

分子遗传标记技术在兔遗传多样性分析中的应用

申幸娇, 岳秉飞

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

【摘要】 实验兔是重要的实验动物之一,在医药领域发挥重要作用。各种分子遗传标记的出现为实验兔系统发育、种群遗传结构分析以及质量控制等各个领域提供了更为简便、可靠的研究手段。但目前,国内实验兔遗传质量不稳定,遗传背景不明确,严重制约着实验兔的应用。本文对各种分子标记在兔遗传多样性中的应用进行综述,以为实验兔遗传检测方法的建立提供帮助。

【关键词】 实验兔;分子遗传标记;遗传多样性;遗传检测

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)09-0072-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.009.016

Application of the Technology of Molecular Markers on the Analysis of Genetic Diversity of Rabbits

SHEN Xing-jiao, YUE Bing-fei

(National Institutes For Food And Drug Control, Beijing 100050)

【Abstract】 Experimental rabbits, one of the most important experimental animals, played an important role in medical field. All kinds of genetic markers methods provided more simple, reliable research methods for system development, population genetic structure and quality control, and other fields. However, the application of domestic experimental rabbits is restricted because of their unstable quality and unclear genetic background. In this paper, applications of the technology of molecular markers on the analysis of genetic diversity of rabbits are summarized, aimed at providing some help to genetic testing of experimental rabbits.

【Key words】 Experimental rabbits; Molecular genetic markers; Genetic diversity; Genetic detecting

21 世纪是生命科学的世纪,发展至今,生物技术已渗透并改变着人们的生活方式。实验动物的发展和运用程度已被作为衡量生物医学发展水平的重要标志。实验动物的质量的稳定性及对实验动物遗传背景的掌握程度直接影响着实验动物的发展和运用。家兔作为重要的实验动物之一,广泛应用于抗体制备、热源检测等生物医药领域,但其遗传质量控制一直是个难点。本文就实验用兔遗传检测的必要性,分子水平遗传检测方法的分类及

其在兔类遗传多样性的运用进行了综述。

1 家兔作为实验动物其遗传检测的必要性

家兔是最早用于实验的动物之一,其脂蛋白代谢特征与人类相似,在系统发育上比啮齿类实验动物更接近人类。自上世纪以来,家兔被广泛使用,在医学科学研究领域里发挥独特的作用。家兔作为实验兔,易驯服,容易饲养,最大的用处是产生抗体。此外,实验兔还被广泛用于生殖生理和避孕药

【基金项目】 重大疾病动物模型和实验动物资源的标准化及评价体系的建立(2011BAI15B00)。

【作者简介】 申幸娇(1987-)女,硕士研究生, E-mail: xjshen816@163.com。

【通讯作者】 岳秉飞,研究方向:实验动物遗传学, E-mail: yue-bingfei@nifdc.org.cn。

的研究,眼科的研究,发热、解热和检查致热源等实验研究,胆固醇代谢和动脉粥样硬化症的研究,心血管和肺心病的研究等等。

目前,国际上常用实验兔品种多达十几种,我国常用封闭群品种有日本大耳白兔、新西兰白兔、青紫蓝兔和中国白兔等。实验动物的遗传背景对实验结果的影响至关重要,但封闭群动物是群体概念,遗传组成复杂,尚缺乏统一的遗传监测标准和方法。我国目前封闭群兔的遗传质量主要是在繁育环节上进行控制,遗传背景不清。这种遗传背景的不确定性造成了实验结果偏差较大,可重复性差,严重影响了生命科学的研究水平。因此开展封闭群兔的遗传检测研究,对于其遗传质量控制和标准化应用具有重要意义^[1]。

2 分子遗传标记在家兔遗传多样性分析中的应用

遗传多样性的检测手段多种多样,根据研究层次和遗传标记的应用历史,检测方法可分为形态标记(morphological markers)、细胞学标记(cytological markers)、生化标记(biochemical markers)和分子标记(molecular markers)四大类。

封闭群动物遗传背景复杂,遗传形态标记,细胞学标记,生化标记应用在其质量检测评定上有很大的局限性。但分子标记不同,它可以从本质上显示生物个体之间 DNA 结构差异,是 DNA 水平上遗传多态性的直接反应。分子标记需要样本量少,标记数量极多,多态性和共显性丰富。此外,遗传物质来自组织,便于活体检测。分子标记始于 1980 年,美国学者 Botstein 提出 DNA 限制性酶切片段长度多态性(RFLP)可以作为遗传标记,之后随着分子生物学技术的发展,DNA 分子标记技术也得到迅速发展,现在 DNA 标记技术已有数十种。被广泛应用于遗传多样性分析、作物遗传育种、基因组作图、基因定位、基因库构建、亲缘关系鉴别、物种起源演化等方面。但同时,分子标记技术相对复杂,研究费用高,在研究中也存在局限性。

