

Теоретические аспекты гетерозиса

Л.В. Хотылева, А.В. Кильчевский, М.Н. Шаптуренко 

Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Явление гетерозиса, известное как превосходство гибридов F_1 над родителями, эффективно используется в сельскохозяйственной практике с начала прошлого века, однако его генетические причины остаются нераскрытыми. На основе экспериментальных данных, полученных при исследовании гибридов кукурузы, и теоретических расчетов были предложены базовые модели, описывающие этот феномен с точки зрения различных типов взаимодействия генов – доминирования, сверхдоминирования и эпистаза. Каждая из предложенных концепций имеет недостатки, накладывающие определенные ограничения на возможность полной интерпретации механизмов формирования гетеротического ответа в F_1 . В данном обзоре дана критическая оценка теоретических концепций гетерозиса с позиции накопленных к настоящему времени данных генетики и молекулярной биологии, которые концентрируются на конкретных механизмах, действующих в отношении специфических признаков. В частности, показана роль летальных и полуметальных мутаций при формировании гетеротического фенотипа у растений. Рассмотрены вопросы интерпретации генетических эффектов при наличии сцепления, которые относят к псевдосверхдоминированию. Особое внимание уделено неаллельным взаимодействиям генов, которые добавляют новые нюансы при обсуждении эффектов доминирования и сверхдоминирования. Представлена информация о понятии комбинационной способности и ее практическом использовании в контексте концепции гетеротических групп. Показаны некоторые аспекты взаимодействия генотип – среда. Выполненный анализ теоретических концепций гетерозиса с позиции современных данных генетики свидетельствует о важной роли различных типов действия генов при формировании выдающегося фенотипа и подтверждает необходимость системного подхода к этому сложному и уникальному явлению.

Ключевые слова: гетерозис; взаимодействие генов; доминирование; сверхдоминирование; эпистаз.

Theoretical aspects of heterosis

L.V. Khotyleva, A.V. Kilchevsky, M.N. Shapturenko 

Institute of Genetics and Cytology of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The phenomenon of heterosis, known as superior performance of hybrid organism compared with either of their parents, has been exploited by agricultural practices in the production of various crops since the beginning of the last century; however, its genetic basis has remained obscure. With experimental data obtained from the study of maize hybrids, and mathematical calculations, some genetic models have been proposed to explain heterosis from various types of gene interaction, such as dominance, over-dominance and epistasis. However, any of the proposed concepts has weak points, which place limitations on the possibility of overall interpretation of heterotic response in F_1 . In this review we gather a brief account of findings from various studies for critical evaluation of the main theoretical concepts based on the information accumulated to date by genetics and molecular biology and focused on particular mechanisms acting for specific traits. We discussed some aspects concerning the role of mutation loads in the formation of heterotic phenotype. Also, we gathered a brief account of findings for interpretation of genetic effects due to linkage and non-allelic genes' interactions that make nuances to analysis of dominance and over-dominance. We have provided information about combining ability, its practical application in the context of the concept of heterotic groups. Here we also discussed some aspects of "genotype – environment" interaction. Recent advancements in genetics and molecular biology indicate the importance of various types of gene action for heterosis and confirm the necessity of system-level approaches to understanding this unique phenomenon.

Key words: heterosis; genes interactions; dominance; over-dominance; epistasis.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Хотылева Л.В., Кильчевский А.В., Шаптуренко М.Н. Теоретические аспекты гетерозиса. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(4):482-492. DOI 10.18699/VJ16.174

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Khotyleva L.V., Kilchevsky A.V., Shapturenko M.N. Theoretical aspects of heterosis. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(4):482-492. DOI 10.18699/VJ16.174

Гетерозис является одним из наиболее значимых феноменов биологии. Его коммерческое использование позволило значимо увеличить валовые сборы продукции как в растениеводстве, так и животноводстве (Duvick, 2001; Fu et al., 2014). Первые публикации по этой проблеме (Shull, 1908, 1914), вышедшие более 100 лет назад, заложили основу современной гибридной селекции не только у кукурузы, но и у других хозяйственно ценных культур. Столь высокая значимость гетерозиса послужила импульсом к изучению генетических механизмов этого уникального явления и развитию теоретических моделей (Shull, 1908, 1952; Bruce, 1910; East, Hayes, 1912; Jones, 1917; Charlesworth, Willis, 2009).

