

# 鸡载脂蛋白 A1 基因外显子区影响体脂性状的功能性 SNP 预测

王梦蝶<sup>1,2,3</sup>, 袁萌<sup>1,2,3</sup>, 王守志<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 农业农村部鸡遗传育种重点实验室, 哈尔滨 150030; 2. 黑龙江省普通高等学校动物遗传育种与繁殖重点实验室, 哈尔滨 150030; 3. 东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030)

中图分类号: S831.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-3847(2023)06-0031-07

**摘要:** 载脂蛋白 A1 基因(APOA1)在动物体脂代谢中发挥重要作用。本研究旨在利用生物信息学的方法筛选鸡 APOA1 基因中具有潜在生物学作用的非同义突变单核苷酸多态性(non-synonymous single nucleotide polymorphisms, nsSNPs)位点, 为利用分子标记辅助选择技术开展鸡体脂性状遗传改良提供理论参考。本研究从 dbSNP 数据库中提取 APOA1 基因 12 个 nsSNPs, 利用 4 种生物信息学预测软件(SIFT、PolyPhen-2、SNAP 和 PhD-SNP)预测其是否为功能性 SNPs; 使用 I-Mutant3.0 和 MUpro 软件分析突变位点氨基酸的稳定性, 并对 APOA1 基因编码的氨基酸序列进行多序列对比和位点保守性预测; 最后使用 SOPMA 和 SWISS-MODEL 软件预测 nsSNPs 突变前后蛋白质的二级结构和三级结构的变化。结果表明, V179G(rs732849555)突变位点影响鸡 APOA1 蛋白质的结构, 可能是影响鸡体脂性状的重要功能性 SNPs。

**关键词:** 鸡 APOA1 基因 SNP 功能 预测生物 信息学

## 1 前言

载脂蛋白 A1(Apolipoprotein AI, ApoA1)是血浆高密度脂蛋白(High-density lipoproteins, HDL)的主要

组成成分, 其主要合成于动物的肝脏和小肠内, 具有抗炎、抗氧化和抗血栓等作用, 参与胆固醇酰基转移酶介导的胆固醇从外周组织向肝脏的逆向转运<sup>[1]</sup>。

基金项目: 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2021C036)。

作者简介: 王梦蝶(1999—), 女, 河北石家庄人, 硕士研究生, 研究方向为家禽遗传育种, E-mail: 1427317073@qq.com。

\* 通讯作者: 王守志(1975—), 男, 内蒙古包头人, 教授, 博士, 博士生导师, 研究方向为家禽遗传育种, E-mail: shouzhawang@neau.edu.cn。

[15] Samiullah, Chousalkar K K, Roberts J R, et al. Effects of egg shell quality and washing on Salmonella Infantis penetration [J]. International journal of food microbiology. 2013,165(2):77-83.

[16] Wang Y, Brahmakshatriya V, Lupiani B, et al. Integrated analysis of microRNA expression and mRNA transcriptome in lungs of avian influenza virus infected broilers [J]. BMC Genomics. 2012,13:278.

[17] Wu G, Qi Y, Liu X, et al. Cecal MicroRNAome response to Salmonella enterica serovar Enteritidis infection in White Leghorn Layer [J]. BMC Genomics. 2017,18(1): 77.

[18] Yan Y, Chen S, Liao L, et al. ALV-miRNA-p19-01 Promotes Viral Replication via Targeting Dual Specificity

Phosphatase 6 [J]. Viruses. 2022,14(4):805.

[19] Zisoulis D G, Lovci M T, Wilbert M L, et al. Comprehensive discovery of endogenous Argonaute binding sites in Caenorhabditis elegans [J]. Nature structural & molecular biology. 2010,17(2):173-179.

[20] 吕兴帮, 郝贺, 张博, 等. 鸡肠炎沙门氏菌研究进展 [J]. 畜禽业, 2022,33(05):8-11.

