

文章编号: 1000-0615(2019)01-0036-18

DOI: 10.11964/jfc.20181211592

· 综述 ·

## 水产动物分子标记辅助育种研究进展

鲁翠云, 匡友谊, 郑先虎, 李超, 孙效文\*

(中国水产科学研究院黑龙江水产研究所, 淡水鱼类育种国家地方联合工程实验室, 黑龙江 哈尔滨 150070)

**摘要:** 本文介绍了水产动物分子标记辅助育种技术的发展。获得与经济性状连锁的标记是开展分子标记辅助育种的基础, 因此, 本文重点介绍了获得基因/标记技术的进步, 探讨了基因/标记与性状间相互关系的复杂性, 论述了准确鉴定性状紧密连锁的基因/标记的难度, 指出难点主要源于基因组对性状的形成具有非常复杂的影响。近十年来, 已有多个利用分子标记辅助育种技术培育的品种在产业上应用, 表明这项新技术具有推动产业技术进步的作用; 同时指出了分子标记辅助育种包括全基因组选择育种的不足之处, 其根本原因在于鱼类性状的形成机制极其复杂、多变, 从而决定了分子标记辅助育种技术具有发展阶段论的特征。

**关键词:** 水产; 分子标记辅助育种; 数量性状基因座(QTL)

**中图分类号:** Q 785; S 917.4

**文献标志码:** A

分子标记辅助育种(molecular marker-assisted breeding, MAS)是借助与性状紧密相关的分子标记对具有性状优势的等位基因或基因型的个体进行直接选择育种, 是分子生物学和基因组学的研究结果应用到水产养殖品种选育的技术。由于基因/标记代表性状的遗传基础, 因此这项技术被誉为从传统表型选择亲本提升到根据基因型选择亲本的革命性的技术进步。2009年孙效文等<sup>[1-2]</sup>对同一问题的综述和专著认为, 开展DNA水平的标记辅助育种是科学发展的必然, 既包括育种技术的发展, 从统计学分析, DNA提供的多位点选择明显优于表型性状提供的少数位点; 又包括基因/标记, 它是性状的遗传基础, 从基因或基因组与性状的关系获得的标记是用于选择优良性状的最根本的工具。2009年至今, 基因/标记已运用到我国大多数水产养殖动物的种质鉴定和品种选育研究中, 取得了较大的进步, 具有非常好的发展前景。本文综述了水产动物分子标记辅助育种技术的研究现状, 探讨了应用标记辅助育种技术的难点以及未来的发展方向。

### 1 水产动物分子标记辅助育种的相关基础研究进展

#### 1.1 水产动物DNA分子标记的开发

DNA分子标记的种类很多, 主要包括限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)、随机扩增多态性DNA (random amplified polymorphic DNA, RAPD)、扩增片段长度多态性 (amplified fragment length polymorphism, AFLP)、简单重复序列 (simple sequence repeat, SSR) 和单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)。由于RAPD标记和AFLP标记呈显性遗传, 难以检测到隐性等位基因, 在连锁分析中容易丢失位点; 而RFLP标记虽然呈共显性遗传, 但是其技术流程相对繁琐, 因此, 逐渐被新型的分子标记技术所取代。SSR标记和SNP标记因其多态性高、共显性遗传、易于规模化检测等优势成为理想的分子标记。同时, 得益于二代测序技术的进步, 使SSR和SNP标记的开发成本大大降低, 一次测序就可以获得几十万甚至上百万个标记<sup>[3-4]</sup>。

收稿日期: 2018-12-21 修回日期: 2018-12-29

资助项目: 国家自然科学基金(31602150, 31672655)

通信作者: 孙效文, E-mail: sunxw2002@163.com

SNP标记仅鉴定一个核苷酸位点的碱基组成, 在实验室的检测难度和工作量高于SSR标记, 更适合规模化和自动化的检测。因此, 目前多数实验室SSR标记以PCR产物的电泳检测分型为主, 而SNP标记以高通量的测序或芯片检测分型为主<sup>[5]</sup>。

## 1.2 经济性状连锁的基因及功能分析

自20世纪八十年代, 很多鱼类的基因被克隆, 其中生长激素 (growth hormone, GH) 基因很可能是最早克隆的基因, 也是最早用于水产种质鉴定和品种选育的基因<sup>[6]</sup>。1988年发现虹鳟 (*Oncorhynchus mykiss*) GH基因有2种结构类型<sup>[7]</sup>, 这2种类型的基因在鲑科鱼类中普遍存在, 并且多数具有与性别连锁的特征<sup>[8-9]</sup>。与GH紧密相关的另一个基因是生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 基因, 生长激素与其受体结合起到调节骨骼、肌肉生长, 最终达到促进生长的作用。在养殖鱼类中已经克隆了多个GHR基因的亚型<sup>[10-12]</sup>, 但是与GH基因被广泛地用于水产育种研究不同, GHR基因很少用到, 仅有一些应用性的探索<sup>[13-14]</sup>。用到品种选育的基因还有胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGF) 及其受体, 徐磊等<sup>[15]</sup>在大口黑鲈 (*Micropterus salmoides*) 新品种的选育过程中发现, 随着选育代数的增加, IGF-I基因上SNP位点的生长优势基因型的富集程度也增加了。另外, IGF-IR作为育种的选择标记在美国农业部批准生产的斑点叉尾鲟 (*Ictalurus punctatus*) 品种 (USDA303) 中得到验证, 其快速生长品系肌肉中的IGF-IR的表达量 (mRNA) 比较慢生长品系高2倍以上<sup>[16]</sup>。肌肉生长抑制素 (myostatin, MSTN) 基因具有肌肉发生负调控功能, 被誉为动物蛋白生产的重要基因。水产动物中也有多个物种的MSTN基因被分离出来, 如斑点叉尾鲟、半滑舌鳎 (*Cynoglossus semilaevis*)、鲤 (*Cyprinus carpio*) 和栉孔扇贝 (*Chlamys farreri*)<sup>[17-21]</sup>, 但尚未见利用MSTN基因进行辅助选育的报道。

利用与性别连锁的基因/标记进行单性苗种的生产, 是雌雄个体差别较大的水产动物养殖业者追求的技术。因此, 鉴定性别相关基因/标记是水产遗传研究的重要目标之一, 但水产动物性别连锁基因/标记很难鉴定。II型生长激素可能是最早被鉴定与性别连锁的基因, 也已用在银大麻哈鱼 (*Oncorhynchus kisutch*) 和虹鳟的单性鱼苗的生产上<sup>[9, 22]</sup>, 通过基因型分析剔除遗传上的真雄鱼,

完全用生理上的伪雄鱼与正常的雌鱼受精生产全雌鱼。青鳉 (*Oryzias latipes*) Dmy/dmrt1bY是鉴定到的第一个决定鱼类性别的基因<sup>[23-24]</sup>, 其他鱼类的性别决定基因多数是以此为基础获得的。Mei等<sup>[25]</sup>介绍了在鱼类中雄性决定基因呈现出多样化的特征, 即使在同一属的鱼类中, 也有不同的性别决定基因。目前已发现多个鱼类雄性决定基因, 如gsdf (吕宋青鳉, *O. luzonensis*), sox3 (恒河青鳉, *O. dancena*), amhr2 (红鳍东方鲀, *Takifugu rubripes*), Amhy (银汉鱼, *Odontesthes hatcheri*), sdY (虹鳟), dmrt2 (斑马鱼, *Danio rerio*)。但Dmrt1是多种鱼类的雄性决定基因, 包括青鳉、半滑舌鳎等。Mei等<sup>[25]</sup>总结有14种养殖鱼类雌性明显大于雄性, 如半滑舌鳎, 陈松林等<sup>[26]</sup>发现了多个与半滑舌鳎性别有关的基因, 其中包括决定雄性的Dmrt1基因; 有11种养殖鱼类雄性显著大于雌性, 如黄颡鱼 (*Pelteobagrus fulvidraco*), 已发现多个与黄颡鱼性别相关即决定雄性的候选基因<sup>[27-29]</sup>。虽然黄颡鱼性别相关标记已鉴定多年并应用于生产全雄鱼, 但黄颡鱼的性别决定基因和作用机制尚未完全阐明。尼罗口孵非鲫 (*Oreochromis niloticus*) 也是雄性大于雌性的主要养殖鱼类, Li等<sup>[30]</sup>通过基因敲除、敲入可以精巧地控制性别, 并认为amhy/amhrII是较为重要的性别决定因子; Tao等<sup>[31]</sup>认为与先前已鉴定的性别基因 (*Foxl2*, *Cyp19a1a*, *Gsdf*, *Dmrt1*, *Amh*) 紧密连锁的还有 *Gtsf1*、*tesk1*、*Zar1*、*Cdn15*和 *Rpl* 等基因; Wei等<sup>[32]</sup>认为Sox基因家族的很多成员参与了口孵非鲫性别决定。斜带石斑鱼 (*Epinephelus coioides*) 的特点是雌雄转化, Xia等<sup>[33]</sup>发现Dmrt1在性别转化中起重要作用, 认为无内含子Dmrt1可能是刺激雌雄同体性腺中精子发生的重要基因, 研究表明Sox3和Sox9等基因也参与了石斑鱼的性别分化。总之, 作为变温动物的鱼类性别决定机制极其复杂, 获得的相关基因也远多于哺乳动物等性染色体已特化的物种。上述养殖鱼类的性别决定基因和性别决定机制的研究正处于深入发展阶段, 在各种组学技术快速发展的现阶段, 阐明几个物种的性别分化的生物学机制, 获得一些有突破性的结果是可以预期的。

病害造成的损失是水产养殖业遇到的最大损失, 因此, 鉴定抗病相关基因的研究特别受重视。首先可以给鱼类抗病基因初步确定一个广泛的定义, 即在抵抗病原体入侵过程中起积极作

用且有利于鱼类存活的基因。目前获得的鱼类抗病基因大致可分为三类,一是免疫过程的基因如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)通路上的基因;二是动物通用的杀灭病原体的基因如抗菌肽(antimicrobial peptide)和干扰素(Interferon)等的基因;三是针对特定病原体研究获得的相关基因。贾震虎等<sup>[34]</sup>分析硬骨鱼类MHC I, 由于具有多样性的多肽结合区PBR (peptide-binding region)、基因结构的多态性和干扰素刺激应答元件ISRE (stimulated response sequence), 推测其对抵抗病原体入侵具有重要作用。目前, 国外获得了MHC I与抗病有关的物种有大西洋鳕(*Gadus morhua*)和斑点叉尾鲷<sup>[35-36]</sup>等, 而我国多是鉴定到MHC II与抗病力连锁, 如张玉喜等<sup>[37]</sup>发现了牙鲆(*Paralichthys olivaceus*) MHC II与抗病力有关; 徐建勇<sup>[38]</sup>发现MHC II B与大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)抗病有关; 柴欣等<sup>[39]</sup>认为团头鲂(*Megalobrama amblycephala*) MHC II  $\alpha$ 基因的多态性与抗细菌性败血症性状显著关联, 纯合基因型个体对嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)引起的细菌性败血症抗性更高。抗菌肽基因是克隆较早的基因之一, 1998年就克隆了鲇(*Silurus asotus*)的相关基因<sup>[40]</sup>, 近年来仍有很多关于鱼类抗菌肽基因克隆、遗传与生理机制的研究报道<sup>[41]</sup>。鱼类干扰素的研究开展的也较早<sup>[42-43]</sup>, 1998年报道了牙鲆干扰素基因的克隆<sup>[44]</sup>, 2017年国内仍有多篇干扰素的研究报道<sup>[45-47]</sup>, 表现出人们对用干扰素来防治疾病仍寄以很大希望。

