

网络出版时间:2012-09-25 10:08

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20120925.1008.023.html>

畜禽基因组拷贝数变异的研究进展

王乐乐¹, 蒋瑞瑞¹, 康相涛^{1,2}, 高娟玉³, 韩瑞丽¹

(1 河南农业大学 牧医工程学院, 河南 郑州 450002; 2 河南省家禽种质资源创新工程研究中心, 河南 郑州 450002;

3 河南省鹤壁市淇县畜牧局, 河南 淇县 456750)

[摘要] 拷贝数变异(Copy number variation, CNV)是一种重要的基因组结构变异, 主要指从几 kb 到数个 Mb 范围内 DNA 的多态, 包括片段插入、缺失、重复等, 它是研究基因组进化和表型差异的重要因素。CNV 最早在人类基因组上发现, 近几年, 在鼠、猪、牛等动物基因组上的研究也取得了明显成效。文章阐述了生物遗传变异的 2 种方式 CNV 和单核苷酸多态性, 对 CNV 的形成机制和检测方法进行了分析, 重点介绍了畜禽基因组 CNV 的研究现状, 并就 CNV 未来的研究重点和需要解决的问题进行了展望。

[关键词] 拷贝数变异; 畜禽; 基因组

[中图分类号] Q3; Q75

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2012)10-0045-05

Advance of copy number variation in livestock and poultry genome

WANG Le-le¹, JIANG Rui-rui¹, KANG Xiang-tao^{1,2}, GAO Juan-yu³, HAN Rui-li¹

(1 College of Animal Science and Veterinary Medicine, He'nan Agricultural University, Zhengzhou, He'nan 450002, China;

2 Innovative Engineering Research Center of Poultry Germplasm Resource, Zhengzhou, He'nan 450002, China;

3 Animal Husbandry Bureau in Qixian of He'nan Province, Qixian, He'nan 456750, China)

Abstract: Copy number variation(CNV)refers to the insertion, deletion, duplication, and complex genomic rearrangements of DNA fragments over 1kb in length and is proposed as a driving force for genome evolution and phenotypic variation. Such variation has been first discovered in human genome, and then in rats, pigs, cows and other mammals. In this review, we elaborate two forms of biological genetic variation CNV and SNP, analyze the CNV formation mechanism and detection method, and focus on the advance of copy number variation in livestock and poultry. Here, the future research and existing problems in CNV are also analyzed and prospected.

Key words: copy number variation; livestock and poultry; genome

遗传变异是生命的基本特征, 而且有多种方式, 包括从显微镜可见的染色体倒置到单核苷酸突变。目前, 关于单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)的研究已有很多报道, 在人的基因组中其总数大于 1×10^7 , 平均每 300 bp 核苷酸就有 1 个 SNP。2003 年, Singleton 等^[1]报道, Alpha-synuclein 位点的 2~4 倍重复引起了帕金森病(Par-

kinson's disease, PD); 2004 年, Iafrate 等^[2]和 Sebat 等^[3]分别用分辨率为 1 Mb 的 BAC 芯片和代表性寡核苷酸芯片分析(Representational oligonucleotide microarray analysis, ROMA)技术发现, 正常人个体间的部分基因拷贝数存在差异, 即拷贝数变异(Copy number variation, CNV)。CNV 是指从几 kb 到数个 Mb 范围内 DNA 的多态, 包括片段插入、

[收稿日期] 2012-03-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目“鸡拷贝数变异(CNV)的识别与功能研究”(31101707)

[作者简介] 王乐乐(1985—), 女, 回族, 河南驻马店人, 在读硕士, 主要从事分子营养调控研究。E-mail: yiyiqingqingruwu@163.com

[通信作者] 韩瑞丽(1976—), 女, 河南新乡人, 讲师, 博士, 主要从事动物遗传育种研究。E-mail: rlhan@126.com

缺失、重复等。2006 年,Redon 等^[4]在《Nature》杂志上公布了人类基因组第一代 CNV 图谱,使人类对 CNV 的认识更加深入。近年来,研究者对啮齿类的 CNV 也进行了研究,目前已经得到小鼠、大鼠、黑猩猩等模式动物的 CNV 图谱^[5-6]。随着对人和鼠基因组 CNV 研究的开展,关于畜禽基因组及其部分染色体中 CNV 的研究越来越多,本文对 CNV 的特点、形成机制和检测方法进行了简单论述,着重介绍了畜禽基因组 CNV 的研究进展及其对畜禽抗病育种的意义,并对 CNV 研究趋势进行了展望。