[21] 王丽, 黄永阳, 张义, 等. THBS1 基因编辑 BMSCs 对变应性鼻炎模型小鼠鼻黏膜屏障功能及炎症反应的影响 [J]. 局解手术学杂志, 2022,31(09):765-773.

[22] 王园美. 基于转录组和蛋白质组分析鸡对肠炎沙门氏菌感染的表达调控 [D]. 山东农业大学, 2019.

责任编辑: 聂庆华

在家禽的研究中,王启贵等研究了 APOA1 基因的多态性与鸡体组成性状的相关性,发现 APOA1 基因序列起始密码子 ATG 上游 163 bp 处存在一个 A/T 突变,其基因型与鸡腹脂性状显著相关<sup>[2]</sup>;穆晓鹏等人对去势公鸡研究后发现,APOA1 基因有促进肌肉脂肪沉积的作用<sup>[3]</sup>;Li 等人通过对鸡胸肌组织进行单细胞 RNA 测序和 RNA 原位杂交,发现 APOA1 表达的同时脂肪细胞标记基因 ADIPOQ 也有表达,说明 APOA1 基因是影响鸡胸肌肌肉脂肪细胞的标记基因<sup>[4]</sup>,上述研究表明 APOA1 基因可能与禽类脂肪沉积密切相关。

目前,鉴定复杂疾病或重要经济性状的功能性单核苷酸多态(SNPs)是人类和动物研究的热点之一。就研究策略而言,在识别复杂性状的功能变异时,主要采用了实验和计算机 2 种策略<sup>[5]</sup>。在过去的十几年中,随着基因组测序、分子建模和计算机工具的发展,通过使用生物信息学工具分析和预测功能性 SNPs,之后再继续进行后续的功能验证已成为一种高效、低成本的方法<sup>[6]</sup>。

本研究通过采用生物信息预测技术,对鸡 APOA1 基因编码区域的 nsSNPs 进行预测分析,目的是为了筛选出影响鸡体脂性状相关的功能性突变位点,为育种中应用分子标记辅助选择改良鸡体脂性状提供参考。

## 2 材料与方 法

### 2.1 鸡 APOA1 基因 nsSNPs 的获取

以 APOA1 基因的序列编号(ENSGALT00000011524.6)在 Ensembl genome browser (<https://www.ensembl.org/index.html>)中进行检索,基于 db-SNP 数据库提供的 APOA1 基因的序列信息,确定每个 SNPs (single nucleotide polymorphisms)在基因中的位置(外显子区、内含子区和启动子区等),进而筛选位于编码区的非同义突变 SNPs。根据 nsSNPs 的位置信息,利用生物信息学绘制软件 IBS1.0.3 绘制 APOA1 基因的结构图。

### 2.2 鸡 APOA1 基因 nsSNPs 功能的预测

利用 4 种在线预测软件 SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant)、PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2)、SNAP (Screening for Nonacceptable polymorphisms)和 PhD-SNP (Predictor of Human Deleterious Single Nucleotide Polymorphisms)分析不同 nsSNPs 对鸡 APOA1 基因的影响,并利用 OmicShare 工具(<https://www.omicshare.com/>)绘制 4 种预测方法结果的韦恩图。

SIFT(<http://sift.jcvi.org/>)是根据序列的同源性和氨基酸的物理位置预测氨基酸的替换是否影响蛋白质的功能<sup>[7]</sup>。PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)

利用多序列对比和结构信息预测氨基酸取代对蛋白质结构和功能的潜在影响<sup>[8]</sup>。SNAP(<https://roslab.org/services/snap/>)是一种基于机械学习-神经网络的方法,通过考虑不同的蛋白质序列和特征来判定 nsSNPs 导致的氨基酸突变是否有害<sup>[9]</sup>。PhD-SNP (<http://snps.biofold.org/phd-snp/phd-snp.html>)主要对目标 nsSNPs 数据集进行致病性分析,是以 SVM (support vector machine)算法为基础,判定 nsSNPs 是否与疾病有关,其预测的结果可以分为致病(disease)及中性(neutral)<sup>[10]</sup>。

