

# 后基因组时代的蜜蜂 QTL 研究

罗阿蓉<sup>1,2</sup>, 张彦周<sup>1</sup>, 丁亮<sup>1</sup>, 朱朝东<sup>1,\*</sup>

(1. 中国科学院动物研究所, 北京 100101; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100049)

**摘要:** 继果蝇、按蚊和家蚕之后, 意大利蜜蜂 *Apis mellifera* (膜翅目: 蜜蜂科) 成为又一种被完整测得基因组序列的昆虫。从此, 蜜蜂研究进入后基因组时代。作为一种典型的社会性昆虫, 许多和蜜蜂社会生活紧密相关的性状都是数量性状。这些性状研究中广泛涉及到了数量性状位点(quantitative traits loci, QTL)定位研究。本文综述了应用 QTL 对蜜蜂取食行为、自卫行为、体长、逆转学习等的研究现状, 同时结合国内外最新研究进展, 总结并展望了后基因组时代蜜蜂 QTL 的研究方向。

**关键词:** 蜜蜂; 基因组; QTL; 数量性状; 基因芯片

中图分类号: Q966 文献标识码: A 文章编号: 0454-6296(2007)09-0950-07

## Research advances on QTL of honey bees in the post-genomic era

LUO A-Rong<sup>1,2</sup>, ZHANG Yan-Zhou<sup>1</sup>, DING Liang<sup>1</sup>, ZHU Chao-Dong<sup>1,\*</sup> (1. Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** The western honey bee (*Apis mellifera*) (Hymenoptera: Apidae) has been genome-wide sequenced following *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae), *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) and *Bombyx mori* (Lepidoptera: Bombycidae). Therefore, the research on the honey bee has entered into a post-genomic era. As a eusocial insect, many traits of honey bees, which are closely related to their social life style, are of quantitative traits. The QTL mapping has been extensively applied for the research on these features. Herein, we discuss the current situation of the research on foraging behavior, defensive behavior, body size, reversal learning and so on of honey bees by the QTL mapping approach. Besides, we summarize the latest progresses of the QTL mapping on honey bees in the post-genomic era.

**Key words:** Honey bees; post-genomic era; QTL; quantitative traits; DNA microarray

## 1 蜜蜂研究步入后基因组时代

### 1.1 蜜蜂基因组研究背景

2006年10月26日, 由来自15个国家64个科研机构170位科学家共同组成的蜜蜂(西蜂、意大利蜜蜂)基因组测序研究联盟在《自然》杂志上公布了蜜蜂基因组的测序结果(Weinstock *et al.*, 2006)。继果蝇 *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae) (Adams *et al.*, 2000)、按蚊 *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) (Holt *et al.*, 2002)、家蚕 *Bombyx mori* (Lepidoptera: Bombycidae) (Xia *et al.*, 2004)之

后意大利蜜蜂 *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae) 成为又一种被测得完整基因组序列的昆虫(Robinson *et al.*, 2006; Weinstock *et al.*, 2006)。不仅如此, 意大利蜜蜂还是第一个被测得完整基因序列的膜翅目单倍体-多倍体昆虫物种(Weinstock *et al.*, 2006)。自此, 蜜蜂研究进入了后基因组时代。

蜜蜂科(膜翅目), 是自然界传粉昆虫中种类最多、数量最大的类群, 这主要是由其形态特征和生理及行为上的特殊条件决定的(郭柏寿等, 2001)。美国的 Ecker 和 Shaw (1960) 认为, 传粉昆虫授粉创造的经济效益, 其中 80% 是由家养蜜蜂带来的。家养蜜蜂作为一种社会性昆虫, 具有重大的研究意义。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30670242, 30500056); 国家基础科学人才培养基金(中国科学院动物研究所动物分类学特殊学科点, NSFC-J0630964/J0109)

作者简介: 罗阿蓉, 女, 硕士研究生, 研究方向为动物学, E-mail: luoar@ioz.ac.cn

\* 通讯作者 Author for correspondence, E-mail: zhucd@ioz.ac.cn; Tel.: 010-64807085

收稿日期 Received: 2007-03-12; 接受日期 Accepted: 2007-06-15

2002 年,以吉因·罗宾森为首的 9 位科学家起草了对蜜蜂进行基因组测序的白皮书,其中明确指出:蜜蜂基因组研究对后基因组时代的人类健康、人类社会以及生物进化等诸多重大问题的解决都具有显著的研究意义( Robinson *et al.*, 2002)。值得注意的是,蜜蜂和人类在亲缘进化关系上相距甚远;但类似于人类,蜜蜂能够很好的应付社会生活中存在的个体交流、年龄老化、传染疾病、社会机能障碍等方面的挑战,同时蜜蜂社会的复杂性和内部凝聚力等也都能够与人类社会相媲美( Robinson *et al.*, 2002)。关于一些复杂问题的科学研究,如传染疾病的免疫能力和寿命期望等,直接将人类作为研究对象显然不合适( Robinson *et al.*, 2002; Lai *et al.*, 2007),因此,蜜蜂作为一种典型的社会性模式生物,其基因组测序的完成不仅能很好的促进物种本身的进一步研究,而且对人类生物学的深入研究功不可没。