鱼类和其他多数水产养殖动物的后天免疫或者有缺陷或者研究不够, 至今没有获得如同哺乳类那么多的免疫球蛋白, 疫苗开发的也不够好, 因此, 人们更关注先天免疫。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)是比较重要的先天免疫相关因子, 编码TLR的基因是一个很大的家族, 即TLR基因家族。Gong等<sup>[48]</sup>对鲤全基因组筛查结果显示, 鱼类的TLR基因家族较为庞大, 许多基因与哺乳类相同, 也有部分基因为鱼类特有, 这些特有的基因和基因的高度多态性, 允许研究者从中筛选出与抗病性相关的基因并用于抗病品种的选育。范泽军等<sup>[49]</sup>的综述也表明鱼类TLR基因的结构复杂、多态性较高。TLR基因同样受到我国研究者的重视, 红鳍红方鲃、草鱼(*Ctenopharyngodon idella*)、虹鳟、安大略鳟(*Salmo salar*)、大黄鱼(*Larimichthys crocea*)、鲫(*Carassius auratus*)等多

种鱼类已经克隆了TLR基因<sup>[49]</sup>, 最近仍有很多TLR家族基因被克隆的报道, 并开展了信号通路等功能研究, 包括鲤、赤眼鳟(*Squaliobarbus curriculus*)、瓦氏黄颡鱼(*P. vachelli*)、尼罗口孵非鲫等<sup>[50-53]</sup>。

我国鱼类养殖成本的40%~60%是饲料成本, 提高饲料利用效率的经济价值巨大, 但是饲料转化相关基因的研究报道很少。从营养学角度探索提高饲料利用率的途径是很重要的方向, 但依据基因功能选择高饲料转化效率的品种也应该是一种策略。我国研究者开展了鲤饲料转化率与源于表达序列标签(expressed sequence tags, EST)的SSR标记的关联研究<sup>[54-55]</sup>; Lu等<sup>[56]</sup>获得了18个饲料转化率性状的候选基因, 其中IGF I也是与鸡、牛和猪的饲料转化率显著相关的基因<sup>[57-58]</sup>; 张晓锋等<sup>[59]</sup>利用全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)获得了鲤17个饲料转化率的候选基因, 包括胰腺 $\alpha$ 淀粉酶等。

我国水产养殖产量已远大于捕捞产量, 一些大宗品种的产量已超出市场需求。应对这个产业实际和国家提出的“供给侧”改革政策, 淡水鱼类品质提升的品种改良被提到重要位置, 相关基因的鉴定和育种潜力研究也受到科学家的关注。鱼肉品质遗传改良的研究刚刚起步, 根据几篇综述<sup>[60-62]</sup>分析构成鱼肉品质的几个方面如物理、化学和组织学指标以及一些风味物质, 多数受营养、饲料和环境的影响较大, 依据现阶段的研究结果可以从基因角度进行探索的指标包括肌间刺、肌纤维、脂肪酸及相关酶类、鲜味氨基酸、肌苷酸等。李远友等<sup>[63]</sup>和张亮<sup>[64]</sup>克隆研究了多个鱼类的高度不饱和脂肪酸(highly unsaturated fatty acid, HUFA)合成通路上的关键酶基因; 俞菊华及合作者<sup>[65-67]</sup>在脂肪酶合成方面对鲤的多个相关基因进行了克隆和研究; 吴景等<sup>[68]</sup>克隆了鲤脂肪酸延长酶的基因; 任晓亮等<sup>[69]</sup>鉴定到控制虾夷扇贝(*Patinopecten yessoensis*)闭壳肌积累类胡萝卜素相关基因; 孙玉华等<sup>[70]</sup>克隆了鲤、鲫和鲢(*Hypophthalmichthys molitrix*)的谷胱甘肽转移酶基因; Ji等<sup>[71]</sup>分析了茶多酚对大黄鱼脂肪代谢相关基因组表达的影响。鱼类品质相关基因克隆了很多, 用于品种选育的研究也正在进行, 但利用单个或几个基因育成品种未见报道。由于品质性状与基因的关系非常复杂, 利用基因及标记提高鱼类品质的选育确实是一个很大的也很有意义的挑战。

### 1.3 经济性状连锁的标记与主效QTL

目前,获得水产动物与性状连锁或者决定性状的基因/标记主要有三种策略,一是生物化学手段,如用基因转录产物来鉴定目标基因,“经济性状连锁的基因及功能分析”中介绍的基本上使用这个技术路线;二是分子数量遗传学方法,包括连锁定位和关联分析,尤其是GWAS;三是候选基因法。

遗传连锁分析是获得复杂性状以及未检测到生化产物的性状决定基因的重要手段,人类基因组计划中特别强调连锁图谱的价值也在于此<sup>[72]</sup>。水产动物的经济性状多数是受多个微效基因控制的数量性状,不易找到性状的决定基因;很多质量性状也没有获得相关的生化产物,难以利用生化手段获得目标基因。因此,利用分子数量遗传学方法获得性状相关标记或基因是较为有效的途径,即使质量性状和阈性状也可以用这种方法鉴定性状连锁的染色体区间,进而鉴定相关基因。Laghari等<sup>[73]</sup>总结水产养殖动物已开展了体色等6个质量性状、体质量等21个数量性状和抗病等6个阈性状的遗传连锁分析。

耐热可能是最早进行QTL研究的性状,1998年Jackson等<sup>[74]</sup>用微卫星标记分析了虹鳟3个家系的耐热性状,鉴定到2个微卫星标记与耐热相关。数量性状中研究最多的是生长性状,虽然通过QTL研究最终会获得决定生长速率的基因,但是一方面生长性状现阶段不是多数水产养殖品种急需改进的性状,因为常规选育对生长的改良同样有效;另一方面,生长性状始终是选育品种必须要做好的性状,因为这是与养殖效益密切相关的,一般的,没有好的生长性状的品种是很难被养殖户认可的,除非有特别的市场需求。品质的提升和饲料转化率的提高都是我国淡水鱼类养殖中需要改进的性状,与品质有关的脂肪含量连锁的QTL主要有安大略鳟和鲤等的报道<sup>[75-78]</sup>;饲料转化率前期报道较少,主要是有关鲤的研究结果,王宣朋等<sup>[79]</sup>鉴定到一批与镜鲤饲料转化率相关的QTL;Lu等<sup>[56]</sup>在比较镜鲤2个家系的QTL基础上利用全基因组资源,并通过比较基因组鉴定到18个与生长和代谢有关的基因,其中IGF I也是与鸡、牛和猪的饲料转化率显著相关的基因;2017年Pang等<sup>[80]</sup>报道了鲫饲料转化率的QTL结果。

抗病性状具有较好的应用前景,我国水产养

殖中鱼、虾病害比较严重,给产业造成了极大的损失,药物治疗和疫苗防治虽然都非常有效,但培育抗病品种也是一种有效途径。日本东京海洋大学的Okamoto团队在抗病性状的QTL研究中成果突出,他们对虹鳟、香鱼(*Plecoglossus altivelis*)、牙鲆等<sup>[81-82]</sup>抗病性状进行遗传定位,再用定位的标记进行品种选育,获得了养殖水平的抗病品种。王志勇认为该团队成功的关键是在研究中分别建立了抗病品系和易感病品系的雌核发育纯系,通过二者杂交再回交获得的子代抗病性能发生分离,使鉴定到的标记位点更为真实、准确<sup>[2]</sup>。我国学者在鱼类抗病QTL方面也做了大量研究,如Xu等<sup>[83]</sup>鉴定了牙鲆抗鳃弧菌(*Vibrio anguillarum*)病的QTL位点;贺艳<sup>[84]</sup>对美洲牡蛎(*Crassostrea virginica*)抗病性状进行了QTL等分析。

QTL研究有一个明显的不足,是家系间共享的主效QTL比较少,这将限制其在选育种中的应用,例如Zheng等<sup>[85]</sup>在4个镜鲤家系定位到的67个生长相关的主效QTL中,未发现4个家系共享的QTL,仅发现1个为3个家系间共享,14个为2个家系间共享,多数主效基因在另一个家系中是微效甚至无效的。更为严重的是在同一个群体的不同发育阶段,主效QTL的差异也很大,譬如,Gutierrez等<sup>[86]</sup>发现安大略鳟的5个家系在10、21、27、38月龄样本的体质量主效QTL数量上差异很大(分别为26个、14个、21个、17个),这个团队将上述279个样本混合并加入192个新样本做GWAS分析,与生长显著相关的SNP只有1个,研究者认为混合样本中某些家系贡献小的等位基因稀释了其他家系该基因的显著效应<sup>[87]</sup>。

利用候选基因法获得基因是水产动物获得性状相关基因的重要途径,由于这类标记积累的越来越多,其应用价值也将越来越大。这类基因标记有两个来源,一是同物种已鉴定的候选基因,二是不同物种同一性状的候选基因,这在先前的研究中已有很多例子,譬如李小慧等<sup>[88]</sup>利用候选基因法获得了与大口黑鲈生长紧密连锁的基因标记。

### 1.4 经济性状的全基因组关联分析

在高通量分析技术出现之前,利用中等密度的图谱获得的QTL常被认为因精度不够而降低了准确性,群体间共享QTL少也多被认为是因标记数量不足或样本过少而影响了重复度,科学家们

希望高通量的标记可以解决这个难题。但是,在进行了一些GWAS分析后,发现群体间共享标记少的现象仍然存在,人身高的GWAS结果提供了这样的案例,如2010年欧洲人身高的第一个GWAS结果,获得180个位点和相关的17个通路<sup>[89]</sup>;2014年,Wood等<sup>[90]</sup>利用25万个样本,较先前利用13万个样本所鉴定到的紧密连锁位点的数量提高3倍多(从180个到697个),相关的通路也增加近3倍(从17个到50个),表明与身高连锁的基因和所在通路与样本的遗传背景相关性非常大;又如Lei等<sup>[91]</sup>通过全基因组关联分析发现了13个与汉族人群身高显著相关的SNP位点,但在欧洲人群中却不显著。以上研究结果表明GWAS与QTL相似,群体遗传背景对结果的影响非常大。

