

复杂性疾病遗传研究中 Tag SNP 的筛选 及其潜在功能预测

朱益民,许玉洋,凌洁

(浙江大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,浙江 杭州 310058)

[摘要] 利用公共数据库筛选与复杂性疾病相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。运用 FastSNP、SNP Function Prediction、F-SNP 等多种 SNP 功能预测软件筛选有潜在功能的 SNPs;通过 HapMap 等数据库筛选 Tag SNP;综合比较各软件结果。以 IGFBP 7 基因为例,筛选转录因子结合位点 SNPs 11 个,内含子增强子 31 个,内含子增强子和转录因子结合位点 4 个,剪接位点 1 个,共 47 个 SNPs。

[关键词] 胰岛素样生长因子结合蛋白质类/遗传学;多态性,单核苷酸;转录因子;数据库,文献型

[中图分类号] Q 78 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2011)03-0237-08

Screening of Tag SNPs and prediction of their potential function in genetic studies of complex diseases

ZHU Yi-min, XU Yu-yang, LING Jie (*Department of Epidemiology and Health Statistics, Zhejiang University School of Public Health, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] We applied public databases of single nucleotide polymorphism (SNP) to screen complex disease-related SNPs and assessed the potential functions of selected SNPs through SNP function prediction software, including FastSNP, SNP Function Prediction, F-SNP. We selected Tag SNP in HapMap database and compared all results with above software. With above strategies we screened IGFBP7 gene and obtained total 47 SNPs, including 11 TFBS SNPs, 31 intronic enhancer SNPs, 4 intronic enhancer and TFBS SNPs and 1 splicing sites SNPs.

[Key words] Insulin-like growth factor binding proteins/genet; Polymorphism, single nucleotide; Transcription factors; Databases, bibliographic

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2011, 40(3):237-244.]

收稿日期:2011-01-29 修回日期:2011-03-31

基金项目:国家科技支撑项目(2009BAI80B02);中央高校基本科研业务费专项资金(2010QNA7022)。

作者简介:朱益民(1968-),男,博士,教授,博士生导师,从事复杂性疾病的分子流行病学研究;E-mail: zhuyim@zju.edu.cn

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 指人类在基因组水平上存在单个核苷酸变异而产生的 DNA 序列多态性。SNP 是人类最常见的可遗传变异形式, 占人类基因组遗传多态性的 90% 以上。SNP 作为第三代遗传标记, 广泛存在于人类基因组中, 平均每 300 ~ 600 个碱基对中就有 1 个 SNP, 由此可见人类基因组中存在 500 ~ 1 000 千万个 SNP。然而, 约有 95% SNP 位于非编码区, 称为非编码 SNP (non-coding SNP), 其中位于基因调控区的 SNP 位点称为调控 SNP (regulation SNP)。存在于基因编码区的 SNP 位点称为编码 SNP (coding SNP)。在编码 SNP 中, 若碱基变异不改变所编码的氨基酸, 称为同义 SNP (sense SNP); 否则, 称为错义 SNP (mis-sense SNP)。另外, 有部分碱基变异, 导致终止密码子出现, 称为无义 SNP (non-sense SNP)。能引起基因氨基酸序列、转录与翻译调控、剪接等改变的 SNP 可能与疾病发生有关。在人类基因组中, 只有部分 SNP 具有生物学功能, 因此, 筛选与疾病相关的 SNP 标志成为分子遗传学和分子流行病学的重要任务。在全基因组测序技术还不能普及的条件下, 限于现有技术、人力、物力、财力, 目前尚不能对所有 SNP 进行研究。即便采用 SNP 芯片也只能检测百万左右位点。因此, 如何选择候选 SNP 成为分子遗传学关联分析的关键。

在基因组中, SNP 不是随机分布的。某些 SNP 位点的等位基因同时出现在一个单体型中的次数多于自由分离重组的期望值, 即存在连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD)。LD 区可推测其余 SNP 在基因组中的分型信息的 SNP, 称为 Tag SNP。选择 Tag SNP 可减少 SNP 分型数量。通过生物信息学软件可以预测 Tag SNP 的潜在生物学功能, 具有非同义突变、转录调节和剪接功能等潜在生物学功能的 SNP 应成为优先选择的位点。我们利用 SNP 相关数据库和潜在功能软件, 以 IGFBP 7 为例介绍候选 Tag SNP 的筛选方法, 以供研究者参考。

