

陈来运,袁超,孙晓萍,等. 4个绵羊品种 *FSHR* 基因多态性与生物信息学分析[J]. 江苏农业科学,2019,47(22):47-51.

doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.22.009

# 4个绵羊品种 *FSHR* 基因多态性与生物信息学分析

陈来运,袁超,孙晓萍,刘建斌,牛春娥,杨博辉

(中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/羊育种工程技术研究中心,甘肃兰州 730050)

**摘要:**旨在探究4个绵羊品种的多胎性状分子遗传机制,以高山美利奴羊、青海细毛羊、中国美利奴羊和敖汉细毛羊为研究对象,通过分析全基因组测序结果对4个绵羊品种 *FSHR* 基因外显子单核苷酸多态性进行筛选,利用专门软件预测单核苷酸多态性对 *FSHR* 基因 mRNA 二级结构、蛋白质二级结构和三级结构的影响。研究发现,高山美利奴羊、中国美利奴羊、敖汉细毛羊 *FSHR* 基因在外显子上分别存在3个 SNPs (T904G、C975T、G1572A)、7个 SNPs (G149A、G813A、T817C、T904G、C975T、T1234C、G1572A)、6个 SNPs (G813A、T817C、T904G、C975T、T1234C、G1572A),青海细毛羊 *FSHR* 基因在外显子上不存在突变位点。生物信息学分析发现,试验所检测到的7个 SNPs 中 T817C、T904G、T1234C 导致 mRNA 的二级结构和最小自由能发生改变,G813A 引起最小自由能改变,而未引起 mRNA 二级结构发生改变,G149A、C975T 与 G1572A 未引起最小自由能与 mRNA 的二级结构发生改变。5个错义突变位点 (G149A、G813A、T904G、C975T、G1572A) 均导致编码蛋白质二级结构与三级结构发生改变。

**关键词:**绵羊;*FSHR* 基因;多态性;SNPs;生物信息学分析

**中图分类号:** S826.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2019)22-0047-05

卵泡刺激素受体 (follicle-stimulating hormone receptor, *FSHR*) 属于 G 蛋白偶联受体超家族中的糖蛋白亚家族成员,成熟的 *FSHR* 是由二硫键构成的稳定低聚体<sup>[1]</sup>。*FSHR* 与 FSH (follicle stimulating hormone, FSH) 功能的发挥有着紧密的联系<sup>[2]</sup>。FSH 是由垂体合成并分泌的一种糖蛋白类促性腺激素,在卵泡生长过程中发挥关键作用,但其是一种不能穿过细胞膜的生物大分子,必须通过 *FSHR* 特异性介导<sup>[3]</sup>。因此,*FSHR* 对动物卵泡的发育与成熟具有重要作用,从而对动物繁殖性状造成影响。研究证实,*FSHR* 基因显著影响动物繁殖性状,吴井生等对 106 头小梅山猪研究发现,*FSHR* 基因第 10 个外显子存在 2 个多态位点对小梅山猪产仔数有显著影响,在 P1 位点上,2 胎以上小梅山母猪中 AA 型个体的总产仔数、产活仔数比 BB 型分别显著高出 1.95、1.66 头 ( $P < 0.01$ );在 P3 位点上,2 胎以上及所有胎次的母猪中,DD 型个体的总产仔数和产活仔数均极显著高于 CC 型 ( $P < 0.01$ )<sup>[4]</sup>。邢耀潭对 12 头单胎、92 头双胎天祝白牦牛研究发现,*FSHR* 基因 P3 片段 (-1 195 bp 处)在天祝白牦牛单胎群体和双胎群体中,双胎母牛的突变率显著高于单胎母牛的突变率,说明 *FSHR* 基因很可能是控制天祝白牦牛双胎性状的主效基因<sup>[5]</sup>。Chu 等统计 252 只小尾寒羊不同 *FSHR* 基因型产羔数的最小二乘平均值和标准差,发现 *FSHR* 基因不同基因型产羔数存在极显著差异<sup>[6]</sup>。

