

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00615

水稻“三明”显性核不育基因的定位

杨泽茂¹, 谢小芳², 黄显波³, 王丰青¹, 童治军¹, 段远霖², 兰涛², 吴为人^{1,2}

1. 浙江大学农业与生物技术学院, 杭州 310000;
2. 福建农林大学作物科学学院, 福州 350002;
3. 福建省三明市农业科学研究所, 福建沙县 365509

摘要: “三明显性核不育水稻”突变体是由福建省三明市农业科学研究所于 2001 年在杂交组合“SE21S/Basmati370”的 F₂ 代群体中发现的。其不育性受 1 个显性基因控制(将该基因命名为 SMS)。经过多代回交, 该显性不育基因已导入籼稻品种佳福占的遗传背景中(将该不育材料称为佳不育)。为了定位 SMS, 文章将佳不育与粳稻品种日本晴杂交, 并将 F₁ 与佳福占测交, 构建了一个作图群体。利用 SSR 和 INDEL 标记, 通过混合分离分析和连锁分析, 将 SMS 定位于第 8 号染色体上两个 INDEL 标记 ZM30 和 ZM9 之间, 约 99 kb 的区间内。该结果为克隆 SMS 奠定了基础。

关键词: 水稻; 显性雄性核不育; 基因定位

Mapping of Sanming dominant genic male sterility gene in rice

YANG Ze-Mao¹, XIE Xiao-Fang², HUANG Xian-Bo³, WANG Feng-Qing¹, TONG Zhi-Jun¹, DUAN Yuan-Ling², LAN Tao², WU Wei-Ren^{1,2}

1. College of Agriculture & Biotechnology, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China;
2. College of Crop Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China;
3. SanMing Institute of Agricultural Science, Shaxian 365509, China

Abstract: The mutant of “Sanming Dominant Genic Male Sterile Rice” was found from an F₂ population of cross “SE21S/Basmati370” by Sanming Institute of Agricultural Science in 2001. It has proven that the male sterility of this mutant is controlled by a dominant gene (named as SMS). By multiple backcrosses, this dominant male sterile allele was introduced into the genetic background of an *indica* rice cultivar Jiafuzhan (which was known as Jiabuyu). In order to map SMS, a mapping population was constructed by crossing Jiabuyu with a *japonica* cultivar Nipponbare and further crossing the F₁ with Jiafuzhan. By bulked segregant analysis and linkage analysis using SSR and INDEL markers, SMS was mapped to a 99 kb interval between INDEL markers ZM30 and ZM9 on chromosome 8. This result will facilitate cloning of SMS.

Keywords: rice; dominant genic male sterility; gene mapping

植物雄性不育是指植物不能产生具有正常生殖功能的雄配子, 而雌性生殖器官正常可育的现象。

雄性不育在植物界普遍存在。至少已在 43 个科、162 个属、617 个植物种中发现了雄性不育现象^[1], 并且

收稿日期: 2012-01-08; 修回日期: 2012-03-26

作者简介: 杨泽茂, 博士, 专业方向: 植物分子遗传。E-mail: ysyzm@yahoo.com.cn

通讯作者: 吴为人, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子数量遗传。E-mail: wrwu2005@yahoo.com.cn

网络出版时间: 2012-4-24 11:44:34

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120424.1144.004.html>

这个数目还在不断增长。植物雄配子在花药中形成,这个过程包括小孢子母细胞通过减数分裂产生 4 个小孢子,而小孢子进一步通过有丝分裂发育成花粉粒^[2]。因此,任何参与雄蕊发育、孢原细胞分化、减数分裂、小孢子有丝分裂、花粉分化等过程的基因发生突变,均可能引起花药和花粉发育异常,导致雄性不育。

