



# 复杂性状遗传 CC 小鼠与精准医学研究

杜朋, 陈孟毅, 李程程, 樊飞跃, 孟爱民

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京 100021)

**【摘要】** 生物组学技术在生物学、医学上的转化应用, 为精准的个体化预防、诊断、治疗提供了关键性的技术体系, 精准医学模式应运而生。实验动物学研究是疾病发病机制研究转化到临床不可或缺的手段。为应对目前严重危害人类疾病的复杂性、多样性特点, 2002年国际复杂性状联盟(Complex Trait Consortium, CTC)倡议研发建立新的小鼠遗传资源库; 通过不同纯系小鼠品系间的杂交创建小鼠复杂性状遗传资源库(Collaborative Cross mice, CC小鼠)。随着原始亲本小鼠(founder)选定、杂交品系的繁殖, CC小鼠在检测小鼠表型、疾病易感性、疾病发生发展及预后与遗传因素的关系方面进行了系列的尝试。文中将就CC小鼠在疾病发生发展及药物评价个体化研究中的应用做一简要介绍。

**【关键词】** 精准医学; CC小鼠; 数量性状定位

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 08-0030-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.08.004

## Collaborative Cross mice and precision medicine

DU Peng, CHEN Meng-yi, LI Cheng-cheng, FAN Fei-yue, MENG Ai-min

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

**【Abstract】** The individual variability should be considered in precision medicine-prevention and treatment strategies. Medical research using genomics, proteomics, metabolomics, systems analyses, and other modern tools has made big progress. In 2002, the members of the Complex-Trait Consortium proposed to develop a new mouse genetics resource called the Collaborative Cross (CC). The CC is a genetic reference panel of recombinant inbred lines of mice, designed for the dissection of complex traits and gene networks. It will provide a powerful measure for functional studies of biological networks, which will be essential to understand the intricacies of disease processes.

**【Key words】** Precision medicine; The Collaborative Cross; Quantitative trait locus (QTL)

1953年沃森和克里克发现DNA双螺旋结构开启了分子生物学时代。50年后的2003年“人类基因组计划”宣布完成。从基因序列分析到各种组学技术的发展, 分子生物学技术在医学研究中的应用对探讨疾病病因、发病机制及诊断技术更新、治疗方案制定产生了深远的影响。在此基础上近年来

精准医学不断地被提出, 尤其是美国总统奥巴马在2015年国情咨文演讲中提出了精准医学计划, 推动个体基因组学的研究, 引起世界关注。2016年我们国家将精准医学纳入国家重点研发计划。精准医学的目的是精确找到疾病的原因和治疗靶点, 为患者提供更具针对性和有效性的治疗措施, 提高疾病

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81573094, 81372928); 中央科研院所基本业务费(2016ZX310042)。

**【作者简介】** 杜朋, 男, 硕士研究生, 研究方向: 放射医学。Email: dp7355@163.com。

**【通讯作者】** 樊飞跃, 男, 研究员, 研究方向: 辐射致癌机制及其干预。E-mail: faithyfan@yahoo.com; 孟爱民(1963-), 女, 研究员, 研究方向: 成体干细胞损伤机制及干预。E-mail: ai\_min\_meng@126.com。

诊治与预防效益。因此,精准医学研究应关注技术成果转化应用,最终能实现对于疾病进行个性化精准治疗。

动物实验在人类疾病发病机制研究和药物研发的有效性、安全性评价中起着不可替代的作用。肿瘤、传染性疾病、糖尿病、心脑血管疾病等慢性复杂性疾病是严重危害人类健康的常见疾病,是目前预防诊疗研究的重点。为了能够更好地研究个体遗传因素对复杂性疾病发生发展、诊断及治疗反应性的影响,2002 年,国际复杂性状联盟(Complex Trait Consortium, CTC)针对复杂疾病的遗传多样性,倡议研发建立新的小鼠遗传资源库,通过不同纯系小鼠品系间的杂交创建小鼠复杂性状遗传资源库<sup>[1]</sup>(Collaborative Cross mice, CC 小鼠)。随着原始亲本小鼠(founder)选定、杂交品系的繁殖,不同传代次数的 CC 小鼠在检测小鼠表型、疾病易感性、疾病发生发展及预后与遗传因素的关系方面进行了系列的系统遗传学方法的尝试。下面将就 CC 小鼠在疾病发生发展及药物评价个体化研究中的应用做一简要介绍。

