

# 植物 QTL 分析的理论研究进展<sup>\*</sup>

周明全 章志宏 胡中立<sup>\*\*</sup>

(武汉大学生命科学学院, 武汉 430072)

**关键词:** Q TL (Quantitative trait locus) 分析; 单标记 Q TL 分析; 区间作图; 复合区间作图; 上位性

**中图分类号:** Q 348 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-470X (2001) 05-0428-09

## Advance in Methodology for QTL Analysis of Plant

ZHOU MingQuan, ZHANG ZhiHong, HU ZhongLi<sup>\*\*</sup>

(College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**Abstract:** The paper presented here have introduced the principles and characteristics of several Q TL (Quantitative trait locus) analysis methods in plant, including the single-marker Q TL analysis, the interval mapping and the composite interval mapping. The single-marker Q TL analysis is based on the subgroups of marker genotypes to do the significance analysis of average values and the one-way analysis of variance. The interval mapping is used to estimate the probability of having Q TL at any position in the interval between any two adjacent markers. The composite interval mapping has been developed on the basis of the interval mapping with use of multiple regression model in the maximum likelihood estimate, and thus may give high accuracy and power in mapping Q TLs due to the control over large number of background genetic variation in studying population. Especially in mapping Q TLs with epistatic effects and Q E interaction, some extensive ways of the composite interval mapping can produce more reliable results.

**Key words:** Q TL (Quantitative trait locus) analysis; The single-marker Q TL analysis; The interval mapping; The composite interval mapping; Epistasis

数量性状的表型是由数量性状基因座 (Quantitative trait locus, Q TL) 和环境效应共

\* 收稿日期: 2000-11-07, 修回日期: 2001-07-14。

\* 基金项目: 国家自然科学基金(30070425)和教育部高等学校骨干教师资助计划(2000-65)资助。

作者简介: 周明全(1957- ), 男, 副教授, 主要从事植物遗传育种研究。

\*\* 通讯联系人(E-mail: huzhli@public.wh.hb.cn)。

同作用的结果。传统的数量遗传学采用统计学的方法由一级统计量和二级统计量描述处理Q TL 的复合作用, 估计各种遗传参数(例如遗传力、遗传相关、遗传进度、有效因子数等), 用于指导遗传育种实践。然而, 在传统的数量遗传学分析中, 往往假设数量性状受微效多基因控制, 这些基因具有相同的并且是较微小的效应, 所估计的遗传参数反映的是数量性状多基因系统的整体特征, 其理论方法不能用于追踪研究和描述单个数量性状基因的作用。近年来, 由于分子生物学技术的发展和分子遗传标记的广泛运用, 已使单个Q TL 作用的研究成为可能, 分子遗传学与数量遗传学相互渗透和融汇, 已形成了一个新的研究领域——分子数量遗传学(Molecular quantitative genetics)。

分子数量遗传学研究的目的, 就是借助分子标记, 采用适当的统计分析方法明确Q TL 在染色体上的位置及其效应。所以, 人们有时也直接称其为Q TL 分析。本文将系统介绍Q TL 分析方法的理论研究概况。

## 1 单标记定位 QTL: 零区间作图

自从 Sax<sup>[1]</sup> 报道质量性状与数量性状之间存在相互关联以来, Thoday 以及 Wehrhahn 和 Allard 对Q TL 检测与作图也进行了探讨<sup>[2, 3]</sup>。Thoday 提出定位与数量性状有关的染色体区段或Q TL 的方法时, 是基于Q TL 与经典的形态学和细胞学标记之间的连锁关系。此后, 许多学者讨论了借助于当时可供利用的遗传标记进行Q TL 定位的原理<sup>[4, 5]</sup>。

上述这些理论方法, 基本上都具有如下的共性: 其一, 所用的遗传材料是两个纯系亲本的杂交  $F_2$  代或/和回交 BC 群体; 其二, 每次统计分析时, 用于检测的标记数均为一个即单标记检测; 其三, 其统计分析原理是基于标记基因型亚群体进行平均值差异分析或单向分组方差分析。莫惠栋称这种检测分析为点分析<sup>[6]</sup>, 为了与区间作图称谓相对应, 徐云碧称这种检测为零区间作图<sup>[7]</sup>。

