

标记辅助选择改良数量性状的研究进展

刘鹏渊, 朱 军

(浙江大学农学系, 杭州 310029)

摘 要:本文系统地介绍了近年来有关标记辅助选择改良数量性状的研究进展, 主要包括标记辅助回交、指数选择与最佳线性无偏预测的理论和应用研究概况。理论与计算机模拟表明标记辅助选择比常规表型选择更有效, 但在实际育种中并不理想。同时本文还就当前标记辅助选择存在的问题和前景进行了讨论。

关键词:标记辅助选择; 数量性状; 回交; 指数选择; 最佳线性无偏预测

中图分类号: Q348

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2001)04-0375-06

Advances on Marker-Assisted Selection in the Improvement of Quantitative Traits

LIU Peng-yuan, ZHU Jun

(Agronomy Department, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

Abstract: Recent advances on marker-assisted selection (MAS) in the improvement of quantitative traits are reviewed. These include theoretical researches and applications of marker-assisted backcrossing, index selection, and best linear unbiased prediction (BLUP) in animal and plant breeding. Theoretical and simulation studies show that marker-assisted selection can substantially increase the efficiency of selection in comparison to phenotypic selection, but is not yet a proven technology. Problems and prospects in MAS are also discussed.

Key words: marker-assisted selection; quantitative traits; backcrossing; index selection; best linear unbiased prediction

动植物的大多数经济性状为微效多基因控制的数量性状。如何提高育种选择的效率一直是育种家关注的问题, 其中的研究重点之一是利用目标性状与标记间的关联性进行标记辅助选择(marker-assisted selection, MAS)。

Sax 于 1923^[1] 年就开始探讨应用单基因标记选择改良数量性状的可能性。1961 年, Neimann-Sorensen 和 Robertson^[2] 研究了奶牛育种群体中 10 个血型基因座对产奶量性状的遗传效应, 首次提出估算与标记基因座连锁的遗传效应的统计分析方法, 评价 MAS 在育种上的效率。由于当时育种中的单基因标记数量十分有限, MAS 的理论研究并未引起研究者的充分重视^[3-7]。随着分子标记技术的发展, 在许多动植物上已获得了较完整的高密度的分子连锁图谱, 应用分子标记鉴别和选择单个数量性状基因座(quantitative trait

locus, QTL)引起了研究者的关注。基于标记信息提高选择准确性、缩短世代间隔、增加选择差等, 可望加速遗传进度^[4,5,6,8,9]。Lande 和 Thompson(1990) 对 MAS 的理论研究作了开创性的工作, 提出了基于多元回归的标记指数选择方法。此后, 有关 MAS 的研究报道日益增多。当前 MAS 主要集中于理论与计算机模拟研究, 探讨 MAS 效率及其重要影响因素, 在育种中应用 MAS 的报道较少^[11-16]。多态性标记与 QTL 在染色体上的物理连锁及它们间产生的潜在连锁非平衡, 可被 MAS 所利用^[17,18], 大致分为三种类型: (1) 标记辅助回交, 将供体中少数目标基因(或 QTL) 导入到轮回亲本时, MAS 既可用于鉴别目标基因(或 QTL), 又可加速轮回亲本基因组的恢复; (2) 标记辅助指数选择, 在植物育种中更为常见, 利用两个互补群体或自交系杂交创造连锁非平衡, 用

收稿日期: 2000-07-28; 修回日期: 2000-11-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(39970473)资助

作者简介: 刘鹏渊(1974), 男(汉), 浙江, 博士研究生, 学士, 专业方向: 数量遗传。

朱 军(1949), 男(汉), 上海, 博士学位, 教授, 博导, 专业方向: 数量遗传。Tel: 0571-6971444, E-mail: QTL@zju.edu.cn

于杂种群体的遗传改良;(3)标记辅助 BLUP 选择,在动物育种上应用较广,远交群体中家系内存在一定连锁不平衡,但在群体水平上处于连锁平衡状态,借助标记信息对个体育种值作最佳线性无偏预测(BLUP)。

