

FSHR 基因第 1 外显子多态性及其与小梅山猪产仔数的关系

吴井生^{1,2,3}, 张跟喜^{1,2}, 戴国俊^{1,2}, 叶 兰^{1,2}, 王金玉^{1,2*}

(1. 扬州大学动物科学与技术学院, 扬州 225009; 2. 江苏(扬州)规模化猪场高效健康养殖公共技术服务中心, 扬州 225009; 3. 江苏农林职业技术学院, 句容 212400)

摘 要: 本研究旨在检测猪 *FSHR* 基因第 1 外显子多态性, 并分析其与产仔数之间的关系。采用 PCR-SSCP 和直接测序方法检测基因多态性, 利用最小二乘法分析其与母猪产仔数的关系, 同时对多态位点的方差组分进行分析, 并预测选择反应。研究结果表明: 猪 *FSHR* 基因第 1 外显子区域内检测到 3 个 SNPs (C70T、C74G、C81T), 其中 C74G 导致氨基酸的改变, 同时, 筛选出 3 个单倍型和 5 种基因型; *FSHR* 基因单倍型与基因型分布在小梅山猪、枫泾猪与大白猪群体间差异达到极显著水平 ($P < 0.01$); 关联分析结果显示, 2 胎以上的小梅山母猪中, AA 和 CC 基因型个体的 TNB 比 BC 基因型分别低 0.64 ($P > 0.05$) 和 0.36 头 ($P > 0.05$), 所有胎次中, AA 基因型个体的 TNB 和 NBA 比 AC 基因型分别低 0.80 ($P < 0.01$) 和 0.67 头 ($P < 0.01$)。对于 *FSHR* 基因第 1 外显子而言, 小梅山猪 TNB 和 NBA 的遗传主要受到显性效应的影响。

关键词: 小梅山猪; *FSHR*; PCR-SSCP; 产仔数

中图分类号: S828; Q343.15

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2012)04-0509-07

Polymorphism of Exon1 of *FSHR* Gene and Its Relationship with Litter Size in Xiaomeishan Pigs

WU Jing-sheng^{1, 2, 3}, ZHANG Gen-xi^{1, 2}, DAI Guo-jun^{1, 2}, YE Lan^{1, 2}, WANG Jin-yu^{1, 2*}

(1. College of Animal Science and Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2. Jiangsu (Yangzhou) Public Technical Service Centre for Efficient and Healthy Culture Technology in Large-scale Swine Farms, Yangzhou 225009, China; 3. Jiangsu Polytechnic College of Agriculture and Forestry, Jurong 212400, China)

Abstract: The present study was to detect the polymorphism of exon1 of follicle-stimulating hormone receptor (*FSHR*) gene and investigate the relationship between *FSHR* gene and litter size in pigs. The polymorphism of exon1 of *FSHR* gene was investigated by PCR-SSCP and direct sequencing methods and the effect of exon1 of *FSHR* gene on litter size in Xiaomeishan pigs was analyzed using the least square analysis, simultaneously the variance components were analyzed and the selective reaction was predicted. The results showed that three SNPs (C70T, C74G and C81T) were detected in exon1 of *FSHR* gene, of which C74G caused amino acid change. Simultaneously three haplotypes and five genotypes were screened out. The difference of *FSHR* gene haplotypes and genotypes distribution among Xiaomeishan pigs, Fengjing pigs and Large White pigs reached extremely significant level ($P < 0.01$). According to the result of correlation analysis, in Xiaomeishan pigs, the TNB of the sows with genotype AA and AC after the second parity were 0.64 ($P > 0.05$) and 0.36 ($P > 0.05$) piglets less than those with genotype BC, and the

收稿日期: 2011-08-09

基金项目: 江苏省农业三项工程项目 (sx<2009>25, sx<2010>244); 江苏省畜禽技术改进项目 (2009<46>)

作者简介: 吴井生 (1979-), 男, 江苏泰兴人, 讲师, 博士生, 主要从事遗传标记与动物育种研究, E-mail: wujingsheng2@sohu.com

* 通讯作者: 王金玉, E-mail: jywang@yzu.edu.cn

TNB and NBA of the sows with genotype AA in all parities were 0.80 ($P < 0.01$) and 0.67 ($P < 0.01$) piglets less than those with genotype AC. The heredity of TNB and NBA in Xiaomeishan pigs was mostly influenced by the genetic dominant effect in exon1 of *FSHR* gene.