进入 20 世纪 80 年代以后, 点分析或零区间作图又衍生出多种方法, 有些方法是针对不同的作图群体而提出来的。

从所涉及的群体来看, 包括: 近交系间分离群体<sup>[8]</sup>、异交系间分离群体<sup>[9]</sup>、加倍单倍体(DH)群体、两近交系间的重组近交系(RL)<sup>[10-12]</sup>以及一粒传群体(SSD)。Zhang 等在 1992 年提出了利用  $F_2$  和两个回交群体检测 Q TL 及估计重组值的 3 种方法<sup>[13]</sup>。

从所用的统计模型与方法来看, 除了前述的平均值差异分析或单向分组方差分析之外, 还有线性回归与相关分析<sup>[11, 14, 15]</sup>、最大似然法和矩估计法等。

Weller<sup>[16]</sup> 在数量性状呈正态分布的假定下, 利用 Zhuchenko 等提出的矩量法减少所估计的参数数目, 从而成功地将最大似然法应用于  $F_2$  群体中标记—Q TL 之间的重组率及 Q TL 效应值的估计。不过, Luo 和 Kearsey<sup>[17]</sup> 认为, Weller 的方法由于对每个参数的似然值分别进行研究, 忽略了被估计参数之间的内在数学联系, 即使在只有 3 个未知参数的情况下, 也难以获得这些参数的最大似然估计。为此, Luo 和 Kearsey<sup>[18]</sup> 采用类似的方法, 通过数学处理使最大似然估计只涉及重组率一个参数, 发展了分别适合于近交  $F_2$ 、回交(BC)群体和加倍单倍体(DH)群体的统计方法。李维民等<sup>[19]</sup> 给出了此方法的一个应用实例, 徐云碧亦特别讨论了 BC 群体和 DH 群体的理论结果, 胡中立等<sup>[20]</sup> 将其扩展到重组近

交系(RL)群体。由于Darvasi 和Weller 在1992年<sup>[21]</sup>证明,Luo 和Kearsey 的方法只能得到参数的近似最大似然估计,Luo 和Woolliams 遂将其改称为矩估计法,提出以矩估计法所得到的QTL 基因型均值和方差的估计值作为EM 算法的迭代初始值,进行近交F<sub>2</sub>群体有关参数估计的最大似然方法<sup>[22]</sup>。

值得提及的是,单因子方差分析法用于检测单标记与QTL 间的连锁,其分析结果与后来发展的区间作图方法(The interval mapping)和复合区间作图法(The composite interval mapping)等的分析结果具有较好的同一性,表明这种分析方法的合理性和实用性<sup>[23]</sup>。李维明等在1993年<sup>[24]</sup>提出了利用自交作物单染色体纯合重组系检测QTL 与遗传标记连锁关系的方差分析模型。理论分析结果表明,增加重复可有效地减少样本容量、降低试验误差和提高检测QTL 的灵敏度。胡中立等<sup>[25]</sup>拓展了适用于多种作图群体的检测QTL 与分子标记(ML)间连锁关系的方差分析,并提出利用该方差分析之期望均方,在一定的遗传假定前提下,能够用于估计ML 与QTL 间的重组值。另外双因子方差分析也被广泛地应用于QTL 互作效应的检测<sup>[26-28]</sup>,尤其是吴平<sup>[29]</sup>、余四斌等<sup>[30]</sup>将F<sub>2</sub>群体2个标记位点间9个基因型的8个自由度用于遗传效应的检测,2个自由度归属为标记位点M<sub>1</sub>的加性和显性,2个自由度归属为标记位点M<sub>2</sub>的加性和显性,4个自由度归属为M<sub>1</sub>和M<sub>2</sub>因子的相互作用(基因的上位性作用),其中一个自由度为加性×加性互作,一个自由度为加性×显性互作,一个自由度为显性×加性互作,再一个自由度为显性×显性互作,用Statistica 软件中方差分析程序的正交因子比较进行互作类型的显著性检验,采用此方法对水稻的有关研究已在国内外发表了多篇论文<sup>[30-32]</sup>。

简单相关分析与一元回归分析,无论是在统计学原理还是在用于ML 与QTL 的检测方面都同出一辙,但着眼点略有差别。胡中立和张修富等明确提出检测ML 与QTL 连锁的相关方法,并提出了适用于F<sub>2</sub>、BC、RL 和DH 群体的具体检测方法<sup>[11, 13, 33]</sup>,徐云碧和朱立煌在1994年曾介绍了该方法并用实例说明了该方法用于实际分析的可行性。