在水稻上已经定位了 69 个雄性核不育基因,其中 31 个已被克隆。这些基因分布在所有 12 条染色体上,其中第 1 号染色体上数量最多,达到 12 个,而第 4、10 号染色体上数量最少,均只有 1 个(<http://www.ricedata.cn/gene/index.htm>)。xa13 是位于水稻第 8 号染色体上的一个多效基因,抑制它的表达不仅增强对白叶枯病的抗性,还会引起雄性不育(花粉败育),降低结实率^[3]。W207-2 是一个来自粳稻品种日本晴的半不育突变体,其不育性受控于一个隐性核基因 *pss1*; PSS1 蛋白是驱动蛋白 1 家族的一个新成员,它在小孢子母细胞减数分裂的染色体动力学、雄配子形成以及花粉囊开裂方面可能具有十分重要的作用^[4]。OsUgp2 是一个水稻尿苷二磷酸葡萄糖焦磷酸化酶基因,在花粉成熟的过程中对淀粉的积累起着关键作用^[5]。OsUgp2 与另一个控制花粉母细胞减数分裂阶段胍胍质的积累以及种子碳水化合物代谢的同源基因 *OsUgp1* 互补行使 UPase 的功能,可能是花粉发育过程中所必需的^[6]。水稻中还克隆了一个重要的转录因子,它在雄性生殖发育过程中调控糖的分配,表明反式作用元件在生物育性中也扮演着重要的角色^[7]。水稻中已克隆的雄性不育相关基因还包括:与雄蕊发育有关的基因 *OsJAG*^[8]、*OsMADS16*^[9]、*OsGAMYB*^[10]、*OsMADS3*^[11]、*OsMADS58*^[12] 和 *SL1*^[13]; 与小孢子母细胞减数分裂有关的基因 *ZEP1*^[14]、*RCK*、*SDS*^[15] 和 *OsC6*^[16]; 与小孢子有丝分裂有关的基因 *OsRAD21-3*^[17]; 与花粉分化有关的基因 *AID1*^[18] 和 *CYP704B2*^[19]; 与花药绒毡层的发育有关的基因 *RTS*^[20] 和 *OsPDCD5*^[21]。

目前植物中克隆的核不育相关基因基本上都是隐性的,显性核不育基因的克隆鲜有报道,究其原因可能是自然界突变多为隐性突变而显性突变很少。到目前为止,仅在 10 余种作物上发现了 24 例显性核不育材料^[22]。水稻中已发现 5 份显性核不育材料,包括萍乡显性核不育、四川农业大学的低温

敏显性核不育^[23,24]和三明显性核不育^[1],其中只有三明显性核不育材料受环境影响小。经 6 年两地(福建和海南)的鉴定表明,三明显性核不育遗传稳定,几乎不受环境影响^[1]。但迄今尚无此基因的定位研究报道。本研究旨在验证和定位该基因,以期为该基因的分离克隆和功能研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 植物材料

杂交亲本包括籼稻品种佳福占、粳稻品种日本晴以及具有佳福占遗传背景的显性核不育品系(简称“佳不育”)。该品系是通过多代回交将显性核不育基因从不育材料 S221 导入佳福占而育成的,由福建省三明市农业科学研究所提供。以佳不育为母本、日本晴为父本进行杂交获 F₁ 代,然后用 F₁ 中的雄性不育株(占 50%)与佳福占测交,其后代用作遗传作图群体。需要指出的是,由于佳不育与佳福占的遗传背景相同,仅在目标不育基因区段存在差异,因此我们将测交后代群体近似视为回交一代(BC₁)群体。

1.2 性状观察及遗传分析

对 F₁、BC₁ 中不育株的成熟颖花在解剖镜下进行形态观察。同时,挑出花药捣碎,用 1% I₂-KI 染色,在显微镜下观察花粉粒形态和染色情况,分析花粉败育类型。对 BC₁ 群体中不育株与可育株的分离比例进行了调查。