Key words: Xiaomeishan pigs; *FSHR*; PCR-SSCP; litter size

动物的繁殖活动主要受内分泌生殖激素的调控。促卵泡素(FSH)是由垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种糖蛋白激素,在卵巢卵泡的生长、发育、分化、成熟和排卵过程中起重要作用。由于FSH是一种生物大分子,不能透过细胞膜,只有通过位于靶细胞膜上促卵泡素受体(FSHR)的介导,将信息传递到靶细胞膜内,才能发挥其生物学功能^[1]。人和大多数哺乳动物 *FSHR* cDNA 开放阅读框含 10 个外显子和 9 个内含子,其中,仅第 10 外显子编码跨膜域和胞内域^[2-3]。人的 *FSHR* 基因存在 9 种失活突变和 4 种激活突变,FSHR 不足可导致原发性不育^[4-5]。早在 2000 年,Perez 等^[6]就提出 *FSHR* 基因 Asn680Ser 不同基因型影响女性卵巢对 FSH 的反应性,并研究发现 Ser/Ser 个体基础血清的 FSH 水平更高,卵巢反应性更低;之后的许多研究大都支持 Asn680Ser 基因型与卵巢反应性存在相关^[7-10]。这些研究成果提示,动物 *FSHR* 基因多态性与产仔数等繁殖性状间可能存在关联。目前,关于动物 *FSHR* 基因的多态性及其对繁殖性能影响的研究报道主要集中在牛^[11-12]、绵羊^[13-14]、山羊^[15-16]上,猪的 *FSHR* 基因多态研究报道较少。

小梅山猪原产于江苏太仓、昆山及上海青浦等地,是我国著名的地方类群,以其产仔多、母性好、耐粗饲等优点而闻名于世,一般 3~4 月龄达到初情期,平均产仔数可达 12~13 头。国内外许多学者都曾以其为研究对象,试图从生理、细胞、分子水平研究其高繁殖力机理。本研究利用 PCR-SSCP 技术对小梅山猪 *FSHR* 基因第 1 外显子区域的多态性加以研究,并分析其与小梅山猪繁殖性能的关系,有望为从分子水平上揭示小梅山猪高繁殖性能的机理提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 试验材料

106 头小梅山猪和 42 头枫泾猪均来自江苏省小梅山猪育种中心,70 头大白猪来自江苏省丹阳市荣鑫农牧发展有限公司,同时整理了江苏省小梅山猪育种中心 2004-2011 年期间上述 106 头小梅山母

猪群的生产档案,共有 616 窝仔猪记录,主要收集产仔年份、胎次、总产仔数、产活仔数等指标。耳样用耳号钳采集(约 0.15 g),-20 ℃ 冻存。用常规的酚/氯仿抽提法提取猪基因组 DNA,ddH₂O 溶解,4 ℃ 保存。Taq 酶、dNTPs 等均购自上海生工。

1.2 引物设计与 PCR 扩增

根据人 *FSHR* 基因全序列(GenBank 登录号:NG_008146)和猪 *FSHR* mRNA 序列(GenBank 登录号:NM_214386),比对两者的蛋白质序列,确定猪 *FSHR* 基因第 1 外显子区域,利用 Primer5.0 软件设计 1 对引物,对第 1 外显子区域进行扩增。引物由上海生工合成,引物序列为:F: CCTTGCTCCTG-GTGTCT, R: TCAGTTCAACCGCGTTCC。

