM, Proulx MK, Lai R, et al. Functionally overlapping variants control tuberculosis susceptibility in collaborative cross mice [J]. MBio, 2019, 10(6): e02791- e02810.

[27] Bottomly D, Ferris MT, Aicher LD, et al. Expression quantitative trait loci for extreme host response to influenza A in pre-collaborative cross mice [J]. G3 (Bethesda), 2012, 2(2): 213-221.

[28] 杜朋, 陈孟毅, 李程程, 等. 复杂性状遗传 CC 小鼠与精准医学研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(8): 30-35.
Du P, Chen MY, Li CC, et al. Collaborative Cross mice and precision medicine [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(8): 30-35.

[29] 李克娟, 高苒. 复杂性状遗传 CC 小鼠——肿瘤研究新平台 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(8): 25-29.
Li KJ, Gao R. Collaborative Cross mice as a novel platform in cancer research. [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(8): 25-29.

[30] Solberg Woods LC. QTL mapping in outbred populations: Successes and challenges [J]. Physiol Genomics, 2014, 46(3): 81-90.

[收稿日期] 2021-03-11