

上位性及其对家养动物复杂经济性状形成的遗传学影响

户 国^{1,2}, 王守志², 李 辉^{2*}

(1. 中国水产科学研究院黑龙江水产研究所, 哈尔滨 150070; 2. 东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030)

摘 要: Bateson 于 1909 年最早将上位性(Epistasis)这个概念引入遗传学领域, 在 1918 年, Fisher 将不同位点上的非等位基因相互作用定义为上位性, 非等位基因间的交互作用而产生的基因效应定位为上位效应(Epistatic effect)。自此, 在相当长的时期内, 受到试验方法及技术手段的限制, 研究者多采用以数量遗传学为主的研究方法对上位性开展研究。近年来, 伴随着分子数量遗传学与功能基因组学的飞速发展, 人们现在已获得大量的理论和实验证据支持上位效应对家养动物复杂性状的表型塑造以及复杂遗传系统演化机制存在重要的遗传学影响。文章拟对目前使用较为广泛的上位性概念、类型及主要的学术观点加以评述, 着重介绍了这些概念的产生的背景、原理以及差别之处, 并对上位性对家养动物复杂经济性状的遗传学影响给予简要介绍, 以期能够为相关领域的研究者提供参考。

关键词: 上位性; 定义; 类型; 家养动物; 复杂性状

中图分类号: Q503

文献标志码: A

文章编号: 1005-9369(2012)03-0117-06

Epistasis and its genetic influence on phenotype shaping of complex economic traits in domestic animals/HU Guo^{1,2}, WANG Shouzhi², LI Hui²(1. Heilongjiang River Fishery Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Harbin 150070, China; 2. College of Animal Sciences and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Epistasis was first introduced into genetics by Bateson in 1909. The genetic interpretation of epistasis by Fisher in 1918 was generally defined as the interaction between two or more allele on different loci to influence a single trait. The factors participated in the mechanism of phenotype shaping in domestic animals are very complex. It often involve the additive effect, dominant effect of the single locus, and the epistatic effect caused by the interaction among the alleles on different loci. The interaction between genes and the environment is an important factor, too. In recent years, with the rapid development of molecular quantitative genetics and functional genomics, a lot of theoretical and experimental evidence has been obtained, which could support the epistatic effect with the fundamentally important influence on the structure and function of genetic pathways of complex phenotype in domestic animals and the evolutionary dynamics of complex genetic systems. This paper tried to introduce the concept, and type the research history of epistasis. The genetic influence of epistasis on the shaping of the complex economic traits in domestic animals was also included. We hope this information could provide reference for the researchers.

Key words: epistasis; definition; type; domestic animal; complex trait

收稿日期: 2011-10-09

基金项目: 国家 863 项目(2010AA10A102); 国家 973 项目(2009CB941604); 国家现代农业产业技术体系专项资金(CARS-42)

作者简介: 户国(1984-), 男, 助理研究员, 博士, 研究方向为分子遗传与动物育种。E-mail: huguo@126.com

*通讯作者: 李辉, 教授, 博士生导师, 研究方向为动物遗传育种。E-mail: lihui@neau.edu.cn

家养动物经济性性状形成的遗传学机理非常复杂,参与这类表型形成的因素往往涉及同一位点上等位基因产生的加性效应和显性效应、不同位点上非等位基因交互作用产生的上位性(Epistasis)效应以及这些基因与环境的交互作用^[1-2]。检测复杂经济性性状的遗传结构是理解家养动物自然、实验以及商业群体的表型变化的遗传学机理的必要步骤。文章试图从上位性概念、类型、度量方法及其对家养动物复杂经济性性状的遗传学影响等方面对上位性的研究历史和现状给予介绍。

1 上位性概念的起源及其发展

在过去的一个多世纪里,上位性这个名词被遗传学不同领域的学者根据对基因交互作用不同的理解赋予了许多不同的使用方式,同时也使这个概念存在潜在可能的混淆。Bateson于1909年最早在遗传学领域引入上位性,他最早注意到了在一些双因子杂交组合中,并不是所有可能的表型组合都会出现,与此同时,一些基因型的组合会产生新的表型。一些突变看上去可以阻止(Stopping)或者上位(Standing above)于其他位点的效应。这类突变被称为居于上位的突变^[3]。这表明这些突变间可能存在交互作用,或者至少同时存在于影响相同表型的代谢通路中^[3]。

