

# 动物遗传标记辅助选择研究及其应用

鲁绍雄<sup>1,2</sup>, 吴常信<sup>1</sup>

(1. 中国农业大学动物科技学院, 北京 100094; 2. 云南农业大学动物科技学院, 昆明 650201)

**摘要:**随着分子数量遗传学及其相关学科的发展,有关动物遗传标记辅助选择方面的研究也在不断深入,且已经在动物遗传改良中有了些成功应用的示例。就如何综合利用表型、系谱和遗传标记信息进行育种值估计的统计学方法研究方面,目前已基本形成了较为完善的统计学方法。同时,在标记辅助选择相对效率及其影响因素,以及标记辅助选择实施方案的研究上也取得了不少喜人的成果。本文综述了动物遗传标记辅助选择研究的一些进展,并对标记辅助选择在动物遗传改良中应用的有关问题进行了讨论。

**关键词:**标记辅助选择;研究进展;应用

中图分类号:Q348

文献标识码:A

文章编号:0253-9772(2002)03-0359-04

## Research and Application of Animal Genetic Marker—assisted Selection

LU Shao-xiong<sup>1,2</sup>, WU Chang-xin<sup>1</sup>

(1. College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100094, China;

2. College of Animal Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

**Abstract:** With the development of molecular and quantitative genetics and its related subjects, it made a great progress on the research about animal genetic marker—assisted selection (MAS). There were also some successful examples on the application of MAS to animal genetic improvement. The statistical method which using phenotypic, pedigree and genetic marker information to predict individual breeding values has already been developed. Many achievements were obtained from the researches, which carried on MAS relative efficiency and its affecting factors and selection schemes. The present paper reviewed some progresses of MAS research and discussed some problems about MAS application to animal breeding.

**Key words:** marker—assisted selection; research progress; application

随着分子遗传学、分子生物学技术和数量遗传学的发展,一种新型的选种方法——遗传标记辅助选择(marker—assisted selection, MAS)已经诞生并逐渐成了研究的热点。实施标记辅助选择的前提是遗传标记与数量性状间存在一定的关联,即标记与控制这些数量性状的基因(QTL)处于连锁不平衡(linkage disequilibrium)状态。以往由于缺乏理想的遗传标记,抑或标记的多态性不够丰富(如形态标记、生化遗传标记等),标记—QTL连锁分析(linkage analysis)一直受到很大的限制。到了20世纪80年代前后,以DNA多态性为基础的分子遗传标记得到了大量的发掘和应用,从而为动物遗传图谱(genetic map)的构建、QTL的检测与定位及标记辅助选择奠定了基础。

标记辅助选择由于充分利用了表型、系谱和遗传标记的信息,与只利用表型和系谱信息的常规选种方法相比,具有更大的信息量。同时由于标记辅助选择不易受环境的影响,且没有性别、年龄的限制,因而允许进行早期选种,可缩短世代间隔,提高选择强度,从而提高选种的效率和准确性,尤其是对于限性性状、低遗传力性状及难以测量的性状,其优越性就更为明显<sup>[1~2]</sup>。不少学者对标记辅助遗传评定(marker—assisted genetic evaluation)的统计学方法、标记辅助选择的效率及其实施方案等方面都进行了大量的研究。

### 1 标记辅助遗传评定的统计学方法研究

对综合利用表型、系谱和遗传标记信息进行育种值估计

收稿日期:2001-07-02;修回日期:2001-10-10

作者简介:鲁绍雄(1972-),男,云南省镇雄县人,博士,研究方向:动物分子数量遗传学。现工作单位:云南农业大学动物科技学院,昆明650201。E-mail:shxlu@263.net;Tel:0871-5227789

的统计学方法研究,不少学者依据标记信息利用方式和对标记辅助选择效率影响因素考虑的不同侧重点,提出了不少方法,其中主要的有指数选择法(index selection)和混合线性模型法(mixed linear model)。

### 1.1 选择指数法

Lande 和 Thompson(1990)在假定群体为无穷大(very large sample sizes)的情形下,将与 QTL 连锁的标记信息和个体的表型值分别给予一定的加权后合并成一个选择指数<sup>[1]</sup>。该方法所构建的选择指数为:

$$I_i = \hat{H}_i = b_p P_i + b_m M_i$$

其中, $I_i$ ( $\hat{H}_i$ )为个体  $i$  的选择指数(预测育种值), $P_i$  为个体  $i$  的表型值, $M_i$  为与标记相关的所有 QTL 加性效应总和,又称“分子净值”(net molecular score), $b_p$  和  $b_m$  分别为  $P_i$  和  $M_i$  的加权值。之后,Moreau 等(1998)<sup>[3]</sup>又将这一方法扩展到了有限群体的情形。

