

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.004

应用 1 号染色体替换系小鼠优选血脂 QTLs 内功能基因 *

陆佳涛 徐福意 胡世贤 陈 科 朱豆豆 李 凯 周宇荀 肖君华[△]

(东华大学生物研究所 上海 201600)

摘要 目的:利用野生小鼠来源 1 号染色体替换系 B6-Chr1st 和受体品系 C57BL/6J (B6) 筛选已知相关数量性状基因座 (quantitative trait loci, QTL) 内表达差异蛋白编码基因和功能突变基因, 再结合人类全基因组关联分析 (genome wide association study, GWAS) 数据和相关文献优选出候选基因。**方法:**采用表达谱芯片技术对 B6-Chr1st 和 B6 进行肝脏基因表达谱检测; 运用 Transcriptome Analysis Console 软件从基因水平进行表达差异分析, 鉴定出表达差异蛋白编码基因; 运用 Ensembl Variant Effect Predictor 软件对 B6-Chr1st 小鼠 1 号染色体上的遗传变异进行功能注释, 鉴定功能突变基因; 利用小鼠系统遗传学资源数据库, 筛选出已鉴定的血脂相关 QTLs; 利用 bedtools 中的 intersectbed 将鉴定的表达差异蛋白编码基因及功能突变基因与已鉴定的 QTLs 区段进行比较, 并结合人类 GWAS 数据和相关文献优选出血脂相关候选基因。**结果:**在血脂相关 QTLs 内, 共筛选出 34 个差异表达蛋白编码基因, 分别有 32、11 和 20 个位于胆固醇 (cholesterol, CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇 (High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 相关的 QTLs 内; 共筛选出 47 个功能突变基因, 分别有 21、41 和 14 个位于 CHOL、HDL-C、LDL-C 相关的 QTLs 内。在上述基因中, 共优选出两个候选基因。其中, Marcl 在人类 GWAS 研究中为阳性位点, Soat1 已有报道与小鼠血脂代谢有关。**结论:**Marcl 和 Soat1 可能是引起 B6-Chr1st 血脂异常的功能基因, 其中 Marcl 未明确报道与血脂代谢相关, 可作为候选基因进行进一步的功能验证。

关键词:血脂 QTLs; 染色体替换系; 表达差异蛋白编码基因; 功能突变基因; GWAS

中图分类号:R-33; Q75; Q493.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)17-3218-06

Prioritize Functional Genes in Blood Lipid QTLs Using Chromosome 1 Substitution Mice*

LU Jia-tao, XU Fu-yi, HU Shi-xian, CHEN Ke, ZHU Dou-dou, LI Kai, ZHOU Yu-xun, XIAO Jun-hua[△]

(Institute of Biology, Donghua University, Shanghai, 201600, China)

ABSTRACT Objective: Using chromosome 1 substitution strain derived from wild mice B6-Chr1st and recipient strain C57BL/6J (B6) to identify both differentially expressed protein coding genes and protein coding genes with deleterious mutation in blood lipids related quantitative trait loci (QTL), then potentially functional genes were further prioritized by analyzing human genome wide association study (GWAS) data and related literatures. **Methods:** First, gene expression profiles in liver tissue were assayed for B6-Chr1st and B6 with expression microarray technique and differentially expressed protein coding genes were determined using transcriptome analysis console software. Second, Functional annotation of the genetic variants identified in B6-Chr1st was performed using Ensembl Variant Effect Predictor software. Third, the identified blood lipid related QTLs was screened out using the Systematic Genetics Resource Database of mice. Lastly, Both differentially expressed protein coding genes and functional mutation genes were compared with the identified QTLs using intersectbed in bedtools, then joint analysis of the human GWAS data and related literature to select candidate genes. **Results:** There are 34 differentially expressed protein encoding genes in blood lipids related QTLs. Among them, 32, 11, and 20 are in CHOL, HDL-C, and LDL-C related QTLs, respectively. We also identified 47 genes with functional mutations in which 21, 41, and 14 are in CHOL, HDL-C and LDL-C related QTLs. In these genes, Marcl was a candidate genes in the blood lipid related human GWAS data, Soat1 has been reported to be a regulatory gene in blood lipid metabolism. **Conclusions:** Marcl and Soat1 are likely to be the genes causing dyslipidemia in B6-Chr1st, where Marcl has not been specifically reported to be related to lipid metabolism and may be used as a candidate for further functional validation.

