|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 整合组学基因挖掘技术体系建立及在优质猪育种中的应用 |
| 推荐单位 | 湖北省 |
| 项目简介：  本项目属于畜牧学科养殖业家畜育种技术领域。  我国是世界第一养猪大国，培育优质种猪对于推动我国现代养猪业转型升级及可持续发展具有重要战略意义。本项目围绕“优质绿色健康养殖”理念，针对养猪生产中优质健康种猪改良分子育种标记挖掘技术体系需要创新及标记缺乏等问题，在优质猪育种相关技术发明及其应用方面取得了重要进展。  **(1)构建了基于整合组学策略的基因素材高效挖掘与分子育种标记开发技术体系**  设计、建立了猪第一代QiagenOperon基因芯片（porcine AROS 1.0）的技术操作流程；优化了猪Affymetrix基因芯片的非特异过滤方法；创新了一系列适用于大数据全基因组关联分析（GWAS）的新算法，开发出广泛应用的工具FarmCPU和GAPIT2；开发了猪基因组编辑系统的sgRNA设计及脱靶效应评估软件、sgRNA表达载体测序序列同源比对工具、miRNA定量表达检测引物和寡核苷酸探针设计软件等并获软件著作权；创建了多个病毒和细菌刺激及肌肉发育的细胞和活体模型，通过多层次组学联合分析的整合组学创新思路，发展了猪多层次组学研究技术，实现了猪基因素材高效挖掘平台与分子育种标记开发技术体系的构建。  **(2)开发了一批用于优质健康猪培育、具有自主知识产权的分子育种标记**  建立了大白猪、恩施黑猪、以及杜洛克×二花脸 F2 猪群等产肉、抗病性状研究的多个资源群体，应用多层次整合组学技术筛选出猪重要候选基因近600个，鉴定了猪骨骼肌生长发育、猪免疫器官和细胞响应不同刺激物的重要功能基因和基因网络/信号通路，鉴定出与产肉、免疫性状显著关联的基因突变30多个，开发出多个具有自主知识产权的分子育种标记，获授权国家发明专利24件（含10件核心国家发明专利与14件相关国家发明专利）。  **(3)构建了适用于优质猪培育的新型育种技术体系，社会经济效益显著**  创新性地提出了“系统数量遗传学”，以此为基础提出了基于分层混合线性模型（SMLM）的优质猪的育种值评估模型，制定了1套适合于优质母本新品系的种猪综合选择指数，构建了优质猪新型育种技术体系。培育了1个湖北优质猪新品系和2个三元杂优配套组合，完成了以恩施黑猪为基础的“硒都黑”优质猪配套系4个世代选育。通过与各公司实情相匹配的个性化推广应用方案，在全国10余家公司推广应用，新增利润超过1亿元，取得了显著经济及社会效益。  项目获得24项发明专利、3项软件著作权和1项恩施黑猪肉国家地理标志保护产品证书，并开发GWAS分析软件2套。在Plos Genetics等国内外权威刊物发表论文60余篇，他引超过700次，研究成果被《Diseases of Swine》等多部国际经典专著引用和介绍，并应邀参与国际猪基因组计划和ENCODE计划。本项目实现了猪重要性状基因的批量挖掘与验证，开发出一批分子育种标记，建立了优质健康猪的新型育种技术体系，推动了我国猪育种技术和种质创新的发展，促进了我国养猪业的科技进步。 | |
| 客观评价：  **（一）论文被广泛引用**  根据文献检索报告结果，本项目共发表相关研究论文60余篇，其中SCI论文50多篇，论文先后被NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY、NUCLEIC ACIDS RESEARCH等杂志他引700多次。本项目成果相继被国外多部教材和专著引用，世界养猪业和猪病研究领域的经典著作《Diseases of Swine》最新版（第十版）在55章中整段详细介绍了本项目的成果（BMC Genomics. 2009; 10:64）；解析miRNA调控骨骼肌发育机制的成果被《Regenerative Medicine for Degenerative Muscle Diseases》引用（Cell Death Dis. 2013;4:e668）；本项目提出“系统数量遗传学”的文章，被国外植物遗传育种领域优秀教材《Principles of Plant Genetics and Breeding》、以及专著《Advances in Plant Breeding Strategies: Breeding, Biotechnology and Molecular Tools》和《Polyploid and Hybrid Genomics》等引用。  **（二）成果鉴定的客观评价**  专家对成果“优质猪育种技术创新及其新品系选育利用”成果鉴定： 利用分子生物学和生物信息学技术，构建了现代分子育种技术平台；利用计算机育种技术、现代遗传评定和分子育种技术，建立了优质猪新型育种技术体系；制定了1套适用于母本品系的综合选择指数；利用中外不同基因资源，培育出具有自主知识产权的优质猪母本新品系；优化筛选2套三元配套杂交组合；成果创新性强，整体技术达到国际先进水平。  **（三）国外专家评价**  世界著名猪遗传育种专家、本领域著名杂志Animal Genetics主编、依阿华州立大学Christopher K. Tuggle教授在其最近发表的综述文章“Current transcriptomics in pig immunity research”(Mamm Genome. 2015; 26:1-20)中，用独立段落对项目组的成果进行了总结，将其作为国际猪免疫基因组学研究领域的一个成功例子进行了重点介绍。美国芝加哥大学Marion A. Hofmann Bowman教授在心脏病学权威杂志J Am Coll Cardiol（2012, 60(8):775-785）上撰文肯定了本项目的结论性成果—“CCAAT增强子结合蛋白β和蛋白激酶C是应答LPS刺激的重要转录调节因子” (Chen et al., 2010) ；西班牙巴塞罗那自治大学的科学家在Virus Research (2012, 165(2):134-142) 杂志上对本项目利用高通量技术研究致病菌感染后宿主与病原体互作机制的策略给予了高度评价 （Chen et al., 2009) ；来自霍华德休斯研究所的研究人员在AM J PHYSIOL-LUNG C (2008, 295(2):L240-L263)发表的专题综述文章中充分肯定了利用基因组和高通量基因表达分析猪炎症反应应答过程的研究成果（Zhao et al. 2006）。  **（四）政府、行业与媒体评价**  农业部长韩长赋高度关注本课题组主持的恩施黑猪开发利用项目：2011年以来我们通过产、研结合已将多项技术发明在恩施州地大农牧有限责任公司推广应用。2016年2月，农业部长韩长赋实地调研时听取课题组主持人赵书红教授汇报并给予充分肯定，相关推广应用对产业化定点扶贫、促进我国特色猪种产业发展具有重要作用。对此，恩施网络电视、咸丰县人民政府官网和天水农业信息网等媒体也进行了广泛报道。  项目授权国家发明专利24项，软件著作权3项，开发全基因组关联分析软件2套，被国际同行广泛使用。FarmCPU算法文章自2016年2月发表后11个月内访问量近9千次，下载量超过2千次，作物学报的专题综述文章评论FarmCPU算法策略为今后的发展方向之一。目前，GAPIT/FarmCPU论坛拥有超过3,000的注册用户，为全世界的人类及动植物遗传学研究人员提供关联分析工具。 | |
| 推广应用情况：  在本成果推广应用方面，项目组与育种场进行了密切合作：  （1）发掘了一批分子育种标记。对大白猪、湖北白猪、“硒都黑”优质猪等育种场现存大数据进行统计分析，改进并优化选育策略，建立育种群DNA库及性能测定数据库，开展全基因组关联分析及基因功能研究，鉴定出与产肉、免疫性状显著关联的基因突变30多个，获得核心知识产权10件，其他相关知识产权14件；  （2）缩短了育种周期。结合育种群DNA库及性能测定数据库，对项目组发现的分子育种标记进行检测，对大白猪等育种场现存大数据进行统计分析，改进并优化选育策略，为育种场分子标记育种及全基因组选择奠定了基础；通过开展全基因组关联分析及基因功能研究，不断开发新的分子育种标记；对项目组发现的分子育种标记进行检测，发掘与产肉及健康相关性状的有效标记，并运用多基因聚合育种技术选育生长、肉质及仔猪腹泻等性状，建立基础群，培育了大白猪新品系、湖北白猪优质系、“硒都黑”优质猪配套系，提高了育种效率与准确性，加快了育种进展；  （3）开发了优质猪饲养管理体系，建立了优质猪养殖公司+农户模式，帮助公司完善了养殖育种规程，提高了选育效果；  （4）本项目成果对恩施黑猪保种及开发利用提供了重要技术支撑。利用分子育种技术对恩施黑猪起源、亲缘、品种特性关键进行了鉴定；同时对恩施黑猪的优质基因进行了挖掘；利用分子标记技术对恩施黑猪的新配套系“硒都黑”进行培育改良。  （5）培养了一批现代育种专业人才。多年来，项目组长期派教师、科技人员和研究生在合作育种场生产一线进行性状收集、群体性能测定以及技术推广，培养了育种人才，目前多名研究生在育种场或国际育种公司工作，任育种经理、生产副总监、遗传专员、场长等职位。  （6）经济社会效益显著。本项目成果在湖北、河北、广东、广西、福建、湖南、安徽、江西、河南等10多个省、市、自治区的多家种猪场进行了育种实践应用，开展分子标记辅助育种，种猪产肉及成活率等性状得到改良。综合运用本项目的分子标记和常规数量遗传方法对大白种猪进行选育，改良效果显著：利用本项目成果获得的产肉、肉质及免疫性状等多基因标记，与现代遗传评定系统相结合，开展大白猪新品系、湖北白猪优质系、“硒都黑”优质猪配套系的选育，种猪生长、肉质及仔猪成活率得到显著改良：在不同育种场，仔猪死亡率下降3%以上，平均断奶重提高4-6个百分点，出栏天数缩短4-7天，种猪异常淘汰率降低5-6个百分点。恩施黑猪保护利用取得重要进展，获得了国家地理标志保护产品称号，部分企业公司+农户带动了当地农民增收,恩施黑猪的杂交利用对该地区精准扶贫起到了重要作用。近3年利用本项目发明专利技术选育新增出栏猪超过50万头，新增利润超过1亿元。 | |