Bateson提出的上位效应概念更为接近基因间交互作用的生物学本质。但是,这个概念对数量性状的遗传并不能给出比较好的解释。于是,在1918年,Fisher将非等位基因间的交互作用而产生的基因效应,即不同位点上的非等位基因相互作用定义为上位效应,其效应值是对单位点简单加性效应的偏离值^[4]。这个概念被群体遗传学和数量遗传学界迅速接纳了。目前经典遗传学和分子遗传学倾向于使用Bateson的定义,而进化理论和数量遗传学分析为了便于数理分析,则倾向于将所有形式的基因座间互作不作区分,统称为上位性,这可以视为是在Fisher的概念基础上发展起来的。

上位效应(Epistatic effect)是非等位基因间的交互作用而产生的基因效应,即不同位点上的基因交互作用,其效应值偏离单位点上基因的累加效应值,这部分偏离的效应值称为基因的上位效应值^[5]。上位性概念提出后的很长时间内,在动物遗传育种领域缺乏对其必要的研究和应用。起初研

究者认为上位效应是不同位点的基因交互作用形成的,是一种基因型的效应,不能在亲本与子代之间真实遗传,其效应可以在育种实践中予以忽略。而且,由于遗传标记的匮乏,对于数量性状上位性的研究往往局限于理论探讨和数据模拟上,进一步的实证研究难以深入进行^[6]。直至20世纪末到21世纪初,伴随着分子数量遗传学与功能基因组学的飞速发展,人们发现在动物基因组上存在大量的如微卫星、SNP等多态性位点,同时,很多研究也表明人类复杂疾病与动物复杂经济性性状的遗传学机理都很难用简单加性效应予以解析^[7-9]。在这种情况下,相当多的遗传学研究者倾向于认为上位效应对人类复杂疾病与畜禽重要经济性性状表型形成过程中可能会发挥重要的作用^[10],功能基因间的表达调控网络产生的遗传学效应可能是上位性产生的生物学基础^[11]。

2 上位性的类型及其内涵

由于不同领域的生物学研究涉及到基因交互效应的不同层次以及不同侧面,导致不同学者对上位性这个名词理解的分歧很大,故有学者建议以基因交互(Gene interaction)来代替上位性在其他领域的应用,使上位性恢复其最初的意义^[3]。但是,由于多年来上位性概念在生物学各分支领域得到了普遍应用,并且其内涵和外延还在不断拓展中,所以,这个建议看起来很难实现。在众多对上位性概念的不同应用中,主要涉及三种类型,即功能上位性(Functional epistasis)、组合上位性(Compositional epistasis)、统计上位性(Statistical epistasis),相应的涵义与度量方法也都各不相同^[5]。下面将对此做以简要介绍。

功能上位性主要指处于同一代谢通路或者一个复合物中的蛋白质或者其他遗传学功能单元之间的交互作用^[12]。尽管可以预测到,功能互作与蛋白质互作肯定会存在遗传学上的关联,但功能上位性是一个严格的功能意义上的概念而不涉及直接的遗传学联系。由于这种对上位性概念的应用会在系统生物学领域产生混淆,且不易区分,所以功能上位性使用有逐渐被蛋白质-蛋白质交互作用(Protein-protein interaction)或者基因-基因交互作用(Gene-gene interaction)所取代的趋势^[5]。

组合上位性是一个用来描述传统意义上位性的

新名词，即一个位点的等位基因的遗传学效应可以阻止另一个位点的等位基因效应的实现^[5]。唯一可以证明这种效应的途径就是在一个标准遗传背景下，通过等位基因组合相互取代来测定不同位点间的交互效应。设计特定个体只在感兴趣的位点变化基因型组合，而其他位点的遗传背景基因型保持不变。因此，组合上位效应描述在给定的多个位点等位基因分布的集合情况下，即在特定的遗传背景，某个特定的基因型组合对表型的效应。如果将概念扩展到包括超越双突变型纯合子的更为普遍意义上的多基因多位点交互作用，即可认为是上位性在现代系统生物学中应用的定义。这并不限于质量性状的表型，也可以包括数量性状基因座(Quantitative trait loci, QTL)在固定遗传背景下的上位效应^[5]。