1 标记辅助回交

标记辅助回交又称标记辅助导入(marker-assisted introgression),回交育种程序旨在把供体亲本中的目标基因(或 QTL)导入轮回亲本。近年来,将分子标记应用于回交育种已受到广泛的关注。标记既可鉴别目标基因(或 QTL)即前景选择^[5,19-21];又可加速轮回亲本基因组的恢复即背景选择^[21-24];也就是依靠标记对后代个体进行全基因组选择,加速育种进程,提高选择效率^[22,23]。

Hillel 等(1990,1993) 研究发现个体具有特异的 DNA 指纹(微卫星标记)模式,并把 DNA 指纹作为其基因组相似性的选择标准,建议将 DNA 指纹应用于回交育种程序中^[22,23]。但 DNA 指纹由于存在一些缺点(如显性标记、非随机分布等),故并不适用于回交育种,但选用 RFLP、AFLP、STS、SCAR 等遗传标记较适宜^[21,25,26]。在标记位置确定的情况下,标记辅助回交更有效;回交早代,每条染色体上 2 至 3 个标记最为经济;在中等或较低的选择强度下,目标基因(或 QTL)周围染色体区段由较远端标记控制更有效^[24]。轮回亲本基因组的恢复,借助标记选择大约可提前两个回交世代^[21,24,27]。但在表型选择有效的情况下,标记辅助回交与常规表型选择并没有显著差异,标记辅助回交适用于隐性性状、限性性状、测定困难或费用昂贵的性状及未成熟期鉴定等回交程序^[28]。

Visscher 等(1996) 推导了背景选择方案中给定 QTL 效应和位置的标准误差时单个目标基因与标记的适宜位置,使用覆盖 10~20cM 的侧邻标记或标记单倍体大约可提前 1~2 个回交世代;模拟比较了回交育种中的标记、表型及标记与表型的选择指数等三种选择方案的效率,结果表明标记能同时有效地导入目标基因(或 QTL)和选择理想的遗传背景^[21]。Hospital 和 Charcosset(1997) 提出了给定 QTL 置信区间和标记数目条件下,控制染色体上 QTL 的最适标记位置和最小群体容量的通用估算公式^[29],认为控制染色体不同区域上 QTL 的最适标记位置差异较大,但不同回交世代同个 QTL 最适标记位置差异很小;通常两个标记足够用于一个 QTL 回交导入;随着导入 QTL 数目的增加,所需群体容量呈指数上升;在群体不够大, QTL 定位不够精确时,至多导入 4 个 QTL 为上限,但分步聚集 QTL 的回交育种方案比同时导入若干 QTL 更有效。Frisch 等(1999a) 利用 Haldane 作图函数和多项式分布研究了标记辅助回交育种中的几种重要情形,分析了背景选择中目标基因与两侧邻标记的最佳距离;并给出了在一定概率水平和人选个体数下,标记分析所需的最少个体数目^[30]。作者发现在某些特殊情形下

Hospital 和 Charcosset(1997) 估算的最少样本容量是有偏的。Frisch 等(1999b) 还分析了不同选择策略下的检测标记位点数和轮回亲本基因组恢复比例的内在关系,发现增加回交高代群体容量或注重回交一代目标基因载体染色体上重组个体的选择,都能减少 50% 以上的标记位点检测数^[31]。最近,Reyes-Valdes(2000) 又发展了预测供体遗传材料在特定染色体区段上概率及占整个或特定基因组比例的模型,并给出了预测值方差^[32]。

标记辅助回交的理论 and 计算机模拟研究将有利于育种家优化回交育种策略。借助标记辅助选择回交导入优良的 QTL 已有成功的报道。Tankley 和 McCouch(1997) 利用分子标记将野生种(*Lycopersicon hirsutum* Hub&Bonpl.) 的 QTL 回交导入栽培品种(*Lycopersicon esculentum* Mill.) 中,回交转育的品系在可溶性固形物含量、果实颜色均超过原有轮回亲本^[33]。

