

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

有限差分近似法在數量性狀基因座定位上最大概似估值變 異矩陣估算上之應用

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2313-B-002-365-

執行期間：91 年 08 月 01 日至 92 年 07 月 31 日

執行單位：國立臺灣大學農藝學系暨研究所

計畫主持人：劉清

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 2 月 6 日

計畫編號: 91-2313-B-002-365

計畫名稱: 有限差分近似法在數量性狀基因座定位上
最大概似估計值變異矩陣估算上之應用

主持人: 劉 清

執行期間: 91/08/01-92/07/31

摘要

在數量性狀基因座的定位與分析上，混合模式的最大概似估計值可以 EM 法 (Expectation Maximization, Dempster, Laird and Rubin, 1977)、ECM 法 (Expectation-Conditional Maximization, Meng and Rubin, 1993)、IRLS 法 (Iteratively Reweighted Least Squares) 等方法求出，但最大概似估計值的漸近變異矩陣因為需要利用概似函數的二次微分式求算，又由於一般混合模式之概似函數的二次微分式相當複雜不易導出，因此如何計算混合模式之最大概似估計值的漸近變異矩陣為一相當重要的課題。因為僅有估值卻不知估值的變異，將無法評估根據此估值所做統計推論的可靠性。本研究提出以數值方法上的有限差分近似法 (finite difference approximation method) 來計算概似函數的近似二次微分式及最大概似估值的漸近變異矩陣。

為證實利用有限差分近似法所算之漸近變異矩陣結果的正確性，特將模擬之常態分布、二項分布與卜瓦松分布的 F_2 子代的數量性狀資料，分別以概似函數的二次微分式 (analytic derivative) 與有限差分近似法之近似二次微分式 (finite difference approximation of second order derivative) 作計算，並比較兩者之計算結果。模擬結果證實無論數量性狀資料分布為何，利用概似函數的二次微分式與有限差分近似法的近似二次微分式，兩者所算出的漸近變異矩陣幾乎完全相同。因此在數量性狀基因座的定位與分析上，當各類數學模式之概似函數無已知的二次微分式或不易以解析方法導出時，建議可先以 EM 法、ECM 法、IRLS 等方法來計算模式之最大概似估計值。一旦求得最大概似估計值的解析解，則可利用數值方法上的有限差分近似法來計算概似函數的近似二次微分式及最大概似估值的漸近變異矩陣。

關鍵詞：數量性狀基因座、遺傳標識、簡單區間定位法、綜合區間定位法、有限

差分近似法、最大概似估計值、漸近變異矩陣

ABSTRACT

For mapping and analysis of quantitative trait loci (QTL), the maximum likelihood (ML) estimates of parameters of mixture model can be calculated via EM, ECM, IRLS or other methods, whereas the asymptotic dispersion matrix of ML estimates requires the second order derivative of likelihood function which is generally complicated and not easily derivable. The calculation of asymptotic matrix of ML estimates is important in that it enables us to evaluate the plausibility of our statistical inference based on ML estimates. This study proposes calculating the asymptotic dispersion matrix of ML estimates by the finite difference approximation method if the second order derivative of likelihood function is too complicate to derive.

To verify the correctness of the asymptotic dispersion matrix calculated by the finite difference approximation method, the asymptotic dispersion matrix of the simulated normal, binary and Poisson distributed F_2 intercross data are calculated by analytical formula and the finite difference approximation of second order derivative. Results from the simulated F_2 intercross data indicate that the asymptotic dispersion matrices calculated by the finite difference approximation method are very close to that of the analytical formula. Therefore, if the second order derivatives of likelihood functions under various kinds of mathematical model settings are too complicated to derive, it is suggested to calculate the ML estimates via EM, ECM, IRLS or other methods which do not require the second order derivative. Once the ML estimates is available, the asymptotic dispersion matrix of ML estimates can be calculated by finite difference approximation method.

Keywords: quantitative trait loci (QTL), genetic marker, simple interval mapping

(SIM), composite interval mapping (CIM), finite difference approximation method, maximum likelihood estimates, the asymptotic dispersion matrix.

目 錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
目錄.....	iv
圖目錄.....	vi
表目錄.....	vii
第一章 前言.....	1
第二章 數量性狀基因座定位法之簡介.....	4
第一節 簡單線性迴歸分析.....	4
第二節 簡單區間定位法.....	5
第三節 複迴歸分析.....	7
第四節 綜合區間定位法.....	8
第三章 研究方法.....	10
第一節 遺傳模式.....	10
第二節 廣義線性模式.....	12
第三節 互換率與分摩.....	14
第四節 統計模式.....	16
第五節、概似函數、最大概似估計值與最大概似估計值的 漸近變異矩陣.....	18
第六節 概似函數之二次微分式的推導.....	20
I 常態分布.....	23
II 二項分布.....	26
III 卜瓦松分布.....	28
第七節 概似函數之近似二次微分式.....	30
I 有限差分近似法.....	30

II 概似函數之有限差分近似二次微分式.....	31
第四章 資料模擬	34
第一節 模擬 F_2 子代資料.....	34
第二節 資料模擬結果.....	40
I 簡單區間定位法(SIM)之 QTL 效應的計算結果.....	43
II 綜合區間定位法(CIM)之 QTL 效應的計算結果.....	47
第三節 模擬結果討論.....	63
第五章 結果與討論.....	65
參考書籍與文獻.....	69
附錄 1 兩基因座間的距離與互換率.....	71
附錄 2 數量性狀基因座各基因型的出現機率.....	73
附錄 3 對數概似函數之二次微分式的導出.....	75
附錄 4、數量性狀基因座各基因型之出現機率函數對交換率的 一次微分式.....	79
附錄 5、數量性狀基因座各基因型之出現機率函數對交換率的 二次微分式.....	81

圖 目 錄

圖 3.1	F ₂ 子代示意圖.....	11
圖 3.2	累加性效應與顯性效應示意圖.....	12
圖 3.3	三個基因座間的互換率關係示意圖.....	14
圖 3.4	三個基因座間的分摩關係示意圖.....	14
圖 3.5	互換率與分摩之關係圖.....	15
圖 3.6	數量性狀基因座與左、右翼標識因子間的相對距離示意圖.....	18
圖 4.1	模擬資料設定之標識因子與 QTL 位置示意圖.....	35
圖 4.2	決定第二個標識因子基因型之流程圖.....	38
圖 4.3	模擬資料設定之 QTL 位置示意圖(第一條染色體).....	42
圖 A1.1	親代基因型與配子(兩基因座位於不同染色體).....	71
圖 A1.2	親代基因型與配子(兩基因座間發生互換).....	72

表 目 錄

表 4.1	常態分布模擬資料之各染色體上 QTL 的位置 區間及效應.....	36
表 4.2	二項與卜瓦松分布模擬資料之各染色體上 QTL 的位置 區間及效應.....	36
表 4.3	給定一個標識因子的基因型下，另一個標識因子可能出現之各種基因型的機率.....	37
表 4.4	利用 SIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	43
表 4.5	利用 SIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	43
表 4.6	利用 SIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	44
表 4.7	利用 SIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	44
表 4.8	利用 SIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	45
表 4.9	利用 SIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	45
表 4.10	利用 SIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	46
表 4.11	利用 SIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	46
表 4.12	利用 CIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	47

表 4.13	利用 CIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	49
表 4.14	利用 CIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	52
表 4.15	利用 CIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	53
表 4.16	利用 CIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	55
表 4.17	利用 CIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	56
表 4.18	利用 CIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析).....	58
表 4.19	利用 CIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析).....	60
表 4.20	資料模擬之計算結果整理.....	63
表 A2.1	數量性狀基因座各基因型的出現機率.....	73
表 A4.1	數量性狀基因座各基因型之出現機率函數($\log p_{ij}$)對互換率(r_1)的一次微分式.....	79
表 A5.1	數量性狀基因座各基因型之出現機率函數($\log p_{ij}$)對互換率(r_1)的二次微分式.....	81

第一章、前言

性狀(character, trait)為生物體可被觀察到的特徵，是由基因與環境相互作用所形成的，可分為質量性狀(qualitative traits)與數量性狀(quantitative traits)兩種。質量性狀指個體在表型上可明顯區分為不同類型的性狀，如豌豆花的花色有紫色或白色、人類耳垂有分離臉頰與緊貼臉頰...等，此類性狀的變異在群體內為不連續的，也不易受環境的影響，大多由一對或少數幾對的主效基因(major genes)或寡基因(oligogenes)所控制。數量性狀是指個體在表型上不能明顯劃分為不同類型的性狀，如作物的產量、倒伏性、抗病性、株高，及人類的身高、體重、智商...等，此類性狀在群體內以連續性變異(continuous variation)的型態存在，易受環境的影響，常由數個微效基因(minor genes)或多基因(polygenes)的累積作用所控制。許多具有重要經濟價值的性狀是以連續性變異的型態存在。早期在育種上是以族群改良(population improvement)的方式來累積優良及有經濟價值的性狀頻度，但此法耗時且易受環境的影響。

隨著分子生物學的快速發展，遺傳學者開始使用分子標識(molecular markers)，如 RFLPs(Restriction Fragment Length Polymorphisms)、microsatellite、RAPD(Randomly Amplified Polymorphic DNA)、VNTR(Variable Number of Tandem Repeat)等，來定位並分析數量性狀基因座(Quantitative Trait Loci, QTL)的位置與效應，藉著分子標識大多具有共顯性且又不易受環境影響，將控制同一性狀的各個數量基因視為獨立，解析為單一基因，可簡化原本複雜的情形，再利用統計模式分析並找出 QTL 最有可能存在的位置。若能藉此方法辨識出 QTL 的位置，再利用基因轉殖的技術將具有此一優良數量性狀基因座的染色體片段轉殖回親代，便可提高優良性狀的頻度，並能改善傳統方法因易受環境影響而存有不確定性，亦能有效的改進選拔育種的效率。

在定位 QTL 的統計方法上，最初是對所有染色體上標識因子的基因型(marker genotype)做迴歸分析，以偵測在標識因子附近是否有 QTL 的存在(Soller

and Brody, 1976)。Lander et al. (1989)提出簡單區間定位法(Simple Interval Mapping, SIM)，利用目標區間兩翼標識因子(flanking marker)的資訊來定位 QTL，而將 QTL 的定位與分析由點(point)的概念帶入到區間(interval)的概念。Jansen (1992)和 Zeng(1993, 1994)結合簡單區間定位法與染色體上其他標識因子的訊息，提出綜合區間定位法(Composite Interval Mapping, CIM)；藉由控制目標區間外之其他標識因子的遺傳變異殘差，對目標區間進行數量性狀基因座的定位分析。在遺傳學上，若控制單一性狀的兩個或兩個以上的基因座間有交感作用存在，則稱此交感作用為上位(epistasis)；若一基因座能同時影響多種性狀的表現，則稱此現象為多效(pleiotropy)。Kao(1995)將綜合區間定位法推廣，進一步的討論單一性狀且包含上位性效應(epistatic effect)的遺傳模式。Jiang 和 Zeng (1995)則將綜合區間定位法推廣至單一數量性狀基因座之多效性的遺傳模式。

因上述所有方法之統計模式皆為一種混合模式，沒有封閉式的解(closed form solution)，因此必須以最大概似法，如牛頓法(Newton-Raphson method)求解。雖牛頓法能同時求得最大概似估計值與最大概似估計值漸近變異矩陣(asymptotic dispersion matrix)，但牛頓法必須利用概似函數的二次微分式計算，因此若概似函數的二次微分式不易導出或公式太複雜，則只能以其他不需用到概似函數二次微分式的計算方法，如 EM 法、ECM 法、IRLS 法或其他方法計算，但最大概似估計值的漸近變異矩陣仍需利用概似函數的二次微分式計算，故以 EM 等方法雖可求算最大概似估計值的解，卻無法再計算最大概似估計值的漸近變異矩陣(劉, 1997)。大部分討論 QTL 定位法的文獻多忽略了最大概似估計值之漸近變異矩陣的計算，但僅有估值卻不知估值的變異，則無法評估根據此估值所做統計推論的可靠性。

本研究提出以數值方法上的有限差分近似法來計算各類數學模式之概似函數二次微分式與最大概似估計值的漸近變異矩陣。接下來在第二章中，本文將簡單介紹幾種主要的數量性狀基因座定位法；第三章介紹數量性狀之機率分布為常態分布、二項分布、卜瓦松分布等指數分布族(exponential family)時，概似函數

二次微分式(analytic derivatives)的推導過程，並說明如何利用有限差分近似法計算概似函數的近似二次微分式。第四章則將常態分布、二項分布與卜瓦松分布之 F_2 子代的數量性狀模擬資料，分別利用所推導之概似函數的二次微分式與有限差分近似法的近似二次微分式，計算最大概似估計值的漸近變異矩陣，並比較兩者之計算結果。第五章為本研究之結果與討論。

第二章、數量性狀基因座定位法之簡介

歷年來數量性狀基因座定位法的演進，基本上是以簡單線性迴歸為基礎，建立數量性狀表型值(phenotype value)與各標識因子間的統計關係；藉著 RFLP 等標識因子具有共顯性與不受環境因素影響的優點，將控制同一性狀的多個數量基因解析為單獨的基因，可簡化原本複雜的情形，並建立線性迴歸模式將數量性狀表型值與標識因子間的關係模式化，以偵測未知基因的位置(盧, 1997)。

第一節、簡單線性迴歸分析

Soller 與 Brody (1976)提出利用簡單線性迴歸分析建立數量性狀基因座的表現型效應與標識因子基因型間的迴歸模式，以 F_2 子代為例，模式如(1)，並檢定模式中有無數量基因存在之差異是否顯著，若檢定結果顯著，則表示有 QTL 與此標識因子連鎖；若檢定結果為不顯著，則表示無 QTL 與此標識因子連鎖。

$$y_i = b_0 + ax_i + dz_i + e_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1)$$

其中 y_i 為第 i 個體的数量性狀基因表型值。

b_0 為常數項。

a 為在標識因子上，數量性狀基因座的累加性效應(additive effect)。

d 為在標識因子上，數量性狀基因座的顯性效應(dominance effect)。

x_i 為累加性效應的指標變數，其值為 0、1、2，分別對應數量性狀基因之基因型為 qq、Qq、QQ。

z_i 為顯性效應的指標變數。當數量性狀基因之基因型為同質型(homozygote, QQ or qq)時，其值為 0；當數量性狀基因之基因型為異質型(heterozygote, Qq)時，其值為 1。

$e_i \sim N(0, \sigma^2)$ ，為隨機誤差；假設來自平均數 0，變異數 σ^2 的常態分布。

此法最主要貢獻是將數量性狀基因座的定位法以線性模式來估算，但僅使用迴歸模式分析的方法似乎過於簡單，且有下列的一些缺點(Ott, 1985; Lander and Botstein, 1989)： 1.若數量性狀基因座未位於標識因子上，則數量性狀基因座的表現型效應將會被嚴重低估，而需較多的子代來估算數量性狀基因座的位置及效應； 2.當標識因子與數量性狀基因座之間為緊連鎖（互換率小於 0.05）且表現型效應較小時，或當標識因子與數量性狀基因座之間為鬆連鎖（互換率大於 0.30）且表現型效應較大時，無法定出數量性狀基因座的可能位置； 3.同時檢定多個標識因子時，錯判率會增加。

第二節、簡單區間定位法

Lander 與 Botstein (1989)提出改進的方法，利用加權迴歸模式發展了簡單區間定位法，以 F_2 子代為例，模式如下(2)，利用兩翼標識因子所形成的區間做為估算的目標區間，在兩翼標識因子為已知的條件下，對目標區間內的任一位置，若假設此位置有 QTL 存在時，以該位置所有可能出現之 QTL 基因型的機率為加權值來估算最大概似估計值(Maximum Likelihood Estimate, MLE)與最大概似函數值。計算目標區間內的每一個位置有 QTL 與沒有 QTL 兩種情形下的最大概似函數值，兩者相比較求出一個 LOD 值(LOD score)。透過掃描(scan)整個目標區間所有位置的方法（亦即對目標區間中的每一個位置，皆算出該位置的 LOD 值），並與 LOD 的臨界值比較是否顯著。最後在所有顯著的 LOD 值中找出局部最大值，則這些出現局部最大值的位置就是最可能有 QTL 存在的位置。

$$y_i = b_0 + a^* x_i^* + d^* z_i^* + e_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2)$$

其中 y_i 為第 i 個個體的數量性狀基因表型值。

b_0 為常數項。

a^* 為數量性狀基因座的累加性效應。

d^* 為數量性狀基因座的顯性效應。

x_i^* 為累加性效應的指標變數，其值為 0、1、2，分別對應數量性狀基因之基因型為 qq、Qq、QQ。

z_i^* 為顯性效應的指標變數。當數量性狀基因之基因型為同質型(QQ or qq)時，其值為 0；當數量性狀基因之基因型為異質型(Qq)時，其值為 1。

e_i ： $N(0, \sigma^2)$ ，為隨機誤差；假設來自平均數 0，變異數 σ^2 的常態分布。

以兩翼標識因子計算所有可能出現之 QTL 基因型的條件機率做為加權值，則加權後的概似函數如(3)：

$$L(b_0, a^*, d^*, \sigma^2) = \prod_{i=1}^n [p_i(0) f_i(0) + p_i(1) f_i(1) + p_i(2) f_i(2)] \quad (3)$$

其中 $f_i(x) = \Phi\left[\frac{y_i - (b_0 + a^* x_i + d^* z_i)}{\sigma}\right]$ 為第 i 個個體的機率密度函數；

$\Phi\left[\frac{y_i - (b_0 + a^* x_i + d^* z_i)}{\sigma}\right]$ 為平均數 0，變異數 σ^2 的常態分布。

$p_i(x)$ 為假定兩翼標識因子已知的條件下，所有可能出現之 QTL 基因型的條件機率；
 $p_i(0) + p_i(1) + p_i(2) = 1$ 。

與簡單線性迴歸分析法相比較，簡單區間定位法更能確定數量性狀基因座的正確位置，尤其當目標區間內只有單獨一個數量性狀基因座時，此法所得到的結果可說是相當精確的，而且用簡單區間定位法所需的子代數目也較少。但簡單區間定位法仍存在一些問題(Zeng, 1993)： 1.即使目標區間中並無數量性狀基因座存在，也可能會受到位於鄰近區間之數量性狀基因座的影響，而表現出有數量性狀基因座存在的結果； 2.若是區間中有存在有兩個以上的數量性狀基因座，往往無法區隔其效應，因此所得到的數量性狀基因座的位置與效應都會有所偏誤； 3.每次只用兩翼標識因子來做定位分析，而其他標識因子的資訊並沒有運用到，使得估計與檢定的效率並不高。

第三節、複迴歸分析

針對簡單區間定位法的第 3 點問題，Cowen(1989)與 Stam(1991)等學者將簡單迴歸分析法推廣成利用複迴歸的方式來定位數量性狀基因座以， F_2 子代為例，模式如下(4)，利用對應於特定標識因子上的偏迴歸係數估計數量基因效應，並將其他的標識因子視為共變數。

$$y_i = b_0 + \sum_{j=1}^J a_j x_{ij} + \sum_{j=1}^J d_j z_{ij} + e_i, \quad i=1,2,\dots,n \quad (4)$$

其中 y_i 為第 i 個個體的數量性狀基因表型值。

b_0 為常數項。

a_j 為給定其他標識因子時，第 j 個標識因子對應於數量性狀值 y 之累加性效應的偏迴歸係數。

d_j 為給定其他標識因子時，第 j 個標識因子對應於數量性狀值 y 之顯性效應的偏迴歸係數。

x_{ij} 為累加性效應的指標變數，其值為 0、1、2，分別對應標識因子之基因型為 qq、Qq、QQ。

z_{ij} 為顯性效應的指標變數。當標識因子之基因型為同質型時，其值為 0；當標識因子之基因型為異質型時，其值為 1。

$e_i \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma^2)$ ，為隨機誤差；假設來自平均數 0，變異數 σ^2 的常態分布。

利用複迴歸分析法建立的定位模式具有四種特性(Zeng, 1993)： 1.假定數量基因之效應具有累加性，則標識因子上的偏迴歸係數只和相鄰標識因子所形成的左右區間內之數量性狀基因有關，而與相鄰區間外的數量基因無關； 2.若將非連鎖的標識因子視為已知條件，藉著控制遺傳變異，將會降低檢定統計量的抽樣變異並提高檢定力； 3.若將連鎖的標識因子視為已知條件，可降低多個 QTL 連鎖所產生的干擾情形，但可能會產生抽樣變異； 4.兩個標識因子的偏迴歸係數漸近獨立，除非兩標識因子為相鄰。

第四節、綜合區間定位法

為改進上述之缺點，Zeng(1993)結合了簡單區間定位法與複迴歸的觀念，提出綜合區間定位法，以 F_2 子代為例，在給定第 j 個與第 $j+1$ 個兩翼標識因子所形成的目標區間中，若假設目標區間內有 QTL 存在，則模式如下(5)。綜合區間定位法是以簡單區間定位法為基礎，加入目標區間外所有標識因子做為共變數，對目標區間內的每一個位置，皆計算該位置有 QTL 存在與沒有 QTL 存在之兩種情形下的最大概似函數值，再利用概似比率檢定(Likelihood Ratio Test, LRT)求得該位置之 LRT 統計量。透過掃描整個目標區間所有位置的方法（亦即對目標區間中每一個位置，皆算出該位置的 LRT 值），並在所有顯著的 LRT 值中找出局部最大值，則這些出現局部最大值的位置就是最可能有 QTL 存在的位置。

$$y_i = b_0 + a^* x_i^* + d^* z_i^* + \sum_{k \neq j, j+1} a_k x_{ik} + \sum_{k \neq j, j+1} d_k z_{ik} + e_i, i=1, 2, \dots, n \quad (5)$$

其中 y_i 為第 i 個個體的數量性狀基因表型值。

b_0 為常數項。

a^* 為數量性狀基因座的累加性效應。

d^* 為數量性狀基因座的顯性效應。

x_i^* 為累加性效應的指標變數，其值為 0、1、2，分別對應數量性狀基因之基因型為 qq、Qq、QQ。

z_i^* 為顯性效應的指標變數。當數量性狀基因之基因型為同質型(QQ or qq)時，其值為 0；當數量性狀基因之基因型為異質型(Qq)時，其值為 1。

a_k 為第 k 個標識因子對應於數量性狀值 y 之累加性效應的偏迴歸係數。

x_{ik} 為第 i 個個體的第 k 個標識因子基因型之累加性效應的指標變數，其值為 0、1、2，分別對應於基因型為 qq、Qq、QQ。

d_k 為第 k 個標識因子對應於數量性狀值 y 之顯性效應的偏迴歸係數。

z_{ik} 為第 i 個個體的第 k 個標識因子基因型之顯性效應的指標變數，其值為 0、1，分別對應於基因型為同質型、異質型。

$e_i \sim N(0, \sigma^2)$ ，為隨機誤差；假設來自平均數 0，變異數 σ^2 的常態分布。

若假設目標區間內的某一位置有 QTL 存在，以該位置所有可能出現之 QTL

基因型的條件機率做為加權值，則加權後的概似函數如下(6)：

$$L_1 = \prod_{i=1}^n [p_i(0) f_i(0) + p_i(1) f_i(1) + p_i(2) f_i(2)] \quad (6)$$