传统的单个标记分析方法存在许多缺点<sup>[34]</sup>:(1)不能确定标记是与一个QTL 连锁还是与几个QTL 连锁;(2)无法确切估计QTL 的可能位置;(3)由于遗传效应与重组率混合在一起,导致低估了QTL 的遗传效应;(4)容易出现假阳性;(5)检测效率不高,所需的个体数较多。

1994年Kearsey 和Hyne<sup>[35]</sup>提出一种用标记基因型均值之间的差异与标记—QTL 重组率进行回归分析的模型,作者称之为“标记回归”方法,Kearsey 和Hyne<sup>[36]</sup>将其扩展为分析2个连锁QTL 的模型,Cham et 等<sup>[37]</sup>使用该法分析了2个互不连锁QTL 之间的上位性。Wu 和Li<sup>[38]</sup>提出一种QTL “联合作图”方法,思路与“标记回归”方法非常接近。“标记回归”方法和“联合作图”方法利用了一条染色体上的所有标记进行回归分析,算法简便直观,而且可以处理标记基因型数据不完整的作图群体。但是,由于事先并不知道一条染色体上有几个QTL ,用该方法进行QTL 定位时难于确定适合的回归模型。

前述单标记QTL 分析(Single marker QTL analysis),都是以标记为基础的分析Marker-based analysis,MBA)。此外还有一种以性状为基础的分析方法(Trait-based analysis TBA)<sup>[39]</sup>,它假定由于选择的结果使数量性状的高表型个体中QTL 增效等位基因以及低表型个体中减效等位基因的频率增加,当QTL 等位基因与某一标记基因连锁

时, 由于相互关联的结果, 必然导致高低表型个体间标记基因频率的差异。Lebowitz 等在 1987 年<sup>[40]</sup>提出了 3 种试验设计以用于这类以性状为基础的 Q TL 分析。这类方法的优点在于特别适合于与育种和选择试验相结合。

## 2 双标记定位 Q TL: 单区间作图

鉴于单标记方法所存在问题, Lander, Botstein, Jensen 和 Knapp 等提出了以 2 个侧连标记为基础的区间作图法<sup>[41, 42]</sup>。由于同时利用了 2 个共显性标记的分离信息, 从而可以获得 2 个标记之间某一染色体区段的 Q TL 的最大连锁信息。Jensen 的方法适用于 DH 群体, 并能对异常分离进行估计, 但该法只考虑了一对标记位点的情形。Knapp 等为不同群体提出了一系列模型, 群体包括 DH、R L、BC、F<sub>1</sub> 以及 F<sub>2</sub> 和 F<sub>3</sub>, 还包括 DH 和 R L 的测交后代群体, 描述了估计 Q TL 基因型平均值和标记—Q TL 之间重组率约束线性、非线性以及正态分布混合模型, 但同样只考虑了一对标记位点。

Lander 和 Botstein 以正态混合分布的最大似然函数和简单回归模型, 借助于完整的分子标记连锁图谱, 计算基因组的任一相邻标记之间的任一位置上存在 Q TL 和不存在 Q TL 的似然函数比值的对数 (LOD 值)。根据整个染色体上各点处的 LOD 值可以描绘出一个 Q TL 在该染色体上存在与否的似然图谱, 并可由支撑区间确定 Q TL 在基因组上的大致位置。这种区间作图法是所有标记的综合, 它可以深入到所研究的基因组的各个部分, 使其具有极大的吸引力。在 Lander 等人的开创性论文中, 他们只针对回交群体简要地描述了这一设计的主要思想及其分析方法。后来, Paterson 等<sup>[43]</sup>将区间作图法由 BC 扩展到了 F<sub>2</sub> 群体中表现显性的 Q TL 连锁的检测。Ooijen<sup>[44]</sup>系统地描述了该方法在 BC 及 F<sub>2</sub> 群体中的详细统计方法, 并且计算机模拟研究了在这 2 个作图群体检测 Q TL 的概率及 Q TL 作图的精确性。Luo 和 Kearsey<sup>[45]</sup>也提出了 F<sub>2</sub> 群体区间作图的统计方法, 并给出了一系列的模拟研究结果。正是由于这些工作才使广大的遗传学研究工作者逐渐接受了这一作图方法, 并使该方法一度成为国际遗传学界的 Q TL 定位的标准方法。