2 标记辅助指数选择

利用两个互补自交系或群体杂交创造遗传变异,用于纯系品种的选育或异花授粉作物的群体改良,其早期分离世代的选择都可借助 MAS 方法。其中最具有代表性的是以 Lande 和 Thompson(1990) 提出的标记指数选择法^[10],该方法以多元回归方法为基础,首先是检测 QTL 与标记基因的关联,估算与 QTL 紧密连锁的标记对其遗传值的贡献;综合标记和表型信息构建选择指数($I = b_z Z + b_m m$),根据选择指数筛选个体,发展优良的品系或群体^[9,10,34,35]。Lande 和 Thompson(1990) 推导了单个世代下的个体选择、限性性状选择、未成熟期选择、半同胞选择和同胞选择等育种程序下的相对效率,理论上证明了 MAS 的优越性,其效率主要取决于标记能够揭示的遗传变异和性状的遗传率。模拟研究也证实了标记指数选择比常规选择效率更高,并研究了影响 MAS 效率的因子^[36-39]。

但是, MAS 通常只涉及单一性状的遗传改良,借助 MAS 同步改良多个性状或在不同阶段改良某一目标性状或多个性状,能有效地增加选择响应^[10,35,40]。Xie 和 Xu(1998) 将 Lande 和 Thompson(1990) 方法^[10] 进一步扩展到不同阶段多个性状同步改良的标记指数选择方法^[35],并考虑了 MAS 与表型选择的相对经济成本。

标记指数选择方法赋予表型值和标记值适宜的权重,使其选择响应达到最大化。若置表型值相对权重为零,此时选择信息全部来自标记,即为标记值选择方法。尽管总体选择响应略有所下降,但该方法非常适合于苗期、胚胎、幼畜鉴定或难以测定的性状等情况^[10,35]。

标记指数选择方法存在一些局限性:(1)在较低遗传率下,标记回归分析方法推断与标记连锁的 QTL,需要较大的群体,且易出现假阳性 QTL^[10,41];(2)标记效应估计值偏高,因而赋予标记值的相对权重过大^[38,39,42,43]。针对这些不

足,Whitaker等(1997)发展了一种相互交叉验证方法以期消除此偏差,并通过模拟证实这一方法的有效性^[42]。Moreau等(1998)研究有限群体下的MAS效率指出:在有限群体下,将标记拟合到选择指数时,标记效应被过高地估计,建议采用Charcosset和Gallais(1996)提出的调整决定系数^[44]加以矫正^[43]。

Whitaker等(1995)提出基于标记图谱的MAS方法,根据个体表型值与标记基因型,应用Bayesian方法推断条件QTL基因型概率,估算个体育种值^[45]。作者试图充分利用额外的标记位置信息,其方法更逼近选择过程中QTL与标记不断发生重组的特性;但算法较复杂,且是一种近似估算,其效率在某些条件下仅略高于指数选择方法。Knapp(1998)提出了估算MAS下选择一个或多个优良基因型的理论,并将其用于推断MAS与表型选择的相对效益成本;指出如获得相同优良基因型,表型选择测验的后裔个体数比MAS增加1~16.7倍^[46]。以上大多方法基于无穷基因座加性模型,Luo等(1997)发展了预测各个世代MAS选择响应的双基因座群体模型,并与Lande和Thompson(1990)的指数选择方法^[10]进行了比较,发现MAS效率与选择强度并非存在线性关系;除了性状的遗传率和标记解释的遗传变异外,两基因座等位基因频率对MAS效率有重要影响^[47]。另外,许多学者研究其他育种方案下的MAS策略和效率。譬如,Edwards和Page(1994)比较了MAS与表型轮回选择的相对效率^[48];Berloo和Stam(1998)将MAS应用于自花授粉作物育种中^[49];Howes等(1998)探讨了MAS和双单倍体技术在大麦育种上的可行性^[50];Moreau等(1999)研究了不设置重复的田间试验的MAS效率^[51]等。这些研究均显示出MAS独特的优越性。

研究者计算机模拟了连锁非平衡状态下标记指数选择等方法的相对效率,结果表明影响MAS效率的因素非常复杂,主要包括分子标记与其连锁QTL间的距离、分子标记数目和效应、世代数、群体性质和大小、性状的遗传率、选择强度、标记与QTL在染色体上位置等因素的影响。