## 1.2 蜜蜂的数量性状和后基因组时代研究

蜜蜂是典型的社会性昆虫,对其社会生活尤其是社会行为的研究长期以来都是生物学研究的重要内容( Hunt *et al.*, 2007)。不同于由单个基因决定的质量性状,如蜜蜂毒液的某种成分可以由具体某基因片段经转录、翻译等而产生,蜜蜂的取食、自卫、卫生等社会行为,和涉及心理健康、老龄化及发育的某些性状都是复杂的数量或连续遗传性状;并且这些性状与蜜蜂的社会生活紧密相关( Hunt *et al.*, 1998; Robinson *et al.*, 2002)。如今,科学家已经对蜜蜂的取食、自卫等社会行为及逆转学习等数量性状做了大量研究工作( Hunt *et al.*, 1995, 1998, 2007; Page *et al.*, 2000; Chandra *et al.*, 2001; Arechavaleta-Velasco *et al.*, 2003; Rueppell *et al.*, 2004, 2006)。

蜜蜂基因组测序现在已经完成,并且其不同于其他昆虫基因组的显著特点也已得到揭示( Weinstock *et al.*, 2006)。这些无疑对后基因组时代蜜蜂各方面的研究工作提供了最有力的工具。而在后基因组研究时代,利用数量性状位点蜜蜂基因组数据信息致力于蜜蜂复杂的数量性状的研究,也必将是揭示生物社会性产生的本质、社会性运行的动力等重大生命进化问题的敲门砖。

在蜜蜂的数量性状研究过程中,利用数量性状位点( quantitative traits loci, QTL)定位发现决定表型变异的染色体位点并估计其遗传效应,近些年得到普遍应用;而利用分子遗传标记构建蜜蜂 QTL 的连

锁图谱在国内也已经有相关报道(王瑞武等, 1998; 吉挺和李铀, 2001; 苏松坤和陈盛禄, 2002)。此外, QTL 在其他昆虫如家蚕的遗传图谱研究中也得到广泛应用(洪靖君和段家龙, 2002; 徐家萍和陈克平, 2003)。在蜜蜂的后基因组研究时代,伴随大量基因组序列信息、基因芯片技术、生物信息学等的发展, QTL 定位也必将在从宏观到微观的数量性状研究中发挥更加重要的作用( Borevitz and Chory, 2004)。

## 2 QTL 定位

与传统遗传学研究的质量性状不同,数量性状是由许多基因的联合效应而造成的,其中每个单独的基因对性状外在的表现只发挥部分作用,并且它们效用的发挥容易受到外界环境的影响( Broman, 2001);这些都造成了数量性状研究的复杂性。自 20 世纪 80 年代以来,利用现代分子生物学技术逐步发展起来的分子遗传学试图在分子水平上对数量性状进行阐释。如今,利用分子标记和区间作图等方法进行 QTL 定位的理论与方法已经发展得比较成熟( Lander and Botstein, 1986)。

通过 QTL 定位,我们首先可以确定决定某性状外在表型变异具体的染色体位点;其次可以获悉影响表型的染色体位点数目及多个位点之间相互作用的关系;更深入的,我们可以最终发现影响表型的具体基因,并对该基因的生物学功能进行注释( Borevitz and Chory, 2004; Zeng, 2004)。

### 2.1 定位群体

QTL 定位首先需要合适的定位群体。对于蜜蜂而言,由于其世代间隔相对较短,繁殖行为容易受到人工控制,同时具有雌性双倍体雄性单倍体的特点,因此比较容易在分子水平上对复杂的数量性状进行研究( Chandra, 2001; Robinson *et al.*, 2002)。具体研究过程一般采用孙女设计法:首先通过杂交得到  $F_1$  代蜂,然后将  $F_1$  代的多个子代雄性个体与亲代雌性姐妹个体回交得到子代工蜂;将  $F_1$  子代雄性作为定位群体,同时针对回交子代工蜂进行表型统计( Hunt *et al.*, 1998; Chandra, 2001)。此外针对具体的性状,杂交方案、定位群体和表型统计群体可以适当调整。