1 基因遗传变异的 2 种主要方式

基因遗传变异的 2 种主要方式为 SNP 和 CNV。SNP 是指基因组 DNA 序列中由于单个核苷酸的替换而引起的多态性,不包括碱基的插入、缺失和重复序列拷贝数的变化。SNP 分布十分广泛,且长时间以来都被认为是基因组中最主要的遗传变异。2004 年,Iafrate 等^[2]和 Sebat 等^[3]首次描述了 CNV,相对于 SNP 和小的插入/缺失变异而言,大片段的 CNV 可能承受着更大的选择压力。Beckmann 等^[7]认为,CNV 可能通过以下机制实现对表型的调控:(1)重复/缺失数日本身的剂量效应;(2)CNV 改变了基因的结构,对基因的表达产物产生了影响;(3)CNV 的多态影响到基因的表达水平,进而影响到基因的外显率;(4)CNV 具有长距离的调控作用,只要与基因同线,就可能对多个基因的表达产生影响。现已发现,一部分基因的活性差异是由 CNV 引起的,且 CNV 在基因组中不是随机分布的,存在一些 CNV 分布的“Hot”和“Cold”区域^[8],虽然 CNV 的数量没有 SNP 多,但在整个基因组中覆盖的核苷酸总数大大超过 SNP 的总数^[8-10]。因此,有研究者认为,CNV 变异是基因组中最主要的变异,是导致个体间表型差异及各种遗传性疾病及疾病易感性的主要原因,同时在物种的演化和发展中发挥着重要作用。也有学者认为,SNP 和 CNV 都参与疾病特定表型的产生,因此在进行全基因组关联分析时,应尽可能地结合 SNP 和 CNV 的基因分型结果^[11]。

2 CNV 的形成机制和检测方法

2.1 CNV 的形成机制

关于 CNV 的形成机理目前尚未完全探明,现有的研究认为,CNV 常发生在同源重复序列或者

DNA 重复片段之内或者之间的区域,例如端粒、着丝点、异染色质等^[12]。2006 年,Redon 等^[4]和 Feuk 等^[13]研究发现,25% 的 CNV 与基因组的 DNA 重复序列(Segmental duplication,SD)相关,但也有报道指出染色体非等位的同源重组(Non-allelic homologous recombination,NAHR)^[14]、非同源突变^[15]和非 β DNA^[16] 结构都可引起 CNV 的发生。在人类基因组中,NAHR 是形成 CNV 的最常见的机制,基因组中含有低拷贝重复(LCRs)和 DNA 片段的复制,这些都与 NAHR 的发生有关^[17],而与 NAHR 无关的 CNV 可能通过非同源突变产生。非 β DNA 结构即区别于经典的右旋 β 双螺旋结构的 DNA 结构,包括左旋 Z 型 DNA 和十字型 DNA,这些非 β DNA 结构因为促进了染色体重排,从而导致了 CNV 的形成。CNV 的形成机制也可能与片段自身的大小有关,一般而言,相对于小片段的 CNV,大片段的 CNV 与 DNA 重复片段关系更为密切^[14]。另外,由于基因组中遗传物质增加和减少的方式不同,使 DNA 片段复制和缺失的选择压力也不同^[18]。

2.2 CNV 的检测方法

目前,CNV 的检测方法主要有微阵列比较基因组杂交(Array-based comparative genomic hybridization,aCGH)技术、SNP 芯片技术、荧光定量 PCR 技术、荧光原位杂交、多重连接探针扩增技术及配对端点测序等。aCGH 和 SNP 芯片技术主要是基于芯片技术进行的,而荧光定量 PCR 常用于对 CNV 的鉴定和验证,主要是对检测样本的目标基因和参照基因(每个基因组只有 1 个拷贝)进行相对定量。有学者采用 aCGH 技术对国内外不同品种鸡进行了 CNV 检测^[19-20]。樊斌^[21]和张荣等^[22]则利用 SNP 芯片技术分别研究了猪和鸡的 CNV。Wright 等^[23]通过 aCGH 和荧光定量 PCR 技术,研究了鸡 SOX5 基因第 1 内含子拷贝数的变异情况。