分子标记与QTL的连锁越紧密,MAS的效率就越高^[17,38,43]。分子标记数目增多,MAS的效率不一定提高;MAS的效率取决于有显著效应的标记,以适当数目的标记为宜^[38]。MAS在早期世代进行的效果较好,由于分子标记与QTL的连锁非平衡较大,随着世代数的增加,效应较大的QTL等位基因迅速被固定,MAS的效率随之下降^[36-39,45,47]。群体大小是影响MAS效率最重要的因素,转移的QTL数目越多,所需群体就越大;随着群体的扩大,MAS的效率随之提高^[10,41,43]。MAS的效率随性状遗传率的降低而提高,但在较低遗传率下,MAS选择响应变异也很大;随选择强度的增强而降低^[35,38,41,43,46]。此外,标记与QTL在染色体上的位置也在较大程度上影响MAS效率^[45,52]。

近年来,有关MAS应用研究也有少量报道。Stuber等(1982)通过改变玉米群体同工酶座位频率,显著地增加了谷物产量和穗数^[11]。Stuber和Ewards(1986)比较了MAS和常规表型选择改良玉米谷物产量等性状的效率,两者选择响应相近,但未能充分利用标记解释的遗传变异。Sromberg等(1994)把MAS应用于玉米早代育种程序中,经测交发现MAS和常规表型选择的个体的自交后代表现($F_2:S_4$)均未能显著优于其单交种或原始群体^[13]。Eathington等(1997)应用表型选择、标记值选择、标记指数选择方法对玉米自交一代谷物产量、茎干倒伏率等性状进行选择,比较三种选择方法预测自交第四代测交表现($S_{4,5}$)的效果,其中以标记指数选择法最佳,表型选择次之;标记指数选择法还能减少自交第四代40%的测交量,提高自交第四代多性状指数的测交表现的预测效果^[14]。Schneider等(1997)运用MAS改良菜豆两个重组近交系群体(Sierra/AC1028和Sierra/Lef-2RB,自交到 F_3 代)的抗旱性,多年份多地点试验表明,在干旱严重地点MAS改良其抗旱性比常规表型选择有效,但在干旱不严重地点MAS未表现出其优越性^[15]。Berloo和Stam(1999)对拟南芥的 F_2 群体(来自其互交的重组自交系)进行比较选择研究,结果表明:标记辅助选择和常规表型选择的效率相当^[16]。迄今为止,有关MAS改良数量性状还不理想,研究结果不一致,均未取得良好的预期效果。

3 标记辅助 BLUP 选择

Henderson于1973年在纪念Lush的学术讨论会上系统地介绍了BLUP育种值估计的方法和原则^[53],此后,BLUP法在动物育种上得到了广泛的应用。进行常规的个体遗传评定时,在表型或系谱信息的基础上增加与QTL紧密连锁的分子标记信息,其分析方法可看成现有的动物模型BLUP的扩展^[54,55]。

Fernando和Grossman(1989)将遗传标记信息应用于BLUP方法,利用混合模型分析方法将基因效应剖分为与标记连锁的QTL加性效应和其他多基因效应,能同时获得固定效应的最佳线性无偏估计(BULE)及与标记连锁的QTL效应、多基因效应的最佳线性无偏预测(BULP)^[54],但该方法需要同时解决 $f+q(2m+1)$ 个方程(其中 f, q, m 分别是固定效应、系谱中个体、QTL数目),不适于大型数据处理,且只涉及单个标记信息。应用缩减动物模型(reduced animal model, RAM)可较大幅度地减少效应估计的项数和方程数目($f+q$),即借助分子亲缘矩阵拟合与标记连锁的QTL及其他多基因信息,将个体育种值估计表示为亲本育种值估计^[55,56,57]。Saito和Iwaisaki(1998)提出的RAM模型更为通用,算法更易收敛、省时^[57]。Goddard(1992)将Fernando和Grossman(1989)模型^[54]推广到多个标记,并进一步扩展为多个标记的RAM模型^[55],但未考虑双交换情形及存在标记单倍体均值估算有偏性等问题。van Arendonk等(1994)

提出与 Goddard 类似的方法,但 van Arendonk 等方法更稳健、完善,并借助 REML 法能进一步扩展到遗传图谱构建、QTL 定位研究^[58]。