PCR 扩增反应体系为 20 μL,包括:10× Buffer 2.0 μL、25 mmol·L⁻¹ Mg²⁺ 2.2 μL、10 mmol·L⁻¹ dNTPs 0.8 μL、10 μmol·L⁻¹ 上下游引物各 1 μL、DNA 模板 1 μL(100 ng)、5 U·μL⁻¹ Taq 酶 0.2 μL、ddH₂O 11.8 μL。PCR 扩增反应程序:94 ℃ 预变性 5 min;31 个循环(94 ℃ 变性 1 min,53 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 1 min);最后 72 ℃ 延伸 10 min;4 ℃ 保存产物。

1.3 SSCP 检测与测序

SSCP 检测程序为:2.5 μL PCR 产物和 7.5 μL 加样缓冲液(9 mL 去离子甲酰胺、1 mL 10× TBE、0.025% 溴酚蓝、0.025% 二甲苯青)混匀,98 ℃ 变性 10 min,然后冰浴 10 min。变性后的 PCR 产物用 10% 的聚丙烯酰胺凝胶 120 V 电泳 12 h,银染,拍照保存。选取不同的基因型交由上海生工进行测序。

1.4 统计分析

应用 Excel 软件计算单倍型频率和基因型频率,进行 χ^2 检验和加性显性模型分析^[17]。采用 SHEsis 软件计算连锁不平衡参数。采用 SPSS (Version10.0)软件的 GLM 程序分析单倍型组合(基因型)与小梅山猪总产仔数(TNB)及产活仔数(NBA)的相关性,结果采用 LSD 法进行多重比较,不同基因型对应的 TNB 与 NBA 均用“最小二乘均值±标准误(LSM±SE)”来表示,其线性模型如下:

$$Y_{ijkn} = \mu + g_i + l_j + p_k + e_{ijkn}$$

式中, Y_{ijkn} 为性状观察值, μ 为群体均值, g_i 为基因型效应, l_j 为年-季的效应, p_k 为胎次效应, e_{ijkn} 为随机误差效应。

2 结果

2.1 PCR 扩增

对 3 个猪群 *FSHR* 基因的第 1 外显子区域进行 PCR 扩增。PCR 产物用 10% 非变性聚丙烯酰胺凝胶检测。结果发现 PCR 产物特异性良好, 片段长度与预期的相符, 可直接进行 SSCP 分析(图略)。

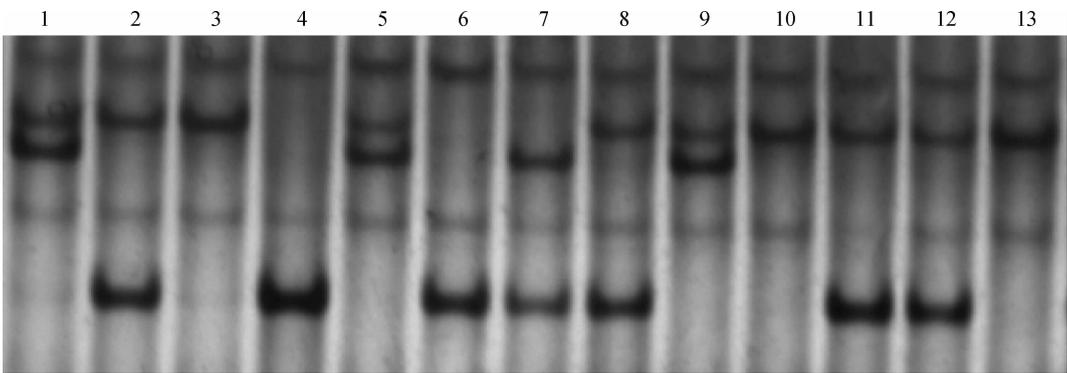
2.2 SSCP 检测

SSCP 检测结果表明, *FSHR* 基因第 1 外显子

区域存在多态位点, 共检测出 5 种基因型, 分别为 AA、AB、AC、BC 和 CC, 未能检测出 BB 型个体, 多态图谱见图 1。

2.3 不同基因型个体的测序与分析

对上述 5 种基因型进行直接测序, 并利用 DNAMAN 软件对测序结果进行比对, 结果显示: *FSHR* 基因第 1 外显子区域共检测出 3 个 SNPs 和 3 个单倍型; 3 个 SNPs 分别为: C70T、C74G、C81T; 通过氨基酸序列比对(图 2), 发现其中 C74G 的突变导致氨基酸的改变(苏氨酸 → 丝氨酸, 即 Thr13Ser); 3 个单倍型(A、B、C)在 70、74 和 81 bp 处的碱基分别为: CCT、TGC、CGC(图 3)。