### 2.3 鸡 APOA1 蛋白质稳定性预测

利用在线工具 I-Mutant3.0([http://gpcr.biocomp.unibo.it/~emidio/I-Mutant3.0/I-MutantDDG\\_Help.html](http://gpcr.biocomp.unibo.it/~emidio/I-Mutant3.0/I-MutantDDG_Help.html))和 MUpro (<http://mupro.proteomics.ics.uci.edu/>)预测 APOA1 单位点突变前后蛋白质稳定性的变化。I-Mutant3.0 是一个基于支持向量机(SVM)的网络工具,其可以自动预测单位点突变时蛋白质稳定性的变化,其提供预测的自由能变化值(DDG),当 DDG<0 表示蛋白质稳定性降低,DDG>0 表示蛋白质稳定性增加<sup>[11]</sup>。MUpro 基于支持向量机和神经网络两种机械学习方法来预测蛋白质稳定性的变化,其预测结果值小于 0 时,表示突变会降低蛋白质结构的稳定性,分值越低表示其预测的准确性越高;当其结果值大于 0 时,表示突变提高了蛋白质结构的稳定性,分值越高表示其预测的准确性也越高<sup>[12]</sup>。

### 2.4 鸡 APOA1 氨基酸多序列比对及进化保守位点分析

在 NCBI 网站上的 Protein BLAST 数据库搜索不同物种 APOA1 的高度同源性氨基酸序列,然后利用 Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>)和 Jalview 软件进行多序列比对并将结果可视化。利用在线工具 ConSurf(<http://consurf.tau.ac.il/>)通过基于多序列对比估计氨基酸保守程度来预测 APOA1 蛋白质的关键功能区域<sup>[13,14]</sup>,基于保守性分数分为 1~9,分数 9 代表最高度保守的区域,分数 1 代表最不保守的区域。

### 2.5 鸡 APOA1 蛋白质二级结构和三级结构预测

SOPMA 是一个基于现有数据库预测蛋白质二级结构的在线工具([https://npsa-pbil.ibcp.fr/cgi-bin/npsa\\_automat.pl?page=npsa\\_sopma.html](https://npsa-pbil.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=npsa_sopma.html)),可以在现有数据库的基础上进行自我优化,提高蛋白质二级结构的预测精度<sup>[15]</sup>。利用有注解的基于同源建模的蛋白质结构工具 SWISS-MODEL(<https://swissmodel.expasy.org/>)对 APOA1 及其突变体的蛋白质三级结构进行预测和分析<sup>[16]</sup>,利用三维可视化软件 VMD1.9.1 对其三级结构进行可视化修饰,进而评估 nsSNPs 可能造成的影响。

### 3 结果与分析

#### 3.1 鸡 APOA1 基因 nsSNPs 在基因上的分布

通过 dbSNP 和 Ensembl 数据库中检索到位于 APOA1-201 转录本 (ENSGALT00000011524.6) 上一共有 12 个 nsSNPs (rs10724885、rs10724885、rs737767425、rs735132824、rs737569945、rs732849555、rs736221253、rs736973777、rs733584535、rs733959122、rs741479432、rs740923743) 位于鸡 APOA1 基因上的编码区。根据 Ensembl 数据库中 nsSNPs 的位置信息, 利用生物信息学绘图软件 IBS1.0.3 绘制其在鸡 APOA1 基因上的分布情况, 结果如图 1 所示。

#### 3.2 鸡 APOA1 基因功能性 nsSNPs 预测

共有 12 个 nsSNPs 通过 SIFT、PolyPhen-2、SNAP 和 PhD-SNP 在线工具预测其功能性 (结果见表 1)。在本研究中, 功能性 nsSNPs 等同于有害 nsSNPs。