3 畜禽基因组 CNV 的研究进展

研究显示,CNV 在人类基因组中的分布非常普遍。目前,对畜禽 CNV 的研究也处于飞速发展的阶段,而且已经取得了很大成效,制作了牛、绵羊、山羊、猪、狗、鸡、鸭和火鸡等物种的低分辨率 CNV 图谱,这暗示 CNV 是基因组的一个重要组成部分^[24]。

3.1 猪基因组 CNV

2007 年,Seo 等^[25]研究发现,猪 8 号染色体的 KIT 基因的全部或局部复制与猪毛色的白色显性

有着密切的关系。2008 年,Fadista 等^[26]对 12 头没有亲缘关系的杜洛克猪与 1 头汉普夏公猪的基因组 CNV 进行了比较,共发现 37 个拷贝数变异区域(Copy number variable region,CNVR),其中 5 个位于基因组的重复序列。2010 年,樊斌^[21]以通城猪、大白猪、杜洛克、大通(大白×通城) F_1 代及杜通猪(杜洛克×通城猪)回交后代为试验材料,用 SNP 芯片技术进行 CNV 检测,发现了 44 个潜在的 CNV。

3.2 牛基因组 CNV

2009 年,张良志等^[27]在研究黄牛的脂联素(Adiponectin)基因时发现,该基因启动子区中存在 1 个 CNV,且其变异程度与肉用性状选育程度呈正相关关系。2010 年,Liu 等^[28]应用比较基因组杂交(CGH)技术、定量 PCR 技术和 FISH 方法,检测了不同牛品种基因组中的 CNV,发现了 200 多个 CNVR,并确定了其中 177 个的具体染色体位置,而这 177 个 CNVR 覆盖了 28.1 万个碱基,约占整个基因组的 1.07%;这些 CNVR 包含了 400 个已经有注释的牛基因,且其中的大多数基因具有特殊的生物学功能。2011 年 Stothard 等^[29]采用全基因组测序和定量 PCR 技术,对黑色安格斯牛和荷斯坦牛的 SNP 和 CNV 进行了研究,发现了 790 个可能的 CNV,从中随机抽取 10 个进行功能分析,结果发现,有 5 个覆盖了注释的基因,这些基因与免疫和牛肉或奶制品性状相关。2012 年,Bickhart 等^[30]用以下一代测序为基础的深度阅读方法检测了 5 个不同品种牛基因组上的 CNV,发现了 1 265 个 CNVR,覆盖了大约 55.6 Mb 的序列,其中有 476 个 CNVR(约占 38%)是之前没有报道的,并揭示一些 CNV 可能与特定品种的健康和生产性状相关。

3.3 羊基因组 CNV

2008 年,Zhao 等^[31]用 PCR-SSCP 和 DNA 测序方法,在中国地方羊品种内蒙古白绒山羊和陕北白绒山羊上发现,角蛋白辅助蛋白基因(KAP)存在 CNV 现象,且认为 CNV 的存在可能与绒山羊的羊绒品质有关。2011 年,Fontanesi 等^[32]用 CGH 技术研究了绵羊基因组的 CNV,发现了 135 个 CNVR,这些 CNVR 与山羊和牛基因组的 CNVR 显著重叠,许多 CNVR 中包含的基因有重要的生物学功能。