Jiang 等于 2014 年公布绵羊新一代从头测序的基因组信息,绵羊 *FSHR* 基因 (GenBank 登录号为 NC\_019460) 位于第 3 号染色体上,基因全长 196 149 bp,包含 9 个内含子和 10 个外显子,外显子总长为 2 431 bp,编码 395 个氨基酸<sup>[7]</sup>。目前,对动物 *FSHR* 基因 SNP 的研究主要集中于猪<sup>[4,8]</sup>、牛<sup>[5,9]</sup>、羊<sup>[6,10]</sup> 等的第 10 个外显子及 5' 侧翼区,但对 *FSHR* 基因其他外显子分析较少。因此,本研究选取高山美利奴羊、青海细毛羊、中国美利奴羊和敖汉细毛羊为研究对象,根据全基因组测序的结果,分析 *FSHR* 基因外显子在 4 个绵羊品种上的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP),并对筛选出的 SNPs 进行生物信息学分析,以期筛选出与 4 个绵羊品种产羔数相关的遗传标记,为 4 个绵羊品种多胎性状的研究奠定分子基础。

## 1 材料与与方法

### 1.1 材料

采集 30 只高山美利奴羊 (甘肃省绵羊繁殖技术推广站)、30 只中国美利奴羊 (新疆巩乃斯种羊场)、30 只敖汉细毛羊 (内蒙古敖汉种羊场)、30 只青海细毛羊 (青海省三角城种羊场) 共 120 只羊血样,每只羊颈部静脉采血 5 mL 于江苏宇力医疗器械有限公司 EDTA-K2 抗凝真空采血管中,每只绵羊分别采集 2 管血液样品,于 -20 °C 冰箱冷冻保存,用于 DNA 提取。

### 1.2 方法

1.2.1 全基因组测序 4 个绵羊品种共 120 只,分别对每只羊取 1 管血液并送至北京诺禾致源科技股份有限公司,提取 DNA 样品 (试验过程中须无降解、无污染、无断裂等,以保证所提 4 个绵羊品种 DNA 纯度及完整性),经检测合格的 4 个绵羊品种的 DNA 样品分别每个样品取 2 μg 用于 10 × genomics 平台建库,基于 Illumina Hiseq 平台进行双末端

收稿日期:2018-08-27

基金项目:国家绒毛用羊产业技术体系建设专项 (编号:CARS-39-02);中国农业科学院创新工程项目 (编号:CAAS-ASTIP-2015-LIHPS);甘肃省重点研发计划-农业类 (编号:17YF1NA069)。

作者简介:陈来运 (1989—),男,河南周口人,硕士研究生,从事绵羊多胎性状形成分子机理研究。E-mail:13121222099@163.com。

通信作者:杨博辉,研究员,博士生导师,从事羊遗传育种研究。E-mail:yangbh2004@163.com。

150 bp 测序。根据 2014 年公布的绵羊参考基因组 *Oar\_v 4.0* (GCF\_000298735.2), 利用不同绵羊品种的测序结果序列 reads, 应用 SOAPdenovo (诺禾自主研发软件) 进行组装得到长的序列片段, 然后利用 lastz 软件获得 4 个绵羊品种的每个个体全基因组信息, 该试验由北京诺不致源科技股份有限公司完成。

1.2.2 *FSHR* 基因多态位点筛选 将 120 个未分群未过滤的 SNP vcf 文件按照 4 个品种 (高山美利奴羊、青海细毛羊、中国美利奴羊、敖汉细毛羊) 进行分群, 所用软件为 vcftools\_v 0.1.14。将分好群的 SNP 文件进行过滤, 过滤条件为: 单个样本测序覆盖深度 > 2, maf (最小等位基因频率) > 0.05, mis (缺失) < 0.1。根据 *FSHR* 基因位置信息: Chromosome 2, NC\_000002.12 (48953161 - 49154527, complement), 利用 vcftools\_v 0.1.14 软件进行 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因外显子 SNP 位点的提取, 然后统计各个品种 *FSHR* 基因外显子 SNP 位点数, 利用 A-NNVAR 软件将各个品种 *FSHR* 基因外显子 SNP 位点进行注释。