其中 $f_i(x) = \Phi \left[\left(y_i - \left(b_0 + a^* x_i^* + d^* z_i^* + \sum_{k \neq j, j+1} a_k x_{ik} + \sum_{k \neq j, j+1} d_k z_{ik} \right) \right), \sigma^2 \right]$ 為第 i 個個體的

機率密度函數； $\Phi \left[\left(y_i - \left(b_0 + a^* x_i^* + d^* z_i^* + \sum_{k \neq j, j+1} a_k x_{ik} + \sum_{k \neq j, j+1} d_k z_{ik} \right) \right), \sigma^2 \right]$

為平均數 0，變異數 σ^2 的常態分布。

$p_i(x)$ 為假定兩翼標識因子已知的條件下，不同 QTL 基因型之條件機率；

$$p_i(0) + p_i(1) + p_i(2) = 1。$$

綜合區間定位法的主要優點可歸納為(Zeng, 1994)： 1.一次定位一個區間，將尋找多個 QTL 的問題由多維(multiple dimension)轉為單維(one dimension)，且效應估計值漸近不偏； 2.在連鎖標識因子已知下，定位準確度提高； 3.仍保有如簡單區間定位法用最大概似函數表現數量基因座存在證據強度之優點。但因綜合區間定位法考慮其他共變數的效應在內，又所有的標識因子效應皆由最大概似估計法估算所得，故在計算上較簡單區間定位法複雜許多。

近年來數量性狀基因座定位法的發展，陸續有幾位學者考慮到更為複雜的模式，如單一性狀包含上位性的遺傳模式(Kao, 1995)、多性狀不包含上位性的遺傳模式(Zeng, 1995)，及多性狀且包含上位性的遺傳模式等方法，來定位與分析數量性狀基因座。本研究將引用簡單區間定位法與綜合區間定位法，建立數量性狀表型值與數量性狀基因型之間的關係，並利用解析方法與有限差分近似法，計算由簡單區間定位法與綜合區間定位法所建構之對數線性混合模式的概似函數二次微分式與最大概似估計值的漸近變異矩陣，而不考慮包含多性狀或上位性等較複雜的統計模式。

第三章、研究方法

在數量性狀基因座的定位與分析上，可用於估算混合模式的最大概似估計值的方法甚多，如 EM 法、ECM 法、IRLS 法等計算方法，但最大概似估計值的漸近變異矩陣因為需要利用概似函數的二次微分式求算，又由於一般混合模式之概似函數的二次微分式相當複雜而不易導出。本章將以 F_2 子代為對象，在不考慮上位性與多效性的情況下，討論以簡單區間定位法與綜合區間定位法所建構的混合模式之概似函數二次微分式與最大概似估計值之漸近變異矩陣的計算；說明數量性狀之機率分布為常態分布、二項分布、卜瓦松分布等指數分布族時，各類分布之概似函數二次微分式的推導過程，並介紹本研究將如何應用數值方法上的有限差分近似法，計算概似函數之近似二次微分式，進而求出最大概似估計值的漸近變異矩陣。

第一節、遺傳模式

本研究以來自於兩自交系雜交之 F_2 子代為研究對象。若 QQ 與 qq 分別代表雙親之數量性狀基因座的基因型，則 F_1 子代之基因型為 Qq， F_1 子代自交後，可產生基因型為 QQ、Qq 或 qq 的 F_2 子代（如下圖 3.1）。

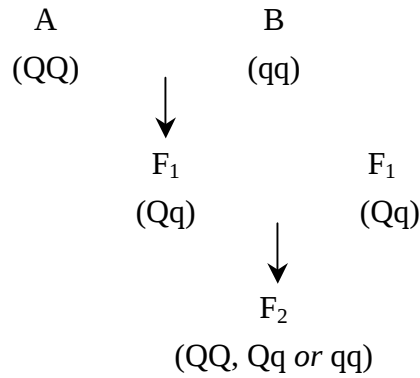


圖 3.1 F₂ 子代示意圖

假設有一大小為 n 之樣品，來自於兩自交系雜交而來之 F₂ 子代。樣品中之每個個體除紀錄有數量性狀表型值外，亦紀錄一些具有共顯性的遺傳標識。F₂ 子代的任一數量性狀基因座(QTL)所可能出現的基因型有 QQ、Qq 與 qq 三種，而三種基因型出現的基因頻度分別為 $\frac{1}{4}$ 、 $\frac{1}{2}$ 及 $\frac{1}{4}$ ，而 QTL 效應之遺傳模式 (genetic model) 可以下式表示：

$$\begin{cases} G_0 = m & \text{若 QTL 基因型為 } qq \\ G_1 = m + a + d & \text{若 QTL 基因型為 } Qq \\ G_2 = m + 2a & \text{若 QTL 基因型為 } QQ \end{cases} \quad (7)$$

其中 G_j , $j = 0, 1, 2$ 之下標(subscript)分別代表 QTL 基因型中所含 Q 的個數

m 代表模式的平均值

a 代表累加性效應(additive effect)

d 代表顯性效應(dominance effect)

在 F₂ 子代中，所有可能出現之數量性狀基因型有 qq、Qq 與 QQ 三種，而其對性狀值的貢獻可分為累加性效應與顯性效應，各基因型與不同效應之關係可以下圖（圖 3.2）表示(盧, 1997)：

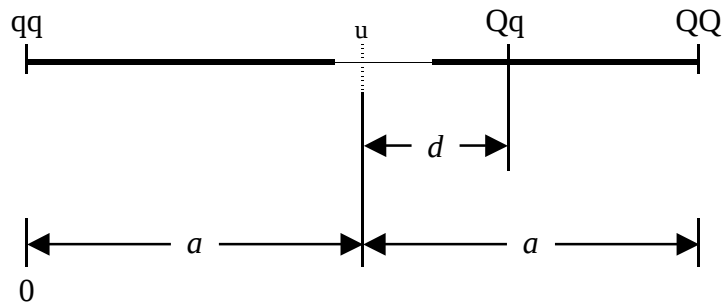


圖 3.2 累加性效應與顯性效應示意圖

在圖 3.2 中， u 為基因型 qq 之數量基因效應與基因型 QQ 之數量基因效應兩者之中間值。累加性效應 a 即為中間值 u 與同質型數量基因(QQ 、 qq)間用一定尺度所測量之增量，而顯性效應 d 則為自中間值起向任一方向之增量，其值可為正、負，亦可為零；當 $d=0$ 時，代表無顯性效應；當 $d>a$ 時，代表有超顯性 (overdominance) 的現象發生。若設基因型 qq 之數量基因效應為 0，則基因型 Qq 之數量基因效應便為 $a+d$ ，而基因型 QQ 之數量基因效應便為 $2a$ 。

第二節、廣義線性模式

在數量性狀基因座定位與分析研究上，數量性狀的觀測值並非皆為連續性的分布，有時因受觀測儀器、技術或研究目的的限制下，而無法觀測到連續性的資料，如研究植株的倒伏性時，研究者通常很難將每一植株的倒伏角度測量出來，必須藉著設立門檻(threshold)的方式將觀測資料加以分組，而將原本應為連續性分布的數量性狀，觀測成間斷性的多項分布性狀(江, 1998；張, 2000)，還有一些蒐集到的性狀資料，是以比率(rate)的方式表示，如白米率(mill rice)、稔實率(fertility)、穀種指數(index of grain yield)等(陳, 1998)。若數量性狀的觀測值非連續性資料，而為二項、多項，或卜瓦松分布或其他指數分布族，則需利用廣義線性模式(Generalized Linear Model, GLIM)來建立 QTL 定位的統計模式。廣義線

性模式包括三個部分：

(1) **隨機成份(random component)**，指具有指數族型式的獨立反應變項

$Y' = [Y_1, Y_2, \dots, Y_n]$ ，每一個反應變項觀測值 Y_i 的機率分布為

$$f(y_i; \theta_i) = a(\theta_i) b(y_i) \exp[y_i \cdot Q(\theta_i)]$$

其中 θ_i 為反應變項觀測值 Y_i 之機率分布參數。

$a(\theta_i)$ 為僅包含 θ_i 的函數。

$b(y_i)$ 為僅包含反應變項觀測值 Y_i 的函數。

$Q(\theta_i)$ 稱為分布的自然參數(natural parameter)。

(2) **系統成份(systematic component)**，為連結線性估計元 $\eta' = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n)$ 與解釋變數 X 間的線性模式。

$$\eta = X\beta$$

其中 X 為 $n \times p$ 階矩陣； β 為 $p \times 1$ 階之模式參數向量。

(3) **連結函數(link function)**，用來建立系統成份與隨機成份期望值之間的關係函數。若 $\eta_i = \eta(\mu_i)$ 為將連續型數量性狀 μ_i 轉換成線性估算元(linear predictor)的連結函數(link function)； $\mu_i = \text{Exp}(y_i)$ 為第 i 個個體的數量性狀期望(平均值)，則

$$\eta(\mu_i) = \sum_j \beta_j x_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (\text{代表個體})$$

$$j = 1, 2, \dots, J \quad (\text{代表模式參數})$$

其中 $\eta(g)$ 為單調可微函數(monotonic differentiable function)。

第三節、互換率與分摩

當細胞進行減數分裂(meiosis)時, 染色體間的遺傳物質可能會發生互換的現象, 因為互換發生的機率大小與兩基因座間的距離遠近成正比, 所以可利用互換率(recombination frequency, recombination fraction)來估計兩基因座間距離, 而分摩(centi-Morgan, cM)是計算兩基因座間遺傳距離(genetic distance)的單位。

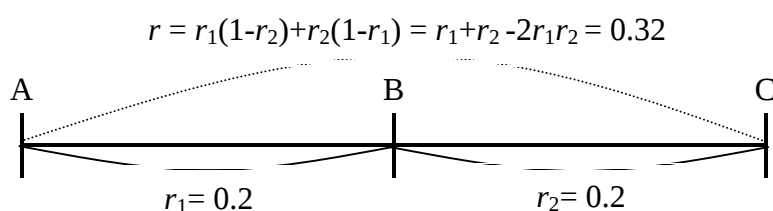


圖 3.3 三個基因座間的互換率關係示意圖

以互換率為單位所表示之基因座與基因座間的距離是不可累加的(non-additive), 如圖 3.3, 若基因座 A 與 B 的互換率為 0.2, 基因座 B 與 C 的互換率為 0.2, 則基因座 A 與 C 的互換率 $r = r_1(1-r_2) + r_2(1-r_1) = r_1 + r_2 - 2r_1r_2 = 0.32$, 並非基因座 A 與 C 的互換率和基因座 A 與 B 的互換率直接相加之值。

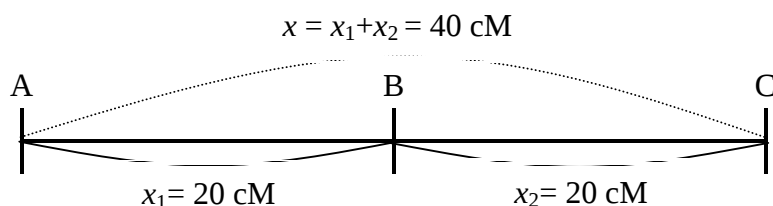


圖 3.4 三個基因座間的分摩關係示意圖

以分摩為單位所表示之基因座與基因座間的遺傳距離是可累加的(additive), 如圖 3.4, 若基因座 A 與 B 的距離為 20 cM, 基因座 B 與 C 的距離為 20 cM, 則基因座 A 與 C 的距離是基因座 A 與 B 的距離再加上基因座 B 與 C 的

距離： $x = x_1 + x_2 = 40 \text{ cM}$ 。

基因座與基因座間的互換率與遺傳距離的關係，可利用 Haldane 基因定位函數(Haldane's map function)做一轉換：

$$r = \frac{(1 - e^{-2x})}{2} \quad \text{或} \quad x = \frac{-\ln(1 - 2r)}{2} \quad (8)$$

其中 x 的單位是摩(Morgan, M)，而互換率 r 則是機率的單位。

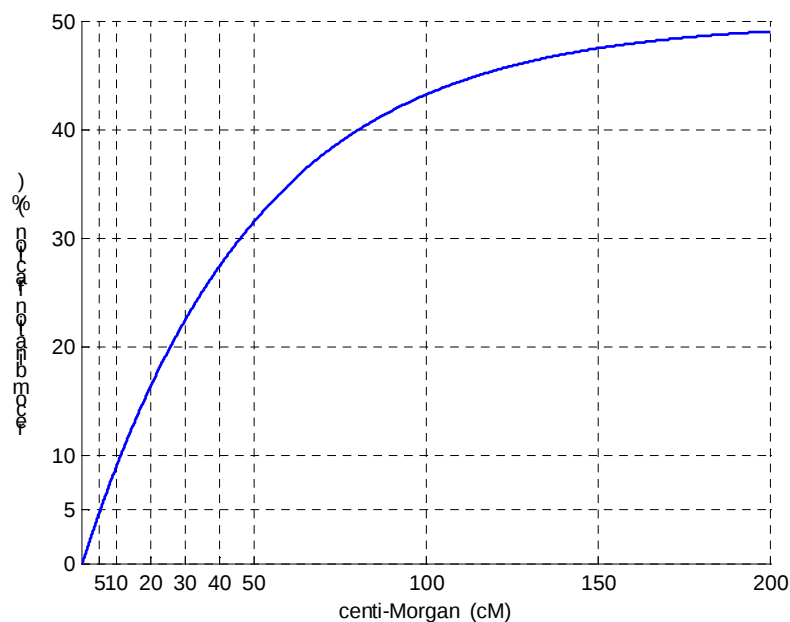


圖 3.5 互換率與分摩之關係圖

由圖 3.5 可看出，當兩基因座間的距離小於 10 cM 時，互換率與分摩之值相當接近，但若兩基因座間的距離大於 10 cM 時，互換率與分摩的關係就需要透過定位函數來轉換。當兩基因座間的互換率相當接近或等於 0.5 時，則視兩基因座分別位於不同的染色體上（請見附錄 1 說明）。

第四節、統計模式

根據上述之遺傳模式，則樣品資料之簡單區間定位法(SIM)與綜合區間定位法(CIM)的統計模式如下：

$$(SIM): \eta_i = \eta(\mu_i) = m + a^* x_i^* + d^* z_i^*, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (9)$$

$$(CIM): \eta_i = \eta(\mu_i) = m + a^* x_i^* + d^* z_i^* + \mathbf{b}'\mathbf{x}_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (10)$$

其中 η_i 為將連續型數量性狀 μ_i 轉換成線性估算元的連結函數。

m 為常數項。

a^* 為數量性狀基因座的累加性效應。

x_i^* 為累加性效應的指標變數。當 QTL 基因型為 qq、Qq、QQ 時，其值分別為 0、1、2。

d^* 為數量性狀基因座的顯性效應。

z_i^* 為顯性效應的指標變數。當 QTL 基因型為同質型(QQ or qq)時，其值為 0；當 QTL 基因型為異質型(Qq)時，其值為 1。

$\mathbf{x}_i$ 為除了兩翼標識因子外的所有標識因子之各項效應指標變數向量，包含累加性效應與顯性效應。

$\mathbf{b}$ 為除了兩翼標識因子外的所有標識因子之各項效應指標變數的偏迴歸係數向量。

觀察(9)、(10)之簡單區間定位法(SIM)與綜合區間定位法(CIM)的統計模式，由於兩種區間定位法的概念皆相同，差別只在於綜合區間定位法(CIM)中多加入了目標區間外所有標識因子的資訊，也就是模式中的 $\mathbf{b}'\mathbf{x}_i$ ，故在不失一般性的原則下，僅詳述利用綜合區間定位法(CIM)估算 QTL 效應之理論推導，而簡單區間定位法(SIM)在計算上與綜合區間定位法(CIM)相似，只需令 $\mathbf{b} = \mathbf{0}$ 即可。

若 μ_{i0} 、 μ_{i1} 、 μ_{i2} 為分別代表第 i 個個體之 QTL 基因型為 qq、Qq、QQ 時，數量性狀期望（平均）值。令 $\beta' = [m \quad a^* \quad d^* \quad \mathbf{b}]$ ，且

$$\begin{bmatrix} \mathbf{x}'_{i0} \\ \mathbf{x}'_{i1} \\ \mathbf{x}'_{i2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \mathbf{x}'_i \\ 1 & 1 & 1 & \mathbf{x}'_i \\ 1 & 2 & 0 & \mathbf{x}'_i \end{bmatrix}$$

則 $\eta(\mu_{i0}) = \mathbf{x}'_{i0}\boldsymbol{\beta}$, $\eta(\mu_{i1}) = \mathbf{x}'_{i1}\boldsymbol{\beta}$, $\eta(\mu_{i2}) = \mathbf{x}'_{i2}\boldsymbol{\beta}$ 。

令 $f(y|\boldsymbol{\theta}) = f$ 為數量性狀 y 之機率密度函數， f 代表常態、二項、卜瓦松分布或其他指數分布族的機率密度函數， $\boldsymbol{\theta}$ 代表由模式中所有的參數所構成的向量，包括了數量性狀 y 分布的參數及 QTL 與兩翼標識因子間的互換率。因為 F_2 子代的 QTL 基因型有 qq、Qq 及 QQ 三種可能，以三種基因型可能出現之機率（請見附錄 2）為權重，則數量性狀 y_i （第 i 個個體的數量性狀）的機率密度函數為三個分布給定權重後，相加而得的混合模式(mixture model)，模式如下：

$$\begin{aligned} g(y_i|\boldsymbol{\theta}) &= p_{i0}(\boldsymbol{\theta}) f_{i0}(y_i|\boldsymbol{\theta}) + p_{i1}(\boldsymbol{\theta}) f_{i1}(y_i|\boldsymbol{\theta}) + p_{i2}(\boldsymbol{\theta}) f_{i2}(y_i|\boldsymbol{\theta}) \\ &= \sum_{j=0}^2 p_{ij}(\boldsymbol{\theta}) f_{ij}(y_i|\boldsymbol{\theta}) , \quad i=1,2,\dots,n \end{aligned} \quad (11)$$

在(11)式中， p_{i0} 、 p_{i1} 、 p_{i2} 是在給定目標區間之兩翼標識因子基因型的條件下，出現各種 QTL 基因型的條件機率，可視為三種基因型（qq、Qq 及 QQ）的事前機率(prior probability)。在實際應用上，通常可透過連續測驗目標區間內的多個位置的方式，如區間內每 2cM 的位置做一次測驗，對每一個測驗位置皆分析該位置若有 QTL 存在的可能性，再比較所有測驗位置的分析結果，則可找出目標區間內最可能有 QTL 存在的位置。由於上述方法對每一個測驗位置而言，QTL 與兩翼標識因子間的距離都是固定的（即互換率之值為已知），故不需將互換率當成模式的參數，但真實的 QTL 卻可能存在於兩個測驗位置之間，因此若能將互換率也當成未知的參數加入模式中，則可直接估計區間內最可能有 QTL 存在的位置。不過直接估計區間內 QTL 最可能存在的位置，並無法像連續測驗目標區間內的多個位置的方法，可以看出區間內各個位置存在 QTL 可能性的整體變化趨勢。將互換率當成模式中的已知數值與未知參數的兩種計算方式各有優

缺點，最好能都使用。

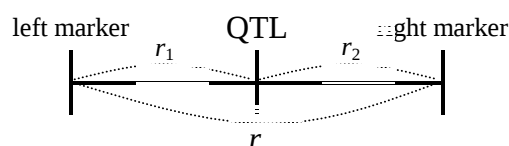


圖 3.6 數量性狀基因座與左、右翼標識因子間的相對距離示意圖

如圖 3.6，通常兩翼標識因子間的互換率 r 若非已知，也可由連鎖分析的方式估計得到，因此只需估計 QTL 與左翼標識因子之間的互換率 r_1 即可，至於 QTL 與右翼標識因子之間的互換率 r_2 則可利用 r 和 r_1 計算： $r_2 = \frac{(r - r_1)}{1 - 2r_1}$ 。

第五節、概似函數、最大概似估計值與最大概似估計值的漸近變異矩陣

所有觀測值之混合模式的概似函數(likelihood function)如下：

$$L(\boldsymbol{\theta} | y_1, y_2, \dots, y_n) = \prod_{i=1}^n g(y_i | \boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\sum_{j=0}^2 p_{ij}(\boldsymbol{\theta}) f_{ij}(y_i | \boldsymbol{\theta}) \right] \quad (12)$$

取對數後的對數概似函數(log likelihood function)為

$$\log L(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n \log g(y_i | \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n \log \left[\sum_{j=0}^2 p_{ij}(\boldsymbol{\theta}) f_{ij}(y_i | \boldsymbol{\theta}) \right] \quad (13)$$

欲求出參數 $\boldsymbol{\theta}$ 的估計值 $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ ，可使概似函數的值達到極大，則等同於求出可使對數概似函數一次微分式等於 0 的解：

$$\frac{\partial \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \mathbf{0} \quad (14)$$

在(14)式中，向量 $\left[\frac{\partial \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right]$ 稱為 gradient 向量或 score function。因為混合模式沒有封閉式的解，所以必須以數值方法來求解。若可導出對數概似函數的二次微分式，則可利用牛頓法(Newton-Raphson method)遞迴(iterative)求解：

設 $\hat{\boldsymbol{\theta}}^0$ 為起始值，則

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}^{k+1} = \hat{\boldsymbol{\theta}}^k - \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}'} \Big|_{\boldsymbol{\theta} = \hat{\boldsymbol{\theta}}^k} \right]^{-1} \cdot \left[\frac{\partial \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \Big|_{\boldsymbol{\theta} = \hat{\boldsymbol{\theta}}^k} \right] \quad (15)$$

將(15)反覆遞迴計算，直到符合收斂條件 $|L(\hat{\boldsymbol{\theta}}^{k+1}) - L(\hat{\boldsymbol{\theta}}^k)| < \varepsilon$ 為止（ ε 為給定之可容許誤差值），而此時所得到之參數估值即為最大概似估計值。