GWAS具有标记多,可以全基因组范围仔细筛查与性状相关变异位点的优点<sup>[92]</sup>,因此,更容易获得基因所在区域,也就更有可能获得决定性状的基因。因此,该方法出现后,尤其是在二代测序技术使测序费用大幅降低后,很多生物学领域包括世界上投入基础研究较少的水产动物遗传育种领域也很快开展了研究,如Houston、孙效文和刘占江等所在团队分别建立了安大略鳟、鲤和斑点叉尾鲟的高通量SNP芯片作为开展GWAS研究的平台<sup>[93-95]</sup>。由于测序价格下降,利用重测序开展GWAS分析可能是一个很实用的技术路线,Wan等<sup>[96]</sup>用GWAS分析了大黄鱼n-3 HUFA和空壳重性状;Xu等<sup>[97]</sup>对雅罗鱼(*Leuciscus waleckii*)的淡水种和耐高碱水种进行了比较分析,鉴定到一大批参与离子稳态、酸碱调节等高碱水适应变化有关的基因;Lamichhaney等<sup>[98]</sup>对大西洋和波罗的海不同区域的鲱群体进行重测序,判断出大西洋鲱(*Clupea harengus*)不同群体的遗传分化主要来自各大地理群的地理适应;Hohenlohe等<sup>[99]</sup>利用GWAS结果和先前鉴定的基因位点发现了刺喉鲟(*O. clarkii*)杂交群体具有来自候选的适应性超入侵等位基因;李雪<sup>[100]</sup>利用GWAS筛查了与虾夷扇贝类胡萝卜素积累相关的基因和SNP位点。利用GWAS鉴定水产养殖动物经济性性状相关基因的研究还有很多。

自GWAS出现以来,相关的技术创新也很多,其中我国科学家在这个学科的发展中做出了重要贡献,如Wang等<sup>[101]</sup>建立了基于2b-RAD高通量测序的基因型分型技术,不仅文章被广泛引用,其研究方法也被国内外很多研究者使用。

## 2 水产动物分子标记辅助育种的研究进展

水产动物利用分子标记开展育种研究早在同工酶分析技术时代就有报道<sup>[102]</sup>,但广泛开展分子标记辅助育种是在出现DNA分子标记之后,尤其是鉴定到足够的共显性分子标记之后才开始的。

### 2.1 国外水产动物分子标记辅助育种研究进展

日本东京海洋大学Okamoto团队设计了一个非常有效的分子标记辅助育种战略:首先利用合作单位获得的对病原体的1个敏感品系和1个抗病品系建立杂交家系,进而与敏感家系或抗病家系回交作为QTL分析家系,开展抗病性状的QTL分析鉴定抗性位点,然后检测出抗病位点的纯合基因型个体作为亲本,与生长快的品系杂交,得到了几乎不染病的新品系。该团队及合作者利用这个育种策略获得了牙鲆、虹鳟和香鱼抗病力强的具有生产规模的品系<sup>[103-105]</sup>,这项工作被誉为水产分子标记辅助育种成功的范例。利用基因/标记开展选育的报道很多,如Az等<sup>[106]</sup>利用斑点叉尾鲟具有抗嗜水气单胞菌特征的MHC I基因型开展了抗病品系的选育;Sae-Lim等<sup>[107]</sup>将虹鳟的生长、胴体质量和存活率等性状综合在一起进行选育;Kobayashi等<sup>[108]</sup>依据基因型分析选育了卵径大、产卵早的虹鳟品系;Correa等<sup>[109]</sup>基于QTL定位结果开展了安大略鳟抗海虱(*Caligus rogercresseyi*)新品系的选育;在国外,利用基因/标记的选育工作还涉及到很多物种和性状<sup>[110-112]</sup>。

用少数基因/标记获得突破性的育种结果很困难,人们寄希望于全基因组水平的标记,因此,全基因组选择育种成为近年来养殖动物的研究热点。这项技术是挪威科学家Meuwissen等<sup>[113]</sup>在2001年提出的基于基因组水平的遗传信息的育种方法,该文章发表后其技术被广泛地用于农业动植物育种研究,至目前已被引用1 500多次。这项技术用在奶牛育种中,取得了使产奶量大增的突破性进展,但是其他性状进展不是特别明显。正如Meuwissen等<sup>[114-115]</sup>的几篇综述中所表明的,这项技术在多个性状选育中都具有正效应,应用潜力巨大,但仍存在数据处理难度大、遗传增益较小等问题。国外已有多种水产动物开展了基因组选择育种,Vallejo等<sup>[116]</sup>报道对于虹鳟冷水疾病的抗性,基因组选择效率高于最佳线性无偏预测(best linear unbiased prediction, BLUP)方法;

Houston<sup>[117]</sup>报道正在用全基因组选择开展安大略鳟的寄生虫和其他多种病原体抗性的遗传改良。Abdelrahman等<sup>[118]</sup>的综述认为, 美国的主要养殖对象斑点叉尾鲟、虹鳟、安大略鳟和口孵非鲫的基因组资源已非常丰富, 但只有虹鳟和安大略鳟开展了全基因组选择育种, 其他物种正在开展这项育种研究。

虽然基因/标记辅助育种和基因组选择育种已广泛开展, 但是杂交、三倍体操作等传统动摇育种对象遗传基础的技术仍然是获得新性状的主要技术, 即使在基因组时代这些技术仍然很重要, 也在广泛应用, 譬如Dunham等<sup>[119]</sup>利用斑点叉尾鲟与长鳍真鲷(*I. furcatus*)杂交来提高抗病力和生长速率; Chatchaiphan等<sup>[120]</sup>获得了三倍体大头胡鲶(*Clarias macrocephalus*)。

## 2.2 国内水产动物分子标记辅助育种研究进展

在过去的十年, 中国水产动物的分子标记辅助育种已广泛开展, 大多数养殖种的选育都不同程度地使用了基因和标记, 有的用在了种质创建阶段, 有的用在了品种选育阶段。根据孙效文<sup>[2]</sup>在《鱼类分子育种学》中对鱼类分子育种的定义, 在群体、家系或个体选择中全部或者部分使用了基因和标记都属分子育种范畴。国内水产动物分子标记辅助育种主要集中在抗病、生长和品质等性状, 但至今还没有育种效果明显好于常规育种的实例。那些常规育种难以选育的性状如肌肉品质、肌间刺等还处于研究阶段。抗病育种的报道很多, 如桂建芳等培育出银鲫(*C. auratus gibelio*)中科5号<sup>[121]</sup>, 其具有适应低蛋白饲料和高抗病力的优点; 陈松林团队利用分子标记辅助育种技术分别培育了牙鲆生长快的品系和对迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)抗病力高的品系<sup>[122]</sup>, 并利用这两个品系的杂交培育出生长快、抗病力强的杂交品种“鲆优2号”<sup>[123]</sup>; 孔杰团队在中国明对虾(*Fenneropenaeus chinensis*)和凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)都培育出抗病品种并获得应用(“黄海2号”“海兴农2号”)。还有很多利用基因/标记的抗病品种培育处于研究之中, 如Jia等<sup>[124]</sup>获得对鲤疱疹病毒(CyHV-3)高成活率的新品系。总之, 虽然分子标记辅助抗病育种仍有非常多的工作需要开展, 但是抗病育种结果已应用到产业, 并取得了较好的选育效果。生长性状相关基因的标记也已经用到品种选育中, 如

孙效文等<sup>[125]</sup>利用镜鲤体质量相关的QTL结果建立了镜鲤的新品系; 徐磊等<sup>[15]</sup>检测到生长优势基因型在大口黑鲈选育过程中逐代增加; 包振民等<sup>[126]</sup>将高产和抗逆结合在一起用于扇贝品种选育。

国内也开展了很多基因组选择育种的研究工作, 如包振民团队<sup>[127]</sup>利用所建立的全基因组选择技术培育出生长快、抗逆强的“海益丰12”(GS-01-006-2016); 陈松林团队<sup>[128]</sup>和王志勇团队<sup>[129]</sup>分别开展了半滑舌鳎和大黄鱼的全基因组选择育种; 根据学术讨论会上的报告, 国内还有很多基因组选择育种的研究在进行之中, 未来会有较好的育种结果应用在产业上。

## 3 水产动物分子标记辅助育种的技术与理论讨论

### 3.1 水产动物分子标记辅助育种技术

孙效文<sup>[2]</sup>建立了利用中性标记开展分子标记辅助育种的技术, 主要利用标记控制亲本的近交和远交。根据该课题组的结果, 多数两性生殖鱼类, 过度的近交和过度的远交都不利于优良性状的形成和遗传。该技术结合我国淡水鱼类常用的两种选育技术——家系选育和群体选育, 建立了分子标记指导的家系选育和群体选育, 选育过程仍以表型选择为主, 同时增加了标记计算的亲本间的遗传距离用于繁殖配组, 杜绝了过度近交和过度远交, 这项技术也申请了专利, 并为我国十几个育种单位使用。图1为标记指导选育的操作方案示意图。这项技术基本上解决了美国农业部当初提出水产基因组计划时要解决的主要技术问题<sup>[130]</sup>: 鱼类由于子代出生时个体太小, 无法进行物理标记而不得不先分池饲养, 待长大后再标记、同池饲养。这个难题阻碍了在畜禽中应用良好的家系选育技术在水产动物中的应用。

目前应用更多的是基于性状连锁的标记建立的育种技术, 主要包括抗病、性别控制等育种技术方案。在抗病方面, 陈松林等<sup>[131]</sup>利用MHC基因标记建立了牙鲆抗病育种技术; 贾智英等<sup>[132]</sup>建立了鲤抗病家系的选育方法。在性别控制方面, 刘汉勤等<sup>[133-134]</sup>利用性别相关的分子标记建立了全雄黄颡鱼的制备方法; 陈松林等<sup>[135-137]</sup>基于性别相关基因和标记建立了多种高雌性半滑舌鳎的生产技术; 李恒德等<sup>[138]</sup>发现新的性别转化调控机制, 并在生产高雌性比的半滑舌鳎苗种中获得