1 单核苷酸多态公共数据库

1.1 单核苷酸多态性数据库 (dbSNP)

dbSNP 是由美国国家生物技术信息中心 (National

Center for Biotechnology Information, NCBI) 与美国国立人类基因组研究所 (National Human Genome Research Institute) 在 1998 年 9 月合作构建的^[1]。数据主要来源有: 由人类基因组计划预测得到的 SNP, 约占 65%; 私人或研究机构研究者提交的实验结果, 约占 28%。dbSNP 收录了与疾病相关的突变和中性突变, 主要是单核苷酸替换、短的缺失和插入多态; 现已扩展收录了微卫星重复和插入缺失多态。每条记录都包括突变类型、突变点附近 DNA 序列信息、检测该突变点的实验条件、出现该突变的群体特征描述及群体基因分型频率。dbSNP 提供在线人类孟德尔遗传数据库 OMIM 的链接, 可查询由遗传变异引发的疾病或疾病的致病遗传变异。dbSNP 可广泛用于研究生物学问题, 包括物理定位、功能分析、药物基因组学、关联研究及进化研究等。

1.2 人类基因组单体型图 (haplotype map, HapMap) 计划

HapMap 由美国、英国、加拿大、日本、中国和尼日利亚的科学家合作完成, 目标是构建人类 DNA 序列中多态位点的常见模式, 运用单体型分型方法找出约 50 万个 Tag SNP 来代替整个人类基因组图谱中的 SNP 集合, 使选出的 Tag SNP 与表型间的关联更明显。HapMap 收录了与疾病相关基因的重要信息, 包括: 基因型、等位基因频率、LD 等。研究者可通过染色体位置、基因名称、SNP 位点等进行相应信息的查询; 可根据研究目的和需要进行相应的配置设置, 如: 人群、 r^2 、MAF 等。HapMap 已成为人们研究与人类疾病、药物和环境等相关基因的重要工具。

1.3 SNP 研究联盟 (The SNP Consortium, TSC)

提供的数据库 TSC 是 SNP 国际联合会的官方数据库, 收集了近 18 万个 SNP 数据^[2]。目标是在全基因组范围内寻找 30 万个 SNP, 并将与 SNP 相关的信息公之于众, 由之发现的 SNP 数据也同时向 dbSNP 提交。TSC 自 1999 年成立以来, SNP 数据量不断增加, 且提供强大的查询服务: 包括 SNP 在等位基因中出现的频率、基因型、SNP 定位和连锁图谱、SNP 检测和验证的实验指导等。其数据主要由斯坦福大学、华盛顿大学、Sanger 中心及 Whitehead 研究所这 4 所测序中心提供支持和更新, 由美国冷泉港实

验室负责维护。

1.4 人类基因组突变数据库 (The Human Genome Variation, HGVbase) HGVbase 由欧洲生物信息研究所 EBI、欧洲分子生物学实验室 EMBL 及瑞典卡罗林研究所联合构建,主要收录了 DNA 多态和短小的插入、缺失突变。数据来源于文献、其他数据库和上述实验室工作结果的提交。该数据库对基因名称和 SNP 分别确定了 9 位数的 ID 号码。每条记录包括 SNP 上下游各 25 个核苷酸序列,人群中的等位频率、编码区、启动子和剪接位点,还有 GenBank 及其他数据库的链接。HGVBase 具有易理解和高准确率的特点,有利于研究者用实验或生物信息学方法来分析基因组突变的结果^[3]。

另外,美国国立卫生院 NIH 提供的与癌症和肿瘤相关候选 SNP 数据库 (<http://ipg.nci.nih.gov/>)、人类基因突变数据库 HGMD (<http://www.hgmd.cf.no.uk/>)、华盛顿大学按染色体位置组织的 SNP 数据库 (<http://ibc.wustl.edu/snp>)、美国怀特和特研究所建立的人类 SNP 数据库 (<http://www.genome.wi.mit.edu/SNP/humHn/index.html>)、瑞典卡尔林斯卡研究院建立的数据库 (<http://hgbHse.cgr>

[ki.se](http://hgbHse.cgr))等都可用于 SNP 的选择。

2 SNP 位点功能分析工具

现有许多软件可预测 SNP 变异引起的功能改变,如同义突变、无义突变、启动子、增强子等转录翻译的调节、剪接位点等。常用的软件有 FastSNP、SNP Function Prediction、F-SNP、HSLs、SNPeffect、SNPinfo、SNPselector、PolyDoms 等。

