

## 构建数量性状基因图谱的几种统计方法

何小红,徐辰武,蒯建敏,李 韬,孙长森

(扬州大学数量遗传研究室,江苏扬州 225009)

**摘要:**以线性数学模型为线索,概述了用于构建数量性状基因图谱的几种主要统计方法,包括方差分析法、标记回归法、区间作图法、复合区间作图法、Jansen 的复合区间作图法、双侧标记回归法以及新近发展的多区间作图法和多亲本作图法等。讨论了各种方法的优缺点。

**关键词:**数量性状基因图谱;统计方法

**中图分类号:**Q348;Q341      **文献标识码:**A

**文章编号:**0253-9772(2001)05-0482-05

## Statistical Methods for Mapping Quantitative Trait Loci

HE Xiao-hong, XU Chen-wu, KUAI Jian-min, LI Tao, SUN Chang-sen

(*Lab of Quantitative Genetics, Yangzhou University, Jiangsu 225009*)

收稿日期:2000-07-10;修回日期:2001-02-09

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:39900080)资助

第一作者简介:何小红(1975-),男,江苏如皋人,硕士学位,专业方向:数量遗传。

联系人:徐辰武(1965-),男,江苏睢宁人,博士学位,教授。专业方向:数量遗传与试验统计。

E-mail:qtls@yzu.edu.cn;Tel:0514-7979358。

**Abstract:** Statistical methods for mapping QTLs were summarized, including one marker analysis, marker regression analysis, interval mapping (IM), composite interval mapping (CIM), Jansen's composite interval mapping, flanking marker regression analysis, multiple interval mapping (MIM) and multiple families mapping. Their advantages and disadvantages were discussed.

**Key words:** mapping QTLs; statistical methods

植物育种的目标性状,大都表现为连续性变异的数量性状。这种连续性变异是由多基因和环境共同作用的结果。然而长期以来人们只能将控制数量性状的多基因作为一个整体进行研究。20世纪80年代以来发展的各种分子标记为剖分控制数量性状的多个基因创造了条件。

通过建立数量性状观察值与分子标记数据之间的关联,可确定各个数量性状基因(QTL)在染色体组上的位置、效应,甚至不同QTL间的相互作用。如何建立这种关联,不同研究者提出了不同的方法,现择要介绍如下。

## 1 不需分子标记连锁图的方法

即单标记分析(one marker analysis)或方差分析法(ANOVA),它通过测验某标记各基因型下数量性状表型平均数间的差异显著性,确定是否有QTL与该标记连锁,并估计其效应<sup>[1,2]</sup>。

以BC<sub>1</sub>为例,设标记基因型MM和Mm下数量性状均值分别为 $\hat{\mu}_{MM}$ 和 $\hat{\mu}_{Mm}$ ,其差异显著性可通过对无效假设 $H_0: \mu_{MM} = \mu_{Mm}$ 的测验作出推断。这相当于简单回归分析,具有模型:

$$y_j = b_0 + bx_j + e_j \quad (j = 1, 2, \dots, n) \quad (1)$$

其中, $y_j$ 是j个体的数量性状观测值; $b_0$ 是模型平均数; $x_j$ 是j个体该标记基因型的编码值,对MM和Mm分别取1和0; $b = \mu_{MM} - \mu_{Mm}$ 为简单回归系数; $e_j$ 为随机变量。

这一测验的原理如下。设某数量性状受k个QTL控制,则

$$b = E(\hat{\mu}_{MM} - \hat{\mu}_{Mm}) = \sum_{i=1}^k (1 - 2r_i) a_i \quad (2)$$

其中, $a_i$ 是第i个QTL的效应值,定义为纯合基因型值与杂合基因型值之差; $r_i$ 是第i个QTL与该标记间的重组率。因此上述假设等价于 $H_0$ :所有 $r_i = 0.5$ (无连锁的QTL)对 $H_1$ :至少1个 $r_i < 0.5$ (有连锁的QTL)。

这一方法揭示了QTL作图的基本思想,但有明显缺点<sup>[3]</sup>:①位置(QTL与标记间的重组率)和效应在QTL内和QTL间都相混,故QTL数目、位置及效应都不能正确估计;②检测许多遗传标记时,犯 $\alpha$ 错误的概率大大增加。

