



LA LETTRE BIMENSUELLE :

No. 2.1 : 2 octobre 2014

- [Contrôle génétique de la recombinaison méiotique : Impact pour la création variétale.](#)

AVANT PROPOS :

L'objectif de cette lettre est d'attirer chaque semaine l'attention des clients abonnés sur des publications scientifiques ou techniques marquantes, non tant par le coefficient d'impact de la revue dans laquelle elles paraissent que parce les résultats ou hypothèses formulés donnent un éclairage nouveau ou particulièrement clair sur des questions parfois anciennes mais qui restent au cœur de nos interrogations ou préoccupations.

Je vise à apporter par cette diffusion des éléments d'informations, non exhaustifs mais jugés importants. Le cas échéant, je ferai également un commentaire sur des événements significatifs affectant le marché, l'environnement concurrentiel et la réglementation.

L'ensemble de ces éléments ne sera pas mis en ligne avant un délai de 12 semaines après sa diffusion aux clients abonnés.

A l'évidence, il n'y aura pas un « scoop » par Lettre. Cependant, si en en prenant connaissance en dix minutes, vous trouvez chaque mois une seule information susceptible d'enrichir votre réflexion stratégique, mon objectif sera atteint et vous y trouverez également un motif de satisfaction.

N'hésitez pas à me faire part de vos observations et critiques : [contact](#).

I. Contrôle génétique de la recombinaison méiotique : Impact sur la création variétale :

“Meiosis is at the heart of Mendelian heredity” ([Crismani et al., 2013](#)), “Meiosis is an essential process for sexually reproducing organisms” ([Edlinger & Schlögelhofer, 2010](#)), etc: depuis que des processus génétiques génériques gouvernant la méiose ont été mis en évidence il y a près de 20 ans sur la levure, un eucaryote modèle, (ex : [Bergerat et al., 1997](#)), les connaissances fondamentales ont beaucoup progressé ([Osman et al., 2011](#) pour revue) et différentes équipes de recherche se sont penchées sur la question de savoir quel impact pourraient produire ces connaissances sur la gestion de la variabilité génétique à des fins de création variétale. Ce chapitre a pour objectif de faire le point sur cette question.

I.1. La méiose : une mécanique complexe dont le bon déroulement conditionne la fertilité de la descendance :

Au cours d'une méiose qui se déroule de façon normale ([Figure 1](#)), les chromosomes homologues s'apparient au cours de la prophase, et se mettent alors en place des fractures double-brin (« Double-Strand Breaks », DSB), qui constituent la première étape vers le Crossing Over (CO). Ces DSB se réalisent sous le contrôle notamment de la protéine Spo11 ([Bergerat et al., 1997](#)) accompagnée d'une dizaine d'autres acteurs accessoires ([Edlinger & Schlögelhofer, 2011](#)). Bien que le rôle de Spo11 ait d'abord été mis en évidence chez la levure, cette protéine est apparue largement conservée chez les eucaryotes. A la suite de la réparation des DSB, le polymorphisme des gamètes est engendré soit par le CO, soit par des modifications ponctuelles des gamètes parentaux (NCO,

[Drouaud et al., 2013](#),¹). Cependant les DSB se produisent en fréquence bien plus importante - de 20 à 40 fois plus élevée, [Crismani et al., 2013](#) – que les CO, dont la fréquence est en moyenne de deux par chromosome à chaque méiose et en général de 1 à 4 ([Crismani et al., 2013](#)).