2.1 FastSNP(http://fastsnp.ibms.sinica.edu.tw/pages/input_CandidateGeneSearch.jsp) 这是一个对 SNP 潜在功能进行预测的在线软件^[4]。根据 dbSNP、Ensembl、TFSearch、PolyPhen、ESEfinder、RescueESE、Genebank 和 Swiss-Prot 数据库分析的结果,采用决策树 (decision tree) 方法对 12 种 SNP 引起的功能改变进行定量评价和危险度分级。SNP 功能类型及相应的分级评分见表 1。根据危险度评分的结果(0-5)估计危险程度高低,供用户选择候选 SNP 位点。危险度分级评价过程如图 1 所示。FastSNP 用 UCSC Golden Path 和 NCBI Blast 对候选 SNP 进行质量控制。它基于单体型数据库 HapMap,既获取 SNP 的单体型及 LD 信息,也可进一步减少用于分型的候选基因的数量。

表 1 FastSNP 软件预测 SNPs 潜在功能效应及其预测风险值

Table 1 Potential functional effects and risk value predicated by FastSNP

编码类型	效应类型	功能效应	风险	分级
编码	无义突变	氨基酸序列的提前终止	很高	5
	剪接调控	破坏编码序列中 ESE 结合位点,导致蛋白质结构域丢失	中到高	3-4
	剪接调控	破坏编码序列中 ESE/ESS 结合位点,包含重复蛋白质结构域	低到中	2-3
	错义突变(非保守)	改变蛋白质中某个氨基酸的结构特征(不同的结构特征)	中到高	3-4
	错义突变(保守)	改变蛋白质中某个氨基酸的结构特征(相同的或类似的结构特征)	低到中	2-3
	同义突变	不改变氨基酸	低	1
	非翻译区域	改变非翻译区域的序列	无效应到低	0-1
非编码	启动子/调控区域	不改变氨基酸,但能够影响基因表达的水平、定位以及表达的时间等	低到中	1-3
	没有已知功能的上游序列	改变没有任何已知 TFBS 的上游序列	无效应	0
	内含子增强子	改变内含子区的转录因子结合位点	低到中	1-2
	没有已知功能的内含子	改变没有已知功能的内含子序列	无效应	0
	剪切位点	破坏剪接位点序列	中到高	3-4