Haley 和 Knott 于 1992 年提出了用简单回归方法对 F<sub>2</sub> 群体的 Q TL 作图<sup>[46]</sup>, Martinez 和 Curnow<sup>[47]</sup>提出了用同样的方法对回交群体的 Q TL 作图。Haley 和 Knott 提出, 在机误独立且服从正态分布的情况下, 回归分析法和最大似然比检验之间具有如下的关系: 似然比检验统计量 =  $pMS(\text{regression})/MS(\text{residual}) = pF(\text{regression})$ 。并且研究表明, 回归方法作图与 Lander 和 Botstein 的极大似然法作图相比, 两者的效果差别不大, 但在计算速度上, 回归方法比极大似然法要优越得多, 而且回归方法能够进行显著性的统计检验, 并能用通常的统计软件进行数据处理。另外, 从理论上说, 由于 Q TL 的分离使得对标记基因型的正态性的假设不成立, 从而使回归方法不成立。不过大量的信息包含在标记基因型的均值差别上, 只有很少一部分信息来自标记基因型的分布<sup>[46]</sup>。Xu 指出<sup>[48]</sup>, 简单回归分析方法的剩余方差估计值混杂有部分 Q TL 方差, 并提出了一种简单的分解这些混杂方差的方法。Xu<sup>[49]</sup>还提出了一种试图综合最大似然法和简单回归法优点的迭代型加权最小二乘法 (IRWLS)。

胡中立等<sup>[50]</sup>采用相关方法的基本原理提出一种利用区间标记定位 Q TL 的方法, 适用于 DH 群体; 李宏<sup>[51]</sup>称此法为“双标记-Q TL 基因定位的相关方法”, 并将其与 3 点测交

结合而拓广到 BC 群体。

Lander 和 Botstein 的区间作图法虽然与单标记分析法相比具有明显的优点, 但它仍然存在许多问题<sup>[52]</sup>: (1) 与检验区间连锁的 QTL 会影响检验结果, 或者导致假阳性, 或者使 QTL 的位置和效应估计出现偏差; (2) 每次检验仅用 2 个标记, 其他标记的信息未加以利用。Lander 和 Botstein 曾倡导对多个区间上的多个 QTL 进行同步检测的策略以减少这些问题。但由于这种检测涉及到多维空间, 因而在参数估计及模型鉴别上存在一些困难; 此外, 一个染色体上 QTL 的数目是未知的, 作图仍然是有偏差的, 而且仍然没有利用其它标记所提供的信息。

### 3 多标记定位 QTL: 多区间作图

为了解决区间作图法存在的问题, Rodolphe 和 Lefort<sup>[53]</sup>提出了利用整个基因组上的标记进行全局检测的多标记模型。该作者证明, 染色体上不同类型效应的参数分解是相互独立的, 与一个标记相关联的效应估计值只与侧邻标记的同类型效应相关。进而提出用区间作图法对一条染色体进行检测的同时, 在模型中保留其他染色体上的标记, 以减少剩余误差。但是他们的模型不能提供 QTL 数目、位置和效应的准确估计, 特别是当多个 QTL 之间无连锁时, 该法估计的精度和效率会降低。Jansen<sup>[54]</sup>把检测区间之外的标记作为协变量引入广义混合分布模型, 进而将多元线性回归方法与传统的区间作图相结合, 进行多个 QTL 的联合定位, 较好地控制了 I 类和 II 类错误。Jansen 把该方法称为多 QTL 模型 (MQM)。

Zeng 探讨了将多元回归分析用于 QTL 作图的理论问题, 结果表明, 多元回归中表型对标记的偏回归系数只取决于 2 个相邻标记包括的区间所存在的 QTL, 而与其它区间的 QTL 无关。这一结果为 QTL 作图的区间检验提供了基础。而且, 通过在回归模型中拟合多个标记, 在分析中就可控制群体中的大量背景遗传变异, 从而提高检测 QTL 的统计效率。Zeng<sup>[55]</sup>发展了一种作图方法, 它以区间检验为基础, 通过利用了多元回归分析的性质, 从而使构建的检验统计量不受区间以外的其它 QTL 的影响, 以提高 QTL 作图的精度。这种作图方法就是复合区间作图法 (The composite interval mapping, CIM), 从理论上讲它确实具有许多优点, 但也还存在一些问题与不足, 其中之一是它不能分析上位性及 QTL 与环境互作等复杂的遗传学问题<sup>[56]</sup>。