## 1 精准医学为个体化医疗目标实现提供新的途径

精准医学是应用现代遗传技术、分子影像技术、生物信息技术,结合患者生活环境和临床数据,实现精准的疾病分类及诊断,制定具有个性化的疾病预防和治疗方案。精准医学得以实施的核心科学问题,是要根据每一个个体的分子特征(基因突变)的差异,准确了解病因,从而进行更为精准的医疗预防、诊断和个性化治疗,是一种个体定制的、因人因病而异的医疗模式,是卫生与健康保障的新概念。

我们国家有关精准医学的任务包括新一代生命组学技术研发,大规模人群队列研究,精准医学大数据的资源整合、存储、利用与共享平台建设,疾病预防诊断治疗方案的精准化研究,精准医疗集成应用示范体系建设。精准医学涵盖了疾病三级预防里的各项内容,包括风险预测、早期诊断、分类诊断、机制描述、疗效评估、预后预测、方案制定等。其中疾病防治方案的精准化研究包括基于组学特征谱的疾病分子分型研究,基于分子影像技术的疾病精准治疗方案的研究,药物个性化应用评价与临床应用研究,罕见病精准诊疗技术研究,疾病诊疗规范及应用方案的精准化研究,精准医疗临床决

策支持系统研发和个体化治疗靶标发现与新技术研发<sup>[2]</sup>。

精准医学概念为基础研究及转化、临床诊疗模式带来了革命性的变化。围绕着个性化诊疗这个核心,对影响疾病发生发展的各种环境因素和个体因素的判断及评价具有重要的意义。人类疾病一般是多基因改变和环境因素共同作用引起,病因、临床表现及治疗反应性都非常复杂。癌症、糖尿病、心脏和肺脏疾病都属于这类疾病。复杂性状疾病,即多基因病,是指由多个基因位点共同参与,且和环境因素相互作用决定表型的遗传病。复杂疾病遗传因素分析的主要目标之一是找出其易感基因<sup>[3]</sup>。为了达到这一目标,迄今为止,大致经历了 3 个阶段。第 1 阶段:候选基因研究(candidate gene research);第 2 阶段:基因组连锁扫描(whole-genome linkage scanning);第 3 阶段:基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)。因为复杂疾病在遗传学上具有某些独特的复杂特点,致使各种遗传分析的效力不够高。目前所有遗传分析就其结果来看,主要存在 3 个问题:分析效力低;可重复性不强;验证工作不够;对目的易感基因的性质、功能和作用机制知之甚少。我国于 2009 年开始在 863 计划重点项目中特别就肺癌、食管癌、高血压、糖尿病和精神分裂症等 5 种复杂疾病的 GWAS 进行招标,这对于推动我国在复杂疾病的遗传学研究向前发展具有重要意义。在此基础上 2016 年“精准医学研究”列为国家优先启动的重点专项之一,并正式进入实施阶段。其中构建百万人以上的人群国家大型健康队列、重大疾病专病队列和罕见病临床队列是其重要的研究内容。重大疾病专病队列包括心血管疾病,脑血管疾病,呼吸系统疾病,代谢性疾病,乳腺癌,食管癌等。

实验动物科学在此基础上也作了相应的准备。如建立各种动物资源库,为探讨疾病发生机制研究及诊断、治疗手段的研发提供工具。CC 小鼠资源就是其中之一。

## 2 复杂性状遗传 CC 小鼠的建立和应用特点

相对人群研究,实验动物具有寿命短、可操作性强等优势。为了更好地利用动物模型研究复杂性状疾病,2002 年,国际复杂性状联盟(Complex Trait Consortium, CTC)针对复杂疾病的遗传多样性,

启动了复杂性状遗传 CC 小鼠 (Collaborative Cross mice, CC) 项目。CC 项目的目标是为数量性状定位 (quantitative trait locus, QTL) 及系统遗传学研究提供小鼠种群资源, 希望最终建立 1000 个重组纯系小鼠 (Recombinant Inbred, RI)<sup>[4]</sup>。