## 2 借助于分子标记连锁图的方法

这类方法首先要求构建分子标记遗传连锁图,然后可用以下方法构建QTL图。应该明确的是,虽然分子标记是基因型的直接表现,但实际记载的这些基因型数据仍会受到众多因素的干扰,这会影响连锁图的构建,进而会对数量性状基因图谱的构建产生影响。

### 2.1 标记回归法

标记回归法(marker regression analysis)即考虑假定QTL与某一连锁标记的关系,运用回归分析判断QTL最可能的位置,进而估计其效应<sup>[4,5]</sup>。

以BC<sub>1</sub>为例,设某染色体上标记 $M_i$ ( $i = 1, 2, \dots, k$ ;k为该染色体上标记数目)与假定QTL间重组率为 $r_i$ ,且该QTL纯合基因型值与杂合基因型值之差为a,则有

$$\overline{M_i M_i} - \overline{M_i m_i} = (1 - 2r_i) a \quad (3)$$

若令 $Y_i = \overline{M_i M_i} - \overline{M_i m_i}$ , $X_i = (1 - 2r_i)$ ,则有

$$Y_i = a X_i \quad (i = 1, 2, \dots, k) \quad (4)$$

因此对某一座位(locus)是否存在QTL就转为测验 $H_0: a = 0$ 对 $H_1: a \neq 0$ 。测验统计量

$$F = SS_R / SS_Q \quad (5)$$

其中 $SS_R$ 为回归平方和, $df_R = 1$ ;  $SS_Q$ 为离回归平方和, $df_Q = k - 1$ 。移动QTL位置就得到不同F值。F值最大且显著处即为QTL的位置,进而可估计其效应a及其标准误。

这一方法统计原理健全,分析简明,同时利用了同一染色体上所有标记的信息,其不足之处在于:①假定一条染色体上只有一个QTL;②标记数目不能过少;③未考虑不同平均数的权重。

### 2.2 区间作图法

区间作图法(interval mapping, IM)由Lander和Botstein提出,它建立在个体数量性状观测值对双侧标记基因型指示变量的线性模型基础上,利用极大似然法对染色体上相邻标记构成的区间内任一点是否存在QTL进行似然比测验,进而获得其效应的极大似然估计(maximum likelihood estimates, MLEs)<sup>[3,6]</sup>。

以回交群体为例,对位于标记 $M_i$ 和 $M_{i-1}$ 构成区间内的QTL有如下线性模型:

$$y_j = b_0 + b^* x_j^* + e_j \quad (j = 1, 2, \dots, n) \quad (6)$$

其中, $y_j$ 、 $b_0$ 和 $e_j$ 定义与(1)式相同; $b^*$ 为假定QTL的效应(这里为QTL纯合基因型值与杂合基因型值之差); $x_j^*$ 为指示变量,取值为1或0,相应概率由双侧标记基因型和QTL位置所决定。对(6)式测验假设为 $H_0: b^* = 0$ 对 $H_1: b^* \neq 0$ 。测验统计量

$$LR = 2(\ln L_1 - \ln L_0) \quad (7)$$

$L_0$ 和 $L_1$ 分别是 $H_0$ 和 $H_1$ 下的似然率。

在 $H_0$ 假设下对于给定位置,LR近似服从 $\chi^2$ 分布(对BC和F<sub>2</sub>自由度分别为1和2)。但是这一测验必须在整个染色体组上进行,此时LR的分布变得十分复杂。合适的

LR 临界值取决于染色体组大小和所用的标记密度, 区间长度减小和染色体组长度增大都使临界 LR 增加。IM 法创造了利用分子标记连锁图在全染色体组上系统搜索 QTL 的策略, 若不存在连锁的 QTL, 则 QTL 位置和效应估计都将无偏<sup>[3,7]</sup>。但由于不是区间检验, 故当一条染色体上有连锁的 QTL 时, 容易发生假阳性和“幻影”QTL<sup>[1]</sup>。

### 2.3 复合区间作图法

复合区间作图 (composite interval mapping, CIM) 是 Zeng 提出的结合了区间作图和多元回归特性的一种 QTL 作图方法, 其基本思想是构建一个不受检测区间之外 QTL 影响的区间检验, 这是通过在统计模型中拟合其他遗传标记以消除其他 QTL 效应而实现<sup>[7]</sup>。