##### (1) SIFT 对 nsSNPs 的功能性预测

SIFT 是根据提交序列的同源性和物理位置预测分析位点的突变对蛋白质序列的影响, 其分为 tolerated(耐受)和 deleterious(有害)突变。在得分指标中, 分数  $\leq 0.05$  的氨基酸替换其功能后果被预测为有害突变; 而分数  $> 0.5$  则被预测为可以耐受的突变。SIFT 一共预测到 7 个有害 nsSNPs, 其 SNP ID 分别为 rs10724885、rs735132824、rs732849555、rs736973777、rs733584535、rs741479432 和 rs740923743, 其余 5 个 nsSNPs 为可耐受突变。

##### (2) PolyPhen-2 对 nsSNPs 的功能性预测

PolyPhen-2 预测的 nsSNPs 一共有 3 种不同的损害类型: probably damaging (较可能损害), possibly damaging(可能损害)和 benign(良性的)。得分越接近于 1 代表其损害的可能性越大, 越接近于 0 损害的可能性越小。PolyPhen-2 的预测结果中一共有 10 个有害 nsSNPs, 其 SNP ID 分别为 rs10724885、rs10724885、rs737767425、rs735132824、rs737569945、

rs732849555、rs736973777、rs733959122、rs741479432 和 rs740923743, 中性突变位点为 rs736221253 和 rs733584535。

##### (3) SNAP 对 nsSNPs 的功能性预测

SNAP 预测的结果  $\geq 0$ , 证明结果有效。其结果分为 neutral(中性)和 non-neutral(非中性), 其中预测结果为非中性的 nsSNPs 有 5 个, 其 SNP ID 分别为 rs737767425、rs735132824、rs732849555、rs736973777 和 rs741479432。其余 7 个 nsSNPs 为中性突变。

##### (4) PhD-SNP 对 nsSNPs 的功能性预测

PhD-SNP 的预测结果表明一共有 5 个 nsSNPs 被预测为有害突变, 其 SNP ID 分别为 rs737767425、rs735132824、rs732849555、rs736973777 和 rs741479432, 其余 nsSNPs 为中性突变。

##### (5) 鸡 APOA1 基因功能性 nsSNPs 预测分析

根据表 1 显示的 4 种不同软件工具的预测结果, 发现其结果并不完全相同。分别在鸡 APOA1 基因中发现了 7 个、10 个、5 个以及 5 个有害突变。其中, L193R (rs735132824)、V179G (rs732849555)、E170G (rs736973777) 和 L135R (rs741479432) 4 个突变位点均为 4 种软件共同预测到有害突变位点, 可认为有可能为鸡 APOA1 基因外显子区功能性 nsSNPs 位点。通过 OmicShare 中的云工具来绘制 4 种预测软件结果的韦恩图, 结果如图 2 所示。

#### 3.3 鸡 APOA1 蛋白稳定性预测

表 2 显示了利用 I-Mutant3.0 和 MUpro 预测 nsSNPs 对蛋白质稳定性影响的结果。结果表明, APOA1 的所有突变位点都导致蛋白质稳定性的降低, 在这些突变位点中, L193R、V179G、E170G 和 L135R 为之前预测的功能性突变位点, 故我们认为这些位点的变异可能影响 APOA1 蛋白质的功能。

#### 3.4 鸡 APOA1 的多序列对比和保守性位点预测

##### (1) APOA1 氨基酸序列的多序列对比

使用 NCBI 网站上的 Protein BLAST 数据库检索

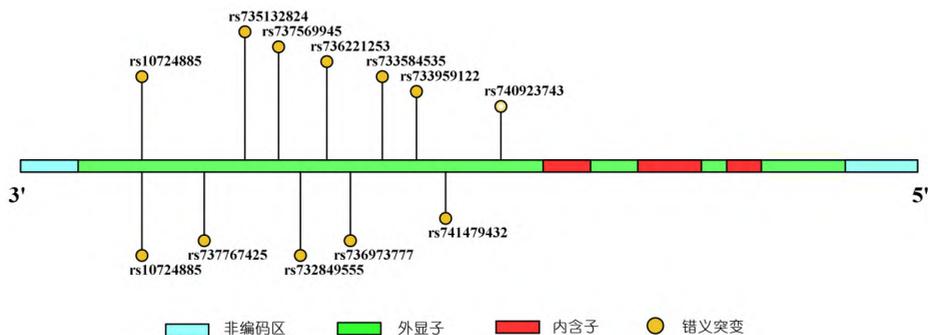


图 1 鸡 APOA1 基因 nsSNPs 的分布示意图

了与原鸡 APOA1 高度同源的其他 5 个物种氨基酸序列,包括野生火鸡、雉鸡、盔珠鸡、鹌鹑和绿头鸭。利用 Clustal Omega 在线网站进行多序列对比,并使

