

鸡 16 号染色体 SNP 单倍型和拷贝数变异对血清 IgG 含量的影响

周伟^{1,2}, 刘冉冉¹, 郑麦青¹, 文杰^{1,2}, 赵桂苹^{1*}, 陈国宏^{2*}, 常国斌²,
张磊¹, 孙艳发^{1,2}, 李鹏¹, 孙艳¹

(1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 动物营养学国家重点实验室, 北京 100193;

2. 扬州大学动物科学与技术学院, 扬州 225009)

摘要:旨在探讨鸡 16 号染色体 SNP 单倍型和拷贝数变异(Copy number variation, CNV)对血清 IgG 含量的影响。采用鸡 60 K SNP 芯片对 995 只北京油鸡进行分型,同时测定 80 日龄 IgG 含量。分别采用 PennCNV、Haploview 4.1 和 PHASE 2.0 软件对拷贝数变异、连锁不平衡、单倍型分析及与 IgG 的关联分析。结果发现,该区域存在 2 个单倍型块和 2 个拷贝数变异区。Block1(59 984~73 717 bp)单倍型分析发现 3 种单倍型和 6 种双倍型,其中双倍型 H1H2 血清中 IgG 含量是 H3H3 的 1.45 倍($P<0.05$);Block2(102 256~138 076 bp)内发现 9 种单倍型和 9 种常见双倍型,不同型之间差异不显著($P>0.05$)。CNV1(6 471~59 984 bp)是稀有型拷贝数变异区;CNV2(201 882~299 166 bp)缺失型 IgG 含量是增加型的 1.25 倍($P<0.05$)。分析挑选出 8 个与 IgG 抗体含量相关的 SNP 位点,结果发现 Gga_rs16057310、Gga_rs15788237 及 Gga_rs15788101 不同基因型之间差异显著($P<0.05$)。结果表明:Block1 和拷贝数变异 CNV2(201 882~299 166 bp)及 SNP 位点 Gga_rs16057310、Gga_rs15788237、Gga_rs15788101 对 IgG 含量有显著影响,位于这些区域附近含有 CD1b、TRIM27、ZNF692 及 MHC 与免疫功能相关的重要基因。

关键词: 鸡;16 号染色体;CNV;单倍型和双倍型;血清 IgG

中图分类号:S831.2

文献标志码:A

文章编号:0366-6964(2013)09-1355-08

Haplotypes and Copy Number Variation of Genome in Chromosome 16 and Their Association with IgG Level in Chickens

ZHOU Wei^{1,2}, LIU Ran-ran¹, ZHENG Mai-qing¹, WEN Jie^{1,2}, ZHAO Gui-ping^{1*},

CHEN Guo-hong^{2*}, CHANG Guo-bin², ZHANG Lei¹, SUN Yan-fa^{1,2}, LI Peng¹, SUN Yan¹

(1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China; 2. College of Animal Science and Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

Abstract: This study was performed to examine the haplotypes and copy number variation (CNV) of genome in chromosome 16 of Beijing-You chicken and their association with IgG level. A total of 995 chickens were genotyped using 60 K Beadchip and IgG level were measured at 80 d in serum. PennCNV, Haploview 4.1 and PHASE 2.0 were used to analyze CNV, linkage disequilibrium (LD) and haplotypes. The results represent two CNVs and two Blocks. In Block1, three haplotypes and six diplotypes were observed where IgG level of H1H2 was 1.45 times as H3H3

收稿日期:2013-03-15

基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费增量项目(2012ZL068);农业产业技术体系项目(nycyt-x-42)

作者简介:周伟(1987-),男,安徽濉溪人,硕士,主要从事家禽育种研究,E-mail:abexiaowe2008@126.com

* 通信作者:赵桂苹,研究员,主要从事家禽育种研究,E-mail:zhaogui ping@caas.cn;陈国宏,教授,主要从事家禽育种研究,E-mail:ghchen@yzu.edu.cn

