



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.09.018

www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201409969.pdf

单核苷酸多态性在复杂疾病研究中的重要作用

朱作斌, 黄石

(中南大学医学遗传学国家重点实验室, 长沙 410078)

[摘要] 人类基因组测序工作完成以来, 单核苷酸多态(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为一个强有力的工具在复杂疾病或性状的研究中得到了非常广泛的应用。以往SNPs常作为一种遗传标志来进行研究, 但从“DNA元件百科全书计划”之后, 更多的遗传学家开始关注SNPs与复杂疾病或性状的直接关系。SNPs能单独起到调控作用, 而基因组中SNPs的大量聚合能够更加显著地影响到生物学性状和疾病的发生。

[关键词] 单核苷酸多态性; 次要位点; 复杂性状; 非编码区

Important role of single nucleotide polymorphisms in the study of complex diseases

ZHU Zuobin, HUANG Shi

(State Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha 410078, China)

ABSTRACT

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been very widely used in the study of diseases and characters since the completion of the Human Genome Project. SNPs are mostly used as mere genetic markers in studying complex disease. Geneticists began to focus on the direct relationship between SNPs and complex diseases after the “Encyclopedia Of DNA Elements Project”. SNPs can pay a regulative role alone, while the collected SNPs in genome can significantly affect the biological characters and disease development.

KEY WORDS

single nucleotide polymorphism; minor allele; complex traits; non coding region

生物复杂性状通常受多种基因调控, 这类性状在群体中的不同个体之间具有数量程度的差异, 又被称为数量性状。数量性状指在一个群体中的不

同个体之间呈现的连续性变异的性状, 如人的身高和体质量等。这种数量差异通常与DNA遗传多态有关, 最常见的遗传多态是单核苷酸多态 (single

收稿日期(Date of reception): 2013-03-20

作者简介(Biography): 朱作斌, 博士, 主要从事医学遗传学相关研究。

通信作者(Corresponding author): 黄石, Email: huangshi@sklmg.edu.cn

基金项目(Foundation item): 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2011CB51001); 国家自然科学基金(81171880)。This work were supported by the National Basic Research Program (973 Program) of China (2011CB51001) and the National Natural Science Foundation of China (81171880).

nucleotide polymorphisms, SNPs)。SNPs 与数量性状的关系是目前一个较为广泛重视的研究领域, 已经取得了一定进展, 但很多复杂性状的遗传因素还有待深入研究。人类很多慢性病都是复杂疾病, 本文将从 SNPs 与复杂性状的关系的角度入手, 综述 SNPs 在复杂疾病研究中的重要作用。

1 基因组遗传变异与生物复杂性状的关系

1.1 生物复杂性状与表观遗传编程的关联

DNA 是生物体最主要的建筑材料, 而表观遗传代表着对 DNA 建材的不同使用方式。一个多细胞生物具有成千上万种不同种类的细胞, 每一种类细胞都有一套与细胞功能相适应的表观遗传学调控程序; 另外, 不同生物个体间 DNA 序列是不完全相同的, 不同的 DNA 序列对应着不同的调控机制, 以此调控生物个体的生长发育状态和对不同外界环境的适应机制, 这套调控程序即表观遗传编程。将多种细胞整合成一个统一的具有复杂功能的生物体, 是一个高度复杂有序的过程。每一个基因组都有与之相适应的表观遗传编程, 基因发生变异, 表观遗传编程会随之发生变化, 当基因组中某些位点发生变化, 为了保持整个编程网络的稳定性, 其他一些基因会相应地调控表达量来促进生物体内的生理平衡并与环境相适应。复杂性状受多种基因调控, 同时也是表观遗传编程的结果。