以回交群体为例, 对位于标记区间 ( $M_i, M_{i+1}$ ) 内的 QTL 有如下线性模型:

$$y_j = b_0 + b^* x_j^* + \sum_{k=1, k \neq i}^n b_k x_{kj} + e_j \quad (j = 1, 2, \dots, n) \quad (8)$$

其中,  $b_i$  是  $y$  依与其有显著关系的  $i$  标记编码值的偏回归系数,  $x_{ij}$  是  $j$  个体  $i$  标记的基因型编码值, 余同(6)。

(8) 式的假设检验方法与(6)式相同。各 88 区间的显著水平为  $\alpha/M$  ( $\alpha$  为总体显著水平,  $M$  为区间数目), 但单个区间最大 LR 分布并不清楚, 当样本容量大而模型中拟合的标记数目相对少时, LR 近似服从  $\chi^2_i$  (对  $F_2$  则为  $\chi^2_i$ )。一般最大 LR 落在  $\chi^2_1$  与  $\chi^2_2$  之间。

由于 CIM 法进行的是区间检验, 故能有效地提高 QTL 作图的精度和效率<sup>[7]</sup>。但由于两侧标记用作区间作图, 对相邻标记区间的 QTL 估计存在干扰; 而且如果存在上位性则结果估计仍会有偏; 而且究竟拟合哪些标记作条件因子很难把握, 尤其是在标记密度大时。

### 2.4 Jansen 的复合区间作图法

这也是一种结合区间作图和多元回归特性的 QTL 作图方法, 有人称它为多 QTL 模型 (multiple QTLs model, MQM), 它除了选用标记作辅助因子 (cofactors) 消除染色体上其他位置 QTL 变异 (替代多个 QTL 的同时定位) 以减小遗传背景噪音外, 还使用亲本和  $F_1$  数据使 QTL 的联合效应和环境误差得以固定, 此外该法在模型选择上也有一些特点<sup>[9,10]</sup>。

特殊地, 对  $F_2$  有如下线性模型 (不考虑上位性):

$$y_j = m + ax_j^* + dx_j^* + \sum_i a_i x_{ij} + \sum_i d_i z_{ij} + e_j \quad (9)$$

这里  $y_j, e_j$  定义同(1)式;  $m$  是模型平均数;  $a, d$  分别是假定 QTL 的加性和显性效应;  $x_j^*, z_j^*$  是依测验区间双侧标记基因型和假定 QTL 位置的指示变量;  $a_i, d_i$  是第  $i$  个辅助因子的两个成分;  $x_{ij}, z_{ij}$  是依第  $i$  个标记辅助因子基因型的指示变量,  $i$  的取值取决于模型测验和自由度。

(9) 式的似然函数为:

$$L = \prod_{j=1}^n \left[ \sum_r P_j(g|h) \varphi \left( \frac{y_j - m(g)}{\sigma} \right) \right] \quad (10)$$

其中,  $P_j(g|h)$  是给定双侧标记基因型  $h$  下 QTL 基因型  $g$  的条件概率;  $m(g) = m + ax_j^* + dx_j^* + \sum_i a_i x_{ij} + \sum_i d_i z_{ij}$ 。进而有  $\zeta = \ln L$ ;  $AIC = -2(\zeta - k)$ ,  $k$  为模型中自由参数数目。据表 1 不同模型下 AIC 的差值 (deviance) 可测验 QTL 的状态, 差值近似分布不确切知道, 可借用  $\chi^2$  分布, 其自由度为所作比较的两个模型的自由参数数目的差值。

这一作图的主要过程如下: ①用  $F_2$  表现型对所有标记进行逐步淘汰 (backward elimination) 的多元回归 (若自由度不足, 可逐条染色体进行), 直到 AIC 不再减小, 从而选择辅助因子集。②用  $F_2$ 、双亲和  $F_1$  的数据进行区间作图。如果整条染色体上至少有一个区间模型  $A_1$  和  $A_2$  差异不显著 (如  $AIC_{A_2} < AIC_{A_1} + 2$ ), 则进行模型  $A_2$  和  $B_2$  比较, 若所有区间  $A_2$  和  $B_2$  差异都不显著, 则表明该染色体上不存在 QTL, 否则在模型  $A_2$  具有最小 AIC+2 区域内存在单个 QTL; 如果模型  $A_1$  和  $A_2$  差异显著则说明该染色体上可能有多个 QTL, 应将这一区间的 2 个标记作为辅助因子加入分析, 若  $A_1$  与  $B_1$  间差异显著则表明在最小的区域存在多个 QTL。这一区间作图必须进行几轮才能通过, 在最后一轮前需对各植株进行加权剩余平方和检验, 以除去异常表型植株 (outliers), 而后分析。另外, C、D 间差异测验即 IM 法。