1.2.3 *FSHR* 基因多态位点遗传多样性分析 通过生物学分析软件 POPGEN 1.32 软件统计 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因各 SNPs 位点的野生型、杂合型及突变纯合型的基因型频率、野生型和突变型等位基因频率、Hardy-Weinberg 平衡检验, 利用群体多态信息含量 (PIC) 计算程序计算 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因各 SNPs 位点遗传多样性参数多态信息含量 (PIC)。

1.2.4 生物信息学分析 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因由于 SNPs 产生了不同的基因型。利用 RNA 二级结构分析软件

RNAfold 进行 4 个绵羊品种不同基因型的 *FSHR* 基因 RNA 二级结构预测; 利用 NPSA 软件中的 MLRC 程序进行 4 个绵羊品种不同基因型的 *FSHR* 基因蛋白质二级结构预测; 利用蛋白质三级结构预测软件 SWISS-MODEL 进行 4 个绵羊品种不同基因型的 *FSHR* 基因蛋白质三级结构预测。

## 2 结果与分析

### 2.1 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因外显子 SNPs 筛选

根据 4 个绵羊品种共 120 只羊的全基因组测序结果与绵羊参考基因组比对分析 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因外显子上存在的多态位点, 高山美利奴羊 *FSHR* 基因外显子上共发现 3 个 SNPs, 包括 2 个转换位点 (C→T、G→A) 和 1 个颠换位点 (T→G); 中国美利奴羊 *FSHR* 基因外显子上共发现 7 个 SNPs, 包括 6 个转换位点 (3 个 G→A、2 个 T→C 和 1 个 C→T) 和 1 个颠换位点 (T→G); 敖汉细毛羊 INHA 外显子上 *FSHR* 基因外显子上共发现 6 个 SNPs, 包括 5 个转换位点 (2 个 G→A、2 个 T→C 和 1 个 C→T) 和 1 个颠换位点 (T→G); 青海细毛羊 *FSHR* 基因外显子上没有发现突变。通过对 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因外显子氨基酸序列进行分析发现, 高山美利奴羊发生了 3 个错义突变, 中国美利奴羊存在 2 个同义突变 T817C、T1234C 和 5 个错义突变 G149A、G813A、T904G、C975T、G1572A, 敖汉细毛羊存在 2 个同义突变 T817C、T1234C 和 5 个错义突变 G149A、G813A、T904G、C975T、G1572A, 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因外显子均不存在无义突变 (表 1)。

表 1 4 个绵羊品种 *FSHR* 基因 SNPs 的筛选结果

绵羊品种	染色体位点	碱基突变	mRNA 位点	蛋白质位点	氨基酸变异
AMS	75 320 670	T→G	904	261	苯丙氨酸 (Phe) ⇒ 亮氨酸 (Leu)
	75 320 741	C→T	975	285	苏氨酸 (Thr) ⇒ 异亮氨酸 (Ile)
	75 326 509	G→A	1 572	484	精氨酸 (Arg) ⇒ 组氨酸 (His)
CMS	75 132 817	G→A	149	10	丙氨酸 (Ala) ⇒ Thr
	75 320 579	G→A	813	231	Arg ⇒ His
	75 320 583	T→C	817	232	丝氨酸 (Ser) ⇒ Ser
	75 320 670	T→G	904	261	Phe ⇒ Leu
	75 320 741	C→T	975	285	Thr ⇒ Ile
	75 326 171	T→C	1 234	371	Phe ⇒ Phe
	75 326 509	G→A	1 572	484	Arg ⇒ His
	AHS	75 320 579	G→A	813	231
AHS	75 320 583	T→C	817	232	Ser ⇒ Ser
	75 320 670	T→G	904	261	Phe ⇒ Leu
	75 320 741	C→T	975	285	Thr ⇒ Ile
	75 326 171	T→C	1 234	371	Phe ⇒ Phe
	75 326 509	G→A	1 572	484	Arg ⇒ His
QHS	无	无	无	无	无

注: AMS 为高山美利奴羊, CMS 为中国美利奴羊, AHS 为敖汉细毛羊, QHS 为青海细毛羊。下同。

### 2.2 4 个绵羊品种多态位点统计学分析

根据 4 个品种共 120 只羊的全基因组测序结果分析高山美利奴羊 *FSHR* 基因外显子 SNPs 位点基因型频率、基因频率、Hardy-Weinberg 平衡状态检测 ( $\chi^2$ 、 $P$  值)、群体多态信息含量 (PIC) 计算结果。高山美利奴羊 *FSHR* 基因外显子上检测到的 T904G、C975T、G1572A 均表现出野生型和突变杂合型 2 种基因型, 野生型基因型频率均高于突变杂合型基因型