($P < 0.05$). In Block2, nine haplotypes and nine normal diplotypes were analyzed, but no significant difference were identified ($P > 0.05$). Detection of copy number variations at GGA16(201 882-299 166 bp) was 1.25 times as that of the duplication of this region ($P < 0.05$). Eight SNPs markers were chosen for analysis. The SNP markers Gga_rs16057310, Gga_rs15788237 and Gga_rs15788101 were significantly differed in IgG level among genotypes ($P < 0.05$). In all, Block1, CNV2 (201 882-299 166 bp) and SNPs Gga_rs16057310, Gga_rs15788101, Gga_rs15788237 may be influenced on IgG level. The genes in these regions such as *CD1b*, *TRIM27*, *ZNF692* and *MHC* could be related with chicken immunity function.

Key words: chicken; GGA16; CNV; haplotypes and diplotypes; IgG

抗病育种研究起始于 20 世纪 30 年代^[1], 是当前家禽科学研究的热点之一。免疫或抗病性状受多个数量性状基因座(Quantitative trait locus, QTL)控制, 截止到 2013 年 4 月 20 日, 有 383 个与鸡疾病相关的 QTL 被定位, 其中 GGA16(0~1 000)与广泛的抗体滴度, 如肠炎(Inflammatory bowel disease, IBD), 绵羊红细胞抗体滴度(Sheep red blood cell, SRBC), 脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS), 新城疫病毒(New-castle disease virus, NDV)均有关, GGA16(130 782~430 782 bp)区域与抗沙门氏菌, SRBC 抗原有关。朱成明用微卫星标记检测, 主要组织相容性抗原复合物(Major histocompatibility complex, MHC)基因位点的单倍型, 发现与马立克病抗性相关^[2]。B. J. Dorshorst 等^[3]研究表明 MHC 与鸡 SRBC 抗体滴度有关。张磊等在北京油鸡全基因组关联分析中发现 9 个与 IgG 显著关联的 SNP, 结果有 5 个 SNP 在 16 号染色体上^[4]。另外, X. F. Wang 等^[5]研究表明, 鸡 16 号染色体上存在 2 个拷贝数变异区域(Copy number variation, CNV), 分别位于锌指结构基因(Zinc finger protein, 200 114 bp 处)和 MHC 位点处(HLA class I antigen, 270 019 bp 处)。由此可见, 鸡 16 号染色体存在与多个免疫性状显著相关的高度变异区域, 对鸡免疫能力有重要意义。

CNVs 是指与基因组参考序列相比, 基因组中大于等于 1 kb 的 DNA 片段插入、缺失或扩增, 及其互相结合衍生出的复杂变异, 不包含倒位(Inversion)和平衡易位(Balanced translocation)或由转座子插入、缺失造成的基因改变^[6-7]。据研究发现很多人类复杂性状疾病如红斑狼疮、I 型爱滋病毒易感性与 CNV 有关^[8-10]。拷贝数变异在畜禽上的研究已逐渐成熟, 但与疾病的关联研究还处于起步阶段^[5, 11-12]。

本研究利用鸡 60 K SNP 芯片, 对获得的 16 号染色体存在的 30 个 SNPs 标记进行单倍型、拷贝数变异及基因型分析, 与血清 IgG 含量进行关联分析, 以期获得显著的突变位点及其候选基因, 为鸡抗病育种提供分子遗传标记。

1 材料与方法

1.1 试验材料

利用北京油鸡为素材, 来自中国农业科学院北京畜牧兽医研究所试验基地, 共 995 只, 于 80 日龄翅静脉采血 2 份, 1 份 ACD 抗凝, 酚/氯仿抽提基因组 DNA, 于 -20 °C 保存, 另 1 份用于制备血清检测 IgG 抗体浓度。

1.2 方法

基因组 DNA 的提取及质控: 按常规酚-氯仿抽提法提取血液基因组 DNA, 溶于 TE 中, Nano-Drop™ 分光光度计检测 DNA 质量。SNP 检测及分型, 995 个 DNA 样送加拿大 DNA LandMarks 公司采用鸡 60 K SNP 基因分型芯片进行分型, 共检测到 57 636 个 SNPs 标记。