1995 年, Jiang 和 Zeng<sup>[57]</sup>提出了对多个性状进行 QTL 联合作图分析的复合区间作图方法 (The methods of multiple-trait CIM, mCIM), 给出了检验多效性、鉴别多效性与紧密连锁、分析 QTL 与环境互作的统计方法。Kao 和 Zeng<sup>[58, 59]</sup>提出了 QTL 作图的最大似然估计的 EM 算法, 并于近期提出了多区间作图法 (The multiple interval mapping, MM), 其中包括了对两基因上位性的检测<sup>[59]</sup>。胡中立<sup>[60]</sup>针对 CIM 忽略上位性效应的这一缺点, 提出了“分子标记的遗传编码及其复合原则”, 构造出能够反映各级 QTL 互作效应的复合标记变量, 据此, 建立了具有互作效应项的复合区间作图法 (The composite interval mapping with epistatic effects, eCIM)。

吴为人等<sup>[61]</sup>给出了基于最小二乘法的复合区间定位法 (sCIM), 它保持了复合区间定位的基本性质, 但在计算上要比基于最大似然估计的方法简单和快速, 而且由于它对性

状的分布无需特殊的要求, 因而有更广的适用范围。吴为人<sup>[62]</sup>又给出了基于最小二乘法估计的多性状QTL复合区间定位法(sCM), 并用此法对水稻分蘖数的发育动态进行了QTL定位分析<sup>[63]</sup>。近期, 吴为人和李维明<sup>[64]</sup>还提出了2种基于性状—标记回归的QTL区间测验方法, 其一是采用似然比统计量进行显著性测验, 它与基于最小二乘法的复合区间定位法(sCM)等价, 但计算上明显简单快捷; 另一种则采用一种“伪似然比”统计量进行显著性检验, 不仅进一步简化了计算, 而且明显提高了统计功效。

徐辰武和顾世梁<sup>[65]</sup>以 Haley 和 Knott 的方法为基础, 提出了一种可能兼有复合区间作图法和简单回归方法双重优点的双侧标记基因型的均值回归法。该方法利用染色体上某一区间的双侧标记基因型的数量性状均值为依变数, 以该区间内任一点假定存在QTL的加性效应和显性效应的系数为自变数进行二元线性回归分析, 估计出QTL的加性和显性效应, 并测验该点是否存在QTL; 同时, 在某一标记区间测验时利用多元线性回归方法将该区间外可能存在的QTL进行统计控制。该方法简便易行, 且适应于任意分离群体的试验资料。徐辰武等<sup>[66]</sup>将此种方法与三倍体胚乳性状的数量遗传模型相结合, 进而提出了三倍体胚乳性状数量性状基因图的构建方法。

朱军<sup>[67]</sup>提出用随机效应的预测方法获得基因型效应及基因型×环境互作效应的QTL定位分析, 并给出了发育性状的条件QTL定位分析方法。朱军及 Zhu 和 Weir<sup>[68]</sup>进而提出了包括加性效应、显性效应及其与环境互作效应的混合线性模型复合区间作图法(MCM), 最后提出了可以分析包括上位性的各项遗传主效应及其与环境互作效应的QTL作图方法。Wang 等<sup>[69]</sup>开发了可以分析包括加性和加性×加性上位的各项遗传主效应及其与环境互作效应的计算机软件, 适于分析DH群体资料。而且, 基于混合线性模型的复合区间作图方法, 可以扩展到分析具有加×加、加×显、显×显上位性的各项遗传主效应及其与环境互作效应的QTL。

#### 4 展望

近20年来, 分子生物学技术中有两个重要进展对遗传学的发展起到了巨大的推动作用, 一是RFLP等分子标记的发现, 另一个是大片段DNA分析和克隆技术的出现, 它们引发了对基因组的广泛研究并已取得了许多重大进展。继酵母、线虫后, 果蝇的全基因测序已经完成; 2000年12月美、英等国科学家宣布绘出了拟南芥基因组的完整图谱; 人类基因组研究计划继2000年5月绘制成功人类基因组工作框架图之后, 2001年2月中、美、日、德、法、英等6国科学家又联合公布绘制出了更加准确、清晰、完整的人类基因组图谱及初步分析结果; 水稻基因组计划、猪基因组计划等都正在实施当中。分子数量遗传学正是在这样的背景下应运而生并得到了迅速发展, 对数量性状的遗传剖析(即系统地对各个QTL进行遗传定位和效应分析)和分子剖析(即对QTL的基因进行克隆分离)开始成为可望亦可及的现实。通过这种遗传的和分子的剖析, 将把一个复杂的多基因系统分解成一个个孟德尔因子, 使人们能象对待质量性状那样, 对数量性状进行研究。经过对QTL的初级定位和精细定位, 确定各个QTL在染色体上的位置、效应及其与其它基因的关系, 进而采用基因分离、克隆等方法对数量性状进行遗传操作。从1988年第一篇有关在番茄中用完整的RFLP图谱进行QTL定位分析的论文算起, 至今不过短短10余年时间, 一个研究QTL的技术体系已初步建立, 对QTL的遗传定位已在动植物中广泛展开, 对

