

分子数量遗传学

徐云碧 朱立煌 著

中国农业出版社

分子数量遗传学

徐云碧 朱立煌 著

中国农业出版社

前 言

进入二十世纪八十年代以来,分子生物学对现代科学的影响已遍及生物学的每一个领域,遗传学更是首当其中。1980年,美国科学家 Botstein 首次提出利用 DNA 限制性片段长度的多态性作为一种新的遗传标记来构建遗传连锁图谱。随后以美国的人类基因组计划为先导,在世界范围内兴起了生物基因组研究的热潮。分子标记技术的发展及基因组计划的实施正在对遗传学的各个领域产生重大而深远的影响。所导致的变革之一就是促使过去相互分隔的两个遗传学领域,分子遗传学和数量遗传学,发生交叉和融汇,正在发展形成一个崭新的遗传学分支学科——分子数量遗传学。本书的目的是向读者简要地介绍分子数量遗传学的形成和发展及其有关的基本原理和应用。

分子数量遗传学的基本理论既涉及包含许多数理统计原理的数量遗传学,又涉及迄今为止分子生物学领域所发展的新技术和新方法。同时,基本理论的应用又与数量性状的改良密切相关。因此,我们编写此书的目的之二是在分子遗传学、数量遗传学及遗传育种三个领域的科学工作者之间架起一座可以相互联系的纽带和桥梁,以增进不同领域科学工作者之间的理解和合作。这不仅是现代分子生物学发展的需要,也是使数量性状遗传改良迈上新台阶的基础。

尽管目前国际上还没有与本书相类似的版本供参考,但我们感到分子遗传学与数量遗传相结合并带动生物遗传育种的革命是学科发展的必然。近几年,国内许多实验室在国家高技术计划和国家水稻基因组计划的资助下,已在许多方面开展了卓有成效的研究工作。在实践中,我们深感需要有一本理论与实践相结合的综合性参考书,能够为希望涉足这一领域的研究工作者、大学生和研究生提供入门的向导。这就是我们编著本书的目的之三。

近年来,针对国际上遗传学科的发展趋势,本书作者之一徐云碧应中国科学院遗传研究所的邀请,于1992年3月至8月,举办了题为“数量遗传的分子基础”的系列讲座,第一次比较全面地综合了以分子标记为基础的数量遗传学研究方法,为这次讲座编写的讲义受到同行的欢迎,并在国内流传。期间,作者撰写了题为“发展中的遗传学分支学科——分子数量遗传学”的论文,被中国遗传学会召开的全国青年遗传学家学术研讨会录用,并收入《遗传学基础理论问题讨论文集》(北京师范大学出版社,1993年12月)。同年10月,作者在浙江农业大学为选修数量遗传学的硕士研究生开设了“数量遗传的分子基础”专题讲座,比较系统地讲授了分子数量遗传学的基本内容,这一专题讲座后来被作为研究生数量遗传学课程的主要内容确定下来。1994年10月,作者在浙江农业大学生物数学中心与中国农学会生物数学学会在杭州联合举办的生物数学专题研讨会上,比较系统地介绍了分子数量遗传学的分析方法及其研究进展。并于同年11月分别在中国遗传学会于上海农学院召开的全国中青年教师遗传学进展报告会及中国作物学会于南京农业大学召开的第三届全国青年作物遗传育种学术会议上,作了题为“分子数量遗传学研究进展与展望”和“分子标记在植物数量性状遗传改良中的应用”的报告。本书正是在上述努力的基础上合作完成的。

在本书完稿之际，我们要感谢国家高技术计划和水稻基因组计划多年来给予我们研究工作的资助，使我们有机会在与本书有关的领域开展研究，并积累了大量的实验结果，使本书有可能利用大量的第一手材料作为实例，并把我们的研究体会奉献给读者。

《分子数量遗传学》作为第一次尝试的产物，我们感到只是尽了我们的努力。需要说明的是，由于我们所从事的研究领域及专业所限，我们主要以植物为例说明有关的基本理论和方法。同时，书中所提供的应用实例，则主要以我们所研究的对象——水稻为主。从广义上讲，书中所涉及的基本理论和方法，既适合于植物，也适合于或者可以推广到包括动物在内的其它生物。

我们感谢中国科学院院士、中国农业科学院庄巧生研究员在我们写作过程中所给予的关心和帮助，感谢国家高技术计划生物技术领域青年科学基金、国家高技术计划和基因组计划对研究工作及本书出版的资助。同时，我们恳请各位读者和同行对本书提出批评和建议。