1.2 表观遗传编程与基因组遗传变异的关联

遗传变异通过表观遗传编程的改变调控复杂性状。复杂性状在群体中的不同个体内, 具有数量程度的差异, 被称之为数量性状。这种数量差异通常与 DNA 遗传多态有关, 这类多态位点被称为数量性状位点 (quantitative trait locis, QTLs), QTLs 即控制数量性状的基因在基因组中的位置。可以用 DNA 分子标记技术对这些区域进行定位, 其与连续变异的数量性状有很好的相关性。2001 年由 Jansen 等^[1] 提出基因组遗传学概念: 将全基因组中的每个基因 mRNA 的表达量作为数量性状对其 QTLs 进行定位分析, 即表达数量性状基因座 (expression quantitative trait loci, eQTLs)。QTLs 影响复杂性状是通过调控基因表达完成的, 基因表达是一个复杂的网络, 很多基因的 mRNA 表达受到大量 eQTLs 调控而影响表型^[2-4]。这个调控网络, 即表观遗传编程是以基因组的遗传变异为基础建立起来的, 可以遗传给后代。

1.3 基因组遗传变异与 SNPs 数目的关联

基因组中最常见的遗传多态是 SNPs, 人与人之间的遗传差异主要是由 SNPs 造成的。SNPs 与数量性状的关系是目前一个受到广泛重视的研究领域, 已经取得了一定进展^[5-12]。如找到了一些改变基因蛋白顺序的 SNPs, 以及它们与某些性状和疾病的直接关系。但是, 通常这些单个 SNP 只是解释了性状数量变异的一部分, 说明还有很多 SNPs 的作用有待阐明, 很多复杂性状的遗传因素还有待深入研究, 并且缺乏一个高效率的研究方法。

SNPs 或 DNA 遗传变异可以起到适应环境和其他一些有益的作用, 但同时由于其来自随机突变或复制错误, 具有无序性, 故具备对有序复杂系统的破坏性。因此, 一个个体的 SNPs 的数目多少, 应该有个最佳值, 过少会降低适应环境的能力 (如某些免疫功能), 过多则会导致 DNA 序列的混乱无章和某些精密有序的生化反应的破坏。大部分 SNPs 单独的作用也许确实很微弱, 但可以将这些大量的 SNPs 作为一个整体集中起来, 观察它们的集体效应。特别是微弱随机事件或小错误的破坏力, 基本上与事件的数量积累有关, 而数量积累有个阈值, 超出阈值就会造成系统功能受损。所以, 可以将基因组中 SNPs 整体数量的多少作为衡量基因组遗传变异水平、无序性或熵的一个指标。

2 基因组水平遗传变异的研究方法

任一 SNPs 通常只有两个位点, 按在群体中的分布频率可分为主要位点 (频率大于 0.5) 和次要位点 (频率小于 0.5)。决定主次位点的因素可能有两种, 一种是随机偶然性, 一种是自然选择。有些 SNPs 受到自然选择, 主要位点可能受到正选择, 次要位点可能受到负选择 (特别是频率极低的)。有些 SNPs 则没有功能, 不会受到自然选择。有些次要位点, 特别是频率较高的次要位点 (大于 0.1), 可能受到正负两种选择, 只是负选择稍微强一点。已经明确证明为无功能的 SNPs 只是极少数, 同样, 明确证明为有功能的 SNPs 也是极少数, 并且大多数与疾病相关的 SNPs 都是次要位点。对于大部分常见的高频的 SNPs 来说 (指次要位点的频率), 它们是否具有功能性, 是否受到自然选择, 目前仍未解决。

近年来的遗传学研究为解决这一问题提供了一个有效方法, 即计算一个群体中的不同个体具有不同的次要位点含量 (minor allele content, MAC)。MAC 的计算方法如下: 首先扫描一个群体中每个个体的一定数量的 SNPs, 然后针对每个

SNPs 位点的两个等位基因, 计算其在这个群体中的频率, 频率小于 0.5 者即是次要位点, 最后计算这个个体中携带次要位点的多少即 MAC 值。可以随机选择一些性状进行测试, 然后进行关联分析, 看 MAC 的多少与性状数量差异有无关联。如果 MAC 与表型有关, 则可以看到很强的关联。反之, 没有关联。如果有关联, 则 MAC 多少必然会受到自然选择, 因为绝大部分性状表型是受到自然选择的。所以, 可以以生物个体的 MAC 表示个体基因组整体遗传变异的水平。