Впервые использование гетерозиса в сельскохозяйственной практике было осуществлено на кукурузе (*Zea mays*), затем на свекле (*Beta vulgaris*), сорго (*Sorghum bicolor*), луке (*Allium cepa*), баклажанах (*Solanum melongena*), томатах (*Lycopersicon esculentum*), перце (*Capsicum*), рисе (*Oryza sativa*), хлопке (*Gossypium hirsutum*), подсолнечнике (*Helianthus annuus*) и рапсе (*Brassica napus*) (Melchinger, Gumber, 1998). Началом гибридной селекции считают 1920 г. (Crow, 1998). В 1924 г. были проданы первые несколько бушелей гибридных семян кукурузы (Crabb, 1947) и в ее производстве начался стремительный переход от свободноопыляющихся сортов к гибридам. В штате Айова доля гибридов в производственных посевах выросла от менее чем 10 % в 1935 г. до более 90 % в последующие четыре года. К 1950 г. большинство высеваемых на территории США семян кукурузы были гибридными (Crow, 1998). За счет использования в сельскохозяйственной практике гибридов этой культуры удалось увеличить сборы зерна на 15 % по сравнению с лучшим свободноопыляющимся сортом. К концу XX в. посевы F_1 кукурузы составляли уже около 65 % от общей площади ее возделывания, что обеспечило четырехкратный прирост ее годового производства (Duvick, 1999). Широко возделываемый в странах Азии гибридный рис дал преимущество в 20–30 % по сравнению с наилучшими инбредными сортами, способствуя увеличению эффективности производства на 44 % (Cheng et al., 2007). В Китае, как одном из крупнейших мировых производителей рапса, его гибриды занимают не менее 75 % от общих посевных площадей (Fu, 2009). У такой важной зерновой культуры мира, как пшеница (*Triticum aestivum*), гибриды обеспечивают превосходство в 10–25 % (Hoisington et al., 1999). Несмотря на трудности производства гибридных семян *T. aestivum*, в 2012 г. посевы F_1 пшеницы в Европе достигли 250 тыс. га, с преимущественной долей Франции – основного монополиста в области производства химических агентов «стерилизации» (<http://www.hybridwheat.net>). Для сорго почти половина мировых посевов представлена гибридами с экономическим эффектом 35–40 % (Duvick, 1999). Прогресс использования гетерозиса на практике стимулировал интерес ученых-генетиков в исследовании этого уникального феномена и способствовал появлению теоретических концепций, которые претерпевали различные модификации и интерпретации с развитием методов анализа и получением новых данных. В своем классическом варианте они определили направления исследований на многие годы.

Генетические модели гетерозиса

Основные представления о механизмах двух функционально противоположно направленных явлений (инбридинг и гетерозис) сводятся к одно- и многолокусной моделям (рис. 1). Однолокусная модель предполагает (1) доминирование, при котором действие вредных рецессивов подавлено доминантным гомологом (Davenport, 1908; Jones, 1917), и (2) сверхдоминирование, которое также обусловлено взаимодействием между членами одной и той же пары аллелей (Shull, 1908; East, Hayes, 1912). Генетическое объяснение гетерозиса и инбридинговой депрессии в случае однолокусной модели связано с доминантными уровнями аллелей. В первом случае предполагается преимущество гетерозигот, во втором – действие частично или полностью рецессивных мутантных аллелей, приводящее к уменьшению жизнеспособности гомозигот. Многолокусная модель рассматривает гетерозис с позиции неаллельных взаимодействий генов или эпистаза.

В контексте теории доминирования (Davenport, 1908; Bruce, 1910; Keeble, Pellew, 1910; Jones, 1917; Collins, 1921) превосходство гибридов F_1 обусловлено аккумуляцией у гибрида благоприятных доминантных генов и доминантной комплементацией вредных рецессивов. Очевидно, имеет место взаимодействие аллельных факторов. Значение доминирования для объяснения дегенерации при инбридинге и благоприятного эффекта при скрещивании впервые было отмечено С.В. Davenport (1908), предполагавшим влияние на признак небольшого числа факторов с хорошо выраженным индивидуальным действием.

Могут ли мутации объяснить наблюдаемую степень депрессии при инбридинге и ее снятие при аутбридинге? Безусловно, вредные мутации присутствуют в естественных популяциях и насыщенность полулеталями и летальными ни в коей мере не умаляет их важной роли в поддержании высокого уровня биологической приспособленности. Есть все основания считать, что неблагоприятные и даже летальные в гомозиготе рецессивы являются необходимыми частями генотипов хорошо приспособленной популяции и активно поддерживаются отбором на соответствующей частоте.