3.4 禽基因组 CNV

2008 年,Griffin 等^[33]采用相互染色体涂染和 CGH 技术绘制了鸡和火鸡比较细胞遗传学图谱,得

到 16 个品种间的 CNV,并发现与哺乳动物相比,禽类在进化过程中基因组相对保守。同年,Elferink 等^[34]采用荧光定量 PCR 方法研究了鸡催乳素受体(Prolactin receptor,PRLR)基因和精子鞭毛蛋白 2(Sperm flagellar protein 2,SPEF2)基因的不同拷贝数对羽毛生长的影响,揭示了 K 等位基因串联重复可导致这 2 个基因的部分重复,据此可以区别公鸡慢羽的杂合子和纯合子。贾先波等^[35]用高密度 SNP 芯片检测了 2 个蛋鸡品种的基因组 CNV,发现了 265 个 CNVR,其覆盖了鸡 3% 的基因组,涉及 165 个基因。2009 年,Wright 等^[23]在对鸡冠的研究中发现,性别决定域 Y-box5(Sex determining region Y-box5,SOX5)基因的第 1 内含子拷贝数的变化导致了豆冠表型的产生。同年,Skinner 等^[36]用 FISH 技术对北京鸭和鸡进行了比较基因组学研究,结果发现北京鸭基因组中存在 32 个 CNV,其中 5 个同时存在于鸡和火鸡的“CNV Hot 区”,进一步表明禽类基因组包含的 CNV 确实少于哺乳动物。2010 年,Wang 等^[19]对科尼什肉鸡、来航鸡和洛岛红鸡等品种进行了 CNV 检测,共发现 96 个 CNV,其覆盖了催乳素受体基因和锌脂蛋白基因。张荣等^[22]采用 SNP 芯片对杏花鸡和隐性白洛克鸡全同胞家系的 560 个个体进行了 CNV 检测,共检测到 3 824 个 CNV。Völker 等^[37]研究发现,在鸡的进化过程中,CNV 与染色体重排和 DNA 重组率相关。2011 年,Wang 等^[20]用 400K 安捷伦(Agilent)CHG 绘制了中国地方鸡和商业鸡种部分染色体的 CNV 图谱,发现了 130 个 CNVR,其中有 104 个是首次在鸡上报道,在这 104 个 CNVR 中有 56 个位于非编码序列;同时,这 104 个 CNVR 中有 65 个是 DNA 片段的重复,有 40 个由 DNA 片段的缺失形成,其中有 1 个既含有 DNA 片段的重复又含有 DNA 片段的缺失。

这些前期研究显示,CNV 对畜禽性状的形成具有重要的作用,因此进一步研究 CNV 在畜禽上的作用机制和应用极为必要。

3.5 CNV 在畜禽抗病育种中的应用

CNV 是一种重要的基因组结构变异,且这种结构变异富集在特定种类的基因中,如参与机体对细菌感染、外界刺激的防御反应、免疫反应和炎症反应等过程的基因^[38-39]。同时,大量的研究表明,许多复杂的疾病与 CNV 相关,CNV 作为一类可能具有致病性、疾病易感性或未知临床意义的基因组变异不容忽视,例如系统性红斑狼疮与 FCGR3B 基因低拷

贝数相关^[40]。税晓莲等^[41]通过对畜禽 β -防御素的 SNP、CNV 的筛选及其与猪蓝耳病、仔猪腹泻和鸡白血病等疾病的关联性分析发现,CNV 可为畜禽抗病育种提供有效的分子标记。因此笔者相信,今后 CNV 将作为一种有效的分子标记被广泛应用于畜禽的抗病育种领域中。

4 展 望

基因组 CNV 的研究正在逐渐走向成熟,在研究的过程中难免会出现很多困难,如研究结果的不可靠和可重复性低等问题。另外,CNV 的形成和作用机制尚不明确,尽管发现了很多 CNV,但是大多数研究结果无法重复。这些问题都使得 CNV 研究进展缓慢,但是 CNV 的发现为研究畜禽分子水平的变异提供了更为广泛的视角。在初始阶段,这一结构变异需用不同方法进行验证,以降低假阳性,得到可靠的数据,因此目前迫切需要使用各种方法对畜禽 CNV 进行准确的鉴别,绘制出完整、准确、清晰度高的畜禽 CNV 图谱,并用有效的生物信息学软件对得到的数据进行筛选和分析,为进一步的研究提供依据,使得到的信息得以充分利用。