生物体是一个高度复杂的有机体, DNA 是生物最重要的建筑材料。最大遗传变异假说认为越复杂的物种基因组遗传变异水平越小。简单生物突变速度大大高于复杂生物^[13]。很多造成人类遗传病的基因突变在相对简单的生物(如猿猴)中属于正常变异^[14]。进化时间相同但复杂性不同的生物物种, 具有不同的种内遗传距离, 且简单物种的种内遗传距离大于复杂物种。开花类植物与哺乳动物相比为简单生物, 进化时间大致相同, 但开花植物之间的最大遗传距离大大高于哺乳动物之间的最大遗传距离^[15]。人与猿类分开后进化时间一样长, 但人类的遗传变异多样性显著低于猿类的遗传多样性。也就是说生物由低级向高级进化, 基因组的精密程度也在进化。生物体越复杂, 基因网络就越有序, 生物体所容忍的遗传变异就越小。人类的基因组是如同宇宙飞船一样精密的系统, 对原本有序的基因序列来说, 大量次要位点的聚集就是对基因组整体有序性的破坏, 必然导致生物性状的改变和疾病的发生。

模式生物(如酵母和线虫等)已经被广泛用于 SNPs 的遗传研究^[16-21]。建立一系列能够稳定遗传的自交品系在生物的复杂性状及相关基因的研究中具有非常重要的意义, 自交品系在生物学上的应用已经有多年的历史了。以秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)为例, 目前获得具有不同遗传背景品系的最好方法是重组自交系(recombinant inbred advanced intercross lines, RIAILs)。该方法简述如下: 分别将实验室野生型线虫 N2 和夏威夷野生型线虫相互杂交, 将后代按照雄虫和雌雄同体分为两类, 每类再随机分为四组, 每一组的雄虫分别随机和另外四组的雌雄同体的线虫杂交, 然后再将其产生的后代分为雌雄同体组和雄性线虫组, 重复操作至第三代得到 512 个品系的线虫, 然后将这些线虫完全随机地自由组合交配直至第十代, 在此过程中每个培养盘里面都只含有一只雄虫和一只雌雄同体线虫杂交, 排除雌雄同体线虫自交的盘子。十代之后随机挑取一定数量品系

的线虫, 连续自交十代获得能够稳定遗传的自交品系。然后对这些线虫品系的 SNPs 标志进行鉴定。所有 SNPs 源自两个亲本。这些杂交后代具备较广泛的 SNPs 随机组合。因此, 利用这些简单的模式生物可以较方便地研究基因组遗传变异与复杂性状的关系。

3 SNPs 在疾病研究中的应用

随着遗传学的发展, 遗传因素在疾病发生中的作用越来越受到人们的重视。遗传病包括基因病和染色体病, 其中基因病又包括单基因病和多基因病。单基因遗传病又称简单疾病, 即单个基因的缺陷就可导致疾病的发生, 并且在家系成员中疾病的遗传符合孟德尔遗传规律。单基因病发病表现出发病频率低, 单个基因的缺陷即可导致显著的疾病症状。随着基因测序技术的进步, 单基因病遗传病因的发现变得越来越简单, 有超过 4 000 多种人类疾病确定是由单基因引起的。然而困扰人类最常见最严重的疾病并不是由于单基因的突变造成的, 而是由很多基因及环境因素的相互作用导致的, 这些疾病统称为复杂疾病。人的身体就是一个非常复杂的生物系统, 基因组是这个复杂的生物系统的调控者。基因组中的各个部分只有在协调有序的条件下才能正常调控身体的机能, 促进机体适应环境, 保持身体健康。科研人员已经鉴定出数十个甚至数百个与冠心病、2 型糖尿病、高血压等复杂疾病密切相关的致病基因, 但其中很多基因并不能在其他人群中得到验证, 在不同的人群中会找到不同的疾病易感基因。因此, 仅仅从单个基因的角度并不能很好地解释复杂疾病的发病规律, 必须把基因组作为一个完整的网络, 从整体出发研究复杂疾病。