由于系谱标记资料往往是缺失的,上述标记辅助 BLUP 选择法不能有效地处理这些非完整标记数据。有鉴于此, Bink 等(1998)运用 Gibbs 抽样技术获得育种值的 Bayesian 估计,解决了上述难题^[59]。

许多学者应用标记辅助 BLUP 模型研究了 MAS 效率。Meuwissen 和 van Arendonk(1992)发现标记解释家系内方差越大, MAS 效率越高^[9]。在开放奶牛核心群育种程序中, MAS 获得较大选择效应。Ruane 和 Colleau(1995)研究了单个 QTL 座位模型改良动物群体,标记辅助 BLUP 法比常规 BLUP 法能获得较高的 QTL 选择响应(4%~45%)和较低的多基因选择响应(4%),总体选择响应相对较小^[17]。Olivier(1998)分析了连锁平衡状态的群体,发现在中等家系结构和 QTL 方差下, MAS 精确性并不高^[18];作者认为连锁平衡状态的群体很难通过 MAS 获得较大的选择效应,有必要检测与 QTL 更紧密连锁的标记^[60]。Spelman 和 van Arendonk(1997)还研究远交群体中不精确参数估计值对 MAS 效率的影响,过高的 QTL 方差估计值对短期 MAS 影响甚小,但对长期选择响应影响较大;QTL 位置偏差显著减少 MAS 效率^[61]。作者指出矫正的 QTL 位置和效应估计值可能更有效地实施 MAS。此外,一些学者还研究了其他育种方案下 MAS 的效率,如公牛后裔测验、限性性状等^[8,62,63]。在植物育种上也有些应用, Bernardo(1997, 1998)试图运用标记辅助 BLUP 预测姊妹自交系表现,提出了标记辅助的玉米单交组合 BLUP 模型^[64,65]等。

标记辅助 BLUP 选择改良遗传群体,理论和模拟上已证明是有效的。但将动物 BLUP 模型应用于育种实践还有一定距离,目前,尚未见有关标记辅助 BLUP 选择方法改良动物数量性状的成功例子。

4 MAS 存在问题与前景

理论上, MAS 改良数量性状效率要比常规表型选择有效,但在实际育种中并不理想。究其原因:(1)分子标记不是基因,分子标记变异并不能完全解释性状的遗传变异;(2)分子标记与 QTL 的关联性因群体、世代而异;(3)QTL 定位和效应估算的精度不高;(4)存在基因型与环境互作;(5)上位性效应可能是一个重要的遗传分量;(6)动植物大多经济性状为复杂的数量性状,其最终表现决定于生物发育过程中众多基因的表达、调控及其相互作用。

现有的 MAS 方法大多基于简单加性遗传模型或单基因座、双基因座群体遗传模型,尚不能分析基因型与环境互作、上位性效应,以及发育性状在不同时空表达的复杂遗传现象等。有鉴于此,需要发展能分析复杂数量性状的遗传模型研究和评价 MAS 效率,探讨其在育种实践中的应用。目前,研

究者已对一些动植物许多重要经济性状进行 QTL 定位研究,形成较丰富的 QTL 资源库,但国内外尚未有利用 QTL 图谱进行标记辅助选择的研究报道。因此,有必要利用分子连锁图谱信息,挖掘 QTL 资源,从整个基因组水平上,包括控制数量性状的 QTL 数目、位置、效应大小、作用方式等,发展基于 QTL 图谱的标记辅助选择新方法。