频率, 野生型等位基因 T、C、G 分别为优势等位基因, 均表现为低度多态。中国美利奴羊 *FSHR* 基因外显子上检测到的 G149A、T904G、C975T、T1234C、G1572A 表现出野生型和突变杂合型 2 种基因型, 野生型基因型频率均高于突变杂合型基因型频率, 野生型等位基因 G、T、C、T、G 分别为优势等位基因, 均表现为低度多态; 中国美利奴羊 *FSHR* 基因外显子上检测到的 G813A、T817C 表现出野生型、突变杂合型和突变纯合

型3种基因型,G813A野生型基因型频率高于突变杂合型与突变纯合型基因型频率和等位基因G为优势等位基因,T817C突变杂合型基因型频率高于野生型与突变杂合型基因型频率和等位基因C为优势等位基因,G813A、T817C都表现为中度多态。敖汉细毛羊*FSHR*基因外显子上检测到的T904G、C975T、G1572A表现出野生型和突变杂合型2种基因型,野生型基因型频率均高于突变杂合型基因型频率,野生型等位基因T、C、G分别为优势等位基因,均表现为低度多态。敖汉细毛羊*FSHR*基因外显子上检测到的G813A、T817C、T1234C表现出野生型、突变杂合型和突变纯合型3种基因

型,G813A和T1234C野生型基因型频率高于突变杂合型与突变纯合型基因型频率和等位基因G、T分别为优势等位基因,T817C突变杂合型基因型频率高于野生型与突变杂合型基因型频率和等位基因C为优势等位基因,G813A、T817C和T1234C都表现为中度多态;高山美利奴羊、中国美利奴羊和敖汉细毛羊*FSHR*基因外显子上检测到的所有突变位点 $\chi^2$ 值均未达到显著水平( $P > 0.05$ ),说明3个绵羊品种*FSHR*基因外显子上检测到的所有突变位点均达到Hardy - weinberg平衡状态(表2)。

表2 3个绵羊品种*FSHR*基因外显子遗传多态性信息

绵羊品种	突变	总数	基因型			基因频率		$\chi^2$	P值	PIC
			野生型	杂合型	突变纯合	野生型	突变型			
AMS	T904G	27	0.89(24)	0.11(3)	0.00(0)	0.94	0.06	0.09	0.76	0.11
	C975T	27	0.89(24)	0.11(3)	0.00(0)	0.94	0.06	0.09	0.76	0.11
	G1572A	29	0.79(23)	0.21(6)	0.00(0)	0.90	0.10	0.39	0.53	0.16
CMS	G149A	27	0.67(18)	0.33(9)	0.00(0)	0.83	0.17	1.08	0.30	0.24
	G813A	28	0.50(14)	0.39(11)	0.11(3)	0.70	0.30	0.14	0.71	0.33
	T817C	29	0.17(5)	0.38(11)	0.45(13)	0.36	0.64	0.93	0.34	0.35
	T904G	29	0.86(25)	0.14(4)	0.00(0)	0.93	0.07	0.16	0.69	0.12
	C975T	30	0.83(25)	0.17(5)	0.00(0)	0.92	0.08	0.25	0.62	0.14
	T1234C	29	0.79(23)	0.21(6)	0.00(0)	0.90	0.10	0.39	0.53	0.16
	G1572A	30	0.83(25)	0.17(5)	0.00(0)	0.92	0.08	0.25	0.62	0.14
AHS	G813A	28	0.54(15)	0.39(11)	0.07(2)	0.73	0.27	0.00	0.99	0.32
	T817C	28	0.07(2)	0.43(12)	0.50(14)	0.29	0.71	0.07	0.79	0.33
	T904G	28	0.86(24)	0.14(4)	0.00(0)	0.93	0.07	0.17	0.68	0.12
	C975T	29	0.86(25)	0.14(4)	0.00(0)	0.93	0.07	0.16	0.69	0.12
	T1234C	29	0.68(19)	0.29(8)	0.04(1)	0.82	0.18	0.02	0.89	0.25
	G1572A	30	0.87(26)	0.13(4)	0.00(0)	0.93	0.07	0.15	0.70	0.12