统计上位性主要是基于Fisher的概念发展起来的，Fisher的方法解决了两个问题。一方面，它提出了适合的定量描述进化改变的方法。另一方面，在Fisher的模型中一个群体可以容纳比以往(两个位点)更多的组合^[4]。当然，在自然群体中并没有所谓的标准遗传背景，只有在给定实验群体样本的情况下，才有可能遇到背景等位基因集合给定的情况。显然，组合上位效应方法不能在形式上应用于自然群体，因为无论在理论还是实际上都无法在任何真实群体中枚举出所有可能的基因型组合。统计上位效应可以视为在考虑了所有等位基因单个位点效应的基础上，由各个位点等位基因随机选择组成的非等位基因组合的遗传效应对简单加性效应的偏离。因此，统计上位性与组合上位性非常重要的一个区别就是，统计上位效应不仅仅意味着表型的定量测量，同时这些基因型组合也是来源于对群体的抽样，而不是像组合上位性里的基因型组合那样是有意建立起的^[5]。

需要指出的是，Cheverud与Routman提出生理上位性(Hysiological epistasis)，用以表示在一个基因座上具有不同基因型的个体间的表现型差异依赖于其它基因座上的基因型^[11]。Hansen与Wagner提出功能上位性一词取代生理上位性，他们认为基因间的交互作用可能来自没有生理意义的遗传学机制。这里成对的上位效应可以理解为一个基因替换另一个基因后产生的直接效应，并可从低阶推广到多位点间的高阶交互效应^[14]。这里的

功能上位性是一种基因型现象，独立于等位基因的频率，对加性以及显性遗传方差还有一定的贡献，因此，它在进化研究中的应用要明显多于统计上位性。而这里的功能上位性与我们先前阐述的功能上位性本质上是不同的，这里所谓的功能上位性与生理上位性一样，在本质上还是一种统计上位性，因为这种效应还只是利用统计工具进行度量，根本没有提供任何生理学或分子生物学信息。当然，在数量遗传学与进化遗传学领域，这两个概念经常会被提及并使用，但是笔者并不赞同这种提法。

目前，解析复杂性状遗传结构的策略主要有全基因组连锁分析方法、候选基因方法、全基因组关联分析方法。但是，这几种策略都主要考虑单个位点的遗传效应，而对位点遗传交互作用的定量方法、检测效率都有待于进一步提高^[15-16]。有研究结果显示，基因交互作用是普遍存在的，复杂数量性状的表型塑造涉及多个基因与相应的环境因子，它们之间可能存在多种途径潜在的交互关系^[15]。这是理解自然群体的进化与适应，选育群体对人工选择的应答以及复杂疾病发生机理的一个重要理论共识^[5-6, 10, 17-18]。另外，根据目前的研究结果，即便是特定单个位点的遗传效应也依赖于其遗传背景，例如其他位点的基因型及其频率。基因频率是在一个群体中某一位点一种等位基因的数量与占据同一基因座的全部等位基因总数的比例，是群体遗传组成的基本标志，不同群体的同一基因往往频率不同。在参考群体中度量位点间的上位效应(也有认为是遗传交互作用)的结果与等位基因频率有关^[14, 19]。

3 上位效应对家养动物复杂经济性状遗传学影响的研究进展

哺乳动物毛色的遗传变异一直是研究基因型和表型关系中上位效应对家养动物复杂性状影响方面应用最多的例子，单就小鼠一个物种就描述了超过120个位点和800个等位基因^[20]。毛色的遗传通路是一个阐释上位性概念的从质量性状到数量性状的不同内涵的经典例子。由agouti和extention(现在称为黑皮质素1受体, MC1R)双杂合子(AaEe)杂交产生了非孟德尔分离比9:4:3，有很多新基因型后代，这显示出MC1R位点操控了

agouti的下游^[21]。MC1R表达促进了真黑素的产生，对嗜黑色素的产生有相反作用。agouti蛋白作为MC1R的拮抗物，导致了agouti蛋白和个体皮肤颜色相结合的周期性的活化。其他位点，像典型的色氨酸位点的破坏，破坏了整个通路的功能。Steiner等研究了这条通路对深色森林小鼠和白色海滩小鼠的毛色自然变异的遗传学影响，发现从暗到亮的适应性转变是通过在MC1R位点结构改变和MC1R调控变化之间的基因互作产生的，这种转变与小鼠从森林到海滩的迁移同时发生^[22]。这些上位效应可以通过将样本遗传背景中的标记效应平均化达到近似定量的程度，进而可以给出位点之间上位效应的估计值。