CNV 推测, 利用免费软件 PennCNV 进行 CNV 推测, 该软件基于隐马尔科夫计算模型, 利用信号强度(Log R ratio, LRR)、标准化的等位基因强度(B allele frequency, BAF)、标记间的距离及 B 等位基因的群体频率(Population frequency of the B allele, PBF), 推断出 CNV^[13-14]。连锁不平衡、单倍型分析, 采用 Haploview 4.1 软件对 30 个 SNPs 标记进行连锁不平衡分析, 采用 PHASE 2.0 对单倍型块进行单倍型分析。IgG 含量的测定, 购买美国 RD 公司生产的 ELISA 检测试剂盒, 并按试剂盒说明进行。

1.3 数据统计分析

采用 Haploview 4.1 及 PHASE 2.0 软件统计

单倍型频率及 SPSS 软件进行单因素方差分析,统计不同拷贝数、单倍型、双倍型的类型与 IgG 浓度关系。模型:

$$Y_{ij} = \mu_i + G_j + e_{ij}$$

其中, Y_{ij} 为样本的表型值, μ_i 为样本均数, G_j 为基因型(拷贝数、单倍型、双倍型)效应值, e_{ij} 为随机误差。

2 结果

2.1 连锁不平衡分析

连锁不平衡常用 r^2 和 $|D'|$ 度量, r^2 值的大小与关联分析的效力直接相关, $|D'|$ 值的大小直接反映了 LD 区域内重组事件发生的频率, 研究表明 $r^2 > 0.33$ 和 $|D'| > 0.8$ 可作为定义 2 标记间连锁不平衡的依据^[15-18]。剔除不符合 Hardy-Weinberg 平衡的 SNP 位点, 连锁不平衡结果如图 1, 红色表示 2 个位

点处于连锁不平衡, 红框里数字标示为 $|D'| \times 100$, $r^2 > 0.33$ 。16 号染色体(6 471~424 347 bp)内, 共检测到 30 个 SNPs 位点, 均是 A/G 突变。对其进行连锁不平衡分析, 结果发现 2 个紧密连锁群(Block)(图 1), Block1(59 984~73 717 bp)包含 Gga_rs15788237 和 GGaluga111757 SNP 位点。Block2(102 256~138 076 bp)包含 Gga_rs15788124, Gga_rs15788101, GGaluga111779, Gga_rs14096739, Gga_rs15788030 SNP 位点。

单倍型块 1(Block1)中共发现 3 种单倍型(表 1), 即 AA、AG、GG 型, GG 型的频率最高为 0.646 4。单倍型块 2(Block2)中共发现 9 种单倍型, 其中单倍型 H11 频率最高为 0.728 4, H8 次之频率为 0.160 3, H6、H12 频率最低分别为 0.001 5、0.000 5, Haploview 4.1 及 PHASE 2.0 软件统计单倍型个数及频率结果一致。