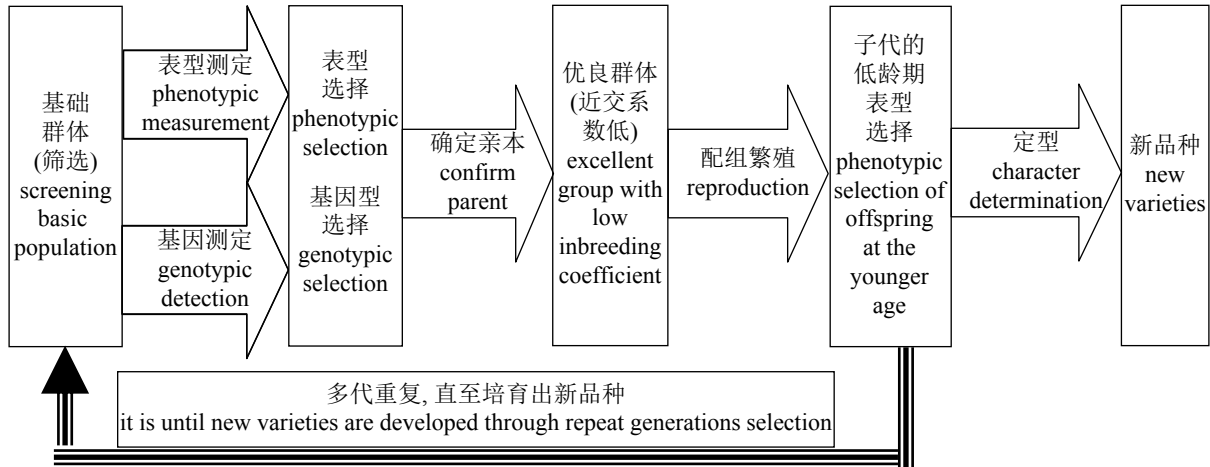


图 1 鲤分子标记指导的群体选育技术示意图

Fig. 1 Schematic diagram of marker-based mass selection for *C. carpio*

了应用<sup>[139]</sup>;王德寿等<sup>[140]</sup>开发了口孵非鲫性别调控技术并用于超雄鱼的制备;包振民等<sup>[126, 141]</sup>在阐述扇贝闭壳肌颜色和抗逆等性状分子机制的同时,建立了相应的育种技术。

全基因组选择育种技术是近年来讨论最多的新型育种技术,人们更重视全基因组选择育种技术的原因有两个,一是在认识上认为利用性状连锁的标记越多育种效果也应该越好;二是QTL用于品种选育尚未得到预期的结果,促使人们寄希望于全基因组选择。如前所述,我国和世界发达国家一样也非常重视这项技术,如陈松林等<sup>[142]</sup>建立了一种基于全基因组选择的鱼类抗病技术,包振民团队<sup>[127, 143-144]</sup>建立了基于全基因组分型技术的贝类选择育种技术,王志勇团队<sup>[145-146]</sup>建立了大黄鱼基因组选择育种研究方案等。

相对于农作物和动物,水产动物分子标记辅助育种和全基因组选择育种研究开展的较晚,选择代数较少。但水产育种的历史表明,使用过的育种技术如杂交育种、系统选择等,只要坚持下来总会取得良好的育种效果。同理,分子标记辅助育种和全基因组选择育种,不管用到什么物种上,只要坚持,多数会得到比较好的育种结果。但是目前大部分分子标记辅助育种和基因组选择育种的效果并没有明显好于传统育种技术,究其原因可能有以下几点,一是尽管在选育中使用了性状连锁基因相关的标记,但由于基因与性状的关系过于复杂,所选择的标记只是性状连锁的一部分,基因组背景变化后所选基因或标记可能不能代表决定性状的关键基因,因此虽然使用了标

记,但标记价值不大时,还是以表型选择结果为主;二是产业已有大量的新品种,再选出的品种都不会有最初的品种对产业进步那么高的价值;三是使用育种群体不够大或者家系不够多,分子标记和全基因组选择也要求有大量群体或者大量家系作为多样性保障,国内育种使用的家系数量少或者群体不够大是目前普遍存在的不足,根据群体遗传学理论和育种实践,育种群体越大效果越好,这个在常规选育中的“金科玉律”在分子标记辅助育种中也是普遍适用的。

### 3.2 水产动物分子标记辅助育种理论讨论

水产动物分子标记辅助育种已经开展了十几年,但理论还不成熟,孙效文<sup>[2]</sup>在《鱼类分子育种学》中讨论了相关的理论基础,即生物学的基本法则是遗传信息从DNA传向RNA,从RNA传向蛋白质,蛋白质与环境相互作用决定性状,或者说,分子标记辅助育种的理论基础即性状是由基因决定。因此,利用DNA分子标记建立育种技术是表型选择有效的遗传基础,是育种技术发展的必然方向。

对优势基因或标记的富集,结合传统育种技术和物种生物学特性,再结合分子标记检测的个体与群体的遗传组成,将上述遗传与表型数据经现代生物统计方法进行处理可以建立选择强度大、效果好的鱼类育种技术,即以基因和标记为核心的鱼类分子标记辅助育种技术。此技术理论的核心要素:(1)表型选择仍是获得好的经济性性状的有效步骤,但基因型选择是建立优良种群

的决定性步骤; (2)性状的优势基因型的富集是获得优良性状的遗传基础, 依据群体或家系QTL等分析结果, 可以通过标记检测和选择达到富集家系或群体内的优势基因型的目的; (3)避免近亲繁殖是建立优良品种和进一步保护品种优良性状的关键环节, 利用共显性分子标记可以准确检测群体或家系个体间的亲缘关系, 从而将群体内或家系内的近交系数降到最低; (4)基因与综合性状的指数评估是将基因和标记融入育种技术的关键, 优势基因和标记要通过群体并形成品种来体现其优势, 将基因和标记及其他性状都利用指数来评估是建立优良种群所必需, 包括基因和标记对性状的贡献值的综合指数的BLUP分析或其他统计分析可以实现这个目标。

分子标记辅助育种具有不同的发展阶段, 鉴于性状是由基因决定的, 笔者相信, 在今后相当长的历史阶段中, 鱼类分子标记辅助育种研究将一直围绕如何利用基因与性状的关系而不断地发展出有效的育种技术。目前是分子标记辅助育种技术发展的初级阶段, 刚刚鉴定到一些与性状连锁的基因和标记, 对基因如何决定性状、对鱼类生存的外环境和基因所在基因组的内环境是如何影响基因的转录与表达并最终决定性状的优劣等过程还知之甚少, 基因与性状的复杂关系的解析是一个相当长的研究过程, 以此为基础分子标记辅助育种技术也有一个相当长的发展过程。由此, 鱼类分子标记辅助育种技术具有发展阶段论的特征。

#### 4 推荐一个实用的分子标记辅助育种技术

目前基因组选择育种技术正在被广泛使用, 尤其是承担各级政府资助的项目需要选育过程有较高的技术含量, 很容易选用基因组选择育种技术作为主要技术内容, 但又遇到成本高和工作量大两大问题。针对这样的难题, 笔者推荐一个既包含全基因组选择内容又包含大规模家系育种材料的技术方案。众所周知, 挪威在安大略鳟选育中所用的家系选育技术非常实用, 其中一条就是利用几百个野生群体构建了最初的几百个家系, 且每一代都用了200个家系以上的育种材料。这里包含的育种经验就是家系越多, 获得优良家系的可能性越大。笔者推荐一个建立超大规模混合群体并从中鉴定优良家系的技术:

将“水产动物标记辅助育种技术”中的分子标记辅助选育技术用于500个家系的混合群体分析, 利用“优选法”理念, 依据目标性状在1龄和2龄两个阶段进行选育, 获得目标性状的优良个体组成候选后备亲鱼群体, 进而用分子标记对后备亲鱼群体进行家系鉴别, 从而解决了超大混合群体中鉴别优良家系的技术难题。在此可以对所选后备亲本进行全基因组测序, 依据参考群体目标性状优势基因型鉴别出最优基因型组合的雌雄个体作为下一代繁育的配组亲本。在前期的研究中, 从30多万个混养个体中经过2次筛选获得约300尾优良个体, 通过分子标记辅助鉴别多数个体来源于15个家系。在此, 我们没有利用基因组测序, 仅利用20个标记进行基因组扫描, 计算亲本间的遗传距离, 获得的镜鲤后代新品系生长速率提高了30%以上, 利用获得与体质量相关的3个标记进行检测, 所选品系的优势基因型富集较对照组提高140%以上。笔者相信, 如果利用全基因组重测序, 选育效果会更好。

#### 参考文献:

- [1] 孙效文, 鲁翠云, 贾智英, 等. 水产动物分子育种研究进展[J]. *中国水产科学*, 2009, 16(6): 981-990.  
Sun X W, Lu C Y, Jia Z Y, *et al.* The progress of molecular marker-based breeding for aquatic species[J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2009, 16(6): 981-990(in Chinese).
- [2] 孙效文. 鱼类分子育种学[M]. 北京: 海洋出版社, 2010.  
Sun X W. *Molecular Breeding in Fish*[M]. Beijing: China Ocean Press, 2010(in Chinese).
- [3] Ji P F, Zhang Y, Li C, *et al.* High throughput mining and characterization of microsatellites from common carp genome[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(8): 9798-9807.
- [4] Sun X W, Liu D Y, Zhang X F, *et al.* SLAF-seq: an efficient method of large-scale de novo SNP discovery and genotyping using high-throughput sequencing[J]. *Plos One*, 2013, 3(8): e58700.
- [5] 孙效文, 徐鹏. 水产基因组技术与研究进展[M]. 北京: 海洋出版社, 2011.  
Sun X W, Xu P. *Aquatic Genome Technology and Research Progress*[M]. Beijing: China Ocean Press, 2011(in Chinese).