作 者

一九九四年十二月六日

(京)新登字 060 号

内 容 提 要

本书是当代遗传科学的最新进展与作者科学研究成果的综合产物。作者回顾和展望了分子遗传学与数量遗传学相互融合和发展及分子数量遗传学的形成;论述了现代分子生物学所发展的各类分子标记及其在遗传图谱构建中的作用;系统描述了利用遗传标记构建连锁遗传图谱的统计原理、方法和计算机软件,几类可以用于遗传作图的永久性群体及其特性;详细阐述了 QTL 作图的统计理论、方法、软件开发及应用实例,包括:平均值差异法,方差分析法,以单一标记为基础的最大似然法,以侧连标记为基础的区间作图法,复合 QTL 作图等。在分子数量遗传学理论的实际应用方面,探讨了分子标记在植物育种中的应用,基因分离克隆的基本方法,以分子标记图谱为基础分子克隆及其对未来作物改良的可能影响,数量性状的基因克隆等问题。附录提供了 Quick Basic 语言编写的有关统计分析的计算机程序、练习题及详细的参考文献。本书可作为高等学校生物类高年级学生、研究生的课程教材,也是分子生物学、分子遗传学、数量遗传学以及遗传育种工作者的重要参考书。

目 录

第 1 章 发展中的遗传学分支学科 —— 分子数量遗传学 (1)

- 1.1 遗传学领域两门分支学科的发展与分化 (1)
 - 1.1.1 数量遗传学的建立和发展 (1)
 - 1.1.2 分子遗传学的发展 (3)
- 1.2 遗传标记的发展和分子数量遗传学 (5)
- 1.3 现阶段分子数量遗传学研究的主要内容和方法 (6)
 - 1.3.1 遗传标记与数量性状的关联及其检测 (7)
 - 1.3.2 QTL 作图 (7)
 - 1.3.3 QTL 克隆 (7)
 - 1.3.4 QTL 序列分析 (7)
- 1.4 分子数量遗传学的发展前景与展望 (8)

第 2 章 数量性状的生统遗传学基础 (10)

- 2.1 数量性状及其遗传特点 (10)
 - 2.1.1 数量性状与数量遗传学 (10)
 - 2.1.2 群体及其遗传参数 (10)
- 2.2 群体平均数及其遗传分量 (13)
 - 2.2.1 平均数的计算公式 (13)
 - 2.2.2 群体表型值的分解 (13)
 - 2.2.3 基因效应 (14)
 - 2.2.4 近交群体世代平均数的遗传分量 (15)
- 2.3 群体方差及其遗传分量 (16)
 - 2.3.1 方差的概念及其计算 (16)
 - 2.3.2 群体性质和方差分量 (18)
 - 2.3.3 近交群体的方差分量 (18)
 - 2.3.4 群体性质和协方差分量 (20)
- 2.4 数量遗传模型及其检验 (22)
 - 2.4.1 加性-显性遗传模型 (22)
 - 2.4.2 加性-显性-上位性模型 (23)
- 2.5 遗传变异的传递与选择 (24)
 - 2.5.1 有效因子数或最小基因数 (24)
 - 2.5.2 显性度 (25)

- 2.5.3 遗传率及其估计 (25)
- 2.5.4 直接选择与选择响应 (26)
- 2.5.5 遗传相关与间接选择 (29)
- 2.5.6 选择指数与综合选择 (30)
- 2.6 基因型与环境互作 (31)
 - 2.6.1 基因型与环境互作的表现 (31)
 - 2.6.2 基因型与环境互作的遗传模型 (32)
 - 2.6.3 基因型与环境互作效应的估算 (33)
 - 2.6.4 基因型与环境互作分析在植物育种中的应用 (34)

第 3 章 遗传标记 (35)

- 3.1 形态标记 (36)
- 3.2 细胞学标记 (37)
- 3.3 生化 (同工酶) 标记 (41)
- 3.4 分子标记 (41)
 - 3.4.1 RFLP 标记 (43)
 - 3.4.2 AFLP 标记 (44)
 - 3.4.3 RAPD 标记 (48)
 - 3.4.4 重复序列 (51)
 - 3.4.5 STS (52)
- 3.5 各类遗传标记的特点及其利用 (52)

第 4 章 遗传图谱构建 (55)