用 Jalview 进行作图分析得到结果图 3。可以从图 3 可以看出 L193R、V179G、E170G 和 L135R 在不同物种间均保持较高的保守性。

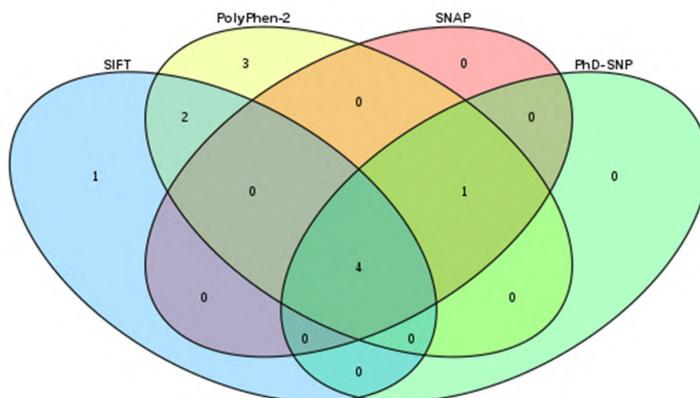


图 2 4 种预测方法对鸡 APOA1 基因功能性 nsSNPs 预测的韦恩图

表 1 鸡 APOA1 基因非同义 SNPs 的功能后果预测

SNP 登录号	氨基酸 SNP ID 变异	SIFT		PolyPhen-2		SNAP		PhD-SNP	
		预测结果	得分	预测结果	得分	预测结果	可靠性指数	预测结果	分数
rs10724885	A264V	deleterious	0.01	probably damaging	0.999	neutral	1	neutral	8
rs10724885	A264G	tolerated	0.07	possibly damaging	0.952	neutral	2	neutral	9
rs737767425	Q216P	tolerated	0.12	possibly damaging	0.555	non-neutral	2	disease	3
rs735132824	L193R	deleterious	0.00	probably damaging	1.000	non-neutral	2	disease	5
rs737569945	E181G	tolerated	0.32	possibly damaging	0.606	neutral	1	neutral	2
rs732849555	V179G	deleterious	0.00	probably damaging	0.995	non-neutral	1	disease	7
rs736221253	D173E	tolerated	0.15	benign	0.002	neutral	5	neutral	7
rs736973777	E170G	deleterious	0.03	probably damaging	0.999	non-neutral	0	disease	1
rs733584535	V157G	deleterious	0.00	benign	0.315	neutral	0	neutral	3
rs733959122	T143P	tolerated	0.10	possibly damaging	0.558	neutral	0	neutral	4
rs741479432	L135R	deleterious	0.00	possibly damaging	0.852	non-neutral	0	disease	3
rs740923743	V94G	deleterious	0.01	possibly damaging	0.938	neutral	1	neutral	2

注:SIFT:得分>0.05,可以耐受,得分≤0.05,有害(不可耐受),得分越低,表明该 SNP 导致蛋白质结构或功能改变的可能性大;Polyphen-2:probably damaging(极有可能损害),possibly damaging(可能损害),benign(良性的);SNAP:可靠性指数≥0,证明数据结果有效;PhD-SNP:预测结果为“disease”表明该位点突变可能致病,预测结果为“neutral”表明该位点突变对蛋白质序列影响为中性。