在遗传多样性研究中,较为常用的分子标记有 RFLP、AFLP、RAPD 和 SSR。各种类型的遗传标记方法各具特色,为不同领域的研究提供了丰富的技术手段。在兔的遗传检测中,所用的方法主要有 RFLP、RAPD、微卫星 DNA 和单核苷酸多态性等。

2.1 限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism RFLP)

RFLP 技术是一种以 DNA-DNA 杂交为基础的

遗传标记,限制性内切酶处理不同的生物个体 DNA,从而产生不同酶切片段长度的片段。RFLP 是第一代分子标记,具有稳定可靠、重复性好的特点。在遗传作图和基因定位等方面得到广泛应用。在兔遗传多态性检测中,冯洁等^[2]用 21 种限制性内切酶对上海地区 3 个品种实验用兔 mtDNA 的多态性进行了研究,结果表明上海地区实验用兔群体线粒体 DNA 的遗传多样性贫乏,遗传结构单一,进一步提示上海地区兔种可能有共同祖先,或人工饲养近亲繁殖严重。夏圣荣^[3]等采用 PCR-RFLP 法对 5 个群体 523 只家兔 FGF5 基因部分外显子 1 的序列进行研究,发现了 2 个等位基因、3 种基因型,220-222 位点存在 TCT 缺失。5 个兔群体均处于 Hardy-Weinberg 平衡,A1 基因为优势基因,进一步为 FGF5 基因能否作为家兔毛质性状选育工作的分子标记提供了参考。邝良德等^[4]用相同方法对 4 个不同品种 149 只家兔 MHC-DQA 基因第二外显子的遗传多态性进行检测,Mbo II 酶切,MHC-DQA 基因外显子 2 的第 103 bp 处表现出多态性。为 MHC 进行抗病育种提供了分子生物学基础,也为实验兔在 MHC 复合物上有新的遗传检测多态性位点提供了依据。

尽管 RFLP 技术在稳定性和重复性上有很大的优势,但酶切的片段数量有限,信息提供不够丰富,实验所需模板 DNA 较多。特定实验操作过程复杂,需要对探针进行同位素标记,耗时且费力。这些劣势也制约着 RFLP 在遗传检测中的应用。

2.2 随机扩增多态性 DNA(random amplified polymorphic DNA RAPD)

RAPD 分子标记技术是一种利用 10 bp 的随机引物对生物基因组 DNA 进行随机扩增的分子标记技术。由 Williams 和 Welsh 实验室^[5,6]首先发展而来,具有简便、灵敏、多态性检出率高、所需 DNA 量少的优点。被广泛应用于个体和品系鉴定、遗传多样性检测、基因定位、遗传图谱构建、标记辅助选择和种间遗传分析等研究中。

近年,国内外利用 RAPD 技术在其他动物,植物,微生物种群分析,遗传作图等方面取得重要进展^[7-10]。在兔遗传多样性的应用中相对较少,但也不乏一些研究值得借鉴。杨丽萍等^[11]对布列塔尼亚兔、加利福尼亚兔、新西兰白兔进行了分析,根据多态性结果,通过计算各品种间、品种内的遗传相似度,发现加利福尼亚兔品种内的相似度最高,品种最纯。陈民利等^[12]用 10 对随机引物分析了 3 个

家兔品种间的遗传关系,表明 WHBE 兔与日本大耳白兔和新西兰兔之间有遗传的相似性,也存在遗传差异。赵立虎等^[13]从 140 个随机引物中筛选出 10 个多态性较高的引物,为实验兔品系鉴定提供了分子依据。任克良等^[14]以獭兔为研究对,利用 RAPD 技术,寻找与獭兔繁殖性能相关联的 RAPD 标记,为开展獭兔繁殖性能的选择提供理论参考。另外, RAPD 技术在兔近交系培育中也有重要的应用。蔡月琴等^[15]从 60 个随机引物中筛选出 25 个多态性较高的引物,对 70 只 WHBE 兔进行 RAPD-PCR 分析,结果表明,随着 WHBE 兔近交培育代数的增加,遗传相似度呈上升趋势,说明 RAPD 技术可以用于 WHBE 兔近交系培育的遗传检测,为实验兔近交系的培育提供了重要的实验数据。