若牛頓法無法收斂或混合模式之概似函數的二次微分式相當複雜而不易導出時，則可利用其他不需要用到概似函數二次微分式的計算法，如 EM 法、ECM 法、IRLS 等方法，計算概似函數的最大概似估計值。牛頓法和 EM 法等各種不同的計算法或許在計算方式的導出與計算效率上相差極大，但最後卻大多能收斂到相同的解。

至於最大概似估計值的漸近變異矩陣則可利用(16)求出：

$$\hat{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = - \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}'} \Big|_{\boldsymbol{\theta} = \hat{\boldsymbol{\theta}}} \right]^{-1} \quad (16)$$

在(16)式中，矩陣 $\left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}'} \right]$ 稱為 Hessian 矩陣（Hessian 矩陣的負值就是 information 矩陣）而最大概似估計值的漸近變異矩陣即為 Hessian 矩陣之逆矩陣

的負值（或 information 矩陣的逆矩陣）。利用牛頓法(15)來求解最大概似估計值的優點，就是可在參數收斂的同時，又能順道求出收斂參數（即最大概似估計值）的漸近變異矩陣(16)。但若混合模式之概似函數的二次微分式相當複雜或不易導出時，雖可利用其他不需要用到概似函數二次微分式的方法，如 EM 法，計算概似函數的最大概似估計值，但最大概似估計值的漸近變異矩陣卻仍需要利用概似函數的二次微分式計算。由於在 QTL 的定位分析上，可用於估算混合模式的最大概似估計值的方法甚多，故本研究僅討論最大概似估計值之漸近變異矩陣的求算。

第六節、概似函數之二次微分式的推導

本節將整理(劉, 1998)數量性狀之機率分布為常態分布、二項分布、卜瓦松分布等指數分布族時，各類分布之概似函數的二次微分式。

欲求出(16)最大概似估計值的漸近變異矩陣，必須先導出對數概似函數的二次微分式。令 θ_1 與 θ_2 為參數向量 θ 的兩個部分集合(subset)，並將(11)改寫為

$$\begin{aligned} g(y_i) &= p_{i0} f_{i0} + p_{i1} f_{i1} + p_{i2} f_{i2} \\ &= \sum_{j=0}^2 p_{ij} f_{ij}, \quad i = 1, \dots, n \end{aligned} \quad (17)$$

將(13)中取對數的混合模式對參數向量 θ 的部分集合 θ_1 做一次微分：

$$\text{因為 } \frac{\partial f_{ij}}{\partial \theta_1} = f_{ij} \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1}, \quad \frac{\partial p_{ij}}{\partial \theta_1} = p_{ij} \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1},$$

$$\begin{aligned}
\text{所以 } \frac{\partial \log g(y_i)}{\partial \theta_1} &= \frac{\partial}{\partial \theta_1} \left[\log \left(\sum_{j=0}^2 p_{ij} f_{ij} \right) \right] \\
&= [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta_1} \\
&= [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \left(p_{ij} \frac{\partial f_{ij}}{\partial \theta_1} + f_{ij} \frac{\partial p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \\
&= [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \left(p_{ij} f_{ij} \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + p_{ij} f_{ij} \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \\
&= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right)
\end{aligned}$$

其中 $q_{ij} = \frac{p_{ij} f_{ij}}{\sum_{j=0}^2 p_{ij} f_{ij}}$ (18)

(18)式之 q_{i0} 、 q_{i1} 與 q_{i2} 可視為三種基因型 (qq、Qq 及 QQ) 的事後機率 (posterior probability)。

將(18)再次微分，則可導出對數混合模式 $\log g(y_i)$ 之二次微分式：

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \theta_1 \partial \theta_1'} &= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left[\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta_1'} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1'} \right) \right. \\
&\quad \left. + \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta_1'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1'} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1'} \right) \right] \\
&\quad - \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1'} \right) \right]
\end{aligned} \tag{19}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \theta_1 \partial \theta_2'} &= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left[\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta_2'} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_2'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_2'} \right) \right. \\
&\quad \left. + \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta_2'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_2'} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_2'} \right) \right]
\end{aligned}$$

$$-\left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right)\right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_2} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_2} \right)\right] \quad (20)$$

(詳細推導過程請見附錄 3)

因此對數概似函數的一次與二次微分式可寫成

$$\frac{\partial \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_1} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \log g(y_i)}{\partial \theta_1} = \sum_{i=1}^n \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \right] \quad (21)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left[\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \right. \\ &\quad \left. - \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \right\} \quad (22) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_1 \partial \theta'_2} &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \theta_1 \partial \theta'_2} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left[\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_2} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_2} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_2} \right) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_2} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_2} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_2} \right) \right] \right. \\ &\quad \left. - \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_2} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_2} \right) \right] \right\} \quad (23) \end{aligned}$$

若令 $\theta'_1 = r_1$ (QTL 與左翼標示因子之互換率), $\theta'_2 = \beta' = [m \quad a^* \quad d^* \quad b']$; 因 p_{ij}

與分布的參數無關，而 f_{ij} 則與互換率無關，所以

$$\frac{\partial \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial r_1} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \log g(y_i)}{\partial r_1} = \sum_{i=1}^n \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} \right) \right] \quad (24)$$

$$\frac{\partial \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \log g(y_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}} = \sum_{i=1}^n \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) \right] \quad (25)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial r_1^2} &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial r_1^2} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial r_1^2} + \left(\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} \right)^2 \right) + \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} \right) \right]^2 \right\} \end{aligned} \quad (26)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial r_1 \partial \boldsymbol{\beta}} &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial r_1 \partial \boldsymbol{\beta}} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} \right) \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) - \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) \right] \right\} \end{aligned} \quad (27)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} \right) + \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}'} \right) \right) \right. \\ &\quad \left. - \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}'} \right) \right] \right\} \end{aligned} \quad (28)$$

由(24)~(28)即推導出概似函數的二次微分式。

I、常態分布

若數量性狀 y 之機率分布 f 為常態分布，則

$$f(y_i|\mu_{ij},\sigma^2)=\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}}\exp\left\{\frac{-(y_i-\mu_{ij})^2}{2\sigma^2}\right\}, \quad i=1,2,\dots,n, \quad j=0,1,2$$

$$-\infty < y_i < \infty, \quad -\infty < \mu_{ij} < \infty, \quad \sigma^2 > 0$$

由於常態分布之數量性狀觀測值為連續性的資料，不需再以特殊的連結函數做轉換，故使用 Identity 連結函數 $\eta(\mu_{ij}) = \mu_{ij} = \mathbf{x}'_{ij}\boldsymbol{\beta}$ ，因此可將混合模式(11)寫成

$$\begin{aligned} g(y_i|\boldsymbol{\theta}) &= p_{i0}(\boldsymbol{\theta}) f_{i0}(y_i|\boldsymbol{\theta}) + p_{i1}(\boldsymbol{\theta}) f_{i1}(y_i|\boldsymbol{\theta}) + p_{i2}(\boldsymbol{\theta}) f_{i2}(y_i|\boldsymbol{\theta}) \\ &= p_{i0}(r_1) \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left\{\frac{-(y_i-\mu_{i0})^2}{2\sigma^2}\right\} + p_{i1}(r_1) \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left\{\frac{-(y_i-\mu_{i1})^2}{2\sigma^2}\right\} \\ &\quad + p_{i2}(r_1) \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left\{\frac{-(y_i-\mu_{i2})^2}{2\sigma^2}\right\}, \quad i=1,2,\dots,n \end{aligned} \quad (29)$$

欲估計之參數包括：互換率 r_1 ，迴歸係數 $\boldsymbol{\beta}' = [m^* \quad a^* \quad d^* \quad \mathbf{b}']$ ，與殘差變方 (error variance) σ^2 。因此對數概似函數的二次微分式，可由下式導出：

$$\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} = p_{ij}^{(1)} \quad (30)$$

$$\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} = \frac{(y_i - \mu_{ij})}{\sigma^2} \mathbf{x}_{ij} \quad (31)$$

$$\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \sigma^2} = \frac{(y_i - \mu_{ij})^2}{2\sigma^4} - \frac{1}{2\sigma^2} \quad (32)$$

$$\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial r_1 \partial r_1} = p_{ij}^{(2)} \quad (33)$$

$$\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} = \frac{-1}{\sigma^2} \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}' \quad (34)$$

$$\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \sigma^2} = \frac{-(y_i - \mu_{ij})}{\sigma^4} \mathbf{x}_{ij} \quad (35)$$

$$\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \sigma^2 \partial \sigma^2} = \frac{1}{2\sigma^4} - \frac{(y_i - \mu_{ij})^2}{\sigma^6} \quad (36)$$

($p_{ij}^{(1)}$ 與 $p_{ij}^{(2)}$ 皆為互換率 r_1 的函數，詳列於附錄 4 與附錄 5。)

由(30)~(36)則可計算最大概似估計值的 Hessian 矩陣(**H**)及漸近變異矩陣

(**V**) :

$$\text{若 } \boldsymbol{\theta}' = [r_1 \quad \boldsymbol{\beta}' \quad \sigma^2]$$

$$\text{則 } \mathbf{H} = \begin{bmatrix} \mathbf{H}_{11} & \mathbf{H}'_{12} & \mathbf{H}'_{13} \\ \mathbf{H}_{12} & \mathbf{H}_{22} & \mathbf{H}'_{23} \\ \mathbf{H}_{13} & \mathbf{H}_{23} & \mathbf{H}_{33} \end{bmatrix} ; \quad \mathbf{V} = -\mathbf{H}^{-1} = \begin{bmatrix} \mathbf{V}_{11} & \mathbf{V}'_{12} & \mathbf{V}'_{13} \\ \mathbf{V}_{12} & \mathbf{V}_{22} & \mathbf{V}'_{23} \\ \mathbf{V}_{13} & \mathbf{V}_{23} & \mathbf{V}_{33} \end{bmatrix}$$

$$\text{其中 } \mathbf{H}_{11} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial r_1 \partial r_1} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} , \quad \mathbf{V}_{11} = \text{Cov}(r_1, r_1)$$

$$\mathbf{H}_{12} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial r_1} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} , \quad \mathbf{V}_{12} = \text{Cov}(\boldsymbol{\beta}, r_1)$$

$$\mathbf{H}_{13} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \sigma^2 \partial r_1} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} , \quad \mathbf{V}_{13} = \text{Cov}(\sigma^2, r_1)$$

$$\mathbf{H}_{22} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} , \quad \mathbf{V}_{22} = \text{Cov}(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\beta}')$$

$$\mathbf{H}_{23} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \sigma^2 \partial \boldsymbol{\beta}'} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} , \quad \mathbf{V}_{23} = \text{Cov}(\sigma^2, \boldsymbol{\beta}')$$

$$\mathbf{H}_{33} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \sigma^2 \partial \sigma^2} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} , \quad \mathbf{V}_{33} = \text{Cov}(\sigma^2, \sigma^2)$$

II、二項分布

若數量性狀 y 之機率分布 f 為二項分布，則

$$f(y_i | \mu_{ij}) = \mu_{ij}^{y_i} (1 - \mu_{ij})^{1-y_i}, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad j = 0, 1, 2$$

$$0 < \mu_{ij} < 1; \quad y_i = 0, 1$$

二項分布之資料可使用 Logit 或 Probit 連結函數。當使用 Logit 連結函數時，

$$\eta(\mu_{ij}) = \log\left(\frac{\mu_{ij}}{1 - \mu_{ij}}\right), \quad \mu_{ij} = \frac{\exp(\mathbf{x}'_{ij}\boldsymbol{\beta})}{1 + \exp(\mathbf{x}'_{ij}\boldsymbol{\beta})}; \quad \text{當使用 Probit 連結函數時, } \eta(\mu_{ij}) = \Phi^{-1}(\mu_{ij}),$$

$\mu_{ij} = \Phi(\mathbf{x}'_{ij}\boldsymbol{\beta})$ ，其中 $\Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^z \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$ 為常態分布之累積分布函數(Normal cumulative distribution function)。

因此可將混合模式(11)寫成

$$\begin{aligned} g(y_i | \boldsymbol{\theta}) &= p_{i0}(\boldsymbol{\theta}) f_{i0}(y_i | \boldsymbol{\theta}) + p_{i1}(\boldsymbol{\theta}) f_{i1}(y_i | \boldsymbol{\theta}) + p_{i2}(\boldsymbol{\theta}) f_{i2}(y_i | \boldsymbol{\theta}) \\ &= p_{i0}(r_1) \cdot \mu_{i0}^{y_i} (1 - \mu_{i0})^{1-y_i} + p_{i1}(r_1) \cdot \mu_{i1}^{y_i} (1 - \mu_{i1})^{1-y_i} + p_{i2}(r_1) \cdot \mu_{i2}^{y_i} (1 - \mu_{i2})^{1-y_i} \end{aligned}$$

$$i = 1, 2, \dots, n \quad (37)$$

欲估計之參數包括：互換率 r_1 與迴歸係數 $\boldsymbol{\beta}' = [m^* \quad a^* \quad d^* \quad b']$ 。當使用 Logit 連結函數時，對數概似函數的二次微分式，可由下式導出：

$$\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} = p_{ij}^{(1)} \quad (38)$$

$$\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} = (y_i - \mu_{ij}) \mathbf{x}_{ij} \quad (39)$$

$$\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial r_1 \partial r_1} = p_{ij}^{(2)} \quad (40)$$

$$\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \beta \partial \beta'} = \mu_{ij} (\mu_{ij} - 1) \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}' \quad (41)$$

($p_{ij}^{(1)}$ 與 $p_{ij}^{(2)}$ 皆為互換率 r_1 的函數，詳列於附錄 4 與附錄 5。)

當使用 Probit 連結函數時，令 $k_{ij} = \exp \left[\frac{-(\mathbf{x}_{ij}' \beta)^2}{2} \right]$ ， $l_{ij} = \mathbf{x}_{ij}' \beta$ ；對數概似函數的

二次微分式，可由下式導出：

$$\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} = p_{ij}^{(1)} \quad (42)$$

$$\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \beta} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left[\frac{y_i}{u_{ij}} + \frac{(y_i - 1)}{(1 - u_{ij})} \right] k_{ij} \mathbf{x}_{ij} \quad (43)$$

$$\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial r_1 \partial r_1} = p_{ij}^{(2)} \quad (44)$$

$$\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \beta \partial \beta'} = \frac{-l_{ij} k_{ij}}{\sqrt{2\pi}} \left[\frac{y_i}{u_{ij}} + \frac{y_i - 1}{(1 - \mu_{ij})} \right] \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}' + \frac{(k_{ij})^2}{2\pi} \left[\frac{-y_i}{(\mu_{ij})^2} + \frac{(y_i - 1)}{(1 - \mu_{ij})^2} \right] \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}' \quad (45)$$

($p_{ij}^{(1)}$ 與 $p_{ij}^{(2)}$ 皆為互換率 r_1 的函數，詳列於附錄 4 與附錄 5。)

將(38)~(41)與(42)~(45)代入(24)~(28)，則可得到最大概似估計值的 Hessian 矩陣(**H**)及漸近變異矩陣(**V**)：

若 $\theta' = [r_1 \quad \beta']$

則 $\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \mathbf{H}_{11} & \mathbf{H}_{12}' \\ \mathbf{H}_{12} & \mathbf{H}_{22} \end{bmatrix}$ ；

$$\mathbf{V} = -\mathbf{H}^{-1} = \begin{bmatrix} \mathbf{V}_{11} & \mathbf{V}_{12}' \\ \mathbf{V}_{12} & \mathbf{V}_{22} \end{bmatrix}$$

其中 $\mathbf{H}_{11} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\theta)}{\partial r_1 \partial r_1} \right]_{\theta = \hat{\theta}}$ ，

$$\mathbf{V}_{11} = \text{Cov}(r_1, r_1)$$

$\mathbf{H}_{12} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\theta)}{\partial \beta \partial r_1} \right]_{\theta = \hat{\theta}}$ ，

$$\mathbf{V}_{12} = \text{Cov}(\beta, r_1)$$

$$\mathbf{H}_{22} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} , \quad \mathbf{V}_{22} = \text{Cov}(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\beta}')$$

III、卜瓦松分布

若數量性狀 y 之機率分布 f 為卜瓦松分布，則

$$f(y_i | \mu_{ij}) = \frac{\mu_{ij}^{y_i} \cdot \exp(-\mu_{ij})}{y_i!} , \quad i = 1, 2, \dots, n , \quad j = 0, 1, 2$$

$$\mu_{ij} > 0 ; \quad y_i = 0, 1, 2, \dots, \infty$$

卜瓦松分布之資料可使用 Log 連結函數， $\eta(\mu_{ij}) = \log \mu_{ij}$ ， $\mu_{ij} = \exp(\mathbf{x}_{ij}'\boldsymbol{\beta})$ ，所以可將混合模式(11)寫成

$$\begin{aligned} g(y_i | \boldsymbol{\theta}) &= p_{i0}(\boldsymbol{\theta}) f_{i0}(y_i | \boldsymbol{\theta}) + p_{i1}(\boldsymbol{\theta}) f_{i1}(y_i | \boldsymbol{\theta}) + p_{i2}(\boldsymbol{\theta}) f_{i2}(y_i | \boldsymbol{\theta}) \\ &= p_{i0}(r_1) \cdot \frac{\mu_{ij}^{y_i} \cdot \exp(-\mu_{ij})}{y_i!} + p_{i1}(r_1) \cdot \frac{\mu_{ij}^{y_i} \cdot \exp(-\mu_{ij})}{y_i!} + p_{i2}(r_1) \cdot \frac{\mu_{ij}^{y_i} \cdot \exp(-\mu_{ij})}{y_i!} \\ &\quad i = 1, 2, \dots, n \end{aligned} \quad (46)$$

欲估計之參數包括：互換率 r_1 與迴歸係數 $\boldsymbol{\beta}' = [m^* \quad a^* \quad d^* \quad \mathbf{b}']$ 。因此對數概似函數的二次微分式，可由下式導出：

$$\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial r_1} = p_{ij}^{(1)} \quad (47)$$

$$\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\beta}} = (y_i - \mu_{ij}) \mathbf{x}_{ij} \quad (48)$$

$$\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial r_1 \partial r_1} = p_{ij}^{(2)} \quad (49)$$

$$\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \beta \partial \beta'} = -\mu_{ij} \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}' \quad (50)$$

($p_{ij}^{(1)}$ 與 $p_{ij}^{(2)}$ 皆為互換率 r_1 的函數，詳列於附錄 4 與附錄 5。)

將(47)~(50)代入(24)~(28),則可得到最大概似估計值的 Hessian 矩陣(**H**)及漸近變異矩陣(**V**)：

若 $\theta' = [r_1 \quad \beta']$

$$\text{則 } \mathbf{H} = \begin{bmatrix} \mathbf{H}_{11} & \mathbf{H}_{12}' \\ \mathbf{H}_{12} & \mathbf{H}_{22} \end{bmatrix} ; \quad \mathbf{V} = -\mathbf{H}^{-1} = \begin{bmatrix} \mathbf{V}_{11} & \mathbf{V}_{12}' \\ \mathbf{V}_{12} & \mathbf{V}_{22} \end{bmatrix}$$

$$\text{其中 } \mathbf{H}_{11} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\theta)}{\partial r_1 \partial r_1} \right]_{\theta=\hat{\theta}} , \quad \mathbf{V}_{11} = \text{Cov}(r_1, r_1)$$

$$\mathbf{H}_{12} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\theta)}{\partial \beta \partial r_1} \right]_{\theta=\hat{\theta}} , \quad \mathbf{V}_{12} = \text{Cov}(\beta, r_1)$$

$$\mathbf{H}_{22} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\theta)}{\partial \beta \partial \beta'} \right]_{\theta=\hat{\theta}} , \quad \mathbf{V}_{22} = \text{Cov}(\beta, \beta')$$

除常態分布、二項分布與卜瓦松分布，其他指數分布族（如多項分布、珈瑪分布等）也可利用相同的方式推導出對數概似函數的二次微分式，而能更進一步計算最大概似估計值的漸近變異矩陣。以上述方法雖能推導出各類指數分布族之對數概似函數的二次微分式，但推導的過程非常繁複，所推導出之一次與二次微分式亦隨數量性狀分布的不同而改變，且若模式中的參數有所變動時，也必須再重新推導各微分式。

第七節、概似函數之近似二次微分式

本節將介紹數值方法上的有限差分近似法，利用有限差分近似法計算，可避免複雜的微分式推導過程，只需使用概似函數即可計算概似函數的近似二次微分式，而能更進一步的求出最大概似估值之漸近變異矩陣。

有限差分近似法可包括向前差分(forward-difference approximation)、中央差分(central-difference approximation)、向後差分(backward-difference approximation)等不同的計算方式；上述的三種計算方式，以中央差分所求之近似解最為準確，故本研究使用有限差分近似法之中央差分的計算方式來計算概似函數的二次微分式的近似解。

I、有限差分近似法

若 f 為 $\mathbf{x}' = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_v]$ 之 v 個參數所構成的目標函數，則利用有限差分近似法的中央差分計算方式，可計算目標函數 f 對第 i 個參數 x_i 的近似一次微分式：

$$g_i = \frac{\partial f}{\partial x_i} = \frac{f(\mathbf{x} + h_i \mathbf{u}_i) - f(\mathbf{x} - h_i \mathbf{u}_i)}{2h_i} \quad (51)$$

其中 $\mathbf{u}_i$ 為 $v \times 1$ 的單位向量(i^{th} unit vector)，除第 i 列位置之值 1 外，其餘皆

$$0 ; \mathbf{u}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}_{v \times 1}, \mathbf{u}_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}_{v \times 1}, \dots, \mathbf{u}_v = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 1 \end{bmatrix}_{v \times 1}。$$

$h_i = \sqrt[3]{\rho_i} (1 + |x_i|)$ ， ρ_i 為控制計算準確度的微調值。

而目標函數 f 之近似二次微分式則可利用下式計算(Abramowitz and Stegun,

1972) :

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x_i^2} = \frac{-f(\mathbf{x} + 2h_i \mathbf{u}_i) + 16 \cdot f(\mathbf{x} + h_i \mathbf{u}_i) - 30 \cdot f(\mathbf{x}) + 16 \cdot f(\mathbf{x} - h_i \mathbf{u}_i) - f(\mathbf{x} - 2h_i \mathbf{u}_i)}{12h_i^2} \quad (52)$$

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j} = \frac{f(\mathbf{x} + h_i \mathbf{u}_i + h_j \mathbf{u}_j) - f(\mathbf{x} + h_i \mathbf{u}_i - h_j \mathbf{u}_j) - f(\mathbf{x} - h_i \mathbf{u}_i + h_j \mathbf{u}_j) + f(\mathbf{x} - h_i \mathbf{u}_i - h_j \mathbf{u}_j)}{4h_i h_j} \quad (53)$$