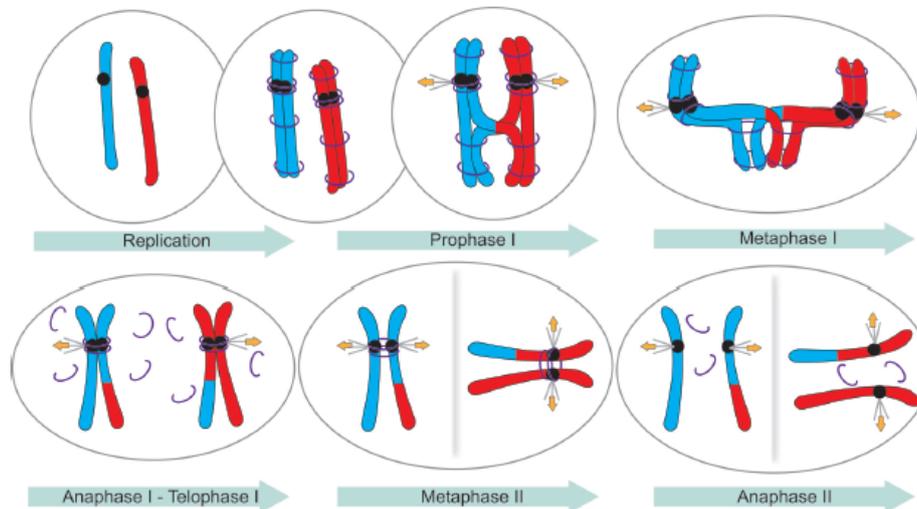


Fig. 1. Chromosome behaviour at meiosis. Meiosis consists of two rounds of chromosome segregation following a single replication. At the onset of replication, the sister chromatids are held together by cohesion (purple rings). Homologous chromosomes pair during prophase I and engage in recombination: at least one CO per pair of homologues is always observed. COs and sister chromatid cohesion ensure that recombined chromosomes are physically linked to form a bivalent at metaphase I. At anaphase I, this cohesion is released except at the centromeres: homologous chromosomes segregate to opposite poles, whilst sister chromatids remain together. At metaphase II, destruction of the centromeric cohesion allows the segregation of sister chromatids to opposite poles starting at anaphase II.

Figure 1 : Déroulement de la méiose. D'après [Crismani et al., 2013](#). Bien que ce schéma puisse sembler scolaire, les auteurs insistent sur le fait que la mise en place des Crossing Overs (CO's) est la condition nécessaire au bon déroulement de la méiose. Elle n'est pas la conséquence d'un phénomène aléatoire se produisant à l'occasion de la méiose, elle l'organise. Cependant, en amont, deux autres évènements jouent un rôle clef : (i) l'appariement de chromosomes suffisamment proches (homologues vs. homéologues), (ii) la mise en place des « Double-Strand Breaks » (DSB) qui est la condition à la possibilité de réalisation des CO's.

A partir de la formation des DSB, le rôle d'un certain nombre d'autres gènes a été démontré. Par exemple ([Crismani et al., 2013](#)), le mutant *Atmsh2* permet d'augmenter de 40% la fréquence des recombinaisons sur un intervalle particulier ; les mutants de gènes impliqués dans la méthylation de l'ADN (*Atmet1*, *Atddm1*) permettent de modifier le spectre de fréquence des CO à partir du centromère ; un mutant du gène *AtFANCM* (*FANCM* pour Fanconi Anemia Complementation Group M, associé à une maladie génétique humaine et impliquée dans la réparation de l'ADN) a permis de multiplier par trois la fréquence de recombinaison sur plusieurs intervalles. On notera que les formes sauvages de ces gènes sont plutôt de nature à limiter la recombinaison.

Il apparait aujourd'hui peu vraisemblable d'augmenter globalement et de façon importante le nombre de CO au cours d'une méiose : celui-ci est en effet régulé localement par la « Crossover Interference » ([Hillers, 2004](#)) qui fait qu'au voisinage d'un CO, la présence d'un autre CO est peu probable.

¹ D'autres auteurs font référence à cette alternative avec le concept de « conversion allélique » (ex : [Ubeda & Wilkins, 2010](#))

La répartition des CO le long du chromosome n'est pas aléatoire. Il a été démontré chez de nombreuses espèces la présence de « zones froides » et « chaudes » de recombinaison (hotspots), la zone péri-centromérique étant notamment une zone froide :