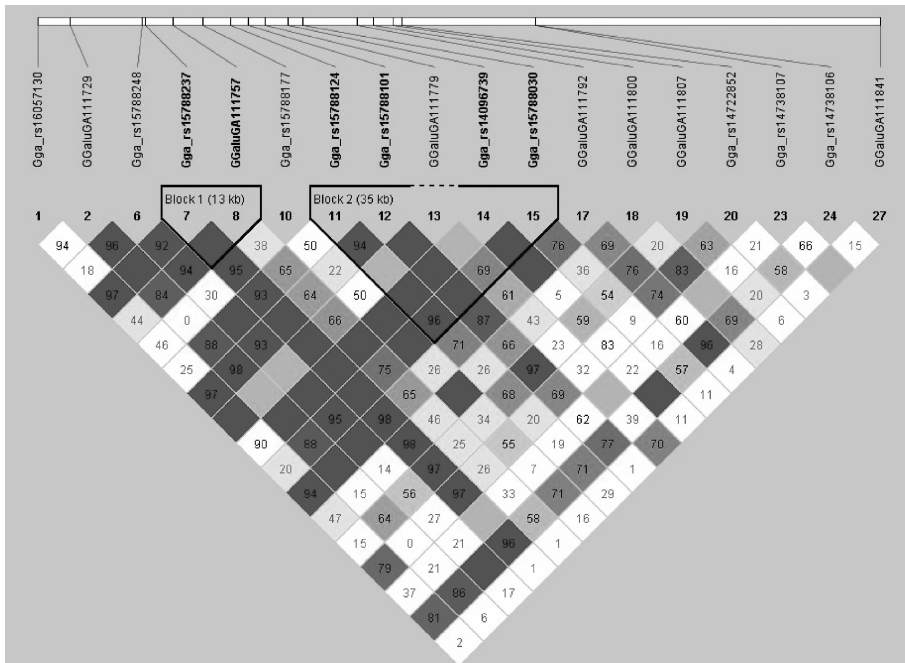


图 1 北京油鸡 16 号染色体上 30 个 SNPs 的单倍型块

Fig. 1 Analysis of blocks with 30 SNPs markers in GGA16 of Beijing-You chickens

2.2 单倍型、双倍型与 IgG 关联分析

Block1 内共分 3 种单倍型和 6 种双倍型, 其中单倍型 H2 IgG 含量是 H3 的 1.06 倍, 差异显著 ($P < 0.05$), 见表 2。双倍型分析发现 H1H2 IgG 最高, 与其他相比差异显著 ($P < 0.05$), 见表 3。比较单倍型、双倍型位点结果发现, Gga_rs15788237 对 IgG 含量的影响较大。

Block2 内共发现 9 种单倍型和 9 种常见双倍型, 单倍型 H7 是 H9 的 1.18 倍, 但差异不显著 ($P > 0.05$), 见表 2。双倍型各基因型间差异不显著 ($P > 0.05$, 表 3)。比较单倍型、双倍型位点, 结果未发现显著影响 IgG 含量的 SNP 位点, 但 Gga_rs15788124、Gga_rs15788101, Gga_rs14096739, Gga_rs15788030 可能对血清中 IgG 含量增高有潜在影响。

表 1 单倍型及单倍型频率

Table 1 Result of haplotypes and frequency

Block1 单倍型 Haplotype	标记位点 Marker		频率 Frequency	Block2 单倍型 Haplotype	标记位点 Marker					频率 Frequency
	7	8			11	12	13	14	15	
H1	A	A	0.168 6	H4	G	A	G	A	A	0.053 1
H2	A	G	0.185 0	H5	G	A	G	G	A	0.020 6
H3	G	G	0.646 4	H6	G	G	G	G	G	0.001 5
-	-	-	-	H7	A	A	G	G	A	0.016 0
-	-	-	-	H8	A	A	G	G	G	0.160 3
-	-	-	-	H9	A	A	A	G	A	0.014 4
-	-	-	-	H10	A	A	A	G	G	0.005 2
-	-	-	-	H11	A	G	G	G	G	0.728 4
-	-	-	-	H12	A	G	A	G	G	0.000 5

7. Gga_rs15788237; 8. GGaluGA111757; 11. Gga_rs15788124; 12. Gga_rs15788101; 13. GGaluGA111779; 14. Gga_rs14096739; 15. Gga_rs15788030

表 2 单倍型与 IgG 关联结果

Table 2 Result of the association with haplotypes

ng · μL⁻¹

单倍型 Haplotype	个数 <i>n</i>	均值 ± 标准误 Mean ± SE	单倍型 Haplotype	个数 <i>n</i>	均值 ± 标准误 Mean ± SE
H1	253	547.33 ± 15.86 ^{ab}	H4	88	605.19 ± 56.76
H2	295	564.29 ± 14.85 ^a	H5	33	520.83 ± 37.94
H3	709	533.28 ± 6.32 ^b	H7	21	609.80 ± 36.04
-	-	-	H8	231	595.12 ± 19.79
-	-	-	H9	24	518.96 ± 28.78
-	-	-	H10	8	571.75 ± 29.93
-	-	-	H11	765	589.22 ± 30.40