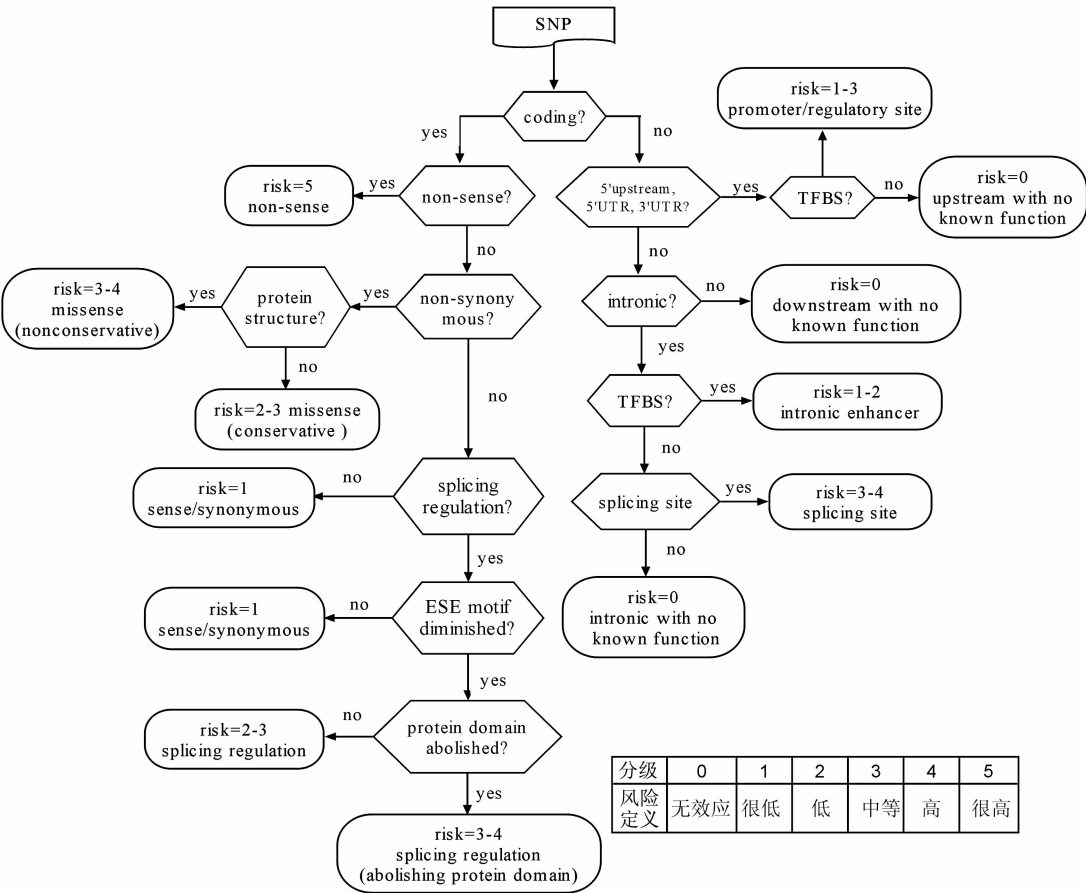


图 1 基于 SNP 位点的功能效应进行 SNP 选择的决策树

Fig.1 Decision tree for selecting SNP loci based on the function effects of SNPs

2.2 SNP Function Prediction (<http://snpinfo.nih.gov/snpfunc.htm>) 该软件旨在综合利用计算、实验、流行病学资料及 GWAS 的结果和 LD 的信息,进一步研究遗传图谱,筛选 SNP 位点。用户可通过提供一个或一系列的基因名、基因 ID、SNP rsID 或者染色体位置等多条途径进行相应信息的查询。该软件主要功能:①基于 LD、GWAS 结果和 SNP 功能预测信息筛选 Tag SNP;②结合 GWAS 和 LD 信息筛选功能性 SNP;③LD 或基因结构视图;④预测 SNP 功能,查询 MAF;⑤DNA 序列上 SNP 信息视图等。其中 SNP 潜在功能效应有:①转录因子结合位点 SNPs;②外显子剪接增强子(ESE)、外显子剪接沉默子(ESS) SNPs;③ miRNA (miRanda)、miRNA(Sanger) SNPs;④nsSNP;⑤终止密码子 SNPs;⑥RegPotential(RP):编码区 SNPs 的 RP

Score 相对高,所以常用于编码区 SNP 的筛选。RP Score 来源于 UCSC 基因生物信息网(<http://genome.ucsc.edu/>);⑦ Conservation:编码区 SNPs 的 conservation score 相对更高,所以常用于编码区的 SNP 的筛选,其数据也来源于 UCSC 基因生物信息网。SNP Function Prediction 提供了在 11 个人群当中的等位基因的频率。