注:括号内为各基因型频率单双羔羊只数;PIC $\geq 0.5$ 为高度多态,0.25 $\leq$ PIC $< 0.5$ 为中度多态,PIC $< 0.25$ 为低度多态。

### 2.3 *FSHR*基因的RNA二级结构分析

利用RNA二级结构分析软件RNAfold预测3个绵羊品种不同基因型的*FSHR*基因mRNA二级结构,结果(图1),表明G149A、C975T、G1572A位点的突变不会导致最小自由能的改变,G149A、C975T、G1572A位点的变异也不会导致mRNA二级结构的改变;G813A位点的突变最小自由能增加,结构稳定性降低,G813A未导致mRNA二级结构的改变;T817C、T904G和T1234C位点的突变均导致*FSHR*基因最小自由能改变,其中T817C导致*FSHR*基因RNA二级结构最小自由能降低,二级结构稳定性增加,T904G和T1234C位点的突变导致*FSHR*基因RNA二级结构最小自由能增加,二级结构稳定性降低,T817C、T904G和T1234C位点的突变导致*FSHR*基因mRNA二级结构的改变。

### 2.4 *FSHR*基因多态位点蛋白质二级结构预测

利用NPSA软件中的MLRC程序进行4个绵羊品种不同基因型的*FSHR*基因蛋白质二级结构的预测,结果表明,*FSHR*基因编码蛋白质为全 $\alpha$ 蛋白,不存在 $\beta$ -转角。错义突变G149A位点使编码蛋白质无规则卷曲所占比例减少,扩展链所占比例增加, $\alpha$ -螺旋所占比例不变;错义突变G813A位点使编码蛋白质 $\alpha$ -螺旋所占比例减少,无规则卷曲与扩展链所占比例增加;错义突变位点T904G使编码蛋白质无规则卷曲与 $\alpha$ -螺旋所占比例减少,扩展链所占比例增加;错义突

变位点C975T使编码蛋白质无规则卷曲所占比例减少, $\alpha$ -螺旋与扩展链所占比例增加;错义突变位点G1572A使编码蛋白质无规则卷曲与扩展链所占比例减少, $\alpha$ -螺旋所占比例增加。

### 2.5 *FSHR*基因多态位点蛋白质三级结构预测

利用蛋白质三级结构预测软件SWISS-MODEL进行3个绵羊品种不同基因型的*FSHR*基因蛋白质三级结构的预测,结果表明,3个绵羊品种各错义突变位点导致*FSHR*基因蛋白质三级结构发生明显改变,与蛋白质二级结构预测结果相一致。

## 3 讨论

羊的繁殖性状是影响羊养殖业的重要经济性状,直接影响绵羊养殖业的生产成本与生产效益,限制绵羊养殖业的发展,因此提高绵羊的繁殖性能对畜牧业的发展具有十分重要的意义<sup>[11]</sup>。大量研究表明,*FSHR*与哺乳动物的繁殖性状有密切的关系,例如雌性动物卵巢功能<sup>[12-13]</sup>、卵泡生长发育<sup>[14]</sup>和雌性动物睾丸发育<sup>[15]</sup>、精子发生<sup>[16]</sup>、精子活力与精液质量<sup>[17-19]</sup>等。近年,关于哺乳动物*FSHR*基因多态性与多胎性状之间的关系研究较多。许瑶等研究猪*FSHR*基因外显子10的多态性与产仔数间的关联分析发现,*FSHR*基因可作为提高猪产仔数的分子标记<sup>[8]</sup>。陈祥等对220只产羔记录完整的