Key words: Blood lipid QTL; Chromosome substitution strains; Differentially expressed protein coding genes; Functional annotation genes; GWAS

Chinese Library Classification (CLC): R-33; Q75; Q493.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)17-3218-06

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31371257); 上海市科委创新基金项目 (15140900500; 16140901300)

作者简介: 陆佳涛 (1993-), 硕士研究生, 主要研究方向: 医学分子遗传学, 电话: 15201866307, E-mail: lujiatao1993@163.com

[△] 通讯作者: 肖君华 (1968-), 教授, 主要研究方向: 医学分子遗传学, E-mail: xiaojunhua@dhu.edu.cn

(收稿日期: 2017-10-28 接受日期: 2017-11-24)

前言

血脂异常(Dyslipidemia)主要表现为血浆中胆固醇(cholesterol, CHOL)和(或)甘油三酯(triglyceride, TG)水平的升高^[1],是引起心血管疾病的重要危险因素之一^[2],严重威胁着人类的健康。研究表明,遗传因素是引起血脂异常的主要原因之一^[3]。因此筛选并鉴定血脂代谢相关的功能基因,对预防和治疗血脂异常具有重要意义。

小鼠作为模式生物进行遗传学研究的历史由来已久^[4],在血脂代谢这一复杂性状研究中被广泛运用。经典的连锁分析方法利用表型差异显著的两个小鼠品系,构建回交或 F2 代群体,在小鼠基因组上定位了大量血脂相关数量性状基因座(quantitative trait loci, QTL),如 Suto^[5]等利用 DDD/Sgn 和 B6 构建 F2 代群体发现了 4 个 CHOL 相关 QTLs 和 2 个 TG 相关 QTLs。但构建回交或 F2 代群体初步定位的 QTL 区段一般较大(20-40 Mb 间),通常包含数十甚至上百个基因,难以定位克隆出致病基因^[6]。近二十年来,全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)迅猛发展,不仅在人类群体中,在小鼠群体中也被广泛运用^[7]。但单纯地利用实验室近交系小鼠群体进行基因定位的实际统计效能相对较低,为此杂交小鼠多样性群体(Hybrid Mouse Diversity Panel, HMDP)应运而生^[8]。研究表明,在该小鼠群体中,QTL 定位的染色体区段可缩小至 2-3Mb^[9],极大地提高了定位分辨率。

染色体替换系是将供体品系中一条完整的染色体转入到受体品系基因背景中而构建成的品系^[10],是研究复杂性状的另一种策略。本研究以野生小家鼠来源的 1 号染色体替换系 B6-Chr1SJ 和受体品系 C57BL/6J (B6)为样本,通过筛选已知血脂相关 QTLs 内表达差异基因和功能突变基因并结合人类 GWAS 数据和相关文献优选出了候选基因。

1 材料与方法

1.1 实验动物

本次实验包括 B6-Chr1^{SJ} 和 B6(购自上海斯莱克实验动物有限公司[SCXK(沪)2012-0002]),饲养于东华大学实验动物设施内[SYXK(沪)2014-0022],温度控制在 18-22℃,湿度为 40-60%,光照时间为 6:00-18:00。饲料和水可随时采食和饮用。

1.2 血脂小鼠模型的建立

本次建模实验均选用雄性小鼠。合笼亲本需 14 周龄以上,且体重超过 22 克,并按两雌一雄或一雌一雄合笼。雌鼠受孕后,分笼单独饲养。每窝小鼠出生后第二天,丢弃所有雌性幼鼠(安乐死),保证每窝雄性幼鼠在 4-6 只之间。幼鼠 21 天后断奶分笼,每笼 3-4 只。饲喂 8 周正常饲料(M01-F25;上海斯莱克实验动物有限公司)后,饲喂 10%脂肪含量的饲料(D12450B, Research Diets, 美国),持续 12 周。整个过程中,每周记录小鼠体重,监控其生长发育情况。