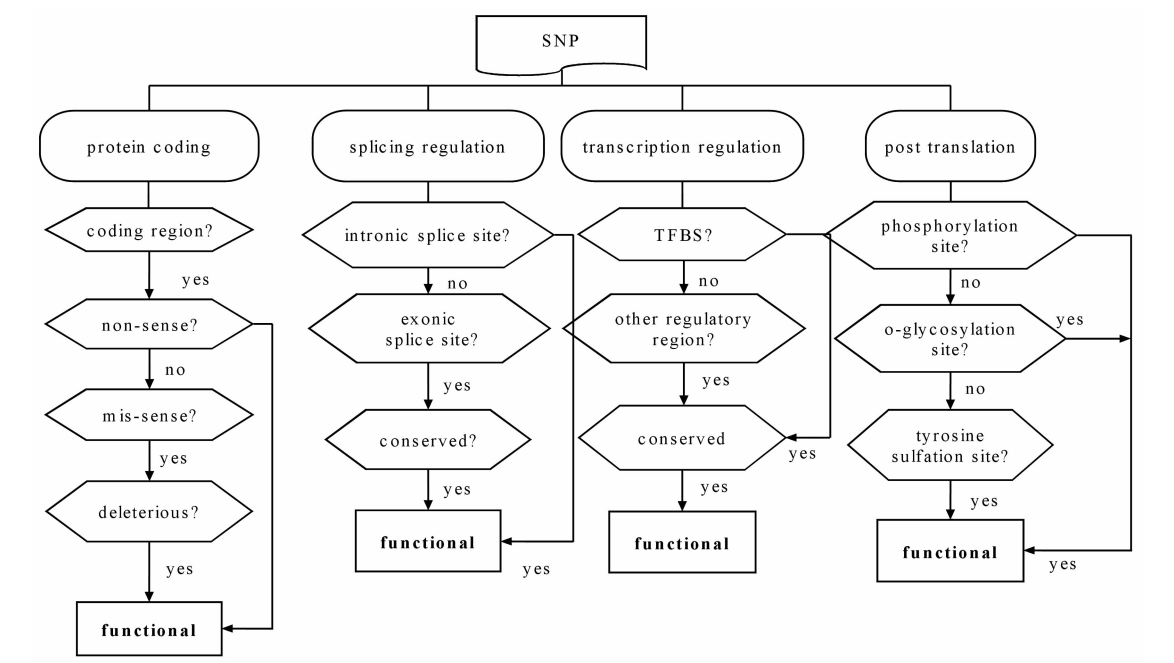
2.3 F-SNP (The Functional Single Nucleotide Polymorphism) 该软件提供了 16 个与 SNP 相关的生物信息学工具和数据库的综合信息(<http://compbio.cs.queensu.ca/F-SNP>),其功能效应主要指剪接、转录、翻译及翻译后水平,有助于识别那些对人类健康有潜在功能效应的 SNPs^[5]。其中识别非同义 SNP 的工具具有 PolyPhen、SNPeffect、SIFT、SNPs3D 和 LS-SNP;识别外显子剪切区 SNP 的有 ESEfinder、

RescueESE、ESRSearch 和 PESX;识别无义突变 SNP 和内含子剪切位点 SNP 的有 Ensembl;在启动子区识别转录调控 SNP 的有 TFSearch 和 Consite;识别在其他转录调控区(如 microRNA, CPG 岛)SNP 的有 Ensembl 和 GoldenPath;识别翻译后修饰位点 SNP 的有 KinasePhos、OGPET 和 Sulfinator^[6]。

F-SNP 对 SNP 功能评估程序见图 2。对每种类型采用一系列的测试以确定该 SNP 有无功能效应。首先,利用 dbSNP 和 Ensembl 确定基因区域(编码区或内含子区等)。确定后继

续执行其他测试。Ensembl 用于检测无义突变,若 SNP 是错义突变,继续用 5 种不同的工具(PolyPhen、SIFT、SNPeffect、SNPs3D 和 LS-SNP)进一步测试以检测有无非同义替换。综合这些结果,确定 SNP 是否具有潜在功能效应(在图中标记为‘Functional’)。

另外,HSLs:SNP Function Portal-a 数据库倾向于查询蛋白质功能效应^[7-11]。SNPeffect 数据库基于 dbSNP,主要用于查询 nsSNPs^[12-14]。SNPinfo、PolyDoms、SNPselector 等软件^[13,15]都可用于 SNP 潜在功能的预测^[16-17]。



注:菱形代表决策点,长方形代表具有功能效应.

图 2 F-SNP 中功能评估的决策程序

Fig.2 Decision-making process of functional assessment in F-SNP

3 候选 SNP 筛选应用

3.1 筛选策略 ①基因区域:IGFBP 7 基因上游 3 000 bp 到下游 3 000 bp 区域;②人种为 CHB、CHD、JPT 或 Asia;③用 FastSNP 和 SNP Predication Function 等软件预测功能改变类型:无义突变、错义突变、同义突变、剪接调控、转录因子结合位点、增强子、microRNA 位点;④MAF 选择标准 ≥ 0.15 ,如为错义突变、无义突变和剪接调控 SNP,MAF 放宽至 ≥ 0.05 ;⑤以 $r^2 \geq 0.8$

为标准,选择 TagSNP。

3.2 筛选结果 依据上述策略,综合各功能分析软件结果并结合相关的 GWAS 研究以及相关理论知识,IGFBP 7 基因的候选 SNP 筛选结果如下:转录因子结合位点 11 个,内含子增强子 31 个,内含子增强子和转录因子结合位点 4 个,剪接位点 1 个,共 47 个 SNPs。另外,还有一些 SNP 不知道特定人群中 MAF,但可能存在潜在功能效应的 SNP,结果如下:剪接调控和转录因子结合位点 1 个,剪接调控 1 个,同义突变