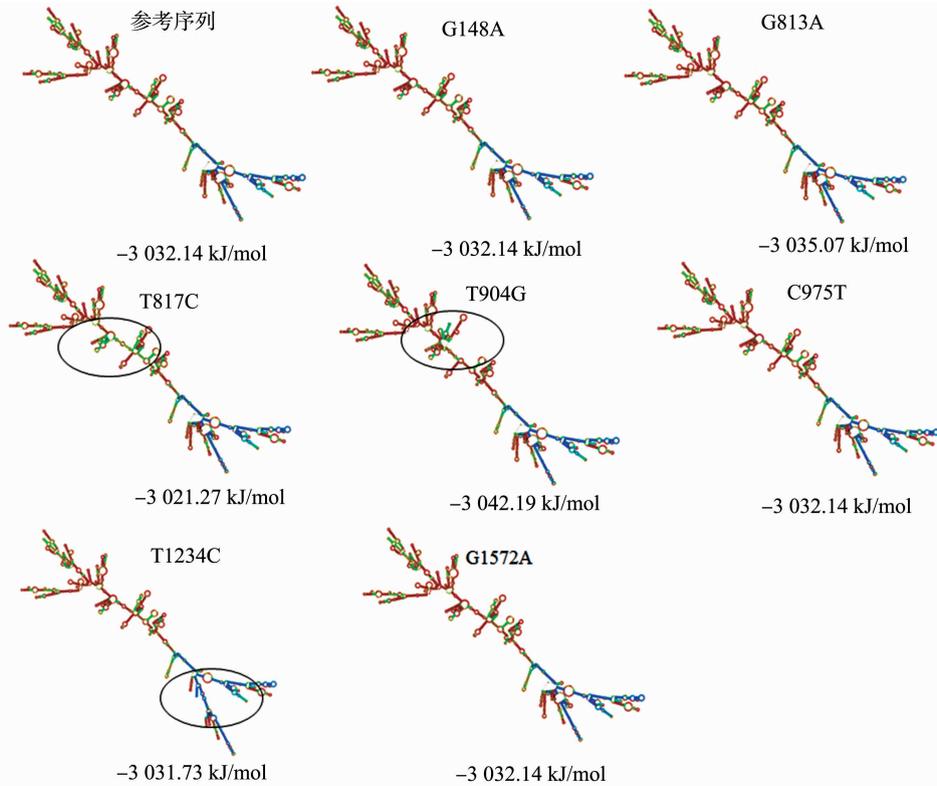


图1 3个绵羊品种FSHR基因不同基因型RNA二级结构

表3 3个绵羊品种FSHR基因不同基因型蛋白质二级结构的预测

蛋白质二级结构	占比(%)			
	$\alpha$ -螺旋	$\beta$ -转角	无规则卷曲	扩展链
参考序列	39.71	0.00	46.19	14.10
G149A	39.71	0.00	45.47	14.82
G813A	38.71	0.00	46.91	14.39
T904G	39.57	0.00	46.04	14.39
C975T	39.86	0.00	45.04	15.11
G1572A	40.14	0.00	45.90	13.96

黔北麻羊 *FSHR* 基因 SNPs 位点的不同基因型与繁殖性状进行分析,在 C1246A 位点,黔北麻羊群体中 BB 型个体的产羔数与 AA 型和 AB 型差异显著 ( $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>。Pan 等对 *FSHR* 基因的 5'侧翼区与产羔数进行关联分析,发现绵羊 *FSHR* 基因与绵羊产羔数极显著相关 ( $P < 0.01$ ),CC 的基因型比 TC 和 TT 多 0.42 ( $P < 0.01$ ) 和 0.53 ( $P < 0.01$ ),表明绵羊 *FSHR* 基因可以作为提高绵羊产羔数候选基因<sup>[20]</sup>。