1.3 取血及血液生化指标测定

取 20 周龄小鼠(其中 B6-Chr1^{SJ} 小鼠 3 只, B6 小鼠 12 只),14 h 禁食后,采用摘除眼球法取血于 EDTA 包被的离心管中,室温静置 2 小时。待血液凝固后,2500 g 离心 15 分钟(4℃),取上清于干净离心管中,-20℃保存备用。血液生化指标

检测委托上海西普尔一必凯实验动物有限公司,利用生化血液分析仪(Hitachi 7180; Hitachi, 东京, 日本)测定 CHOL、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度。

1.4 肝脏 RNA 的提取及肝脏基因表达谱的检测

小鼠取血后立即颈椎脱颈处死,即刻摘取肝脏组织,采用 RNAiso Plus 试剂(上海麦约尔生物技术有限公司)进行 RNA 抽提。利用 Nanodrop 2000c 分光光度计(Thermo Fisher Scientific, 美国)和 1%甲醛变性琼脂糖凝胶电泳鉴定 RNA 的质量和完整性,-80℃保存备用。B6-Chr1^{SJ} 品系提取三只小鼠的肝脏 RNA,其中取两个样本经定量后均匀混合;B6 提取四只小鼠的肝脏 RNA,其中每两个样本经定量后均匀混合。最后委托上海其明信息技术有限公司完成转录组的检测(Mouse Transcriptome Assay 1.0 chip, Affymetrix, USA)。

1.5 表达差异基因分析

表达谱原始数据(CEL 文件)导入 Transcriptome Analysis Console v4.0 (Affymetrix) 软件,选择 MTA-1_0 芯片类型,采用 SST-RMA 算法,从基因水平进行表达差异分析(单因素方差分析),差异表达基因定义为倍数变化大于 1.5 倍,且 $P < 0.05$ 。

1.6 1 号染色体功能注释

利用 Ensembl Variant Effect Predictor (VEP)v80 软件对 B6-Chr1^{SJ} 小鼠 1 号染色体上的遗传变异进行功能注释,鉴定功能突变基因。

1.7 血脂相关 QTLs 筛选

利用小鼠系统遗传学资源数据库(<https://systems.genetics.ucla.edu/>),筛选出已鉴定的血脂相关 QTLs。

1.8 血脂相关 QTLs 区段内表达差异基因与功能突变基因的鉴定

利用 bedtools 中的 intersectbed 将所有鉴定的表达差异基因及功能突变基因与血脂相关 QTLs 区段进行比较,筛选出候选基因。

1.9 统计学分析方法

采用 R 语言程序包进行统计分析,计量数据全部用(Mean±SEM)表达,使用 t 检验分析两组间差异,当 $P < 0.05$ 时认为差异性显著,当 $P < 0.01$ 时认为差异性极显著。

2 结果

2.1 表型分析

在血脂相关的 3 项指标检测结果中,B6-Chr1^{SJ} 与 B6 间均表现出显著的差异(图 1)。其中,LDL-C 水平差异最大($P < 0.01$),B6-Chr1^{SJ} 浓度是 B6 的 1.8 倍;其次是 CHOL 水平,B6-Chr1^{SJ} 浓度为 B6 的 1.4 倍,同样存在差异性极显著($P < 0.01$);HDL-C 水平差异最小($P < 0.01$),其浓度是 B6 的 1.3 倍。

2.2 已知血脂相关 QTLs

HMDP 群体由约 100 个近交系小鼠组成,包括 29 个经典近交系和 71 个重组近交系。美国加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)利用该小鼠资源,采用 GWAS 研究策略,鉴定了大量血脂相关的 QTLs 和 eQTLs^[9],并建立了小鼠系统遗传学资源数据库(<https://systems.genetics.ucla.edu/>)。利用该数据库,共筛选出了 29 个 CHOL 相关 QTLs(9 个位于 Chr 1)、47 个 HDL-C