1 个,剪接调控和终止密码子 1 个,剪接调控、转录因子结合位点以及终止密码子 1 个,同义突变和剪接调控 4 个,启动子调节区域 10 个,启动子调节区域和转录因子结合位点 1 个,错义突变(保守)4 个,错义突变(保守)和剪接调控 4 个,错义突变(非保守)和剪接调控 2 个,总共筛选出 30 个 SNPs。

4 几个软件间的比较

4.1 不同软件的特点

4.1.1 FastSNP 的优点^[18-20] ①在功能报告中,提供了用户检测 SNPs 序列质量并验证 SNP 在人类基因组中位置唯一性的按钮。②整合了 UCSC、NCBI 及 Ensembl 等数据库。③采用 NCBI Blast 将 SNP 序列延长 500 bp,避免了因 SNP 序列太短而不能设计质量较好的引物。④提供了来源于 HapMap 的单体型数据。这样研究者只需在 LD 的 SNPs 中选择最少的 SNPs 作为标记(如 Tag SNPs)来进行关联研究,大大减少了基因分型的成本。⑤采用一个完整的决策树对 SNP 进行风险排序,同时还考虑了一些之前没有考虑的新功能,如由外显子的跳跃和蛋白质结构稳定性的变化导致蛋白质结构域的丢失,但 FastSNP 查询时间较长。

4.1.2 SNP Function Prediction 既可以筛选 TagSNP,又可预测 SNP 的功能效应,结果以可视化图表显示,使研究者能够对结果进行直观的分析^[6,21-22]。

4.1.3 F-SNP 是一个通过计算来收集关于 SNPs 信息的综合性资源库。这些信息来源于 4 个层次:命名、蛋白质编码、剪接调控、转录调控和翻译后调控。SNP 的功能信息随着其他预测工具和生物分子实验定期更新,整合更多人类疾病的数据库,扩大疾病谱,包括常见病和复杂疾病。F-SNP 资源库查询到的信息较全面,可通过相应的超链接获取所需信息^[23-27]。

4.1.4 PolyDoms 现有版本不包含 SNP 位点同时出现复杂的单倍型等信息,但纳入 SNP 单体型数据,这将方便检索基因型频率数据,选择关联研究中的 Tag SNPs,查看单体型图形和检查标记间 LD 模式。

4.2 不同软件筛选结果不一致的原因 以

FastSNP 和 SNP Function Prediction 2 个软件为例进行比较。在 IGFBP 7 的 SNPs 的筛选过程中发现,前者预测有 158 个,后者预测有 117 个,两者预测一致的有 51 个(图 3)。结果存在不一致的主要原因可能是:①2 个软件评估方法不同:FastSNP 是依据决策树进行危险度分级,共有 12 种功能效应类型,风险等级从 0 到 5;SNP Function Prediction 共有 11 种功能效应类型;②FastSNP 和 SNP Function Prediction 这 2 个软件的生物信息学数据库和分析工具的服务器有交叉但又有不同,这有可能导致筛选结果存在交叉,又有所不同。FastSNP 提供了 8 个生物信息学数据库和分析工具服务器用于预测 SNP 的功能效应:dbSNP、Ensembl、TFSearch、PolyPhen、ESEfinder、RescueESE、NCBI 的基因库及 Swiss-Prot,使用 UCSC Golden Path 及 NCBI Blast 对候选 SNP 进行质量控制,基于单体型数据库 HapMap 以获取 SNP 的单体型和 LD 的信息。SNP Function Prediction 基于 dbSNP、HapMap、dbGaP、NCBI Entrez Gene、Polyphen、SNPs3D、UCSC 等得到 SNPs 的相关信息。其他可能的原因有待进一步探讨。