### 1.2 混合线性模型法

Fernando 和 Grossman(1989)<sup>[4]</sup>在考虑单个多态标记与一个 QTL 紧密连锁的情况下,首次提出将单个标记信息合并到混合线性模型中,采用 BLUP 方法同时利用表型和标记信息估计个体的育种值,即标记辅助 BLUP(marker-assisted best linear unbiased prediction, MBLUP)方法。将个体育种值剖分为与标记连锁的 QTL 加性效应和剩余 QTL 的加性效应(多基因效应)两部分,即:

$$y_i = x_i' \beta + v_i^p + v_i^m + u_i + e_i$$

其中, $y_i$  为个体的性状表型值, $x_i' \beta$  为对应个体的非遗传固定效应之和, $v_i^p$ 、 $v_i^m$  分别为来自父本、母本 QTL 等位基因的加性效应, $u_i$  为个体的随机多基因加性效应, $e_i$  为随机误差。

1989 年,Fernando 和 Grossman 在其论文中详细推导了与标记连锁的 QTL(marked QTL, MQTL)效应间的协方差、配子血缘相关矩阵(gametic relationship matrix,  $G$ )及其逆矩阵( $G^{-1}$ )的算法,并就该方法推广到多个标记的情形进行了探讨<sup>[4]</sup>。这一工作为应用混合线性模型开展标记辅助选择的研究奠定了基础。之后,1992 年 Goddard<sup>[5]</sup>又将上述模型发展为多个标记连锁(QTL 位于两个标记之间)的情况,还有学者应用简化动物模型以使混合模型方程组的方程个数减少<sup>[6]</sup>。不少学者对  $G^{-1}$  的算法进行了探讨<sup>[7~8]</sup>。经过众多学者的共同努力,目前 MBLUP 已基本上发展成了较为完善的统计学方法。

## 2 标记辅助选择效率的影响因素

诸多关于标记辅助选择相对效率研究的一个共同结论是,标记辅助选择的效率总体上要高于常规选择方法,但标记辅助选择的优势究竟有多大,不同研究者的结果却有很大差别,从略高一些到可高出 50% 或更多。影响标记辅助选择效率的因素很多,主要包括:

### 2.1 所选性状的遗传特性

一般认为低遗传力性状、限性性状和抗病性状,用标记辅助选择的效率较高;而高遗传力性状和早期表达的性状,标记辅助选择的效率则较低<sup>[1,9,10]</sup>。尽管如此,也有学者认为,并非性状的遗传力越低,标记辅助选择的效率越高。因为当性状的遗传力很低时,标记与 QTL 的连锁效应以及标记被检出的机率都会受到影响,从而也就降低了标记辅助选择的选择反应。有研究指出<sup>[3,11]</sup>,当遗传力低于 0.2 时,标记辅助选择的选择反应会变得不稳定,需要重复估计,对于中等遗传力性状( $h^2 = 0.2 \sim 0.4$ ),标记辅助选择最为适用。在 Meuwissen 和 Goddard(1996)的模拟研究中发现,屠宰后的胴体性状,标记辅助选择所获得的额外选择反应可达到 64%<sup>[9]</sup>。

### 2.2 遗传标记与 QTL 的连锁程度

遗传标记与目的基因或 QTL 连锁得越紧密,标记辅助选择的效率越高<sup>[3,12,13]</sup>。1992 年 Meuwissen 和 van Arendonk 对奶牛的研究发现,祖父的遗传标记可以说明孙女预测值家系内方差的 13.3%,但该数值随着侧翼标记距离的增大而降低<sup>[2]</sup>。Smith 等指出<sup>[14]</sup>,将标记-QTL 连锁关系用于选择的最大障碍是重组,因为重组会降低连锁不平衡(linkage disequilibrium),从而降低标记辅助选择的作用。1996 年 Meuwissen 和 Goddard 还发现,当标记间的重组率由 0.05 上升到 0.2 时,标记辅助选择所获得的遗传进展会降低 7%<sup>[9]</sup>。