### 2.2 分子标记

QTL 定位需要有大量的分子标记存在。目前被广泛用于蜜蜂 QTL 定位研究的分子标记主要有

RAPD( random amplified polymorphic DNA ), AFLP ( amplified fragment length polymorphism ) 和 STS ( sequence tagged site ) 等( Hunt *et al.* , 1995 , 1998 , 2007 ; Page *et al.* , 2000 ; Chandra *et al.* , 2001 ; Lapidge *et al.* , 2002 ; Arechavaleta-Velasco *et al.* , 2003 ; Rueppell *et al.* , 2004 , 2006 )。蜜蜂基因组区别于其他真核多细胞生物基因组的一个显著特点在于:蜜蜂基因组的重组率很高,为其他基因组的数倍,约  $19 \text{ cM Mb}^{-1}$ 。如今,蜜蜂基因组已经拥有 2 000 多个微卫星标记,分子标记之间的平均距离为  $2.1 \text{ cM}$ ,且最长不超过  $10 \text{ cM}$ ;此外还拥有多态性更高的 SNP( single nucleotide polymorphism ) 丰富的数据资源( Weinstock *et al.* , 2006 )。这些都为今后蜜蜂 QTL 的深入研究提供了更好的分子工具。但值得一提的是在具体的研究中,单纯的增加分子标记数目并不能提高 QTL 定位的精确性;只有在分子标记数目增加的同时,增加定位群体容量才有可能达到目的( Broman , 2001 )。

### 2.3 统计分析方法

目前广泛用于 QTL 定位的 MapQTL 等软件包都是以一定的数理统计方法为基础的。由于 QTL 定位的复杂性,用于 QTL 定位的统计方法已经从简单的方差分析,逐步延伸到多元回归、贝叶斯、遗传算法等多种方法( Soller *et al.* , 1976 ; Cowen , 1989 ; Hoeschele and Vanraden , 1993 ; Satagopan *et al.* , 1996 ; Uimari and Hoeschele , 1997 ; Sillanpaa and Arjas , 1999 ; Carlborg *et al.* , 2000 )。

目前在蜜蜂 QTL 定位中应用最多的是区间作图方法( Hunt *et al.* , 1995 , 1998 , 2007 ; Page *et al.* , 2000 ; Chandra *et al.* , 2001 ; Lapidge *et al.* , 2002 ; Arechavaleta-Velasco *et al.* , 2003 ; Rueppell *et al.* , 2004 , 2006 )。通过区间作图,针对某一性状可以得到某一染色体区域的 LOD 值( logarithm of the odds favoring linkage ) 曲线。LOD 值能反映 QTL 在染色体具体某位置出现的可能性:一般 LOD 值越大,则越能提供 QTL 在该位置的证据;对于一段具体的染色体,LOD > 1 时,  $p$  值即约等于 3% ;而如果采用基因组扫描 QTL 时,LOD 只有大于 3 时才被认为有意义( Broman , 2001 )。通过区间作图还可以得到定位在某位置的 QTL 对具体性状变异的贡献率,但由于方法自身存在的某些缺陷会导致产生选择偏向,即贡献率夸大化;不过随着真实贡献率的增大,这种偏向性会减小( Broman , 2001 )。同时,区间作图只能分析单个 QTL 位点,当需要同时分析多个 QTL 位点

时,就需要应用一些比较复杂的统计方法,如 CIM ( composite interval mapping )、MIM ( multiple interval mapping ) 等( Hunt *et al.* , 1998 ; Broman , 2001 ; Chandra *et al.* , 2001 ; Zeng , 2004 )。

## 3 蜜蜂 QTL 研究现状

### 3.1 取食行为

蜜蜂是世界范围内重要的传粉昆虫。在其日常的取食过程中,蜜蜂能够协助植物完成传粉。蜜蜂在采集花蜜及花粉的同时,往往将雄花花药上的花粉粒,从一朵花传递到另一朵雌花柱头或胚珠上,完成了授粉的过程,促成植物结出果子(种子),帮助植物完成代代承传繁衍的任务。蜜蜂授粉提高了许多具营养价值的农产品如水果、坚果、种子等的产量和质量,从而带来更多的经济收益( Robinson *et al.* , 2002 )。

蜜蜂取食行为的 QTL 研究是根据行为上的两种分化:取食起始阶段工蜂中外出觅食者和巢内工作者的分化;取食过程中取食对象——花蜜和花粉的分化。并且这两种分化是相互联系的( Hunt *et al.* , 2007 )。目前,基于蜜蜂群体的取食行为——花粉采集量,通过 QTL 定位已经发现了 *pln-1* , *pln-2* , *pln-3* , 及 *pln-4* 四个 QTL 位点( Hunt *et al.* , 1995 ; Page *et al.* , 2000 ; Rueppell *et al.* , 2004 , 2006 )。同时,通过对蜜蜂个体取食行为的研究,对四个位点的效用进行了估价:*pln-1* 和 *pln-2* 对工蜂的花粉负载量有影响;*pln-2* 和 *pln-3* 对已采食花蜜的含糖量识别有影响;*pln-1* , *pln-2* , *pln-3* 和 *pln-4* 四个 QTL 位点在工蜂对蔗糖的反应能力和取食起始年龄方面也发挥微效作用( Hunt *et al.* , 1995 ; Page *et al.* , 2000 ; Rueppell *et al.* , 2004 , 2006 )。