- [ 6 ] Agellon L B, Chen T T. Rainbow trout growth hormone: molecular cloning of cDNA and expression in *Escherichia coli*[J]. *DNA*, 1986, 5(6): 463-471.
- [ 7 ] Agellon L B, Davies S L, Lin C M, *et al.* Rainbow trout has two genes for growth hormone[J]. *Molecular Reproduction and Development*, 1988, 1(1): 11-17.
- [ 8 ] Agellon L B, Davies S L, Chen T T, *et al.* Structure of a fish (rainbow trout) growth hormone gene and its evolutionary implications[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1988, 85(14): 5136-5140.
- [ 9 ] Forbes S H, Knudsen K L, North T W, *et al.* One of two growth hormone genes in coho salmon is sex-linked[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91(5): 1628-1631.
- [ 10 ] Reindl K M, Kittilson J D, Sheridan M A, *et al.* Differential ligand binding and agonist-induced regulation characteristics of the two rainbow trout GH receptors, Ghr1 and Ghr2, in transfected cells[J]. *Journal of Endocrinology*, 2009, 202(3): 463-471.
- [ 11 ] Benedet S, Björnsson B T, Taranger G L, *et al.* Cloning of somatolactin alpha, beta forms and the somatolactin receptor in Atlantic salmon: seasonal expression profile in pituitary and ovary of maturing female broodstock[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008, 6(1): 42.
- [ 12 ] Sun X F, Guo Q L, Hu W, *et al.* Molecular cloning of growth hormone receptor (GHR) from common carp (*Cyprinus carpio* L.) and identification of its two forms of mRNA transcripts[J]. *Progress in Natural Science*, 2006, 16(11): 1156-1163.
- [ 13 ] Dejkhamron P, Thimmarayappa J, Kotlyarevska K, *et al.* Lipopolysaccharide (LPS) directly suppresses growth hormone receptor (GHR) expression through MyD88-dependent and -independent Toll-like receptor-4/MD2 complex signaling pathways[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2007, 274(1-2): 35-42.
- [ 14 ] Ahmed A S I, 于力群, 朱作言, 等. 生长激素受体信号相关因子在斑马鱼中的比较表达分析及GHR信号通路体内研究模型的建立[J]. *水生生物学报*, 2011, 35(5): 727-738.
- Ahmed A S I, Yu L Q, Zhu Z Y, *et al.* Comparative expression analysis of GHR signaling related factors in zebrafish (*Danio rerio*) and an *in vivo* model to study GHR signaling[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2011, 35(5): 727-738(in Chinese).
- [ 15 ] 徐磊, 白俊杰, 李胜杰, 等. 生长相关优势基因型在大口黑鲈‘优鲈1号’选育世代中的聚合[J]. *华南农业大学学报*, 2014, 35(1): 7-11.
- Xu L, Bai J J, Li S J, *et al.* Pyramiding of growth-related genotypes in generations of the largemouth bass, *Micropterus salmoides*, ‘Youlu No.1’[J]. *Journal of South China Agricultural University*, 2014, 35(1): 7-11(in Chinese).
- [ 16 ] Peterson B C, Small B C, Waldbieser G C, *et al.* Gene-based markers could aid selective breeding[J]. *Global Aquaculture Advocate*, 2007: 93.
- [ 17 ] Kocabas A M, Kucuktas H, Dunham R A, *et al.* Molecular characterization and differential expression of the myostatin gene in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression*, 2002, 1575(1-3): 99-107.
- [ 18 ] 衣启麟. 半滑舌鳎Myostatin基因通路相关基因的克隆和表达[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2011.
- Yi Q L. Molecular cloning and analysis of myostatin passthway related genes in Half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*) [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2011(in Chinese).
- [ 19 ] 李兴美, 范巍, 张彬, 等. 鲤鱼肌肉生长抑制素基因(MSTN)的克隆及其组织表达特征[J]. *水生生物学报*, 2007, 31(5): 643-648.
- Li X M, Fan W, Zhang B, *et al.* Cloning of myostatin of common carp (*Cyprinus carpio*) and its expression pattern in different tissues[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2007, 31(5): 643-648(in Chinese).
- [ 20 ] 郭慧慧, 包振民, 胡晓丽. 栉孔扇贝myostatin信号通路相关基因的克隆及表达分析[C]//中国水产学会学术年会, 昆明: 中国水产学会, 2008.
- Guo H H, Bao Z M, Hu X L. The cloning and expression analysis of myostatin pathway genes from Zhikong scallop (*Chlamys farreri*) [C]// Annual Meeting of the China Society of Fisheries, Kunming: China Society of Fisheries, 2008(in Chinese).
- [ 21 ] 郭琳, 李莉, 张国范. 海湾扇贝myostatin基因的克隆与分析[C]//中国动物学会、中国海洋湖沼学会贝类学会分会第十四次学会研讨会论文摘要汇编. 南昌: 中

- 国动物学会贝类学分会, 中国海洋湖沼学会贝类学分会, 2009.
- Guo L, Li L, Zhang G F. Cloning and analysis of myostatin genes of *Argopecten irradians*[C]// A Compilation of abstracts of papers of the 14th symposium of the Seminar of Society of Shellfish Society of China Zoological Society and China Oceanology and Limnology Society. Nanchang: Seminar of Society of Shellfish Society of China Zoological Society and China Oceanology and Limnology Society, 2009(in Chinese).
- [ 22 ] Iturra P, Lam N, de la Fuente M, *et al.* Characterization of sex chromosomes in rainbow trout and coho salmon using fluorescence in situ hybridization (FISH)[J]. *Genetica*, 2001, 111(1-3): 125-131.
- [ 23 ] Matsuda M, Nagahama Y, Shinomiya A, *et al.* DMY is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish[J]. *Nature*, 2002, 417(6888): 559-563.
- [ 24 ] Nanda I, Kondo M, Hornung U, *et al.* A duplicated copy of *DMRT1* in the sex-determining region of the Y chromosome of the medaka, *Oryzias latipes*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(18): 11778-11783.
- [ 25 ] Mei J, Gui J F. Genetic basis and biotechnological manipulation of sexual dimorphism and sex determination in fish[J]. *Science China Life Sciences*, 2015, 58(2): 124-136.
- [ 26 ] 陈松林, 邵长伟, 徐鹏. 水产生物技术发展战略研究[J]. *中国工程科学*, 2016, 18(3): 49-56.
- Chen S L, Shao C W, Xu P. Development Strategy for Fisheries Biotechnology[J]. *Engineering Science*, 2016, 18(3): 49-56(in Chinese).
- [ 27 ] 徐跑. 黄颡鱼性别相关基因 *Sox9*、*Ftz-F1* 和 *P450arom* 的研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2006.
- Xu P. Study on sex related genes *Sox9*, *Ftz-F1*, and *P450arom* in yellow catfish, *Pelteobagrus fulvidraco*[D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2006(in Chinese).
- [ 28 ] Chen X, Mei J, Wu J J, *et al.* A comprehensive transcriptome provides candidate genes for sex determination/differentiation and SSR/SNP markers in yellow catfish[J]. *Marine Biotechnology*, 2015, 17(2): 190-198.
- [ 29 ] 吴俊颖. XY和YY黄颡鱼精巢转录组分析以及*rbmx*基因在鱼类性腺发育中的功能研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2017.
- Wu J J. Transcriptome analysis of XY, YY yellow catfish testes and functional study of *rbmx* in fish gonad development[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2017(in Chinese).
- [ 30 ] Li M H, Sun Y L, Zhao J, *et al.* A tandem duplicate of antimüllerian hormone with a missense SNP on the Y chromosome is essential for male sex determination in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*[J]. *Plos Genetics*, 2015, 11(11): e1005678.
- [ 31 ] Tao W J, Chen J L, Tan D J, *et al.* Transcriptome display during tilapia sex determination and differentiation as revealed by RNA-Seq analysis[J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 363.
- [ 32 ] Wei L, Yang C, Tao W J, *et al.* Genome-wide identification and transcriptome-based expression profiling of the *Sox* gene family in the Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(3): 270.
- [ 33 ] Xia W, Zhou L, Yao B, *et al.* Differential and spermatogenic cell-specific expression of *DMRT1* during sex reversal in protogynous hermaphroditic groupers[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2007, 263(1-2): 156-172.
- [ 34 ] 贾震虎, 夏春. 硬骨鱼类MHC I 基因结构与抗病力关系探讨[J]. *中国兽医杂志*, 2012, 48(3): 61-63.
- Jia Z H, Xia C. Relationship between MHC I gene structure and disease resistance in teleost fish[J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2012, 48(3): 61-63(in Chinese).
- [ 35 ] Sundaram A Y M, Kiron V, Dopazo J, *et al.* Diversification of the expanded teleost-specific toll-like receptor family in Atlantic cod, *Gadus morhua*[J]. *BMC Evolutionary Biology*, 2012, 12(1): 256.
- [ 36 ] Azis. The use of MHC I molecular marker in the selection of catfish (*Clarias* sp.) resistance to *aeromonas hydrophila* infection[EB/OL]. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/79893>.
- [ 37 ] 张玉喜, 陈松林. 牙鲈MHC class II B基因多态性及其与鱼体抗病力关系的分析[J]. *水产学报*, 2006, 30(5): 633-639.

- Zhang Y X, Chen S L. Major histocompatibility complex class II B allele polymorphism and its association with resistance/susceptibility to *Vibrio anguillarum* in Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*[J]. Journal of Fisheries of China, 2006, 30(5): 633-639(in Chinese).
- [ 38 ] 徐建勇. 大菱鲆抗病相关MHC II B等位基因筛选与分析[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2008.
- Xu J Y. Screening and analysis of MHC II B alleles associated with disease resistance in turbot[D]. Qingdao: Ocean University of China, 2008(in Chinese).
- [ 39 ] 柴欣, 胡晓坤, 马徐发, 等. 团头鲂MHC II  $\alpha$ 基因的SNP位点开发、鉴定及与抗病性状关联分析[J]. 华中农业大学学报, 2017, 36(4): 76-82.
- Chai X, Hu X K, Ma X F, *et al.* SNP screening, identification and association with disease resistance of MHC II  $\alpha$  gene in blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*)[J]. Journal of Huazhong Agricultural University, 2017, 36(4): 76-82(in Chinese).
- [ 40 ] Park I Y, Park C B, Kim M S, *et al.* Parasin I, an antimicrobial peptide derived from histone H2A in the catfish, *Parasilurus asotus*[J]. *Febs Letters*, 1998, 437(3): 258-262.
- [ 41 ] 薛林贵, 马萍, 尚海, 等. 鱼类及两栖动物抗菌肽的研究进展[J]. 生物技术通报, 2017, 33(12): 61-66.
- Xue L G, Ma P, Shang H, *et al.* Research advances on antimicrobial peptides of fish and amphibians[J]. Biotechnology Bulletin, 2017, 33(12): 61-66(in Chinese).
- [ 42 ] Dorson M, de Barde A, Kinkelin P. Egged virus induced rainbow trout serum interferon: some physicochemical properties[J]. *Ann Microbiol (Paris)*, 1975, 126(4): 485-489.
- [ 43 ] 张义兵, 俞小牧. 鱼类干扰素的研究进展[J]. *中国水产科学*, 2000, 7(3): 97-101.
- Zhang Y B, Yu X M. Progress of studies on fish interferon[J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2000, 7(3): 97-101(in Chinese).
- [ 44 ] Yabu T, Hirose H, Hirono I, *et al.* Molecular cloning of a novel interferon regulatory factor in Japanese flounder, *Paralichthys olivaceus*[J]. *Molecular Marine Biology and Biotechnology*, 1998, 7(2): 138-144.
- [ 45 ] 陈新华, 丁扬, 母尹楠. 大黄鱼干扰素d基因启动子序列及其应用: CN106754923A[P]. 2017-05-31.
- Chen X H, Ding Y, Mu Y N. Pseudosciaena crocea interferon d gene promoter sequence and application thereof: CN106754923A[P]. 2017-05-31(in Chinese).
- [ 46 ] 余嘉欣, 吴芳, 孙成飞, 等. 尼罗罗非鱼 $\gamma$ -干扰素基因的克隆、结构分析及组织表达[J]. *南方水产科学*, 2017, 13(1): 85-94.
- Yu J X, Wu F, Sun C F, *et al.* Cloning, structure analysis and expression of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) gene in *Oreochromis niloticus*[J]. *South China Fisheries Science*, 2017, 13(1): 85-94(in Chinese).
- [ 47 ] Wu H, Liu L Q, Wu S Z, *et al.* IFN $\beta$  of black carp functions importantly in host innate immune response as an antiviral cytokine[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018, 74: 1-9.
- [ 48 ] Gong Y W, Feng S S, Li S Q, *et al.* Genome-wide characterization of Toll-like receptor gene family in common carp (*Cyprinus carpio*) and their involvement in host immune response to *Aeromonas hydrophila* infection[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics*, 2017, 24: 89-98.
- [ 49 ] 范泽军, 邹鹏飞, 姚翠鸾. 鱼类Toll样受体及其信号传导的研究进展[J]. *水生生物学报*, 2015, 39(1): 173-184.
- Fan Z J, Zou P F, Yao C L. Toll-like receptors (TLR) and its signaling pathway in teleost[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2015, 39(1): 173-184(in Chinese).
- [ 50 ] 柏盈盈, 贾智英, 葛会争, 等. TLR9基因SNP位点检测及其在7种鲤中的遗传多样性研究[J]. *淡水渔业*, 2013, 43(6): 19-28.
- Bai Y Y, Jia Z Y, Ge H Z, *et al.* SNP detection and genetic diversity of TLR9 gene in seven different populations of *Cyprinus carpio*[J]. *Freshwater Fisheries*, 2013, 43(6): 19-28(in Chinese).
- [ 51 ] 金生振, 王荣华, 周智愚. 赤眼鲮Toll样受体9基因的cDNA全长克隆及表达特性分析[J]. *湖南农业大学学报(自然科学版)*, 2017, 43(3): 304-309.
- Jin S Z, Wang R H, Zhou Z Y. Molecular cloning and expression characteristics of toll-like receptor gene 9 in *Squaliobarbus curriculus*[J]. *Journal of Hunan Agricultural University (Natural Sciences)*, 2017, 43(3): 304-309(in Chinese).
- [ 52 ] 覃川杰, 龚全, 文正勇, 等. 瓦氏黄颡鱼(*Pelteobagrus vachellii*) Toll样受体2(TLR2)基因克隆及免疫功能