RAPD 分子标记技术无需预先知道基因组 DNA 序列、无需探针标记和杂交,就能迅速提供大量的遗传标记,对序列尚未知的动植物的基因组研究有广阔空间。而且引物随机、数量几乎可以任意增加,便宜也容易获得,极适合采用大批量的引物对整个基因组进行多态性分析。但 RAPD 技术也有自身的不足,一般表现为显性遗传,不能区分显性纯合和杂合基因型,所提供的信息量不完整,重复性不好等。

2.3 微卫星 DNA

微卫星 DNA 是指以 1-6 bp 核苷酸为单位的多次串联重复序列,长度一般在 300 bp 以下,又称短段串联重复(short tandem repeats STR),简单重复序列(single sequence repeats SSR)。SSR 标记是共显性遗传,标记带型简单、多态性丰富。同时,遗传信息量大、简便、快速、重复性好、稳定性高,尤其在亲缘关系相近的物种间高度保守。由此 SSR 标记已经逐渐取代 RFLP 而成为被广泛应用的第二代 DNA 分子标记^[16]。

目前,已利用微卫星标记构建了人类、小鼠、大鼠、水稻、小麦、玉米等许多物种的染色体遗传图谱,并且已被广泛应用于基因定位及克隆、疾病诊断、亲缘分析、品种鉴定、动植物育种、进化研究等领域。近年,更多的领域关注于微卫星 DNA 与某个功能基因的关系。Joongho Shin 等^[17]研究了人类 EGFR(表皮生长因子受体)基因,发现 3' 端非编码区 1 个 A 碱基缺失突变,该突变致使该区微卫星的不稳定,引起 EGFR 基因过度表达,导致肿瘤的发生。Abecha 等^[18]研究了人类 ob 基因微卫星的多态性及其与肥

胖症的关系。兔微卫星研究由 Rico 等^[19]开始,通过克隆找到 4 个位点,So103、So108、So128 和 So130;随后 Mougel 等^[20]从 EMBL(the european molecular biology laboratory)基因组文库中克隆出 3 个微卫星位点(Sat2、Sat3 和 Sat4),在 7 只野兔验证,发现这 3 个位点均有 3~7 个等位基因,且呈孟德尔遗传。Surridge 等^[21]从欧洲野兔基因组文库中克隆出 2 个微卫星位点(So133、So144),这 2 个位点和另外 4 个以前报道的多态位点均在另外 20 种兔形目动物中得到扩增。Korstanje^[22]等(2003)通过对富含微卫星的染色体组数据库的标记扫描,在 3、5、6、7、12 和 19 号染色体上发现了 50 多个具有多态性的微卫星位点。Ce'line Chantry-Darmonet 等^[23-25]从欧洲兔基因组文库分离出 305 个可能的微卫星序列,并发现了一个新的兔和人类染色体共有的保守片段,绘制了第一个关于欧洲兔的微卫星图谱,为欧洲兔基因的定位和遗传标记提供了必要的依据。

鉴于微卫星位点数据的不断丰富,微卫星标记在遗传多样性及实验动物遗传检测的研究中发展迅速。韩春梅等^[26]选用 Sat2 等 13 个微卫星位点分析了育成后的吉戎兔的遗传稳定性及遗传多样性,发现后代结构稳定,多态性丰富。为吉戎兔今后的选育及生产提供依据,并为家兔遗传学分析及基因定位提供了有力工具。荣敏等^[27]利用 10 个 STR 标记对七个家兔品种进行了遗传检测,通过计算七个家兔品种(9 个家兔群体)样本在 10 个微卫星基因座上的等位基因频率、多态信息含量、遗传杂合度、群体间的遗传距离及聚类分析,发现七个家兔品系与培育历史相吻合,足以表明,微卫星作为遗传检测的可靠性。陈民利等^[28,29]利用 21 个微卫星位点,分析比较了 WHBE 兔封闭群、JW 兔和 NZW 兔其基因组存在的微卫星结构,研究了 WHBE 兔封闭群的微卫星多态性,并对兔的近交系培育进行遗传监测,表明微卫星 DNA 标记技术可以作为培育 WHBE 兔近交系的一种新的辅助方法,以加快近交系培育的速度。樊兆斌等^[30]选用 10 个微卫星标记分析了中国 5 个引进家兔品种的 DNA 多态性,结果发现,在 5 个品种中,新西兰兔有效等位基因数最多,加利福尼亚兔最少;比利时兔平均多态信息含量和平均杂合度最大,加利福尼亚兔最小。