- Blé : [Saintenac et al., 2011](#), [Kumar et al., 2012](#), [Breen et al., 2013](#)
- Arabidopsis : [Drouaud et al., 2013](#)
- Maïs : [Bauer et al., 2013](#) (voir aussi dans cet article la mise en évidence d'une variabilité génétique pour le taux de recombinaison ; ex : [Figure 2](#)). Plus largement, [Esch et al. \(2007\)](#) avaient détecté des QTL pour ce caractère dans différentes espèces (Arabidopsis, souris, maïs, blé), et montré que la majorité de ces QTL agissent en *trans*.
- Tomate: [Peters et al., 2009](#)

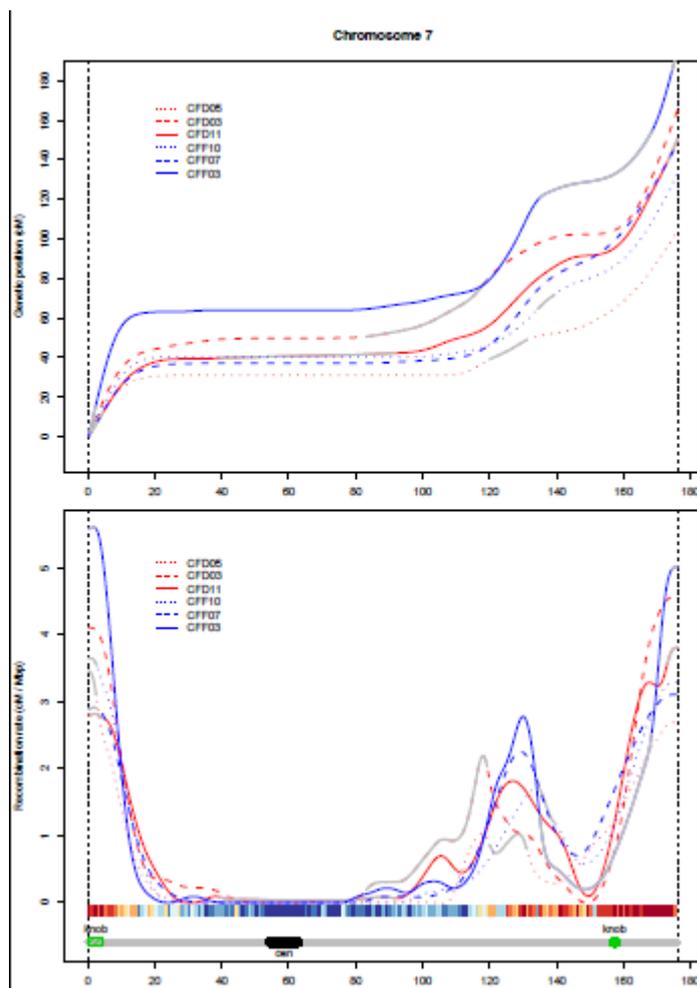


Figure 2: (source: [Bauer et al., 2013](#), Supplementary Data). Variation du taux de recombinaison le long du chromosome et selon le génotype. La première image met en évidence la distorsion créée par la non homogénéité des CO le long du chromosome dans la concordance entre carte physique et génétique. La seconde image illustre les « zones froides », péri-centromérique (en bleu) et les « zones chaudes », distales, et en général plus riches en gènes.

L'apomixie est l'une des « déviations » de la méiose : son cas particulier ne sera pas traité ici.

I.2. Quelles innovations biotechnologiques à partir de ces connaissances ?

- **Spo11 :**

L'élucidation de la fonction de ce gène a donné lieu au dépôt de plusieurs brevets dans le domaine thérapeutique. Dans le domaine visant à accroître la recombinaison notamment à des fins d'amélioration génétique, deux brevets ont été publiés en 2007 (Nicolas et al., 2007, [a](#) et [b](#), voir aussi [MEIOGENIX](#)). Le premier brevet propose la construction d'une cassette résultant de la fusion de Spo11 avec un domaine de liaison avec l'ADN, et s'appuie principalement sur la cassette GAL4BD-Spo11 ([Pecina et al., 2002](#)), le domaine GAL4 permettant de cibler des séquences fréquentes dans le génome (UAS). Autant que je puisse en juger, le second brevet est surtout une nouvelle formulation du premier, en ce qu'il élargit (ex : la cassette GAL4BD-Spo11 apparaît assez tard dans les revendications) et précise (ex : utilisation de promoteurs méiose spécifique) à la fois l'approche. [Murakami & Nicolas \(2009\)](#) ont par ailleurs montré, sur la construction GAL4BD-Spo11 et la levure, que la fenêtre d'action de cette cassette (« DSB targeting windows ») est restreinte (environ 20 bp à partir du site d'attachement). Ce dernier article montre aussi que Spo11 a, en l'absence de toute fusion avec un domaine spécifique de liaison à l'ADN, des sites d'attachement préférentiels où il permet la mise en œuvre des DSB.