2002 年经过广泛的讨论 CTC 确定了 8 种小鼠作为 CC 小鼠的原始亲本小鼠 (founder): A/J, C57BL/6J、129S1Sv/ImJ、NOD/ShiLtJ、NZO/H1LtJ、CAST/EiJ、PWK/PhJ 和 WSB/EiJ。其中前 5 个品系是实验室常用的纯系小鼠, 后 3 个来自野生型小鼠。遗传学分析结果显示这 8 种小鼠覆盖了 90% 的小鼠遗传变异。目前 CC 小鼠种群可用的有 200 余个小鼠品系。与以往进行遗传易感性研究需要繁殖 F1 代、回交等手段, 实验非常繁琐、耗时长。CC 小鼠进行遗传易感性分析具有以下优势: (1) CC 小鼠具有遗传多样性; 由于杂交设计, 每个品系的 CC 小鼠都携带有 8 个原始亲本的遗传信息, 比往常用实验室小鼠品系更具备遗传多样性。(2) CC 小鼠遗传背景清晰; 有完整的各种遗传序列、转录因子序列数据库提供应用。(3) 实验设计简单, 实验步骤简便; 与经典的遗传学分析比较, 利用 CC 小鼠进行遗传易感性分析具有明显的优势。如在进行各种性状的遗传分析研究中, 只需根据性状影响因素多少选择一定数量的 CC 小鼠品系, 观察不同品系之间的性状表型差异。将表型检测数据输入数据库, 进行 QTL 及 SNP 位点的分析, 省略了取材、提取 DNA、RNA 进行分子生物学实验的步骤。(4) 可以利用 CC 小鼠进行生物和疾病表型的多基因位点分析, 可以通过增加检测品系减少假阳性结果; 例如单基因疾病需要筛选 20~30 个 CC 小鼠品系, 3 个影响基因则可以选择 50~80 个 CC 小鼠品系, 甚至更多。利用 CC 小鼠筛选研究成果, 可以发现疾病易感小鼠和/或抵抗小鼠, 建立非基因修饰的易感 (抵抗) 小鼠模型, 有助于疾病机制研究及药物评价转化; 有助于发现疾病易感基因及其调节机制; 可以利用系统遗传学方法进行多因素分析, 有助于阐明复杂性疾病的发病机制及疾病转归。

目前利用 CC 小鼠进行传染性疾病、肿瘤、糖尿病的复杂性疾病的患病易感性、治疗敏感性及预后预测开展了广泛的研究。这些研究将为临床研究在病因、诊断、治疗效果判定等生物学标志的研究提供重要的提示和补充。

### 3 复杂性状遗传 CC 小鼠在疾病易感性和诊治方面的应用

利用小鼠可以快速鉴定多基因控制性状的主效应基因, 寻找疾病易感基因以及治疗反应差异性的遗传位点, 了解药物产生毒副作用的遗传学基础, 为精准医学中个体治疗的生物学指标提供参考, 为疾病的早期诊断和监测提供依据。

#### 3.1 快速鉴定多基因控制性状的主效应基因

为探讨利用 CC 小鼠寻找多基因控制性状位点, Morahan G 实验室应用 110 个 CC 小鼠品系, 通过 metaMUGA 数据库将 CC 小鼠与 Founder 小鼠 SNP 位点比对, 进行单体型重建 (Haplotype reconstruction), 候选基因定位, 回归分析各种被毛颜色的候选基因位点, 并且探讨了检测 3 个基因座位的联合效应, 并在文中详细介绍了 CC 小鼠使用、数据分析步骤<sup>[5]</sup>。外周血细胞计数在临床上疾病诊疗检测中应用非常广泛, 各种计数值受到严格的遗传学调控, 关键基因的突变会有严重的临床表型, 如对疟疾的易感性差异。外周血参数的变异呈现线性改变, 推测应该是受多个基因影响, 产生微弱的表型效应。Collins F<sup>[6]</sup> 实验室应用 8 个 founder 及 131 个 pre-CC 小鼠品系, 进行 SNP 扫描及数量性状位点作图 (QTL), 发现了影响平均红细胞压积 (MCV)、白细胞 (WBC)、单核细胞 (MO)、中性粒细胞 (NE) 遗传基因的基因位点。7 号染色体上的 Mcvq4 对 MCV 产生极大的影响; WBC 与 18 号染色体上的 Wbcq7 有关; NE 与 11 号染色体上 pctq1 相关; MO 受 1 号染色体上的 Moq1 的影响。而 RBC、Hb、RDW、PLT 以及平均血小板体积的基因则不能用 QTL 定位区分。