由于家鸡的世代间隔较短，并且维持较大规模的实验群体的费用相对于其他农业动物也较为低廉。因此，在家养动物中，上位效应对鸡复杂经济性状遗传学影响的研究开展的较早也较为深入。利用鸡高低体重双向选择品系以及一些专门设计的F₂群体作为实验材料的一系列上位效应QTL分析的结果表明，在长期选择过程中，上位效应是响应对体重高强度选择的选择反应的主效应^[6, 23-25]。Cheng等进行的全基因组范围内的SNP交互作用研究结果表明，家鸡群体中广泛存在着显著影响马立克氏病(Marek's disease, MD)抗性的SNPs交互组合^[26]。户国等利用肉鸡高低腹脂双向选择品系为实验材料，研究候选基因位点间上位效应对肉鸡腹脂性状的遗传学影响的结果也提示，上位效应在畜禽重要复杂经济性状的表型塑造过程中发挥重要作用^[2, 19]。Kim等也发现，鸡T细胞受体β(T cell receptor-p, TGR-β)与髓系白血病因子2(Myeloid leukemia factor 2, MLF2)基因多态性位点间的上位作用对球虫病抗性有显著影响^[27]。PPAR-γ是PPAR家族中最具脂肪细胞专一性的成员，它是脂肪细胞基因表达和胰岛素细胞间信号转导的主要调节者^[28]，有研究表明，该基因通过与下游靶基因存在着复杂的交互作用参与脂肪细胞分化和糖脂代谢的调节^[29]。鸡PPARγ高表达于脂肪组织，是腹脂垫脂肪沉积的重要调控因子^[30-32]。Hu等选取PPARγ以及C/EBPα、C/EBPβ、SREBP1、FABPs(FABP1-4)、UCP、ACACA等其他9个与PPARγ密切相关并在脂肪组织生长发育过程中起重要作用的候选基因，在东北农业大学肉鸡高、

低腹脂双向选择品系10世代仔鸡检测群体中，首先进行这些基因多态性位点与肉鸡腹脂重表型变异的关联分析，然后对这些PPARγ相关基因多位点互作效应对肉鸡腹脂重表型变异影响进行统计分析，并绘制这些基因多态性位点间的遗传互作网络^[33]。在单标记分析部分，对10个候选基因进行了多态性检测，共发现20个多态性位点。对这20个多态性位点进行与腹脂重表型相关分析，发现有5个位点多态性与腹脂重显著相关，C/EBPαc.552G>A位点是其中之一。两两互作效应分析中，低脂系有15个组合达到了显著；而与此同时高脂系中有41对达到了显著。同时，有7个互作组分在两个品系都达到显著水平。有趣的是，两系中都有很多位点与C/EBPαc.552G>A位点存在相互作用。同样在互作网络分析中，也发现C/EBPαc.552G>A位点在两系中都是网络重要节点。以上结果表明，表面上为单个主效QTL的C/EBPαc.552G>A位点，其遗传基础可以解析为一个遗传互作网络。上述研究与Gjuvsland等的模拟研究获得了类似的结果^[11]。

此外，对大鼠和小鼠等模式实验动物的研究表明，多基因间交互作用在产生肥胖分子遗传学机制中是普遍存在的^[34]。一些对牛的研究也表明，一些重要的经济性状的形成也受到基因间上位效应的影响^[35-36]。Barendse等对涉及7个品种，样本量多达1500多头牛的钙蛋白酶1(Calpain 1, CAPN1)与其抑制剂钙蛋白酶抑素(Calpastatin, CAST)的基因DNA进行多态性分析，发现这两个基因都存在与牛肉嫩度性状显著相关的SNP位点，并且在具有taurine和瘤牛(zebu)血统的群体中发现这两个基因的SNPs间互作效应对牛肉嫩度性状存在显著影响，并且对表型影响显著的互作类型中加性×显性上位效应、显性×加性上位效应组分要多于加性×加性上位效应、显性×显性上位效应组分。与此同时，在其他群体中并没有发现对牛肉嫩度性状影响显著的上位效应组分，这提示遗传背景对位点间上位效应可能具有重要影响^[36]。Estellé等对猪肌肉纤维性状的QTL定位研究过程中，在实验群体内检测到了上位效应与超显性效应的存在，同时还发现了多个存在遗传交互的QTL之间形成了遗传交互网络^[37]。丁朝阳等检测了INHA基因、GnRHR基因在大白猪、长白猪、宁乡