相关 QTLs(13 个位于 Chr 1)和 19 个 LDL-C 相关 QTLs(6 个位于 Chr 1)(图 2)。

2.3 表达谱差异及 QTLs 内表达差异蛋白编码基因的鉴定

Mouse Transcriptome Assay 1.0 芯片可检测 65956 个基因,其中包括 36703 个非编码 RNA。将 B6-Chr1^{SJ} 与 B6 小鼠进行表达差异基因分析,发现 1267 个表达差异基因(fold change>1.5 且 P<0.05)。其中,589 个基因在 B6-Chr1^{SJ} 的肝脏组织中表达上调(445 个为蛋白编码基因),678 个表达下降(300 个为蛋白编码基因)(图 3)。结合上述血脂相关 QTLs,共发现 34 个差异表达蛋白编码基因(表 1)。

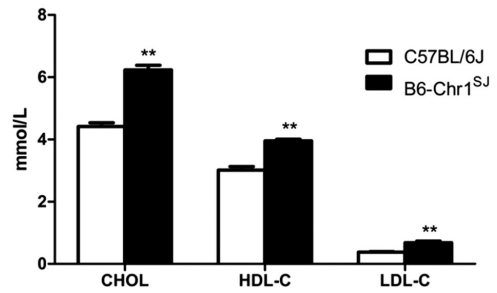


图 1 B6-Chr1SJ 与 B6 血脂水平比较

Fig.1 Comparison of blood lipid levels between B6-Chr1SJ and B6

Note: Data are expressed as Mean ± SEM.