骨小梁微观结构是一个复合性状, 由多基因复杂相互作用进行调控。确定这些遗传因素有助于预测骨质疏松及其相关风险。CC 小鼠 QTL 可以在相对较小的群体中有高的检出率。Levy R<sup>[7]</sup> 等通过 10  $\mu\text{m}$  分辨率微 CT 设备扫描股骨远端干骺端获得骨小梁性状指标。评估性状指标包括骨小梁体积分数 ((BV/TV)、数目 (Tb. N)、厚度 (Tb. Th) 和联接密度 (Tb. N)。对 31 个 CC 品系小鼠进行包含 77808 个 SNP 的全基因组单倍型作图。根据 CC 小鼠序列变异分离数据库进行单倍型扫描的优化, 发现潜在的候选基因。分析结果显示这些性状的遗传遗传力从 0.6 到 0.7。除 Tb. Th 外各种骨骼微结构性状有显著的性别效应。单倍型扫描结果显示

有 6 个 QTL, BV/TV 和 Tb. Th 指标 2 号和 7 号染色体分别有两个非常接近的位点。Tb. N 和 Conn. D 分别在 8 号和 14 号染色体各有一个位点。研究者利用之前报道的骨形成功能相关基因确定了候选基因。在文献基础上,在这些基因当中排名特别高的那些被验证是正确的,包括 *Avp*, *Oxt*, *B2m*, *Pcsk6*, *Rgma*, *Rb1* 和 *Cpb2*。其他候选基因有 *Sgcz*, *Fgf20* 和 *Chd2*。研究者首次展示了在几个遗传位点和骨小梁结构参数间的全基因组关联性,也筛选出了几个与骨骼性状有关新的候选基因。

### 3.2 复杂性疾病遗传病因研究

慢性非传染性疾病(简称“慢病”或“慢性病”)是目前威胁我国民众健康最主要的一大类疾病。根据国务院发布的《中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)》,2012 年我国居民慢性病死亡率达 533/10 万,慢病导致的死亡占总死亡人数的 86.6%。其中,心脑血管疾病、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)、糖尿病和神经精神疾病等重大慢病为主要死因,且增长迅猛。这几大类疾病占总死亡的比例从 1990 年的 65.5% 增至 2010 年 79.4%。更为严峻的是,由于生活方式改变及人口老龄化的影响,预计未来 10~15 年,我国慢病仍呈快速增长态势。2016 年我们国家启动的“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项正式进入实施阶段。其中发病机制及慢病并发症危险因素预警技术的研究也是其重要内容,这对慢病的群体防治和个体化治疗均具有重要作用。

目前常见的慢性疾病多数受多基因遗传控制。II 型糖尿病占糖尿病患者 90% 以上。多种证据显示糖尿病发病过程及胰岛素抵抗受到多基因控制。Iraqi F 实验室<sup>[8]</sup>用了 21 个品系 CC 小鼠共 683 只,其中 265 只给予高脂饮食(42% 脂肪),384 只小鼠给予标准饲料(18% 脂肪)。8 周小鼠喂饲不同饲料持续 20 周,定期测定体重(BW)、体长(BL)、腰围(WC)、及体质指数(BMI)。因为小鼠性别与饲料因素相互影响,因此将性别分开进行分析。结果发现,高脂饮食两种性别均出现肥胖及糖耐量升高的 CC 小鼠有 6 种品系;易感性相似但有性别差异的雌性有 2 种,雄性有 4 种,只有 2 种雌性对高脂饮食有抵抗。糖耐量下降不肥胖的两种性别均出现的小鼠有 4 株,仅雄性小鼠出现的有 3 种,仅雌性小鼠出现的有 3 株。高脂饮食体重增加分两个阶段,开始 6 周 CC 小鼠各株两种性别体重均有升高。接下来

6 周大部分雄性小鼠体重仍在增加,雌性小鼠表现出现了分化,有些体重下降,有些保持体重,有些升高。今后在代谢性疾病研究中需引起注意。

一般饲料喂养,两种性别小鼠均没有表现出糖耐量异常。高脂饮食可导致明显的个体差异。进行计算得出广义遗传力系数在 0.5 左右(Broad sense heritability coefficients, Bhc),提示遗传因素和环境因素具有相互作用。CC 小鼠各种系之间的遗传系数(Heritability coefficients, Hc)很高,提示种系之间的差异主要是遗传因素发挥主要作用。研究结果验证了 II 型糖尿病是复杂性状遗传,受到多基因调节和性别控制。