同列数据肩标数据相异表示差异显著 ($P < 0.05$)。下同

Column data marked with different superscripts mean significant difference ($P < 0.05$). The same as below

表 3 双倍型与 IgG 关联结果

Table 3 Result of the association with diplotypes

ng · μL⁻¹

双倍型 Diplotype	个数 <i>n</i>	均值 ± 标准误 Mean ± SE	双倍型 Diplotype	个数 <i>n</i>	均值 ± 标准误 Mean ± SE
H1H2	66	725.78 ± 88.36 ^a	H8H8	24	674.24 ± 77.30
H1H1	21	631.66 ± 75.39 ^{ab}	H8H11	181	625.78 ± 30.94
H2H2	32	624.4 ± 54.60 ^{abc}	H10H11	8	571.75 ± 29.93
H1H3	172	553.14 ± 23.34 ^{bc}	H4H8	13	528.16 ± 33.82
H2H3	170	553.94 ± 20.88 ^{bc}	H9H11	18	521.76 ± 35.36
H3H3	371	500.3 ± 9.50 ^c	H7H11	12	511.23 ± 49.77
-	-	-	H11H11	460	500.17 ± 8.17
-	-	-	H5H11	22	492.27 ± 32.85
-	-	-	H4H11	59	485.95 ± 20.07

2.3 CNVs 及 CNVRs 关联分析

利用 PennCNV 软件对北京油鸡 CNV 进行推测,在 16 号染色体上共检测到 2 个拷贝数变异,即 CNV1(6 471~59 984 bp)和 CNV2(201 882~299 166 bp),分别是稀有型和常见型。CNV2 存在 6 种变异,与 IgG 关联分析表明(表 4),CNV(201 882~253 412

bp)缺失型 IgG 含量最高为 $577.35 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$,是其增加型的 1.48 倍,差异显著($P < 0.05$)。CNV(201 882~299 166 bp)缺失型 IgG 含量最高为 $560.82 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$,正常个体次之为 $526.35 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$,分别是增加型的 1.25、1.17 倍,差异显著($P < 0.05$)。说明该区间的变异会对 IgG 的含量有影响。

表 4 IgG 与 CNV2 关联结果

Table 4 Result of the association with CNV2

CNV	区间/bp Start-End	CN 状态 CN State	个数 <i>n</i>	均值±标准误 Mean±SE
CNVs	201 882~253 412	缺失	122	577.35 ± 33.90^a
	201 882~299 166	缺失	48	518.81 ± 32.56^{ab}
	201 882~299 166	增加	13	493.61 ± 20.41^{ab}
	201 882~253 412	增加	13	389.86 ± 18.40^b
	220 950~299 166	增加	24	433.43 ± 17.82^{ab}
	239 168~299 166	增加	7	505.57 ± 35.77^{ab}
	其他	正常	604	535.53 ± 8.96^{ab}
CNVRs	201 882~299 166	缺失	170	560.82 ± 26.03^b
	其他	正常	598	526.35 ± 7.86^b
	201 882~299 166	增加	73	448.23 ± 10.40^a

2.4 单个 SNP 突变与 IgG 关联分析

参照单倍型、双倍型分析及张磊^[4]全基因组关联分析发现 8 个 SNP 位点可能与 IgG 含量有关,对这些 SNP 位点进行基因分型并与 IgG 含量进行关联分析(表 5),结果发现位点 Gga_rs16057310 AG 突变基因型是 AA 型的 1.2 倍,差异显著($P < 0.05$)。Gga_rs15788237 AA 突变基因型是 AG 型的 1.27 倍,GG 型的 1.4 倍,差异显著($P < 0.05$)。Gga_rs15788101 位点 AA 突变基因型是 AG 型的 1.15 倍,是 GG 型的 1.27 倍,差异显著($P < 0.05$)。其他 SNP 位点基因型之间差异不显著($P > 0.05$)。