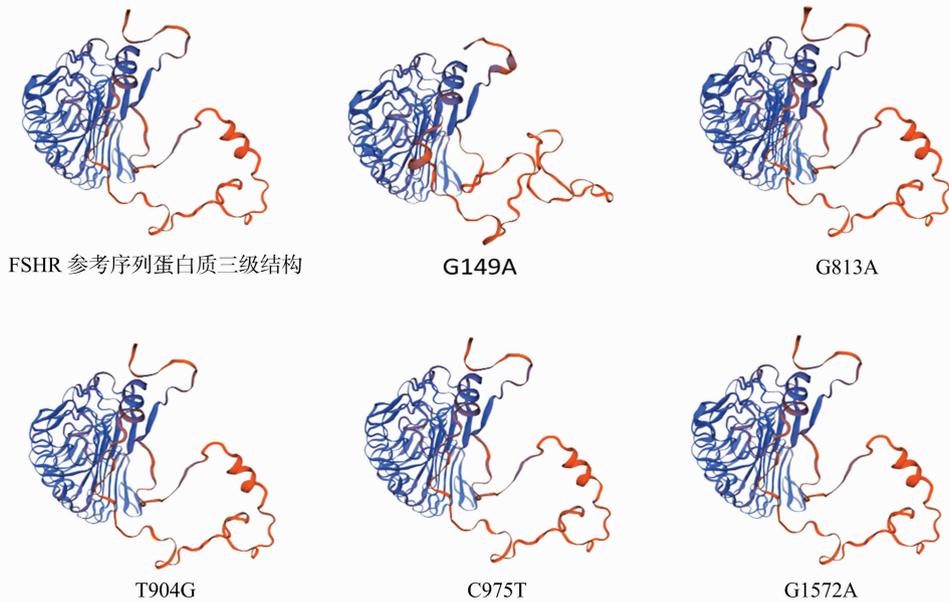
由上述研究可推测,*FSHR* 基因多态性与高山美利奴羊、青海细毛羊、中国美利奴羊、敖汉细毛羊的多胎性状也存在相关性。本研究通过分析 4 个品种全基因组测序结果,首次对 4 个绵羊品种 *FSHR* 的全外显子的单核苷酸多态性进行研究。研究发现,高山美利奴羊 *FSHR* 基因在外显子上存在 3 个多态位点 (T904G、C975T、G1572A),中国美利奴羊 *FSHR* 基因在外显子上存在 7 个多态位点 (G149A、G813A、T817C、T904G、C975T、T1234C、G1572A)、敖汉细毛羊 *FSHR* 基因在外显子上存在 6 个多态位点 (G813A、T817C、T904G、C975T、T1234C、G1572A)。4 个品种之间检查结果与龙威海等对黔

北麻羊 *FSHR* 基因的检测结果<sup>[21]</sup> 及王惠娥等对多浪羊和卡拉库尔羊 *FSHR* 基因的检测结果<sup>[22]</sup> 存在差异,可能是由地域不同造成的自然选择不同或者是品种的不同造成的。基因外显子编码氨基酸序列,外显子上的单核苷酸突变可能会造成 RNA 二级结构、蛋白质二级结构、蛋白质三级结构改变,进而对其生物学功能造成影响<sup>[23]</sup>。本研究所检测 7 个 SNPs 中 T817C、T904G、T1234C 既使 mRNA 的二级结构发生改变,又改变了最小自由能,G813A 只改变最小自由能,mRNA 二级结构未发生改变,G149A 与 C975T、G1572A 既没有使最小自由能发生改变,又没有改变 mRNA 的二级结构。碱基突变会导致蛋白质二级结构发生改变,本研究对 4 个品种所检测的 7 个多态位点中 5 个错义突变位点 (G149A、G813A、T904G、C975T、G1572A) 进行蛋白质二级结构分析发现,5 个突变位点会导致  $\alpha$ -螺旋、无规则卷曲、扩展链的比例发生改变,进一步分析蛋白质三级结构发现错义导致蛋白质三级结构的改变,对 *FSHR* 基因功能是否造成影响还需要进一步的试验研究。

本试验为高山美利奴羊、青海细毛羊、中国美利奴羊、敖汉细毛羊的 *FSHR* 基因多态性与多胎性相关性的研究提供了参考,后续试验研究将进一步分析试验结果中的各品种 *FSHR* 基因 SNPs 位点与绵羊多胎性状相关性,研究 *FSHR* 基因多态性对绵羊产羔数的影响。

#### 参考文献:

- [1] Dattatreya murty B, Smith R A, Zhang S B, et al. The size of the mature membrane receptor for follicle-stimulating hormone is larger than that predicted from its cDNA[J]. Journal of Molecular Endocrinology, 1992, 9(2): 115-115.