Un brevet revendiquant l'utilisation de Spo11 aux mêmes fins a été récemment publié ([Rozwadowski & Lydiate, 2014](#)), mais ses revendications portent essentiellement sur des séquences alternatives de Spo11 permettant d'accroître ou de décroître la fréquence des recombinaisons.

Enfin, c'est une inhibition de l'activité de Spo11 qui est revendiquée dans le brevet [Mercier et al., 2012](#), pour faciliter la mise en œuvre de l'apomixie.

- **FANCM**

Le brevet [Crismani & Mercier \(2013, INRA\)](#) propose d'augmenter la fréquence des recombinaisons en inhibant l'activité de la protéine FANCM (voir plus haut). On peut trouver dans ce texte une liste de brevets antérieurs revendiquant une action de plusieurs autres gènes sur la méiose. Les auteurs soulignent que dans ces brevets, la démonstration *in planta* n'avait pas été effectuée.

Les deux cas exposés ci-dessus ne représentent certainement pas l'intégralité des innovations dans le domaine. Ils sont cependant bien différents quant à la stratégie proposée et potentiellement leur champ d'application. Dans le cas de Spo11, on cherche à favoriser l'action de Spo11 en certains points (qui peuvent être nombreux) du génome dans l'étape de la formation des DSB – bien qu'il apparaisse que la fréquence des DSB ne soit pas forcément le facteur limitant pour la fréquence des CO. Dans le cas de FANCM, on cherche à inhiber une fonction de réparation de l'ADN intervenant plus en aval. Bien que non spécialiste de ce domaine de recherche, j'ai le sentiment que cette stratégie s'inscrit davantage dans l'approche qui transparait dans le titre de l'article de [Crismani et al. \(2013\)](#) : la meilleure traduction que j'ai pu trouver pour «Tinkering with meiosis», c'est «bidouiller avec la méiose». De quoi donner du grain à moudre à certains mouvements d'opinion...

I.3. Augmenter la fréquence des recombinaisons : pour quoi faire ?

Il a été argué depuis longtemps que tout dispositif de sélection s'appuyant sur une augmentation de la fréquence des recombinaisons était de nature à favoriser le progrès génétique ([voir par exemple Gallais, 2009](#)). Les schémas de sélection allouent cependant encore beaucoup de moyens à la phase de fixation du matériel (autofécondation / sélection), au cours de laquelle les recombinaisons sont de moins en moins efficaces, par rapport à des schémas de type « sélection récurrente », qui favorisent davantage le brassage des génomes. Dans de tels dispositifs, l'augmentation des recombinaisons se juge non pas à l'échelle d'une descendance particulière, mais à l'échelle de la population sous sélection. C'est la raison pour laquelle toute technologie visant à accroître ou cibler les

recombinaisons dans une méiose particulière s’inscrit comme complémentaire d’un dispositif plus global tel que celui de la sélection récurrente.

1.3.a : Dans quel contexte de connaissances appliquées s’inscrirait le déploiement d’une telle technologie ?