| 主要知识产权证明目录：  七、主要知识产权证明目录（不超过10件）   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 知识产权类别 | 知识产权具体名称 | 国家  （地区） | 授权号 | 授权日期 | 证书编号 | 权利人 | 发明人 | 发明专利有效状态 | | 授权发明专利 | 一种作为猪标记辅助选择的与免疫性状相关的分子标记的克隆及应用 | 中国 | ZL200810046675.4 | 2011.4.27 | 767795 | 华中农业大学 | 赵书红，黄菁，余梅，朱猛进，李长春，李新云 | 有效  专利 | | 授权发明专利 | MX1基因作为猪生产性状的遗传标记及应用 | 中国 | ZL200810048949.3 | 2011.1.19 | 729502 | 湖北省农业科学院畜牧兽医研究所 | [梅书棋](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%A2%85%E4%B9%A6%E6%A3%8B))，[武华玉](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%AD%A6%E5%8D%8E%E7%8E%89))，[彭先文](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%BD%AD%E5%85%88%E6%96%87))，[宋忠旭](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%AE%8B%E5%BF%A0%E6%97%AD))，[李良华](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%9D%8E%E8%89%AF%E5%8D%8E))，[孙华](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%AD%99%E5%8D%8E))[郭，万正](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E9%83%AD%E4%B8%87%E6%AD%A3))，[李明波](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%9D%8E%E6%98%8E%E6%B3%A2))，[黄京书](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E9%BB%84%E4%BA%AC%E4%B9%A6))，[冯政](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%86%AF%E6%94%BF))[刘，贵生](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%88%98%E8%B4%B5%E7%94%9F)) | 有效  专利 | | 授权发明专利 | 一种与猪肉pH性状相关的SNP分子标记及其应用 | 中国 | ZL201410156198.2 | 2015.11.04 | 1835778 | 华中农业大学 | 赵书红，张维娅，李新云，曹建华，朱猛进，余梅 | 有效  专利 | | 授权发明专利 | 一种与猪肌内脂肪含量相关的SNP分子标记及其应用 | 中国 | ZL201410183178.4 | 2016.4.6 | 2012757 | 华中农业大学 | 赵书红，董谦，曹建华，李新云，李世军 | 有效  专利 | | 授权发明专利 | 一种与猪胴体体尺性状相关的SNP标记及其应用 | 中国 | ZL201210408704.3 | 2015.02.04 | 1581355 | 华中农业大学 | 赵书红，牛丽莉，袁俊，董谦 | 有效  专利 | | 授权发明专利 | 与猪免疫与繁殖性状相关的分子标记ISG15 | 中国 | 200810236962.1 | 1. 2015.3.18 | 1606218 | 华中农业大学 | 余梅，黄江南，赵书红，朱猛进，李长春，李新云 | 有效  专利 | | 授权发明专利 | 猪平均日增重相关基因Resistin的分子标记及其应用 | 中国 | ZL 2013 1 0753012.7 | 1. 2016.2.3 | 1940834 | 华中农业大学 | 李长春，邹成，成宏，赵书红，余梅，李新云 | 有效  专利 | | 授权发明专利 | DIO3基因作为猪胴体和肉质性状的遗传标记及应用 | 中国 | ZL201210457033.XZL | 2015.2.4 | 1581084 | 湖北省农业科学院畜牧兽医研究所 | [武华玉](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%AD%A6%E5%8D%8E%E7%8E%89))， [梅书棋](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%A2%85%E4%B9%A6%E6%A3%8B))， [乔木](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E4%B9%94%E6%9C%A8))，[彭先文](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%BD%AD%E5%85%88%E6%96%87))，[宋忠旭](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%AE%8B%E5%BF%A0%E6%97%AD))，[孙华](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%AD%99%E5%8D%8E))，[李良华](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%9D%8E%E8%89%AF%E5%8D%8E))，[刘贵生](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%88%98%E8%B4%B5%E7%94%9F))，[李明波](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%9D%8E%E6%98%8E%E6%B3%A2))，[董斌科](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E8%91%A3%E6%96%8C%E7%A7%91))，[吴俊静](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%90%B4%E4%BF%8A%E9%9D%99))，[冯政](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E5%86%AF%E6%94%BF)) | 有效  专利 | | 授权发明专利 | 与猪胴体和肉质性状相关的SNP分子标记及应用 | 中国 | ZL201410085620. | 2015.12.9 | 1873706 | 湖北省农业科学院畜牧兽医研究所 | 乔木；武华玉；梅书棋；彭先文；吴俊静；宋忠旭 ；孙华；李良华；刘贵生；李明波；董斌科；雷彬 | 有效  专利 | | 授权发明专利 | AP3D1基因作为猪初生重性状相关的分子标记 | 中国 | ZL201210051534.8 | 2014.7.2 | 1430856 | 华中农业大学 | 余梅，洪林君，潘丽，李小平，王学敏，赵书红，李新云，李长春 | 有效  专利 | | |
| 主要完成人情况：  1．姓名：赵书红  排名：1  行政职务：国家家畜工程技术研究中心主任、副院长  技术职称：教授  工作单位：华中农业大学  对本项目技术创造性贡献：提出了整合组学基因挖掘技术体系总体思路，研制了猪第一代寡核苷酸芯片及猪miRNA芯片，建立了技术操作流程；构建了产肉性状、抗病性状资源群体，为优质基因及分子标记鉴定奠定了基础。发了多个与胴体、肉质、生长、健康性状相关的基因及分子标记，在多个商品猪育种场开展了性状改良，成效显著。对恩施黑猪保种、配套系培育及开发利用也做出了重要贡献。2016年获批湖北省技术发明一等奖一项，获得发明专利17项，获得软件著作权2项；发表SCI论文50余篇。  2．姓名：梅书棋  排名：2  行政职务：副所长  技术职称：研究员  工作单位：湖北省农业科学院畜牧兽医研究所  对本项目技术创造性贡献：参与组织项目的实施及技术方案的制定和落实。运用构建的整合组学基因挖掘技术体系，组织开展了猪肉质、抗病性状分子标记挖掘与鉴定，建立了高效的现代分子育种技术平台，培育出具有自主知识产权、肉质优良的湖北白猪优质猪母本专门化新品系1个，开展了“硒都黑”优质猪配套系、法系大白猪新品系的持续选育，并在部分国家核心育种场进行了推广应用，成效益显著，2013年获批湖北省科技进步奖一等奖1项，获得发明专利6项，发表SCI论文10篇。  3．姓名：李新云  排名：3  行政职务：无  技术职称：教授  工作单位：华中农业大学  对本项目技术创造性贡献：主要负责基因功能研究平台建立，针对重要的候选基因及分子标记的生物学功能、信号通路的研究工作。从分子、细胞、活体多个层次解析候选基因及分子标记的作用机理。同时参与生长、抗病资源群体构建；参与部分分子标记的开发及推广应用，参与了恩施黑猪保种及开发利用工作。2016年获批湖北省技术发明一等奖1项，获得发明专利13项，发表SCI论文30余篇。  4．姓名：朱猛进  排名：4  行政职务：无  技术职称：副教授  工作单位：华中农业大学  对本项目技术创造性贡献：运用系统数量遗传学基础理论，针对多分子标记效应评估，提出了基于分层混合线性模型（stratified mixed linear model, *SMLM*）的育种值评估模型。建立整合组学分析流程及基因互作网络分析流程。同时，参与免疫资源群体构建；参与了免疫、生长分子标记开发工作。2016年获批湖北省技术发明一等奖1项，获得发明专利13项，发表SCI论文20余篇。  5．姓名：乔木  排名： 5  行政职务：无  技术职称：副研究员  工作单位：湖北省农业科学院畜牧兽医研究所  对本项目技术创造性贡献：运用构建的整合组学基因挖掘技术体系，开展了猪肉质性状分子标记挖掘与鉴定，并在湖北白猪优质系、“硒都黑”优质猪配套系、法系大白猪新品系选育中进行应用。2013年获批湖北省科技进步奖一等奖1项，获得发明专利6项，发表SCI论文6篇。  6．姓名：刘小磊  排名：6  行政职务：无  技术职称：副研究员  工作单位：华中农业大学  对本项目技术创造性贡献：主要从事全基因组关联分析（GWAS）研究，负责算法和相应软件的开发工作，目前已经开发了FarmCPU和GAPIT2两款全基因组关联分析软件，广泛的被国际同行应用于人类及动植物遗传学的关联分析研究；参与整合组学算法分析；参与分子标记的推广运用工作。发表SCI论文近10篇。 | |