其中 $\mathbf{u}_i$ 和 h_i 之定義與(51)相同。

II、概似函數之有限差分近似二次微分式

有限差分近似法是使用目標函數 f 來計算 f 的近似二次微分式，若將(52)、(53)之目標函數 f 代入本研究之對數概似函數 $\log L(\boldsymbol{\theta})$ ，且令 $\mathbf{x}' = \boldsymbol{\theta}' = [\theta_1 \ \theta_2 \ \dots \ \theta_v]$ 為概似函數 $L(\boldsymbol{\theta})$ 中由 v 個參數所構成的向量，則可直接使用對數概似函數 $\log L(\boldsymbol{\theta})$ 來計算對數概似函數的近似二次微分式與最大概似估計值的漸近變異矩陣：

$$\text{若 } \mathbf{H} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}'} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} \equiv \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & \dots & c_{1v} \\ c_{21} & c_{22} & \dots & c_{2v} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{v1} & c_{v2} & \dots & c_{vv} \end{bmatrix}_{v \times v} \quad \text{為最大概似估計值 } \hat{\boldsymbol{\theta}} \text{ 的 Hessian}$$

矩陣，

$$\begin{aligned} \text{則 } c_{ii} &= \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i^2} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} \\ &= \frac{-\log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} + 2h_i \mathbf{u}_i) + 16 \cdot \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} + h_i \mathbf{u}_i) - 30 \cdot \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}}) + 16 \cdot \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} - h_i \mathbf{u}_i) - \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} - 2h_i \mathbf{u}_i)}{12h_i^2} \end{aligned} \quad (54)$$

$$c_{ij} = \left[\frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}}$$

$$= \frac{\log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} + h_i \mathbf{u}_i + h_j \mathbf{u}_j) - \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} + h_i \mathbf{u}_i - h_j \mathbf{u}_j) - \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} - h_i \mathbf{u}_i + h_j \mathbf{u}_j) + \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} - h_i \mathbf{u}_i - h_j \mathbf{u}_j)}{4h_i h_j} \quad (55)$$

其中 $\mathbf{u}_i$ 為 $v \times 1$ 的單位向量(i^{th} unit vector), 除第 i 列位置之值 1 外, 其餘皆

$$0; \mathbf{u}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}_{v \times 1}, \mathbf{u}_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}_{v \times 1}, \dots, \mathbf{u}_v = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 1 \end{bmatrix}_{v \times 1}。$$

$h_i = \sqrt[3]{\rho_i} (1 + |x_i|)$, ρ_i 為控制計算準確度的微調值, 本研究將 $\sqrt[3]{\rho_i}$ 之值設為 10^{-5} 。

因此可求出最大概似估計值的漸近變異矩陣 $\hat{\mathbf{V}}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = -\mathbf{H}^{-1}$ 。

有限差分近似法是一種數值微分法, 雖然也可使用有限差分近似法之數值微分公式來遞迴求解概似函數的最大概似估計值, 但這種求解方式的計算量大又費時, 且當遞迴參數的起始值不夠好的時候, 會發生參數無法收斂而求不出解的情況, 由於在 QTL 的定位分析上, 可用於估算混合模式的最大概似估計值的方法甚多, 如 EM 法、ECM 法、IRLS 法等, 故本研究不建議直接使用有限差分近似法來求解概似函數的最大概似估計值。但若已由 EM 法等計算方法求出最大概似估計值, 卻因為概似函數的二次微分式相當複雜或不易以解析方法導出, 而無法計算漸近變異矩陣, 則可使用(54)、(55)之有限差分近似法的近似二次微分式來直接計算最大概似估計值的 Hessian 矩陣, 而此 Hessian 矩陣之逆矩陣的負值, 就是最大概似估計值的漸近變異矩陣。

由於概似函數的二次微分式與有限差分的近似二次微分式, 兩式在形態上差異很大, 為證實利用有限差分近似法所算之漸近變異矩陣的正確性, 第四章將以模擬之常態分布、二項分布與卜瓦松分布等三組數量性狀資料, 分別利用概似

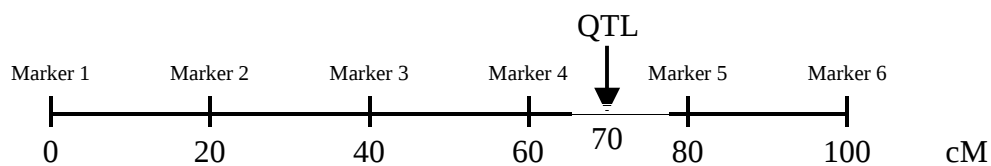
函數的二次微分式與概似函數的有限差分法近似二次微分式來計算最大概似函數的漸近變異矩陣，並比較兩者之計算結果。

第四章、資料模擬

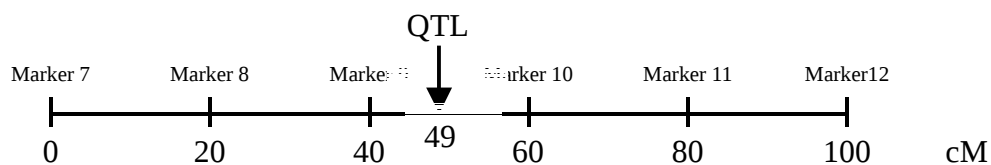
第一節、模擬 F_2 子代資料

本研究首先利用電腦程式模擬產生三組 n 個個體的 F_2 子代資料，分別用於討論三種不同資料型態之數量性狀觀測值（表型值）的情況：第 ① 組，常態分布性狀值資料， $n=250$ ；第 ② 組，二項分布性狀值資料， $n=500$ ；第 ③ 組，卜瓦松分布性狀值資料， $n=500$ 。由於二項分布或卜瓦松分布表型值資料是先模擬出常態分布性狀值再做適當的轉換（詳細轉換方式請見本節第二階段：5.），因轉換過程可能會損失一些訊息，故在此模擬產生較多的 F_2 子代個體資料。每個個體分別紀錄一個數量性狀 y 及 36 個遺傳標識，標識代號 $A(qq)$ 及 $B(QQ)$ 分別為同質的親本基因型，標識代號 $H(Qq)$ 為異質的雜交組合型，這 36 個遺傳標識分別屬於 6 條染色體（6 個連鎖群），每條染色體的長度為 100cM 並各具有 6 個遺傳標識，遺傳標識間之距離為 20cM，第一條染色體之遺傳標識為 1~6，第二條染色體之遺傳標識為 7~12，其餘類推；第一至第五條染色體各含有一個 QTL，分別位於自左端算起第 70、49、27、8、30 cM 處，第六條染色體則不具有 QTL（如圖 4.1）。

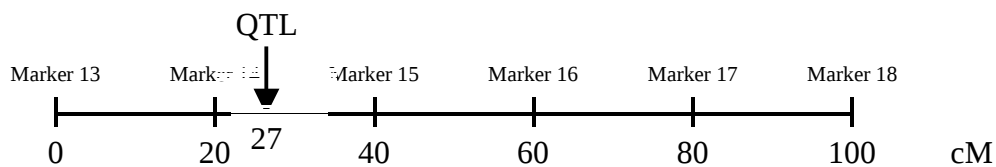
Chromosome 1



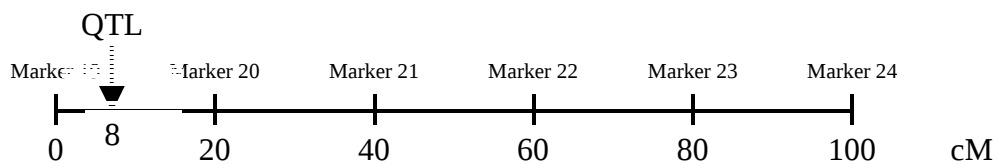
Chromosome 2



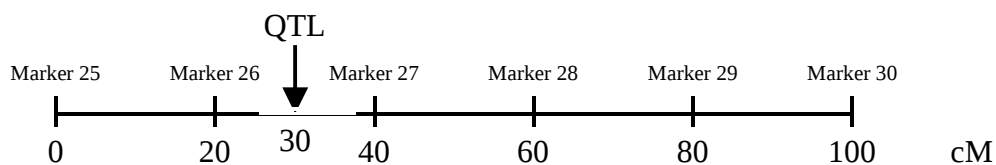
Chromosome 3



Chromosome 4



Chromosome 5



Chromosome 6

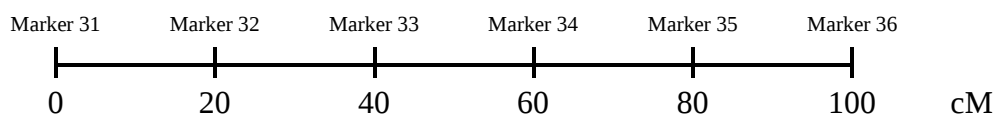


圖 4.1 模擬資料設定之標識因子與 QTL 位置示意圖

第 ϕ 組，常態分布性狀值資料所設定的五個 QTL 累加性效應分別為 1.5、1.25、1.0、0.75、0.5，顯性效應分別為 0.5、0.4、0.3、0.2、0.1（如表 4.1）。第 ϕ 組，二項分布與第 ϕ 組，卜瓦松分布性狀值資料所設定的五個 QTL 累加性效應分別為 3、2.5、1.0、0.75、0.5，顯性效應分別為 1、0.8、0.3、0.2、0.1（如表 4.2）。由於二項分布或卜瓦松分布表型值資料是先模擬出常態分布性狀值再做適當的轉換（詳細轉換方式請見本節第二階段：5.），因轉換過程可能會損失一些訊息，故模擬資料所設定之累加性效應與顯性效應亦略大於常態分布的表型值資料。數量性狀 y 模擬為同時受到五個 QTL 的作用。

表 4.1 常態分布模擬資料之各染色體上 QTL 的位置、區間及效應

Chromosome	Marker	QTL	QTL Position		Additive	Dominant
		Number	(cM)	Interval	effect (a)	effect (d)
1	1~6	1	70	4	1.5	0.5
2	7~12	1	49	3	1.25	0.4
3	13~18	1	27	2	1.0	0.3
4	19~24	1	8	1	0.75	0.2
5	25~30	1	30	2	0.5	0.1
6	31~36	0	-	-	-	-

表 4.2 二項與卜瓦松分布模擬資料之各染色體上 QTL 的位置、區間及效應

Chromosome	Marker	QTL	QTL Position		Additive	Dominant
		Number	(cM)	Interval	effect (a)	effect (d)
1	1~6	1	70	4	3	1
2	7~12	1	49	3	2.5	0.8
3	13~18	1	27	2	1.0	0.3
4	19~24	1	8	1	0.75	0.2
5	25~30	1	30	2	0.5	0.1
6	31~36	0	-	-	-	-

模擬每一個個體資料的過程皆可分為兩個階段來進行：第一階段為模擬產生各標識因子的基因型，此時每一個 QTL 亦可視為一個標識因子；第二階段則模擬產生各條染色體的性狀值，並將其加總後得到數量性狀的表型值。

第一階段：模擬產生各標識因子之基因型

1. 決定各條染色體上數量性狀基因座的個數、位置，及累加性效應，如表 4.1（當模擬第 ϕ 組資料時）與 4.2（當第 ϕ 組或第 ψ 組資料時）所示。
2. 從第一條染色體的第一個標識因子的基因型開始，產生一個界於 0 與 1 之間均等分布（ $Uniform(0,1)$ ）的亂數 p_1 ，若 p_1 小於 0.25，則定基因型為 A (qq)；若 p_1 介於 0.25 到 0.75 之間，則定基因型為 H (Qq)；若 p_1 大於 0.75，則定基因型為 B (QQ)。

表 4.3 給定一個標識因子的基因型下，另一個標識因子可能出現之各種基因型的機率

1 st locus \ 2 nd locus	A(qq)	H(Qq)	B(QQ)	Total
A(qq)	$\frac{(1-r)^2}{4}$	$\frac{2r(1-r)}{4}$	$\frac{r^2}{4}$	$\frac{1}{4}$
H(Qq)	$\frac{r(1-r)}{2}$	$\frac{1-2r(1-r)}{2}$	$\frac{r(1-r)}{2}$	$\frac{1}{2}$
B(QQ)	$\frac{r^2}{4}$	$\frac{2r(1-r)}{4}$	$\frac{(1-r)^2}{4}$	$\frac{1}{4}$

r 為兩標識因子之間的互換率(recombination frequency)。

3. 根據 Haldane 互換率公式(Bailey, 1961)： $r = \frac{(1 - \exp(-2x))}{2}$ ，將第一（左翼）與第二（右翼）標識因子間的距離 x Morgan 換算成兩者間的互換率 r ，並產生另一個亂數 p_2 ，令 $p_{11} = (1-r)^2$ 、 $p_{21} = 2r(1-r)$ 、 $p_{31} = r^2$ 、 $p_{12} = p_{11} + 2r(1-r)$ 、 $p_{22} = p_{21} + 1 - 2r(1-r)$ 、 $p_{32} = p_{31} + 2r(1-r)$ 。若 p_2 小於 p_{11} 、 p_{21} 或 p_{31} ，則定基因型為 A(qq)；若 p_2 介於 (p_{11}, p_{12}) 、 (p_{21}, p_{22}) 或 (p_{31}, p_{32}) ，則定基因型為 H(Qq)；若 p_2 大於 p_{12} 、 p_{22} 或 p_{32} ，則定基因型為 B(QQ)（如表 4.3），其判定流程如下圖 4.2。

First marker genotype

Second marker genotype

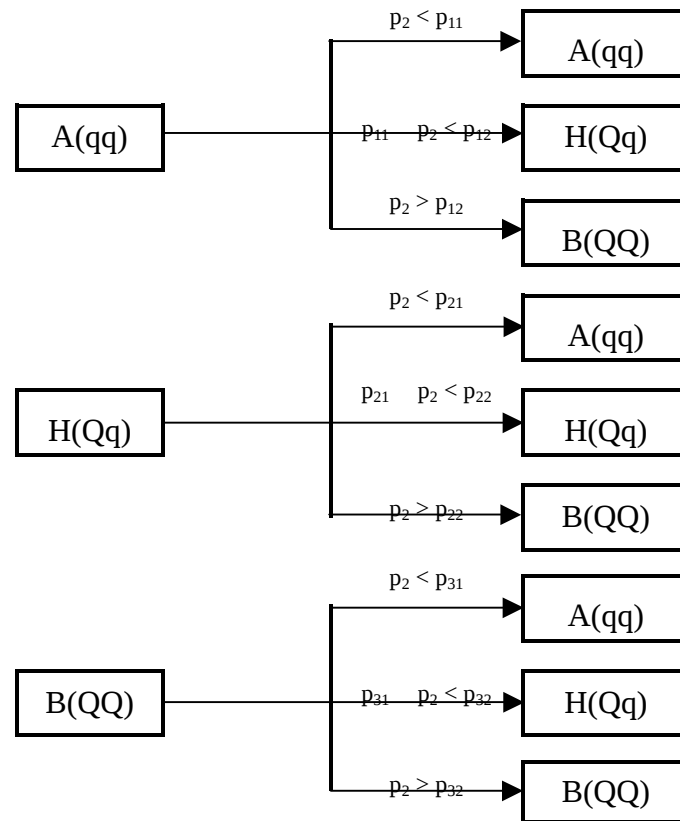


圖 4.2 決定第二個標識因子基因型之流程圖

4. 根據標識因子之間的距離，可類推求出前一個標識因子和同染色體上的下一個標識因子之間的互換率，再依同樣的方法定出同一條染色體上每一個標識因子的基因型。
5. 依相同步驟模擬第二條到第六條染色體上各標識因子之基因型。

第二階段：模擬產生各染色體的性狀值

先假設各組資料之性狀值皆服從常態分布，模擬產生連續型的數量性狀表型值資料，再依各組所欲模擬得到的觀測值（數量性狀表型值）資料型態，將連續型的數量性狀表型值適當的轉換成二項分布（第①組）或卜瓦松分布類型的資料（第②組）。

1. 決定各 QTL 的累加性與顯性效應，如表 4.1（當模擬第①組資料時）與 4.2（當第②組或第③組資料時）。
2. 視此條染色體上之 QTL 的基因型為 A(qq)、H(Qq)或 B(QQ)(如果有的話)，依據表 4.1 或 4.2 所列各條染色體上的數量性狀基因之累加性效應(a)及顯性效應(d)，計算此條染色體上的每一個數量性狀基因對性狀值的貢獻。

第 i 個數量性狀基因對性狀值的貢獻為：

$$w_i = ax_{1i} + dx_{2i}$$

若基因型為 A(qq)，則 $x_{1i} = 0$ ， $x_{2i} = 0$ ；

若基因型為 H(Qq)，則 $x_{1i} = 1$ ， $x_{2i} = 1$ ；

若基因型為 B(QQ)，則 $x_{1i} = 2$ ， $x_{2i} = 0$ 。

3. 依上述方法 2 重複六次，將每條染色體上每一個數量基因對性狀值的貢獻相加（當模擬第①組之 F_2 子代個體的性狀值資料時，則再加上平均為 0，變方為 1 之常態分布的環境效應），即為一個 F_2 子代個體的數量性狀值。
4. 到此僅完成一筆 F_2 子代個體模擬常態分布的資料，重複第一及第二部分 n 次（第①組： $n=250$ ；第②組： $n=500$ ；第③組： $n=500$ ），即可模擬完成一組資料。本研究共需模擬產生三組資料。

5. 至此第 ϕ 組資料即正式模擬完成。因為第 ϕ 組資料欲模擬得到的是二項分布的數量性狀表型值，故需再將服從常態分布的連續性狀值轉換成二項分布的資料，其轉換之步驟如下：先計算 500 個個體數量性狀平均值，再將性狀值大於或等於平均值的個體令其觀測值為 1，小於平均值的個體則令其觀測值為 0，即可將連續的性狀值轉換為二項分布的資料。因為第 ϕ 組資料欲模擬得到的是卜瓦松分布的數量性狀表型值，故必須再將服從常態分布的連續性狀值轉換成卜瓦松分布的資料，其轉換之步驟如下：若 y_i 為第 i 個個體 ($i=1,2,\dots,500$) 服從常態分布的連續型性狀值，隨機產生一個服從 $Poisson(y_i)$ 分布之數值 o_i ，即可將連續的性狀值轉換為卜瓦松分布類型的資料。

依上述過程可模擬得到的觀測值資料包括各條染色體上每一個標識因子的基因型及標識因子間的距離，也就是連鎖圖譜(linkage map)，與觀測到的數量性狀值：第 ϕ 組，常態分布；第 ϕ 組，二項分布；第 ϕ 組，卜瓦松分布的資料。

第二節、資料模擬結果

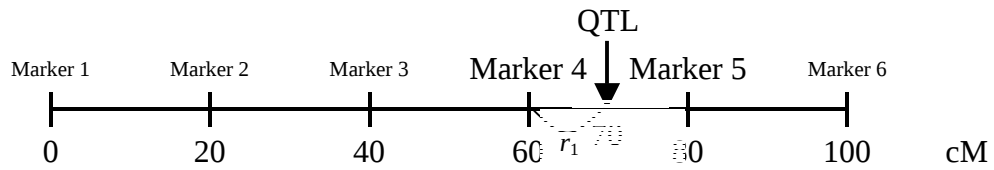
一般可用於求解模式之最大概似估計值之解析方法甚多，如牛頓法、EM 法等，雖然各種不同方法在計算方式之導出與計算效率上可能相差極大，但最後大多能收斂到相同的解。本研究 F_2 子代的模擬資料，將利用推導之概似函數的一次與二次微分式，以牛頓法遞迴求解最大概似估計值與最大概似估計值漸近變異矩陣；另一方面，也將牛頓法求得的最大概似估計值代入概似函數之有限差分近似二次微分式來計算漸近變異矩陣。最後再比較概似函數二次微分式之導式與有限差分近似法之近似微分式兩者的漸近變異矩陣計算結果。

在遺傳學上，同一條染色體上相鄰標識因子發生如 $A(qq) \rightarrow B(QQ) \rightarrow A(qq)$

→ B(QQ) → A(qq) → B(QQ) 或 A(qq) → H(Qq) → A(qq) → H(Qq) → A(qq) → H(Qq) 之類的基因型連續變化情況相當少，由於本研究之模擬資料的標識因子基因型都是隨機產生的，為了解所模擬出之 F_2 子代個體資料，相鄰標識因子的基因型是否有過多不合理連續變化的潛藏錯誤(potential error)發生，以及每組資料內之所有 F_2 子代個體的標識因子與標識因子間的排列順序和距離，是否符合原始之資料模擬設定，本研究所使用的每組模擬資料，都經過區間定位套裝軟體 MAPMAKER 檢查，而檢查的結果也顯示每組資料內之所有標識因子的訊息皆符合原始資料模擬的設定（即 36 個標識因子應屬於 6 條染色體，其中標識 1~6、標識 7~12、標識 13~18、標識 19~24、標識 25~30、標識 31~36 分別依序位於同一條染色體上，每條染色體的長度約為 100 cM，而染色體內之標識因子與標識因子間的距離約為 20 cM），而同一條染色體上的標識因子基因型出現潛藏錯誤的情況也相當少，因此本模擬產生之三組 F_2 子代個體的標識因子資料，應相當得正確與合理。

本研究使用 Fortran 程式語言撰寫牛頓法程式（簡稱：Fortran NR）與有限差分近似法程式（簡稱：Fortran FD）；為驗證所撰寫之牛頓法程式的正確性，本研究亦使用統計分析軟體 SAS/OR 內之 NLP(NonLinear Programming)程式（簡稱：SAS NLP）作計算。本研究之資料模擬使用簡單區間定位法與綜合區間定位法，利用廣義線性模式建立數量性狀基因的表型值與各標識因子的關係，選定 (1) 第一條染色體上標識 4 與標識 5 之中點，計算此位置之數量性狀基因的各项效應（簡稱：單點分析）；(2) 第一條染色體上由標識 4 為左翼標識因子，標識 5 為右翼標識因子所形成的目標區間，計算此區間內之數量性狀基因座最可能的存在位置，與此位置之數量性狀基因的各项效應（簡稱：區間分析）。單點分析(1)的計算位置（第一條染色體上標識 4 與標識 5 之中點），即為第一條染色體上設定之數量性狀基因座的所在位置；區間分析(2)之計算區間（第一條染色體上由標識 4 為左翼標識因子，標識 5 為右翼標識因子所形成的目標區間），即為第一條染色體上設定之數量性狀基因座的所在區間。