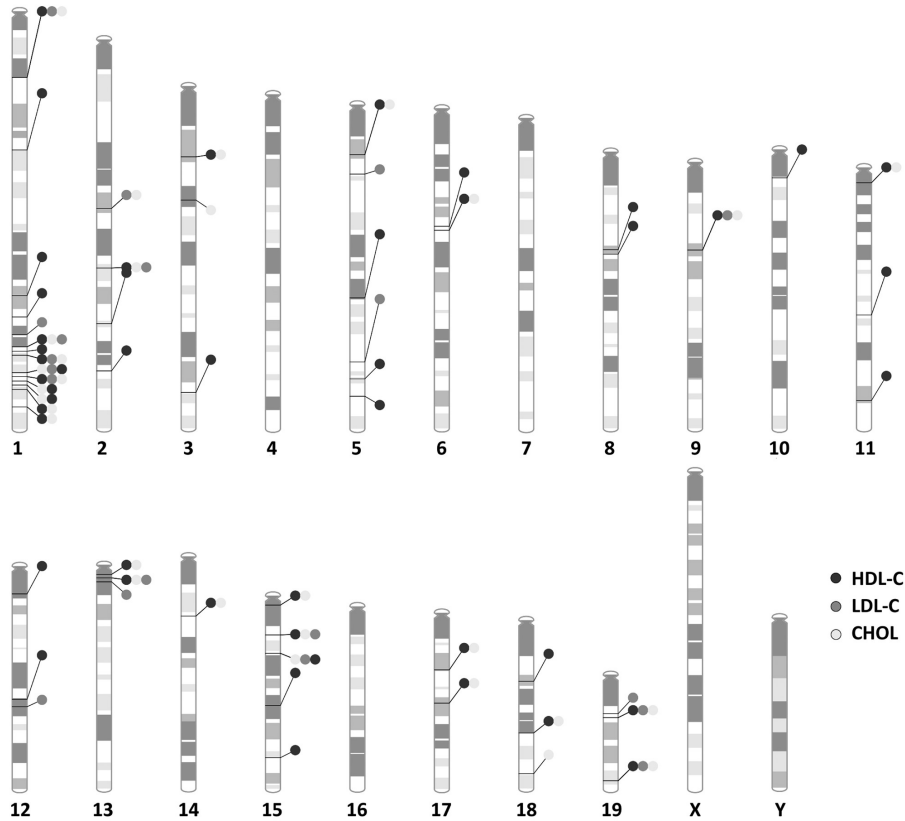


图 2 HMDP 鉴定的血脂相关 QTLs 在小鼠基因组上的分布

Fig.2 Distribution of lipid related QTLs identified by HMDP in mouse genome

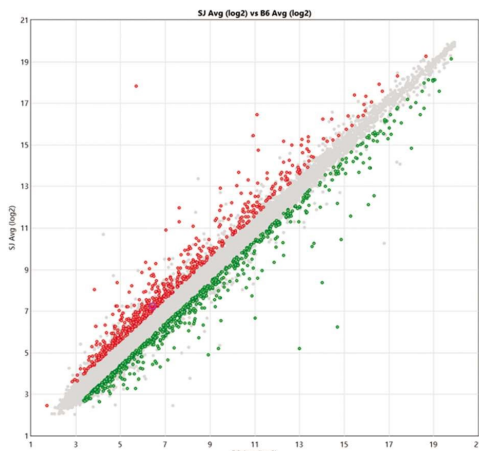


图 3 表达差异分析鉴定的基因

Fig.3 Genes identified by differential expression analysis

Note: red dots represent up-regulated genes, and green spots represent down-regulated genes.

2.4 1 号染色体上 QTLs 内功能突变基因的鉴定

由于 B6-Chr1^{SJ} 小鼠的特殊遗传结构,本次研究只针对 1 号染色体上 QTLs 内功能突变基因进行鉴定。利用 VEP 软件对 B6-Chr1^{SJ} 小鼠 1 号染色体进行功能注释并鉴定功能突变基因后,结合上述血脂相关 QTLs,共发现 50 个功能突变基因(表 2)。其中,4 个基因发生不只一种突变,分别是 Cd244(终止子获得突变和错义突变)、Olf418(移码突变和错义突变)、Ppp1r15b(插入突变和错义突变)和 Akr1c1(起始子丢失突变和移码突变)。此外,43 个基因含一种突变,包括 1 个终止子获得突变基因(Etnk2)、2 个终止子丢失突变基因(Cd84, Olf421-ps1)、2 个缺失突变基因(Nfasc, Phf3)、6 个插入突变基因(Arhgap30, Casq1, Gm28040, Kiss1, Rnf2, Plekhm3)和 9 个移码突变基因(Atp2b4, B4gal3, Cryge, Gm10188, Hlx, Nfasc, BC094916, Cdc73, Kmo),其余 20 个均为错义突变基因。

表 1 QTLs 内表达差异蛋白编码基因
Table 1 Differentially expressed protein coding genes in QTLs

Chr	Gene symbol	Fold change	QTL type		
			CHOL	HDL-C	LDL-C
1	4930523C07Rik	-2.79	√	√	√
1	Adss	-1.54	√		√
1	AI607873	2.21	√		√
1	Cacybp	-1.55	√	√	√
1	Cdk18	1.61	√		
1	Edem3	-1.6	√		
1	Fcer1g	1.52	√	√	√
1	Fcgr3	1.59	√	√	√
1	Gm16432	3.03	√		√
1	Gm7068	5.23	√		√
1	Kmo	-1.73	√		√
1	Prg4	4.89	√		
1	Ptp4a1	-2.2	√	√	√
1	Pyhin1	2.25	√		√
1	Rabgap11	-1.55	√	√	√
1	Rasal2	-1.55	√	√	√
1	Soat1	1.77	√	√	√
1	Swt1	-1.79	√		
1	Zbed6	-1.62	√		
5	Fam126a	2.47	√		√
5	Glt1d1	-1.72	√		
5	Gm9958	1.53	√		
5	Rassf6	1.63	√		
6	Ppm1k	-1.67	√		√
8	F11	-2.08	√		
8	Gm23812	3.44	√		
8	Tenm3	2.83	√		
11	Cd68	2.62	√		
11	Igfbp3	1.98	√		√
12	Dhrs7	1.72	√		
12	Fam84a	1.77	√		
13	Akr1c18	2.54	√		√
13	Akr1c19	-2.79	√		√
13	Marcksl1-ps4	-2.22	√		√
15	C6	-10.4	√		√
15	Dap	1.9	√	√	√
18	Ablim3	-2.06	√		√
18	Cd74	6.19	√		√
18	Csflr	2.28	√		√
18	Gm4951	-2.1	√		√
19	Aldh1a7	2.33		√	
19	Atrnl1	-1.86	√	√	√