- [J]. 海洋与湖沼, 2018, 49(1): 198-206.
- Qin C J, Gong Q, Wen Z Y, *et al.* Cloning and expression of the Toll-like receptor 2 of *Pelteobagrus vachellii*[J]. *Oceanologia et Limnologia Sinica*, 2018, 49(1): 198-206(in Chinese).
- [ 53 ] Pang J C, Gao F Y, Wang M, *et al.* Isolation and characterization of Toll - like receptor 21 and 22 genes from Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (Linnaeus)[J]. *Aquaculture Research*, 2017, 48(7): 3528-3544.
- [ 54 ] 李鸥, 曹顶臣, 张研, 等. 利用EST-SSR分子标记研究鲤的饲料转化率性状[J]. 水产学报, 2009, 33(4): 624-631.
- Li O, Cao D C, Zhang Y, *et al.* Studies on feed conversion ratio trait of common carp(*Cyprinus carpio* L.) using EST-SSR marker [J]. *Journal of Fisheries of China*, 2009, 33(4): 624-631 (in Chinese).
- [ 55 ] 张丽博, 张晓峰, 曹顶臣, 等. 利用SSR及EST标记对鲤鱼饲料转化率的QTL分析[J]. 农业生物技术学报, 2010, 18(5): 963-967.
- Zhang L B, Zhang X F, Cao D C, *et al.* QTL analysis related to feed conversion efficiency in common carp (*Cyprinus carpio*) using SSR and EST markers[J]. *Journal of Agricultural Biotechnology*, 2010, 18(5): 963-967(in Chinese).
- [ 56 ] Lu C Y, Laghari M Y, Zheng X H, *et al.* Mapping quantitative trait loci and identifying candidate genes affecting feed conversion ratio based onto two linkage maps in common carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. *Aquaculture*, 2017, 468: 585-596.
- [ 57 ] Liu H B, Nguyen Y T, Nettleton D, *et al.* Post-weaning blood transcriptomic differences between Yorkshire pigs divergently selected for residual feed intake[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 73.
- [ 58 ] Trujillo A I, Casal A, Peñagaricano F, *et al.* Association of SNP of neuropeptide Y, leptin, and IGF-1 genes with residual feed intake in confinement and under grazing condition in Angus cattle[J]. *Journal of Animal Science*, 2013, 91(9): 4235-4244.
- [ 59 ] 张晓锋, 李超, 鲁翠云, 等. 鲤饲料转化率性状的关联分析及优异等位变异挖掘[J]. 水产学杂志, 2017, 30(3): 11-18.
- Zhang X F, Li C, Lu C Y, *et al.* Association analysis of feed conversion efficiency and exploration of elite alleles in common carp[J]. *Chinese Journal of Fisheries*, 2017, 30(3): 11-18(in Chinese).
- [ 60 ] 刘丽, 余红心, 肖维, 等. 鱼肉品质的研究进展[J]. 内陆水产, 2008, 33(8): 9-12.
- Liu L, Yu H X, Xiao W, *et al.* Research progress of fish quality[J]. *Inland Fisheries*, 2008, 33(8): 9-12(in Chinese).
- [ 61 ] 姜琳琳, 苏捷. 鱼肉风味品质的研究进展[J]. 水利渔业, 2008, 28(4): 19-20.
- Jiang L L, Su J. Research progress of fish flavor quality[J]. *Reservoir Fisheries*, 2008, 28(4): 19-20(in Chinese).
- [ 62 ] 尹丽卿, 苏琳, 靳焯. 肌纤维特性与鱼肉品质的关系及其调控技术的研究进展[J]. 食品工业, 2015, 36(2): 231-234.
- Yin L Q, Su L, Jin Y. Relationship between fish muscle fiber characteristics and meat quality and its regulation technology[J]. *The Food Industry*, 2015, 36(2): 231-234(in Chinese).
- [ 63 ] 李远友, 张亮, 王树启, 等. 篮子鱼调控HUFA合成的关键酶基因的克隆及特性[C]//第十二届中国科协年会第21分会场--生物技术与水产健康养殖研讨会、中国水产学会水产生物技术专业委员会2010年年会暨水产生物基因组研讨会论文集. 福州: 中国科协, 中国水产学会, 2010.
- Li Y Y, Zhang L, Wang S Q, *et al.* Cloning and characterization of key enzyme genes regulating HUFA synthesis in *Siganus canaliculatus*[C]// Annual Meeting of the Chinese Association of Science and Technology-Seminar on Biotechnology and Healthy Aquaculture, Annual Meeting of the Specialized Committee on Aquatic Biotechnology of the Chinese Society of Fisheries and Seminar on Aquatic Biogenome. Fuzhou: China Association for Science and Technology, China Society of Fisheries, 2010(in Chinese).
- [ 64 ] 张亮. 黄斑篮子鱼参与HUFA合成的三个关键酶基因的克隆及其特性[D]. 汕头: 汕头大学, 2010.
- Zhang L. Cloning and characteristics of three genes encoding the key enzymes involving in HUFA biosynthesis of *Siganus canaliculatus*[D]. Shantou: Shantou University, 2010(in Chinese).
- [ 65 ] 俞菊华, 李红霞, 李建林, 等. 建鲤FABP3基因分离及其多态性与增重的相关分析[J]. 水产学报, 2012, 36(12): 1809-1818.
- Yu J H, Li H X, Li J L, *et al.* Sequences analysis of

- jIFABP3s and the correlation between polymorphisms and body weight gain in *Cyprinus carpio* var. *jian*[J]. Journal of Fisheries of China, 2012, 36(12): 1809-1818(in Chinese).
- [ 66 ] 夏正龙, 俞菊华, 李红霞, 等. 建鲤肠型脂肪酸结合蛋白基因的分离及其SNPs与增重的相关分析[J]. 遗传, 2013, 35(5): 628-636.
- Xia Z L, Yu J H, Li H X, *et al.* Sequences analysis of jIFABP2 and the correlation between polymorphisms and body weight gain in *Cyprinus carpio* var. *jian*[J]. Hereditas, 2013, 35(5): 628-636(in Chinese).
- [ 67 ] 李红霞, 李建林, 唐永凯, 等. 建鲤ODC1基因型与增重的相关性分析[J]. 水生生物学报, 2014, 38(3): 414-421.
- Li H X, Li J L, Tang Y K, *et al.* Correlation analysis between body weight gain and ODC1 genotypes in *Cyprinus carpio* var. *jian*[J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2014, 38(3): 414-421(in Chinese).
- [ 68 ] 吴景, 郑先虎, 匡友谊, 等. 镜鲤脂肪酸延长酶5基因的克隆和表达分析[J]. 中国水产科学, 2015, 22(1): 9-16.
- Wu J, Zheng X H, Kuang Y Y, *et al.* Cloning and characteristic analysis of fatty acid elongase 5 in mirror carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Journal of Fishery Sciences of China, 2015, 22(1): 9-16(in Chinese).
- [ 69 ] 任晓亮, 侯睿, 王珊, 等. 控制虾夷扇贝闭壳肌积累类胡萝卜素相关基因的筛查[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2012, 42(9): 41-47.
- Ren X L, Hou R, Wang S, *et al.* Identification of genes relating to carotenoids accumulation in adductor muscles of Yesso scallops (*Patinopecten yessoensis*)[J]. Periodical of Ocean University of China, 2012, 42(9): 41-47(in Chinese).
- [ 70 ] 孙玉华, 谢平, 郭海涛, 等. 鱼类谷胱甘肽转移酶基因cDNA克隆及其序列分析[J]. 遗传, 2007, 29(3): 349-354.
- Sun Y H, Xie P, Guo H T, *et al.* Cloning and the sequence analysis of the fish glutathione transferase Pi gene[J]. Hereditas (Beijing), 2007, 29(3): 349-354(in Chinese).
- [ 71 ] Ji R, Li Y, Li X, *et al.* Effects of dietary tea polyphenols on growth, biochemical and antioxidant responses, fatty acid composition and expression of lipid metabolism related genes of large yellow croaker (*Larimichthys crocea*)[J]. Aquaculture Research, 2018, 49(3): 1210-1218.
- [ 72 ] Listed N. A comprehensive genetic linkage map of the human genome. NIH/CEPH Collaborative Mapping Group[J]. Science, 1992, 258(5079): 67-86.
- [ 73 ] Laghari M Y, Lashari P, Zhang X F, *et al.* QTL mapping for economically important traits of common carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. Journal of Applied Genetics, 2015, 56(1): 65-75.
- [ 74 ] Jackson T R, Ferguson M M, Danzmann R G, *et al.* Identification of two QTL influencing upper temperature tolerance in three rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) half-sib families[J]. Heredity, 1998, 80(2): 143-151.
- [ 75 ] Amid D. Detection of QTL affecting flesh quality traits (body lipid percentage and flesh colour) using molecular markers (microsatellites and AFLP markers) in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.)[D]. Stirling: University of Stirling, 2009.
- [ 76 ] Derayat A, Houston R D, Guy D R, *et al.* Mapping QTL affecting body lipid percentage in Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. Aquaculture, 2007, 272(S1): 250-251.
- [ 77 ] Kuang Y Y, Zheng X H, Lv W H, *et al.* Mapping quantitative trait loci for flesh fat content in common carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Aquaculture, 2014, 435: 100-105.
- [ 78 ] Zheng X H, Kuang Y Y, Lv W H, *et al.* Genome-wide association study for muscle fat content and abdominal fat traits in common carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Plos One, 2016, 11(12): e0169127.
- [ 79 ] 王宣朋, 张晓峰, 李文升, 等. 鲤饲料转化率性状的QTL定位及遗传效应分析[J]. 水生生物学报, 2012, 36(2): 177-196.
- Wang X P, Zhang X F, Li W S, *et al.* Mapping and genetic effect analysis on quantitative trait loci related to feed conversion ratio of common carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2012, 36(2): 177-196(in Chinese).
- [ 80 ] Pang M X, Fu B D, Yu X M, *et al.* Quantitative trait loci mapping for feed conversion efficiency in crucian carp (*Carassius auratus*)[J]. Scientific Reports, 2017, 43(6): 1531-1542.
- [ 81 ] Barroso R M, Wheeler P A, Lapatra S E, *et al.* QTL for IHNV resistance and growth identified in a rainbow