主效QTL的基因克隆也已开始实施并取得重大进展, QTL研究引起了世界各国的普遍重视。从20世纪80年代末开始,出现了QTL定位和效应分析的热潮,新世纪之初,将迎来克隆和分离QTL的研究高潮<sup>[70]</sup>。

## 参考文献:

- [1] Sax K. The association of size differences with seed-coat pattern and pigmentation in *Phaseolus vulgaris*. *Genetics*, 1923, **8**: 552—560
- [2] Thoday J M. Location of polygenes. *Nature*, 1961, **191**: 368—370
- [3] Wehrhahn C, Allard R W. The detection and measurement of the effects of individual genes involved in the inheritance of a quantitative character in wheat. *Genetics*, 1965, **51**: 109—119
- [4] Jayakar S D. On the detection and estimation of linkage between a locus influencing a quantitative character and a marker locus. *Biometrics*, 1970, **26**: 451—464
- [5] Soller M, Brody T, Genizi A. In the power of experimental designs for detection of linkage between marker loci and quantitative loci in crosses between inbred lines. *Theor Appl Genet*, 1976, **47**: 35—39
- [6] 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. 中国农业科学, 1996, **29**(2): 8—16
- [7] 徐云碧, 朱立煌. 分子数量遗传学. 北京: 中国农业出版社, 1994
- [8] Edwards M D, Stuber C W, Wendel J F. Molecular marker-facilitated investigations of quantitative-trait loci in maize: I. Numbers, genomic distribution and types of gene action. *Genetics*, 1987, **116**: 113—125
- [9] Beckmann J S, Soller M. Detection of linkage between marker loci and loci affecting quantitative traits in crosses between segregating populations. *Theor Appl Genet*, 1988, **76**: 228—236
- [10] Simpson S P. Detection of linkage between quantitative trait loci and restriction fragment length polymorphisms using inbred lines. *Theor Appl Genet*, 1989, **77**: 815—819
- [11] Hu Z L, Zhang X F, Xie C, et al. A correlation method for detecting and estimation linkage between a marker locus and QTL using inbred lines. *Theor Appl Genet*, 1995, **90**: 1 074—1 078
- [12] Chase K, Adler F R, Lark K G. Epistat: A computer program for identifying and testing interactions between pairs of quantitative trait loci. *Theor Appl Genet*, 1997, **94**: 724—730
- [13] Zhang X F, Mosjidis J A, Hu Z L. Methods for detection and estimation of linkage between a marker locus and quantitative trait loci. *Plant Breeding*, 1992, **109**: 35—39
- [14] Tinker N A. New strategies for QTL mapping Barley workshop (no. 15) at the Plant Genome IV Conf (<http://www.css.orst.edu/research/barley/qtl>), 1996
- [15] Prasad M, Varshney R K, Kumar A, et al. A microsatellite marker associated with a QTL for grain protein content on chromosome arm 2D of bread wheat. *Theor Appl Genet*, 1999, **99**: 341—345
- [16] Weller J I. Maximum likelihood techniques for the mapping and analysis of quantitative trait loci with the aid of genetic markers. *Biometrics*, 1986, **42**: 627—640
- [17] Luo Z W, Kearsey M J. Maximum likelihood estimation of linkage between a marker gene and a quantitative locus. *Heredity*, 1989, **63**: 401—408
- [18] Luo Z W, Kearsey M J. Maximum likelihood estimation of linkage between a marker gene and a quantitative locus. II. Application to backcross and doubled haploid populations. *Heredity*, 1991, **66**: 117—124
- [19] 李维民, 潘润森, 林光霖, 等. 水稻叶色与若干农艺性状连锁遗传的分析. 遗传, 1994, **16**(5): 35—39.
- [20] 胡中立, 周发松, 何瑞群, 等. RFLP群体中分子标记与QTL间重组率的矩估计. 武汉大学学报, 1996, **42**(2): 249—251.
- [21] Darvasi A, Weller J I. On the use of the moments method of estimation to obtain approximate maximum likelihood estimates of linkage between a genetic marker and a quantitative locus. *Heredity*, 1992, **68**: 43—46
- [22] Luo Z W, Woolliams J A. Estimation of genetic parameters using linkage between a marker gene and a locus underlying a quantitative character in F<sub>2</sub> population. *Heredity*, 1993, **70**: 245—253