Исследования *Drosophila melanogaster* показали, что около 30 % второй и третьей хромосом дикого типа, изолированных у мужской особи, летальны в гомозиготе (Crow, 1993). Гетерозиготы по летальным хромосомам практически всегда жизнеспособны, что подтверждает рецессивный характер этих мутаций. Различные дикие летальные хромосомы несут разные летальные мутации. Если отбор направлен на преимущество гетерозигот, частоты аллелей, понижающих жизнеспособность гомозигот, должны быть промежуточными (средними) и распределяться между различными генотипами. Эксперименты по анализу мутаций у *D. melanogaster* показали, что частоты летальных мутаций поддерживаются на низком уровне, а гомозиготность снижает приспособленность мух в течение жизненного цикла в среднем до 84 % (Sved, 1971; Latter et al., 1998).

Для большинства видов растений и животных не установлено, в какой степени инбридинговая депрессия связана с летальными мутациями, так как гомозиготные эмбрионы погибают на самых ранних стадиях своего раз-

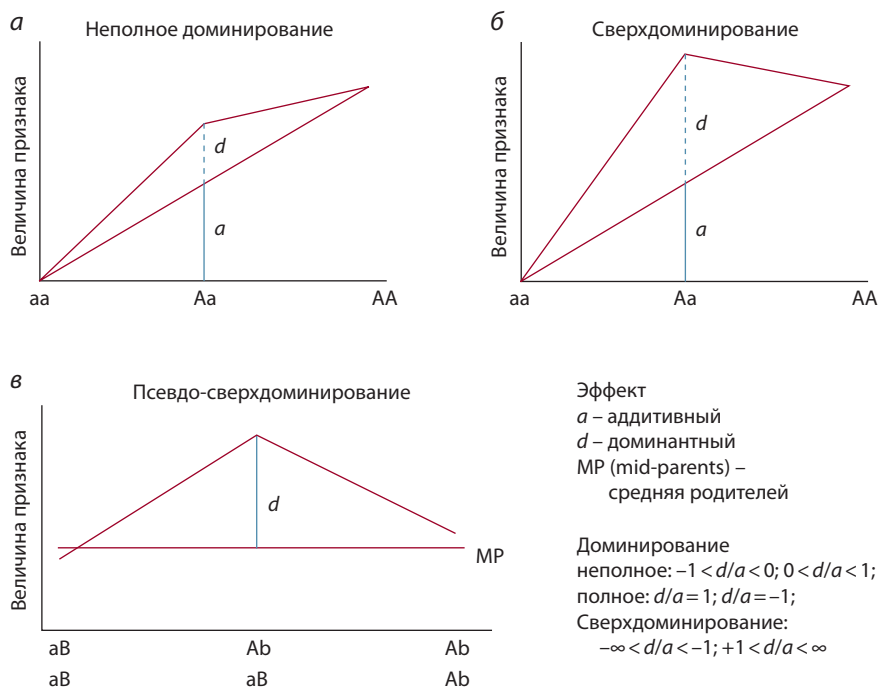


Рис. 1. Генетические модели гетерозиса: доминирование (а) и сверхдоминирование (б), соответствующие однолокусной модели; псевдосверхдоминирование (в), возникающее при тесном сцеплении между двумя локусами с противоположными аддитивными эффектами, согласно (Goff, Zhang, 2013).