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] Neimann-Sorensen A, Robertson A. The association between blood groups and several production characters in three Danish cattle breeds [J]. *Acta Agric Scand*, 1961, 11: 163~196.
- [3] Smith C. Improvement of metric traits through specific genetic loci [J]. *Anim Prod*, 1967, 9: 349~358.
- [4] Soller M. The use of loci associated with quantitative effects in dairy cattle improvement [J]. *Anim Prod*, 1978, 27: 133~139.
- [5] Soller M, Beckmann J S. Genetic polyphism in varietal identification and genetic improvement [J]. *Theor Appl Genet*, 1983, 67: 25~33.
- [6] Smith C, Simpson S P. The use of genetic polymorphism in livestock improvement [J]. *J Anim Breeding and Genet*, 1986, 103: 205~217.
- [7] Stam P. The use of marker loci in selection for quantitative characters [M]. In: King JWB, McKay JC (eds). *Exploiting New Technologies in Animal Breeding - Genetic Developments*. Oxford University Press, New York, 1986, p70.
- [8] Kashi Y, Hallerman E, Soller M. Marker-assisted selection of candidate bulls for progeny testing programmes [J]. *Anim Prod*, 1990, 51: 63~74.
- [9] 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.
- [10] Lande R, Thompson R. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative traits [J]. *Genetics*, 1990, 124: 743~756.
- [11] Stuber C W, Goodman M M, Moll R H. Improvement of yield and ear number resulting from selection at allozyme loci in a maize population [J]. *Crop Sci*, 1982, 22: 737~740.
- [12] Stuber C W, Edwards M D. Genotypic selection for improvement of quantitative traits in corn using molecular marker loci [C]. *Proc. 4th Annual Corn and Sorghum Industry Res Conf*, 1986, 27: 639~648.
- [13] Stromberg L D, Dudley J W, Rufener G K. Comparing conventional early generation selection with molecular marker assisted selection in Maize [J]. *Crop Sci*, 1994, 34: 1221~1225.
- [14] Eathington S R, Dudley J W, Rufener II G K. Usefulness of marker-QTL association in early generation selection [J]. *Crop*