Le séquençage des génomes des plantes a permis d’observer que les gènes sont principalement localisés dans les régions distales (par rapport au centromère) des chromosomes. C’est également dans ces zones que les CO sont les plus fréquents. Il serait cependant erroné d’en conclure qu’une technologie d’augmentation de la fréquence des CO ne pourrait bénéficier qu’à l’intégration d’allèles favorables de gènes situés dans des régions déjà bien recombinogènes. En effet :

- Divers QTL d’intérêt agronomique ont été cartographiés dans des régions péri-centromériques : tolérance aux températures fraîches chez le maïs ([Fracheboud et al., 2002](#)), résistances à des bioagresseurs chez le maïs et le blé (ex : [Ingvarlsen et al., 2010](#), [Jayatilake et al., 2011](#)), mais aussi rendement en grain chez le maïs en condition de stress hydrique ou d’alimentation en eau ([Semagn et al., 2013](#)). Ce dernier travail, qui s’appuie sur un dispositif génétique et de phénotypage important, met en évidence ([Figure 3](#)) l’intérêt qu’il y aurait à synthétiser, en fonction des cartes génétiques et physiques disponibles, le positionnement des QTL d’intérêt par rapport aux zones « froides » et « chaudes » du génome.

QTL of yield under drought stress/no stress in Maize:

7 out of 68 MetaQTL detected for Grain Yield and/or ASI were mapped in the pericentromeric region.

Example of a MetaQTL on chromosome 10:

Chromosome	MetaQTL name	K	Predicted metaQTL position(cM)	MetaQTL 95% genetic confidence interval(cM)	95% physical confidence interval(kb)	Physical distance (kb)	No. of candidate genes within the physical interval	No. of populations where the meta QTL was uncovered	Centromere position (from Wolfgruber et al., 2009) or centromeric region (from Bauer et al., 2013)
10	MQTL10.1	1	0.0	4.0	5116-5692	576.2	27	1	
10	MQTL10.2	2	12.0	2.7	7133-13608	6,475.7	192	2	
10	centromeric_region_start								20 Mb
10	Centromere								59.3-60.7 Mb
10	MQTL10.3	3	24.7	3.5	15276-62174	46,897.5	857	3	
10	centromeric_region_stop								70 Mb
10	MQTL10.4	4	46.0	4.2	127259-131505	4,245.7	160	1	

(Initial data from [Semagn et al., 2013](#); information from [Wolfgruber et al., 2009](#) and [Bauer et al., 2013](#) included)

Figure 3 : Positionnement d’un metaQTL par rapport à la région péri-centromérique. Résultat d’une projection effectuée à l’aide des données de [Wolfgruber et al. \(2009\)](#) et [Bauer et al. \(2013\)](#)

- Des travaux assez récents ([Schön et al., 2010](#), [Lariepe et al, 2012](#), [Thiemann et al., 2014](#)) ont montré qu’au moins chez le maïs, la structuration en groupes d’aptitude à la combinaison, qui pilote l’exploitation de l’hétérosis, pouvait être associée à la fixation, dans les zones péri-centromériques de chacun des groupes hétérotiques, de blocs de complémentation. Du

fait du faible taux de recombinaison dans ces zones, des allèles délétères y auraient été préservés. Il serait donc intéressant de mobiliser des CO dans ces zones, (i) sur le long terme pour éliminer ces allèles délétères, (ii) à plus court terme pour « réaménager » les groupes de combinaison (Figure 4). « *Entering the second century of maize quantitative genetics* » : c'est ainsi qu'est intitulé l'article de [Wallace et al. \(2014\)](#). Et dès le résumé, ces chercheurs du groupe de Buckler annonce la couleur : s'appuyant notamment sur les travaux mentionnés précédemment, il est dit que « *Most natural alleles exhibit small effect sizes with little-to-no detectable pleiotropy or epistasis. Additionally, many of these genes are locked away in low-recombination regions that encourage the formation of multi-gene blocks that may underlie maize's strong heterotic effect* ». Sous le titre de paragraphe "the way forward", les auteurs précisent leur pensée: « *Targeted homologous recombination around centromeres, for example, could create novel haplotypes and/or replace deleterious alleles in these normally low-recombination regions* ». Aux yeux de cette équipe experte sur une espèce agronomique stratégique, la cible "augmentation de la recombinaison" fait clairement partie des enjeux du futur.