1.3 基因定位

采用 SDS 小量法提取佳不育、日本晴及 BC₁ 群体的基因组 DNA^[25]。用混合分离分析法(Bulked segregant analysis, BSA)^[26]快速寻找与目标基因连锁的分子标记。具体做法是:在 BC₁ 群体中随机挑选不育株和可育株各 15 株,分别建立不育 DNA 池和可育 DNA 池。利用已发表的 RM 系列水稻 SSR 标记^[27],筛选亲本佳不育和日本晴之间的多态性标记,然后以两亲本为对照,用多态性标记对不育 DNA 池和可育 DNA 池进行检测。在两 DNA 池间表现出多态性的标记则可能与目标基因连锁。用该标记及其周围的 SSR 标记对 BC₁ 群体进行基因型检测。将 SSR 标记表现双亲(佳不育和日本晴)杂合的带型记为 2,非双亲杂合带型记为 1。根据育性情况确定单株控制育性

目标基因的基因型, 不育株(目标基因座杂合基因型)记为2, 可育株(目标基因座隐性纯合基因型)记为1; 用遗传作图软件Mapmaker/Exp 3.0 [28]进行连锁分析。根据初步定位的结果, 利用已公布的水稻基因组序列 (http://rice.plantbiology.msu.edu/annotation_pseudo_current.shtml), 在目标基因所在的区间内开发INDEL标记, 并对BC₁群体进行基因型分析, 对目标基因进行精细定位。

2 结果与分析

2.1 突变性状的表现和遗传

F₁及BC₁群体中均分离出可育和不育两种类型。不育株的花丝、花药细小, 呈白色(图1), 花药不开裂, 在显微镜下检查花药内部, 未发现花粉粒, 因此属于无花粉型雄性不育, 不育程度十分彻底(结实率为0), 且与遗传背景无关。不育株除了因包穗(这在水稻雄性不育中是常见的现象)而有所变矮之外(比正常株平均矮14 cm左右), 其他的株叶形态性状以及生育期均未受到影响。共调查了600株BC₁植株, 发现可育株和不育株的数量分别为302和298, 二者的比例接近1:1($\chi^2 = 0.027$; $P = 0.87$)。该结果表明, 该雄性不育是由显性单基因控制的, 将该基因命名为SMS。

2.2 目标基因的定位

混合分离分析显示, 8号染色体上的SSR标记RM506在两DNA池间检测到多态性, 其中不育池只显示亲本佳不育的带型, 而可育池显示出双亲杂

合带型(图2)。这说明, 该标记应与SMS基因连锁。

在微卫星标记RM506附近设计了31个INDEL标记和6个SSR标记, 其中有9个INDEL标记和1个SSR标记(表2)在佳不育与日本晴及不育池与可育池之间检测出多态性。用这些多态性标记分析600个BC₁植株, 结果发现SMS基因与标记ZM10和ZM12共分离, 位于标记ZM30和ZM9之间, 与两侧标记的距离皆约为0.18 cM, 所在区间的宽度约为99 kb(图2)。

3 讨论

自然界中生物突变大多数(90%以上)是隐性突变, 显性突变很少[29]。这是因为, 基因突变通常造成基因功能的减弱或丢失, 这对大多数基因来说, 突变等位基因相对于野生型等位基因必然表现为隐性。因此, 隐性突变的分子机制比较简单。而显性突变的分子机制则复杂得多。对于某些存在明显剂量效应的基因, 不论是基因功能减弱或丢失的突变(相当于基因剂量减少)还是基因功能增强或获得的突变(相当于基因剂量增加), 都可能表现为显性突变。一个因基因剂量减少而表现为显性突变的例子来自果蝇的转录因子*dorsal(dl)*, 其调控的大多数与胚胎发育有关的下游基因都对其剂量的减少敏感, 从而导致胚胎的畸形[30]。人类肿瘤中MDM2基因的扩增则是一个基因剂量增加表现为显性突变的例子, 它使得其编码的蛋白质MDM2表达量升高, 从而使抑癌基因*p53*失活, 造成肿瘤的发生[31]。另外, 有些在特异时期或组织中本来没有表达的基因, 由于其