- [23] 惠大丰, 姜长鉴, 莫惠栋. 数量性状基因图谱构建方法的比较. 作物学报, 1997, 23(2): 129—136.
- [24] 李维民, 吴为人, 卢浩然. 检测作物数量性状基因与遗传标记连锁关系的方差分析法及其应用. 作物学报, 1993, 19(2): 97—102.
- [25] 胡中立, 何瑞锋, 张修富. 分子标记与QTL间连锁检测与估计的方差分析法及其运用. 武汉大学学报, 1997, 43(4): 537—542.
- [26] Li Z K, Pinson S R M, Paterson A H, et al. Genetics of hybrid sterility and hybrid breakdown in an inter-sub-specific rice (*Oryza sativa* L.) population. *Genetics*, 1997a, 145: 1139—1148.
- [27] Li Z K, Pinson S R M, Park W D, et al. Epistasis for three grain yield components in rice (*Oryza sativa* L.). *Genetics*, 1997b, 145: 453—465.
- [28] Wu P, Zhang G, Huang N, et al. Non-allelic interaction conditioning spikelet sterility in an  $F_2$  population of indica/japonic cross in rice. *Theor Appl Genet*, 1995, 91: 825—829.
- [29] 吴平. 应用RFLP标记分析水稻株高与分蘖的遗传相关性. 中国科学, 1996, 26(3): 264—270.
- [30] 余四斌, 李健雄, 徐才国, 等. 上位性效应是水稻杂种优势的重要遗传基础. 中国科学, 1998, 28(4): 333—342.
- [31] Yu S B, Li J X, Xu C G, et al. Importance of epistasis as the genetic basis of heterosis in an elite rice hybrid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 9226—9231.
- [32] He Y Q, Yang J, Xu C G, et al. Genetic bases of instability of male sterility and fertility reversibility in photoperiod-sensitive genic male-sterile rice. *Theor Appl Genet*, 1999, 99: 683—692.
- [33] 胡中立, 何瑞锋, 章志宏, 等. 分子标记与QTL间连锁的检测与估计II: 利用双单倍体(DH)群体. 武汉大学学报, 1997, 43(6): 810—814.
- [34] Lander E S, Botstein S M. Mapping mendelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps. *Genetics*, 1989, 121: 185—199.
- [35] Kearsey M J, Hyne V. QTL analysis: A simple' marker-regression approach. *Theor Appl Genet*, 1994, 89: 698—702.
- [36] Hyne V, Kearsey M J. QTL analysis: Further uses of marker regression. *Theor Appl Genet*, 1995, 91: 471—476.
- [37] Cham et G, Cadalen T, Sourdille P, et al. An extension of the marker regression' method to interactive QTL. *Molecular Breeding*, 1998, 4: 67—72.
- [38] Wu W R, Li W M. A new approach for mapping quantitative trait loci using complete genetic marker linkage maps. *Theor Appl Genet*, 1994, 89: 535—539.
- [39] Stuber C W, Edwards M D, Wendel J F. Molecular-facilitated investigations of quantitative-trait loci in maize II. Factors influencing yield and its component traits. *Crop Sci*, 1987, 27: 639—648.
- [40] Lebowitz R L, Soller M, Beckmann J S. Trait-based analysis for the detection of linkage between marker loci and quantitative trait loci in cross between inbred lines. *Theor Appl Genet*, 1987, 73: 556—562.
- [41] Jensen J. Estimation of recombination parameters between a quantitative trait locus (QTL) and two marker gene loci. *Theor Appl Genet*, 1989, 78: 613—618.
- [42] Knapp S J, Bridges W C, Birkes D. Mapping quantitative trait loci using molecular marker linkage maps. *Theor Appl Genet*, 1990, 79: 583—592.
- [43] Paterson A H, Devera J W, Lanini B, et al. Fine mapping of quantitative trait loci using selected overlapping recombinant chromosomes in an interspecies cross of tomato. *Genetics*, 1991, 124: 735—742.
- [44] Ooijen J W, van A. Accuracy of mapping quantitative trait loci in autogamous species. *Theor Appl Genet*, 1992, 84: 803—811.
- [45] Luo Z W, Kearsey M J. Interval mapping of quantitative trait loci in an  $F_2$  population. *Heredity*, 1992, 69: 236—242.
- [46] Haley C S, Knott S A. A simple regression method for mapping quantitative trait loci in line crosses using flanking markers. *Heredity*, 1992, 69: 315—324.