- Sci, 1197, 37: 1686 ~ 1693.
- [15] Schneider K A, Brothers M E, Kelly J D. Marker - assisted selection to improve drought resistance in common bean [J]. Crop Sci, 1997, 37: 57 ~ 60.
- [16] Berloo R V, Stam P. Comparison between marker - assisted selection and phenotypic selection in a set of *Arabidopsis thaliana* recombinant inbred lines [J]. Theor Appl Genet, 1999, 98: 113 ~ 118.
- [17] Ruane J, Colleau J J. Marker - assisted selection for genetic improvement of animal populations when a single QTL is marked [J]. Genet Res, 1995, 66: 71 ~ 83.
- [18] Ollivier L. The accuracy of marker - assisted selection for quantitative traits within populations in linkage equilibrium [J]. Genetics, 1998, 148: 1367 ~ 1372.
- [19] Tanksley S D. Molecular markers in plant breeding [J]. Plant Mol Biol Rep, 1983, 1: 3 ~ 8.
- [20] Melchinger A E. Use of molecular markers in breeding for oligogenic disease resistance [J]. Plant Breed, 1990, 104: 1 ~ 19.
- [21] Visscher P M, Haley C S, Thompson R. Marker - assisted introgression in backcross breeding programs [J]. Genetics, 1996, 144: 1923 ~ 1932.
- [22] Hillel J, Schapp T, Haberfeld A, Jeffreys A J, Plotzky Y, Cahaner A, Lavi U. DNA fingerprints applied to gene introgression in breeding programs [J]. Genetics, 1990, 124: 783 ~ 789.
- [23] Hillel J, Verrinder Gibbins A M, Etches R J, Shaver D M. Strategies for the rapid introgression of a specific gene modification into a commercial poultry flock from a single carrier [J]. Poultry Science, 1993, 72: 1197 ~ 1211.
- [24] Hospital F, Chevalet C, Mulsant P. Using markers in gene introgression breeding programs [J]. Genetics, 1992, 132: 1199 ~ 1210.
- [25] Hernandez P, Hemmat M, Weeden NF, Dorado G, Martin A. Development and characterization of Hordeum chilense chromosome - specific STS markers suitable for wheat introgression and marker - assisted selection [J]. Theor Appl Genet, 1999a, 98: 721 ~ 727.
- [26] Hernandez P, Martin A, Dorado G. Development of SCARs by direct sequencing of RAPD products: A practical tool for the introgression and marker - assisted selection in wheat [J]. Molecular Breeding, 1999b, 5: 245 ~ 253.
- [27] Tanksley S D, Young N D, Patterson A H, Bonierale M W. RFLP mapping in plant breeding: New tools for old science [J]. Bio/Technology, 1989, 7: 257 ~ 263.
- [28] Groen A E, Timmermans M M J. The use of genetic markers increase the efficiency of introgression - a simulation study [C]. Proceedings of the XIX World's Poultry Congress, 1992, 1: 523 ~ 527.
- [29] Hospital F, Charcosset A. Marker - assisted introgression of quantitative trait loci [J]. Genetics, 1997, 147: 1469 ~ 1485.
- [30] Frisch M, Bohn M, Melchinger A E. Minimum sample size and optimal positioning of flanking markers in marker - assisted backcrossing for transfer of a target gene [J]. Crop Sci, 1999a, 39: 967 ~ 975.
- [31] Frisch M, Bohn M, Melchinger A E. Comparison of selection strategies for marker - assisted backcrossing of a gene [J]. Crop Sci, 1999b, 39: 1295 ~ 1301.
- [32] Reyes - Valdes H M. A model for marker - based selection in gene introgression breeding programs [J]. Crop Sci, 2000, 40: 91 ~ 98.
- [33] Tanksley S D, McCouch S R. Seed banks and molecular maps: unlocking genetic potential from the wild [J]. Science, 1997, 277: 1063 ~ 1066.
- [34] Dudley J W. Molecular markers in plant improvement: manipulation of genes affecting quantitative traits [J]. Crop Sci, 1993, 33: 660 ~ 668.
- [35] Xie C, Xu S. Efficiency of multistage marker - assisted selection in the improvement of multiple quantitative traits [J]. Heredity, 1998, 80: 489 ~ 498.
- [36] Zhang W, Smith C. Computer simulation of marker - assisted selection utilizing linkage disequilibrium [J]. Theor Appl Genet, 1992, 83: 813 ~ 820.
- [37] Zhang W, Smith C. Simulation of marker - assisted selection utilizing linkage disequilibrium: the effects of several additional factors [J]. Theor Appl Genet, 1993, 86: 492 ~ 496.
- [38] Gimelfarb A, Lande R. Simulation of marker - assisted selection in hybrid populations [J]. Genet Res, 1994a, 63: 39 ~ 47.
- [39] Gimelfarb A, Lande R. Simulation of marker - assisted selection for non - additive traits [J]. Genet Res, 1994b, 64: 124 ~ 136.
- [40] Xu S, Muir W M. Multistage selection for genetic gain by orthogonal transformation [J]. Genetics, 1991, 129: 963 ~ 974.
- [41] Hospital F, Moreau L, Lacoudre F, Charcosset A, Gallais A. More on the efficiency of marker - assisted selection [J]. Theor Appl Genet, 1997, 95: 1181 ~ 1189.
- [42] Whittaker J C, Haley C S, Thompson R. Optimal weighting of information in marker - assisted selection [J]. Genet Res, 1997, 69: 137 ~ 144.
- [43] Moreau L, Charcosset A, Hospital F, Gallais A. Marker - assisted selection efficiency in populations of finite size [J]. Genetics, 1998, 148: 1353 ~ 1365.
- [44] Charcosset A, Gallais A. Estimation of the contribution of quantitative trait loci (QTL) to the variance of quantitative trait by means of genetic marker [J]. Theor Appl Genet, 1996, 93: 1193 ~ 1201.
- [45] Whittaker J C, Curnow R N, Haley C S, Thompson R. Using marker - maps in marker - assisted selection [J]. Genet Res, 1995, 66: 255 ~ 265.
- [46] Knapp S J. Marker - assisted selection as a strategy for increasing the probability of selecting superior genotypes [J]. Crop Sci, 1998, 38: 1164 ~ 1174.
- [47] Luo Z W, Thompson R, Woolliams J A. A population genetics