### 3.2 自卫行为

蜜蜂尤其是意大利蜜蜂在捍卫巢穴中发生的蜇刺行为能引发人类的过敏反应或过敏性疾病,给人类的健康构成了威胁( Robinson *et al.* , 2002 ; Weinstock *et al.* , 2006 )。白皮书就明确指出了希望通过在分子水平上对蜜蜂的自卫行为进行研究,达到帮助解决该问题的任务( Robinson *et al.* , 2002 )。

蜜蜂的自卫行为反映在群体上至少包括两个方面:在蜂巢入口处,巢穴保护者可以通过嗅觉识别阻止外来者进入;同时,蜜蜂在受到可视移动物体或警戒素等的刺激情况下可以飞出巢穴并对他物进行蜇刺( Hunt *et al.* , 1998 , 2007 ; Lobo *et al.* ,

2003)。Hunt 等(1998)曾将意大利蜜蜂的欧洲亚种 *Apis mellifera mellifera* 和非洲亚种 *Apis mellifera scutellata* 进行杂交,对回交后代群体受到刺激后发生第一次蜇刺的时间和其他攻击倾向等性状进行 QTL 研究,共发现了 5 个 QTL 位点;Arechavaleta-Velasco 等(2003)根据蜜蜂个体的守巢行为使其中 3 个 QTL 位点(*sting-1*, *sting-2*, *sting-3*)得到了证实,其中 *sting-1* 对表型变异的贡献率最大(LOD = 3.57),影响蜜蜂的守巢行为和蜇刺行为(Hunt *et al.*, 1998, 2007; Guzman-Novoa *et al.*, 2002)。

### 3.3 体长

虽然意大利蜜蜂的非洲亚种比欧洲亚种更具有自卫倾向,但在形态上非洲亚种较欧洲亚种小(Hunt *et al.*, 1998)。鉴于蜜蜂的翅长与体长呈正相关,因此在具体的研究中,可以将欧洲亚种和非洲亚种杂交,随后对子代雄蜂和回交后代工蜂的前翅长度进行统计从而间接反映各群体的体长水平。结合 RAPD 分子标记,研究发现可能影响雄蜂体长的 QTL 位点有 5 个,工蜂有 4 个;其中 2 个同时影响雄蜂和工蜂的体长;采用多位点区间作图,其中 1 个 QTL 位点的 LOD 值可达到 5.15,  $p > 99%$ (Hunt *et al.*, 1998)。

### 3.4 逆转学习

蜜蜂在其社会生活特别是外出取食过程中,它必须对外界环境的各种因素进行学习,所以和脊椎动物相似,蜜蜂具有认知学习能力(Chandra *et al.*, 2001; Robinson *et al.*, 2002)。

Chandra 等(2001)对蜜蜂的逆转学习行为,即对已具有学习能力的两种气味逆转学习,作了细致研究。首先将对两种气味有不同逆转学习速率的两个品系进行人工杂交,得到两头  $F_1$  代雌蜂姐妹;随后,使  $F_1$  代子代雄蜂进行逆转学习,对其学习速率进行记录。采用 MapQTL 软件包多种分析模块,并结合适当的 RAPD 分子标记,最后得到影响蜜蜂逆转学习能力的 2 个 QTL 位点:*Im2*(LOD = 2.45,  $p > 95%$ ),对表型变异贡献率 12.9%;*Im3*(LOD = 2.75,  $p > 95%$ ),对表型变异贡献率 14.1%(Chandra *et al.*, 2001)。

另外,针对蜜蜂学习中的潜在抑制(latent inhibition),发现了 1 个主要的 QTL 位点 *Im1*, LOD = 6.15, 表型变异贡献率 28.1%(Chandra *et al.*, 2001);Lapidge 等(2002)发现了 7 个影响蜜蜂的卫生行为,即将死亡幼体移出巢穴的 QTL 位点,其中每个对表型变异的贡献率为 9% ~ 15%(Lapidge *et*

*al.*, 2002)。

## 4 后基因组时代的 QTL 发展

目前,除去 QTL 定位方法本身存在的某些缺陷从而造成 QTL 位点的偏向性和不准确性外(Zeng, 2004),QTL 定位研究所面临的主要挑战是如何在分子水平上确定决定表型变异的真实基因,而不是简单的存在于染色体上不够精确的位置区域(Puca *et al.*, 2001; Gibson, 2002)。在后基因组时代,紧跟大量生物信息的获取和技术水平的发展,这一目标将得以实现。