### 2.3 QTL 的数目和效应

当控制某一数量性状的 QTL 数目较多、效应较大时,标记辅助选择往往能取得明显的效果,当 QTL 的效应小到一定程度时,用其来进行标记辅助选择就变得没有了意义。但也有研究<sup>[3]</sup>认为,某数量性状的 QTL 数目较多时,QTL 间就有可能存在一定的连锁,这不仅会增加计算的复杂性,而且易引起检出“幻影”QTL(ghost QTL),以至于影响标记辅助选择的效率。1996 年, Van ber Beek 等利用与产蛋量有关的标记对一个家禽核心群进行了模拟选择,结果表明当 QTL 的遗传方差为 0.2 时,选择进展为 0.13;而 QTL 的遗传方差为 0.8 时,选择进展则达到 0.28<sup>[15]</sup>。

### 2.4 QTL 参数估计的准确性

可以说 QTL 参数估计的准确性是影响标记辅助选择应用的最关键因素之一,过高或过低估计 QTL 的效应都会降低标记辅助选择的效率。Spelman 等(1997)的研究表明,如果在育种程序中通过标记辅助选择利用了虚假的 QTL,不仅不会提高选择效果,反而会降低遗传进展<sup>[16]</sup>。如果 QTL 参数估计的结果不可靠,甚至是错误的,那么在此基础上进行的标记辅助选择就是不可靠之上的不可靠,就是一错再错、错上加错。

### 2.5 其他因素

除了上述提到的因素会影响标记辅助选择的效率外,QTL 有利基因的起始频率和其他影响常规方法选择效果的

因素如育种方案、群体的规模和结构,以及选择的世代数等也会影响标记辅助选择的效率。不少研究<sup>[3,13,17]</sup>的结果表明,群体规模是影响标记辅助选择效率的一个重要因素,多数情况下标记辅助选择的相对效率会随着群体规模的增大而提高。许多研究都表明,标记辅助选择所获得的额外选择反应(相对于常规选择而言)在短期选择时较大,而在长期选择时却会因连锁不平衡降低等原因而下降<sup>[17]</sup>。但如果能在选择过程中不断地检测到新的 QTL,当“老”QTL 趋于固定时将其加入选择指数中,则可能继续保持标记辅助选择在选择效率上的优势。

### 3 标记辅助选择实施方案的研究

对标记辅助选择实施方案的研究,目前已针对不同畜种和性状提出了多种方案,其中以牛的研究最多,而猪、鸡等畜禽的研究则相对较少。在纯种选育中,标记辅助选择主要有以下三种方案:(1)同时利用表型、系谱和与 QTL 紧密连锁的遗传标记的信息来对个体进行遗传评定,并在此基础上进行种畜的选留,即所谓的标记辅助 BLUP(MBLUP)方法。这一方法可以看成是对现有动物模型 BLUP 方法的扩展<sup>[4,18]</sup>,其目的是通过提高遗传评定的准确性以提高育种改良的效果和效率。(2)进行两阶段选择(two-stage selection),即在性能测定之前先用标记信息进行第一次选择,然后再利用性能测定所获得的表型信息估计的育种值进行第二次选择<sup>[19]</sup>。这样既提高了选择的准确性,又提高了选择强度<sup>[20]</sup>。Gomez-Raya 和 Klemesdal(1999)<sup>[19]</sup>在假定标记与 QTL 完全连锁的情况下模拟了在一个闭锁的肉牛核心群内进行两阶段选择的情形,并比较了两阶段选择 5 种具体实施方案的效果。结果表明,如果第一阶段在家系内完全依据标记信息进行选择,第二阶段采用由 QTL 基因型值和动物模型 BLUP 估计的育种值所共同构成的指数来进行选择,不仅可获得更大的遗传进展、更小的近交增量,而且其投入产出比也最低。(3)完全利用标记信息进行选择。由于标记辅助选择不受年龄和性别的限制,因此可以完全利用遗传标记的信息来进行早期选择或对不表现目标性状的那一性别的个体进行选择,以缩短世代间隔,提高选择强度。

随着各项研究工作的深入开展,标记辅助选择也将从理论逐渐进入实际应用阶段,因而各国学者都更加注重根据本国实际情况研究标记辅助选择的最佳实施方案。

## 4 动物标记辅助选择的应用及其有关问题的讨论

### 4.1 动物标记辅助选择的应用现状

标记辅助选择由于充分利用了遗传标记、表型和系谱的信息,因此具有比常规遗传评定方法更大的信息量,可提高个体遗传评定的准确性。同时由于标记辅助选择不易受环境的影响,且没有性别、年龄的限制,因而允许进行早期选种,可缩短世代间隔,提高选择强度,从而提高选种的效率和