表 2 I-Mutant3.0 及 MUpro 分析氨基酸取代对蛋白质稳定性的影响

SNP ID	氨基酸变异	I-Mutant3.0	MUpro
		自由能变化(Kcal/mol)	自由能变化(Kcal/mol)
rs10724885	A264V	-0.11	-0.43
rs10724885	A264G	-1.44	-1.84
rs737767425	Q216P	-1.55	-1.13
rs735132824	L193R	-0.55	-2.13
rs737569945	E181G	-1.25	-1.53
rs732849555	V179G	-2.90	-1.28
rs736221253	D173E	-0.22	-0.70
rs736973777	E170G	-1.28	-1.53
rs733584535	V157G	-1.89	-1.70
rs733959122	T143P	-0.55	-1.48
rs741479432	L135R	-0.89	-1.58
rs740923743	V94G	-1.89	-2.11

注:自由能变化值(DDG)<0 表明该 nsSNPs 降低蛋白质稳定性;DDG>0 表明该 nsSNPs 提高蛋白质的稳定性。

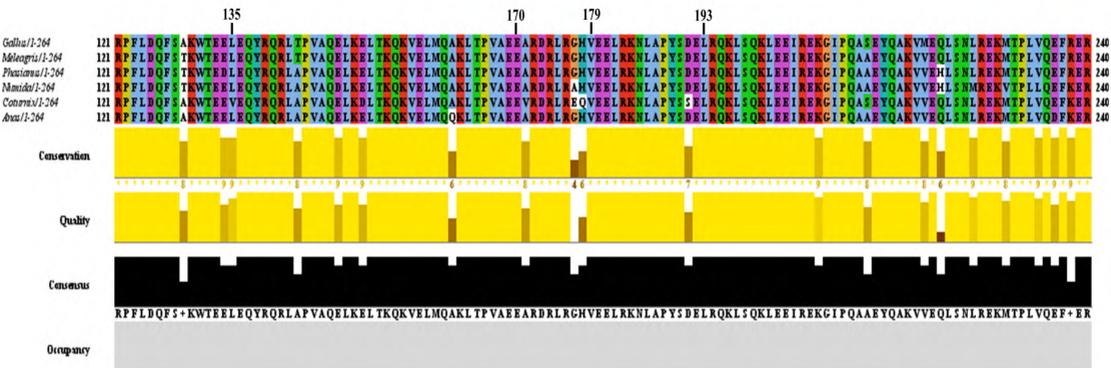


图 3 APOA1 蛋白多序列对比图

注:立体直方图从上到下依次为多序列比对保守性、对比质量保守性和一致性序列保守性。

(2) APOA1 保守性位点预测

图 4 展示了使用在线工具 ConSurf 预测 APOA1 的氨基酸保守性结果。不同得分表示保守性程度的高低,图中分数在 7~9 之间代表进化保守,分数越低,保守性越低,分数越高,保守性越高。从结果可以看出,共有 4 个高度保守的位点即 D173E、V179G、A264G 和 A264V。其中 V179G 位点为之前预测出的主要有害位点,因此,V179G 可判定为一种高度保守且暴露的功能性残基。综上,我们推测 V179G 的变异

将会对蛋白质结构功能产生重要的影响。

3.5 鸡 APOA1 的 4 种突变体蛋白质二级结构分析

通过 SOPMA 在线工具分析 4 种突变对 APOA1 蛋白质二级结构的影响。表 3 显示了 APOA1 蛋白质二级结构中含有 α 螺旋、延伸链、β 转角和无规则卷曲 4 种结构。其中野生型 APOA1 的蛋白质二级结构中 92.05% 为 α 螺旋,3.03% 为延伸链,0.76% 为 β 转角,4.17% 为无规则卷曲。与野生型相比,L193R、V179G、E170G 和 L135R 这 4 个位点的突变都造成