糖尿病视网膜病(Diabetic retinitis, DR)是致盲的主要因素。应用合适的非基因修饰的小鼠模型能够反映人类疾病特征有助于阐明潜在的发病机制。Morahan G 实验室<sup>[9]</sup>选择了 64 种 CC 品系小鼠,每种小鼠至少 10 只,通过静脉注射四氧嘧啶或链脲佐菌素诱发糖尿病,筛选 DR 特征性病变,同时进行全视网膜铺片和组织切片观察视网膜损伤情况。最终筛选到和人发病特征最接近的小鼠,命名为 FOT\_FB。进而对 FOT\_FB 开展更深入的研究,在发生糖尿病后在多个时间点检查视网膜血管组织学和神经结构来研究 DR 的发展进程;通过芯片技术比较对照组和糖尿病组的视网膜变化。结果显示一些小鼠 7 d 就出现 DR 特征性变化,如周细胞退化、无细胞毛细血管形成、小血管增生、穆勒细胞增生、神经节细胞丢失。随着时间延长这些损伤更为显著。引发糖尿病 21 d 后,严重的血管增生、微血管瘤、视网膜前损伤、穆勒细胞增生和视网膜外层损伤都很明显。基因芯片结果显示发现许多与 DR 相关已知的基因表达呈显著差异,并发现晶状体蛋白基因(*Cryba1*)表达上调,这个基因在 DR 发病中的作用还需进一步验证。发现 FOT\_FB 品系为研究 DR 发病和开发危害视力疾病治疗手段提供了有用的模型,CC 小鼠为 DR 易感性基因筛选及靶向治疗提供了数据。

过敏性哮喘是以气道粒细胞浸润为特征的复杂性疾病。除了嗜酸性粒细胞之外,在严重哮喘,中性粒细胞(PMN)在局部也明显增加。Rutledge H 等<sup>[10]</sup>利用居室尘螨诱导的哮喘小鼠模型寻找中性粒细胞炎症的遗传决定因子。小鼠采用了 8 个 founder 品系、151 个前 CC 品系(preCC)。肺灌洗液中 PMN 计数和中性粒细胞标志趋化因子 CXCL1 浓

度测定发现在 preCC 中这两者高度相关。QTL 作图确定了三个影响 PMN 的变异区。其中一个和 CXCL1 在 7 号染色体的 QTL 共定位。研究者利用肺 eQTL 数据发现 *Zfp30* 基因有一个变异区与 CXCL1/PMN 应答有关。这些遗传变异通过改变 *Zfp30* 表达调节 CXCL1 和 PMN。研究者建立 QTL 和这三个内表型间关系的结构分析模型。*Zfp30* 表达于正常小鼠肺气管上皮细胞,在体外 *Zfp30* 表达改变影响了 CXCL1 针对免疫刺激的应答。该研究发现 *Zfp30* 是一个新的中性粒细胞气管炎症调节因子;过敏性哮喘中性粒细胞浸润受 3 个基因位点调控,PMN 表型由 CXCL1 和 *Zfp30* 介导。

内质网应激(ER stress)发生于错误折叠蛋白在内质网中累积。细胞对 ER stress 的应答对细胞的生存很重要,涉及复杂的转录和翻译水平的变化。ER stress 是许多人类疾病的首要诱发和调节因子。了解 ER stress 应答怎样影响人类疾病的第一步就是判定 ER stress 应答如何在转录水平上存在个体差异。Chow CY 等<sup>[11]</sup>用一种通常用于诱导 ER stress 的药物衣霉素,在 founder 小鼠的胚胎成纤维细胞中诱导产生 ER stress,分析其转录反应发现有数百个 ER stress 应答不同基因。值得注意的是,炎症反应基因在这些品系中区别最大;而主要的经典 ER stress 应答基因未表现出变化。为了揭示在这些品系在 ER stress 应答的基因结构,研究者评估了来源于 CC founder 小鼠间 F1 代 MEF 的转录应答。超过 80% 的基因调节差异来源于顺式调节差异。研究表明 ER stress 转录应答在品系之间是高度多样性的,这源自在个体下游应答基因而不是主要信号转录因子的遗传多样性。这些结论对于理解遗传多样性如何影响 ER stress 应答有重要意义。