Chromosome 1



QTL 與左翼標識因子（標識 4）之互換率 $r_1 = (70 - 60) \text{ cM}$
 $= 10 \text{ cM} = 0.1 \text{ M} = 0.090634623$

圖 4.3 模擬資料之分析位置示意圖

第一條染色體上設定之 QTL 的位置為 70 cM，與標識 4（左翼標識因子）之距離為 10 cM (0.1 M)，因此在單點分析中， $r_1 = \frac{1 - \exp[-2(0.1)]}{2} = 0.090634623$ ；而區間分析欲估計之標識 4 與標識 5 間，QTL 最可能的所在位置 r_1 和 r_1 估值的信賴區間，應相當接近或包含 0.090634623。

為更明確的了解利用概似函數的二次微分式與概似函數的有限差分二次近似微分式，兩者之漸近變異矩陣計算結果的準確程度，本模擬之計算結果報表將列出到小數點以下較多位數的數值。

I、簡單區間定位法(SIM)之 QTL 效應的計算結果

第 ϕ 組 (常態分布性狀值資料)

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.4 利用 SIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果(單點分析)

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	14.3326453661	0.2449876606	14.332645	0.244988	0.2449874505
a^*	1.2703196269	0.1746320028	1.270320	0.174632	0.1746320041
d^*	0.0435803494	0.2550942714	0.043580	0.255094	0.2550934212
s^2	3.0165409752	0.2814379424	3.016541	0.281438	0.2814382228

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.5 利用 SIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果(區間分析)

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.1033724743	0.0321186285	0.103372	0.032119	0.0321186226
m	14.3442898189	0.2472879233	14.344290	0.247288	0.2472878338
a^*	1.2673281773	0.1749617022	1.267328	0.174962	0.1749616824
d^*	0.0291557183	0.2562767363	0.029156	0.256277	0.2562765324
s^2	3.0189030628	0.2818107323	3.018903	0.281811	0.2818108971

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1=0.1033724743$, $SE(\hat{r}_1)=0.0321186285$, 因此 95%的信賴區間為(0.0391352173, 0.1676097313), 包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。

第 8 組（二項分布性狀值資料）

二項分布的資料，早期是使用 Probit 連結函數建立統計分析的模式，而近年來則較常使用 Logit 連結函數，故本研究之二項分布性狀值資料，將利用 Logit 連結函數與 Probit 連結函數建立 QTL 定位分析的統計模式。

(i) Logit 連結函數

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.6 利用 SIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（單點分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	4.2013751884	1.2708886591	4.201369	1.270882	1.2709215395
a^*	-2.9410990661	0.6493280472	-2.941096	0.649325	0.6493445301
d^*	-1.6590430956	0.6838625138	-1.659040	0.683859	0.6838783429

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.7 利用 SIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（區間分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.0821865944	0.0137376152	0.082187	0.013738	0.0137376155
m	4.1981539641	1.2642277158	-4.198150	1.264223	1.2642035972
a^*	-2.9386203497	0.6462376693	2.938618	0.646235	0.6462265647
d^*	-1.6600799139	0.6801748182	1.660078	0.680173	0.6801614814

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1=0.0821865944$, $SE(\hat{r}_1)=0.0137376152$, 因此 95% 的信賴區間為 (0.0547113640, 0.1096618248), 包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。

(ii) Probit 連結函數

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.8 利用 SIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（單點分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	2.1766147019	0.4947915171	2.176632	0.494808	0.4948117613
a^*	-1.5917675578	0.2584194827	-1.591776	0.258427	0.2584292046
d^*	-0.8340326526	0.2850199627	-0.834041	0.285028	0.2850293391

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.9 利用 SIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（區間分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.0821865945	0.0137376150	0.082187	0.013738	0.0137376016
m	2.1753760537	0.4924085249	2.175378	0.492410	0.4924150836
a^*	-1.5906700553	0.2573671472	-1.590671	0.257368	0.2573702099
d^*	-0.8349973021	0.2836332370	-0.834998	0.283634	0.2836365383

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1=0.0821865945$, $SE(\hat{r}_1)=0.0137376150$, 因此 95%的信賴區間為(0.0547113645, 0.1096618245)，包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。

第 ③ 組（卜瓦松分布性狀值資料）

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.10 利用 SIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果（單點分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	1.56395749	0.05253093	1.563957	0.052531	0.0525308885
a^*	0.41840356	0.03034710	0.418404	0.030347	0.0303470900
d^*	0.23607994	0.04298706	0.236080	0.042987	0.0429869833

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.11 利用 SIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果（區間分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.07910399	0.01132901	0.07910	0.01133	0.0113290048
m	1.56378800	0.05238321	1.56379	0.05238	0.0523832689
a^*	0.41785997	0.03029599	0.41786	0.03030	0.0302960074
d^*	0.23660175	0.04285275	0.23660	0.04285	0.0428528149

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1 = 0.07910399$ ， $SE(\hat{r}_1) = 0.01132901$ ，因此 95% 的信賴區間為 (0.05644597, 0.10176201)，包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。

II、綜合區間定位法(CIM)之 QTL 效應的計算結果

第 ϕ 組 (常態分布性狀值資料)

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.12 利用 CIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果 (單點分析)

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	8.6580310984	0.5025855426	8.658031	0.502586	0.5025854846
a^*	1.6214680398	0.1793676809	1.621468	0.179368	0.1793676379
d^*	0.1309170824	0.1832149557	0.130917	0.183215	0.1832147292
s^2	0.9215875407	0.1117536499	0.921588	0.111754	0.1117536836
a_1	0.1092059049	0.1563490732	0.109206	0.156349	0.1563490062
a_2	-0.1326203957	0.1775753986	-0.132620	0.177575	0.1775753033
a_3	-0.0579690044	0.1758027428	-0.057969	0.175803	0.1758026172
a_6	-0.1809735614	0.1432926968	-0.180974	0.143293	0.1432926775
a_7	0.3611390343	0.1450212088	0.361139	0.145021	0.1450211191
a_8	-0.1187814985	0.1779143545	-0.118781	0.177914	0.1779142921
a_9	0.9595111666	0.1885591042	0.959511	0.188559	0.1885590277
a_{10}	0.1723064432	0.1977213880	0.172306	0.197721	0.1977211745
a_{11}	0.1737525398	0.1830543376	0.173753	0.183054	0.1830542395
a_{12}	0.0149255653	0.1480190733	0.014926	0.148019	0.1480190489
a_{13}	0.3297106323	0.1471038355	0.329711	0.147104	0.1471037328
a_{14}	0.2701872577	0.2027913391	0.270187	0.202791	0.2027911875
a_{15}	0.6874074243	0.1946506157	0.687407	0.194651	0.1946505236
a_{16}	-0.1539972205	0.1915491362	-0.153997	0.191549	0.1915490521
a_{17}	-0.4391477673	0.1802203496	-0.439148	0.180220	0.1802202281
a_{18}	0.4687066628	0.1558247655	0.468707	0.155825	0.1558246648
a_{19}	0.4895031199	0.1558524592	0.489503	0.155852	0.1558524136
a_{20}	0.2751510158	0.2005374793	0.275151	0.200537	0.2005373343
a_{21}	0.1990850171	0.1920088418	0.199085	0.192009	0.1920086017
a_{22}	0.0137570389	0.1868056000	0.013757	0.186806	0.1868052956

a_{23}	0.3102218391	0.1971710364	0.310222	0.197171	0.1971709725
a_{24}	-0.1925478928	0.1556964307	-0.192548	0.155696	0.1556964157
a_{25}	-0.0831866726	0.1452479442	-0.083187	0.145248	0.1452478752
a_{26}	0.4358133801	0.1832436016	0.435813	0.183244	0.1832434186
a_{27}	0.2812700365	0.1894739822	0.281270	0.189474	0.1894738733
a_{28}	-0.3409059489	0.1905059588	-0.340906	0.190506	0.1905058540
a_{29}	-0.0062926223	0.1873307073	-0.006293	0.187331	0.1873305351
a_{30}	0.0340226075	0.1623521482	0.034023	0.162352	0.1623519730
a_{31}	-0.1073843803	0.1526909625	-0.107384	0.152691	0.1526909161
a_{32}	0.3997649068	0.1747829697	0.399765	0.174783	0.1747829537
a_{33}	-0.3499899999	0.2017047785	-0.349990	0.201705	0.2017047513
a_{34}	-0.1292115489	0.1970004203	-0.129212	0.197000	0.1970001381
a_{35}	0.5157521722	0.1835156274	0.515752	0.183516	0.1835154670
a_{36}	-0.1147629991	0.1423159425	-0.114763	0.142316	0.1423158169
d_1	-0.1919496664	0.1672215671	-0.191950	0.167222	0.1672216020
d_2	0.4070995994	0.1907229616	0.407100	0.190723	0.1907229457
d_3	-0.2251949902	0.1815517944	-0.225195	0.181552	0.1815518983
d_6	-0.3358270855	0.1704254273	-0.335827	0.170425	0.1704253755
d_7	-0.1985244978	0.1828537226	-0.198524	0.182854	0.1828535813
d_8	0.1699531781	0.2124367261	0.169953	0.212437	0.2124366453
d_9	0.6196944765	0.1958836236	0.619694	0.195884	0.1958836381
d_{10}	-0.1091564914	0.1997848366	-0.109156	0.199785	0.1997846279
d_{11}	0.1865394295	0.1895119960	0.186539	0.189512	0.1895118384
d_{12}	0.2298885391	0.1716804660	0.229889	0.171680	0.1716804173
d_{13}	0.0933534549	0.1757030815	0.093353	0.175703	0.1757032256
d_{14}	0.0294084268	0.1827647067	0.029408	0.182765	0.1827646571
d_{15}	0.3520737296	0.1923887550	0.352074	0.192389	0.1923886537
d_{16}	0.1912162424	0.2011667850	0.191216	0.201167	0.2011665105
d_{17}	0.0406063895	0.1957097657	0.040606	0.195710	0.1957093240
d_{18}	0.0361976222	0.1770897699	0.036198	0.177090	0.1770895694
d_{19}	0.1118478313	0.1918769004	0.111848	0.191877	0.1918768744
d_{20}	-0.1140517179	0.2153770899	-0.114052	0.215377	0.2153771320
d_{21}	0.3892723913	0.2068488150	0.389272	0.206849	0.2068487184
d_{22}	0.1014816718	0.2084008031	0.101482	0.208401	0.2084006765
d_{23}	0.2556911768	0.2013911168	0.255691	0.201391	0.2013912148
d_{24}	-0.1780303336	0.1672221406	-0.178030	0.167222	0.1672221928
d_{25}	-0.1032644376	0.1796450720	-0.103264	0.179645	0.1796448212

d_{26}	0.2021342526	0.2009545128	0.202134	0.200955	0.2009542745
d_{27}	0.1445356429	0.2051141654	0.144536	0.205114	0.2051142686
d_{28}	-0.0109172447	0.2237719716	-0.010917	0.223772	0.2237720495
d_{29}	0.2508491416	0.2101371314	0.250849	0.210137	0.2101371316
d_{30}	-0.4763857560	0.1782649014	-0.476386	0.178265	0.1782648609
d_{31}	-0.1830441157	0.1707181614	-0.183044	0.170718	0.1707181128
d_{32}	0.4471798951	0.2009065918	0.447180	0.200907	0.2009065855
d_{33}	0.3441067530	0.2173792927	0.344107	0.217379	0.2173792346
d_{34}	0.0146072807	0.2012308882	0.014607	0.201231	0.2012308348
d_{35}	0.0376570449	0.1893894672	0.037657	0.189389	0.1893894228
d_{36}	-0.0898404682	0.1758593398	-0.089840	0.175859	0.1758592443

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.13 利用 CIM 模式分析常態分布模擬資料之效應的估算結果（區間分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.1231287488	0.0196117990	0.123129	0.019612	0.0196118092
m	8.6148404372	0.5023998330	8.614842	0.502400	0.5024000061
a^*	1.5965514460	0.1870942538	1.596551	0.187094	0.1870943872
d^*	0.1777568817	0.1950055936	0.177757	0.195006	0.1950060128
s^2	0.9455191746	0.1192609827	0.945519	0.119261	0.1192610218
a_1	0.1332787961	0.1580196519	0.133279	0.158020	0.1580197389
a_2	-0.0921114248	0.1791590932	-0.092111	0.179159	0.1791591097
a_3	0.0046927168	0.1772168278	0.004693	0.177217	0.1772169266
a_6	-0.2742690492	0.1543867022	-0.274269	0.154387	0.1543867857
a_7	0.3456669327	0.1448532055	0.345667	0.144853	0.1448532474
a_8	-0.0644876752	0.1777493275	-0.064488	0.177749	0.1777495327
a_9	0.9572892713	0.1869882293	0.957289	0.186988	0.1869884356
a_{10}	0.1375074574	0.1977619154	0.137508	0.197762	0.1977623410
a_{11}	0.1818875408	0.1826090799	0.181887	0.182609	0.1826094892
a_{12}	0.0100044392	0.1449333503	0.010004	0.144933	0.1449335743
a_{13}	0.3724987592	0.1482537188	0.372499	0.148254	0.1482538360
a_{14}	0.2206461939	0.2041648189	0.220646	0.204165	0.2041650636

a_{15}	0.6565156072	0.1952508637	0.656516	0.195251	0.1952510112
a_{16}	-0.1040132768	0.1946021963	-0.104013	0.194602	0.1946023637
a_{17}	-0.4622108190	0.1793037300	-0.462211	0.179304	0.1793037607
a_{18}	0.4847066484	0.1546734907	0.484707	0.154673	0.1546735236
a_{19}	0.4806977794	0.1531818464	0.480698	0.153182	0.1531819676
a_{20}	0.1990885033	0.2034205977	0.199089	0.203421	0.2034209615
a_{21}	0.3056686626	0.1994947874	0.305669	0.199495	0.1994951944
a_{22}	0.0075192261	0.1827940737	0.007519	0.182794	0.1827945470
a_{23}	0.2729162023	0.1955627237	0.272916	0.195563	0.1955630000
a_{24}	-0.1613914552	0.1535314114	-0.161392	0.153531	0.1535315392
a_{25}	-0.1014339581	0.1462214494	-0.101434	0.146221	0.1462216059
a_{26}	0.4626472095	0.1812749455	0.462647	0.181275	0.1812750759
a_{27}	0.3039889781	0.1873069125	0.303989	0.187307	0.1873069787
a_{28}	-0.3501296742	0.1881167626	-0.350130	0.188117	0.1881168462
a_{29}	-0.0078219214	0.1860882128	-0.007822	0.186088	0.1860884627
a_{30}	0.0319808899	0.1633152627	0.031981	0.163315	0.1633152716
a_{31}	-0.1673711665	0.1508702727	-0.167371	0.150870	0.1508703772
a_{32}	0.4495266665	0.1720100924	0.449527	0.172010	0.1720102164
a_{33}	-0.4020837329	0.1986199058	-0.402084	0.198620	0.1986200167
a_{34}	-0.1014064573	0.1945371718	-0.101406	0.194537	0.1945371721
a_{35}	0.5595415335	0.1869342762	0.559541	0.186934	0.1869342728
a_{36}	-0.1354248038	0.1428737973	-0.135425	0.142874	0.1428739099
d_1	-0.1539749049	0.1662237501	-0.153975	0.166224	0.1662239537
d_2	0.4094958839	0.1891528990	0.409496	0.189153	0.1891530649
d_3	-0.2023217378	0.1803760017	-0.202322	0.180376	0.1803761176
d_6	-0.3961765828	0.1753010169	-0.396177	0.175301	0.1753012429
d_7	-0.1788844441	0.1853335029	-0.178885	0.185334	0.1853335617
d_8	0.2135730346	0.2097020864	0.213573	0.209702	0.2097021934
d_9	0.5793854908	0.1971571736	0.579385	0.197157	0.1971573143
d_{10}	-0.1198937955	0.1984412074	-0.119894	0.198441	0.1984416096
d_{11}	0.2086152801	0.1887194010	0.208615	0.188719	0.1887195317
d_{12}	0.2366485095	0.1714590011	0.236648	0.171459	0.1714591184
d_{13}	0.0983929367	0.1762445433	0.098393	0.176245	0.1762445453
d_{14}	0.0138691046	0.1815703562	0.013869	0.181570	0.1815703559
d_{15}	0.3395799510	0.1899870197	0.339580	0.189987	0.1899871509
d_{16}	0.1735307009	0.2019825609	0.173531	0.201983	0.2019827769
d_{17}	0.0161683898	0.1965612425	0.016168	0.196561	0.1965615551

d_{18}	0.0319940121	0.1736216035	0.031994	0.173622	0.1736216643
d_{19}	0.0930193597	0.1893999432	0.093019	0.189400	0.1894001206
d_{20}	-0.1208818475	0.2133209952	-0.120882	0.213321	0.2133210719
d_{21}	0.4121592784	0.2029180525	0.412159	0.202918	0.2029182320
d_{22}	0.0966383538	0.2051677996	0.096638	0.205168	0.2051682799
d_{23}	0.2611814313	0.1990540576	0.261181	0.199054	0.1990543117
d_{24}	-0.1824200091	0.1667910271	-0.182420	0.166791	0.1667912542
d_{25}	-0.0830355239	0.1795246467	-0.083036	0.179525	0.1795247671
d_{26}	0.2051399032	0.2000083192	0.205140	0.200008	0.2000085174
d_{27}	0.0771847067	0.2089210716	0.077185	0.208921	0.2089215391
d_{28}	0.0389417968	0.2202332833	0.038942	0.220233	0.2202338469
d_{29}	0.2692335092	0.2088664275	0.269233	0.208866	0.2088665512
d_{30}	-0.5105700178	0.1795847980	-0.510570	0.179585	0.1795849128
d_{31}	-0.1985003437	0.1697669934	-0.198500	0.169767	0.1697672485
d_{32}	0.4263852153	0.1968326639	0.426385	0.196833	0.1968328165
d_{33}	0.3844279180	0.2172866750	0.384428	0.217287	0.2172867366
d_{34}	-0.0042983910	0.2017484550	-0.004298	0.201748	0.2017484482
d_{35}	0.0550005745	0.1898089080	0.055001	0.189809	0.1898088551
d_{36}	-0.0636773690	0.1761720726	-0.063677	0.176172	0.1761720635

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1=0.1231287488$, $SE(\hat{r}_1)=0.0196117990$, 因此 95%的信賴區間為(0.0839051508, 0.1623523468), 包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。

第 8 組（二項分布性狀值資料）

因為二項分布之 QTL 表型值觀測資料只有 0 與 1 兩種可能值，所能提供的訊息較少，又綜合區間定位法在模式中又加入了目標區間外其他標識因子之累加性效應與顯性效應做為共變數，相較起來，模式中欲估計之參數過多，而觀測值所能提供之訊息又太少，便無法求出模式中的參數估值。為能順利求出 QTL 的效應估值，必須減少模式中過多參數，故在此只將目標區間外之其他標識因子的累加性效應放入模式作為共變數；如此即可順利求出二項分布模擬資料之 QTL 的效應估值。

(i) Logit 連結函數

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.14 利用 CIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（單點分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	21.9881587098	4.9495035394	21.988159	4.949504	4.9494044797
a^*	-7.4583140212	1.7448900034	-7.458314	1.744890	1.7448567304
d^*	-4.6586479963	1.2165110658	-4.658648	1.216511	1.2164915614
a_1	-0.2989385564	0.4192020044	-0.298939	0.419202	0.4192005691
a_2	-0.5721799199	0.5191595404	-0.572180	0.519160	0.5191578428
a_3	0.5181054372	0.4624552956	0.518105	0.462455	0.4624510492
a_6	0.0508464478	0.3933753969	0.050846	0.393375	0.3933745448
a_7	0.1925579931	0.4167039201	0.192558	0.416704	0.4167028296
a_8	-0.0227100336	0.5829397927	-0.022710	0.582940	0.5829225071
a_9	-3.0237843404	0.6571243877	-3.023784	0.657124	0.6571193257
a_{10}	-2.9492137715	0.8167715607	-2.949214	0.816772	0.8167606396
a_{11}	-0.7722940019	0.5537632323	-0.772294	0.553763	0.5537629298
a_{12}	0.3373973406	0.4631864490	0.337397	0.463186	0.4631806031
a_{13}	-0.2055964504	0.5611559539	-0.205596	0.561156	0.5611534504

a_{14}	-1.1520001197	0.6323151481	-1.152000	0.632315	0.6323117595
a_{15}	-0.7572416513	0.5283330377	-0.757242	0.528333	0.5283273086
a_{16}	-0.2142066876	0.5441689798	-0.214207	0.544169	0.5441599683
a_{17}	-0.4545916183	0.6028292020	-0.454592	0.602829	0.6028200426
a_{18}	0.5135613542	0.5145536500	0.513561	0.514554	0.5145496064
a_{19}	-0.4735142931	0.4749474017	-0.473514	0.474947	0.4749418884
a_{20}	-1.3156007797	0.6171152549	-1.315601	0.617115	0.6171070896
a_{21}	0.0553692703	0.5317754945	0.055369	0.531775	0.5317624954
a_{22}	-0.1722677142	0.4847039728	-0.172268	0.484704	0.4846957387
a_{23}	1.0689763553	0.6012456611	1.068976	0.601246	0.6012357840
a_{24}	-0.3041088136	0.4672867756	-0.304109	0.467287	0.4672794839
a_{25}	-0.3385926434	0.3965197168	-0.338593	0.396520	0.3965187791
a_{26}	-0.4365776774	0.5201126787	-0.436578	0.520113	0.5201029484
a_{27}	-0.6389192238	0.6527458919	-0.638919	0.652746	0.6527332369
a_{28}	-0.1565478557	0.5644939494	-0.156548	0.564494	0.5644880999
a_{29}	0.7075731809	0.5307070855	0.707573	0.530707	0.5307016798
a_{30}	-0.3216858709	0.4434191069	-0.321686	0.443419	0.4434167868
a_{31}	-0.0804081410	0.4809536884	-0.080408	0.480954	0.4809489930
a_{32}	0.3148577971	0.5297312485	0.314858	0.529731	0.5297296295
a_{33}	-0.1483278715	0.4973892210	-0.148328	0.497389	0.4973923330
a_{34}	-0.9460465521	0.5682113633	-0.946047	0.568211	0.5682098166
a_{35}	0.9130611732	0.5861230137	0.913061	0.586123	0.5861169516
a_{36}	-0.2869947320	0.4487241485	-0.286995	0.448724	0.4487208135