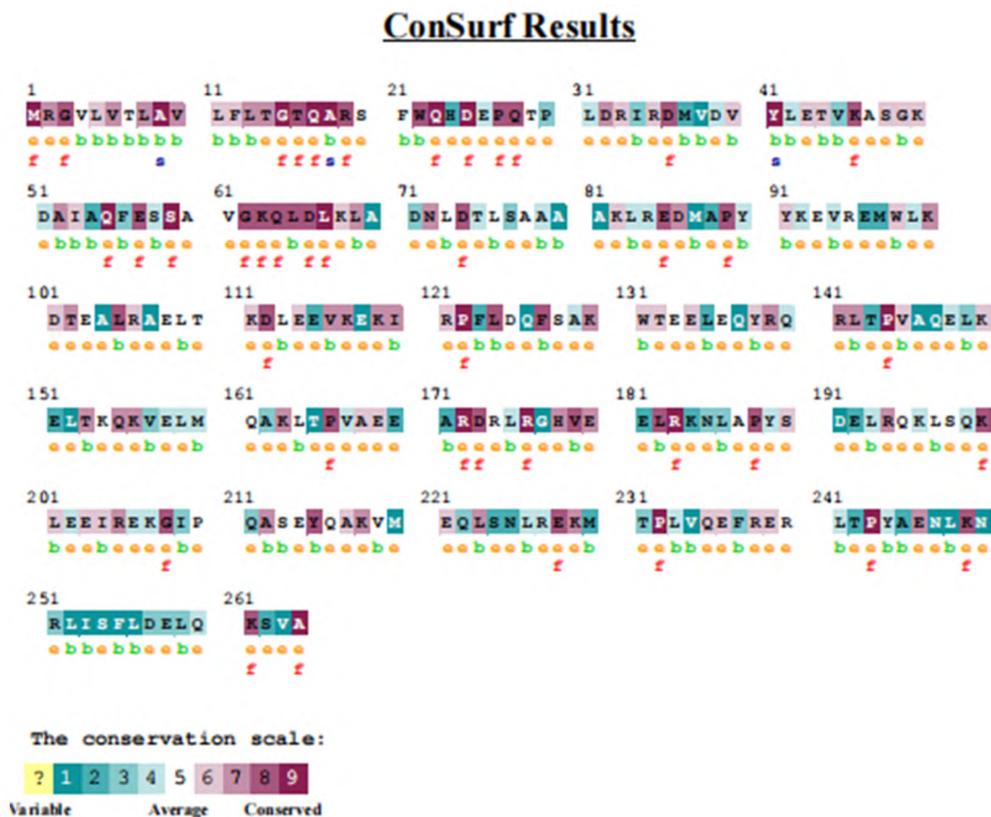


图4 鸡 APOA1 进化保守性预测

注:e.基于神经网络算法的暴露残基;b.基于神经网络算法的隐蔽残基;f.预测的功能残基(高度保守和暴露);s.预测的结构残基(高度保守和隐蔽)。

表3 野生型 APOA1 蛋白及其4种突变体二级结构预测

类型	野生型 (%)	L193R (%)	V179G (%)	E170G (%)	L135R (%)
α 螺旋	92.05	92.42	92.80	93.56	92.80
延伸链	3.03	2.65	2.65	1.89	2.27
β 转角	0.76	0.76	0.76	0.76	0.38
无规则卷曲	4.17	4.17	3.79	3.79	4.55

了 APOA1 蛋白质二级结构的改变,它们都导致了 α 螺旋百分比提高和延伸链百分比的下降;除了 L135R 突变导致 β 转角百分比下降外,其他3处突变 β 转角百分比无变化;L193R 突变未影响无规则卷曲,而 E170G 和 V179G 突变都导致无规则卷曲的百分比变为 3.79%,仅 L135R 突变使无规则卷曲所占百分比提高。

### 3.6 鸡 APOA1 基因编码的蛋白质三级结构建模

蛋白质的生物功能与其空间结构密切相关,了

解其结构和功能之间的关系是研究蛋白质结构和功能的基础。利用 SWISS-MODEL 对 V179G (rs732849555)野生型的 APOA1 和突变后的 APOA1 蛋白质 3D 模型进行了预测构建,利用三维可视化软件 VMD1.9.1 将预测的蛋白质结构进行可视化修饰,结果如图 5 所示。图中不同颜色代表不同的二级结构,紫色代表 α 螺旋,蓝色代表 3<sub>10</sub> 螺旋,红色代表 π 螺旋,蓝绿色为 β 转角,白色为无规则卷曲。在图 5 中可以看出由缬氨酸变为甘氨酸未导致蛋白