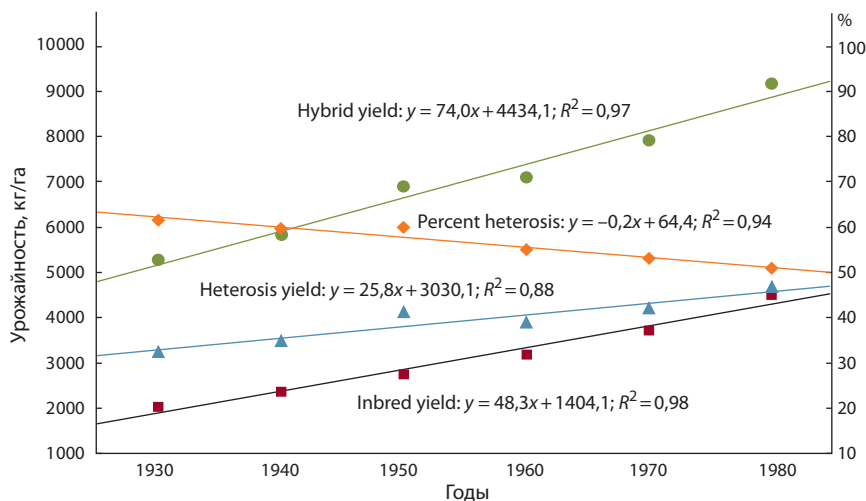


Рис. 2. Урожайность простых гибридов (hybrid yield, ●), средняя их инбредных родителей (inbred yield, ■), относительный гетерозис (%), percent heterosis, ◆) и абсолютный гетерозис (heterosis yield, ▲) кукурузы, возделываемой в США в течение 1916–1985 гг. (Duvick, 1999; Troyer, Wellin, 2009).

вития. Однако в отдельных исследованиях показаны сходные с *D. melanogaster* частоты летальных мутаций в популяциях мангровых деревьев, травянистого растения *Mimulus guttatus*, а также некоторых видов рыб (Ohnishi, 1982, 1985; McCune et al., 2002).

С точки зрения популяционной генетики перекрестноопыляющиеся популяции в отношении частоты рецессивных мутаций стремятся к достижению равновесия, при котором число неблагоприятных рецессивов, добавляемых мутационным процессом, точно уравновешивается числом таких же рецессивов, элиминируемых отбором. Если неблагоприятная мутация полностью

рецессивна, то отбор действует только на гомозиготу; чем выше частота рецессивных аллелей в популяции, тем выше вероятность появления рецессивных гомозигот и тем больше таких гомозигот подвергается элиминации. Появление рецессивных гомозигот снижает среднюю жизнеспособность популяции. Зная скорость мутирования и общее число локусов, способных к мутированию, можно для конкретного вида свободноопыляющейся популяции определить максимальную величину теоретически возможного гетерозисного эффекта, вызываемого действием данной причины. Соответствующее вычисление J.F. Stow (1952) для кукурузы показало, что такой эффект у межлинейных гибридов составляет не более 5 %, в то время как в действительности лучшие межлинейные гибриды превосходят по урожайности свободноопыляющиеся сорта на 30 % и более. Концептуально, величина гетерозиса должна уменьшиться в процессе аккумуляции у линий «сильных» аллелей и «очищения» от вредных рецессивов, а сами линии должны достичь уровня продуктивности лучших гибридов (Duvick, 2001). Ретроспективный анализ селекционного улучшения кукурузы показал отсутствие значимого снижения уровня гетерозиса F₁ в результате «очищения» инбредных линий в процессе селекции, которое должно было бы присутствовать, если теория верна. Между тем урожайность гибридов увеличивалась пропорционально урожайности новых улучшенных инбредных линий (рис. 2) (Duvick, 1999, 2001; Troyer, Wellin, 2009), т.е. устранение вредных рецессивов посредством инбридинга не изменило относительного преимущества гибридов F₁. J.A. Bercler и его коллеги (2003) предположили, что константное увеличение урожайности F₁ и значимый гетерозисный эффект на протяжении многих лет обусловлены селекцией аллелей в «правильном» наборе локусов, которые создают лучшие сочетания при гибридизации. Ранее E.T. Bingham (1998) сделал схожее заключение, объясняя наблюдаемую тенденцию аккумуляцией благоприятных генов в хромосомных блоках и их ассоциированными взаимодей-

ствиями (кумулятивный эффект), указав на решающее значение наличия неравновесия по сцеплению (*linkage disequilibrium*). Теоретически можно допустить возможность получения мощных гомозиготных линий, но на практике этому препятствует сцепление благоприятных доминантных аллелей с неблагоприятными рецессивами. Еще G.N. Collins (1921) отметил, что при значительном числе факторов, влияющих на мощность гибридов, возможность получения организма, гомозиготного по всем благоприятным доминантным аллелям, ничтожно мала ($1 : 4n$, где n – число пар факторов, контролирующих признак). Наиболее успешно идет «очищение» от мутаций со значительными эффектами. Следовательно, как гетерозис, так и инбридинговая депрессия могут быть обусловлены кумулятивным действием многих индивидуальных, редких, частично вредных мутаций, которые не являются основной мишенью отбора и могут быть элиминированы лишь через сотни, а то и тысячи поколений (Charlesworth et al., 1990; Wang et al., 1999).