- (*Oncorhynchus mykiss*)×yellowstone cutthroat (*Oncorhynchus clarki bouvieri*) trout cross[J]. *Aquaculture*, 2008, 277(3-4): 156-163.
- [ 82 ] Fuji K, Kobayashi K, Hasegawa O, *et al.* Identification of a single major genetic locus controlling the resistance to lymphocystis disease in Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*)[J]. *Aquaculture*, 2006, 254(1-4): 203-210.
- [ 83 ] Xu T J, Chen S L, Ji X S, *et al.* MHC polymorphism and disease resistance to *Vibrio anguillarum* in 12 selective Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) families[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2008, 2(3): 5: 213-221.
- [ 84 ] 贺艳. 美洲牡蛎(*Crassostrea virginica*)抗病相关基因标记的筛选及应用[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.  
He Y. Identification and application of disease-resistance markers in the eastern oyster (*Crassostrea virginica*)[D]. Qingdao: Ocean University of China, 2012(in Chinese).
- [ 85 ] Zheng X H, Kuang Y Y, Lv W H, *et al.* A consensus linkage map of common carp (*Cyprinus carpio* L.) to compare the distribution and variation of QTLs associated with growth traits[J]. *Science China Life Sciences*, 2013, 56(4): 351-359.
- [ 86 ] Gutierrez A P, Lubieniecki K P, Davidson E A, *et al.* Genetic mapping of quantitative trait loci (QTL) for body-weight in Atlantic salmon (*Salmo salar*) using a 6.5 K SNP array[J]. *Aquaculture*, 2012, 358-359: 61-70.
- [ 87 ] Gutierrez A P, Yáñez J M, Fukui S, *et al.* Genome-wide association study (GWAS) for growth rate and age at sexual maturation in Atlantic Salmon (*Salmo salar*)[J]. *Plos One*, 2015, 10(3): e0119730.
- [ 88 ] 李小慧, 白俊杰, 叶星, 等. 大口黑鲈IGF-I基因内含子 1、3和4序列多态性研究[J]. 上海海洋大学学报, 2009, 18(1): 8-13.  
Li X H, Bai J J, Ye X, *et al.* Polymorphisms of intron 1,3 and 4 of insulin-like growth factor I gene in largemouth bass[J]. *Journal of Shanghai Ocean University*, 2009, 18(1): 8-13(in Chinese).
- [ 89 ] Allen H L, Estrada K, Lettre G, *et al.* Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height[J]. *Nature*, 2010, 467(7317): 832-838.
- [ 90 ] Wood A R, Esko T, Yang J, *et al.* Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height[J]. *Nature Genetics*, 2014, 46(11): 1173-1186.
- [ 91 ] Lei S F, Yang T L, Tan L J, *et al.* Genome-wide association scan for stature in Chinese: evidence for ethnic specific loci[J]. *Human Genetics*, 2009, 125(1): 1-9.
- [ 92 ] Geng X, Sha J, Liu S K, *et al.* A genome-wide association study in catfish reveals the presence of functional hubs of related genes within QTLs for columnaris disease resistance[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16(1): 196.
- [ 93 ] Houston R D, Taggart J B, Cézard T, *et al.* Development and validation of a high density SNP genotyping array for Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 90.
- [ 94 ] Xu J, Zhao Z X, Zhang X F, *et al.* Development and evaluation of the first high-throughput SNP array for common carp (*Cyprinus carpio*)[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 307.
- [ 95 ] Dupont C, Armant D R, Brenner C A. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective[J]. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2009, 27(5): 351-357.
- [ 96 ] Wan L, Dong L, Xiao S, *et al.* Genomewide association study for economic traits in the large yellow croaker with different numbers of extreme phenotypes[J]. *Journal of Genetics*, 2018, 97(4): 887-895.
- [ 97 ] Xu J, Li J T, Jiang Y L, *et al.* Genomic basis of adaptive evolution: the survival of amur ide (*Leuciscus waleckii*) in an extremely alkaline environment[J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2017, 34(1): 145-159.
- [ 98 ] Lamichhaney S, Martinez Barrio A, Rafati N, *et al.* Population-scale sequencing reveals genetic differentiation due to local adaptation in Atlantic herring[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(47): 19345-19350.
- [ 99 ] Hohenlohe P A, Day M D, Amish S J, *et al.* Genomic patterns of introgression in rainbow and Westslope cutthroat trout illuminated by overlapping paired-end RAD sequencing[J]. *Molecular Biology*, 2013, 22(11):

- 3002-3013.
- [100] 李雪. 虾夷扇贝(*Patinopecten yessoensis*)类胡萝卜素积累相关基因和SNP位点筛查[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.
- Li X. Identification of genes and SNPs associated with carotenoids accumulation in Yesso Scallop (*Patinopecten yessoensis*)[D]. Qingdao: Ocean University of China, 2012(in Chinese).
- [101] Wang S, Meyer E, Mckay J K, *et al.* 2b-RAD: a simple and flexible method for genome-wide genotyping[J]. *Nature Methods*, 2012, 9(8): 808-810.
- [102] 朱蓝菲, 蒋一珪. 银鲫不同雌核发育系的生物学特性比较研究[J]. *水生生物学报*, 1993, 17(2): 112-120.
- Zhu L F, Jiang Y G. A comparative study of the biological characters of gynogenetic clones of silver crucian carp (*Carassius auratus gibelio*)[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 1993, 17(2): 112-120(in Chinese).
- [103] Fuji K, Hasegawa O, Honda K, *et al.* Marker-assisted breeding of a lymphocystis disease-resistant Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*)[J]. *Aquaculture*, 2007, 272(1-4): 291-295.
- [104] Mochizuki M, Akutsu T, Kogami S, *et al.* Differences observed in disease tolerance and reproduction trait of two rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* strains by chromosome manipulation[J]. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 2007, 73(5): 844-850.
- [105] Okamoto N, Fuji K, Ohara E, *et al.* Strategy for marker-assisted breeding, status of genetic linkage maps, and QTL for aquaculture species[C]//Fisheries Science and Technology Forum. Beijing: Chinese Academy of Fishery Sciences, 2005.
- [106] Az is, Alimuddin, Sukenda, *et al.* Identifikasi kandidat marka MHC I pada ikan lele (*Clarias* sp.) tahan infeksi *Aeromonas hydrophila*[J]. *J Ris Akuakultur*, 2015, 10: 261-269.
- [107] Sae-Lim P, Komen H, Kauser A, *et al.* Enhancing selective breeding for growth, slaughter traits and overall survival in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Aquaculture*, 2013, 372-375: 89-96.
- [108] Kobayashi T, Fushiki T L S. Production of gynogenetic inbred lines of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and selection for early spawning time and large egg size[J]. *Aquaculture Science*, 2011, 59(2): 191-198.
- [109] Correa K, Banger R, Figueroa R, *et al.* The use of genomic information increases the accuracy of breeding value predictions for sea louse (*Caligus rogercresseyi*) resistance in Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. *Genetics Selection Evolution*, 2017, 49(1): 15.
- [110] Mendel J, Jánová K, Palíková M. Genetically influenced resistance to stress and disease in salmonids in relation to present-day breeding practice-a short review[J]. *Acta Veterinaria Brno*, 2018, 87(1): 35-45.
- [111] Robledo D, Palaiokostas C, Bargelloni L, *et al.* Applications of genotyping by sequencing in aquaculture breeding and genetics[J]. *Reviews in Aquaculture*, 2018, 10(3): 670-682.
- [112] Gjedrem T, Robinson N, Rye M. The importance of selective breeding in aquaculture to meet future demands for animal protein: a review[J]. *Aquaculture*, 2012, 350-353: 117-129.
- [113] Meuwissen T H E, Hayes B J, Goddard M E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps[J]. *Genetics*, 2001, 157(4): 1819-1829.
- [114] Meuwissen T, Hayes B, Goddard M. Genomic selection: a paradigm shift in animal breeding. Technical Note: agrigenomics[J]. *Animal Frontiers*, 2016, 6(1): 6-14.
- [115] Meuwissen T. Genomic selection: marker assisted selection on a genome wide scale[J]. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2007, 124(6): 321-322.
- [116] Vallejo R L, Leeds T D, Gao G T, *et al.* Genomic selection models double the accuracy of predicted breeding values for bacterial cold water disease resistance compared to a traditional pedigree-based model in rainbow trout aquaculture[J]. *Genetics Selection Evolution*, 2017, 49(1): 17.
- [117] Houston R D. Application of genomics to selective breeding of Atlantic salmon[J]. *Plant and Animal Genome in San Diego*, 2015.
- [118] Abdelrahman H, ElHady M, Alcivar-Warren A, *et al.* Aquaculture genomics, genetics and breeding in the United States: current status, challenges, and priorities for future research[J]. *BMC Genomics*, 2017, 18: 191.
- [119] Dunham R A, Ramboux ACR, Perera D A, *et al.* Effect of strain on the growth, survival and sexual dimorphism of channel×blue catfish hybrids grown in earthen ponds[J]. *Aquaculture*, 2014, 420: S20-S24.