- 4.1 作图群体的建立 (55)
 - 4.1.1 亲本的选择 (55)
 - 4.1.2 组合的配制 (55)
 - 4.1.3 作图群体的类型 (56)
- 4.2 连锁作图的理论基础 (57)
 - 4.2.1 Sutton-Boveri 染色体遗传理论 (57)
 - 4.2.2 基因重组和连锁 (58)
 - 4.2.3 影响交换和重组的因素 (59)
 - 4.2.4 遗传图距的相对性 (61)
- 4.3 遗传图谱的制作 (61)
 - 4.3.1 分子标记分离数据的收集和处理 (61)
 - 4.3.2 连锁的两点测验 (63)
 - 4.3.3 利用 MLE 估计重组值 (66)
 - 4.3.4 似然比与连锁检验 (70)
 - 4.3.5 多点分析与基因直线排序 (71)

- 4.3.6 交换干扰和作图函数 (73)
- 4.3.7 染色体着丝粒和端粒的定位 (75)
- 4.3.8 分子标记连锁群的染色体定位 (77)
- 4.3.9 经典遗传图谱与分子遗传图谱的综合 (77)
- 4.4 用于构建遗传图谱的计算机程序包 (78)
 - 4.4.1 人类 CEPH 型数据的连锁作图 (78)
 - 4.4.2 F_2 数据的连锁作图 (79)
- 4.5 与遗传图谱构建有关的几个问题 (81)
 - 4.5.1 构建饱和图谱所需基因座位数 (81)
 - 4.5.2 群体或组合数目 (82)
 - 4.5.3 群体大小 (82)

第 5 章 群体的遗传结构 (86)

- 5.1 群体性质及其分类 (86)
 - 5.1.1 根据群体遗传组成划分 (86)
 - 5.1.2 根据群体的持续性划分 (86)
 - 5.1.3 根据群体遗传背景划分 (87)
 - 5.1.4 根据群体来源划分 (87)
- 5.2 DH 群体 (89)
 - 5.2.1 DH 系的产生途径 (89)
 - 5.2.2 DH 系的评价 (89)
 - 5.2.3 DH 群体的数量遗传学 (90)
 - 5.2.4 DH 群体在分子作图中的应用 (90)
- 5.3 RIL (SSD) 群体 (92)
 - 5.3.1 近交及其遗传效应 (92)
 - 5.3.2 RIL 的产生途径 (96)
 - 5.3.3 RIL 群体中图距与重组率的关系 (96)
 - 5.3.4 利用 RIL 构建遗传图谱 (97)
- 5.4 NIL 群体 (98)
 - 5.4.1 回交及其遗传效应 (98)
 - 5.4.2 NIL 作图策略 (100)
 - 5.4.3 NIL 作图的理论问题 (100)
 - 5.4.4 应用 (105)
 - 5.4.5 产生 NIL 的其它途径 (107)
- 5.5 几类群体的连锁作图及其效率 (108)
- 5.6 群体处理方法 (110)
 - 5.6.1 选择性基因型分析 (110)
 - 5.6.2 分离群体分群分析法 (111)

第 6 章 QTL 作图: 均值-方差分析法 (114)

- 6.1 基本假定 (115)
- 6.2 标记-性状关联的检测 (116)
 - 6.2.1 回归分析法 (116)
 - 6.2.2 单向分组方差分析法 (118)
 - 6.2.3 均值和方差比较法 (119)
- 6.3 重组率及 QTL 遗传参数的估计 (121)
 - 6.3.1 利用均值估计 (122)
 - 6.3.2 利用方差估计 (123)
 - 6.3.3 连锁检测所需的最小植株数 (123)
- 6.4 利用标记频率检验连锁 (125)
 - 6.4.1 基本原理 (125)
 - 6.4.2 试验设计 (125)
- 6.5 应用与实例 (126)
 - 6.5.1 应用概况 (126)
 - 6.5.2 数据实例 (129)

第 7 章 QTL 作图: 矩法和最大似然法 (138)

- 7.1 原理与统计方法 (138)
 - 7.1.1 矩估计法 (139)
 - 7.1.2 最大似然法 (140)
 - 7.1.3 似然比检验 (142)
 - 7.1.4 QTL 基因效应的估计 (143)
 - 7.1.5 程序设计 (144)
- 7.2 Monte Carlo 模拟 (144)
- 7.3 应用与实例分析 (147)
 - 7.3.1 应用 (147)
 - 7.3.2 实例分析 (147)

第 8 章 QTL 作图: 区间作图法 (158)

- 8.1 遗传学原理与统计方法 (158)
 - 8.1.1 基本假定 (158)
 - 8.1.2 似然函数 (159)

- 8.1.3 LOD 检验 (161)
- 8.2 区间作图软件 (162)
 - 8.2.1 QTLMAP-I (162)
 - 8.2.2 Mapmaker/QTL (162)
- 8.3 应用 (165)
 - 8.3.1 应用 (165)
 - 8.3.2 实例 (167)