图1 可育株花药(A, 红色箭头所指)与不育株花药(B, 红色箭头所指)的比较

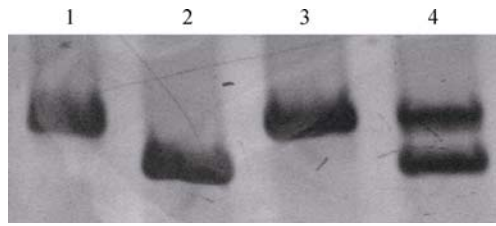


图 2 SSR 标记 RM506 的检验结果

1: 佳不育; 2: 日本晴; 3: 不育池; 4: 可育池。

调控序列或表观遗传造成的空间结构的变异, 开启了其表达, 也会造成显性突变。例如果蝇 *Cbx* 基因的突变造成了染色体结构的变化, 从而造成了本来在第 3 胸廓部位表达的基因 *Ubx* 在第 2 胸廓部位表达了, 从而使第 2 胸廓发育像第 3 胸廓的结构, 这好像获得了本来没有的功能, 因此通常称为获得性突变^[32]。还有, 突变蛋白可能与野生型蛋白相互作用形成二聚体或多聚体而使其功能丧失, 也会表现为显性突变^[33]。可见, 显性突变的原因很多, 机制复杂,

这给显性突变基因的克隆和功能研究带来了很大的困难。

本研究把 *SMS* 基因定位在两个 INDEL 标记 ZM30 和 ZM9 之间, 约 99 kb 的区间内。从定位结果看, *SMS* 与已知的水稻雄性不育基因皆不等位, 因此应是一个新基因。根据 TIGR(<http://rice.plantbiology.msu.edu/cgi-bin/gbrowse/rice/#search>) 数据库提供的水稻基因组注释, 该区间内共含有 20 个基因(表 2)。其中有 3 个编码转座子蛋白的基因和 4 个编码反转座子蛋白的基因看起来应该与突变性状无关, 可以排除。在剩余的 13 个基因中, 根据功能注释, 已知 *LOC_Os08g03790* 与水稻育性有关, 因此它作为 *SMS* 候选基因的可能性较大。然而, 如前所述, 显性突变可能的原因甚多, 分子机制复杂, 并不能排除其它基因的可能性。因此, 要确定 *SMS*, 进一步的精细定位看来是有必要的。本研究结果为 *SMS* 的精细定位和克隆奠定了良好的基础。

表 1 新开发的 SSR 和 INDEL 标记

标记名称	标记类型	引物序列(5'→3')	
		正向	反向
XF5	SSR	CAACTAACCCAGTCGCCATT	CTGAGTCCCCATGATCACCT
ZM1	INDEL	TGTAGTTACTCCGCTCAIT	CTCCCTTTCCTTTCTCAT
ZM2	INDEL	ATCTAATCCATTTCACCTA	CTATGACTGGTCGGCTGT
ZM9	INDEL	CCCACGTTAATCCGTCTTA	CTCCCTCGTTTTGGACTAT
ZM10	INDEL	GAACGAGTGAAAGTGCGAAAC	CTGCGTGCTGAGCCCAAAT
ZM12	INDEL	TGCCTGCTAGGACTAATGT	GAGAACTTCTGGTGCTACG
ZM15	INDEL	ACGTGCCCGAGACGCTGAT	TGCACGGACTAAACCTTGC
ZM16	INDEL	GTCATACTACGGTTCTC	TTAGCCTACTCTTACTCATT
ZM20	INDEL	TTTTATTGAAACCTCCCT	AAGCCTGTTACAACATCGA
ZM30	INDEL	GCGGTTAGGTTTCGTC	GCGTATCAGTTGGTGG