1, 5, 9. AB; 2, 8, 11, 12. AC; 3, 10, 13. AA; 4, 6. CC; 7. BC

图 1 PCR-SSCP 检测结果

Fig. 1 The result of PCR-SSCP

2.4 连锁不平衡分析与单倍型构建

利用 SHEsis 软件对 *FSHR* 基因 3 个多态位点进行连锁不平衡参数估计及单倍型构建, 结果表明, 3 个多态位点两两位点间均处于强连锁不平衡状态 ($P < 0.01$), 如表 1 所示; 3 个多态位点理论上应该有 8 个单倍型, 即 CCC、CCT、CGC、CGT、TCC、TCT、TGC、TGT, 本试验只筛选出 3 个具有统计学意义 ($P > 0.03$) 的单倍型, 分别为 CCT(单倍型 A)、TGC(单倍型 B) 和 CGC(单倍型 C)。

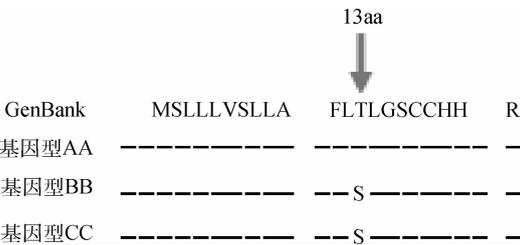


图 2 3 种基因型的氨基酸序列比对

Fig. 2 Amino acid sequence comparison of three genotypes

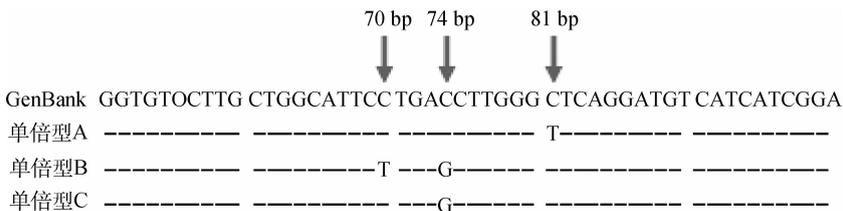


图 3 3 个单倍型的碱基序列比对

Fig. 3 Base sequence comparison of three haplotypes

表 1 猪 *FSHR* 基因连锁不平衡参数估计Table 1 The LD parameters analysis in pig *FSHR* gene

C70T	0.999(0.104)*	0.999(0.104)*
C74G		1.000(1.000)*

* . $P < 0.01$; 括号中数字为 r^2 * . $P < 0.01$; The numbers in the brackets are r^2

2.5 *FSHR* 基因单倍型与基因型在不同猪群中的分布

FSHR 基因单倍型与基因型在 3 个猪群中的分布情况见表 2 和表 3。

由表 2 可知,在小梅山猪和大白猪中,均检测到

表 2 3 个猪群 *FSHR* 基因单倍型频率与基因型频率Table 2 The haplotype and genotype frequencies of *FSHR* gene in three pig populations

项目 Item		小梅山猪 Xiaomeishan pig	枫泾猪 Fengjing pig	大白猪 Large White pig
单倍型	A	0.514(109)	0.155(13)	0.464(65)
	B	0.113(24)	0.083(7)	0.157(22)
	C	0.373(79)	0.762(64)	0.379(53)
基因型	AA	0.236(25)	0.000(0)	0.200(14)
	AB	0.151(16)	0.048(2)	0.171(12)
	AC	0.406(43)	0.262(11)	0.357(25)
	BC	0.075(8)	0.119(5)	0.143(10)
	CC	0.132(14)	0.571(24)	0.129(9)
	χ^2		3.044	2.221
P		0.693	0.818	0.766