第 9 章 QTL 作图: 复合区间作图法 (171)

- 9.1 区分多个连锁 QTL 的理论基础 (172)
 - 9.1.1 统计模型 (172)
 - 9.1.2 偏回归系数 (173)
 - 9.1.3 偏回归系数的抽样方差 (175)
 - 9.1.4 偏回归系数的抽样相关 (177)
 - 9.1.5 多元回归的性质 (178)
 - 9.1.6 回交群体以外的其它群体 (179)
- 9.2 复合区间作图 (179)
 - 9.2.1 统计原理 (179)
 - 9.2.2 零假设下检验统计量的特性 (181)
- 9.3 模拟分析 (185)
 - 9.3.1 方法 (185)
 - 9.3.2 结果 (187)

第 10 章 植物数量性状的选择与育种 (190)

- 10.1 回交导入有利基因 (191)
 - 10.1.1 标记辅助技术的特点 (191)
 - 10.1.2 所需回交代数 (192)
 - 10.1.3 回交育种计划的设计 (194)
- 10.2 近交选择 (195)
 - 10.2.1 单标记选择 (195)
 - 10.2.2 多标记选择 (195)
 - 10.2.3 多个性状选择 (197)
 - 10.2.4 寡基因抗性的选择 (197)
- 10.3 图式基因型和全基因组选择 (199)
 - 10.3.1 推测图式基因型的基本前提 (199)
 - 10.3.2 推测图式基因型的基本假定 (200)
 - 10.3.3 图式基因型实例 (201)
 - 10.3.4 利用图式基因型进行全基因组选择 (202)

- 10.4 选择效果及其评价 (203)
 - 10.4.1 玉米群体数量性状的选择响应 (205)
 - 10.4.2 长期选择结果的评价 (205)
- 10.5 杂种优势分析 (205)
 - 10.5.1 杂种优势的分析 (205)
 - 10.5.2 杂种优势的预测 (206)
 - 10.5.3 与杂种优势有关的 QTL (207)
- 10.6 无性繁殖品种的改良 (207)
- 10.7 生物起源与进化的研究 (207)
- 10.8 其它应用 (208)
 - 10.8.1 亲本控制和品种鉴别 (208)
 - 10.8.2 病原菌鉴别 (209)
 - 10.8.3 利用外源种质的新途径 (209)
 - 10.8.4 育种实践中的其它问题 (210)
 - 10.8.5 植物群体生物学 (210)
 - 10.8.6 无性系变异 (210)
 - 10.8.7 成本效益分析 (210)

第 11 章 QTL 分离克隆的战略 (212)

- 11.1 植物基因分离的一般方法 (212)
 - 11.1.1 以基因功能为基础的克隆方法 (212)
 - 11.1.2 以 mRNA 或蛋白质表达水平为基础的克隆方法 (213)
 - 11.1.3 以 DNA 插入为基础的克隆方法 (213)
 - 11.1.4 减法杂交 (215)
- 11.2 以图谱为基础的克隆方法 (216)
 - 11.2.1 利用紧密连锁的分子标记跟踪基因 (216)
 - 11.2.2 利用脉冲凝胶电泳进行大尺度物理作图 (218)
 - 11.2.3 酵母人工染色体大 DNA 片段的克隆 (219)
 - 11.2.4 大片段 DNA 分子的转移 (220)
 - 11.2.5 实例 (220)
- 11.3 随机 cDNA 序列分析的应用 (222)
- 11.4 QTL 效应分析与歧化选择 (223)
 - 11.4.1 理论 (224)
 - 11.4.2 实例 (225)
- 11.5 QTL 克隆的可能途径 (228)
 - 11.5.1 以图谱为基础的 QTL 克隆 (228)
 - 11.5.2 以随机 cDNA 序列分析为基础的 QTL 克隆 (228)
 - 11.5.3 利用插入突变克隆 QTL (228)
 - 11.5.4 其它方法 (229)

11.6 与 QTL 克隆有关的基础研究 (230)

附录

- A1 QTL 作图软件 (233)
 - A1.1 建立数据文件 (DATASET.BAS) (233)
 - A1.2 均值比较 (QTLMEAN.BAS) (240)
 - A1.3 单因素方差分析 (QTLVAR.BAS) (245)
 - A1.4 矩估计法 (QTLMS.BAS) (247)
 - A1.5 最大似然法 (QTLMLE.BAS) (253)
 - A1.6 区间作图法 (QTLINT.BAS) (260)
- A2 进一步阅读的建议 (267)
- A3 练习题 (269)