表 1 Jansen 的复合区间作图法模型说明

Table 1 Outline of the models fitted for Jansen's method

QTL 拟合	选择哪些染色体上的标记作辅助因子 Which markers selected as cofactors		
	所有 All chromosome	其它染色体 Other chromosome	不用 No
	是 Yes	$A_1$	$A_2$
否 No	$B_1$	$B_2$	D

由上可见, 复合区间作图法和 Jansen 的复合区间作图法都是利用与检测区间之外可能存在的 QTL 相连锁的标记代替这一 QTL, 以消除其对表型的作用。

### 2.5 双侧标记回归法

双侧标记回归 (flanking marker regression analysis) 是应用回归方法, 搜索在全染色体组上任何两个标记之间是否存在 QTL 并确定其最可能的位置和效应<sup>[11-13]</sup>。

以  $BC_1$  为例, 假定任一区间的双侧标记位置  $M_1$  和  $M_2$  间重组率为  $r$  且其与假定 QTL 座位  $Q$  的重组率为  $r_1$  和  $r_2$ , 则可得表 2。

因此具有标记基因型  $j$  (这里  $j=1, \dots, 4$ ) 的个体  $i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) 的观测值可表示为

$$Y_{ij} = \mu + aX_{ij} + dX_{ij} + e_i \quad (11)$$

运用二元回归分析 ( $df_R = 2, df_Q = n - 3, n$  为个体数目), 回归显著而离回归平方和最小的位置即为 QTL 位置。

这一方法的最大优点是计算简单, 并且所得结果与 IM 法的结果无可分辨的差异, 此外很容易扩展到多维空间处

理多个连锁 QTL 和在模型中引入其他固定效应(如地点效应等)。

表 2 BC<sub>1</sub> 世代双侧标记基因型下 QTL 组成及遗传效应分量

Table 2 Genetic constitution and component of means of QTL underlying different flanking marker genotypes in BC<sub>1</sub>

标记基因型 Marker genotypes	代码 Code	QTL 组成	QTL constitution	遗传效应分量 Component of genetic effect	
		QQ	Qq	$a(X_{ij})$	$d(X_{ij})$
M <sub>1</sub> M <sub>1</sub> M <sub>2</sub> M <sub>2</sub>	1	(1-r <sub>1</sub> )(1-r <sub>2</sub> )	r <sub>1</sub> r <sub>2</sub>	(1-r <sub>1</sub> )(1-r <sub>2</sub> )/(1-r)	r <sub>1</sub> r <sub>2</sub> /(1-r)
M <sub>1</sub> M <sub>1</sub> M <sub>2</sub> m <sub>2</sub>	2	(1-r <sub>1</sub> )r <sub>2</sub>	r <sub>1</sub> (1-r <sub>2</sub> )	(1-r <sub>1</sub> )r <sub>2</sub> /r	r <sub>1</sub> (1-r <sub>2</sub> )/r
M <sub>1</sub> m <sub>1</sub> M <sub>2</sub> M <sub>2</sub>	3	r <sub>1</sub> (1-r <sub>2</sub> )	(1-r <sub>1</sub> )r <sub>2</sub>	r <sub>1</sub> (1-r <sub>2</sub> )/r	(1-r <sub>1</sub> )r <sub>2</sub> /r
M <sub>1</sub> m <sub>1</sub> M <sub>2</sub> m <sub>2</sub>	4	r <sub>1</sub> r <sub>2</sub>	(1-r <sub>1</sub> )(1-r <sub>2</sub> )	r <sub>1</sub> r <sub>2</sub> /(1-r)	(1-r <sub>1</sub> )(1-r <sub>2</sub> )/(1-r)