括号内数字表示不同类型数

The numbers in the brackets indicate the sample number

表 3 3 个猪群 *FSHR* 基因型频率 χ^2 检验Table 3 Genotype frequency χ^2 test of *FSHR* gene among three populations

	枫泾猪 Fengjing pig	大白猪 Large White pig
小梅山猪 Xiaomeishan pig	37.515*	2.488
枫泾猪 Fengjing pig		29.944*

* . $P < 0.01$

5 种基因型,3 个单倍型频率变化趋势一致为: $A > C > B$,单倍型 A 的频率分别为 0.514 和 0.464;枫泾猪中,未能检测到 AA 基因型个体,单倍型 C 的频率最高,为 0.762;经 χ^2 检验,3 个猪群均处于基因平衡状态(P 值分别为 0.693、0.818、0.766),表明 3 个群体的基因型频率没有受到选择、突变或迁移等因素的影响。

3 个猪群间 *FSHR* 基因型频率 χ^2 检验结果显示,小梅山猪与大白猪间基因型频率差异不显著($P > 0.05$),枫泾猪与小梅山猪及大白猪间基因型频率差异达到极显著水平($P < 0.01$),见表 3。

2.6 单倍型组合与小梅山猪产仔数的相关分析

FSHR 基因单倍型组合与小梅山母猪产仔数的关联分析结果见表 4。

1~2 胎小梅山母猪中,AA 和 CC 基因型个体的 TNB 均低于杂合子 AB、AC 和 BC 型,与 AC 型相比,差异达到极显著水平($P < 0.01$);2 胎以上中,AA 和 CC 基因型个体的 TNB 比 BC 型分别低 0.64 ($P > 0.05$)和 0.36 头($P > 0.05$);所有胎次中,AA 基因型个体的 TNB 和 NBA 比 AC 型分别低 0.80 ($P < 0.01$)和 0.67 头($P < 0.01$)。

表 4 单倍型组合与小梅山母猪产仔数的关联分析

Table 4 The statistical analysis of haplotype combinations with litter size in Xiaomeishan pigs

基因型 Genotype	1~2 胎 1-2 parity			2 胎以上 After the second parity			所有胎次 All parities		
	窝数 Litter	总产仔数 TNB	产活仔数 NBA	窝数 Litter	总产仔数 TNB	产活仔数 NBA	窝数 Litter	总产仔数 TNB	产活仔数 NBA
	AA	40	10.75±0.28 ^{Bb}	10.43±0.25 ^{Bbc}	85	12.07±0.29 ^{ab}	11.38±0.28 ^{ab}	125	11.65±0.22 ^{Bc}
AB	23	11.22±0.21 ^{ab}	10.39±0.20 ^{ab}	89	11.85±0.31 ^b	11.06±0.25 ^{Bb}	112	11.72±0.25 ^{Bc}	10.93±0.20 ^{Bb}
AC	64	11.94±0.30 ^{Aa}	11.39±0.27 ^{Aa}	179	12.63±0.20 ^a	11.87±0.18 ^{Aa}	243	12.45±0.17 ^{Aa}	11.74±0.15 ^{Aa}
BC	8	11.50±0.50 ^{ab}	11.00±0.42 ^{abc}	41	12.71±0.46 ^{ab}	11.75±0.37 ^{ab}	49	12.51±0.40 ^{ab}	11.59±0.32 ^{ab}
CC	25	10.48±0.28 ^{Bb}	9.92±0.19 ^{Bc}	62	12.35±0.31 ^{ab}	11.68±0.31 ^{ab}	87	11.82±0.25 ^{Bc}	11.23±0.24 ^{ab}

同列数值间具有不同肩标小写字母表示差异显著 ($P<0.05$), 具有不同肩标大写字母表示差异极显著 ($P<0.01$)