第 1 章 发展中的遗传学分支学科

—— 分子数量遗传学

十九世纪下半叶, 孟德尔(G. Mendel)以豌豆为材料进行杂交试验, 以质量性状为研究对象, 发现了遗传因子的传递规律, 为遗传学的产生奠定了基础。一个多世纪以来, 遗传学的发展围绕着由单个或少数基因控制的质量性状的遗传现象由浅入深、由表及里, 经历了细胞遗传学、微生物遗传学和分子遗传学三个重要的发展时期, 成为包括众多分支学科在内的重要生物学科。而长期以来以数量性状为研究对象的数量遗传学, 几乎完全独立于遗传学发展的主流之外, 形成了一个独立发展的遗传学分支。直至本世纪八十年代初, 分子遗传学开始向高等动植物的基因组进军, 数量遗传学和分子遗传学这两大分支才开始相互渗透和融汇。本章将讨论这两门分支学科的发展、分化; 分子数量遗传学的形成; 分子数量遗传学研究的主要内容和方法; 分子数量遗传学的发展前景和展望。

1.1 遗传学领域两门分支学科的发展与分化

分子数量遗传学是在数量遗传学和分子遗传学的基础上发展起来的一门崭新的遗传学分支学科。为了对这门学科的形成和发展有一个清晰的轮廓, 我们首先回顾一下这两门学科各自的发展史, 然后讨论遗传标记的发展对这两门学科相互交叉和融汇的影响。

1.1.1 数量遗传学的建立和发展

从各个遗传学分支学科发展形成的时间来看, 数量遗传学是最为古老的一个分支, 甚至可以说它的萌芽早于遗传学科本身。在孟德尔以前的十八世纪, 许多植物育种家为改良植物进行了大量的杂交试验, 在其杂种后代中就观察到了大量数量性状的连续变异。后来 F. Galton 进行人类身高的研究, 不过从这一数量性状的分析未能奠定遗传学大厦的基石。但他发现了数量性状至少是可以部分遗传的。他的有关亲子遗传的定律以及所创造的回归与相关的工具成为后来认识和分析数量性状的宝贵财富。后来众多遗传学的先辈们经过几十年的努力, 才将孟德尔原理与数理统计相结合, 形成了以数量性状为研究对象的遗传学分支学科——数量遗传学。由于数量性状一般由多基因控制, 单个基因的效应较小, 易受环境影响, 无法个别地区分基因的作用, 长期以来数量遗传学家将这多个基因作为一个整体进行研究, 并采用反映群体特征的平均数、方差和协方差等来描述多个基因的遗传特征。

数量性状和质量性状的遗传研究在起始时间上几乎没有什么先后之分。然而早在 1865 年孟德尔就根据质量性状的研究结果提出了分离和独立分配规律, 而对于数量性状直到 1909 年才由 H. Nilsson-Ehle 提出了解释其遗传的多基因假说。这是由于数量性状的遗传远较质量性状复杂, 加上当时由于没有把数学原理和统计理论引入杂交试验资料的分析, 故无法对数量性状的遗传作出解释。值得指出的是, 正是由于支配质量性状的孟德尔定律

的重新发现,并以此为基础,引进生物统计方法,才使数量性状的遗传规律得以逐步发现。

F. Galton 第一次试图用数学方法去处理群体中的遗传学问题,他在生物统计学领域的基本研究工作对数量遗传学具有深远的影响。1889年, Galton把群体的定量测量法引进了遗传学,并把群体当成一个单位来处理,建立了一系列定律。其中最重要的是回归规律(Law of regression)。二十世纪初,在遗传和进化问题上,形成了以 W. Bateson 为首的孟德尔学派和以 K. Pearson 为首的 Galton 学派,双方论争的焦点集中在前者认为不连续变异是进化的重要因素,并认为连续变异是不能遗传的;后者认为连续变异是进化的重要因素,而孟德尔遗传法则对于连续变异不适用。这场争论一直持续到1909年由 W. Johannsen 和 H. Nilsson-Ehle 分别提出纯系学说(Pure line theory)和多基因假说(Polygene hypothesis)后才告结束。W. Johannsen 从十九个菜豆(*Phaseolus vulgaris*)纯系粒重的研究得出结论,任何个性状的表现型都是基因型与环境共同作用的结果;基因的作用是可以遗传的,在混杂的群体中选择有效,环境的作用是不能遗传的,在纯系内选择无效。基因型的不连续性可以由环境的作用体现在表现型上的连续性。Nilsson-Ehle (1909)、East (1915)、Emerson 和 East (1913)、Sax (1923) 等分别以小麦粒色、烟草花冠长度、玉米果穗长度的遗传及对菜豆种子大小与粒色连锁的遗传研究表明,数量性状是受微效相似、彼此独立、无显隐性的多基因支配,这些多基因存在于染色体上,也服从于孟德尔的遗传法则。