Частые случаи сцепления благоприятных доминантных факторов с вредными и даже летальными в гомозиготе рецессивами свидетельствуют о важном значении этих рецессивов для генотипа в целом. Избирательное удаление мажорных и минорных мутаций посредством инбридинга в течение нескольких поколений, последующее скрещивание и анализ аутбредных форм могли бы прояснить вклад мутаций. Подобный эксперимент по «очищению» у растения *Mimulus guttatus* лишь немного снизил инбридинговую депрессию (Willis, 1999), тогда как в популяции насекомого *Stator limbatus* вклад мутаций со значительными эффектами был высоким и снижение инбридинговой депрессии достигало 35–73 % (Fox et al., 2008). Эти результаты подтверждают выводы D. Charlesworth и J. Willis (2009), которые считают, что «очищение» в процессе отбора не может полностью исключить роль мутаций, так как улучшенные характеристики инбредных линий могут быть обусловлены отбором аллелей в локусах, не связанных с гетерозисом, и последний может быть обязан многочисленным мутациям с малыми эффектами, которые не были удалены в процессе селекции улучшенной линии.

Еще один аргумент против доминантной модели – прогрессивный гетерозис у полиплоидов, который также сложно объяснить с позиции концепции доминирования (Bingham et al., 1994). В этом случае величина гетерозиса максимизируется числом геномов полиплоида, указывая, что эффект дозы может играть более важную роль, чем простая комплементация либо взаимодействие аллелей (Birchler, Veitia, 2010).

Третий аспект, касающийся полиплоидов и выступающий против роли мутационного груза в регуляции эффекта гетерозиса, – это высокая сопоставимость скорости инбридинговой депрессии на ди- и тетраплоидном уровнях, хотя теоретически потеря мощности на более высоком уровне плоидности должна происходить медленнее (Busbice, Wilsie, 1966; Rice, Dudley, 1974; Birchler et al., 2003).

Несмотря на спорные вопросы, связанные с ролью мутаций в проявлении гетерозиса, теорию доминирования рассматривают и под другим углом зрения: с позиции аддитивного действия наследственных факторов. При этом

изменяется и само содержание понятия доминирования, когда оно применимо к случаю взаимодействия не индивидуальных пар аллелей, а двух родительских наборов множественных факторов, влияющих на развитие того или иного признака у гибридов. Следовательно, наибольшая мощность должна проявляться в тех случаях, когда у гибрида больше локусов с доминантными благоприятными аллелями. Область возможного эффекта, достигаемого при подавлении действия вредных рецессивов доминантными аналогами, несколько ограничивается.

В настоящее время концепция доминирования занимает лидирующее положение. Такие факты, как отсутствие снижения уровня гетерозиса (Duvick, 2001), прогрессивный гетерозис у полиплоидов и быстрая скорость инбридинговой депрессии на тетраплоидном уровне, свидетельствуют об ограниченных возможностях этой модели (Birchler et al., 2003; Springer, Stupar, 2007). Тем не менее ее широкое распространение объясняется важным значением, которое эта теория придает аддитивным эффектам и неаллельному взаимодействию генов.

В конце 1940-х гг. возрос интерес к идее гетерозиготности как основного механизма гетерозиса благодаря исследованиям F. Hull (1952), который ввел понятие сверхдоминирования, вместо предложенного ранее R.A. Fisher (1931) для этой ситуации супердоминирования. Согласно теории сверхдоминирования, взаимодействие двух членов одной и той же пары аллелей может приводить к преимуществу гетерозиготы *A1A2* над обеими гомозиготами *A1A1* и *A2A2*. В данном случае предполагают, что оба аллеля в гетерозиготе выполняют несколько различные функции и при этом взаимно дополняют друг друга. Поэтому в серии множественных аллелей эффект сверхдоминирования могут проявлять лишь пары аллелей, отличающиеся друг от друга. Таким образом, речь идет о комплементарном эффекте при взаимодействии между аллелями в пределах одного локуса. Эта гипотеза представляет собой развитие высказанных G.H. Shull (1952) и E.M. East с H.K. Hayes (1912) взглядов о стимулирующем действии гетерозиготности, которые очень близки по смыслу к заключениям Ч. Дарвина о причинах биологически полезного эффекта скрещивания.