3 讨 论

本研究通过分析 16 号染色体检测到的 SNP 进行单倍型、基因型及存在的拷贝数变异与 IgG 浓度关联分析,综合分析 16 号染色体与 IgG 浓度的关系。研究表明,单倍型相关性分析(Haplotype association analysis)与 SNP 标记分析相比,具有统计效率高、可进行大范围染色体区段分析而且检测效率高^[18-19]等优势,并且单倍型与性状间的关联分析可

以弥补单个 SNP 与性状关联分析中存在的不足。曹顶国等在对鸡 *VLDLR* 基因单倍型的分析发现,单倍型分析更能显示出 *VLDLR* 基因突变对蛋黄性状的影响^[20]。A. Meirhaeghe 等对 *PPAR γ* 基因 5' 侧翼区和外显子区进行单倍型分析并发现与代谢综合征存在一定关系^[21]。Y. F. Sun 等对北京油鸡胴体和肉质相关 4 个候选基因进行了单倍型分析,发现单倍型比单个 SNP 更能突显候选基因与胴体和肉质的相关性^[22]。结合单倍型,基因型及基因组拷贝数变异,综合分析基因组与性状间的关系更为有效。

研究表明 16 号染色体变异较为复杂且与疾病密切相关^[2-4],本研究发现鸡 16 号染色体上存在 2 个 CNV,即 CNV1(6 471~59 984 bp)和 CNV2(201 882~299 166 bp),X. F. Wang 等^[5]研究表明,锌指结构基因(Zinc finger protein, 200 114 bp)和 MHC 位点处(HLA class I antigen, 270 019 bp)存在 CNV,这些 CNV 区域除 CNV1 外,均被定位与免疫相关。其中 CNV2(201 882~299 166 bp)与 IgG 含量显著相关,该区间缺失可能会有利于血清

中 IgG 含量升高,因此该区间某些基因可能抑制 IgG 的表达或促进 IgG 的转运。基因型与 IgG 关联分析发现,位点 Gga_rs16057310、Gga_rs15788237、Gga_rs15788101 突变可能对血清中 IgG 抗体含量有影响,其中位点 Gga_rs16057310、Gga_rs15788237 位于 CNV1(6 471~59 984 bp)中,由此

可见,基因组 CNV1 和 CNV2 变异会对 IgG 浓度及鸡抗病能力有影响。CNV1 区间附近含注释基因 CD1b, CNV2 区域附近富含注释基因 TRIM27 (Tripartite motif-containing 27)、锌指结构蛋白 692 (Zinc protein, ZNF692)、MHC 位点等。

表 5 SNP 基因型与 IgG 关联分析结果

Table 5 Result of the association with SNP genotype

ng · μL^{-1}

SNP 位点 SNP marker	位置/bp Position	基因型 Genotype	个数 <i>n</i>	均值±标准误差 Mean±SE
Gga_rs16057310	6 471	AA	635	532.25 ± 26.71 ^a
		AG	203	637.32 ± 26.43 ^b
		AA	121	771.09 ± 86.36 ^a
Gga_rs15788237	59 984	AG	360	607.66 ± 36.02 ^b
		GG	374	550.58 ± 44.58 ^c
Gga_rs15788124	102 256	AA	708	526.96 ± 7.92 ^a
		AG	110	528.11 ± 23.10 ^a
		AA	68	631.83 ± 43.61 ^a
Gga_rs15788101	110 880	AG	301	548.39 ± 13.54 ^b
		GG	472	498.17 ± 7.48 ^c
		AG	82	525.12 ± 27.29 ^a
Gga_rs14096739	130 754	GG	739	526.97 ± 7.77 ^a
		AA	12	452.41 ± 29.52 ^a
		AG	141	524.67 ± 18.58 ^a
Gga_rs15788030	138 076	GG	650	533.15 ± 8.21 ^a
		AA	459	535.47 ± 36 ^a
		AG	317	667.66 ± 51.49 ^a
Gga_rsGA111792	164 922	GG	72	634.95 ± 39.38 ^a
		AA	554	535.06 ± 30.10 ^a
		AG	253	587.46 ± 21.03 ^a
Gga_rs14738106	253 412	GG	44	661.9 ± 55.22 ^a