2.4 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)

单核苷酸多态性(single nucleotide

polymorphism, SNP)是指在基因组水平上由单个核苷酸变异引起的序列多态性,包括置换、颠换、缺失和插入,而且任何一种等位基因在群体中的频率不小于百分之一,是一种二等位基因标记^[31]。人类基因组中,平均以约 1000 bp 为间隔分布,是以 PCR 为基础的,继限制性酶切片长度多态性标记(RFLP)、DNA 重复序列的多态性标记(包括小卫星、微卫星 DNA 重复序列)之后的第三代遗传标记。标记物数目大,覆盖密度多,适于大规模检测分析。比微卫星有更大的潜力。

SNP 标记在遗传检测工作的开展和应用基于已发现定位报道的 SNP 位点及基因图谱的完善。关于 SNP 检测发掘的方法众多,如以构象为基础的方法,基于 PCR、酶切的方法,杂交的方法,基于荧光染料的方法^[32]。近年, Gong-Qing Shen^[33]创立了 TeguMan 探针法用于大量样本的少量 SNP 位点的检测。

SNP 标记为实验动物遗传检测开辟了新的途径。胡培丽等^[34]建立的单管双向等位基因专一性扩增(single tube bidirectional allele specific amplification, SB-ASA)方法可以准确地检测国内近交系小鼠 SNP 位点等位基因型。蒋荧梅等^[35]通过 SNP 第三代遗传标记,应用 PCR-RFLP 技术及连锁分析方法对 B6-Co 小鼠突变基因进行精细定位。王淑菁^[36]以大鼠 RT1 复合物中具多态性的单核苷酸为研究对象,建立了三种 SNP 遗传检测方法,为大鼠的遗传质量控制提供了新的遗传检测手段。

目前,关于兔 SNP 的研究多集中于某个功能基因与其 SNP 位点多态性关系的研究,SNP 标记用于兔遗传检测的报道甚少。A. Gerald 等^[37]对 8 个本地品种家兔和四种野兔 Y 染色体基因多态性进行分析,得到了 9 个多态性高的 SNP 位点。Maribel Mercha' N^[38]对兔 OVGP1 基因结构多态性及 mRNA 表达进行了研究,在启动子区发现 9 个 SNP 位点,1 个 STR 位点。M. J. Argente^[39]等对两个家兔品系的三个生殖相关侯补基因进行了研究,发现 7 个 SNP 多态性位点,并阐明了某些位点与生殖能力的相关性。邓小松等^[40]采用 PCR-SSCP 技术和 DNA 测序的方法,对比比利时兔、天府黑兔、齐卡巨型兔、哈尔滨白兔以及加利福尼亚兔 5 个肉兔品种的生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)基因进行单核苷酸多态性分析。结果发现了 2 个单核苷酸多态位点,分别位于外显子 10 的 705(T→C)和 810(C→T)。

李霖等^[41]用 PCR-SSCP 结合测序的方法检测了 BMP15 基因在 3 个品种兔(安哥拉兔、新西兰白兔和美系獭兔)中的多态性,共发现 2 个 SNPs 位点,分别为 70 位点处碱基突变(A→G)和 109 位点处碱基突变(C→T),探究了 BMP15 基因多态性与兔产仔数之间的关系。

相信随着 SNP 检测方法的成熟,实验兔 SNP 位点筛查,基因图谱研究的推进,SNP 标记将会以其独特的优势在兔遗传检测中发挥重要作用。

3 结语

遗传检测是一项艰巨又具有重大意义的工作,实验动物的质量是一切与之相关的科研试验的基础。只有应用遗传背景清晰,实验重复性好的实验动物,才能提供更可靠可信的科学依据。目前,国内实验兔的遗传检测还处于探索阶段,无论常规检测还是在新培育品种的鉴定中,都缺乏相应的标准体系。建立起实验兔的遗传检测的标准是当务之急。然而在所有的遗传检测的方法中,分子遗传标记比形态标记,细胞标记,生化标记及免疫标记具有显著的优越性,诞生至今,几十年间,已形成多种检测方法,并得到广泛应用。但不可忽略任何一种分子遗传标记的局限性。随着分子生物学的发展,分子遗传标记必将不断改进完善,更多更有效快捷的分子标记技术将会应用于实验兔的遗传检测中。