徐辰武等<sup>[14]</sup>将双侧标记回归法和统计控制相结合提出了双侧标记基因型均值回归法,其线性模型为

$$Y_{ij} = \mu + aX_{ij} + dX_{ij} + \sum_k b_k(x_{ik} - \bar{x}_k) + e_i \quad (12)$$

其中,  $x_{ik}$  是检测区间之外与该性状有显著关系的标记  $k$  在  $i$  个体的基因型编码值;  $b_k$  是第  $k$  个标记的偏回归系数;  $\bar{x}_k$  是所有个体  $k$  标记编码值的平均数; 其余同(11)式。这样通过统计控制消除了连锁 QTL 的干扰, 提高了 QTL 作图的精度; 同时保留了双侧标记回归法简单、系统和易扩展的优点。

## 2.6 多区间作图

多区间作图(multiple interval mapping, MIM), 它同时利用多个标记区间直接在模型中拟合多个假定 QTL 进行作图, 这一模型的基础是 Cockerham 的正交性遗传参数定义模型和估计遗传参数的极大似然方法<sup>[15,16]</sup>。

特殊地, 若回交群体中某一性状受  $m$  个分别位于标记区间  $I_1, I_2, \dots, I_m$  的  $q_1, q_2, \dots, q_m$  处的 QTL( $Q_1, Q_2, \dots, Q_m$ ) 作用, 则有 MIM 的统计模型:

$$y_i = \mu + \sum_{j=1}^m a_j x_{ij} + \sum_{k \neq j}^m \delta_{jk} (w_{jk} x_{ij}^* x_{ik}^*) + e_i \quad (13)$$

这里  $y_i$  是第  $i$  个个体的表型值;  $\mu$  为全体平均数;  $a_j$  是  $Q_j$  的主效;  $w_{jk}$  是  $Q_j$  和  $Q_k$  间的上位性效应;  $x_{ij}^*$ 、 $x_{ik}^*$  是指示变量, 对  $Q_j$  和  $Q_k$  分别取  $\frac{1}{2}$  和  $-\frac{1}{2}$ ;  $\delta_{jk}$  是指示变量, 当  $Q_j$  和  $Q_k$  间存在上位性作用时取 1, 否则取 0。这一模型的似然函数为:

$$L(\theta | Y, X) = \prod_{i=1}^n \left[ \sum_{j=1}^m p_{ij} \varphi \left( \frac{y_i - \mu_{ij}}{\sigma} \right) \right] \quad (14)$$

其中待估参数  $\theta = (p_1, p_2, \dots, p_m, a_1, a_2, \dots, a_m, \dots, w_{12}, \dots, \sigma^2)$ ;  $Y = (y_i)_{n \times 1}$ ;  $X$  为标记代码阵;  $p_{ij}$  是包含有 QTL 位置信息的联合条件概率。

(13)式测验假设对主效为  $H_0: a_i = 0$  对  $H_1: a_i \neq 0$ ; 对上位性为  $H_0: w_{jk} = 0$  对  $H_1: w_{jk} \neq 0$ 。测验统计量  $LRT = 2(\ln L_1 - \ln L_0)$ ,  $L_1$  和  $L_0$  是两种假设下的似然率。LRT 合适的临界值尚未解决, 先沿用  $\chi^2_{\alpha, v}$  ( $v$  是被测效应数目;  $\alpha$  是总体显著水平;  $M$  为全染色体组上区间数目)。

合适 QTL 的数目通过逐步回归(stepwise selection)确定, 其大致步骤如下:

1) 确定 MIM 模型中增减 1 个 QTL 的 LRT 临界值, 入选人和保留水平分别为 SVE 和 SVS。

2) 在全染色体组上为标记覆盖的所有位置计算 LRT 值, 并将 LRT 最大且大于 SVE 的位置首先加入模型。注意  $m=1$  时由于单个 QTL 贡献小, 许多遗传变异在剩余变异中, 因此往往会发现不到  $LRT > SVE$  的位置, 这种情况下应采用以下方法防止不恰当的终止: (a) 将具有最大 LRT 的位置自动加入模型; (b) 对于具有相反效应的紧密连锁 QTL (效应方向显著变化的区域) 采用“大块”选择(chunkwise selection), 以免它们的效应相抵消, 此外上位 QTL 也能构成 chunk。