QTL involved in heterosis in Maize: Increasing the recombination rate within these identified, centromeric regions might offer the opportunity to:

- eliminate the deleterious alleles within these haplotypic blocks (*long term*),
- draw an new map for heterotic groups (*short-middle term*):

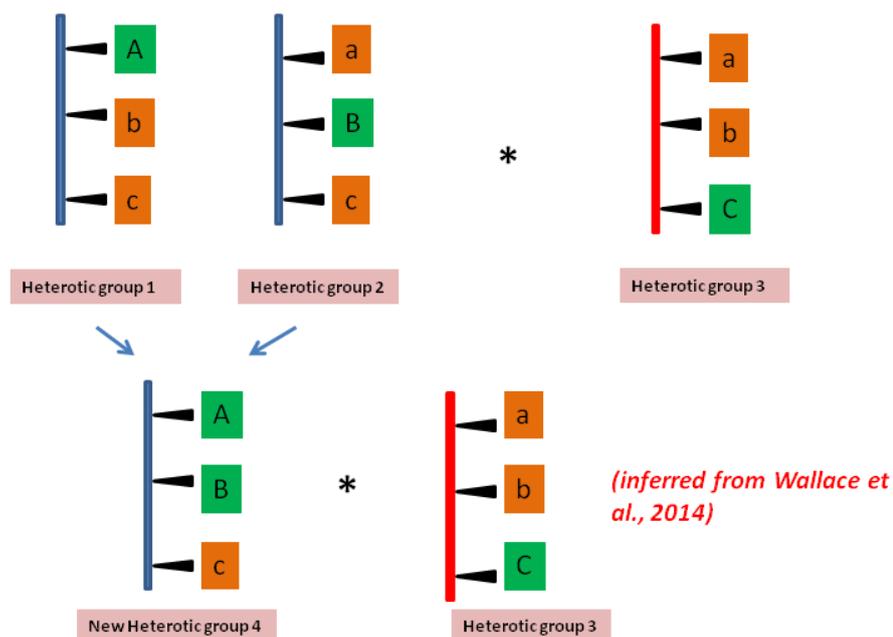


Figure 4 : « Attaquer » les zones péri-centromériques du génome de maïs pour remodeler les groupes d'aptitude à la combinaison : un scénario.

1.3.b : Dans ce contexte, quelles technologies déployer, et comment ?

Dans l'état actuel des connaissances, il serait hasardeux, et prétentieux, de promouvoir une des approches biotechnologiques disponibles, et de préciser comment elle devrait être valorisée dans les schémas de sélection. Quelques observations peuvent être faites toutefois :

- Les résultats obtenus sur la variation quantitative du taux de recombinaison ([Esch et al., 2007](#), [Bauer et al., 2013](#)) n'ont été à ce jour que très peu confrontés aux données de la biologie moléculaire. Comme c'est le cas pour d'autres traits d'intérêt agronomique, il se

pourrait, comme cela est souligné par [Crismani et al. \(2013\)](#), que les gènes identifiés par la voie moléculaire – et dans ce cas, dont la fonction a été mise en évidence par la création de mutants – ne permettent pas de mettre en jeu un polymorphisme efficace, tant l’altération par des voies biotechnologiques de ces fonctions clefs pourrait perturber un mécanisme biologique fondateur.

- En tout état de cause : deux schémas pourraient être proposés aux utilisateurs : (i) avec l’objectif global d’augmenter le taux de CO tout le long du génome, (ii) avec l’objectif de cibler une zone particulière en fonction des QTL détectés.
 - (i) : Le premier scénario, réalisable en théorie avec les technologies disponibles, présente un avantage : on peut concevoir d’introduire dans des populations en ségrégations un seul évènement générique, puis d’éliminer la partie non souhaitée du génotype donneur par des voies désormais classiques. D’un autre côté, nous ne savons pas précisément comment, dans un tel contexte génétique, se mettra en place le mécanisme de « Crossover Interference » mentionné plus haut. Nous ne savons pas non plus, en particulier dans les cas où le mécanisme mis en place fait appel à des pertes de fonction dans la réparation de l’ADN, quelles en seront les répercussions à court ou long terme.
 - (ii) : Dans le second scénario, l’effectivité du ciblage est la première question clef. Concernant cette effectivité, un paradoxe sera à gérer : si on s’attaque à une zone peu recombinogène au sein de laquelle un QTL a été détecté, l’intervalle support du QTL sera large, même s’il a pu être mis en évidence du fait d’un effet assez fort. Par ailleurs, dans le cas de la technologie basée sur Spo11, le choix du domaine de liaison associé à Spo11 sera sans doute critique (ex : TALE). Vient ensuite la question du coût. En effet, si pour chaque zone cible, un évènement de recombinaison doit être soumis à la dérégulation, le coût du développement risque d’être très rapidement prohibitif. Il faudrait donc concevoir un système de sélection qui se déroule exclusivement en conditions de non dissémination. De mon point de vue, cela impose de faire le choix de cumuler au sein d’un même système la mise en œuvre de ce ciblage, mais aussi le recours aux approches de la sélection récurrente, ou tout au moins un processus s’appuyant sur une base génétique plus large que celle de la descendance d’un seul croisement.