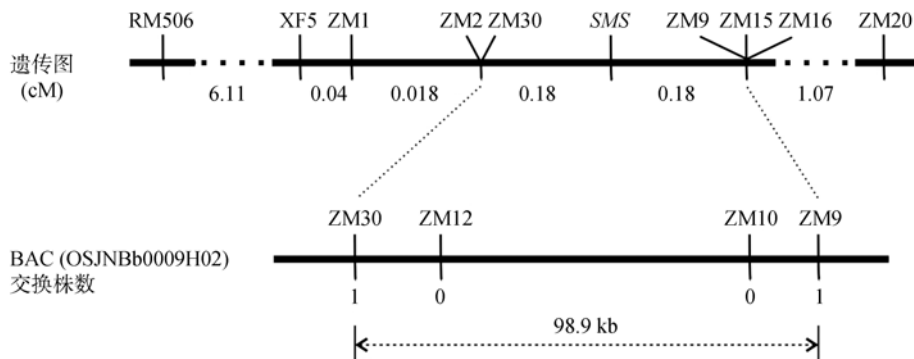


图 3 *SMS* 基因的定位结果

表 2 定位区间内注释的基因

基因	编码蛋白	功能预测	物理位置(bp)
<i>LOC_Os08g03720</i>	Transposonprotein, putative		1764160~1769825
<i>LOC_Os08g03730</i>	Transposon protein, putative		1772406~1774947
<i>LOC_Os08g03740</i>	Transposon protein, putative		1775134~1776142
<i>LOC_Os08g03750</i>	Conserved hypothetical protein		1780138~1784626
<i>LOC_Os08g03760</i>	Hypothetical protein		1786435~1787719
<i>LOC_Os08g03770</i>	Hypothetical protein		1792425~1793889
<i>LOC_Os08g03780</i>	Retrotransposon protein, putative		1794794~1798219
<i>LOC_Os08g03790</i>	Hypothetical protein	Culm shape_Dwarf/Semi Dwarf Sterility_Sterile	1798786~1800272
<i>LOC_Os08g03800</i>	Retrotransposon protein, putative		1815733~1816161
<i>LOC_Os08g03810</i>	Retrotransposon protein, putative		1817632~1821590
<i>LOC_Os08g03820</i>	Hypothetical protein		1824540~1826835
<i>LOC_Os08g03825</i>	Expressed protein		1827126~1830892
<i>LOC_Os08g03830</i>	Hypothetical protein		1831742~1832119
<i>LOC_Os08g03840</i>	Expressed protein	Seed_Large grain Seed_Others	1832545~1835637
<i>LOC_Os08g03850</i>	Hypothetical protein		1837519~1838045
<i>LOC_Os08g03860</i>	Expressed protein		1839449~1840248
<i>LOC_Os08g03870</i>	2-aminoethanethiol dioxygenase		1842882~1845221
<i>LOC_Os08g03880</i>	Retrotransposon protein, putative		1847416~1852019
<i>LOC_Os08g03890</i>	Hypothetical protein		1854397~1856013
<i>LOC_Os08g03900</i>	Hypothetical protein		1857036~1858791

参考文献(References):