- [120] Chatchaiphan S, Srisapoom P, Na-Nakorn U. Effects of strains on growth performances of triploid bighead catfish, *Clarias macrocephalus* Günther, 1864[J]. Agriculture and Natural Resources, 2016, 50(4).
- [121] 中华人民共和国农业农村部公告, 第28号. 发布水产新品种名录和简介[Z]. GS-01-001-2017. Announcement of Ministry of Agriculture and Rural Affairs of People's Republic of China, No. 28. List and introduction of new aquatic products[Z]. GS-01-001-2017(in Chinese).
- [122] 郑卫卫, 陈松林, 李泽宇, 等. 牙鲆抗迟缓爱德华氏菌性状的遗传力和育种值分析[J]. 农业生物技术学报, 2016, 24(8): 1181-1189. Zheng W W, Chen S L, Li Z Y, et al. Analyzing of heritability and breeding value of disease resistance for *Edwardsiella tarda* in Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*)[J]. Journal of Agricultural Biotechnology, 2016, 24(8): 1181-1189(in Chinese).
- [123] 中华人民共和国农业农村部公告第28号. 发布水产新品种名录和简介[Z]. GS-02-005-2016. Announcement of Ministry of Agriculture and Rural Affairs of People's Republic of China. No. 28. List and introduction of new aquatic products[Z]. GS-02-005-2016(in Chinese).
- [124] Jia Z Y, Wang S H, Bai S S, et al. Survival rate and immunological responses of mirror carp selective breeding generations to CyHV-3[J]. Journal of the World Aquaculture Society, 2018, 49(2): 388-395.
- [125] 孙效文, 鲁翠云, 曹顶臣, 等. 镜鲤体重相关分子标记与优良子代的筛选和培育[J]. 水产学报, 2009, 33(2): 177-181. Sun X W, Lu C Y, Cao D C, et al. Molecular markers associated with body weight of mirror carp and selection and raising of progenies[J]. Journal of Fisheries of China, 2009, 33(2): 177-181(in Chinese).
- [126] 包振民, 陈刚, 胡景杰, 等. 高产抗逆杂交扇贝品种的育成方法: CN200610076945[P]. 2007-01-17. Bao Z M, Chen G, Hu J J, et al. Breeding method of high-yield reversible-resisting hybrid ctenoid variety: CN200610076945[P]. 2007-01-17(in Chinese).
- [127] 苏海林, 王扬帆, 胡晓丽, 等. 贝类全基因组遗传育种评估与分析系统的开发[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2016, 46(10): 65-72. Su H L, Wang Y F, Hu X L, et al. Development of the genomic analysis and evaluation system for shellfish genetic breeding[J]. Periodical of Ocean University of China, 2016, 46(10): 65-72(in Chinese).
- [128] 刘峰. 半滑舌鳎经济性状的遗传评估及基因组选择初步研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2015. Liu F. Genetic evaluation and a Preliminary genomic selection research of economic traits in *Cynoglossus semilaevis*[D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2015(in Chinese).
- [129] 刘洋, 谌微, 刘贤德, 等. 大黄鱼全基因组选择育种技术研究项目[C]//生命科学前沿与农业生物技术创新全国博士生学术论坛论文集. 武汉: 华中科技大学, 2012. Liu Y, Shen W, Liu X D, et al. Research of genome wide selection breeding technology of *Pseudosciaena crocea*[C]//Frontier and Innovation of Life Sciences and Agricultural Biotechnology. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2012(in Chinese).
- [130] Kocher T D. Genetic maps of aquaculture species[R]. Durham, NH: University of New Hampshire, 1998.
- [131] 陈松林, 张玉喜, 刘云国, 等. 牙鲆抗病相关MHC基因标记及其辅助育种方法: CN200510045555[P]. 2006-08-02. Chen S L, Zhang Y X, Liu Y G, et al. Lefteye flounder disease resistance related MHC gene marker and subsidiary breeding method: CN200510045555[P]. 2006-08-02(in Chinese).
- [132] 贾智英, 石连玉, 赵新春, 等. 一种构建鲤鱼抗病家系核心群体的方法: CN201410344425[P]. 2014-10-15. Jia Z Y, Shi L Y, Zhao X C, et al. Method for breeding disease-resistant family core group of carps: CN201410344425[P]. 2014-10-15(in Chinese).
- [133] 刘汉勤, 侯昌春, 熊玉宇, 等. 一种杂交选育全雄黄颡鱼优良品种的方法: CN201610415311[P]. 2016-09-07. Liu H Q, Hou C C, Xiong Y Y, et al. Method of hybrid breeding of excellent varieties of all-male yellow catfishes: CN201610415311[P]. 2016-09-07(in Chinese).
- [134] 刘汉勤, 侯昌春, 陈丽慧, 等. 一代育成全雌黄颡鱼的方法: CN201511000723[P]. 2016-04-13. Liu H Q, Hou C C, Chen L H, et al. Method achieving one-generation breeding of all-female *Pelteobagrus*



- fulvidraco*: CN201511000723[P]. 2016-04-13(in Chinese).
- [135] 陈松林, 邵长伟, 季相山, 等. 半滑舌鳎性别特异微卫星标记及其在超雌鱼鉴定中的应用: CN201010602-905[P]. 2011-07-27.  
Chen S L, Shao C W, Ji X S, *et al.* Gender-specific microsatellite marker for *Cynoglossus semilaevis* and application of same in identification of superfemale *Cynoglossus semilaevis*: CN201010602905[P]. 2011-07-27(in Chinese).
- [136] 陈松林, 季相山, 邵长伟, 等. 半滑舌鳎遗传性别及 WW超雌鱼鉴定方法: CN200810016870[P]. 2008-11-12.  
Chen S L, Ji X S, Shao C W, *et al.* Method for identifying *Cynoglossus semilaevis* genetic sex and WW superfemale fish: CN200810016870[P]. 2008-11-12(in Chinese).
- [137] 陈松林, 胡乔木, 李仰真, 等. 提高半滑舌鳎养殖苗种雌鱼比例的方法: CN201210120086[P]. 2012-08-15.  
Chen S L, Hu Q M, Li Y Z, *et al.* Method for improving ratio of female fish in *Cynoglossus semilaevis* cultured fingerlings: CN201210120086[P]. 2012-08-15(in Chinese).
- [138] 李恒德, 蒋丽. 半滑舌鳎性逆转遗传控制位点的筛选方法、试剂盒及应用: CN201610875794[P]. 2017-04-26.  
Li H D, Jiang L. Screening method, kit and applications of *Cynoglossus semilaevis* gunther sex conversion genetic control site: CN201610875794[P]. 2017-04-26(in Chinese).
- [139] Cui Y, Wang W F, Ma L Y, *et al.* New locus reveals the genetic architecture of sex reversal in the Chinese tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*)[J]. *Heredity*, 2018, 121(4): 319-326.
- [140] 王德寿, 孙运侣, 江东能, 等. 尼罗罗非鱼Y染色体特异分子标记与基于该分子标记的遗传性别鉴定方法和超雌鱼生产方法: CN201310388996[P]. 2013-11-27.  
Wang D S, Sun Y L, Jiang D N, *et al.* Y-chromosome specific molecular marker of Nile tilapia, and genetic sex determination method and supermale producing method both based on molecular marker: CN201310388-996[P]. 2013-11-27(in Chinese).
- [141] 包振民, 王珊, 胡景杰, 等. 一种橘红色闭壳肌扇贝的培育方法: CN200910231570[P]. 2010-06-09.  
Bao Z M, Wang S, Hu J J, *et al.* Culture method of orange adductor scallop: CN200910231570[P]. 2010-06-09(in Chinese)
- [142] 陈松林, 刘洋, 刘峰, 等. 一种基于全基因组选择的鱼类抗病良种培育方法: CN201610902786[P]. 2017-03-08.  
Chen S L, Liu Y, Liu F, *et al.* Whole-genome-selection-based method for breeding improved disease-resistant fish varieties: CN201610902786[P]. 2017-03-08(in Chinese).
- [143] 包振民, 王师, 焦文倩, 等. 一种高通量、多种类型分子标记通用的分型技术: CN201510307506[P]. 2015-08-12.  
Bao Z M, Wang S, Jiao W Q, *et al.* High-throughput typing technique universal to various molecular markers: CN201510307506[P]. 2015-08-12(in Chinese).
- [144] 王师, 包振民, 刘平平, 等. 一种串联RAD标签测序文库的构建方法: CN201610629494[P]. 2016-12-07.  
Wang S, Bao Z M, Liu P P, *et al.* Method for constructing series connection RAD[restriction-site-associated DNA (deoxyribonucleic acid)] tag sequencing libraries: CN201610629494[P]. 2016-12-07(in Chinese).
- [145] 王志勇, 董林松, 肖世俊. 一种确定最佳SNP数量及其通过筛选标记对大黄鱼生产性能进行基因组选择育种的方法: CN201710755157[P]. 2017-11-10.  
Wang Z Y, Dong L S, Xiao S J. A method for determining the optimum number of SNPs and screening markers for genome selection breeding of large yellow croaker: CN201710755157[P]. 2017-11-10 (in Chinese).
- [146] 董林松, 王志勇. 一种新的估计基因组育种值的快速贝叶斯方法: CN201710755168[P]. 2018-01-16.  
Dong L S, Wang Z Y. A new fast Bayesian method for estimating genome breeding value: CN201710755168[P]. 2018-01-16(in Chinese).

## Advances of molecular marker-assisted breeding for aquatic species

LU Cuiyun, KUANG Youyi, ZHENG Xianhu, LI Chao, SUN Xiaowen\*

(National Local Joint Engineering Laboratory for Freshwater Fish Breeding, Heilongjiang River Fisheries Research Institute,  
Chinese Academy of Fishery Sciences, Harbin 150070, China)

**Abstract:** This paper introduces the development of molecular marker-assisted breeding technology for aquatic species. Detecting markers linked to economic traits is the basis of molecular marker-assisted breeding. Therefore, this article focuses on the advances in genes or markers acquisition technology, explores the complexity of the relationship between genes or markers and traits, discusses the difficulty of accurately identifying genes or markers closely linked to economic traits, and points out that the difficulty is mainly due to the very complex influence of the genome on the formation of traits. In the past ten years, a number of varieties bred by molecular marker-assisted breeding technology have been applied in aquaculture, indicating that this new technology has played a positive role in promoting industrial technological progress. At the same time, the deficiencies of molecular marker-assisted breeding including genome-wide selection are caused by the extremely complicated and variable formation mechanism of fish trait, determining the characteristics of developmental stage theory.

**Key words:** fisheries; molecular marker-assisted breeding ; quantitative trait loci (QTL)

**Corresponding author:** SUN Xiaowen. E-mail: sunxw2002@163.com

**Funding projects:** National Natural Science Foundation of China (31602150, 31672655)