Références :

Bauer E, Falque M, Walter H, Bauland C, Camisan C et al. (2013) Intraspecific variation of recombination rate in maize. [Genome Biology 14:R103](#)

Bergerat A, de Massy B, Gadelle D, Varoutas PC, Nicolas A et al. (1997) An atypical topoisomerase II from archaea with implications for meiotic recombination. [Nature 386\(6623\): 414-417](#)

Breen J, Wicker T, Shatalina M, Frenkel Z, Bertin I, et al. (2013) A Physical Map of the Short Arm of Wheat Chromosome 1A. [PLoS ONE 8\(11\): e80272](#)

Crismani W, Girard C, Mercier R (2013) Tinkering with meiosis. [Journal of Experimental Botany 64 \(1\): 55–65](#)

Drouaud J, Khademian H, Giraut L, Zanni V, Bellalou S, et al. (2013) Contrasted Patterns of Crossover and Non-crossover at Arabidopsis thaliana Meiotic Recombination Hotspots. [PLoS Genet 9\(11\): e1003922](#)

Edlinger B, Schlögelhofer P (2011) Have a break: determinants of meiotic DNA double strand break (DSB) formation and processing in plants. [Journal of Experimental Botany 62 \(5\) : 1545–1563](#)

Esch E, Szymaniak JM, Yates H, Pawlowski WP, Buckler ES (2007) Using Crossover Breakpoints in Recombinant Inbred Lines to Identify Quantitative Trait Loci Controlling the Global Recombination Frequency. [Genetics 177: 1851–1858](#)

Gallais A (2009) Hétérosis et variétés hybrides en amélioration des plantes. Éditions QUAE. 356p

Fracheboud Y, Ribaut JM, Vargas M, Messmer R, Stamp R (2002) Identification of quantitative trait loci for cold-tolerance of photosynthesis in maize (*Zea mays* L.) [J.Exp.Bot. 53 \(176\):1967-1977](#)

Hillers KJ (2004) Crossover interference. . Current Biology 14(24): R1036-R1037

Ingvarsdson CR, Xing Y, Frei UK, Lübberstadt T (2010) Genetic and physical fine mapping of Scmv2, a potyvirus resistance gene in maize. [Theor. Appl. Genet. 120:1621–1634](#)

Jayatilake DV, Bai GH, Dong YH (2001) A novel quantitative trait locus for Fusarium head blight resistance in chromosome 7A of wheat. [Theor. Appl. Genet.122:1189–1198](#)

Kumar A, Bassi FM, Paux E, Al-Azzam O, Michalak de Jimenez M, et al. (2012) DNA repair and crossing over favor similar chromosome regions as discovered in radiation hybrid of Triticum. [BMC Genomics 13:339](#)

Lariepe A, Mangin B, Jasson S, Combes V, Dumas F, et al. (2012) Multiparental Quantitative Trait Loci Mapping Reveals Contrasted Levels of Apparent Overdominance Among Traits of Agronomical Interest in Maize (*Zea mays* L.) [Genetics 190: 795–811](#)