准确性,因此在动物的遗传改良中具有广阔的应用前景。

尽管目前动物标记辅助选择总体上仍处于试验研究阶段,但还是有了一些成功应用的示例。在猪上,氟烷(halothane, HAL)基因、雌激素受体(estrogen receptor, ESR)基因的 DNA 标记检测已经在育种实践中应用。美国 PIC 公司利用 DNA 标记技术清除其育种群的氟烷敏感基因,使猪只死亡率由过去的 4%~16%降至 0,同时商品猪的肉质也得到了明显的改进;他们将 ESR 基因型加入核心群母系的选择指数中,使产仔数的遗传进展提高了 30%,这些核心群母猪的后代杂种母猪的平均窝产仔数也有明显的提高(Rothschild and Plastow, 1999, 网上资料)。国际上其他猪育种公司也在应用 DNA 标记技术改良肉质性状等方面做了大量工作,都取得了明显的效果<sup>[21]</sup>。在其他畜种上,如牛的双肌(double muscling, DM)基因、鸡的矮小(dwarf, dw)基因等也已经逐步在育种和生产中应用。

随着各国动物基因组计划的深入开展,许多影响畜禽重要经济性状的 QTL 已经或正在被成功定位<sup>[22~25]</sup>,人们对标记辅助选择的研究也将不断深入,标记辅助选择也必将在未来的动物育种改良中发挥出其应有的作用。

### 4.2 关于标记辅助选择应用的有关问题

正是由于标记辅助选择具有诱人的应用前景,各国的动物育种学家都对这一新型选种方法在未来动物育种中的应用寄予了厚望。然而从已有的研究结果来看,标记辅助选择的真正应用尚有不少需要研究解决的问题。(1)标记辅助选择并非在所有情况下都能提高选种的准确性和效率,其使用效果受多种因素的影响。比如当性状的遗传力较低、QTL 的效应较大时,标记辅助选择的效率较高,而当性状遗传力较高时,常规 BLUP 方法即可获得较好的效果,此时标记辅助选择的优点就不明显。也就是说,标记辅助选择的应用应该是有条件的,尤其是考虑到育种的经济效益时更是如此。(2)标记辅助选择的真正应用还应从经济学角度进行评价。比如当考虑标记检测和分析成本的投入时,利用标记信息获得的遗传进展量及育种效益是否划算等。(3)迄今为止,绝大多数关于标记辅助选择的研究都只考虑了单个性状,而实际育种中情况并非如此简单,往往需要同时对几个性状进行选择,而且同时选择的性状间还可能存在着负相关。虽然这些简化的研究对探讨标记辅助选择的诸多问题具有重要的意义,但与实际情况还是有一定的距离。因此,进一步深入开展多个性状的标记辅助选择研究显得尤为重要。所幸的是,最近已有人进行了这方面的研究<sup>[26]</sup>,相信在不长的时间内会有更多的结果出现。(4)提高 QTL 定位的精度和 QTL 参数估计的可靠性是标记辅助选择应用取得突破的关键。迄今为止,有关动物标记辅助选择的研究大多采用计算机模拟的方法来进行,且在所有的模拟研究中, QTL 的位置和效应都是准确确定的,而目前畜禽数量性状 QTL 定位的结果却存在很大的不确定性,大多数 QTL 定位的置信区间仍停

留在 20cM 左右(1cM 约相当于 30 个基因);QTL 参数估计的准确性也有待于进一步提高。就畜禽遗传图谱上的标记密度而言,目前大多数畜禽遗传图谱上的标记密度已经很高(0.5~3cM),而且在不长的时间内还会有较大的提高,标记密度已不再是限制标记辅助选择的主要因素。因此,如何改善试验设计,找出并利用更有效的 QTL 定位方法以提高 QTL 定位的精度及可靠性,缩小 QTL 定位的置信区间,应是今后一段时间内努力的方向。