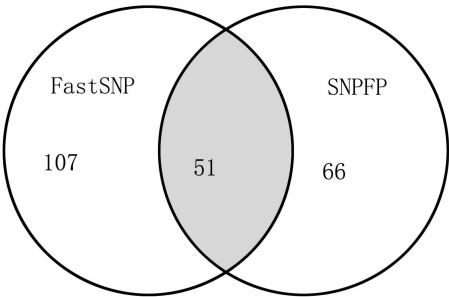


图 3 FastSNP 和 SNP Function Prediction 2 个软件筛选 IGFBP 7 的 SNPs 的结果比较

Fig.3 Comparison of selected SNPs in IGFBP 7 gene between FastSNP and SNP FP

总之,应用各种软件来选择功能性 SNPs 是研究疾病的可遗传变异的有效方法;当然,必须注意的是 SNPs 仅仅影响蛋白质稳定性并不是疾病预测的充分条件;目前也没有 1 个工具

可以涵盖所有 SNPs 可能产生的效应,即使是单一的 1 个生物学功能也还不行,所以在选择 SNPs 位点时可以考虑结合多个软件进行预测,并结合自己的研究目的选择合适的 SNP 位点。

References:

- [1] SHERRY S T, WARD M H, KHOLODOV M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation [J]. **Nucleic Acids Res**, 2001, 29(1): 308-311.
- [2] SWOPE THOMAS J, WADE TERENCE P, NEUBERGER TODD J, et al. A reappraisal of total pancreatectomy for pancreatic cancer: Results from US veterans affairs hospitals, 1987-1991 [J]. **The American Journal of Surgery**, 1994, 168(6): 582-586.
- [3] BROOKES A J, LEHVASLAIHO H, SIEGFRIED M, et al. HGBASE: a database of SNPs and other variations in and around human genes [J]. **Nucleic Acids Research**, 2000, 28(1): 356-360.
- [4] YUAN H Y, CHIOU J J, TSENG W H, et al. FASTSNP: an always up-to-date and extendable service for SNP function analysis and prioritization [J]. **Nucleic Acids Research**, 2006, 34(suppl 2): 635-641.
- [5] LEE P H, SHATKAY H. F-SNP: computationally predicted functional SNPs for disease association studies [J]. **Nucleic Acids Research**, 2008, 36: 820-824.
- [6] GRAVELEY B R, HERTEL K J, MANIATIS T. A systematic analysis of the factors that determine the strength of pre-mRNA splicing enhancers [J]. **The EMBO Journal**, 1998, 17(22): 6747-6756.
- [7] WANG P, DAI M, XUAN W, et al. SNP Function Portal: a web database for exploring the function implication of SNP alleles [J]. **Bioinformatics**, 2006, 22(14): e523-529.
- [8] DAI M, WANG P, BOYD AD, et al. Evolving gene/transcript definitions significantly alter the interpretation of GeneChip data [J]. **Nucleic Acids Research**, 2005, 33(20): e175-183.
- [9] XUAN W, WANG P, WATSON S J, et al. Medline search engine for finding genetic markers with biological significance [J]. **Bioinformatics**, 2007, 23(18): 2477-2484.
- [10] XUAN W, DAI M, MIREL B, et al. Open Biomedical Ontology-based Medline exploration [J]. **BMC Bioinformatics**, 2009, 10(Suppl 5): 6-19.
- [11] GAIDATZIS D, JACOBET K, OAKELEY EJ, et al. Overestimation of alternative splicing caused by variable probe characteristics in exon arrays [J]. **Nucleic Acids Research**, 2009, 37(16): e107-116.
- [12] REUMERS J, SCHYMKOWITZ J, FERKINGHOFF-BORG J, et al. SNPeffect: a database mapping molecular phenotypic effects of human non-synonymous coding SNPs [J]. **Nucleic Acids Research**, 2005, 33: 527-532.
- [13] REUMERS J, MAURER-STROH S, SCHYMKOWITZ J, et al. SNPeffect v2. 0: a new step in investigating the molecular phenotypic effects of human non-synonymous SNPs [J]. **Bioinformatics**, 2006, 22(17): 2183-2185.
- [14] CONDE L, VAQUERIZAS J M, DOPAZO H, et al. PupaSuite: finding functional single nucleotide polymorphisms for large-scale genotyping purposes [J]. **Nucleic Acids Research**, 2006, 34: W621-625.
- [15] XU Z, TAYLOR J A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies [J]. **Nucleic Acids Research**, 2009, 37: 600-605.
- [16] XU H, GREGORY S G, HAUSER E R, et al. SNPselector: a web tool for selecting SNPs for genetic association studies [J]. **Bioinformatics**, 2005, 21(22): 4181.
- [17] JEGGA A G, GOWRISANKAR S, CHEN J, et al. PolyDoms: a whole genome database for the identification of non-synonymous coding SNPs with the potential to impact disease [J]. **Nucleic Acids Research**, 2007, 35: 700-706.
- [18] CHUNG W H, HUNG S I, HONG H S, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome [J]. **Nature**, 2004, 428(6982): 486.
- [19] W-L HWU C-F YANG, C S J FANN, et al. Mapping of psoriasis to 17q terminus [J]. **J Med Genet**, 2005, 42(2): 152-158.
- [20] HWANG H W, CHEN J J, LIN Y J, et al. R1193Q of SCN5A, a Brugada and long QT mutation, is a common polymorphism in Han Chinese [J]. **Journal of Medical Genetics**, 2005, 42(2): e7-8.