SNPs 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性。现在普遍认为 SNPs 研究是人类基因组计划走向应用的重要步骤。SNPs 在基因组中分布相当广泛, 近来的研究^[22-23]表明, 在人类基因组中每 1 000 个碱基中就出现一次, 并且其在群体中的频率一般大于 1%。从实验操作来看, 通过 SNPs 发现疾病相关基因突变要比通过家系来得容易, 有些 SNPs 并不直接影响疾病基因的表达, 但由于它与某些疾病基因相邻, 而成为重要的标志。SNPs 在基因组中的大量存在, 使其成为一个强有力的工具, 在疾病基因的定位与克隆、药物的设计和测试以及生物学的基础研究中起到了非常重要的作用。例如, 利用全基因组关联分析(Genome Wide Association Studies, GWAS) 科 研

人员分别找到了原发性高血压^[9,24]、冠心病^[25-26]、2型糖尿病^[27-29]和精神分裂症^[29]等一系列复杂疾病的相关变异位点,并应用于药物的基因组学研究^[30],同时,GWAS的应用在人类进化、人类种群的演化和迁徙领域也取得了一系列重要成果^[31-32]。随着SNPs检测和分析技术的日臻成熟和完善,特别是DNA微阵列与芯片技术的结合,有助于进一步认识SNPs与疾病发生的重要联系。

当前与疾病联系起来的功能SNPs更多集中在基因组的调控区域或编码区域,处于基因组非编码区域的大部分SNPs一直没有引起科研人员的重视。在漫长的物种进化过程中,同一个物种面对相同的自然选择,有的能够成功地存活并很好地发展下来,有的则惨遭淘汰。对于人类,有的人身体强壮,也有人自幼就身体虚弱,同样是治疗高血压的药物对一些人有效,对另一些人则完全无效。人类众多个体的基因组序列的一致性高达99.9%以上,但个体之间各种性状的差异仍然很大,这其中大部分差异是由于单个核苷酸变异造成的,由于检测手段或者方法的限制很难确定多数SNPs的明确功能。对于心血管疾病、糖尿病、孤独症等复杂疾病来说,由于错综复杂的遗传和环境因素的相互作用,更难建立单一基因或者SNPs与疾病性状的对应关系。因此,必须建立一种新的方法或者思路才能深入发掘SNPs的致病相关机制。

现在普遍认为,大多数SNPs并不具有生物学功能。日本遗传学家Kimura^[33]在1968年提出了中性理论,认为基因组内的大多数被检测到的正常变异是由于随机漂变造成的,在自然选择上呈中性或近似中性。中性理论被认为是20世纪生物进化领域最伟大的发现。1986年,“垃圾DNA”首次在文献中报道。所谓的“垃圾DNA”即处于基因组绝大部分的非编码区序列。大量存在于所谓的“垃圾”DNA内的SNPs被认为是中性的,这使SNPs在疾病研究中的作用受到了很大制约。近年来开始有人尝试寻找与疾病或者性状相关的一组特异的SNPs。虽然这些SNPs功能是微弱的,甚至是没有功能的,但它们的组合与疾病或者相关表型表现出了很好的相关性。这些尝试为了解复杂疾病的致病机制提供了全新的视角。作者认为中性理论也有其正确的一面,即大多数SNPs都是随机产生的,并在某些特定条件下具备中性的特征。但生物体作为一个复杂的生命系统,其基因表达和生物学性状是受一个完整的网络调控的^[34-35],即使是“垃圾”DNA区域也调控基因的表达^[36-38],一旦一个新的突变产生必然会影响到系统的稳定性,进而会通过整个系统对自然环境