3) 对模型中所有 QTL 进行检验, 去掉偏(partial) LRT 在 SVS 水平上不显著的所有 QTL 位置。以上三步反复进行直到没有偏 LRT 在 SVE 水平上显著为止。

由于以上程序是分阶段最大化的, 因此最后必须在所保留的各 QTL 附近区域进行多维搜索, 从而获得位置和效应的全局 MLE, 确定最终模型。

MIM 特点是所用模型在理论上正确和完整, 并可对上位性效应进行估计; 可获得近似方差-协方差阵从而确定参数的置信区间; 对相反效应的连锁可获得好的估计。但是模型相当复杂, 计算十分费时; 待估参数的数目随  $m$  的增大呈指数级增大, 可能会很快超出可能实现的界限; 而且如何确定合适临界值, 尚无现成理论。

## 2.7 多亲本作图

通常 QTL 作图只涉及两个精心选择的、在某一性状上表现极端的亲本, 因此可期望该性状的大多数 QTL 是杂合的, 这可以提高检测 QTL 的统计效率。然而这带来两个问题: 一是所得参数估计是有偏的, 其推论空间仅限于这两个亲本, 因此不能从宏观上把握基因资源<sup>[17]</sup>; 二是对其他性状的 QTL 检测不是很有效。此外对在亲本中固定的 QTL 无法鉴别。为了避免(或至少减小)这些问题必须随机选择多个亲本进行分析。以下是多个 F<sub>2</sub> 群体(family)的方法<sup>[18]</sup>。

考虑  $t$  个独立的 F<sub>2</sub> 家系(每个 F<sub>2</sub> 分别来自 2 个自交系, 共 2 $t$  个独立自交系), 则任一植株的数量性状表型值为:

$$y_{ij} = \mu + \beta + a_i x_{ij}^* + \delta_j w_{ij}^* + e_{ij} \quad (i = 1, 2, \dots, t; j = 1, 2, \dots, n_i) \quad (15)$$

这里  $v_{ij}$  为  $i$  家系  $j$  个体的表型值;  $\mu$  为全体平均数;  $\beta_j$  是家系特殊效应;  $\alpha_i$  和  $\delta_i$  是某一 QTL 的加性和显性效应;  $z_{ij}$  和  $w_{ij}$  是指示变量, 具有由标记区间  $I_M$  确定的条件概率。注意在每个  $F_2$  家系中每个座位 (QTL 或标记) 上最多等位基因数目为 2, 但对所抽得的整个群体来说, 这一数目可以是任意的。对上述模型有两种处理方法:

① 按固定模型 其目的是估计和测验  $\alpha_i$  和  $\delta_i$ , 所作假设为  $H_0: \alpha_i = \delta_i = 0$  对  $H_1: \text{至少一个 } \alpha_i \text{ 或 } \delta_i \text{ 不为 } 0 \forall i$ 。测验统计量

$$\Lambda = -2(\ln L_0 - \ln L_1) \quad (16)$$

$L_0$  和  $L_1$  分别是  $H_0$  和  $H_1$  下的似然率。估计出  $\alpha_i$  和  $\delta_i$  后就有

$$\hat{\sigma}_\alpha^2 = \frac{1}{t-1} \sum_{i=1}^t (\alpha_i - \bar{\alpha})^2, \hat{\sigma}_\delta^2 = \frac{1}{t-1} \sum_{i=1}^t (\delta_i - \bar{\delta})^2 \quad (17)$$

这样就可将  $\hat{\sigma}_\alpha^2$  与  $\hat{\sigma}_\delta^2$  相比较并作出推论。

② 按随机模型 所作假设为  $H_0: \sigma_\alpha^2 = \sigma_\delta^2 = 0$  对  $H_1: \sigma_\alpha^2$  或  $\sigma_\delta^2$  不为 0。

当  $t$  较小时由固定模型算出的方差成分估计是有偏的, 而当  $t$  较大时两种模型无显著差异。这一方法实际上是区间作图法在多亲本杂交群体分析上的推广, 由于通过这种试验设计, 提供了 QTL 效应变异的估计, 从而可为基因资源的把握提供参考。不过不同杂交组合的多态性位点 (分子标记) 可能存在差异, 且同样的两个标记在不同的组合间的距离可能不同, 这是该法应用之前应解决的问题。