- model of marker - assisted selection [J]. *Genetics*, 1997, 146: 1173 ~ 1183.
- [48] Edwards M D, Page N J. Evaluation of marker - assisted selection through computer simulation [J]. *Theor Appl Genet*, 1994, 88: 376 ~ 382.
- [49] Berloo R V, Stam P. Marker - assisted selection in autosome RIL populations: a simulation study [J]. *Theor Appl Genet*, 1998, 96: 147 ~ 154.
- [50] Howes N K, Woods S M, Townley - Smith T F. Simulation and practical problems of applying multiple markers assisted selection and doubled haploids to wheat breeding programs [J]. *Euphytica*, 1998, 100: 225 ~ 230.
- [51] Moresau L, Monod H, Charcosset A, Gallais A. Marker - assisted selection with spatial analysis of unreplicated field trials [J]. *Theor Appl Genet*, 1999, 98: 234 ~ 242.
- [52] Spelman R, Bovenhuis H. Genetic response from marker assisted selection in an outbred population for differing marker bracket sizes and with two identified quantitative trait loci [J]. *Genetics*, 1998, 1389 ~ 1396.
- [53] Henderson C R. Sire evaluation and genetic trend [A]. In: *Animal Breeding and Genetic Symposium in Honor of Dr Jay L Lush*, American Society of Animal Science [C], American Dairy Science Association, Champaign, IL, USA, 1973, pp10 ~ 24.
- [54] Fernando R L, Grossman M. Marker - assisted selection using best linear unbiased prediction [J]. *Genet Sel Evol*, 1989, 21: 467 ~ 477.
- [55] Goddard M E. A mixed model for analyses of data on multiple genetic markers [J]. *Theor Appl Genet*, 1992, 83: 878 ~ 886.
- [56] 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.
- [57] Saito S, Iwaisaki H. A reduced animal model approach to predicting total additive genetic merit for marker - assisted selection [J]. *Genet Sel Evol*, 1997, 29: 25 ~ 34.
- [58] 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.
- [59] Bink M C A M, van Arendonk J A M, Quasar R L. Breeding value estimation with incomplete marker data [J]. *Genet Sel Evol*, 1998, 30: 45 ~ 58.
- [60] Smith C, Smith D B. The need for close linkage in marker assisted selection for economic merit in livestock [J]. *Anim Breeding Abstr*, 1993, 61: 197 ~ 204.
- [61] Spelman R J, van Arendonk J A M. Effect of inaccurate parameter estimation on genetic response to marker - assisted selection in an outbred population [J]. *J Dairy Sci*, 1997, 80: 3399 ~ 3410.
- [62] Ruane J, Colleau J J. Marker - assisted selection for sex - limited character in a nucleus breeding population [J]. *J Dairy Sci*, 1996, 79: 1666 ~ 1678.
- [63] 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.
- [64] Bernardo R. RFLP markers and predicted testcross performance of maize sister inbreds [J]. *Theor Appl Genet*, 1997, 95: 655 ~ 659.
- [65] Bernardo R. A model for marker - assisted selection among single crosses with multiple genetic markers [J]. *Theor Appl Genet*, 1998, 97: 473 ~ 478.

《生物化学与生物物理进展》2002 年征订启事

《生物化学与生物物理进展》是国内外公开发行的全国性学术期刊,由中国科学院生物物理研究所和中国生物物理学会共同主办。

主要报道生物化学、分子生物学、生物物理学及神经科学等领域的国内外最新进展,设有微型述评、综述与专论、研究报告、技术与方法、研究快报等十几个栏目。本刊自 1974 年创刊以来,始终以推动生命科学发展和促进国家经济建设为宗旨,不断提高学术、编辑和出版质量,经过二十余年的不懈努力,已成为一个在我国生命科学、基础医学及其他相关领域具有一定影响、深受广大读者欢迎及专家好评的学术期刊。1999 年荣获首届中国期刊奖提名奖,被 SCI Search、CA 等国际权威检索系统收录,ISI 最新出版的期刊引征报告表明,本刊 1999 年影响因子(即 SCI 影响因子)0.07。

本刊国际连续出版物号:ISSN 1000-3282,国内统一刊号:CN 11-2161/Q,邮发代号:2-816。目前为双月刊(逢双月 20 日发行),国际标准开本(210mm×297mm),164 页,每本订价:16.00 元(全年 96.00 元),若错过邮局订阅,请直接与编辑部联系。

编辑地址:北京朝阳区大屯路 15 号 中国科学院生物物理研究所 邮政编码:100101

电话:(010)64888459 E-mail:prog@sun5.ibp.ac.cn

网址:http://www.pibb.ac.cn