### 4.1 与基因芯片技术相结合

基因芯片技术首先于 20 世纪 90 年代出现在分子生物学研究领域,旨在高通量反映不同组织或生物个体在特定时间基因的表达情况或 cDNA 片段的存在情况(Schena *et al.*, 1995);而 QTL 定位研究则是将影响数量或连续性状的基因水平上的因素定位到一段染色体上。所以基因芯片技术和 QTL 定位两者的结合,是表型和基因信息直接的联系,能够直接发现影响表型变异的候选基因(Baker, 2004)。Jansen 和 Nap(2001)提出了基因组范围内上进行表达 QTL 分析的观点。随后 2003 年 Schadt 等提出了“eQTL(expression QTL)”概念。

现在,将基因芯片技术应用于 QTL 定位研究已经得到广泛认可(Baker, 2004)。例如,Lai 等(2007)采用寡核苷酸芯片对果蝇寿命这一性状,以 8 217 个探针分别在系、年龄、性别水平上进行了表达分析。eQTL 研究可以避免早期 QTL 研究中贡献率小的 QTL 位点给定位带来的负面影响,同时可以兼顾基因间所存在的上位效应(Baker, 2004)。虽然目前关于蜜蜂 eQTL 的研究还相对较少,但是将基因芯片技术用于蜜蜂的 QTL 研究必然是后基因组时代的一个重要发展方向。

### 4.2 与生物信息学手段相结合

基因组序列信息分析是生物信息学的一个重要研究领域。如今,已经发展出多种根据序列信息预测基因的方法,如神经网络(Uberbacher and Mural, 1991)、分维(Tian *et al.*, 2006)、模式判别(Solovyev *et al.*, 1994)、HMM(Krogh *et al.*, 1994)和序列比对等多种方法;此外利用 EST 数据也可以发现新基因(Adams *et al.*, 2000)。

在生物信息学迅速发展的今天,Lobo 等(2003)针对影响蜜蜂自卫行为的 QTL 位点 *sting-2*,首先从

现有的蜜蜂细菌人工染色体 (BAC, bacterial artificial chromosome) 文库中找到合适的克隆; 经测序并进行组合 (assemble) 从而得到该位点的全序列为 81 151 bp; 采用基于不同算法的基因预测软件 GENESCAN 1.0 (Burge and Karlin, 1997), GENEID 1.1 (Parra *et al.*, 2000) 和 FGENES 1.0 (Salamov and Solovyev, 2000) 预测得到存在于该 QTL 位点的共 15 个蛋白质编码区 (36L17.1 - 15), 同时通过与蜜蜂现存的 EST 数据比对搜索发现了两个 EST (36L17. EST1 和 36L17. EST2); 它们绝大多数都通过 RT-PCR 实验得到了验证。不仅如此, 通过和果蝇、按蚊的基因组序列进行多序列比对, 预测了它们可能作为新基因被发现的事实 (Lobo *et al.*, 2003)。该研究提供了应用生物信息学手段对蜜蜂 QTL 位点进行深入分析的基本思路和范例, 促进了后基因组时代的蜜蜂 QTL 研究。

#### 4.3 趋向于网络研究

生命如同一架飞机, 各种基因或蛋白质是组成这架飞机的各种零件。近些年来, 紧跟基因组学和各种分析手段的发展, 生命科学呈现出在系统水平上对生命整体功能进行网络研究的发展趋势 (Kitano, 2002)。这点反映在蜜蜂 QTL 研究上, 典型的例子就是 Hunt 等 (2006) 提出的蜜蜂对花粉的取食行为受胰岛素信号通路及其调控的卵巢发育的网络调控假说。这主要是通过利用比较基因组学的研究方法, 对经过证实的 QTL 位点在既定的可信度范围内寻找存在于其他物种中的直系同源基因, 如 *pln-1* 位点存在果蝇的同源基因 *bazooka*, *midway* 和 *PLG-P*, *pln-2* 位点存在 *HR46*, *AmTyr1* 和 *skittles* 等 (Hunt *et al.*, 2007)。在果蝇中, 这些基因的功能已经获得较为清楚的认识, 它们多数编码一些关系胰岛素信号通路和卵巢发育的重要蛋白质 (Grozinger *et al.*, 2003; Simonet *et al.*, 2004; Yu and Ginsberg, 2004), 因而可以用其对蜜蜂的 QTL 位点进行功能注释, 从而构建出蜜蜂取食行为的网络调控假说。此外, Hunt 等 (2007) 还发现蜜蜂的自卫行为与中枢神经系统活动和神经发生有关。