【参考文献】

- [1] Singleton A B, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease [J]. *Science*, 2003, 302(5646):841.
- [2] Iafrate A J, Feuk L, Rivera M N, et al. Detection of large-scale variation in the human genome [J]. *Nature Genetics*, 2004, 36(9):949-951.
- [3] Sebat J, Lakshmi B, Troge J, et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome [J]. *Science*, 2004, 305(5683):525-528.
- [4] Redon R, Ishikawa S, Fitch K R, et al. Global variation in copy number in the human genome [J]. *Nature*, 2006, 444(7118):444-454.
- [5] Nguyen D Q, Webber C, Ponting C P. Bias of selection on human copy-number variants [J]. *PLoS Genet*, 2006, 2(2):e20.
- [6] Egan C M, Sridhar S, Wigler M, et al. Recurrent DNA copy number variation in the laboratory mouse [J]. *Nature Genetics*, 2007, 39(11):1384-1389.
- [7] Beckmann J S, Estivill X, Antonarakis S E. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2007, 8(8):639-646.
- [8] Cooper G M, Nickerson D A, Eichler E E. Mutational and selective effects on copy number variants in the human genome [J]. *Nature Genetics*, 2007, 39(Suppl. 7):S22-29.
- [9] Hinds D A, Kloeck A P, Jen M, et al. Common deletions and SNPs are in linkage disequilibrium in the human genome [J]. *Nature Genetics*, 2006, 38(1):82-85.
- [10] Wong K K, DeLeeuw R J, Dosanjh N S, et al. A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2007, 80(1):91-104.
- [11] Beckmann J S, Estivill X, Antonarakis S E. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variation using DNA microarrays [J]. *Nature Genetics*, 2007, 39(Suppl. 7):S16-21.
- [12] Conrad D F, Andrews T D, Carter N P, et al. A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome [J]. *Nature Genetics*, 2006, 38(1):75-81.
- [13] Feuk L, Carson A R, Scherer S W. Structural variation in the human genome [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2006, 7(2):85-97.
- [14] Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, et al. Microarray based comparative genomic hybridization (array-CGH) detects sub-microscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2004, 41(4):241-248.
- [15] Perry G H, Ben-Dor A, Tsalenko A, et al. The fine-scale and complex architecture of human copy-number variation [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2008, 82(3):685-695.
- [16] Bacolla A, Jaworski A, Larson J E, et al. Breakpoints of gross deletions coincide with non- β DNA conformations [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(39):14162-14167.
- [17] Lupski J R, Stankiewicz P. Genomic disorders: Molecular mechanism for rearrangements and conveyed phenotypes [J]. *PLoS Genet*, 2005, 1(6):e49.
- [18] Fredman D, White S J, Potter S, et al. Complex SNP-related sequence variation in segmental genome duplications [J]. *Nature Genetics*, 2004, 36(8):861-866.
- [19] Wang X F, Nahashon S, Feaster T K, et al. An initial map of chromosomal segmental copy number variations in the chicken [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11(1):351-360.
- [20] Wang Y, Gu X, Feng C, et al. A genome-wide survey of copy number variation regions in various chicken breeds by array comparative genomic hybridization method [J]. *Animal Genetics*, 2012, 43(3):282-289.
- [21] 樊 斌. 利用猪全基因组 SNP 芯片扫描发掘猪基因组中拷贝数的变异 [C]//张 勤, 王金玉. 第十六次全国遗传育种学术讨论会论文集. 江苏扬州:[出版者不详], 2011:89.
- [22] 张 荣, 谢 亮, 聂庆华, 等. 利用 SNP 分型芯片分析鸡基因组的拷贝数目变异 [C]//第十二次全国畜禽遗传标记研讨会论文集. 江苏南京:[出版者不详], 2010:43.
- Zhang R, Xie L, Nie Q H, et al. Analysis of chicken genome copy