- [1] 黄显波, 田志宏, 邓则勤, 郑家团, 林成豹, 唐江霞. 水稻三明显性核不育基因的初步鉴定. 作物学报, 2008, 34(10): 1865–1868. [DOI](#)
- [2] Itoh JI, Nonomura KI, Ikeda K, Yamaki S, Inukai Y, Yamagishi H, Kitano H, Nagato Y. Rice plant development: from zygote to spikelet. *Plant Cell Physiol*, 2005, 46(1): 23–47. [DOI](#)
- [3] Antony G, Zhou JH, Huang S, Lib T, Liu B, White F, Yang B. Rice *xa13* recessive resistance to bacterial blight is defeated by induction of the disease susceptibility gene *Os-IIN3*. *Plant Cell*, 2010, 22(11): 3864–3876. [DOI](#)
- [4] Zhou SR, Wang Y, Li WC, Zhao ZG, Ren YL, Wang Y, Gu SH, Lin QB, Wang D, Jiang L, Su N, Zhang X, Liu LL, Cheng ZJ, Lei CL, Wang JL, Guo XP, Wu FQ, Ikehashi H, Wang HY, Wan JM. *Pollen Semi-Sterility1* encodes a kinesin-1-like protein important for male meiosis, anther dehiscence, and fertility in rice. *Plant Cell*, 2011, 23(1): 111–129. [DOI](#)
- [5] Huang ZY, Gan ZS, He YS, Li YH, Liu XD, Mu H. Functional analysis of a rice late pollen-abundant UDP-glucose pyrophosphorylase (*OsUgp2*) promoter. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(7): 4291–4302. [DOI](#)
- [6] Chen RZ, Zhao X, Shao Z, Wei Z, Wang YY, Zhu LL, Zhao J, Sun MX, He RF, He GC. Rice *UDP-Glucose Pyrophosphorylase1* is essential for pollen callose deposition and its cosuppression results in a new type of thermosensitive genic male sterility. *Plant Cell*, 2007, 19(3): 847–861. [DOI](#)
- [7] Zhang H, Liang WQ, Yang XJ, Luo X, Jiang N, Ma H, Zhang DB. Carbon starved anther encodes a MYB domain protein that regulates sugar partitioning required for rice pollen development. *Plant Cell*, 2010, 22(3): 672–689. [DOI](#)
- [8] Duan YL, Diao ZJ, Liu HQ, Cai MS, Wang F, Lan T, Wu WR. Molecular cloning and functional characterization of *OsJAG* gene based on a complete-deletion mutant in rice (*Oryza sativa* L.). *Plant Mol Biol*, 2010, 74(6): 605–615. [DOI](#)
- [9] Xiao H, Wang Y, Liu DF, Wang WM, Li XB, Zhao XF, Xu JC, Zhai WX, Zhu LH. Functional analysis of the rice AP3 homologue *OsMADS16* by RNA interference. *Plant Mol Biol*, 2003, 52(8): 957–966. [DOI](#)
- [10] Liu ZH, Bao WJ, Liang WQ, Yin JY, Zhang DB. Identification of *gamyb-4* and analysis of the regulatory role of *GAMYB* in rice anther development. *J Integr Plant Biol*,