图5 APOA1 基因编码的蛋白质三级结构建模

质局部大范围构像的变化,但是碳骨架有些许幅度的偏移,发生小部分结构性变化。

#### 4 结论

本研究通过综合应用多种生物信息学工具,筛选鸡 APOA1 基因外显子区的功能性 nsSNPs,研究发现 V179G(rs732849555)可能是影响鸡体脂性状的重要功能性 SNP,为后续通过实验验证其功能性奠定了基础。

#### 参考文献

[1]王福彬,吴晓云,顾亚荣,等.大通牦牛 ApoA1 基因克隆及生物信息学分析与组织表达谱分析[J].基因组学与应用生物学,2022,41(04):752-761.

[2]王启贵,李辉,李宁,等. Apo-AI 基因多态性与鸡生长和体组成性状的相关研究 [J]. 畜牧兽医学报,2005(08):751-754.

[3]穆晓鹏. 去势改善公鸡风味肉品质的调控机理研究[D].四川农业大学,2019,52-53.

[4] Li J, Xing S, Zhao G, et al. Identification of diverse cell populations in skeletal muscles and biomarkers for intramuscular fat of chicken by single-cell RNA sequencing[J]. BMC Genomics. 2020,21(1):752.

[5]Li Y D, Wang W J, Li Z W, et al. Integration of association and computational methods reveals functional variants of LEPR gene for abdominal fat content in chickens [J]. Journal of integrative agriculture. 2021, 20:2734-2748.

[6]Zhang M, Huang C, Wang Z, et al. In silico analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) in the human GJA3 gene associated with congenital cataract[J]. BMC Mol Cell Biol. 2020,21(1):12.

[7] Kumar P, Henikoff S, Ng P C. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm[J]. Nat Protoc. 2009,4(7):1073-

1081.

[8]Adzhubei I A, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations[J]. Nat Methods. 2010,7(4):248-249.

[9]王乾坤. KRAS 基因中肺癌相关的 nsSNPs 筛选与模拟研究[D].上海交通大学,2019:22.

[10]李玉冬,王伟佳,李紫薇,等.鸡胰岛素样生长因子 2 基因(IGF2)外显子区功能性 SNP 预测与分析[J].畜牧兽医学报,2020,51(11):2665-2678.

[11]Elkhattabi L, Morjane I, Charoute H, et al. In Silico Analysis of Coding/Noncoding SNPs of Human RETN Gene and Characterization of Their Impact on Resistin Stability and Structure[J]. J Diabetes Res. 2019, 2019: 4951627.

[12] Mia M A, Uddin M N, Akter Y, et al. Exploring the Structural and Functional Effects of Nonsynonymous SNPs in the Human Serotonin Transporter Gene Through In Silico Approaches[J]. Bioinform Biol Insights. 2022,16: 11779322221104308.

[13]Nailwal M, Chauhan J B. In silico analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in human DAZL gene associated with male infertility[J]. Syst Biol Reprod Med. 2017,63(4):248-258.

[14]Badgajar N V, Tarapara B V, Shah F D. Computational analysis of high-risk SNPs in human CHK2 gene responsible for hereditary breast cancer: A functional and structural impact[J]. PLoS One. 2019,14(8):e0220711.

[15]Han B, Yuan Y, Liang R, et al. Genetic Effects of LPIN1 Polymorphisms on Milk Production Traits in Dairy Cattle[J]. Genes (Basel). 2019,10(4):265.

[16]谌容,陈敏,杨春贤,等.基于 SWISS-MODEL 的蛋白质三维结构建模[J].生命的化学,2006(01):54-56.

责任编辑:聂庆华