Важным доводом в пользу теории сверхдоминирования стал гетерозис двойных межлинейных гибридов кукурузы, которые получают путем комбинации четырех неродственных линий. Если гетерозис простых межлинейных гибридов, являющихся родительскими формами двойного гибрида, можно объяснить подавлением действия вредных рецессивов доминантными аллелями, то при скрещивании простых гибридов в результате расщепления и рекомбинации должно образоваться большее число гомо- или гетерозиготных вредных рецессивов, а следовательно, они должны быть по мощности роста всегда хуже простых гибридов. В действительности двойные межлинейные гибриды кукурузы не уступают лучшим простым, что согласуется с теорией сверхдоминирования.

В популяции сверхдоминантных аллели поддерживаны отбором на промежуточных частотах, даже если одна или обе гомозиготы имеют низкую жизнеспособность. Иногда сохраняется хромосомный инверсионный полиморфизм (Hoffmann, Rieseberg, 2008; Kirkpatrick, 2010)

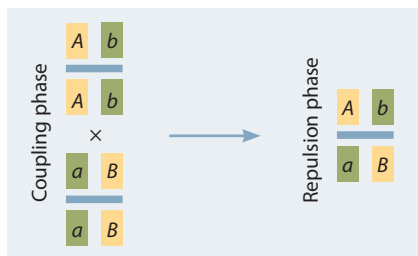


Рис. 3. Сцепленные рецессивные полулетели (*a*, *b*) в фазе сопряжения (coupling) и отталкивания (repulsion) у родительских форм и гибрида, согласно (Charlesworth, Willis, 2009).

и полиморфизм больших геномных областей с супрессированными рекомбинациями (Dyer et al., 2007). В последних могут накапливаться различные мутации, снижающие жизнеспособность в гомозиготном состоянии (сверхдоминантные области) (Glemin et al., 2001). Помимо этого, могут поддерживаться аллели с антагонистической плейотропией, например оказывающие негативный эффект на приспособленность и позитивный – на другие признаки и стадии онтогенеза при определенных условиях среды (Charlesworth, Hughes, 1996).

Несмотря на то что случаи сверхдоминирования подтверждены экспериментально, зависимость гибридной мощности от степени гетерозиготности оспаривают многие авторы. Основное противоречие заключается в том, что эта модель подразумевает взаимодействия в одном или небольшом числе локусов, в то время как большинство агрономических признаков полигенно (Беляев и др., 1968; Lippman, Zamir, 2007; Springer, Sturpar, 2007). J.A. Birchler и R.A. Veitia (2010) предположили, что в случае моногенного гетерозиса имеет место эффект действия на регуляторные сети, которые не рассматриваются концепцией полигенного контроля. Если изменения в регуляторных сетях связаны с проявлением гетерозиса, то вариация в отдельных или нескольких генах, по которым имеются различия среди родительских форм (сортов, линий), также будет влиять на формирование гетеротического ответа в F_1 .