[21]

DE BAKKER PIW, YELENSKY R, Pe'er I, et al. Efficiency and power in genetic association studies [J]. **Nature Genetics**, 2005, 37 (11): 1217-1223.

[22]

XU Z, KAPLAN N L, TAYLOR J A. Tag SNP selection for candidate gene association studies using HapMap and gene resequencing data [J]. **European Journal of Human Genetics**, 2007, 15 (10):1063-1070.

[23]

LOIZIDOU M A, CARIOLOU M A, NEUHAUSEN S L, et al. Genetic variation in genes interacting with BRCA1/2 and risk of breast cancer in the Cypriot population [J]. **Breast Cancer Research and Treatment**, 2010, 121 (1):147-156.

[24]

LANDA I, RUIZ-LLORENTE S, MONTERO-CONDE C, et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors [J]. **PLoS Genet**, 2009, 5: e1000637-1000648.

[25]

REYNOLDS C A, HONG M G, ERIKSSON U K, et al. A survey of ABCA1 sequence variation confirms association with dementia [J]. **Human Mutation**, 2009, 30(9):1348-1354.

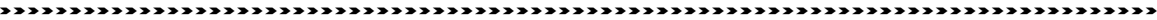
[26]

ELSHARAWY A, HUNDRIESER B, BROSCHE M, et al. Systematic evaluation of the effect of common SNPs on pre-mRNA splicing [J]. **Human Mutation**, 2009, 30(4):625-632.

[27]

HU C A, BART WILLIAMS D, ZHAORIGETU S, et al. Functional genomics and SNP analysis of human genes encoding proline metabolic enzymes [J]. **Amino Acids**, 2008, 35(4):655-664.

[责任编辑 黄晓花]



浙江大学医学院与美国西雅图儿童医院签署合作协议, 缔结“姐妹医院”

2011 年 3 月 13 - 15 日, 美国西雅图儿童医院首席执行官 Dr. Thomas N. Hansen、常务副院长 Dr. Sanford M. Melzer 和药理学教授郑江对浙江大学医学院进行了为期 3 天的正式访问, 双方就合作交流事宜进行了深入商讨并正式签署院际合作协议。

隶属于华盛顿大学医学院 (University of Washington School of Medicine) 的西雅图儿童医院拥有 100 多年的历史, 科研能力在美国处于领先地位, 连续 17 年荣膺“美国最佳儿童医院”称号, 在血液肿瘤、新生儿、神经外科等多个领域都达到国际一流水平。去年 3 月份, 浙江大学医学院附属儿童医院杜立中院长率代表团访问了西雅图儿童医院, 并与 Dr. Thomas N Hansen 等医院高层进行了热切交流, 为双方开展实质性合作打下良好基础。此次西雅图儿童医院代表团的回访也取得了建设性成果, 杜立中院长与 Dr. Thomas N. Hansen 正式签署院际合作协议, 缔结为“姐妹医院”, 双方将在儿科临床、教学、管理、科研方面进行深入广泛的交流, 医院每年也将选派 4 名医务人员赴西雅图儿童医院短期进修。

访问期间, Dr. Thomas 一行参观了该院内分泌科、NICU、PICU、SICU 等科室, 与各专科的同行进行亲切交流, 并在基建科工作人员的陪同下实地考察了正在建设中的滨江新院区, 对新院区的环保节能设计、简化就诊流程等方面提出了许多建设性意见。此外, 西雅图儿童医院常务副院长 Dr. Sanford M. Melzer 还做了关于提高儿童医院治疗质量和病人安全的精彩讲座, 并与医院临床科主任进行了热烈探讨。