表 2 1 号染色体上 QTLs 内功能突变基因

Table 2 Functional mutant genes in QTLs on chromosome 1

QTL type	Gene symbol
CHOL	Olf421-ps1, Olf418, BC094916, Kmo, Hlx, Casq1, Phf3, Lgsn, Pih1d3, Tnn, Cacybp, Rabgap11, Cenpl, Slamf8, Olf418, Pyhin1, AI607873, Kmo, Chml, Sdcccag8, Marc1
HDL-C	Etnk2, Olf421-ps1, Akr1cl, Cryge, Gm10188, Nfasc, Atp2b4, Cdc73, Olf418, BC094916, Kmo, Hlx, Plekha6, Ppp1r15b, Kiss1, Gm28040, Casq1, Phf3, Nfasc, Lgsn, Pih1d3, Cntn2, Ppp1r15b, Plekha6, Ren1, Etnk2, Zc3h11a, Optc, Pappa2, Tnn, Cacybp, Rabgap11, Cenpl, Slamf8, Olf418, Pyhin1, AI607873, Kmo, Chml, Sdcccag8, Marc1
LDL-C	Cd244, Cd84, B4galt3, Rnf2, Arhgap30, Phf3, Lgsn, Pih1d3, Fam129a, Fcgr4, Ppox, Itln1, Ly9, Cd48

2.5 血脂相关候选基因的优选

为了进一步筛选候选基因, 查询 GWAS Catalog 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), 设定 P 值 $\leq 5 \times 10^{-8}$, 得到 527 个 HDL-C 关联单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 517 个 LDL-C 关联 SNP, 488 个 CHOL 关联 SNP, 分别对应 236、202 和 265 个相关基因。将 GWAS 数据结合已鉴定的 QTLs 内选取的表达差异蛋白编码基因及功能突变基因, 发现与 CHOL 有关的 Marc1 基因同时存在于两者中。在 B6-Chr1st 小鼠中, Marc1 基因在 Chr1:184801966 上发生 C 到 T 的非同义突变, 编码氨基酸由精氨酸转变为组氨酸。

此外检索文献, 了解到 Soat1 是上述选取的基因中已知与血脂代谢相关的功能基因^[14]。本实验中, B6-Chr1st 的 Soat1 表达量水平相比于 B6, 提高了 1.77 倍 ($P < 0.05$), 有显著的表达差异。

3 讨论

染色体替换系因为除导入的一对染色体外, 其基因组背景 99 % 以上与受体品系一致, 简化了基因组背景的影响和互作效应, 所以如果两品系间有显著的表现型差异, 可将可能的作用区段或位点迅速定位于相应的染色体上^[11,12]。在本研究中, 采用的野生小家鼠来源的 1 号染色体替换系 B6-Chr1st 在 CHOL、HDL-C 和 LDL-C 这三项血脂指标上浓度均极显著性 ($p < 0.01$) 高于受体品系 B6, 表明引起 B6-Chr1st 血脂指标上升的区段或位点很可能位于 1 号染色体上。研究表明, 在小鼠基因组尤其是 1 号染色体上确实含有大量与血脂相关的 QTLs^[9,13]。然而目前在 1 号染色体上仅定位克隆出两个血脂功能基因 ApoA2^[13] 和 Soat1^[14], 其它 QTLs 内的候选基因仍有待鉴定。

GWAS 是以连锁不平衡为基础, 应用基因组中数以百万计的高密度 SNP 作为分子标记, 进行对照分析或相关性关联分析, 以期发现影响复杂性状相关的基因变异的一种新策略^[15]。与以往的候选基因关联分析不同, GWAS 不需要预先假设某些特定的基因或位点与性状相关联^[16]。运用 GWAS 手段, 研究者在人群中发现了大量与血脂相关的基因^[17,18]。截至目前, 在 GWAS Catalog 数据库^[19]中, 共记录了 500 个左右的血脂相关基因。尽管如此, 但其中的绝大部分并未作功能验证, 仍值得我们进一步探索研究。

近年来, 研究者们利用动物模型表型数据、基因组数据和表达谱数据, 结合人类 GWAS 数据进一步优化筛选候选基因的方法被广泛运用, 如 Wang^[20]等利用重组近交系 B×D 小鼠结合人类 GWAS 数据, 筛选出一个与小鼠和人类骨密度相关的基因 Col6a5。本研究也同样采用上述方法, 结合人类 GWAS