猪、桃源猪、大围子猪、沙子岭猪、海南五指山猪群体中的多态性并进行的基因型之间交互作用分析。结果表明，*INHA* 基因G262A与*GnRHR* 基因A310C位点基因型的交互效应对产仔数性状的影响在大白猪中达到极显著水平，在长白猪中达到了显著水平^[38]。

4 展 望

现在已获得大量的理论和实验证据支持上位效应对家养动物复杂性状的表型塑造存在重要的遗传学影响。该领域的研究方兴未艾，值得进一步深入探讨。但是在具体技术细节上，一方面，大量的理论及实验分析指出在经过很多世代遗传选择以后，遗传效应对选择的应答机制会非常复杂，会产生对简单加性效应会有非常大的偏离^[14, 17]。也有研究表明遗传背景的改变也会对基因或QTL的遗传学效应产生很大的影响^[7]。笔者在研究中也观察到有些位点等位基因频率在双向选择过程中在世代间不断改变，而不断改变的等位基因频率通过改变遗传背景来造成前景基因上位效应值的改变^[19]。另一方面，目前的统计分析方法并不能区分上位效应中的方差组分是可遗传的还是非可遗传的^[39-40]。这意味着在已开展的上位效应及其对家养动物复杂经济性状形成的遗传学影响研究中的上位效应度量值可能包含着非可遗传的效应。换言之，并不是所有的上位效应值都会对遗传选择产生应答，也就是说并不是所有的遗传互作所产生的上位效应都已经固定在实验群体的遗传结构中。因此，研究者还有必要根据家养动物群体的遗传特性对现有理论模型进行拓展或者改进，以便能够更精确地度量和分析上位性及其对家养动物复杂经济性状形成的遗传学影响。

[参 考 文 献]

- [1] 张文英, 程君奇, 朱军, 等. 上位性及其在遗传育种研究中的应用[J]. 生物信息学, 2004, 2(2): 39-41, 50.
- [2] 户国, 王守志, 张森, 等. ApoB与UCP基因间上位效应对鸡腹脂性状影响的遗传学分析[J]. 遗传, 2010, 32(1): 59-66.
- [3] Phillips P C. The language of gene interaction[J]. Genetics, 1998, 149: 1167-1171.
- [4] Fisher R A. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance[J]. Trans Roy Soc Edin, 1918, 52: 399-433.
- [5] Phillips P C. Epistasis—the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(11): 855-867.
- [6] Carlborg O, Haley C S. Epistasis: too often neglected in complex trait studies[J]. Nat Rev Genet, 2004(5): 618-625.
- [7] Pisabarro A G, Pérez G, Lavín J L, et al. Genetic networks for the functional study of genomes[J]. Brief Funct Genomic Proteomic, 2008, 7: 249-263.
- [8] 王宇祥, 李辉. 生物技术在家禽育种中的应用[J]. 东北农业大学学报, 2005, 36(2): 249-252.
- [9] 张慧, 王守志, 李辉. 畜禽全基因组选择[J]. 东北农业大学学报, 2010, 41(3): 145-149.
- [10] Cordell H J. Epistasis: what it means, what it doesn't mean, and statistical methods to detect in humans[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11: 2463-2468.
- [11] Gjuvslund A B, Hayes B J, Omholt S W, et al. Statistical epistasis is a generic feature of gene regulatory networks[J]. Genetics, 2007, 175(1): 411-420.
- [12] Boone C, Bussey H, Andrews B J. Exploring genetic interactions and networks with yeast[J]. Nature Rev Genet, 2007(8): 437-449.
- [13] Cheverud J M, Routman E J. Epistasis and its contribution to genetic variance components[J]. Genetics, 1995, 139(3): 1455-1461.
- [14] Hansen T F, Wagner G P. Modeling genetic architecture: A multilinear theory of gene interaction[J]. Theoretical Popul Biol, 2001, 59: 61-86.
- [15] Andersson L. Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals[J]. Nat Rev Genet, 2001, 2: 130-138.
- [16] Goddard M E, Hayes B J. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(6): 381-391.
- [17] Carter A J, Hermisson J, Hansen T F. The role of epistatic gene interactions in the response to selection and the evolution of evolvability[J]. Theor Popul Biol, 2005, 68(3): 179-196.
- [18] Cheverud, J.M. and Routman, E.J. Epistasis as a source of increased additive genetic variance at population bottlenecks[J]. Evolution, 1996, 50: 1042-1051.
- [19] Hu G, Wang S Z, Tian J W, et al. Epistatic effect between ACACA and FABP2 gene on abdominal fat traits in broilers[J]. Journal of Genetics and Genomics, 2010, 37 (8): 505-512.