参考文献:

- [1] 商海涛,魏泓,岳乘飞,徐平.应用微卫星 DNA 标记对 Wistar 和 SD 大鼠封闭群的遗传学研究[J].分子细胞生物学报,2008,41(1):28-33.
- [2] 冯洁,谢建云,胡建华,等.上海地区实验用兔线粒体 DNA-RFLP 分析[J].上海交通大学学报.2007,25(6):547-550.
- [3] 夏圣荣,冯凯,吴添文,等.5 个家兔群体 FGF5 基因部分外显子 1 的遗传多样性分析[J].草食家畜.2010,(4):22-25.
- [4] 邝良德,谢晓红,黄邓萍,等.4 个家兔品种 MHC-DQA 基因外显子 2Mbo II 酶切多态性分析[J].中国畜牧兽医.2011,38(4):137-139.
- [5] John Welsh, Michael McClelland. Fingerprinting genomes using PCR with arbitrary primers [J]. Nucleic Acids Research,1990,18(24):7213-7218.
- [6] John G K Williams, Anne R Kubelik, Kenneth J Livak, et al. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful asgenetic markers [J]. Nucleic Acids Research,1990,18(22):6531-6535.
- [7] Ramessur AD, Ranghoo-Sanmukhiya VM. RAPD marker-assisted identification of genetic diversity among mango (Mangifera indica) varieties in Mauritius [J]. International Journal of