N. Ly 等^[23]研究表明 CD1 是一种抗原呈递分子,可提呈脂类或糖脂抗原至 T 细胞和 NKT 细胞,发挥免疫调节作用。研究表明 TRIM27 与干扰素形成有关,并参与 NF- κ B 和 IFN 等免疫相关的重要信号通路,起负调控作用^[24-25]。MHC 结构分为 2 个部分,即 B 区域和 Y 区域(Rfp-Y)。B 区域由 B-F, B-L 和 B-G 基因组成,B-G 是家禽特有基因。研

究表明 B 区域位点多态性与马立克(MD)抗病性有关^[26-27]。另外 MHC 与鸡 SRBC 抗体滴度有关^[3],因此这些基因可能通过某种方式间接影响血清中 IgG 含量,需深入研究。

ZNF692 可能直接参与 IgG 抗体的表达。陈晓穗等^[28]研究表明,抗 HBsAg 人 IgG 在 CHO 细胞培养基中添加合适 Zn²⁺ 浓度有利于 IgG 抗体的表

达。锌指结构蛋白可结合 1 个或多个锌离子的小的结构蛋白。有研究表明锌指结构蛋白 160(ZNF160)可调控 SW480 细胞中 TLR4 基因的表达^[29-30]。Z. Y. Gou 等^[31]研究表明,鸡体内锌指结构蛋白 493(ZNF493)可影响 TLR4,进而影响鸡抗沙门氏菌(*S. enteritidis*)的能力。

4 结 论

本研究发现,鸡 16 号染色体 Block1、CNV2 (201 882~299 166 bp)与血清中 IgG 抗体含量显著相关,其中 SNP 位点 Gga_rs16057310、Gga_rs15788237、Gga_rs15788101 位于 CD1b、TRIM27、ZNF692 及 MHC 附近。这些 SNPs 可作为影响 IgG 抗体含量的分子标记,这些基因在鸡抗病能力中起到重要作用,可作为候选基因。

参考文献:

[1] LAMBERT W, KNOX C. The inheritance of resistance to fowl typhoid in chickens [J]. *Iowa State J Sci*, 1928, 2: 179-187.

[2] 牛成明. MHC 特异单倍型 SPF 鸡群的建立及其对 MD 抗性的研究[D]. 北京:中国农业科学院, 2009.

[3] DORSHORST B J, SIEGEL P B, ASHWELL C M. Genomic regions associated with antibody response to sheep red blood cells in the chicken [J]. *Anim Genet*, 2010, 42: 300-308.

[4] 张 磊. 鸡部分免疫性状全基因组关联分析研究[D]. 北京:中国农业科学院, 2012.

[5] WANG X F, SAMUEL N, TROMONDAE K F, et al. An initial map of chromosomal segmental copy number variations in the chicken [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11: 351.

[6] STANKIEWICZ P, LUPSKI J R. Structural variation in the human genome and its role in disease [J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61(1): 437-455.

[7] REDON R, ISHIKAWA S, FITCHK R, et al. Global variation in copy number in the human genome [J]. *Nature*, 2006, 444: 444-454.

[8] IONITA-LAZA I, ROGERS A J, LANGE C, et al. Genetic association analysis of copy-number variation (CNV) in human disease pathogenesis [J]. *Genomics*, 2009, 93: 22-26.

[9] ZHANG F, GU W L, HURLES M E, et al. Copy number variation in human health, disease, and evolution [J]. *Human Genet*, 2009, 10: 451-481.

[10] 杜仁骞,金 力,张 锋. 基因组拷贝数变异及其突变机理与人类疾病 [J]. *遗传*, 2011, 33(8): 857-869.