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.15 利用 CIM 模式，經由 Logit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（區間分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.0873130722	0.0123980477	0.08731	0.01240	0.0123980608
m	21.8068593076	5.0251756022	21.80686	5.02518	5.0252245377
a^*	-7.3782093790	1.7702714542	-7.37821	1.77027	1.7702892510
d^*	-4.6310371276	1.2333122095	-4.63104	1.23331	1.2333226499
a_1	-0.2929760705	0.4184025843	-0.29298	0.41840	0.4184055345

a_2	-0.5627538321	0.5200771163	-0.56275	0.52008	0.5200789672
a_3	0.5280071715	0.4615236466	0.52801	0.46152	0.4615266517
a_6	0.0315894487	0.3960858396	0.03159	0.39609	0.3960894682
a_7	0.2081210867	0.4183423531	0.20812	0.41834	0.4183426130
a_8	-0.0111181884	0.5826426067	-0.01112	0.58264	0.5826500904
a_9	-3.0244349238	0.6552709174	-3.02443	0.65527	0.6552748809
a_{10}	-2.9186739527	0.8302466402	-2.91867	0.83025	0.8302545568
a_{11}	-0.7682963612	0.5529224973	-0.76830	0.55292	0.5529273497
a_{12}	0.3471691362	0.4651900044	0.34717	0.46519	0.4651944665
a_{13}	-0.2047836672	0.5594737508	-0.20478	0.55947	0.5594680436
a_{14}	-1.1295999232	0.6436622322	-1.12960	0.64366	0.6436659978
a_{15}	-0.7704684922	0.5281896492	-0.77047	0.52819	0.5281905945
a_{16}	-0.2087248666	0.5407040236	-0.20872	0.54070	0.5407124976
a_{17}	-0.4391931843	0.6062789182	-0.43919	0.60628	0.6062881736
a_{18}	0.4923872099	0.5217358473	0.49239	0.52174	0.5217438447
a_{19}	-0.4682352702	0.4729796471	-0.46824	0.47298	0.4729831515
a_{20}	-1.3180148751	0.6143610258	-1.31801	0.61436	0.6143637632
a_{21}	0.0292484690	0.5414155948	0.02925	0.54142	0.5414188327
a_{22}	-0.1498408761	0.4888404021	-0.14984	0.48884	0.4888395837
a_{23}	1.0530291447	0.6033173464	1.05303	0.60332	0.6033207407
a_{24}	-0.3012568266	0.4648471841	-0.30126	0.46485	0.4648451045
a_{25}	-0.3407339300	0.3951182347	-0.34073	0.39512	0.3951188777
a_{26}	-0.4269730906	0.5184816685	-0.42697	0.51848	0.5184769033
a_{27}	-0.6307096762	0.6562909887	-0.63071	0.65629	0.6563004091
a_{28}	-0.1668313486	0.5661019318	-0.16683	0.56610	0.5661120149
a_{29}	0.7188817614	0.5329452755	0.71888	0.53295	0.5329476802
a_{30}	-0.3248871643	0.4435745159	-0.32489	0.44357	0.4435751071
a_{31}	-0.1010103931	0.4852615374	-0.10101	0.48526	0.4852577498
a_{32}	0.3264407863	0.5305040281	0.32644	0.53050	0.5305029188
a_{33}	-0.1429719887	0.4953033418	-0.14297	0.49530	0.4953035127
a_{34}	-0.9493824854	0.5705076780	-0.94938	0.57051	0.5705098115
a_{35}	0.8959542464	0.5995914337	0.89595	0.59959	0.5995960761
a_{36}	-0.2769889202	0.4573924903	-0.27699	0.45739	0.4573993158

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1=0.0873130722$, $SE(\hat{r}_1)=0.0123980477$, 因此 95%的信賴區間為(0.0625169768, 0.1121091676)，包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。

(ii) Probit 連結函數

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.16 利用 CIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（單點分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	10.6178721220	1.5539085169	10.617764	1.553745	1.5537503183
a^*	-3.6204633886	0.5519955807	-3.620433	0.551940	0.5519421900
d^*	-2.1720978422	0.4258118957	-2.172052	0.425751	0.4257532774
a_1	-0.1669185079	0.2233066965	-0.166933	0.223306	0.2233078353
a_2	-0.2113951190	0.2594996925	-0.211381	0.259498	0.2594989542
a_3	0.2637535960	0.2332669103	0.263787	0.233268	0.2332681655
a_6	0.0232863368	0.2075378183	0.023267	0.207534	0.2075350991
a_7	0.1175185125	0.2301970255	0.117513	0.230197	0.2301974788
a_8	0.0196330238	0.2972874963	0.019642	0.297284	0.2972855081
a_9	-1.7520499052	0.3385798145	-1.752045	0.338578	0.3385778708
a_{10}	-1.3698055267	0.3133973319	-1.369812	0.313383	0.3133836368
a_{11}	-0.3016925218	0.2806255747	-0.301721	0.280624	0.2806242265
a_{12}	0.2103706452	0.2298315388	0.210416	0.229831	0.2298313440
a_{13}	-0.0301909603	0.2796048633	-0.030211	0.279601	0.2796024251
a_{14}	-0.4723874438	0.3164808306	-0.472342	0.316463	0.3164635468
a_{15}	-0.4874864995	0.2875069537	-0.487507	0.287497	0.2874967492
a_{16}	-0.1912678425	0.2850965262	-0.191279	0.285094	0.2850942610
a_{17}	-0.1496815820	0.3106681595	-0.149658	0.310662	0.3106619865
a_{18}	0.1745985079	0.2662957039	0.174581	0.266287	0.2662864444
a_{19}	-0.2353083311	0.2321644487	-0.235336	0.232164	0.2321642880
a_{20}	-0.6860224626	0.2994654506	-0.686040	0.299465	0.2994652483
a_{21}	-0.0462693181	0.2652464524	-0.046224	0.265245	0.2652453640
a_{22}	-0.0553461278	0.2473978010	-0.055376	0.247398	0.2473982808
a_{23}	0.4545212114	0.2899980059	0.454539	0.289992	0.2899924883
a_{24}	-0.1383574557	0.2362937130	-0.138382	0.236292	0.2362919349
a_{25}	-0.1771098371	0.2024473488	-0.177123	0.202443	0.2024435186
a_{26}	-0.1631126527	0.2550644209	-0.163090	0.255061	0.2550612547

a_{27}	-0.1787728963	0.3146275938	-0.178766	0.314611	0.3146129545
a_{28}	-0.2502298235	0.3022487317	-0.250230	0.302230	0.3022292319
a_{29}	0.4952505640	0.2836615972	0.495234	0.283658	0.2836574104
a_{30}	-0.1928646948	0.2335275165	-0.192859	0.233521	0.2335207695
a_{31}	-0.1299993744	0.2466181637	-0.129983	0.246612	0.2466123995
a_{32}	0.2907732166	0.2822766545	0.290770	0.282271	0.2822717650
a_{33}	-0.0772460556	0.2713871133	-0.077239	0.271387	0.2713864196
a_{34}	-0.4105655644	0.2834485248	-0.410593	0.283442	0.2834412833
a_{35}	0.3203325423	0.2757073398	0.320331	0.275685	0.2756847203
a_{36}	-0.0674849536	0.2224961621	-0.067443	0.222487	0.2224862295

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.17 利用 CIM 模式，經由 Probit 連結函數轉換後，分析二項分布模擬資料之效應的估算結果（區間分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.0855991193	0.0126830566	0.085599	0.012683	0.0126831017
m	10.6013461624	1.5168067193	10.601331	1.516757	1.5167638788
a^*	-3.6071627154	0.5392332954	-3.607145	0.539216	0.5392184879
d^*	-2.1787493787	0.4137109070	-2.178796	0.413705	0.4137072595
a_1	-0.1631681588	0.2230829023	-0.163163	0.223082	0.2230835747
a_2	-0.2074876465	0.2588036910	-0.207487	0.258802	0.2588029933
a_3	0.2732399590	0.2344247105	0.273238	0.234424	0.2344243692
a_6	0.0105338729	0.2082353731	0.010533	0.208234	0.2082347902
a_7	0.1290642110	0.2310984251	0.129071	0.231097	0.2310982403
a_8	0.0174854760	0.2958922313	0.017469	0.295891	0.2958926350
a_9	-1.7500733288	0.3372530258	-1.750061	0.337249	0.3372497244
a_{10}	-1.3619471584	0.3093637255	-1.361949	0.309357	0.3093583734
a_{11}	-0.3023481660	0.2792522894	-0.302336	0.279250	0.2792510821
a_{12}	0.2124794725	0.2294427846	0.212501	0.229442	0.2294426066
a_{13}	-0.0302892258	0.2771807564	-0.030272	0.277177	0.2771777248
a_{14}	-0.4648066157	0.3118937819	-0.464828	0.311890	0.3118908488
a_{15}	-0.4992212069	0.2857982708	-0.499207	0.285794	0.2857953971
a_{16}	-0.1833413320	0.2838827923	-0.183332	0.283881	0.2838816769

a_{17}	-0.1464161398	0.3087879721	-0.146444	0.308784	0.3087851396
a_{18}	0.1642139595	0.2651565066	0.164239	0.265154	0.2651546050
a_{19}	-0.2331542604	0.2312858144	-0.233154	0.231285	0.2312849491
a_{20}	-0.6881939220	0.2993313680	-0.688180	0.299329	0.2993297960
a_{21}	-0.0572337551	0.2662209284	-0.057242	0.266218	0.2662191161
a_{22}	-0.0451842719	0.2479680805	-0.045223	0.247968	0.2479692635
a_{23}	0.4514554474	0.2877368603	0.451468	0.287736	0.2877374082
a_{24}	-0.1418841481	0.2354451059	-0.141896	0.235444	0.2354443680
a_{25}	-0.1786100599	0.2013110675	-0.178604	0.201310	0.2013102991
a_{26}	-0.1609705457	0.2541453503	-0.160959	0.254144	0.2541442267
a_{27}	-0.1793800754	0.3097821037	-0.179369	0.309779	0.3097800759
a_{28}	-0.2548953513	0.2972139042	-0.254931	0.297210	0.2972108461
a_{29}	0.5019787766	0.2828840266	0.502005	0.282883	0.2828839610
a_{30}	-0.1951340850	0.2314783287	-0.195135	0.231474	0.2314746770
a_{31}	-0.1406609483	0.2464228833	-0.140683	0.246421	0.2464226772
a_{32}	0.2973513815	0.2812508885	0.297396	0.281249	0.2812505698
a_{33}	-0.0765939421	0.2702073782	-0.076612	0.270206	0.2702065117
a_{34}	-0.4126222828	0.2818261143	-0.412657	0.281824	0.2818255655
a_{35}	0.3145750436	0.2708835081	0.314576	0.270878	0.2708791192
a_{36}	-0.0658866369	0.2205043048	-0.065863	0.220500	0.2204995978

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1=0.0855991193$, $SE(\hat{r}_1)=0.0126830566$, 因此 95%的信賴區間為(0.0602330061, 0.1109652325), 包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。

第 3 組（卜瓦松分布性狀值資料）

(1) 單點分析之計算結果：

表 4.18 利用 CIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果（單點分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
m	0.98586601	0.11816552	0.985803	0.118165	0.1181654859
a^*	0.42827534	0.03964035	0.428302	0.039640	0.0396403446
d^*	0.14761842	0.04657699	0.147638	0.046576	0.0465769895
a_1	0.03943467	0.03376912	0.039423	0.033769	0.0337691119
a_2	0.01200644	0.04006014	0.012007	0.040060	0.0400601256
a_3	-0.05001802	0.04043670	-0.050011	0.040436	0.0404366855
a_6	-0.06763931	0.02857829	-0.067645	0.028578	0.0285782953
a_7	0.01396294	0.03269020	0.013958	0.032690	0.0326902124
a_8	0.02654065	0.04017700	0.026531	0.040177	0.0401770147
a_9	0.17604491	0.04315843	0.176054	0.043158	0.0431584384
a_{10}	0.06192683	0.03895526	0.061927	0.038955	0.0389552625
a_{11}	0.01868072	0.04006897	0.018682	0.040069	0.0400689717
a_{12}	-0.00462539	0.03361604	-0.004629	0.033616	0.0336160564
a_{13}	-0.01808769	0.03188971	-0.018083	0.031889	0.0318897060
a_{14}	0.10077274	0.03799444	0.100781	0.037994	0.0379944521
a_{15}	0.05216012	0.03849096	0.052144	0.038491	0.0384909671
a_{16}	-0.00098748	0.04002464	-0.000987	0.040024	0.0400246158
a_{17}	0.02089460	0.03789614	0.020893	0.037896	0.0378961464
a_{18}	-0.07663821	0.03356097	-0.076648	0.033561	0.0335609752
a_{19}	0.08274665	0.03698059	0.082768	0.036980	0.0369805928
a_{20}	0.02510804	0.04186346	0.025091	0.041863	0.0418634633
a_{21}	-0.02014843	0.04171857	-0.020149	0.041718	0.0417185467
a_{22}	0.01924873	0.04050603	0.019231	0.040506	0.0405060092
a_{23}	0.00054715	0.03823098	0.000557	0.038231	0.0382309907
a_{24}	-0.02673112	0.03309629	-0.026716	0.033096	0.0330962944
a_{25}	0.01373057	0.03472261	0.013730	0.034722	0.0347226270
a_{26}	0.00680469	0.04057141	0.006806	0.040571	0.0405714295

a_{27}	0.08200729	0.03892443	0.082008	0.038924	0.0389244254
a_{28}	-0.01080053	0.03856197	-0.010805	0.038562	0.0385619742
a_{29}	0.04046047	0.04118128	0.040469	0.041181	0.0411812720
a_{30}	-0.03538740	0.03419504	-0.035382	0.034195	0.0341950376
a_{31}	-0.04937515	0.03332566	-0.049384	0.033326	0.0333256647
a_{32}	-0.00157065	0.04226589	-0.001572	0.042266	0.0422659087
a_{33}	0.06410147	0.04141108	0.064107	0.041411	0.0414110787
a_{34}	0.00077057	0.03969257	0.000775	0.039692	0.0396925396
a_{35}	-0.01122964	0.04191303	-0.011223	0.041913	0.0419130307
a_{36}	0.00525754	0.03359045	0.005268	0.033590	0.0335904570
d_1	0.03540813	0.03995651	0.035419	0.039956	0.0399564963
d_2	-0.02693204	0.04316530	-0.026939	0.043165	0.0431652974
d_3	0.05442041	0.04348921	0.054412	0.043489	0.0434892142
d_6	-0.02309247	0.03703517	-0.023094	0.037035	0.0370351705
d_7	-0.00758119	0.03894973	-0.007564	0.038949	0.0389497409
d_8	-0.01605946	0.04313556	-0.016046	0.043135	0.0431355866
d_9	0.09065403	0.04406335	0.090654	0.044063	0.0440633721
d_{10}	0.03417157	0.04292684	0.034159	0.042927	0.0429268679
d_{11}	0.05688661	0.04268266	0.056871	0.042682	0.0426826692
d_{12}	-0.07156076	0.03992047	-0.071561	0.039920	0.0399204632
d_{13}	-0.08743422	0.03734653	-0.087431	0.037346	0.0373465339
d_{14}	0.02105110	0.04234703	0.021064	0.042347	0.0423470191
d_{15}	0.01408190	0.04289219	0.014088	0.042892	0.0428921787
d_{16}	0.00258203	0.04144244	0.002588	0.041442	0.0414424515
d_{17}	0.01436270	0.04305865	0.014370	0.043058	0.0430586482
d_{18}	0.04974583	0.03880608	0.049756	0.038806	0.0388060670
d_{19}	0.03075277	0.04162691	0.030738	0.041627	0.0416269107
d_{20}	0.02956257	0.04824397	0.029559	0.048244	0.0482439643
d_{21}	-0.02239733	0.04521381	-0.022391	0.045214	0.0452138336
d_{22}	-0.02462809	0.04283934	-0.024605	0.042839	0.0428393616
d_{23}	0.04828544	0.04183155	0.048301	0.041831	0.0418315430
d_{24}	-0.02128808	0.03850953	-0.021280	0.038509	0.0385095138
d_{25}	-0.00111828	0.03987559	-0.001117	0.039875	0.0398755799
d_{26}	-0.01291151	0.04254294	-0.012928	0.042543	0.0425429540
d_{27}	0.00019514	0.04241547	0.000205	0.042415	0.0424154718
d_{28}	0.08804006	0.04388872	0.088040	0.043888	0.0438887320
d_{29}	-0.02313284	0.04516322	-0.023135	0.045163	0.0451631957

d_{30}	0.01121843	0.04128300	0.011211	0.041283	0.0412830090
d_{31}	-0.06213028	0.03911615	-0.062125	0.039116	0.0391161612
d_{32}	0.01587498	0.04415988	0.015882	0.044160	0.0441598757
d_{33}	-0.01847401	0.04314453	-0.018477	0.043144	0.0431445176
d_{34}	0.03032474	0.04439955	0.030332	0.044399	0.0443995583
d_{35}	0.05055831	0.04599041	0.050559	0.045990	0.0459904167
d_{36}	-0.01928529	0.03976137	-0.019283	0.039761	0.0397613757

(2) 區間分析之計算結果：

表 4.19 利用 CIM 模式，經由對數連結函數轉換後，分析卜瓦松分布模擬資料之效應的估算結果（區間分析）

Parameter	Fortran NR (analytic derivatives)		SAS NLP (analytic derivatives)		Fortran FD
	Approx		Approx		Approx
	Estimate	Std Err	Estimate	Std Err	Std Err
r_1	0.06941064	0.01489874	0.069403	0.014898	0.0148987268
m	0.98655288	0.11758918	0.986580	0.117589	0.1175889841
a^*	0.43190675	0.03980539	0.431931	0.039806	0.0398053393
d^*	0.15401118	0.04726772	0.154017	0.047268	0.0472676553
a_1	0.04032799	0.03362424	0.040321	0.033624	0.0336242206
a_2	0.01013317	0.03991811	0.010129	0.039918	0.0399180806
a_3	-0.06492385	0.04171268	-0.064959	0.041713	0.0417126213
a_6	-0.05464468	0.02958656	-0.054626	0.029586	0.0295865457
a_7	0.01410985	0.03269416	0.014101	0.032694	0.0326941319
a_8	0.02746015	0.04008256	0.027473	0.040083	0.0400825058
a_9	0.17816706	0.04311335	0.178171	0.043113	0.0431132999
a_{10}	0.06035464	0.03893475	0.060358	0.038935	0.0389347280
a_{11}	0.01954481	0.04005249	0.019547	0.040053	0.0400524619
a_{12}	-0.00775292	0.03363813	-0.007765	0.033638	0.0336381058
a_{13}	-0.01946978	0.03185917	-0.019459	0.031859	0.0318591537
a_{14}	0.10131656	0.03796636	0.101311	0.037966	0.0379663395
a_{15}	0.05289912	0.03841887	0.052911	0.038419	0.0384188450
a_{16}	-0.00288658	0.03991307	-0.002886	0.039913	0.0399130316
a_{17}	0.02056547	0.03782275	0.020562	0.037823	0.0378227043
a_{18}	-0.07804031	0.03345067	-0.078041	0.033451	0.0334506543
a_{19}	0.08162514	0.03694772	0.081613	0.036948	0.0369476979

a_{20}	0.02498542	0.04183652	0.024987	0.041837	0.0418364849
a_{21}	-0.02256266	0.04154864	-0.022563	0.041549	0.0415486140
a_{22}	0.01868340	0.04031798	0.018678	0.040318	0.0403179665
a_{23}	0.00434955	0.03809515	0.004352	0.038095	0.0380951227
a_{24}	-0.02810789	0.03294903	-0.028110	0.032949	0.0329489967
a_{25}	0.01305894	0.03456968	0.013050	0.034570	0.0345696488
a_{26}	0.00725999	0.04036950	0.007258	0.040369	0.0403694695
a_{27}	0.08133544	0.03859693	0.081336	0.038597	0.0385969014
a_{28}	-0.01199449	0.03837382	-0.011992	0.038374	0.0383737968
a_{29}	0.04051711	0.04105174	0.040518	0.041052	0.0410517224
a_{30}	-0.03225680	0.03413602	-0.032253	0.034136	0.0341360128
a_{31}	-0.05201666	0.03321456	-0.052022	0.033215	0.0332145228
a_{32}	0.00235080	0.04218496	0.002355	0.042185	0.0421849127
a_{33}	0.06563062	0.04125065	0.065642	0.041251	0.0412506100
a_{34}	0.00187212	0.03970987	0.001873	0.039710	0.0397098301
a_{35}	-0.01345511	0.04181474	-0.013455	0.041815	0.0418146919
a_{36}	0.00649850	0.03348287	0.006494	0.033483	0.0334828400
d_1	0.03058111	0.03989946	0.030591	0.039899	0.0398994243
d_2	-0.02638417	0.04301187	-0.026390	0.043012	0.0430118244
d_3	0.04767520	0.04421329	0.047663	0.044214	0.0442132494
d_6	-0.02243836	0.03653145	-0.022444	0.036531	0.0365314330
d_7	-0.00808353	0.03882123	-0.008090	0.038821	0.0388211921
d_8	-0.02057855	0.04316871	-0.020585	0.043169	0.0431686636
d_9	0.09648253	0.04406882	0.096496	0.044069	0.0440688015
d_{10}	0.03397686	0.04274458	0.033971	0.042745	0.0427445609
d_{11}	0.05328992	0.04272752	0.053288	0.042728	0.0427275060
d_{12}	-0.06862495	0.03988259	-0.068627	0.039883	0.0398825569
d_{13}	-0.09046826	0.03732032	-0.090458	0.037320	0.0373203007
d_{14}	0.02305514	0.04234180	0.023064	0.042342	0.0423417555
d_{15}	0.01935494	0.04297274	0.019357	0.042973	0.0429726951
d_{16}	-0.00017110	0.04138609	-0.000171	0.041386	0.0413860468
d_{17}	0.01248607	0.04298763	0.012482	0.042988	0.0429875852
d_{18}	0.05145065	0.03873509	0.051447	0.038735	0.0387350655
d_{19}	0.02821380	0.04161583	0.028208	0.041616	0.0416158128
d_{20}	0.03522899	0.04813541	0.035240	0.048135	0.0481353552
d_{21}	-0.02191541	0.04491297	-0.021923	0.044913	0.0449129332
d_{22}	-0.03052250	0.04269952	-0.030536	0.042699	0.0426995115

d_{23}	0.05130387	0.04164858	0.051305	0.041649	0.0416485521
d_{24}	-0.02326129	0.03842895	-0.023256	0.038429	0.0384289332
d_{25}	0.00302743	0.03976554	0.003039	0.039765	0.0397655135
d_{26}	-0.01326129	0.04238129	-0.013274	0.042381	0.0423812581
d_{27}	-0.00287907	0.04228040	-0.002880	0.042280	0.0422803630
d_{28}	0.08959285	0.04370664	0.089598	0.043707	0.0437066045
d_{29}	-0.01811204	0.04525200	-0.018110	0.045252	0.0452519654
d_{30}	0.00976375	0.04127432	0.009749	0.041274	0.0412742876
d_{31}	-0.06108497	0.03897719	-0.061081	0.038977	0.0389771609
d_{32}	0.01275975	0.04402808	0.012757	0.044028	0.0440280366
d_{33}	-0.01722905	0.04306068	-0.017227	0.043061	0.0430606507
d_{34}	0.02972185	0.04434192	0.029725	0.044342	0.0443418747
d_{35}	0.05052573	0.04586108	0.050517	0.045861	0.0458610340
d_{36}	-0.02146778	0.03960272	-0.021475	0.039603	0.0396026954