及自身生理构造的适应性来接受自然选择。

低等动物的基因组遗传变异能够影响到生物体的复杂性状,利用公开发表的人的基因组信息计算每个人次要位点的含量,发现很多复杂疾病人群中含次要位点多的人群明显高于正常人群,并且每种疾病对应着不同的特异SNPs组合。这些结果提示,每个SNPs都是有功能的,至少可以导致熵的增加。单个SNPs的作用往往是很微弱的,但是它们的不同组合可以改变整个系统的特性,进而引发疾病的发生。

4 结语与展望

现在发现大多数疾病的发生都与基因有关联,人类基因组中并不存在“垃圾”,几乎所有的位点或者区域都有存在的意义。然而,由于现有的方法很难确定非编码区的DNA功能,所以当前几乎所有的研究重点都侧重于建立某个或某些基因与疾病的关系。人类作为最高等的智能生物,任何一个行为或者性状的产生都是受到一个精密的复杂的网络调控的,当其中的某一个零部件发生替换时,整个机体尚且能够维持原本的运转机制,当处于调控网络中的某些部分发生大量的替换时,必然会影响到生物体原来的调控方式,因而会导致不同疾病的发生。因此,可以把基因组作为一个系统去分析与疾病的对应关系,检测患病群体的特异SNPs组合,以此作为患病敏感性的指标。通过基因芯片测定人体基因组信息,再根据SNPs的组合形式,可以提前预知个体对那种疾病易感,从而做到提前预防;通过检测胎儿的基因组信息来排除明显异常的组合,可降低不健康婴儿的产生;此外,还可以通过检测不同SNPs组合与药物耐药性的对应关系来指导临床用药。未来的一个重要任务是进行更多的动物实验和临床试验,来验证这种方法的特异性和敏感性,通过完善不同疾病群体的基因组信息,建立一个与疾病相关的特异SNPs组合的网络来应用于疾病的基因诊断。

参考文献

1. Jansen RC, Nap JP. Genetical genomics: the added value from segregation[J]. *Trends Genet*, 2001, 17(7): 388-391.
2. Brem RB, Yvert G, Clinton R, et al. Genetic dissection of transcriptional regulation in budding yeast[J]. *Science*, 2002, 296(5568): 752-755.
3. Sasayama D, Hori H, Nakamura S, et al. Identification of single nucleotide polymorphisms regulating peripheral blood mRNA