Different small letters in the same row mean significant difference between the treatments ($P<0.05$), different capital letters in the same row mean greatly significant difference between treatments ($P<0.01$)

2.7 *FSHR* 基因的加性显性模型分析

在未考虑基因互作的前提下, 对 *FSHR* 基因的加性方差、显性方差及选择反应进行分析, 见表 5。结果显示: 在 2 胎以上小梅山母猪中, TNB 和 NBA 的加性方差占基因型方差的比例 (R_A) 分别为 43.09% 和 55.62%, 所有胎次中, R_A 分别为 21.74% 和

28.81%。这说明母猪总产仔数和产活仔数的遗传除了受到基因加性效应的影响, 显性效应也是不容忽视的; 同时对标记选择强度等于 1 时的选择反应进行了估计, 在所有胎次的母猪中, TNB 和 NBA 的选择反应分别是 0.011 9 和 0.013 1 头。

表 5 *FSHR* 基因方差组分与选择反应Table 5 Variance component analysis and selection reaction of *FSHR* gene

项目 Item	2 胎以上 After the second parity		所有胎次 All parities	
	TNB	NBA	TNB	NBA
V_A	0.039 2	0.043 1	0.031 0	0.030 6
V_D	0.051 8	0.034 4	0.111 6	0.075 6
V_G	0.091 0	0.077 4	0.142 6	0.106 1
R_A	0.430 9	0.556 2	0.217 4	0.288 1
R_D	0.569 1	0.443 8	0.782 6	0.711 9
σ_P	2.724 4	2.442 9	2.615 4	2.330 4
R	0.014 4	0.017 6	0.011 9	0.013 1

表中 R_A 、 R_D 、分别代表加性效应和显性效应在基因型方差中的比例, σ_P 和 R 分别代表标准差和选择反应

R_A and R_D in the table mean the percentage of additive variance and dominance variance in genotype variance, respectively; σ_P and R mean standard deviation and selection reaction, respectively

3 讨论

3.1 *FSHR* 基因第 1 外显子及 5' 端序列检测分析

目前, 关于 *FSHR* 基因的研究报道很多, 许多

研究表明 *FSHR* 基因是影响动物繁殖性能的候选基因, 并在动物繁殖生理中起重要作用。人 *FSHR* 基因 5' 端的多态研究主要集中在 -29 bp 位点 G→A 的突变^[4]。宋美玲等^[18] 在波尔山羊 *FSHR* 基因 5' 端检测出 1 个 SNP(G-739A)。Chu 等^[19] 在小尾

寒羊中检测出 3 个 SNPs (G-200A、G-197A、T-98C), 在湖羊中检测出 2 个 SNPs (T-681C、C-629T)。Kang 等^[20]在鸡 *FSHR* 基因 5' 端 -874 bp 处检测出 1 个 200 bp 碱基缺失的突变; 何荆州^[12]在荷斯坦奶牛中发现 4 个 SNPs (A-692G、C-667G、C-585T、C-550T)。郭志波等^[21]在民猪 *FSHR* 基因第 1 外显子区域检测出 3 个 SNPs (T70C、T71C、G74C) 和 6 种基因型。

本研究在小梅山猪、枫泾猪和大白猪 *FSHR* 基因第 1 外显子区域检测出 3 个 SNPs (C70T、C74G、C81T), 其中 C74G 的突变导致苏氨酸变为丝氨酸, 这与郭志波等的研究结果一致^[21]。本研究在 71 bp 处没有发现突变, 只检测出 5 种基因型, 与郭志波等的研究结果不一致, 这可能跟样本容量和群体特异性有关, 同时本研究对上述 3 个多态位点进行了连锁不平衡分析, 结果表明 3 个多态位点处于紧密连锁状态, 是作为一个整体遗传的, 并在此基础上筛选出 3 个具有统计学意义的单倍型。