由區間分析的計算結果可知，標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置為 $\hat{r}_1=0.06941064$ ， $SE(\hat{r}_1)=0.01489874$ ，因此 95%的信賴區間為(0.03961316, 0.09920812)，包含了原始資料設定 QTL 的位置 0.090634623。本研究之區間分析的計算結果，都可準確估計標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置。

SAS/OR 內之 NLP 程式(Sas Institute Inc., 1993)為一個可作一般性最佳化 (general purpose optimization)的程式，因此可用於求解最大概似估計值。在 NLP 程式中，先定義一個需極大化或極小化的連續函數（目標函數），再指定一些參數的起始值，通常如此即可順利的求出最大概似估計值，且所指定之起始值並不需太精確。Proc NLP 之缺點為執行相當費時，且當模式內參數過多時，非常不易計算 Hessian 矩陣，即不易求得最大概似估計值之漸近變異矩陣，因此 Proc NLP 不適合作為 QTL 區間定位這種極為繁複計算的計算工具。在此以 SAS 軟體計算的目的只是為了驗證本研究以 Fortran 程式語言所撰寫之牛頓法程式的正確性。

第三節、模擬結果討論

表 4.20 資料模擬之計算結果整理

數量性狀資料		數量性狀基因座		近似標準誤完全相同	
表	分布	定位法	分析目標 ^a	連結函數	至小數點下的位數 ^b
4.4	Normal	SIM	Point	Identity	5
4.5	Normal	SIM	Interval	Identity	6
4.6	Binary	SIM	Point	Logit	3
4.7	Binary	SIM	Interval	Logit	4
4.8	Binary	SIM	Point	Probit	4
4.9	Binary	SIM	Interval	Probit	4
4.10	Poisson	SIM	Point	Log	5
4.11	Poisson	SIM	Interval	Log	5
4.12	Normal	CIM	Point	Identity	6
4.13	Normal	CIM	Interval	Identity	3
4.14	Binary	CIM	Point	Logit	3
4.15	Binary	CIM	Interval	Logit	3
4.16	Binary	CIM	Point	Probit	4
4.17	Binary	CIM	Interval	Probit	4
4.18	Poisson	CIM	Point	Log	6
4.19	Poisson	CIM	Interval	Log	5

a Point 指第一條染色體上，標識 4 與標識 5 之中點(Chrom 1. 70cM)； Interval 指第一條染色體上，標識 4 與標識 5 之區間(Chrom 1. 60~80cM)。

b 利用概似函數的二次微分式與利用有限差分近似法的近似微分式，兩種方法所得之模式參數的近似標準誤完全相同至小數點以下的位數。

由上述之模擬資料的計算結果可知（表 4.19），利用概似函數的二次微分式與概似函數的有限差分近似二次微分式，兩種計算方法所算出之模式參數的近似標準誤(approximation standard error)，即漸近變異矩陣之對角線元素的開根號值，都可完全準確到小數點以下三到六位；由於 Fortran NR 之最大概似估計值的計算結果，幾乎都包含了許多位的小數，而本模擬是直接將 Fortran NR 報表之最大概似估計值的計算結果代入 Fortran FD 計算，如此可能造成 Fortran FD 近似標準誤之計算結果的誤差，若能改進 Fortran FD 之最大概似估計值的資料讀取方式，則利用概似函數之有限差分近似二次微分式的近似標準誤計算結果應能再準

確到小數點以下更多位數。本研究為更明確的了解利用概似函數的二次微分式與概似函數的有限差分近似二次微分式，兩者之漸近變異矩陣計算結果的準確程度，因此列出小數點以下較多位數的近似標準誤計算結果，對於實際數量性狀資料之分析，則毋須計算至小數點以下如此多位的數值，故兩種方法之漸近變異矩陣計算結果，幾乎可說是完全相同。

利用有限差分近似法的近似二次微分式計算最大概似估計值的漸近變異矩陣，不但方法簡單，在使用上也不需先做概似函數微分式的繁複推導，且對本研究模擬之各類數量性狀資料（常態分布、二項分布與卜瓦松分布資料），或由不同的 QTL 定位法（SIM 與 CIM）和連結函數（Identity、Logit、Probit、Log）所組成的統計模式與概似函數，利用概似函數之有限差分近似二次微分式與利用概似函數二次微分式的漸近變異矩陣計算結果幾乎完全相同。因此可證實本研究提出利用有限差分近似法來計算最大概似估計值之漸近變異矩陣的實用性與正確性。

第五章、結果與討論

在數量性狀基因座的定位分析上，可用於估算混合模式的最大概似估計值的方法甚多，如 EM 法、ECM 法、IRLS 法等，但最大概似估計值的漸近變異矩陣因為需要利用概似函數的二次微分式求算，又由於一般混合模式之概似函數的二次微分式相當複雜不易導出，因此本研究提出以數值方法上的有限差分近似法來計算概似函數的近似二次微分式與最大概似估值的漸近變異矩陣。

本研究主要使用簡單區間定位法與綜合區間定位法建構 QTL 定位分析的混合模式，對於常態分布、二項分布與卜瓦松分布等各類型的數量性狀資料，簡單區間定位法對於染色體上僅具有 1 個 QTL 資料的檢定力較高，但若染色體上有兩個以上的 QTL 時，則以綜合區間定位法的結果較佳(江, 1998；陳, 1998)，由於實際資料並無法事先得知各染色體上 QTL 的個數，所以都會同時使用兩種模式來判斷及比較。無論是使用簡單區間定位法或綜合區間定位法的模式來作分析，主要目的仍是判斷染色體上是否有 QTL 存在，與染色體上 QTL 最有可能的存在位置，但若能在計算混合模式之最大概似估計值的同時，又能提供估值的變異，則可再更進一步的評估根據此估值所作之統計推論的可靠性。

由於二項分布或卜瓦松分布表型值資料是先模擬出常態分布性狀值再做適當的轉換，因轉換過程可能會損失一些訊息，故本研究模擬產生較多二項分布與卜瓦松分布的個體資料，而資料模擬所設定之數量性狀基因的累加性效應與顯性效應亦略大於常態分布的表型值資料。本研究之資料模擬僅計算第一條染色體上標識 4 與標識 5 之中點位置之數量性狀基因的各项效應（單點分析），以及第一條染色體上標識 4 與標識 5 之間最可能有數量性狀基因座的存在位置與此位置之數量性狀基因的各项效應（區間分析），而區間分析的計算結果也都可準確估計標識 4 與標識 5 間最有可能存在 QTL 的位置。透過相同的方法可掃描 F_2 子代的所有染色體，計算染色體上的每一個位置之數量性狀基因效應，與計算染色體上

的每一個目標區間內最可能有數量性狀基因座的存在位置和此位置之數量性狀基因的各項效應。

基本上，當數量性狀資料之機率分布為指數分布族時，皆可利用本文第三章第六節所整理的方法推導對數概似函數二次微分式，但微分式推導的過程既複雜，且若原本的 QTL 定位的模式中加入了其他新的訊息，如時間、地點或年份做為共變數時，又必須再重新推導各微分式。利用本研究之有限差分近似法計算概似函數的近似二次微分式，不但方法簡單，且當數量性狀資料之分布改變或 QTL 的定位模式改變時，仍可利用相同的公式計算各模式之對數概似函數的近似二次微分式，而由本研究之模擬結果可知，對常態分布、二項分布及卜瓦松分布三種類型之 F_2 子代的數量性狀資料，利用概似函數的二次微分式與利用概似函數的有限差分近似二次微分式，兩者所算出之最大概似估計值的漸近變異矩陣幾乎都能完全相同。

在一般最佳化問題的求解上，只要目標函數可微分（本研究之目標函數為對數概似函數 $\log L(\theta)$ ），即可利用有限差分近似法來遞迴求解目標函數之各參數估值，但因有限差分近似法在遞迴求解的過程上相當得耗時，有時也可能會發生參數無法收斂而求不出解的情況，除非沒有其他更好的計算方法，通常不建議使用有限差分近似法來遞迴求解。一般可用於求解 QTL 定位分析之概似函數最大概似估計值的方法甚多，故不建議利用有限差分近似法來遞迴求解概似函數的最大概似估計值，本研究僅使用有限差分近似法計算目標函數（對數概似函數 $\log L(\theta)$ ）之近似二次微分式的方法，配合以其他計算方法（如 EM 法）所求出之最大概似估計值，計算最大概似估計值的漸近變異矩陣。此外，除了本研究所模擬之常態分布、二項分布及卜瓦松分布的數量性狀資料之外，對其他分布的數量性狀資料，理論上只要混合模式的對數概似函數 $\log L(\theta)$ 可微分，都可利用相同之計算概似函數近似二次微分式的方法來求算最大概似估計值的漸近變異矩陣。在數值分析中，有限差分近似法可計算目標函數之近似二次微分式的方法很

多，本研究使用 Abramowitz 和 Stegun (1972)的方法計算，而模擬資料的漸近變異矩陣計算結果也證實本研究之有限差分近似法的正確性。各種不同計算近似二次微分式的方法應在計算時間與計算結果的準確度上有所差異，有興趣的讀者可再嘗試以其他方法計算。

本研究僅討論最大概似估計值之漸近變異矩陣的計算，由於本研究在資料模擬時是利用牛頓法所求出的最大概似估計值，代入有限差分近似法計算最大概似估計值的漸近變異矩陣；因為牛頓法在求出最大概似估計值的同時，也順道求出了最大概似估計值的漸近變異矩陣，但有限差分近似法只計算最大概似估計值的漸近變異矩陣，故本研究在模擬結果中並沒有特別比較兩種方法的計算時間。由於牛頓法之遞迴求解的過程未必能收斂且在計算上必須使用概似函數的二次微分式，若牛頓法無法收斂或混合模式之概似函數的二次微分式相當複雜而不易導出時，雖可利用其他的計算方法，如 EM 法，計算概似函數的最大概似估計值，但最大概似估計值的漸近變異矩陣卻仍需要利用概似函數的二次微分式計算，因此本研究提出利用有限差分近似法來計算概似函數的近似二次微分式與最大概似估計值的漸近變異矩陣。牛頓法和 EM 法等不同的計算方法或許在計算方式的導出與計算效率上相差極大，但最後卻大多能收斂到相同的解。在實際的應用上，本研究之有限差分近似法的使用，必須配合其他的計算方法（如 EM 法、ECM 法、IRLS 法等）所求出之最大概似估計值，才可計算最大概似估計值的漸近變異矩陣，故若以求解概似函數之最大概似估計值及其漸近變異矩陣的整體計算時間來看，牛頓法所需的計算時間應仍小於其他的計算方法（如 EM 法）搭配有限差分近似法所需的計算時間。

近年來數量性狀基因座定位法的發展，有些定位法的統計模式內加入了環境效應之類的隨機因子(random effect)，或考慮到模式內因子間의 交感作用等，複雜的固定混合模式(mixed mixture model)在求解上更加困難，而最大概似估計值的變異矩陣在計算上也更為不易，若能利用本研究之有限差分近似法計算，應

可有效解決求解模式上所需的複雜計算,關於這方面情況可能需要再進一步的研究與探討。在數量性狀基因座的定位與分析上,當各類數學模式之概似函數無已知的二次微分式或不易以解析方法導出時,本研究建議可先以 EM 法、ECM 法、IRLS 法等方法來計算模式之最大概似估計值。一但求得最大概似估計值的解析解,則可利用本研究之有限差分近似法來計算概似函數的近似二次微分式及最大概似估值的漸近變異矩陣。

參考書籍與文獻

- 劉清, 1997 數量性狀基因座定位法上最大概似估計值及漸近變異矩陣之計算. 中華農藝, 第七卷: 213 - 243.
- 劉清, 1998 Maximum likelihood estimation of a general mixture model by Newton-Raphson method for mapping and analysis of quantitative trait loci. 八十七年度機率統計學術研討會論文集. : 175 - 192.
- 盧傳熙, 1997 數量性狀基因座定位與分析上之最大概似估算. 台灣大學碩士論文.
- 江志民, 1998 數量性狀基因座定位法在二項分布上之應用. 台灣大學碩士論文.
- 陳柏仰, 1998 數量性狀基因座定位法在卜瓦松分布上之應用. 台灣大學碩士論文.
- 張雪愷, 2000 數量性狀基因座定位法在順序資料上之應用. 台灣大學碩士論文.
- 陳嘉芬, 2001 現代遺傳學. 藝軒圖書出版社.
- Abramowitz and Stegun, Abramowitz, M. and Stegun, I.A., 1972 Handbook of Mathematical Functions, New-York: Dover Publications, Inc. p. 884
- Bailey, N. T. J., 1961 Introduction to the Mathematical Theory of Genetic Linkage. Clarendon Press, Oxford.
- Cowen, N.M., 1989 Multiple linear regression analysis of RFLP data sets used in mapping QTLs, pp. 113-116 in Helentjaris, T. and Burr, B. (eds.): Development and Application of Molecular Markers to Problems in Plant Genetics. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.
- Dempster, A. P., Laird, N. M. and Rubin, D. B., 1977 Maximization likelihood from incomplete data via the EM algorithm. J. R. Statist. Soc. Ser B, 39:1-38.
- Jansen, R. C., 1992 A general mixture model for mapping quantitative trait loci by using molecular markers. Theor Appl Gener, 85:252-260.
- Jiang, C. J. and Zeng, Z. B., 1995 Multiple trait analysis of genetic mapping for quantitative trait loci. Genetics, 140:1111-1127.
- Kao, C. H., 1995 Statistical methods for locating positions and analyzing epistasis of

multiple quantitative trait genes using molecular marker information. PhD thesis, North Carolina State University.

Lander, E. S. and Botstein, D. B., 1989 Mapping Mendelian factors under-lying quantitative traits using RFLP linkage maps. *Genetics*, 121:185-199.

Meng, X. L. and Rubin, D. B., 1991 Using EM to obtain asymptotic variance-covariance matrices: The SEM algorithm. *J. Am. Statist. Assoc.* 86:899-909.

Ott, J., 1985 Analysis of human genetics linkage. Johns Hopkins Press, Baltimore.

Sas Institute Inc., 1993 Nonlinear programming extended user's guide. SAS Institute Inc., Cary, NC, 155pp.

Soller, M., and Brody, T., 1976 On the power of experimental designs for the detection of linkage between marker loci and quantitative loci in crosses between inbred lines. *Theor. Appl. Genet.* 47:35-39.

Stam, P., 1991 Some aspects of QTL analysis, in Proceedings of the Eighth Meeting of the Eucarpia Section Biometrics on Plant Breeding. BRNO, July 1991.

Zeng, Z. B., 1993 Theoretical basis for separation of multiple linked gene effects in mapping quantitative trait loci. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:10972-10976.

Zeng, Z. B., 1994 Precision mapping of quantitative trait loci. *Genetics*, 136:1457-1468.

附錄 1、兩基因座間的距離與互換率

當細胞進行減數分裂的過程中，同源染色體(homologous chromosomes)配對時，染色體間的遺傳物質可能會發生互換的現象，因為互換發生的機率大小與兩基因座間的距離遠近成正比，所以可利用互換率來估計兩基因座間距離。比鄰於同一條染色體上的兩基因座之距離最近，而位於個別獨立之染色體上的兩基因座之距離最遠。

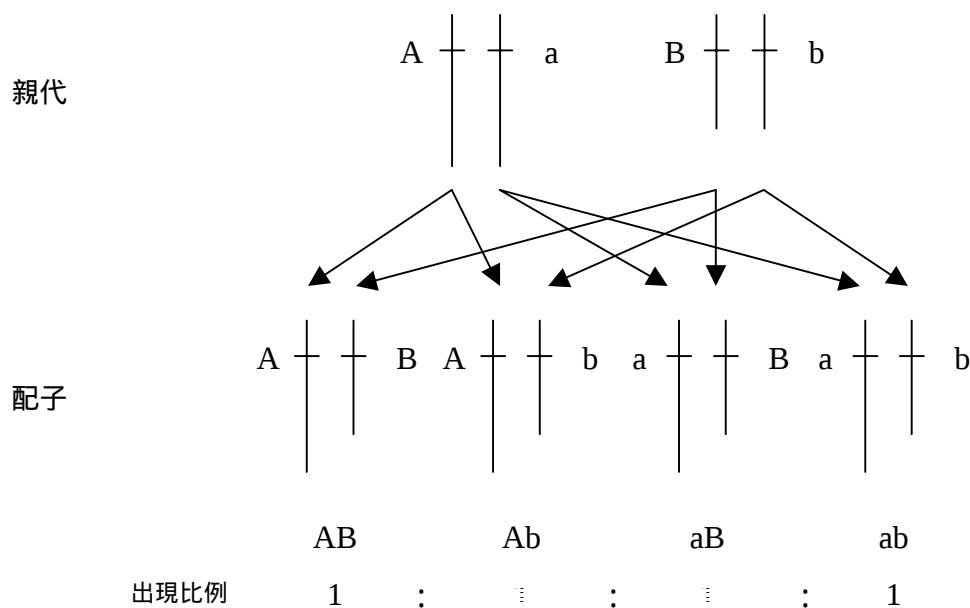


圖 A1.1 親代基因型與配子（兩基因座位於不同染色體）

如圖 A1.1，若兩基因座位於不同的染色體上，則依據孟德爾(Mendel)之獨立分配律(Law of independence assortment)：親代的配子 (gametes, 生殖細胞) 形成時，每一對遺傳因子的分配是各自獨立的，因此基因型 AaBb 之親代，可以產生相同比例的 AB、Ab、aB、ab 四種配子(陳, 2001)。

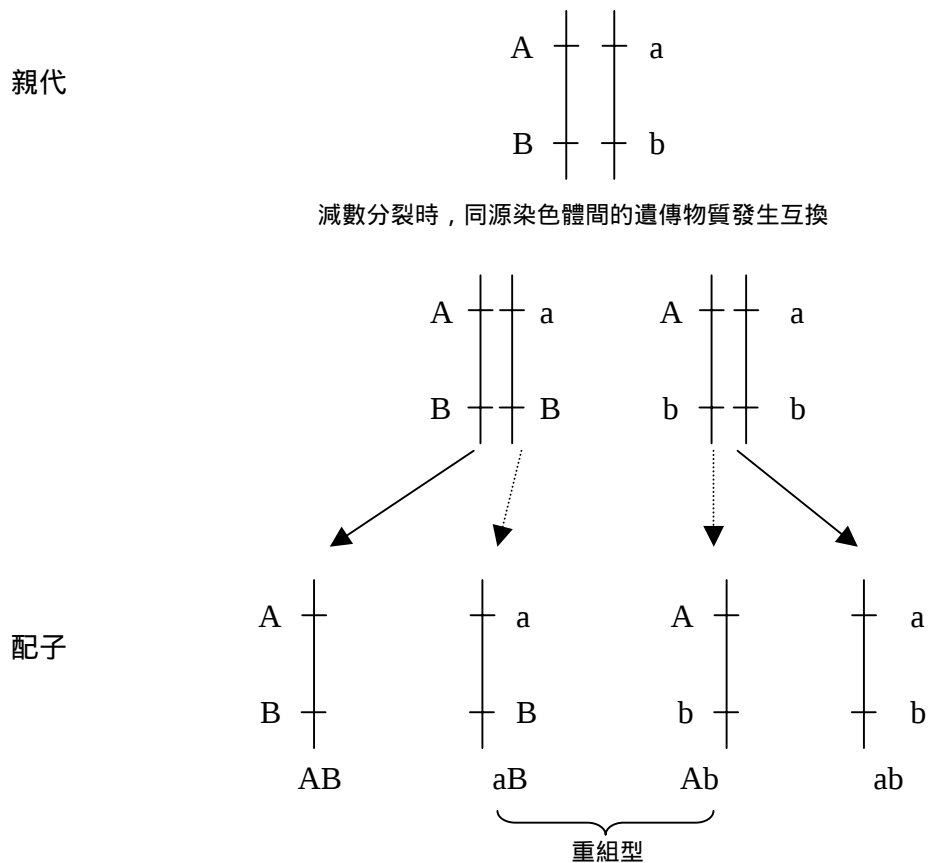


圖 A1.2 親代基因型與配子（兩基因座間發生互換）

如圖 A1.2，由於親代的配子形成時，位於同一條染色體上的兩基因座曾發生互換，因此基因型 AB/ab 之親代（AB/ab 代表基因座 A 與 B 在一條染色體上，基因座 a 與 b 在一條染色體上），除了產生 AB、ab 兩種與親代染色體同型的配子之外，也產生了 aB、Ab 兩種重組型的配子；若兩基因座間的互換率等於 0.5，即親代型配子與重組型配子之比例 = (AB + ab) : (aB + Ab) = (1 - 0.5) : 0.5 = 1 : 1 = (1 + 1) : (1 + 1)，其運作宛如兩基因座位於個別獨立之染色體上（如圖 A1.1）。因此，當兩基因座間的互換率相當接近或等於 0.5 時，則視兩基因座位於不同的染色體上。

附錄 2、數量性狀基因座各基因型的出現機率

表 A2.1 數量性狀基因座各基因型的出現機率

兩翼標識因子基因型	QTL 基因型		
	QQ	Qq	qq
M_1M_1 / M_2M_2	p_{10}	p_{11}	p_{12}
M_1M_1 / M_2m_2	p_{20}	p_{21}	p_{22}
M_1M_1 / m_2m_2	p_{30}	p_{31}	p_{32}
M_1m_1 / M_2M_2	p_{40}	p_{41}	p_{42}
M_1m_1 / M_2m_2	p_{50}	p_{51}	p_{50}
M_1m_1 / m_2m_2	p_{42}	p_{41}	p_{40}
m_1m_1 / M_2M_2	p_{32}	p_{31}	p_{30}
m_1m_1 / M_2m_2	p_{22}	p_{21}	p_{20}
m_1m_1 / m_2m_2	p_{12}	p_{11}	p_{10}