### 参考文献(References):

- [1] Lande R, Thompson R. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative traits[J]. *Genetics*, 1990, 124:743~756.
- [2] Meuwissen T H E, Van Arendonk J A M. Potential improvements in rate of genetic gain from marker-assisted selection in dairy cattle breeding schemes[J]. *J Dairy Sci*, 1992, 75:1651~1659.
- [3] Moreau L, Charcosset A, Hospital F, *et al.* Marker-assisted selection efficiency in populations of finite size[J]. *Genetics*, 1998, 148:1353~1365.
- [4] Fernando R L, Grossman M. Marker-assisted selection using best linear unbiased prediction[J]. *Genet Sel Evol*, 1989, 21:467~477.
- [5] Goddard M E. A mixed model for analysis of data on multiple genetic markers[J]. *Theor Appl Genet*, 1992, 83:878~886.
- [6] Cantet R J C, Smith C. Reduced animal model for marker assisted selection using best linear unbiased prediction[J]. *Genet Sel Evol*, 1991, 23:221~233.
- [7] Tier B, Sölkner J. Analysing gametic variation with an animal model[J]. *Theor Appl Genet*, 1993, 85:868~872.
- [8] Wang T, Fernando R L, Van der Beek S, *et al.* Covariance between relatives for a marked quantitative trait locus[J]. *Genet Sel Evol*, 1995, 27:251~274.
- [9] Meuwissen T H E, Goddard M E. The use of marker-haplotypes in animal breeding schemes[J]. *Genet Sel Evol*, 1996, 28:161~176.
- [10] Ruane J, Coleau J J. Marker-assisted selection for a sex-limited character in a nucleus breeding population[J]. *J Dairy Sci*, 1996, 79:1666~1678.
- [11] Hospital F, Moreau L, Lacoudre F. More on the efficiency of marker-assisted selection[J]. *Theor Appl Genet*, 1997, 95:1181~1189.
- [12] Edwards M D, Page N J. Evaluation of marker-assisted selection through computer simulation[J]. *Theor Appl Genet*, 1994, 88:376~382.
- [13] Gimelfarb A, Lande R. Marker-assisted selection and marker-QTL associations in hybrid populations[J]. *Theor Appl Genet*, 1995, 91:522~528.
- [14] Smith C, Smith D B. The need for close linkage in marker-assisted selection for economic merit in livestock[J]. *Animal Breeding Abstracts*, 1993, 61(4):197~203.
- [15] Van der Beek S, Van Arendonk J A M. Marker-assisted selection in an outbred poultry breeding nucleus[J]. *Animal Science*, 1996, 62:171~180.
- [16] Spelman R J, Van Arendonk J A M. Effect of inaccurate parameter estimates on genetic response to marker-assisted selection in an outbred population[J]. *J Dairy Sci*, 1997, 80:3399~3410.
- [17] Zhang W, Smith C. Computer simulation of marker-assisted selection utilizing linkage disequilibrium[J]. *Theor Appl Genet*, 1992, 83:813~820.
- [18] Van Arendonk J A M, Tier B, Kinghorn B P. Use of multiple genetic markers in prediction of breeding values[J]. *Genetics*, 1994, 137:319~329.
- [19] Gomez-Raya L, Klemetsdal G. Two-stage selection strategies utilizing marker-quantitative trait locus information and individual performance[J]. *J Anim Sci*, 1999, 77:2008~2018.
- [20] Visscher P M, Haley C S. Strategies for marker assisted selection in pig breeding programmes[J]. *Proc 6th WCGALP*, 1998, 26:503~510.
- [21] Webb A J. Objectives and strategies in pig improvement: An applied perspective[J]. *J Dairy Sci*, 1998, 81 (suppl. 2):36~46.
- [22] 王菁, 张勤, 张沅. 孙女设计中标记密度对 QTL 定位精确性的影响[J]. *遗传学报*, 2000, 27(7):590~598.
- [23] 徐宁迎, Thomsen H, Reinsch N 等. 利用微卫星进行奶牛数量性状基因位点定位的研究[J]. *遗传学报*, 2000, 27(9):772~776.
- [24] 苏玉虹, 熊远著, 邓昌彦. 猪的肉质性状基因定位研究进展[J]. *遗传*, 2000, 22(5):334~338.
- [25] 黄银花, 李宁, 孙汉, 等. 家禽数量性状基因座定位的研究进展[J]. *遗传*, 2001, 23(6):588~592.
- [26] Verrier E. Marker assisted selection for the improvement of two antagonistic traits under mixed inheritance[J]. *Genet Sel Evol*, 2001, 33:17~38.