#### 4.4 与进化研究相联系

将 QTL 研究与进化相联系, 主要是通过对不同群体进行定位并对各位点的贡献率和相互作用进行估价, 来探索发现各群体的进化历史和群体分化的内在原因 (Zeng, 2004)。在 QTL 定位的发展中, 其统计分析方法也已经逐步考虑到环境影响、位点间相互作用等复杂因素, 因而采用 QTL 定位来探讨进

化问题也将成为一种越来越可靠的方法 (Broman, 2001; Zeng, 2004)。蜜蜂进化最显著的特点即是其群居生活中社会建制的形成, 特别表现为蜂后和工蜂在形态、生理和行为诸方面的分化—这主要是由环境因素如营养、激素而导致基因选择表达; 此外, 孤雌生殖也是蜜蜂甚至膜翅目昆虫进化的一个显著特点 (Hamilton, 1964; Weinstock, 2006)。在后基因组时代, 相信基于 QTL 定位对蜜蜂复杂社会生活性状的研究必然会给蜜蜂的进化研究提供重要的信息。

## 5 结语

吉因·罗宾森等起草的蜜蜂基因组测序的白皮书中明确指出, 蜜蜂作为社会性昆虫对其深入研究能够给人类带来巨大的意义。不可否认, 涉及蜜蜂社会性相关性状长期以来也是科研工作者所关注的问题。自 20 世纪 80 年代分子遗传学发展以来, QTL 定位逐步用于蜜蜂社会行为等复杂数量性状的研究中。如今, 利用 QTL 定位已经对蜜蜂的取食行为、自卫行为、体长、逆转学习等复杂性状在染色体水平上进行了具体定位, 同时也得到了各方面的验证。但是, 深入的研究提醒我们在染色体水平上的定位是远远不够的, 我们必须得找出影响性状的具体某个或数个基因。在蜜蜂的后基因组时代, QTL 定位结合不断发展的基因芯片技术和生物信息学手段将能够使该问题得到较为满意的解决; 依此, 我们还可以发现存在于其他物种的直系同源基因, 并且找到一些新基因, 促进整个蜜蜂基因组分析研究的发展。在后基因组时代, QTL 研究也趋向于生命系统水平上的网络研究发展, 同时它将给蜜蜂的进化研究提供一些重要信息。

**致谢** 本文工作得到国家自然科学基金委面上项目资助 (30670242, 30500056)。中国科学院动物研究所黄海荣、黄敦元和周宏宇等同学在资料的收集提供了帮助。《昆虫学报》编辑部及评审专家给予了宝贵的修改意见, 在此表示感谢。

## 参考文献 (References)

- Adams MD, Celniker SE, Holt RA *et al.*, 2000. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*, 287 (5 461): 2 185 - 2 195.
- Arechavalaeta-Velasco ME, Hunt GJ, Emore C, 2003. Quantitative trait loci that influence the expression of guarding and stinging behavior of individual honey bees. *Behavior Genetics*, 33: 357 - 364.