图2 *FSHR* 基因不同基因型蛋白质三级结构预测

- [2] Casarini L, Moriondo V, Marino M, et al. *FSHR* polymorphism p. N680S mediates different responses to *FSH in vitro* [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, 393(1/2): 83–91.
- [3] Jiang X L, Liu H L, Chen X Y, et al. Structure of follicle-stimulating hormone in complex with the entire ectodomain of its receptor [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(31): 12491–12496.
- [4] 吴井生, 王金玉. *FSHR* 基因第10外显子多态性及其与小梅山猪产仔数的相关性 [J]. *中国农业科学*, 2012, 45(13): 2728–2736.
- [5] 邢耀潭. 天祝白牦牛 *FSH*、*FSHR* 基因多态性分析与双胎性状的关联研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2011: 22–26.
- [6] 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]. *Molecular Biology Reports*, 2012, 39(4): 3721–3725.
- [7] Jiang Y, Xie M, Chen W B, et al. The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism [J]. *Science*, 2014, 344(6188): 1168–1173.
- [8] 许瑶, 刘畅, 牛熙, 等. 香猪 *FSHR* 基因外显子10的多态性及其与产仔数间的关联分析 [J]. *中国畜牧兽医*, 2017, 44(3): 799–806.
- [9] 雷雪芹, 魏伍川, 陈宏. 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(自然科学版)*, 2004, 32(7): 1–6.
- [10] 陈祥, 龙威海, 孙振梅, 等. 贵州地方山羊 *FSHR* 基因与繁殖性状的相关性研究 [J]. *农业生物技术学报*, 2017, 25(1): 94–101.
- [11] 王建英, 曹顶国, 刘昭华, 等. 绵羊多羔性状候选基因的研究进展 [J]. *草食家畜*, 2017(3): 1–8.
- [12] Laan M, Grigorova M, Huhtaniemi I T. Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action [J]. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*, 2012, 19(3): 220–227.
- [13] Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A A, et al. Genetic polymorphisms influence the ovarian response to *rFSH* stimulation in patients undergoing *in vitro* fertilization programs with ICSI [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38700.
- [14] 李俊杰, 贾青, 张正珊. 雌性哺乳动物促卵泡素受体与促黄体素受体的结构与表达 [J]. *生命的化学*, 2003, 23(4): 289–291.
- [15] Lend A K, Belousova A, Haller-Kikkatalo K A, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene haplotypes and male infertility in estonian population and meta-analysis [J]. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2010, 56(1): 84–90.
- [16] Wu Q Y, Shai Y C, Xia X Y, et al. *FSH* and *FSHR* gene polymorphisms and male infertility: an update [J]. *National Journal of Andrology*, 2015, 21(11): 1031–1031.
- [17] Sang L, Du Q Z, Yang W C, et al. Polymorphisms in follicle stimulation hormone receptor, inhibin alpha, inhibin beta A, and prolactin genes, and their association with sperm quality in Chinese Holstein bulls [J]. *Animal Reproduction Science*, 2011, 126(3/4): 151–156.
- [18] Lazaros L, Xita N, Takenaka A, et al. Synergistic effect of follicle-stimulating hormone receptor and androgen receptor gene variants on semen quality [J]. *Andrologia*, 2013, 45(5): 339–344.
- [19] Zhylkova I S, Sotnik N N, Yegunkova O V, et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms G919A and a2039G of gene *FSHR* in infertile men [J]. *Cytology and Genetics*, 2018, 52(2): 132–138.
- [20] Pan X, Liu S, Li F, et al. Erratum to: molecular characterization, expression profiles of the ovine *FSHR* gene and its association with litter size [J]. *Molecular Biology Reports*, 2014, 41(12): 7749–7754.
- [21] 龙威海, 丁玫, 冯文武, 等. 卵泡刺激素受体基因 (*FSHR*) 在贵州地方山羊的多态性及表达研究 [J]. *农业生物技术学报*, 2015, 23(6): 755–761.
- [22] 王惠娥, 王永, 汪澜, 等. 新疆绵羊 *FSHR* 基因第10外显子多态性检测及序列分析 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017, 17(17): 114–117, 294.
- [23] 杨红, 孙鹏, 裘贵华, 等. 3个贵州地方鸡种 *NKY2-5* 基因多态性及生物信息学分析 [J]. *中国畜牧兽医*, 2014, 41(12): 209–214.