- Agriculture and Biology. 2011;13(2):167-173.
- [8] Bochra L, Nejia Z, Myriam L, Karima K, Abdelwahed G, Abdelaziz M. RAPD-based assessment of genetic diversity among annual caraway (*Carum carvi*) populations [J]. EurAsian Journal of BioSciences. 2011;5:37-47.
- [9] Wang BY, Shi L, Ruan ZY, Deng J. Genetic diversity and differentiation in *Dalbergia sissoo* (Fabaceae) as revealed by RAPD [J]. Genetics and Molecular Research. 2011;10(1):114-120.
- [10] Saeed A, Ahsan I, Sehar N, Nisar A. Genetic diversity studies of coarse and fine rice using RAPD markers [J]. Frontiers of Agriculture in China. 2011;5(2):129-134.
- [11] 杨丽萍, 张玉莹, 吕连山, 等. 不同品系家兔的 RAPD 遗传分析 [J]. 中国养兔杂志, 2000, (3): 15-18.
- [12] 陈民利, 赵伟春, 应华忠, 等. WHBE 兔遗传特异性的 RAPD 的分析 [J]. 浙江大学学报 (农业与生命科学版). 2005, 31(4): 493-498.
- [13] 赵立虎, 谢夏阳, 赵丹凤. RAPD 分子标记技术用于实验兔品系鉴定的初探 [J]. 上海交通大学学报. 2007, 2(25): 66-70.
- [14] 任克良, 李燕平. 獭兔 RAPD 标记与部分繁殖性能相关的研究 [J]. 中国草食动物 2007, 27(6): 38-39.
- [15] 蔡月琴, 屠珏, 余佳, 等. RAPD 标记技术用于 WHBE 兔近交系培育中的遗传分析 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(5): 326-329.
- [16] 李润枝, 张娟. SSR 技术在遗传多样性研究中的应用 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38(20): 10492-10494.
- [17] Joongho Shin, Azadeh Azarbayejani, Ziqian Yuan, et al. A mutation within the 3' untranslated region of the EGFR gene contributes to EGFR overexpression in microsatellite unstable (MSI) colon cancer (CRC) that results from increased mRNA stability [J]. Journal of the American College of Surgeons, 2008, 207(3): S102-S103.
- [18] Abeeha Z Gardezi, Yalda Z Ziaei, Sahar M Marashi. Microsatellite polymorphism of the human leptin gene and risk of obesity [J]. Journal of Critical Care, 2008, 23(3): 440-444.
- [19] RICO C, RICO I, WEBB N, et al. Four polymorphic microsatellite loci for the European wild rabbit, *Oryctolagus cuniculus* [J]. Animal Genetics, 1994, 25: 367.
- [20] MOUGEL F, MOUNOULOU J C, MONNEROT M. Nine polymorphic microsatellite loci in the rabbit, *Oryctolagus cuniculus* [J]. Animal Genetics, 1997, 28: 58-71.
- [21] SURRIDGE A K, BELL D J, RICO C, et al. Polymorphic microsatellite loci in the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) are also amplified [J]. Animal Genetics, 1997, 28: 302-305.
- [22] Korstanje R., Gillissen G. F., Versteeg S. A., van Oost B. A., et al. Mapping of rabbit microsatellite markers using chromosome specific libraries [J]. Journal of Heredity 2003, 94, 161-169.
- [23] Chantry-Darmon C., Urien C., Hayes H., Bertaud M., et al. Construction of a cytogenetically anchored-microsatellite map in rabbit [J]. Mammalian Genome. 2005, 16, 442-459.
- [24] Chantry-Darmon C., Rogel-Gaillard C., Bertaud M., Urien C., et al. Expanded comparative mapping between man and rabbit and detection of a new conserved segment between HSA22 and OCU4. [J]. Cytogenetic and Genome Research. 2005, 111, 134-139.
- [25] C. Chantry-Darmon, C. Urien, H. de Rochambeau. A first-generation microsatellite-based integrated genetic and cytogenetic map for the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and localization of angora and albino. [J]. International Society for Animal Genetics, Animal Genetics, 2006, 37, 335-341.
- [26] 韩春梅, 张嘉. 保吉戎兔微卫星 DNA 的研究 [J]. 甘肃畜牧兽医, 2008, 138, (1): 2-6.
- [27] 荣敏, 樊兆斌. 利用微卫星分析中国国家兔的遗传多样性 [J]. 家畜生态学报, 2008, 29(1): 10-16.
- [28] 陈民利, 蔡月琴. 微卫星标记对 WHBE 兔封闭群、日本大耳白兔和新西兰兔的遗传分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(9): 21-27.
- [29] 陈民利, 朱亮, 蔡月琴, 余佳. 微卫星技术在大耳白黑眼兔近交系培育中的监测分析 [J]. 动物学研究, 2010, 31(4): 401-407.
- [30] 樊兆斌, 姜莉莉, 杨福合. 利用微卫星标记分析 5 个家兔品种的遗传变异 [J]. 中国农学通报, 2011, 27(7): 326-330.
- [31] Brookes A J. The essence of SNP's [J]. Gene, 1999, 234(2): 177-186.
- [32] 崔雄鹰, 李丽. HLA 区域 SNPs 的检测及应用 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(3): 206-211.
- [33] A. Gerales, C. Rogel-Gaillard and N. Ferrand. High levels of nucleotide diversity in the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) SRY gene. [J]. International Society for Animal Genetics, Animal Genetics, 2005, 36, 349-351.
- [34] 胡培丽, 范昌发, 岳秉飞, 等. 4 个近交系小鼠 SNP 位点的测定 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(5): 278-280.
- [35] 蒋炎梅, 刘春, 吴刘成, 等. SNP 标记对角膜混浊小鼠突变相关基因的精细定位 [J]. 遗传, 2010, 32(5): 486-491.
- [36] 王淑菁, 大鼠 SNP 遗传检测技术研究 [D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2011, 10.
- [37] A. Gerales, C. Rogel-Gaillard, N. Ferrand. High levels of nucleotide diversity in the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) SRY gene [J]. International Society for Animal Genetics, Animal Genetics. 2005, 36, 349-351.
- [38] Maribel Mercha' N, Rosa Peiro', M. Antonia Santacreu, Olga Francino, Rabbit Oviductal Glycoprotein 1 gene: Genomic organization polymorphism analysis and mRNA expression [J]. Molecular Reproduction And Development. 2007. 74: 687-693.
- [39] M. J. Argente, M. Merchán, R. Peiró, M. L. García. Candidate gene analysis for reproductive traits in two lines of rabbits divergently selected for uterine capacity [J]. Anim Sci 2010, 88: 828-836.
- [40] 邓小松, 万洁, 陈仕毅, 王彦兔. GHR 基因单核苷酸多态性及其与屠宰性状的相关性 [J]. HEREDITAS (Beijing) 2008, 30(11): 1427-1432.
- [41] 李霖, 陈涛. 兔 BMP15 基因单核苷酸多态性及其与产仔性能的相关性研究 [J]. 安徽师范大学学报 (自然科学版), 2009, 32(6): 565-568.