- expression with genome-wide significance: an eQTL study in the Japanese population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54967.
4. Cinar MU, Kayan A, Uddin MJ, et al. Association and expression quantitative trait loci (eQTL) analysis of porcine AMBP, GC and PPP1R3B genes with meat quality traits[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 4809-4821.
 5. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids[J]. *Nature*, 2010, 466(7307): 707-713.
 6. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 748-752.
 7. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia[J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 744-747.
 8. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases[J]. *Nature*, 2009, 461(7265): 747-753.
 9. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls[J]. *Nature*, 2007, 447(7145): 661-678.
 10. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(9): 1053-1055.
 11. Conrad DF, Pinto D, Redon R, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome[J]. *Nature*, 2010, 464(7289): 704-712.
 12. Zou Z, Ishida M, Li F, et al. QTL analysis using SNP markers developed by next-generation sequencing for identification of candidate genes controlling 4-methylthio-3-butenyl glucosinolate contents in roots of radish, *Raphanus sativus* L[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53541.
 13. Gago S, Elena SF, Flores R, et al. Extremely high mutation rate of a hammerhead viroid[J]. *Science*, 2009, 323(5919): 1308.
 14. Gibbs RA, Rogers J, Katze MG, et al. Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome[J]. *Science*, 2007, 316(5822): 222-234.
 15. Huang S. Primate phylogeny: molecular evidence for a pongid clade excluding humans and a prosimian clade containing tarsiers[J]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(8): 709-725.
 16. Ayroles JF, Carbone MA, Stone EA, et al. Systems genetics of complex traits in *Drosophila melanogaster*[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(3): 299-307.
 17. Yuan D, Zhu Z, Tan X, et al. Scoring the collective effects of SNPs: association of minor alleles with complex traits in model organisms[J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 57(9): 876-888.
 18. Perlstein EO, Ruderfer DM, Roberts DC, et al. Genetic basis of individual differences in the response to small-molecule drugs in yeast[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(4): 496-502.
 19. Philip VM, Duvvuru S, Gomero B, et al. High-throughput behavioral phenotyping in the expanded panel of BXD recombinant inbred strains[J]. *Genes Brain Behav*, 2010, 9(2): 129-159.
 20. Philip VM, Sokoloff G, Ackert-Bicknell CL, et al. Genetic analysis in the collaborative cross breeding population[J]. *Genome Res*, 2011, 21(8): 1223-1238.
 21. Vinuela A, Snoek LB, Riksen JA, et al. Genome-wide gene expression regulation as a function of genotype and age in *C. elegans*[J]. *Genome Res*, 2010, 20(7): 929-937.
 22. Wang Z, Moulton J. SNPs, protein structure, and disease[J]. *Hum Mutat*, 2001, 17(4): 263-270.
 23. Mah JT, Low ES, Lee E. In silico SNP analysis and bioinformatics tools: a review of the state of the art to aid drug discovery[J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16(17/18): 800-809.
 24. Miyaki K, Htun NC, Song Y, et al. The combined impact of 12 common variants on hypertension in Japanese men, considering GWAS results[J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 26(7): 430-436.
 25. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction[J]. *Nat Genet*, 2002, 32(4): 650-654.
 26. Aouizerat BE, Vittinghoff E, Musone SL, et al. GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011, 11: 29.
 27. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of Type 2 diabetes[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(3): 320-323.
 28. Klupa T, Malecki MT. All we need is GWAS: Genome-wide association studies in Type 2 diabetes mellitus presented on the 2008 EASD Meeting in Rome[J]. *Rev Diabet Stud*, 2008, 5(3): 175-179.
 29. Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia[J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 753-757.
 30. Ritchie MD. The success of pharmacogenomics in moving genetic association studies from bench to bedside: study design and implementation of precision medicine in the post-GWAS era[J]. *Hum Genet*, 2012, 131(10): 1615-1626.
 31. Seielstad MT, Minch E, Cavalli-Sforza LL. Genetic evidence for a higher female migration rate in humans[J]. *Nat Genet*, 1998, 20(3): 278-280.
 32. Jobling MA, Tyler-Smith C. New uses for new haplotypes the human Y chromosome, disease and selection[J]. *Trends Genet*, 2000, 16(8): 356-362.
 33. Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level[J]. *Nature*, 1968, 217(5129): 624-626.
 34. Peter IS, Davidson EH. A gene regulatory network controlling the embryonic specification of endoderm[J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 635-639.

35. Guo Y, Feng Y, Trivedi NS, et al. Medusa structure of the gene regulatory network: dominance of transcription factors in cancer subtype classification[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(5): 628-636.
36. Kasowski M, Grubert F, Heffelfinger C, et al. Variation in transcription factor binding among humans[J]. *Science*, 2010, 328(5975): 232-235.
37. Mcdaniell R, Lee BK, Song L, et al. Heritable individual-specific and allele-specific chromatin signatures in humans[J]. *Science*, 2010, 328(5975): 235-239.
38. Spielman RS, Bastone LA, Burdick JT, et al. Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(2): 226-231.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 朱作斌, 黄石. 单核苷酸多态性在复杂疾病研究中的重要作用[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(9): 969-974. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.09.018

Cite this article as: ZHU Zuobin, HUANG Shi. Important role of single nucleotide polymorphisms in the study of complex diseases[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2014, 39(9): 969-974. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.09.018