- Baker P, 2004. Combining QTL and microarray data : the current state of play. <http://www.cmis.csiro.au/techreports/docs/x0000jfh.pdf>.
- Borevitz JO, Chory J, 2004. Genomics tools for QTL analysis and gene discovery. *Current Opinion in Plant Biology*, 7 : 132 – 136.
- Broman KW, 2001. Review of statistical methods for QTL mapping in experimental crosses. *Lab Animal*, 30(7):44 – 52.
- Burge C, Karlin S, 1997. Prediction of complete gene structure in human genomic DNA. *Journal of Molecular Biology*, 268 : 78 – 94.
- Carlborg O, Andersson L, Kinghorn B, 2000. The use of a genetic algorithm for simultaneous mapping of multiple interacting quantitative trait loci. *Genetics*, 155 : 2 003 – 2 010.
- Chandra SBC, Hunt GJ, Cobey S, Smith BH, 2001. Quantitative trait loci associated with reversal learning and latent inhibition in honeybees (*Apis mellifera*). *Behavior Genetics*, 31(3):275 – 285.
- Cowen NM, 1989. Multiple linear regression analysis of RFLP data used in mapping QTLs. In: Helentgaris T, Burr B eds. Development and Application of Molecular Markers to Problems in Plant Genetics. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York. 113 – 116.
- Ecker JE, Shaw FR, 1960. Beekeeping. Mc. Millan Publishing Co., Inc. New York.
- Gibson G, 2002. Microarrays in ecology and evolution : a preview. *Molecular Ecology*, 11 : 17 – 24.
- Grozier CM, Sharabash NM, Whitfield CW, Robinson GE, 2003. Pheromone-mediated gene expression in the honeybee brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100 : 14 519 – 14 525.
- Guo BS, Yang JM, Xu YB, 2001. Problems and research advance of the pollination insects. *Southwest China Journal of Agricultural Sciences*, 14 (4):102 – 108. [ 郭柏寿 杨继民 许育彬 2001. 传粉昆虫的研究现状及存在的问题. *西南农业学报*, 14(4):102 – 108 ]
- Guzman-Novoa E, Hunt GJ, Uribe JL, Smith C, Arechavaleta-Velasco ME, 2002. Confirmation of QTL effects and evidence of genetic dominance of honeybee defensive behavior : results of colony and individual behavioral assays. *Behavior Genetics*, 32 : 95 – 102.
- Hamilton WD, 1964. The genetical evolution of social behaviour. I, II. *Journal of Theoretical Biology*, 7 : 1 – 52.
- Hoeschele I, Vanraden PM, 1993. Bayesian analysis of linkage between genetic markers and quantitative trait loci. I. Prior knowledge. *Theoretical and Applied Genetics*, 85 : 953 – 960.
- Holt RA, Subramanian GM, Halpern A *et al.*, 2002. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, 298(5 591):129 – 148.
- Hong JJ, Duan JL, 2002. The applications of methods for molecular markers in sericultural. *Entomological Knowledge*, 39(4):252 – 254. [ 洪靖君, 段家龙, 2002. 分子标记技术在蚕学研究中的应用. *昆虫知识*, 39(4):252 – 254 ]
- Hunt GJ, Amdam GV, Schlipalius D, Emore C, Sardesai N, Williams CE, Rueppell O, Guzman-Novoa E, Arechavaleta-Velasco M, Chandra S, Fondrk MK, Beye M, Page RE Jr, 2007. Behavioral genomics of honeybee foraging and nest defense. *Naturwissenschaften*, 94(4):247 – 267.
- Hunt GJ, Guzman-Novoa E, Fondrk MK, Page RE Jr, 1998. Quantitative trait loci for honey bee stinging behavior and body size. *Genetics*, 148 : 1 203 – 1 213.
- Hunt GJ, Page RE Jr, Fondrk MK, Dullum CJ, 1995. Major quantitative trait loci affecting honeybee foraging behavior. *Genetics*, 141 : 1 537 – 1 545.
- Jansen RC, Nap JP, 2001. Genetical genomics : the added value from segregation. *Trends in Genetics*, 17 : 388 – 391.
- Ji T, Li Y, 2001. The application of molecular genetics to the honey-bee breeding. *Journal of Bee*, 5 : 5 – 6. [ 吉挺, 李铀, 2001. 分子遗传学在蜜蜂遗传育种中的应用(上). *蜜蜂杂志*, 5 : 5 – 6 ]
- Kitano H, 2002. Systems biology : a brief overview. *Science*, 295(5 560):1 662 – 1 664.
- Krogh A, Mian IS, Haussler D, 1994. A hidden Markov model that finds genes in *E. coli* DNA. *Nucleic Acids Research*, 22 : 4 768 – 4 778.
- Lai CQ, Parnell LD, Lyman RF, Orlovos JM, Mackay TF, 2007. Candidate genes affecting *Drosophila* life span identified by integrating microarray gene expression analysis and QTL mapping. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128(3):237 – 249.
- Lander ES, Botstein D, 1986. Strategies for studying heterogeneous genetic traits in humans by using a linkage map of restriction fragment length polymorphisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83 : 7 353 – 7 357.
- Lapidge KL, Oldroyd BP, Spivak M, 2002. Seven suggestive quantitative trait loci influence hygienic behavior of honey bees. *Naturwissenschaften*, 89 : 565 – 568.
- Lobo NF, Ton LQ, Hill CA, Emore C, Romero-Severson J, Hunt GJ, Collins FH, 2003. Genomic analysis in the *sting-2* quantitative trait locus for defensive behavior in the honey bee, *Apis mellifera*. *Genome Research*, 13 : 2 588 – 2 593.
- Page RE Jr, Fondrk MK, Hunt GJ, Guzman-Novoa E, Humphries MA, Nguyen K, Greene AS, 2000. Genetic dissection of honeybee (*Apis mellifera* L.) foraging behavior. *Journal of Heredity*, 91 : 474 – 479.
- Parra G, Blanco E, Guigo R, 2000. GeneID in *Drosophila*. *Genome Research*, 10 : 511 – 515.
- Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, Kang S, Joyce E, Nicolli J, Benson E, Kunkel LM, Perls T, 2001. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 : 10 505 – 10 508.
- Robinson GE, Aronstein K, Evans JE, Fahrback SE, Johnston JS, Maleszka R, Page RE Jr, Robertson HM, Weaver DB, 2002. Proposal for the sequencing of a new target genome : white paper for a honey bee genome project. [http://www.genome.gov/Pages/Research/Sequencing/SeqProposals/HoneyBee\\_Genome.pdf](http://www.genome.gov/Pages/Research/Sequencing/SeqProposals/HoneyBee_Genome.pdf).
- Robinson GE, Evans JD, Maleszka R, Robertson HM, Weaver DB, Worley K, Gibbs RA, Weinstock GM, 2006. Sweetness and light : illuminating the honey bee genome. *Insect Molecular Biology*, 15(5):535 – 539.
- Rueppell O, Chandra SBC, Pankiw T, Fondrk MK, Beye M, Hunt GJ, Page RE Jr, 2006. The genetic architecture of sucrose responsiveness in the honeybee (*Apis mellifera* L.). *Genetics*, 172 : 243 – 251.
- Ruppell O, Pankiw T, Page RE Jr, 2004. Pleiotropy, epistasis and new QTL : the genetic architecture of honey bee foraging behavior. *Journal*