- 2010, 52(7): 670–678. [DOI](#)
- [11] Hu LF, Liang WQ, Yin CS, Cui X, Zong J, Wang X, Hu JP, Zhan DB. Rice *MADS3* regulates ROS homeostasis during late anther development. *Plant Cell*, 2011, 23(2): 515–533. [DOI](#)
- [12] Yamaguchi T, Lee DY, Miyao A, Hirochika H, An GH, Hirano HY. Functional diversification of the two C-class MADS box genes *OSMADS3* and *OSMADS58* in *Oryza sativa*. *Plant Cell*, 2006, 18(1): 15–28. [DOI](#)
- [13] Xiao H, Tang JF, Li YF, Wang WM, Li XB, Jin L, Xie R, Luo HF, Zhao XF, Meng Z, He GH, Zhu LH. *STAMENLESS 1*, encoding a single C2H2 zinc finger protein, regulates floral organ identity in rice. *Plant J*, 2009, 59(5): 789–801. [DOI](#)
- [14] Wang M, Wang KJ, Tang D, Wei CX, Li M, Shen Y, Chi ZC, Gu MH, Cheng ZK. The central element protein ZEP1 of the synaptonemal complex regulates the number of crossovers during meiosis in rice. *Plant Cell*, 2010, 22(2): 417–430. [DOI](#)
- [15] Chang L, Ma H, Xue HW. Functional conservation of the meiotic genes *SDS* and *RCK* in male meiosis in the monocot rice. *Cell Res*, 2009, 19(6): 768–782. [DOI](#)
- [16] Zhang DS, Liang WQ, Yin CS, Zong J, Gu FW, Zhang DB. *OsC6*, encoding a lipid transfer protein, is required for postmeiotic anther development in rice. *Plant Physiol*, 2010, 154(1): 149–162. [DOI](#)
- [17] Tao JY, Zhang LR, Chong K, Wang T. *OsRAD21-3*, an orthologue of yeast *RAD21*, is required for pollen development in *Oryza sativa*. *Plant J*, 2007, 51(5): 919–930. [DOI](#)
- [18] Zhu QH, Ramm K, Shivakkumar R, Dennis ES, Upadhyaya NM. The *ANTHER INDEHISCENCE1* gene encoding a single MYB domain protein is involved in anther development in rice. *Plant Physiol*, 2004, 135(3): 1514–1525. [DOI](#)
- [19] Li H, Pinot F, Sauveplane V, Werck-Reichhart D, Diehl P, Schreiber L, Franke R, Zhang P, Chen L, Gao YW, Liang WQ, Zhang DB. Cytochrome P450 family member *CYP704B2* catalyzes the ω -hydroxylation of fatty acids and is required for anther cutin biosynthesis and pollen exine formation in rice. *Plant Cell*, 2010, 22(1): 173–190. [DOI](#)
- [20] Luo H, Lee JY, Hu Q, Nelson-Vasilchik K, Eitas TK, Lickwar C, Kausch AP, Chandlee JM, Hodges TK. *RTS*, a rice anther-specific gene is required for male fertility and its promoter sequence directs tissue-specific gene expression in different plant species. *Plant Mol Biol*, 2006, 62(3): 397–408. [DOI](#)
- [21] Wang YF, Zha XJ, Zhang SY, Qian XY, Dong XX, Sun F, Yang JS. Down-regulation of the *OsPDCD5* gene induced photoperiod-sensitive male sterility in rice. *Plant Sci*, 2010, 178(2): 221–228. [DOI](#)
- [22] 李文娟, 田志宏. 水稻显性核不育基因的研究概况. 安徽农学通报, 2009, 15(11): 76–79. [DOI](#)
- [23] 颜龙安, 张俊才, 朱成, 欧阳颌, 李季能, 蔡跃辉. 水稻显性雄性核不育基因鉴定初报. 作物学报, 1989, 15(2): 174–181. [DOI](#)
- [24] 邓晓建, 周开达. 低温敏显性核不育水稻“8987”的育性转换与遗传研究. 四川农业大学学报, 1994, 12(3): 376–382. [DOI](#)
- [25] 兰涛, 郑军, 吴为人, 汪斌. 用微卫星标记构建两系稻培矮 64s/E32 的分子遗传连锁图. 遗传, 2003, 25(5): 557–562. [DOI](#)
- [26] Michelmore RW, Paran I, Kesseli RV. Identification of markers linked to disease resistance genes by bulked segregant analysis: a rapid method to detect markers in specific genomic regions by using segregating populations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(21): 9828–9832. [DOI](#)
- [27] Temnykh S, Decker G, Lukashova A, Lipovich L, Cartinhour S, McCouch S. Computational and experimental analysis of microsatellites in rice (*Oryza sativa* L.): frequency, length variation, transposon associations, and genetic marker potential. *Genome Res*, 2001, 11(8): 1441–1452. [DOI](#)
- [28] Lincoln S, Daly M, Lander E. Constructing genetics maps with MAPMAKER, EXP 3.0. Whitehead Institute Technical Report. Cambridge, MA, 1992. [DOI](#)
- [29] Wilkie AOM. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet*, 1994, 31(2): 89–98. [DOI](#)
- [30] Isoda K, Roth S, Nusslein-Volhard C. The functional domains of the *Drosophila* morphogen dorsal: evidence from the analysis of mutants. *Genes Dev*, 1992, 6(4): 619–630. [DOI](#)
- [31] Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a *p53* associated protein in human sarcomas. *Nature*, 1992, 358(6381): 80–83. [DOI](#)
- [32] White RAH, Akam ME. *Contrabithorax* mutations cause inappropriate expression of *Ultrabithorax* products in *Drosophila*. *Nature*, 1985, 318(6064): 567–569. [DOI](#)
- [33] Kacser H, Burns JA. The molecular basis of dominance. *Genetics*, 1981, 97(3–4): 639–666. [DOI](#)