1900年以后, R. A. Fisher 及其学生为数理统计方法在许多学科特别是农学、遗传学和生物学中的应用作出了贡献。1918年, R. A. Fisher 把生物统计学与遗传学结合起来,研究人类亲属间的相关问题,进一步从理论上证实了多基因学说的重要性。并对数量性状的连续变异进行数学分析,把遗传方差(Genetic variance)分解为加性方差、显性方差和上位性方差三个部分。1925年 R. A. Fisher 的《研究工作者统计方法》一书为数量遗传的研究提供了基本的统计方法。

S. Wright 第一个把通径系数(Path coefficient)分析的方法应用于实际试验资料,在1921年和1936年分别发表了“交配系统”和“孟德尔群体的进化”等重要论文。他通过定义近交系数——结合配子的相关系数,解释了近交对杂合性的影响。

到五十年代,按照 East 和 Hayes (1912) 的倡导,在玉米育种中已广泛采用异交和近交,并且 Comstock 和 Robinson 在杂交玉米和异交群体中进行了比较正规的数量遗传分析。Lush 及其同事以及 Lerner 等采用数量遗传的方法来分析农畜重要的经济性状,并倡导了选择程序。根据 Fisher 等 (1932) 的工作, K. Mather 发展了关于植物、动物杂交资料的分析方法,并在爱丁堡开始数量遗传应用于动物育种的研究。他把孟德尔方法扩展到数量性状的遗传分析,其主要方法是进行稳定遗传品系之间的杂交,从而发现起作用的基因特性,他提出了“多基因体系”(Polygenic system)的假说,发展了多基因假说。K. Mather 强调连锁的重要性,他假定遗传相关只是由于连锁而不是由于多效性,并且为解决分析连锁基因的难题引入了有效因子(Effective factor)的概念。Mather (1949)、Kempthorne (1957) 和 Hayman (1958)、Gamble (1962) 等分别提出了加性、显性和上位性的遗传模型及其分析方法。

到这时, Lush (1937, 1945) 的《动物育种设计》, Lerner (1950) 的《群体遗传学与

动物改良》，Mather (1949) 的《生统遗传学》，Li (1955) 的群体遗传学，Kempthorne (1957) 的《遗传统计学》，以及 Falconer (1960) 的《数量遗传学》概括了这一时期数量遗传学的主要成果，奠定了数量遗传学的理论基础。

将数量遗传学应用于动物育种的主要开拓者是 J. L. Lush，他于 30 年代开始这方面的研究。他关于乳牛遗传率(Heritability) 估计的论文是原理、方法、结果与应用的极好结合。他创造了遗传率这一术语，说明了方差的分解，遗传率的含义及遗传率估计的公式。将数量遗传学方法扩展到植物群体的主要学派包括北卡罗来纳州立大学的 R. E. Comstock 和 H. F. Robinson 所领导的，以及伯明翰大学的 K. Mather 和 J. L. Jinks 所领导的研究团体。前者以玉米为主要材料，推导出从随机交配群体及 F_1 杂交产生的群体分解遗传方差的公式。Griffing (1956) 对双列杂交设计作了综合性的全面整理和研究，提出了四种试验方法及其相应的几种分析方法。Hazel (1943) 在关于选择指数中评述的性状间的相关，包括了表型相关的和基因型相关的概念。Comstock 和 Moll (1963) 等关于基因型 $\times$ 环境互作 (Genotype $\times$ environment interaction) 的研究，将效应表述为表型与基因型值离差的组成部分。K. Mather 和 J. L. Jinks 提出了一整套分析杂种优势的统计遗传学理论。

七十年代以来，随着概率论、线性代数、多元统计和随机过程等的逐步应用，使数量遗传学又有了很大发展，而电子计算机的广泛使用使过去无法用人工进行的运算和分析成为可能。Kearsey 和 Jinks (1968) 所倡导的三重测交法 (Triple test cross) 是 NCIII 的一种扩展，被用于上位性、基因型 $\times$ 环境互作以及杂种优势等的分析。Lin 和 Binns (1986) 和 Westcott (1986) 评价了过去广泛采用的基因型 $\times$ 环境互作分析方法，并倡导聚类分析等多元分析 (Multivariate analysis) 方法。1987 年 6 月召开的国际数量遗传会议更是反映了数量遗传研究从单变元向多变元发展的趋势。近年来，混合模型 (Mixed model) 和复合模型 (Mixture model) 等复杂统计模型在数量遗传研究中的应用，正在发展包括三倍体胚乳性状、主效基因和多基因控制的复合性状 (或称为质量-数量性状) 等的复杂遗传模型及其分析方法。然而遗憾的是，复杂的数学方法和手段终究不能使抽象的数量基因具体化、物化到分子水平的 DNA 序列。毫无疑问，数量遗传学在这一方面的升华需要新的推动，才能步出困境。