- of *Heredity*, 95(6):481-491.
- Salamov AA, Solovyev VV, 2000. Ab initio gene finding in *Drosophila* genomic DNA. *Genome Research*, 10:516-522.
- Satagopan JM, Yandell BS, Newton MA, Osborn TC, 1996. A Bayesian approach to detect quantitative trait loci using Markov chain Monte Carlo. *Genetics*, 144:805-816.
- Schadt EE, Monks SA, Drake TA, Lusis AJ, Che N, Colinayo V, Ruff TG, Milligan SB, Lamb JR, Cavet G, Linslev PS, Mao M, Stoughton RB, Friend SH, 2003. Genetics of gene expression surveyed in maize, mouse and man. *Nature*, 422:297-302.
- Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO, 1995. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*, 270(5235):467-470.
- Sillanpaa MJ, Arjas E, 1999. Bayesian mapping of multiple quantitative trait loci from incomplete outbred offspring data. *Genetics*, 151:1605-1619.
- Simonet G, Poels J, Claeys I, van Loy T, Franssens V, de Loof A, Vanden BJ, 2004. Neuroendocrinological and molecular aspects of insect reproduction. *Journal of Neuroendocrinology*, 16:649-659.
- Soller M, Brody T, Genizi A, 1976. On the power of experimental designs for the detection of linkage between marker loci and quantitative loci in crosses between inbred lines. *Theoretical and Applied Genetics*, 47:35-39.
- Solovyev VV, Salamov AA, Lawrence CB, 1994. Predicting internal exons by oligonucleotide composition and discriminant analysis of spliceable open reading frames. *Nucleic Acids Research*, 22:5156-5163.
- Su SK, Chen SL, 2002. Application of RAPD and microsatellite molecular markers in the research of honey bee (*Apis mellifera*). *Journal of Bee*, 5:3-5 [ 苏松坤 陈盛禄, 2002. RAPD 和微卫星分子标记在西方蜜蜂研究中的应用. *蜜蜂杂志*, 5:3-5 ]
- Tian YX, Chen C, Zou XY, Tan XC, Cai PX, Mo JY, 2006. Study on fractal characteristics of the coding sequences in DNA. *Chinese Journal of Chemistry*, 24(3):423-429.
- Uberbacher EC, Mural RJ, 1991. Locating protein-coding regions in human DNA sequences by a multiple sensor-neural network approach. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88:11261-11265.
- Uimari P, Hoeschele I, 1997. Mapping-linked quantitative trait loci using Bayesian analysis and Markov chain Monte Carlo algorithm. *Genetics*, 146:735-743.
- Wang RW, Dong J, Qiao GH, 1998. Molecular markers and their application in bee breeding. *Apiculture of China*, 49(1):17-18. [ 王瑞武, 董杰, 乔广辉, 1998. 分子标记及其在蜜蜂遗传育种中的应用. *中国养蜂*, 49(1):17-18 ]
- Weinstock GM, Robinson GE, Gibbs RA *et al.*, 2006. Insights into social insects from the genome of the honeybee *Apis mellifera*. *Nature*, 443:931-949.
- Xia QY, Zhou ZY, Lu C, 2004. A draft sequence for the genome of the domesticated silkworm (*Bombyx mori*). *Science*, 306(5703):1937-1940.
- Xu JP, Chen KP, 2003. Research progress on molecular markers in *Bombyx mori*. *Journal of Anhui Agricultural University*, 30(4):434-438. [ 徐家萍, 陈克平, 2003. 家蚕分子标记研究进展. *安徽农业大学学报*, 30(4):434-438 ]
- Yu YH, Ginsberg HN, 2004. The role of acyl-CoA: diacylglycerol acyltransferase (DGAT) in energy metabolism. *Annals of Medicine*, 36:252-261.
- Zeng ZB, 2005. QTL mapping and the genetic basis of adaptation: recent developments. *Genetica*, 123:25-37.

(责任编辑:袁德成)