上述研究结果提示利用 CC 小鼠可以对复杂性疾病、复杂性疾病的严重表型以及发病分子机制进行遗传影响因素的研究,为研究结果的临床转化提供生物学标志。

利用 CC 小鼠进行疾病易感基因以及治疗反应差异性的遗传位点分析在其他方面也有应用。比较多的是有关传染病和肿瘤的遗传易感性分析,如肿瘤发生发展(黑色素瘤<sup>[12]</sup>)、细菌(绿脓杆菌<sup>[13]</sup>、肺炎杆菌<sup>[14]</sup>)、病毒(SARS 病毒性<sup>[15]</sup>)、霉菌(烟曲霉菌<sup>[16]</sup>)感染的易感性多基因定位研究等。

### 3.3 药物产生毒副作用的遗传学基础研究

由于个体差异,患者应用药物后不仅疗效会有

较大差异,药物的毒副作用也表现不同。探讨这种差异产生的遗传学机制,筛选监测的生物学指标,对这种个体差异进行预测和评价,是个体化精准治疗的重要内容。CC 小鼠的建立,为这部分工作提供研究手段。

博来霉素对人和小鼠均有引起肺纤维化的副作用,但是存在有易感性差异,Gelinas R 等<sup>[17]</sup>利用不同品系的 CC 小鼠研究表型与遗传的关系。随机选 40 个品系,6~8 周的雄性 CC 小鼠,分别在 1、4、8、11、15、18、22、25 d 次腹腔注射博来霉素,剂量 0.035 U/g,在第 33 天,小鼠安乐死,收集血液中血浆测 miRNA;右肺检测可溶性胶原含量,左肺固定做病理检测,进行肺纤维化半定量;小鼠尾部 DNA 高密度基因分型。通过对数据进行分析发现,由博来霉素引起的肺纤维化表型,一个动物受影响其兄弟姐妹也会有相应的反应;可溶性胶原检测显示相同的结果;但 miRNA 的结果与之不一致。肺纤维化易感或不易感,是与遗传相关的,和人一样,CC 小鼠会产生基因突变来应对药物反应;具有遗传多样性的 CC 小鼠也许能够揭示药物反应规律。

氟哌啶醇是治疗精神疾病的有效药物,但由于部分患者会产生运动障碍导致患者依从性下降,限制了药物应用。Valdar 实验室<sup>[18]</sup>应用 8 个 founder 小鼠及其 54 个双杂交一代(F1,有 2 株不能生育)小鼠进行药物和安慰剂双杂交研究,检测遗传、性别、双亲来源以及杂交对氟哌啶醇反应性的影响。每个杂交系列至少 4 只小鼠,药物组雌雄各 1 只;安慰剂组雌雄各 1 只,共 270 只小鼠,包括 137 只雌性(68 只药物组,69 只安慰剂组)、雄性 133 只(66 只药物组,67 只安慰剂组)。对两种性别药物安慰剂配对小鼠观察神经行为学指标(旷场实验、倾斜屏实验、口部空嚼运动、惊吓试验),血浆和脑内药物水平,以及体重变化。为阐明氟哌啶醇治疗反应性的遗传特点,在 Neyman-Rubin potential outcomes framework 的“difference of models”及 Bayesian hierarchical model 基础上建立新的预测模型“difference of models”、“multiple-impute matched pairs”进行药物治疗反应与遗传变异关系分析。结果发现药物长期作用诱发的肌肉强直主要与加性遗传效应(占 28%)和双亲 NZO/HILdJ 和 129S1/SvlmJ 小鼠来源效应(占 14.8%)有关;自主活动增加则主要受小鼠特异性株系交配繁殖的影响(12.8%)。用药后行为学的表现为双重性,有加性

遗传效应(10.2% ~ 53.2%),同时上位遗传效应也很明显(10.64% ~ 25.2%)。惊反射的前脉冲抑制试验显示加性效应和上位效应占相同的比例。治疗前活动与肌肉强直呈现单向上位效应。结果揭示了小鼠氟哌啶醇治疗反应性的遗传特征,提示小鼠对药物反应性的差异主要与遗传加性效应、双亲来源、交配方式有关。