- [47] Martinez O, Curnow R N. Estimating the locations and the sizes of the effects of quantitative trait loci using flanking markers. *Theor Appl Genet*, 1992, **85**: 480—488
- [48] Xu S Z. A comment on the simple regression method for interval mapping. *Genetics*, 1995, **141**: 1 657—1 659
- [49] Xu S Z. Further investigation in the regression method of mapping quantitative trait loci. *Heredity*, 1998, **80**: 364—373
- [50] 胡中立, 章志宏, 张修富 DH. 群体中区间分子标记定位 QTL 的相关方法. *生物数学学报*, 1998, **13**(3): 365—371
- [51] 李宏. 基于三点测交的双标记 QTL 基因定位的相关方法. *生物数学学报*, 2000, **15**(1): 93—98
- [52] Zeng Z B. Theoretical basis of separation of multiple linked gene effects on mapping quantitative trait loci. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**: 10 972—10 976
- [53] Rodolphe F, Lefort M. A multimarker model for detecting chromosomal segments displaying QTL activity. *Genetics*, 1993, **134**: 1 277—1 288
- [54] Jansen R C. A general mixture model for mapping quantitative trait loci by using molecular markers. *Theor Appl Genet*, 1992, **85**: 252—260
- [55] Zeng Z B. Precision mapping of quantitative trait loci. *Genetics*, 1994, **136**: 1 457—1 468
- [56] 高用明, 朱军. 植物 QTL 定位方法的研究进展. *遗传*, 2000, **22**(3): 175—179
- [57] Jiang C J, Zeng Z B. Multiple trait analysis of genetic mapping for quantitative trait loci. *Genetics*, 1995, **140**: 1 111—1 127
- [58] Kao C H, Zeng Z B. General formulas for obtaining the MLEs and the asymptotic variance-covariance matrix in mapping quantitative trait loci when using the EM algorithm. *Biometrics*, 1997, **53**: 653—665
- [59] Kao C H, Zeng Z B, Teasdale R D. Multiple interval mapping for quantitative trait loci. *Genetics*, 1999, **152**: 1 203—1 216
- [60] 胡中立. 对 QTL 复合区间作图法的一点改进. *武汉大学学报*, 2000, **46**(6): 766—768
- [61] 吴为人, 李维明, 卢浩然. 基于最小二乘估计的数量性状基因座的复合区间定位法. *福建农业大学学报*, 1996, **25**(4): 394—399
- [62] 吴为人. 基于最小二乘估计的多性状 QTL 复合区间定位法. *福建农业大学学报*, 1998, **27**(3): 257—260
- [63] Wu W R, Li W M, Tang D Z, et al. Time-related mapping of quantitative trait loci underlying tiller number in rice. *Genetics*, 1999, **151**: 297—303
- [64] 吴为人, 李维民. 基于性状-标记回归的 QTL 区间测验方法. *遗传*, 2001, **23**(2): 143—146
- [65] 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. *扬州大学学报(自然科学版)*, 1999, **2**(1): 42—47
- [66] 徐辰武, 何小红, 蒋建敏, 等. 谷物胚乳性状数量基因图的构建方法. *中国农业科学*, 2001, **34**(2): 117—122
- [67] 朱军. 运用混合线性模型定位复杂数量性状基因的方法. *浙江大学学报(自然科学版)*, 1999, **33**(3): 327—335
- [68] Zhu J, Weir B S. Mixed model approaches for genetic analysis of quantitative traits. In: Chen L S, Ruan S G, Zhu J eds. *Advanced Topics in Biomathematics: Proceedings of International Conference on Mathematical Biology*. Singapore: World Scientific Publishing Co, 1998. 321—330
- [69] Wang D L, Zhu J, Li Z K, et al. Mapping QTLs with epistatic effects and QTL × environment interactions. *Theor Appl Genet*, 1999, **99**: 1 255—1 264
- [70] 吴为人, 唐定中, 李维明. 数量性状的遗传剖析和分子剖析. *作物学报*, 2000, **26**(4): 501—507.