1.1.2 分子遗传学的发展

与数量遗传学的研究迥然不同，在微生物遗传学基础上发展起来的分子遗传学，则是根据物理、化学的原理来解释遗传现象，并在分子水平上研究遗传机制及遗传物质对代谢过程的调控。它认为基因是一种 DNA 片段，因此分子遗传学是在生命信息大分子的结构、功能及相互关系的基础上研究遗传与变异的科学。实质上，分子遗传学所研究的就是基因的本质 (包括基因的化学性质、结构和组织)、基因的功能以及基因的变化等问题。

孟德尔在豌豆杂交试验中选择成对的性状，在杂交后代中对不同类型的个体进行统计分析，由此而阐明了决定不同性状的遗传因子是独立遗传的，具有颗粒性。无论是数量遗传学还是分子遗传学均能在孟德尔简单的杂交试验中找到自己的渊源。前者发端于对连续变异的数量性状的数理统计分析，后者则是对遗传因子的本质和作用机制深入研究的结果。分子遗传学与经典遗传学是一脉相承的，在 1900 年孟德尔定律再发现后不久，遗传学

(Genetics) 和基因 (Gene) 两个新名词应运而生, 从此遗传学与基因结下了不解之缘, 遗传学的研究几乎完全是围绕着基因的传递、基因的化学本质、基因的表达而展开的。摩尔根 (T. H. Morgan) 及其同事利用果蝇作为研究材料, 通过对突变基因的遗传分析和细胞遗传学的手段, 将抽象的遗传单位——基因落实到染色体上。他们揭示了在基因传递过程中连锁和交换的遗传现象, 并在此基础上建立了果蝇染色体的基因连锁图。由摩尔根等提出的遗传学的新概念和新方法成为经典遗传学的核心, 并发展成为一个完整的知识体系。利用这个体系, 可以解释各种生物常见的遗传现象, 也包括数量性状的遗传。然而在这一体系中, 仍然留下一片空白有待探索, 即在经典遗传学中位于染色体上的基因只是一个形式上不可分割的单位。直到本世纪四十年代, 遗传学仍然没能回答基因是什么, 基因是如何作用的? 而正是对这两个问题的探索启动了分子遗传学的发展。

从三十年代开始, 就有一批物理学家出于一种科学的使命感对生命的本质产生兴趣, 希望阐明基因的物理和化学本质。他们的跨学科转行, 给生命科学的发展带来了一场革命。分子遗传学正是在这一转机中脱颖而出。1944年, O. T. Avery 在肺炎双球菌的转化实验中证明了脱氧核糖核酸 (DNA) 是导致转化的遗传物质。1953年, J. D. Watson 和 F. H.

C. Crick 提出了DNA分子结构的双螺旋模型, 通常DNA双螺旋模型的提出被作为分子遗传学的真正开端。1955年, S. Benzer 对大肠杆菌T4噬菌体的基因重组分析, 发现基因虽然是功能的单位 (顺反子), 但不是突变的单位 (突变子) 和重组的单位 (重组子), 他在分析基因内部的重组子时已达到DNA链上三个核苷酸的水平。与此同时, 对突变的分析也达到了组成DNA的核苷酸碱基的水平。

几乎在同一时刻, 有关基因作用的研究也取得了突破性的进展。G. W. Beadle 和 E. L. Tatum 通过对粗糙链孢霉营养缺陷型的研究, 在四十年代初提出了一个基因一个酶的假设, 这一假设沟通了生物化学中蛋白质合成的研究与遗传学中基因功能的研究。根据这一假设, 可以提出两个问题。第一, 在蛋白质多肽链中氨基酸排列顺序的信息是如何储存在DNA分子中的? 第二, 在DNA分子上的遗传信息是如何通过蛋白质合成转变为氨基酸顺序的? 对前一问题的回答导致遗传密码的解码, 对后一问题的求解则阐明了在细胞内大分子之间信息传递的过程——转录和翻译。这为信息流从DNA→RNA→蛋白质的中心法则奠定了基础。这也是分子遗传学在五十年代后期和六十年代初期的两个最为活跃的研究领域。1961年, J. Monod 和 F. Jacob 根据在大肠杆菌和 λ 噬菌体中的研究结果提出了乳糖操纵子模型, 从理论上解决了基因表达调控的难题。因此到1965年纪念孟德尔的“植物杂交实验”的论文发表一百周年时, 分子遗传学已经取得了辉煌的成果, 成为生物学中最为活跃的前沿学科。从这一历史不难看出, 分子遗传学是微生物遗传学和生物化学互相结合共同发展的结果。