註：標識因子與 QTL 的順序若為 M_1QM_2 ，則 M_1M_2 、 M_1Q 與 QM_2 之間的互換率分別為 r 、 r_1 以

$$\text{及 } r_2 = \frac{r - r_1}{1 - 2r_2}。$$

$$t_1 = (1 - r_1 - r_2 + 2r_1r_2)^2$$

$$p_{10} = \frac{(1 - r_1)^2 (1 - r_2)^2}{t_1}$$

$$p_{11} = \frac{2r_1(1 - r_1)r_2(1 - r_2)}{t_1}$$

$$p_{12} = \frac{r_1^2 r_2^2}{t_1}$$

$$t_2 = r_1 - 4r_1r_2 + r_2 - r_1^2 + 4r_1^2r_2 + 4r_1r_2^2 - r_2^2 - 4r_1^2r_2^2$$

$$p_{20} = \frac{(1-r_1)^2 r_2 (1-r_2)}{t_2}$$

$$p_{21} = \frac{r_1 (1-r_1) (1-2r_2+2r_2^2)}{t_2}$$

$$p_{12} = \frac{r_1^2 r_2 (1-r_2)}{t_2}$$

$$t_3 = (-r_1 - r_2 + 2r_1 r_2)^2$$

$$p_{30} = \frac{(1-r_1)^2 r_2^2}{t_3}$$

$$p_{31} = \frac{2r_1 (1-r_1) r_2 (1-r_2)}{t_3}$$

$$p_{32} = \frac{r_1^2 (1-r_2)^2}{t_3}$$

$$t_4 = t_2$$

$$p_{40} = \frac{r_1 (1-r_1) (1-r_2)^2}{t_4}$$

$$p_{41} = \frac{r_2 (1-r_2) (1-2r_1+2r_1^2)}{t_4}$$

$$p_{42} = \frac{r_1 (1-r_1) r_2^2}{t_4}$$

$$t_5 = \frac{1}{2} - r_1 - r_2 + r_1^2 + r_2^2 + 4r_1 r_2 - 4r_1^2 r_2 - 4r_1 r_2^2 + 4r_1^2 r_2^2$$

$$p_{50} = \frac{r_1 (1-r_1) r_2 (1-r_2)}{t_5}$$

$$p_{51} = \frac{(1-2r_1+2r_1^2) (1-2r_2+2r_2^2)}{2t_5}$$

附錄 3、對數概似函數之二次微分式的導出

由第三章(17)，對數概似函數之一次微分式如下(劉, 1998)：

$$\begin{aligned}\frac{\partial \log g(y_i)}{\partial \theta_1} &= \frac{\partial}{\partial \theta_1} \left[\log \left(\sum_{j=0}^2 p_{ij} f_{ij} \right) \right] \\ &= [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta_1}\end{aligned}\quad (A3-1)$$

欲求對數概似函數之二次微分式，則再次微分對數概似函數之一次微分式

(A3-1)：

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} &= \frac{\partial}{\partial \theta_1} \left[\frac{\partial \log g(y_i)}{\partial \theta'_1} \right] \\ &= \frac{\partial}{\partial \theta_1} \left\{ [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right\} \\ &= [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \frac{\partial^2 p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} - [g(y_i)]^{-2} \frac{\partial g(y_i)}{\partial \theta_1} \left(\sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right)\end{aligned}\quad (A3-2)$$

先分別導出(A3-2)中，(i) $\left\{ [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \frac{\partial^2 p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} \right\}$ ；(ii) $\left\{ [g(y_i)]^{-2} \frac{\partial g(y_i)}{\partial \theta_1} \left(\sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right\}$

兩部分。

(i) 推導 $\left\{ [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \frac{\partial^2 p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} \right\}$ ：

由下列各式之微分結果，

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} &= \frac{\partial}{\partial \theta_1} \left(f_{ij} \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \\ &= f_{ij} \frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1}\end{aligned}$$

$$= f_{ij} \frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + f_{ij} \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} \quad (\text{A3-3})$$

$$\frac{\partial^2 p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} = p_{ij} \frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + p_{ij} \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \quad (\text{A3-4})$$

將(A3-3)與(A3-4)之結果代入推導式

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} &= \frac{\partial}{\partial \theta_1} \left(\frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial \theta_1} \left(p_{ij} \frac{\partial f_{ij}}{\partial \theta'_1} + f_{ij} \frac{\partial p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \\ &= \left(p_{ij} \frac{\partial^2 f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) + \left(f_{ij} \frac{\partial^2 p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \\ &= \left[p_{ij} f_{ij} \left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) + p_{ij} f_{ij} \left(\frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \\ &\quad + \left[p_{ij} f_{ij} \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) + p_{ij} f_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \end{aligned} \quad (\text{A3-5})$$

因此，

$$\begin{aligned} [g(y_i)]^{-1} \sum_{j=0}^2 \frac{\partial^2 p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} &= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left[\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right. \\ &\quad \left. + \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \end{aligned} \quad (\text{A3-6})$$

(ii) 推導 $\left\{ [g(y_i)]^{-2} \frac{\partial g(y_i)}{\partial \theta_1} \left(\sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right\} :$

由下列各式之微分結果，

$$\begin{aligned} [g(y_i)]^{-1} \frac{\partial g(y_i)}{\partial \theta_1} &= \frac{\partial \log g(y_i)}{\partial \theta_1} \\ &= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \end{aligned} \quad (\text{A3-7})$$

$$\begin{aligned} [g(y_i)]^{-1} \left(\sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) &= \frac{\partial \log g(y_i)}{\partial \theta'_1} \\ &= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \end{aligned} \quad (\text{A3-8})$$

所以

$$\begin{aligned} [g(y_i)]^{-2} \frac{\partial g(y_i)}{\partial \theta_1} \left(\sum_{j=0}^2 \frac{\partial p_{ij} f_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) &= \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \end{aligned} \quad (\text{A3-9})$$

將(i)與(ii)之結果，(A3-6)與(A3-9)代入(A3-2)之中，可得對數概似函數之二次微分式：

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} &= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left[\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right. \\ &\quad \left. + \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \theta_1 \partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \\ &\quad - \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta_1} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \theta'_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \theta'_1} \right) \right] \end{aligned} \quad (\text{A3-10})$$

即第三章(18)。

將(A3-10)中的 $\partial \theta'_1$ 改為 $\partial \theta'_2$ ：

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 \log g(y_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}_1 \partial \boldsymbol{\theta}_2'} &= \sum_{j=0}^2 q_{ij} \left[\left(\frac{\partial^2 \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1 \partial \boldsymbol{\theta}_2'} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_2'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1} \cdot \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_2'} \right) \right. \\
&\quad \left. + \left(\frac{\partial^2 \log p_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1 \partial \boldsymbol{\theta}_2'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_2'} + \frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1} \cdot \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_2'} \right) \right] \\
&\quad - \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_1} \right) \right] \left[\sum_{j=0}^2 q_{ij} \left(\frac{\partial \log f_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_2'} + \frac{\partial \log p_{ij}}{\partial \boldsymbol{\theta}_2'} \right) \right]
\end{aligned}
\tag{A3-11}$$

即第三章(19)。

附錄 4、數量性狀基因座各基因型之出現機率函 數($\log p_{ij}$)對互換率(r_1)的一次微分式

表 A4.1 數量性狀基因座各基因型之出現機率函數($\log p_{ij}$)對互換率(r_1)的一次微分式

兩翼標識因子的基因型	QTL 基因型		
	QQ	Qq	qq
M_1M_1 / M_2M_2	$p_{10}^{(1)}$	$p_{11}^{(1)}$	$p_{12}^{(1)}$
M_1M_1 / M_2m_2	$p_{20}^{(1)}$	$p_{21}^{(1)}$	$p_{22}^{(1)}$
M_1M_1 / m_2m_2	$p_{30}^{(1)}$	$p_{31}^{(1)}$	$p_{32}^{(1)}$
M_1m_1 / M_2M_2	$p_{40}^{(1)}$	$p_{41}^{(1)}$	$p_{42}^{(1)}$
M_1m_1 / M_2m_2	$p_{50}^{(1)}$	$p_{51}^{(1)}$	$p_{50}^{(1)}$
M_1m_1 / m_2m_2	$p_{42}^{(1)}$	$p_{41}^{(1)}$	$p_{40}^{(1)}$
m_1m_1 / M_2M_2	$p_{32}^{(1)}$	$p_{31}^{(1)}$	$p_{30}^{(1)}$
m_1m_1 / M_2m_2	$p_{22}^{(1)}$	$p_{21}^{(1)}$	$p_{20}^{(1)}$
m_1m_1 / m_2m_2	$p_{12}^{(1)}$	$p_{11}^{(1)}$	$p_{10}^{(1)}$

註：標識因子與 QTL 的順序若為 M_1QM_2 ，則 M_1M_2 、 M_1Q 與 QM_2 之間的互換率分別為 r 、 r_1 以

$$\text{及 } r_2 = \frac{r - r_1}{1 - 2r_2}。$$

$$p_{10}^{(1)} = \frac{2(r - 2r_1 + 2r_1^2)}{(-1 + r_1)(-1 + r + r_1)(-1 + 2r_1)}$$

$$p_{11}^{(1)} = \frac{-r + r^2 + 2r_1 - 6r_1^2 + 8r_1^3 - 4r_1^4}{(r - r_1)(-1 + r_1)r_1(-1 + r + r_1)(-1 + 2r_1)}$$

$$p_{12}^{(1)} = \frac{2(r - 2r_1 + 2r_1^2)}{rr_1 - r_1^2 - 2rr_1^2 + 2r_1^3}$$

$$p_{20}^{(1)} = \frac{1-2r-2r^2-3r_1+6r_1^2-4r_1^3}{(r-r_1)(-1+r_1)(-1+r+r_1)(-1+2r_1)}$$

$$p_{21}^{(1)} = \frac{1-2r+2r^2-4r_1+12r_1^2-16r_1^3+8r_1^4}{(-1+r_1)r_1(-1+2r_1)(1-2r+2r^2-2r_1+2r_1^2)}$$

$$p_{22}^{(1)} = \frac{2r-2r^2-3r_1+6r_1^2-4r_1^3}{(r-r_1)r_1(-1+r+r_1)(-1+2r_1)}$$

$$p_{30}^{(1)} = \frac{2(-1+r+2r_1-2r_1^2)}{(r-r_1)(1-3r_1+2r_1^2)}$$

$$p_{31}^{(1)} = \frac{-r+r^2+2r_1-6r_1^2+8r_1^3-4r_1^4}{(r-r_1)(-1+r_1)r_1(-1+r+r_1)(-1+2r_1)}$$

$$p_{32}^{(1)} = \frac{2(1-r-2r_1+2r_1^2)}{r_1(-1+r+r_1)(-1+2r_1)}$$

$$p_{40}^{(1)} = \frac{-1+r+3r_1-6r_1^2+4r_1^3}{(-1+r_1)r_1(-1+r+r_1)(-1+2r_1)}$$

$$p_{41}^{(1)} = \frac{1-2r+2r^2-4r_1+12r_1^2-16r_1^3+8r_1^4}{(-1+2r_1)(r-r^2-r_1+r_1^2)(1-2r_1+2r_1^2)}$$

$$p_{42}^{(1)} = \frac{r-3r_1+6r_1^2-4r_1^3}{(r-r_1)r_1(1-3r_1+2r_1^2)}$$

$$p_{50}^{(1)} = \frac{-r+r^2+2r_1-6r_1^2+8r_1^3-4r_1^4}{(r-r_1)(-1+r_1)r_1(-1+r+r_1)(-1+2r_1)}$$

$$p_{51}^{(1)} = \frac{4(r-r^2-2r_1+6r_1^2-8r_1^3+4r_1^4)}{(-1+2r_1)(1-2r_1+2r_1^2)(1-2r+2r^2-2r_1+2r_1^2)}$$

附錄 5、數量性狀基因座各基因型之出現機率函 數($\log p_{ij}$)對互換率(r_1)的二次微分式

表 A5.1 數量性狀基因座各基因型之出現機率函數($\log p_{ij}$)對互換率(r_1)的二次微分式.

兩翼標識因子的基因型	QTL 基因型		
	QQ	Qq	qq
M_1M_1 / M_2M_2	$p_{10}^{(2)}$	$p_{11}^{(2)}$	$p_{12}^{(2)}$
M_1M_1 / M_2m_2	$p_{20}^{(2)}$	$p_{21}^{(2)}$	$p_{22}^{(2)}$
M_1M_1 / m_2m_2	$p_{30}^{(2)}$	$p_{31}^{(2)}$	$p_{32}^{(2)}$
M_1m_1 / M_2M_2	$p_{40}^{(2)}$	$p_{41}^{(2)}$	$p_{42}^{(2)}$
M_1m_1 / M_2m_2	$p_{50}^{(2)}$	$p_{51}^{(2)}$	$p_{50}^{(2)}$
M_1m_1 / m_2m_2	$p_{42}^{(2)}$	$p_{41}^{(2)}$	$p_{40}^{(2)}$
m_1m_1 / M_2M_2	$p_{32}^{(2)}$	$p_{31}^{(2)}$	$p_{30}^{(2)}$
m_1m_1 / M_2m_2	$p_{22}^{(2)}$	$p_{21}^{(2)}$	$p_{20}^{(2)}$
m_1m_1 / m_2m_2	$p_{12}^{(2)}$	$p_{11}^{(2)}$	$p_{10}^{(2)}$

註：標識因子與 QTL 的順序若為 M_1QM_2 ，則 M_1M_2 、 M_1Q 與 QM_2 之間的互換率分別為 r 、 r_1 以

$$\text{及 } r_2 = \frac{r - r_1}{1 - 2r_2}。$$

$$p_{10}^{(2)} = 2 \left(2 - 6r + 3r^2 - 4r_1 + 14rr_1 - 4r^2r_1 - 2r_1^2 - 8rr_1^2 + 8r_1^3 - 4r_1^4 \right) /$$

$$\left[(-1 + r_1)^2 (-1 + r + r_1)^2 (-1 + 2r_1)^2 \right]$$

$$p_{11}^{(2)} = \left(-r^2 + 2r^3 - r^4 + 2rr_1 + 4r^2r_1 - 12r^3r_1 + 6r^4r_1 - 2r_1^2 - 12rr_1^2 + 6r^2r_1^2 \right. \\ \left. + 12r^3r_1^2 - 6r^4r_1^2 + 16r_1^3 + 12rr_1^3 - 12r^2r_1^3 - 46r_1^4 + 14rr_1^4 - 14r^2r_1^4 + 68r_1^5 \right. \\ \left. - 24rr_1^5 + 24r^2r_1^5 - 60r_1^6 + 8rr_1^6 - 8r^2r_1^6 + 32r_1^7 - 8r_1^8 \right) /$$

$$\left[(r-r_1)^2 (-1+r_1)^2 r_1^2 (-1+r+r_1)^2 (-1+2r_1)^2 \right]$$

$$p_{12}^{(2)} = 2 \left(-r^2 + 2rr_1 + 4r^2 r_1 - 2r_1^2 - 8rr_1^2 + 8r_1^3 - 4r_1^4 \right) /$$

$$\left[(r-r_1)^2 r_1^2 (-1+2r_1)^2 \right]$$

$$p_{20}^{(2)} = \left(-1 + 2r + 4r^2 - 12r^3 + 6r^4 + 8r_1 - 24rr_1 + 16r^2 r_1 + 16r^3 r_1 - 8r^4 r_1 - 21r_1^2 \right.$$

$$\left. + 54rr_1^2 - 54r^2 r_1^2 + 30r_1^3 - 40rr_1^3 + 40r^2 r_1^3 - 32r_1^4 + 8rr_1^4 - 8r^2 r_1^4 + 24r_1^5 - 8r_1^6 \right) /$$

$$\left[(r-r_1)^2 (-1+r_1)^2 (-1+r+r_1)^2 (-1+2r_1)^2 \right]$$

$$p_{21}^{(2)} = \left(-1 + 4r - 8r^2 + 8r^3 - 4r^4 + 10r_1 - 32rr_1 + 56r^2 r_1 - 48r^3 r_1 + 24r^4 r_1 - 38r_1^2 \right.$$

$$\left. + 72rr_1^2 - 96r^2 r_1^2 + 48r^3 r_1^2 - 24r^4 r_1^2 + 88r_1^3 - 48rr_1^3 + 48r^2 r_1^3 - 156r_1^4 - 56rr_1^4 \right.$$

$$\left. + 56r^2 r_1^4 + 224r_1^5 + 96rr_1^5 - 96r^2 r_1^5 - 224r_1^6 - 32r^2 r_1^6 + 32r^2 r_1^6 + 128r_1^7 - 32r_1^8 \right) /$$

$$\left[(-1+r_1)^2 r_1^2 (-1+2r_1)^2 (1-2r+2r^2-2r_1+2r_1^2)^2 \right]$$

$$p_{22}^{(2)} = \left(-2r^2 + 4r^3 - 2r^4 + 4rr_1 + 4r^2 r_1 - 16r^3 r_1 + 8r^4 r_1 - 3r_1^2 - 18rr_1^2 + 18r^2 r_1^2 \right.$$

$$\left. + 18r_1^3 + 8rr_1^3 - 8r^2 r_1^3 - 32r_1^4 + 8rr_1^4 - 8r^2 r_1^4 + 24r_1^5 - 8r_1^6 \right) /$$

$$\left[(r-r_1)^2 r_1^2 (-1+r+r_1)^2 (-1+2r_1)^2 \right]$$

$$p_{30}^{(2)} = 2 \left(-1 + 3r^2 + 6r_1 - 6rr_1 - 4r^2 r_1 - 10r_1^2 + 8rr_1^2 + 8r_1^3 - 4r_1^4 \right) /$$

$$\left[(r-r_1)^2 (-1+r_1)^2 (-1+2r_1)^2 \right]$$

$$p_{31}^{(2)} = \left(-r^2 + 2r^3 - r^4 + 2rr_1 + 4r^2 r_1 - 12r^3 r_1 + 6r^4 r_1 - 2r_1^2 - 12rr_1^2 + 6r^2 r_1^2 \right.$$

$$\left. + 12r^3 r_1^2 - 6r^4 r_1^2 + 16r_1^3 + 12rr_1^3 - 12r^2 r_1^3 - 46r_1^4 + 14rr_1^4 - 14r^2 r_1^4 + 68r_1^5 \right.$$

$$\left. - 24rr_1^5 + 24r^2 r_1^5 - 60r_1^6 + 8rr_1^6 - 8r^2 r_1^6 + 32r_1^7 - 8r_1^8 \right) /$$

$$\left[(r-r_1)^2 (-1+r_1)^2 r_1^2 (-1+r+r_1)^2 (-1+2r_1)^2 \right]$$

$$p_{32}^{(2)} = 2 \left(-1 + 2r - r^2 + 6r_1 - 10rr_1 + 4r^2r_1 - 10r_1^2 + 8rr_1^2 + 8r_1^3 - 4r_1^4 \right) /$$

$$\left[r_1^2 (-1 + r + r_1)^2 (-1 + 2r_1)^2 \right]$$

$$p_{40}^{(2)} = \left(-1 + 2r - r^2 + 8r_1 - 14rr_1 + 6r^2r_1 - 21r_1^2 + 24rr_1^2 - 6r^2r_1^2 \right.$$

$$\left. + 30r_1^3 - 12rr_1^3 - 32r_1^4 + 24r_1^5 - 8r_1^6 \right) /$$

$$\left[(-1 + r_1)^2 r_1^2 (-1 + r + r_1)^2 (-1 + 2r_1)^2 \right]$$

$$p_{41}^{(2)} = \left(-1 + 2r + 6r^2 - 16r^3 + 8r^4 + 10r_1 - 32rr_1 + 8r^2r_1 + 48r^3r_1 - 24r^4r_1 \right.$$

$$\left. - 38r_1^2 + 120rr_1^2 - 96r^2r_1^2 - 48r^3r_1^2 + 24r^4r_1^2 + 88r_1^3 - 208rr_1^3 + 208r^2r_1^3 \right.$$

$$\left. - 156r_1^4 + 184rr_1^4 - 184r^2r_1^4 + 224r_1^5 - 96rr_1^5 + 96r^2r_1^5 - 224r_1^6 + 32rr_1^6 \right.$$

$$\left. - 32r^2r_1^6 + 128r_1^7 - 32r_1^8 \right) /$$

$$\left[(-1 + 2r_1)^2 (r - r^2 - r_1 + r_1^2)^2 (1 - 2r_1 + 2r_1^2)^2 \right]$$

$$p_{42}^{(2)} = \left(-r^2 + 2rr_1 + 6r^2r_1 - 3r_1^2 - 12rr_1^2 - 6r^2r_1^2 + 18r_1^3 + 12rr_1^3 - 32r_1^4 + 24r_1^5 - 8r_1^6 \right) /$$

$$\left[(r - r_1)^2 (-1 + r_1)^2 r_1^2 (-1 + 2r_1)^2 \right]$$

$$p_{50}^{(2)} = \left(-r^2 + 2r^3 - r^4 + 2rr_1 + 4r^2r_1 - 12r^3r_1 + 6r^4r_1 - 2r_1^2 - 12rr_1^2 + 6r^2r_1^2 \right.$$

$$\left. + 12r^3r_1^2 - 6r^4r_1^2 + 16r_1^3 + 12rr_1^3 - 12r^2r_1^3 - 46r_1^4 + 14rr_1^4 - 14r^2r_1^4 \right.$$

$$\left. + 68r_1^5 - 24rr_1^5 + 24r^2r_1^5 - 60r_1^6 + 8rr_1^6 - 8r^2r_1^6 + 32r_1^7 - 8r_1^8 \right) /$$

$$\left[(r - r_1)^2 (-1 + r_1)^2 r_1^2 (-1 + r + r_1)^2 (-1 + 2r_1)^2 \right]$$

$$p_{51}^{(2)} = 8 \left(1 - 5r + 9r^2 - 8r^3 + 4r^4 - 6r_1 + 28rr_1 - 40r^2r_1 + 24r^3r_1 - 12r^4r_1 + 14r_1^2 \right.$$

$$\left. - 72rr_1^2 + 84r^2r_1^2 - 24r^3r_1^2 + 12r^4r_1^2 - 8r_1^3 + 104rr_1^3 - 104r^2r_1^3 - 32r_1^4 - 92rr_1^4 \right.$$

$$\left. - 92r^2r_1^4 + 88r_1^5 + 48rr_1^5 - 48r^2r_1^5 - 104r_1^6 - 16rr_1^6 + 64r_1^7 - 16r_1^8 \right) /$$

$$\left[(-1 + 2r_1)^2 (1 - 2r_1 + 2r_1^2)^2 (1 - 2r + 2r^2 - 2r_1 + 2r_1^2)^2 \right]$$