3.2 不同多态位点在猪群间的基因型分布

郭志波等^[21]利用 PCR-SSCP 技术在民猪、长白猪和长民杂交猪 3 个群体中检测 *FSHR* 基因第 1 外显子的多态性, 检测出 3 个等位基因和 6 种基因型, 同时该位点的基因型频率和等位基因频率在 3 个群体中差异极显著, 在民猪中, AA 基因型频率最高为 0.313, BB 型为 0.146。本研究在 *FSHR* 基因第 1 外显子中检测出 3 个单倍型和 5 种基因型, 在小梅山猪和大白猪群体中, 3 个单倍型频率变化趋势一致, 单倍型 A 的频率分别为 0.514 和 0.464; 在枫泾猪群体中, 单倍型 C 的频率最高; 经 χ^2 检验, 3 个猪群均处于基因平衡状态; 而 3 个猪群间的基因型分布差异较大, 小梅山猪与大白猪间基因型频率差异不显著 ($P > 0.05$), 枫泾猪与小梅山猪及大白猪间的基因型频率差异达到极显著水平 ($P < 0.01$)。

3.3 不同多态位点与繁殖性能的关联分析

目前研究最多的是人 *FSHR* 基因第 10 外显子 A2039G (Asn680Ser) 的多态性与卵巢反应性的关系^[6-10]。但也有研究表明 *FSHR* 基因 5' 端及第 1 外显子区域的突变也会影响动物的繁殖性能^[18-21]。雷雪芹等^[11]利用 PCR-RFLP 技术在牛 *FSHR* 基因 5' 端检测出 3 种基因型, 认为秦川牛双胎牛的 A 等位基因频率和 AA 基因型频率大于单胎的, 荷斯坦牛双胎牛的 B 等位基因频率和 BB 基因型频率大于单胎的; Chu 等^[19]研究发现, 杂合子 EG 和 EF 基因

型小尾寒羊的产羔数比 EE 型高 0.89 和 0.82 只, 但杂合子小尾寒羊间的产羔数差异不显著。宋美玲等^[18]研究显示, 波尔山羊 AA 基因型个体的平均排卵数低于 AB 型, 差异达到极显著水平, AA 型的胚胎平均利用率显著低于 AB 型; Kang 等^[20]则认为, 在信阳褐鸡中不同基因型个体的开产日龄差异显著, 而 37 周龄产蛋量和 57 周龄产蛋量差异不显著; 陈杰等^[22]发现, 在二花脸猪中 *FSHR* 基因座位与最高产仔数显著相关, 其贡献率达 10.9%, 等位基因 B 的加性效应值为 0.37 头。

本研究结果表明, 在 1~2 胎小梅山母猪中, AA 和 CC 基因型个体的 TNB 均低于杂合子 AB、AC 和 BC 型, 与 AC 型相比, 差异达到极显著水平 ($P < 0.01$); 2 胎以上个体中, AA 和 CC 基因型个体的 TNB 比 BC 型分别少 0.64 ($P > 0.05$) 和 0.36 头 ($P > 0.05$); 所有胎次中, AA 型的 TNB 和 NBA 比 AC 型分别少 0.80 ($P < 0.01$) 和 0.67 头 ($P < 0.01$)。通过对 *FSHR* 基因方差组分的分析, 结果显示, 小梅山母猪所有胎次的 TNB 和 NBA 的加性方差在基因型方差中的比例仅为 21.74% 和 28.81%, 其选择反应仅为 0.0119 和 0.0131 头, 说明其主要是由基因的显性效应引起的。

4 结 论

利用 PCR-SSCP 技术检测出猪 *FSHR* 第 1 外显子区域存在 3 个 SNPs, 其中 1 个 SNP 导致氨基酸的改变, 并在此基础上筛选出 3 个单倍型。不同单倍型组合与产仔数的关联分析及加性显性模型分析结果表明, *FSHR* 基因与小梅山猪的产仔数存在一定的关联性, TNB 和 NBA 的遗传主要受到基因显性效应的影响。

参考文献:

- [1] RANNIKKI A S, ZHANG F P, HUHTANIEMI I T. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in the rat testis and ovary [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1995, 107(2): 199-208.
- [2] MARSTERS P, KENDALL N R, CAMPBELL B K. Temporal relationships between FSH receptor, type 1 insulin-like growth factor receptor, and aromatase expression during FSH-induced differentiation of bovine granulosa cells maintained in serum-free culture [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 203(1-2): 117-127.
- [3] DAELEMANS C, SMITS G, de MAERTELAER

- V, et al. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12): 6310-6315.
- [4] 周立花, 李 汶, 卢光琇. *FSHR*、*LHR* 基因突变与多态对女性生殖的影响[J]. 现代生物医学进展, 2010, 1(10): 186-189.
- [5] GREB R R, GRIESHABER K, GROMOLL J, et al. A common single nucleotide polymorphism in exon10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4866-4872.
- [6] PEREZ M M, GROMOLL J, BEHRE H M, et al. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9): 3365-3369.
- [7] de CASTRO F, RUIZ R, MONTORO L, et al. Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone [J]. *Fertil and Steril*, 2003, 80(3): 571-576.
- [8] LOUTRADIS D, PATSOULA E, MINAS V, et al. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2006, 23(4): 177-184.
- [9] JUN J K, YOON J S, KU S Y, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms and ovarian responses to controlled ovarian hyper stimulation for IVF-ET [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51: 665-670.
- [10] ACHREKAR S K, MODI D N, DESAI S K, et al. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism (Thr307Ala) is associated with variable ovarian response and ovarian hyperstimulation syndrome in Indian women [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2): 432-439.
- [11] 雷雪芹, 魏伍川, 陈 宏, 等. 6 个牛品种在 *FSHR* 基因位点的遗传关系及其多态对双胎性状的标记 [J]. 西北农林科技大学学报, 2004, 32(7): 1-6.
- [12] 何荆州. 荷斯坦奶牛 *FSHR* 基因 5' 侧翼和第 10 外显子多态性及其与超数排卵关系的研究 [M]. 广西: 广西大学, 2008.
- [13] 魏伍川, 余晓天, 徐尚忠, 等. 小尾寒羊促卵泡素受体基因 5' 端序列的 TaqI 酶切多态性分析 [J]. 草食家畜, 2003, 1: 58-60.
- [14] 黄丹丽, 杨章平, 任湘莲, 等. 乌珠穆沁羊 *FSHR* 基因第 10 外显子的 PCR-SSCP 检测及序列分析 [J]. 家畜生态学报, 2008, 29(2): 17-20.
- [15] 朱 吉. 山羊 *FSHR* 基因多态性及 *ADD1* 基因的克隆测序研究 [D]. 湖南: 湖南农业大学, 2006.
- [16] 姬云涛, 曹斌云. 山羊 *FSHR* 基因 5' 端侧翼序列多态性对产羔性状的影响 [J]. 西北农林科技大学学报, 2007, 35(9): 1-4.
- [17] 王金玉, 陈国宏. 数量遗传与动物育种 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2004.
- [18] 宋美玲, 马向明, 王建民, 等. 波尔山羊 *FSHR* 5' 端序列的 SNP 多态性及超排效果分析 [J]. 家畜生态学报, 2006, 27(4): 25-28.
- [19] CHU M X, GUO X H, FENG C J, et al. Polymorphism of 5' regulatory region of ovine *FSHR* gene and its association with litter size in Small Tail Han sheep [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 3721-3725.
- [20] KANG L, ZHANG N B, ZHANG Y J, et al. Molecular characterization and identification of a novel polymorphism of 200 bp indel associated with age at first egg of the promoter region in chicken follicle-stimulating hormone receptor (*FSHR*) gene [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(3): 2967-2973.
- [21] 郭志波, 杨丽萍, 尹 尧, 等. 猪 *FSHR* 基因外显子 1 的多态性分析 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2007, 9: 45-46.
- [22] 陈 杰, 刘红林, 姜志华, 等. 二花脸 *FSHR* 座位 PCR-SSCP 标记与产活仔数的关系 [J]. 南京农业大学学报, 2002, 25(3): 53-56.

(编辑 郭云雁)