Lloyd AH, Ranoux M, Vautrin S, Glover N, Fourment J, et al. (2014) Meiotic Gene Evolution: Can You Teach a New Dog New Tricks? [Mol. Biol. Evol. 31\(7\):1724–1727](#)

Mercier R, D’Erfurth I, Froger N, Jolivet S, Cromer L (2012) Plants producing 2N gametes or apomeiotic gametes. [Patent application number: 20120042408](#)

Mercier R, Crismani W (2013) Increase in meiotic recombination in plants by inhibiting the FANCM protein. [Patent WO 2013038376 A1](#)

Murakami H, Nicolas (2009) A Locally, Meiotic Double-Strand Breaks Targeted by Gal4BD-Spo11 Occur at Discrete Sites with a Sequence Preference [Mol. Cell. Biol. 29\(13\):3500](#)

Nicolas A, Pecina-Lopez A, Pascual A, Smith K, Mezard,C, Rassoulzadegan M et al. (2007) Increasing recombination between homologous chromosomes in a dividing cell by introducing a nucleic acid sequence encoding a fusion protein having a DNA binding domain that recognizes a DNA sequence in the chromosomes linked to a Spo11 protein, and having the cell divide. [Patent US7279334 B2](#)

Nicolas A, Pecina-Lopez A, Pascual A, Smith K, Mezard C et al. (2007) Methods for inducing targeted stimulation of meiotic recombination and kits for performing said methods. [Patent US 7273758 B2](#)

Osman K, Higgins JD, Sanchez-Moran E, Armstrong SJ, Franklin CH (2011) Pathways to meiotic recombination in Arabidopsis thaliana. [New Phytol. 190\(3\): 523-544](#)

Pecina A, Smith KN, Mezard C, Murakami H, Otha K et al.(2002). Targeted Stimulation of Meiotic Recombination. [Cell 111: 173–184](#)

Peters SA, Datema E, Szinay D, van Staveren MJ, Schijlen EG et al (2009) *Solanum lycopersicum* cv. Heinz 1706 chromosome 6: distribution and abundance of genes and retrotransposable elements. [Plant J. 58:857–869](#)

Robine N, Uematsu N, Amiot F, Gidrol X, Barillot E, et al. (2007) Genome-Wide Redistribution of Meiotic Double-Strand Breaks in *Saccharomyces cerevisiae* [Mol. Cell. Biol. 27 \(5\) :1868-1880](#)

Rozwadowski KL, Lydiat DJ (2014) Modulation of meiotic recombination. [Patent US 8716022 B2](#). Application: 2001

Saintenac C, Faure S, Remay A, Choulet F, Ravel C, et al. (2011) Variation in crossover rates across a 3-Mb contig of bread wheat (*Triticum aestivum*) reveals the presence of a meiotic recombination hotspot [Chromosoma 120:185–198](#)

Schön CC, Dhillon BS, Ütz HF, Melchinger AE (...) High congruency of QTL positions for heterosis of grain yield in three crosses of maize. [Theor.Appl. Genet.120:321–332](#)

Semagn K, Beyene Y, Warburton ML, Tarekegne A, Mugo S et al. (2013) Meta-analyses of QTL for grain yield and anthesis silking interval in 18 maize populations evaluated under water-stressed and well-watered environments. *BMC Genomics* [14:313](#)

Thiemann A, Fu J, Seifert F, Grant-Downton RT, Schrag TA, et al. (2014) Genome-wide meta-analysis of maize heterosis reveals the potential role of additive gene expression at pericentromeric loci. *BMC Plant Biology* [14:88](#)

Ubeda FU, Wilkins JF (2011) The Red Queen theory of recombination hotspots. *J. Evol. Biol.* [24:541–553](#)

Wallace JG, Larsson SJ, Buckler ES (2014) Entering the second century of maize quantitative genetics. *Heredity* [112: 30–38](#)

Wolfgruber TK, Sharma A, Schneider KL, Albert PS, Koo D et al. (...) Maize Centromere Structure and Evolution: Sequence Analysis of Centromeres 2 and 5 Reveals Dynamic Loci.. *PLoS Genet* [5\(11\): e1000743](#)