数据筛选出一个与 CHOL 相关的基因 Marc1 (mitochondrial amidoxime reducing component 1)。与之相关的 MARC 蛋白十分独特, 除拥有亚硫酸氧化酶、黄嘌呤氧化酶、醛氧化酶这三种氧化酶功能外, 还拥有含铜酶功能, 其在哺乳动物中具有两个剪接变体 MARC1 和 MARC2, 相互间表现出高度的序列相似性^[21]。人类 MARC 蛋白可以与细胞色素 b5B 型 (CYB5B) 和 NADH 细胞色素 b5 还原酶组成 N-还原酶系统, 这一酶系统能够还原 N-羟基化合物^[22]。有研究者提出 MARC2 可能参与脂肪的合成或分解代谢, 因为他们发现在小鼠脂肪细胞模型中, 当脂肪合成时 MARC2 的 mRNA 和蛋白水平也随之上升, 然而 MARC1 未出现这一现象^[23]。虽然目前仍未验证 Marc1 是否与血脂代谢相关, 但值得注意的是其编码的酶属线粒体酶, 而线粒体是细胞中制造能量的细胞器, 是细胞进行有氧呼吸的主要场所, 这与脂类代谢有一定的联系; 同时查找相关数据库发现, 该基因在小鼠肝脏中特异性高表达 (biogps.org/), 而肝脏又是脂类代谢的重要器官, 因此其极有可能与 B6-Chr1SJ 血脂指标上升有关。

此外, Soat1 (sterol O-acyltransferase 1) 是甾醇 O-酰基转移酶 1 编码基因。与该基因相关的 SOAT 蛋白是膜结合 O-酰基转移酶家族的成员, 在哺乳动物中存在两种剪接变体 SOAT1 和 SOAT2, 对于人类和小鼠这两种剪接变体在氨基酸序列上有 50 % 的同源性, 特别是在近羟基端具有高度的同源性, 其中 SOAT1 在细胞内维持胆固醇平衡方面发挥作用, 而 SOAT2 则介导饮食中的胆固醇的吸收和运输^[24]。研究表明, SOAT1 蛋白位于内质网膜中, 能催化游离脂肪酸和脂肪酰基辅酶 A 到胆固醇酯的转化^[25]。关于 Soat1 与血脂代谢的联系, Lu^[14]等人在 2011 年利用 B6.apoE^{-/-} 和 C3H.apoE^{-/-} 小鼠杂交的 F2 代雌性群体, 验证了 Soat1 的功能变异会显著影响 HDL-C、非 HDL-C 和 TG 水平。

综上所述, 本研究利用野生小家鼠来源的 1 号染色体替换系 B6-Chr1st 和受体品系 B6, 在已知血脂相关 QTLs 中筛选出表达差异蛋白编码基因和功能突变基因, 最后结合人类 GWAS 数据和相关文献进一步选取出 Marc1 和 Soat1 这两个可能和 B6-Chr1st 血脂升高相关的基因。其中 Marc1 未有报道与小鼠血脂代谢相关, 可选作候选基因进行下一步的功能验证。

参考文献 (References)

- [1] 何铁群, 许美芬, 于涵, 等. 血脂异常遗传性疾病的研究现状[J]. 遗传, 2013, 35(11): 1237-1243
- He Yi-qun, Xu Mei-fen, Yu Han, et al. Research progress in heritable dyslipidemia[J]. Hereditas, 2013, 35(11): 1237-1243