## 参考文献 (References):

- [1] Sax K. The association of size differences with seed-coat pattern and pigmentation in *Phaseolus vulgaris* [J]. *Genetics*, 1923, 8, 552~560.
- [2] Soller M, Brody T. On the power of experimental designs for detection of linkage between marker loci and quantitative loci in crosses between marker loci and quantitative loci in crosses between inbred lines [J]. *Theor Appl Genet*, 1976, 47, 35~39
- [3] Lander E S, Botstein D. Mapping meelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps [J]. *Genetics*, 1989, 121, 185~199.
- [4] 莫惠栋. 数量性状基因定位的回归方法 I 标记回归分析 [J]. 江

- 苏农业研究, 1999, 20(1), 72~77.
- [5] Kearsley M J, Hyne V. QTL analysis: a simple marker-regression approach [J]. *Theor Appl Genet*, 1994, 89, 698~702.
- [6] Paterson A H, Lander E S, Hewitt J D, et al. Resolution of quantitative traits into medelian factors by using a complete linkage map of restriction fragment length polymorphisms [J]. *Nature*, 1988, 333(20), 721~726.
- [7] Zeng Zhao-Bang. Precision mapping of quantitative trait loci [J]. *Genetics*, 1994, 136, 1457~1468.
- [8] Zeng Zhao-Bang. Theoretical basis for separation of multiple linked gene effects in mapping quantitative trait loci [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90, 10972~10976.
- [9] Jansen R C. Interval mapping of multiple quantitative trait loci [J]. *Genetics*, 1993, 135, 205~211
- [10] Jansen R C, Stam P. High resolution of quantitative traits into multiple loci via interval mapping [J]. *Genetics*, 1994, 136, 1447~1455.
- [11] 莫惠栋. 数量性状基因定位的回归方法 II 两侧标记回归分析 [J]. 江苏农业研究, 1999, 20(2), 69~74.
- [12] Haley C S, Knott S A. A simple regression method for mapping quantitative trait loci in line crosses using flanking markers [J]. *Heredity*, 1992, 69, 315~324.
- [13] O Martinez, Curnow R N. Estimating the locations and the sizes of effects of quantitative trait loci using flanking markers [J]. *Theor Appl Genet*, 1992, 85, 480~488.
- [14] 徐辰武, 顾世梁. 构建数量性状基因图的双侧标记基因型均值回归法 [J]. 扬州大学学报 (自然科学版), 1999, 2(1), 42~47.
- [15] Kao Chen-Hung, Zeng Zhao-Bang, Teasdale RD. Multiple interval mapping for quantitative trait loci [J]. *Genetics*, 1999, 152, 1203~1216.
- [16] Kao Chen-Hung, Zeng Zhao-Bang. General formulas for obtaining the MLEs and the asymptotic variance-covariance matrix in mapping quantitative trait loci when using the EM algorithm [J]. *Biometrics*, 1997, 53, 653~665.
- [17] 莫惠栋. 数量遗传学的新发展—数量性状基因图谱的构建和应用 [J]. 中国农业科学, 1996, 29(2), 8~16.
- [18] Xu Shizhong. Mapping quantitative trait loci using multiple families of line crosses [J]. *Genetics*, 1998, 148, 517~524.

## 《中华微生物学和免疫学杂志》2002 年征订启事

《中华微生物学和免疫学杂志》为中华医学会主办。1981 年创刊, 主要报道医学微生物学和免疫学方面的研究论文、简报、评论、综述、国内外学术动态、书评及消息等。

本刊辟有: 细菌学、病毒学、分子微生物学、临床微生物学、感染免疫、疫苗学、基础免疫学、临床免疫学、分子免疫学、免疫遗传学、肿瘤免疫学、中药与免疫、免疫学技术、检测技术等栏目。

本刊为双月刊, 大 16 开本, 每期 96 页, 每册定价 11.00 元, 于每年 11 月开始收订, 国内由全国各地邮电局发行。国外由中国国际图书贸易公司 (中国国际书店) 发行。如错过邮局征订, 亦可直接向编辑部订购 (款从邮局寄本刊编辑部, 邮政编码: 100024, 电话: 010-65756595), 邮发代号: 2-55, 国外刊号: BM507。