[11] FADISTA J, THOMSEN B, HOLM L E, et al. Copy number variation in the bovine genome [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11: 284.

[12] 贾先波,刘文博,杨 宁,等. 利用高密度 SNP 芯片检测两个蛋鸡品种基因组拷贝数变异[C]//第十六次全国动物遗传育种学术讨论会论文集[A]. 扬州: 2011: 8.

[13] PEIFFER D A, LE J M, STEEMERS F J, et al. High-resolution genomic profiling of chromosomal aberrations using Infinium whole-genome genotyping [J]. *Genome Res*, 2006, 16(9): 1136-1148.

[14] WANG J, HEGELE R A. Homozygous missense mutation (G56R) in glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPI-HBP 1) in two siblings with fasting chylomicronemia (MIM 144650) [J]. *Lipids Health Dis*, 2007, 6: 23.

[15] LONG J R, ZHAO L J, LIU P Y, et al. Patterns of linkage disequilibrium and haplotype distribution in disease candidate genes [J]. *BMC Genet*, 2004, 5: 11.

[16] ARDLIE K G, KRUGLYAK L, SEIELSTAD M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome [J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3: 299-309.

[17] SLATKIN M. Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9: 477-485.

[18] 韩 青,王守志,户 国,等. PPAR γ 基因 5'侧翼区单倍型与鸡生长和体组成性状的相关研究 [J]. *中国农业科学*, 2009, 42(10): 3647-3654.

[19] PATIL N, BERNO A J, HINDS D A, et al. Blocks of limited haplotype diversity revealed by high-resolution scanning of human chromosome 21 [J]. *Science*, 2001, 294: 1719-1723.

[20] 曹顶国,周 艳,雷秋霞,等. 鸡 VLDLR 基因多态性与蛋黄性状的关联分析 [J]. *畜牧兽医学报*, 2012, 43(6): 849-856.

[21] MEIRHAEGHE A, COTTEL D, AMOUYEL P, et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor γ haplotypes and the metabolic syndrome in French men and women [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 3043-3048.

[22] SUN Y F, LIU R R, ZHAO G P, et al. Associations of polymorphisms in four candidate genes with carcass and/or meat-quality traits in two meat-type chicken lines [J]. *Anim Biotechnol*, 2013, 24: 53-65.

- [23] LY N, DANZL N M, WANG J, et al. Conservation of CD1 protein expression patterns in the chicken [J]. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(2): 123-132.
- [24] CARTHAGENA L, BERGAMASCHI A, LUNA J M, et al. Human *TRIM* gene expression in response to interferons [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4: e4894.
- [25] ZHA J, HAN K J, XU L G, et al. The ret finger protein inhibits signaling mediated by the noncanonical and canonical Ikappa B kinase family members [J]. *J Immunol*, 2006, 176: 1072-1080.
- [26] BRILES W E, GOTO R M, AUFRAY C, et al. A polymorphic system related to but genetically independent of the chicken major histocompatibility complex [J]. *Immunogenetics*, 1993, 37: 408-414.
- [27] BACON L D, HUNT H D, CHENG H H. Genetic resistance to Marek's disease [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2001, 255: 121-141.
- [28] 陈晓穗 王欲晓 朱迎春, 等. 抗 HBsAg 人 IgG 在 CHO 细胞中表达影响因素的研究 [J]. *海军总医院学报*, 2001, 14(2): 68-71.
- [29] KLUG A, RHODES D. Zinc fingers: a novel protein fold for nucleic acid recognition [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1987, 52: 473-482.
- [30] TAKAHASHI K, SUGI Y, HOSONO A et al. Epigenetic regulation of *TLR4* gene expression in intestinal epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis [J]. *J Immunol*, 2009b, 183 (10): 6522-6529.
- [31] GOU Z Y, LIU R R, ZHAO G P, et al. Epigenetic modification of TLRs in leukocytes is associated with increased susceptibility to salmonella enteritidis in chickens [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7: e33627.

(编辑 程金华)