到了七十年代初, 分子遗传学又迎来了一个技术革命的新时期, 到1993年, 一个崭新的技术体系形成了。它的核心是离体重组DNA (Recombinant DNA) 的技术。利用这项技术可以人为地转移和改造基因从而达到在遗传上改造生物的目的, 因此又称为遗传工程。遗传工程一方面成为生物高科技产业的支柱, 另一方面又使分子遗传学进入一个全新的发展时期。从七十年代后期到八十年代, 分子遗传学的研究突破了微生物的范畴, 在人类、动物和植物等各种不同的真核生物的类型中全面展开, 使真核生物的分子遗传学成为分子生

物学的热点,形成了新的前沿。由于利用新的技术手段研究新的材料,在遗传学中新的发现又接踵而来。首先是对基因本质的认识进一步深化。1977年,在噬菌体中发现了重叠的基因,一个基因的序列可被包含在另一个基因中;两个基因的序列可能部分跨叠。同年在哺乳动物中又发现基因的编码序列不是连续的,许多真核生物的基因可分解为编码的外显子和不编码的内含子。在这一时期,还在分子水平上证实了由B. McClintock在玉米中发现并推论的转座因子。分子遗传学的研究还渗透到生物学的其他学科中,使得免疫学、发育生物学、细胞生物学和神经生物学等各个学科都提高到一个新的发展层次。如在免疫学对抗体基因的结构和功能的阐明,在发育学研究中异位同形基因(Homeotic genes)和异位同形盒(Homeobox)的发现及其功能的分析,都是与分子遗传学进展密切相关的。

当我们仔细分析进入九十年代的分子遗传学的发展时,可以发现,分子遗传学已经融化到生物学的各个学科中了,几乎成为其他学科的一个内在的组成部分。然而对遗传本质的理解,遗传学还留下一大一小两个问题,有待从分子水平上进行全面的研究。大问题就是基因组的奥秘。美国在1990年开始的人类基因组计划,首先吹响了向基因组全面进军的号角。另一个较小的问题就是数量遗传学。长期以来,分子遗传学把数量性状撇在一边,视而不见。主要的困难在于:直到八十年代中期,分子遗传学还无法对数量性状的基因进行定性的研究,因为数量性状的基因仍然是难以捉摸的抽象单位。然而从分子遗传学的角度阐明数量性状遗传的本质,是分子遗传学在今天面临的一大挑战,分子遗传学终究不能也不应该回避数量性状遗传这个老大难的问题,这正是本书要讨论的主题——分子数量遗传学。

综上所述,由于数量遗传学和分子遗传学两个学科在研究对象、研究手段和方法等方面存在着天差地别,几十年来遗传学的发展使这两个遗传学分支学科各自沿着自己的方向发展,使这两个分支学科的同行彼此疏如陌生人,缺乏相互理解和沟通。不仅如此,由于近代数量遗传学的发展吸收了线性代数、概率论、多元统计、随机过程等大量复杂的数理统计理论,并借助于电子计算机进行日益复杂的试验设计和统计分析,使这门学科的发展更加难以为其他的遗传学家所接受,从而使其与其他学科的关系逐渐疏远。在遗传学蓬勃发展的今天,许多有识之士呼吁要加强与人类密切相关的重要数量性状的遗传研究,期望着将现代分子遗传学发展的包括分子克隆在内的各种技术应用于数量性状的遗传操纵,使遗传学为人类作出更大的贡献。

1.2 遗传标记的发展和分子数量遗传学

传统的数量遗传学采用数理统计学的方法把控制某一性状的多个基因作为一个整体进行研究。这种方法无法鉴别出单个数量基因以及与之有关的染色体片段,更难确定数量性状基因座位(Quantitative Trait Locus, QTL)在染色体上的位置及与其他基因的关系,因而也无法采用现代分子遗传学所发展的基因分离、克隆等方法对数量性状进行遗传操纵(徐云碧,1990)。解决这一问题的突破口在于能否将影响数量性状的多个基因剖分开来,将其定位在染色体上,并最终确定与之有关的DNA序列。借助于已知染色体座位的遗传标记去追踪每一染色体片段的传递,不仅可以对QTL所在的基因组进行一段一段地分析,而