实验动物学研究在疾病发病机制研究中起到重要作用,也是临床转化不可或缺的手段。复杂性状遗传 CC 小鼠对疾病发生机制研究,诊断及治疗反应性各种表型进行系统生物学研究,研究成果会提供各种生物学标志物,并在资源多样性小鼠、基因敲除小鼠、人源化小鼠等动物模型进行验证,将会为人群队列研究数据的收集和分析提供线索和佐证。CC 小鼠作为一种新的资源,在实验设计、数据分析、应用领域等方面的探索需要各学科交叉,才能充分发挥在个体化诊治中的作用。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Churchill GA, Airey DC, Allayee H, *et al.* The Collaborative Cross, a community resource for the genetic analysis of complex traits. *Nature Genetics*[J]. 2004,36(11):1133 - 1137.
- [ 2 ] Cyranoski D. China embraces precision medicine on a massive scale[J]. *Nature News*, 2016. 529(7584)9 - 10.
- [ 3 ] 方福德, 复杂疾病遗传分析的现状、问题和展望[J]. *中国医学科学院学报*, 2009,31(6):661 - 663.
- [ 4 ] Threadgill DW, Churchill GA. Ten years of the Collaborative Cross[J]. *Genetics*, 2012,190(2):291 - 294.
- [ 5 ] Ram R, Mehta M, Balmer L, *et al.* Rapid identification of major-effect genes using the collaborative cross[J]. *Genetics*, 2014,198(1):75 - 86.
- [ 6 ] Kelada SN, Aylor DL, Peck BC, *et al.* Genetic analysis of hematological parameters in incipient lines of the collaborative cross[J]. *G3 (Bethesda)*, 2012,2(2):157 - 165.
- [ 7 ] Levy R, Mott RF, Iraqi FA, *et al.* Collaborative cross mice in a genetic association study reveal new candidate genes for bone microarchitecture[J]. *BMC Genomics*, 2015,16(1):1013.
- [ 8 ] Atamni HJ, 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.
- [ 9 ] Weerasekera LY, Balmer LA, Ram R, *et al.* Characterization of Retinal Vascular and Neural Damage in a Novel Model of Diabetic Retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015,56(6):3721 - 3730.
- [ 10 ] Rutledge H, Aylor DL, Carpenter DE, *et al.* Genetic regulation of Zfp30, CXCL1, and neutrophilic inflammation in murine lung [J]. *Genetics*, 2014,198(2):735 - 745.
- [ 11 ] Chow CY, Wang X, Riccardi D, *et al.* The genetic architecture of the genome-wide transcriptional response to ER stress in the mouse[J]. *Plos Genetics*, 2015,11(2):e1004924.
- [ 12 ] Ferguson B, Ram R, Handoko HY, *et al.* Melanoma susceptibility as a complex trait: genetic variation controls all stages of tumor progression[J]. *Oncogene*, 2015,34(22):2879 - 2886.
- [ 13 ] Lore NI, Iraqi FA, Bragonzi A. Host genetic diversity influences the severity of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the Collaborative Cross mice[J]. *BMC Genet*, 2015,16:106.
- [ 14 ] Vered K, Durrant C, Mott R, *et al.* Susceptibility to klebsiellapneumoniae 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):25 - 46.
- [ 15 ] Gralinski LE, Ferris MT, Aylor DL, *et al.* Genome Wide Identification of SARS-CoV Susceptibility Loci Using the Collaborative Cross [J]. *Plos Genetics*, 2015, 11(10):e1005504.
- [ 16 ] Durrant C, Tayem H, Yalcin B, *et al.* Collaborative Cross mice and their power to map host susceptibility to infection. 2011[J]. *Genetics*, 2012,190(2):389 - 401.
- [ 17 ] Gelinas R., Chesler EJ, Vasconcelos D, *et al.* A genetic approach to the prediction of drug side effects: bleomycin induces concordant phenotypes in mice of the collaborative cross [J]. *Pharmacogenomics & Personalized Medicine*, 2011,4:35 - 45.
- [ 18 ] Crowley JJ, KimY, Lenarcic AB, *et al.* Genetics of adverse reactions to haloperidol in a mouse diallel: a drug-placebo experiment and Bayesian causal analysis [J]. *Genetics*, 2013, 196(1):321 - 347.

[ 修回日期 ] 2016 - 07 - 05