- [20] Bennett D C, Lamoreux M L. The color loci of mice—a genetic century[J]. *Pigment Cell Res*, 2003, 16: 333–344.
- [21] Silvers W. *The Coat Colors of Mice: A model for mammalian gene action and interaction*[M]. Berlin: Springer, 1979.
- [22] Steiner C C, Weber J N, Hoekstra H E. Adaptive variation in beach mice produced by two interacting pigmentation genes[J]. *PLoS Biol*, 2007(5): 219.
- [23] Carlborg O, Kerje S, Schütz K, et al. A global search reveals epistatic interaction between QTL for early growth in the chicken [J]. *Genome Res*, 2003, 13: 413–421.
- [24] Carlborg O, Jacobsson L, Ahgren P, et al. Epistasis and the release of genetic variation during long-term selection[J]. *Nat Genet*, 2006, 38: 418–420.
- [25] Wahlberg P, Carlborg O, Foglio M, et al. Genetic analysis of an F_2 intercross between two chicken lines divergently selected for body-weight[J]. *BMC Genomics*, 2009(10): 248.
- [26] Cheng H H, Zhang Y, Muir W M. Evidence for widespread epistatic interactions influencing Marek's disease virus viremia levels in chicken[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2007, 117: 313–318.
- [27] Kim E S, Hong Y H, Lillehoj H S. Genetic effects analysis of myeloid leukemia factor 2 and T cell receptor- β on resistance to coccidiosis in chickens[J]. *Poultry Science*, 2010, 89: 20–27.
- [28] Vanden Heuvel J P. The PPAR resource page[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771: 1108–1112.
- [29] 户国, 王守志, 李辉. PPAR- γ 基因对脂质代谢调控机制的生物信息学分析[J]. *东北农业大学学报*, 2009, 40(12): 66–70.
- [30] Meng H, Li H, Zhao J G, et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma gene in various chicken tissues[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2005, 28: 105–110.
- [31] Wang Y, Mu Y, Li H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene: A key regulator of adipocyte differentiation in chickens[J]. *Poultry Science*, 2008, 87: 226–232.
- [32] Sato K, Abe H, Kono T, et al. Changes in peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene expression of chicken abdominal adipose tissue with different age, sex and genotype[J]. *Anim Sci J*, 2009, 80: 322–327.
- [33] Hu G, Wang S, Wang Z, Li Y, et al. Genetic epistasis analysis of 10 peroxisome proliferator-activated receptor γ -correlated genes in broiler lines divergently selected for abdominal fat content[J]. *Poultry Science*, 2010, 89(11): 2341–2350.
- [34] Warden C H, Yi N, Fislser J. Epistasis among genes is a universal phenomenon in obesity: Evidence from rodent models[J]. *Nutrition*, 2004, 20: 74–77.
- [35] Valentina P, Lawrence R S, Filippo M, et al. Non-additive genetic effects for fertility traits in Canadian Holstein cattle[J]. *Genet Sel Evol*, 2007, 39: 181–193.
- [36] Barendse W, Harrison B E, Hawken R J, et al. Epistasis between calpain 1 and its inhibitor calpastatin within breeds of cattle[J]. *Genetics*, 2007, 176: 2601–2610.
- [37] Estellé J, F Gil, J M Vázquez, et al. A quantitative trait locus genome scan for porcine muscle fiber traits reveals overdominance and epistasis[J]. *J Anim Sci*, 2008, 86: 3290–3299.
- [38] 丁朝阳, 陈斌, 柳小春, 等. 猪 INHA 与 GnRHR 基因型互作效应对产仔数的影响[J]. *湖南农业大学学报: 自然科学版*, 2009, 35(5): 509–513.
- [39] Alvarez-Castro J M, Carlborg O. A unified model for functional and statistical epistasis and its application in quantitative trait loci analysis[J]. *Genetics*, 2007, 176(2): 1151–1167.
- [40] Alvarez-Castro J M, Le Rouzic A, Carlborg O. How to perform meaningful estimates of genetic effects[J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(5): 62.