- [2] Nelson R H. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease [J]. Primary Care Clinics in Office Practice, 2013, 40(1): 195-211
- [3] Diego G G, Ricardo S. Genetics of Dyslipidemia [J]. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, 2016, 106(5): 434-438
- [4] 匡颖, 费俭. 小鼠, 模式生物中的 " 常青树 " [J]. 自然杂志, 2013, 35(6): 422-430
- Kuang ying, Fei jian. Mouse, the "evergreen tree" in the model organisms [J]. Chinese Journal of Nature, 2013, 35(6): 422-430
- [5] Suto J I, Kojima M. Identification of Quantitative Trait Loci That Determine Plasma Total-Cholesterol and Triglyceride Concentrations in DDD/Sgn and C57BL/6J Inbred Mice [J]. Cholesterol, 2017, 2017(1): 3178204
- [6] Flint J, Valdar W, Shifman S, et al. Strategies for mapping and cloning quantitative trait genes in rodents [J]. Nature Reviews Genetics, 2005, 6(4): 271-286
- [7] Flint J, Eskin E. Genome-wide association studies in mice [J]. Nature Reviews Genetics, 2012, 13(11): 807-817
- [8] Lusis A J, Seldin M M, Allayee H, et al. The Hybrid Mouse Diversity Panel: a resource for systems genetics analyses of metabolic and cardiovascular traits [J]. Journal of Lipid Research, 2016, 57(6): 925-942
- [9] Bennett B J, Farber C R, Orozco L, et al. A high-resolution association mapping panel for the dissection of complex traits in mice [J]. Genome Research, 2010, 20(2): 281-290
- [10] Nadeau J H, Singer J B, Matin A, et al. Analysing complex genetic traits with chromosome substitution strains [J]. Nature Genetics, 2000, 24(3): 221-225
- [11] Kanagaratham C, Camateros P, Ren J, et al. Mouse Chromosome 4 Is Associated with the Baseline and Allergic IgE Phenotypes [J]. G3 (Bethesda, Md.), 2017, 7(8): 2559-2564
- [12] Kvedaras M, Minderis P, Fokin A, et al. Forced Running Endurance Is Influenced by Gene (s) on Mouse Chromosome 10 [J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8: 9
- [13] Chen Y, Zhu J, Lum P Y, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease [J]. Nature, 2008, 452(7186): 429-435
- [14] Lu Z, Yuan Z, Miyoshi T, et al. Identification of Soat1 as a quantitative trait locus gene on mouse chromosome 1 contributing to hyperlipidemia [J]. Plos One, 2011, 6(10): e25344
- [15] Bush W S, Oetjens M T, Crawford D C. Unravelling the human genome-phenome relationship using phenome-wide association studies [J]. Nature Reviews Genetics, 2016, 17(3): 129-145
- [16] Srinivasan S, Clements J A, Batra J. Single nucleotide polymorphisms in clinics: Fantasy or reality for cancer [J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2016, 53(1): 29-39
- [17] Zhou L, He M, Mo Z, et al. A genome wide association study identifies common variants associated with lipid levels in the Chinese population [J]. Plos One, 2013, 8(12): e82420
- [18] Kulminski A M, Culminkaya I, Arbeev K G, et al. Birth Cohort, Age, and Sex Strongly Modulate Effects of Lipid Risk Alleles Identified in Genome-Wide Association Studies [J]. Plos One, 2015, 10(8): e0136319
- [19] Macarthur J, Bowler E, Cerezo M, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) [J]. Nucleic Acids Research, 2016, 45(Database issue): D896-D901
- [20] Wang X, Pandey A K, Mulligan M K, et al. Joint mouse-human phenome-wide association to test gene function and disease risk [J]. Nature Communications, 2016, 7: 10464
- [21] Jakobs H H, Mikula M, Havemeyer A, et al. The N-Reductive System Composed of Mitochondrial Amidoxime Reducing Component (mARC), Cytochrome b5 (CYB5B) and Cytochrome b5 Reductase (CYB5R) Is Regulated by Fasting and High Fat Diet in Mice [J]. Plos One, 2014, 9(8): e105371
- [22] Ott G, Reichmann D, Boerger C, et al. Functional characterization of protein variants encoded by nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in MARC1 and MARC2 in healthy Caucasians [J]. Drug Metabolism & Disposition the Biological Fate of Chemicals, 2014, 42(4): 718-725
- [23] Neve E P, Köfeler H, Hendriks D F, et al. Expression and Function of mARC: Roles in Lipogenesis and Metabolic Activation of Ximelagatran [J]. Plos One, 2015, 10(9): e0138487
- [24] Chang N Y, Chan Y J, Ding S T, et al. Sterol O-Acyltransferase 2 Contributes to the Yolk Cholesterol Trafficking during Zebrafish Embryogenesis [J]. Plos One, 2016, 11(12): e0167644
- [25] Talagrand M. Expression of selected genes involved in steroidogenesis in the course of enucleation-induced rat adrenal regeneration [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2014, 33(3): 613-623