- number variation using SNP genotyping microarray [C]//The Twelfth National Livestock and Poultry Genetic Markers Symposium Proceedings. Nanjing, Jiangsu; [s. n.], 2010: 43. (in Chinese)
- [23] Wright D, Boije H, Meadows J R S, et al. Copy number variation in intron 1 of SOX5 causes the Pea-comb phenotype in chickens [J]. PLoS Genet, 2009, 5(6): e1000512.
- [24] Clop A, Vidal O, Amills M. Copy number variation in the genomes of domestic animals [J]. Animal Genetics, 2012, (2012-03-06) [2012-03-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497594>.
- [25] Seo B Y, Park E W, Ahn S J, et al. An accurate method for quantifying and analyzing copy number variation in porcine KIT by an oligo nucleotide ligation assay [J]. BMC Genetics, 2007, 8: 81-91.
- [26] Fadista J, Nygaard M, Holm L E, et al. A snapshot of CNVs in the pig genome [J]. PLoS One, 2008, 3(12): e3916.
- [27] 张良志, 蓝贤勇, 张 丽, 等. 黄牛 ADIPOQ 基因启动子区可变拷贝的突变研究 [C]//第十五次全国动物遗传育种学术讨论会论文集. 陕西杨凌: [出版者不详], 2009: 348.
- Zhang L Z, Lan X Y, Zhang L, et al. Research of cattle ADIPOQ gene mutations in the promoter region variable copy [C]//The Fifteenth National Animal Genetics and Breeding Symposium Proceedings. Yangling, Shanxi; [s. n.], 2009: 348. (in Chinese)
- [28] Liu G E, Hou Y, Zhu B, et al. Analysis of copy number variations among diverse cattle breeds [J]. Genome Research, 2010, 20(5): 693-703.
- [29] Stothard P, Choi J W, Basu U, et al. Whole genome resequencing of Black Angus and Holstein cattle for SNP and CNV discovery [J]. BMC Genomics, 2011, 12: 559-572.
- [30] Bickhart D M, Hou Y, Schroeder S G, et al. Copy number variation of individual cattle genomes using next-generation sequencing [J]. Genome Res, 2012, 22(4): 778-790.
- [31] Zhao M, Wang X, Chen H, et al. The PCR-SSCP and DNA sequencing methods detecting a large deletion mutation at KAP6. 2 locus in the Cashmere goat [J]. Small Ruminant Research, 2008, 75(2/3): 243-246.
- [32] Fontanesi L, Beretti F, Martelli P L, et al. A first comparative map of copy number variations in the sheep genome [J]. Genomics, 2011, 97(3): 158-165.
- [33] Griffin D K, Robertson L B, Tempest H G, et al. Whole genome comparative studies between chicken and turkey and their implications for avian genome evolution [J]. BMC Genomics, 2008, 9: 168-183.
- [34] Elferink M G, Vallee A A, Jungerius A P, et al. Partial duplication of the PRLR and SPEF2 genes at the late feathering locus in chicken [J]. BMC Genomics, 2008, 9: 391-401.
- [35] 贾先波, 刘文博, 李东锋, 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]//第十二次全国畜禽遗传标记研讨会论文集. 江苏南京: [出版者不详], 2010: 8.
- Jia X B, Liu W B, Li D F, et al. Using high-density SNP chip to detect two hens species genome copy number variation [C]//The Twelfth National Livestock and Poultry Genetic Markers Symposium Proceedings. Nanjing, Jiangsu; [s. n.], 2010: 8. (in Chinese)
- [36] Skinner B M, Robertson L B, Tempest H G, et al. Comparative genomics in chicken and Pekin duck using FISH mapping and microarray analysis [J]. BMC Genomics, 2009, 10: 357-367.
- [37] Völker M, Backström N, Skinner B M, et al. Copy number variation, chromosome rearrangement, and their association with recombination during avian evolution [J]. Genome Res, 2010, 20(4): 503-511.
- [38] Tuzun E, Sharp A J, Bailey J A, et al. Fine-scale structural variation of the human genome [J]. Nature Genetics, 2005, 37(7): 727-732.
- [39] Conrad D F, Andrews T D, Carter N P, et al. A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome polymorphism [J]. Nature Genetics, 2006, 38(1): 75-81.
- [40] Aitman T J, Dong R, Vyse T J, et al. Copy number polymorphism in FCGR3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans [J]. Nature, 2006, 439(7078): 851-855.
- [41] 税晓莲, 何 静, 罗 侃. β -防御素 SNPs/CNVs 与疾病的关系及其在畜禽抗病育种中的应用展望 [J]. 畜禽业, 2011(6): 46-48.
- Shui X L, He J, Luo K. Relationships between SNPs/CNVs of beta-defensin and disease and its perspective in animal disease-resistant breeding [J]. Livestock and Poultry Industry, 2011(6): 46-48. (in Chinese)