| 主要完成单位及创新推广贡献：  1．单位名称：华中农业大学  单位贡献：  （1）提出并构建了基于整合组学策略的基因素材高效挖掘技术体系，并完成了理论研究工作。设计了第一代QiagenOperon基因芯片（porcine AROS 1.0），建立了标准技术操作流程；优化了猪Affymetrix表达谱芯片分析流程；开发了用于大数据全基因组关联分析（GWAS）的新算法，编写了新的软件工具FarmCPU和GAPIT2；建立了基于分层混合线性模型（SMLM）的优质猪的育种值评估模型。开发了猪基因组编辑系统的sgRNA脱靶效应评估软件、sgRNA表达载体测序序列同源比对工具、miRNA定量表达检测引物和寡核苷酸探针设计软件等，获软件著作权4项。（2）发掘了大量猪经济性状候选基因及分子标记，并在全国多家育种场进行推广应用。通过构建猪生长、抗病等性状的资源家系，克隆了猪重要性状候选基因近600个，鉴定出与产肉、免疫性状显著关联的基因突变30多个，开发出多个具有自主知识产权的分子育种标记，获授权国家发明专利18件，发表研究论文50余篇。开发的分子标记在全国多个育种场进行个性化推广应用，同时对恩施黑猪进行了保种及开发利用。  2．单位名称：湖北省农业科学院畜牧兽医研究所  单位贡献：  （1）开发了与猪生长、肉质等性状相关的分子标记。在本项目中，分离了与猪生长、胴体、肉质、抗病等性状相关的候选基因30余个；鉴定了10多个与性状相关联的分子标记；获授权国家发明专利6件；发表研究论文20余篇。（2）对本项目的研究成果进行了广泛地推广运用。以本项目理论研究成果为基础，培育了1个优质猪新品系和2个三元杂优配套组合，完成了以恩施黑猪为基础的“硒都黑”优质猪配套系4个世代选育，并在全国多家核心原种猪场推广应用。 | |
| 完成人合作关系说明：  **完成人合作关系说明**   |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 序号 | 合作方式 | 合作者（项目排名） | 合作时间 | 合作成果 | 证明材料 | 备注 | | 1 | 共同知识产权、共同产业 | 梅书棋-2 | 2007年-至今 | 发明专利1件、共同进行恩施黑猪保种利用及产业开发 | 发明专利：ZL2009102727664 |  | | 2 | 论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖 | 李新云-3 | 2007年-至今 | 论文5篇、项目2项、发明专利5件、省一等奖励 | 项目编号：2013AA102502、2014ABC012，发明专利：ZL200810046675.4、ZL201410156198.2、200810236962.1、ZL201410163553.9、ZL201010139794.1，获奖：2016湖北省技术发明一等奖，公示完毕。 |  | | 3 | 论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖 | 朱猛进-4 | 2002年-至今 | 论文5篇、项目3项、发明专利5件、省一等奖励 | 项目编号：2013AA102502、U0631000、31361140365，发明专利：ZL200810046675.4、ZL201410156198.2、200810236962.1、ZL201410163553.9、ZL201010139794.1。获奖：获奖：2016湖北省技术发明一等奖，公示完毕。 |  | | 4 | 论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖、产业合作 | 乔木-5 | 2012年-至今 | 论文6篇、项目5项、发明专利3件、鉴定1项，省一等奖励 | 项目编号：31201791、2011BAD28B01-13、2014BAD20B01、2012DBA21、2013CFA099，发明专利：ZL201210457033.X、ZL201410085620.X、ZL201410344072.8，获奖：2013J-226-1-034-004-R10 |  | | 5 | 学位论文、软件著作权 | 刘小磊-6 | 2012-至今 | 学位论文，软件著作权1件 | 博士论文，软件著作权：2016SR232809 |  |   **承诺：**本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。 | |