Еще один контраргумент исходит из факта существования сцепления

между генами, которое подтверждено большинством современных исследований. Тем не менее представлены доказательства, которые поддерживают споры вокруг важности сверхдоминантного действия аллелей. Некоторые работы демонстрируют однолокусные взаимодействия при проявлении гетерозиса по различным признакам у ряда культур (Gustafson, 1946; Redei, 1962; Шумный и др., 1982; Dollinger, 1985; Semel et al., 2006; Krieger et al., 2010). D. Schwartz и W.J. Laughner (1969) изучали активность фермента алкогольдегидрогеназы I (*adg1*), который является гетеродимером. Аллель фермента с высокой активностью был скомбинирован с аллелем, обуславливающим толерантность к высоким температурам. Дальнейшие наблюдения показали, что гетероаллельная форма фермента превосходит по активности гомоаллельную форму в специфических стрессовых условиях. Показана повышенная экспрессия гена *P1* кукурузы у гетерозигот, содержащих одну копию эпигенетически модифицированного аллеля *P1*, что выражается в повышении пигментации за счет увеличения уровня антоцианов (Hollick, Chandler, 1998). В одном из недавних исследований также описана моногенная модель сверхдоминирования у томата (Krieger et al., 2010). Гетерозиготность по аллелю SFT (single flower trust) с мутантной копией, контролирующему синтез гормона флоригена, приводит к увеличению урожая более чем на 60 %, подтверждая ведущую роль сверхдоминирования. Наблюдаемая реакция связана со сдвигом программы развития гетерозиготного по SFT генотипа в сторону увеличения числа цветущих соцветий в сравнении с гомозиготами дикого типа, для которых характерен более мощный вегетативный рост, но при этом они образуют мало соцветий. В отличие от случая с *adh1*, сверхдоминантный эффект SFT обусловлен эффектом дозы на молекулярную экспрессию, которая приводит к балансу генного продукта в сверхдоминантном генотипе. Этот пример также подчеркивает потенциальные возможности тонкой настройки программы развития организма. В другом исследовании, выполненном на линиях культурного томата с интрогрессиями *Solanum pennellii*, отмечено, что гетерозис F_1 по большинству репродуктивных признаков, т.е. связанных с урожаем и семенной продуктивностью, обусловлен сверхдоминированием, тогда как для вегетативных признаков преимущество имеют доминирование и эпистаз (Semel et al., 2006). Один из ярких примеров моногенного гетерозиса продемонстрирован для *tenera*-гибрида (*dura* × *pisifera*) масличной пальмы, превышение урожайности которого достигает 30 % в производственных посевах (Singh et al., 2013; Ong-Abdullah et al., 2015). Высокая продуктивность *tenera*- F_1 обеспечена эффектом сверхдоминирования *SHELL*-гена, участвующего в формировании плода, одна копия которого представлена диким типом, а вторая – нормальная «высокопродуктивная». Именно такое гетерозиготное сочетание аллелей ($Aa > AA$) обеспечивает высокий выход масла из семян.

При оценке эффекта сверхдоминирования имеется одна существенная проблема, о которой упоминалось выше, – невозможность отделить сверхдоминирование от доминирования. Это ситуация, которая соответствует многолокусной модели взаимодействий при гетерозисе, – псевдосверхдоминирование, связанное с неравновесием по сцеплению (*linkage disequilibrium*; *repulsion phase linkage*), также называемым смещенной связью (*linkage bias*) (Bingham, 1998). В этом случае в F_1 происходит комплементация между тесно сцепленными доминантными аллелями и различными вредными рецессивами в фазе отталкивания (рис. 3) (Crow, 1952; Stuber et al., 1992; Graham et al., 1997). Сцепленные локусы будут имитировать однолокусное взаимодействие, не позволяя, таким образом, разделить истинные эффекты. Гетерозис, связанный с псевдосверхдоминированием, не будет проявляться в самоопыленном потомстве (F_2), потому что генетическая рекомбинация приведет к диссоциации аллелей, находившихся изначально в фазе отталкивания, что и было подтверждено Y. Semel с коллегами (2006). Псевдосверхдоминирование также может возникнуть за счет рекомбинационно супрессированных областей, где «хорошие» и «плохие» комбинации аллелей находятся в фазе отталкивания (Gore et al., 2009; McMullen et al., 2009).

Третья модель объясняет гетерозис с позиции неаллельных взаимодействий, или эпистаза, который добавляет новые нюансы в обсуждение роли домини-

нирования и сверхдоминирования (Sprague et al., 1962; Phillips, 2008). Именно учет этого типа взаимодействий позволяет не только хорошо объяснять многие факты, относящиеся к вопросам гетерозиса, но и предложить некоторые конкретные приемы использования гибридной мощности в сельскохозяйственной практике. Различают эпистаз генетический (физиологический), когда действие одного локуса обусловлено другим локусом и наблюдается маскирующий эффект, и эпистаз статистический, который описывает отклонение, имеющее место, когда комбинированный аддитивный эффект двух или более генов не объясняет наблюдаемый фенотип. В то время как физиологический эпистаз не зависит от частот генов популяции и является отличительной чертой генотипа, статистический эпистаз характеризует популяцию и зависит от частот генов.

Классически эпистаз определяется как взаимодействие между генами в двух или более локусах, влияющих на фенотипическое выражение признака. Такое взаимодействие может наблюдаться между локусами с различными эффектами, включая доминирование, сверхдоминирование и аддитивность. Исходя из этого выделяют три основные формы эпистатического взаимодействия генов: аддитивно-аддитивный, аддитивно-доминантный и доминантно-доминантный эпистаз. С. J. Goodnight (1999) провел анализ роли эпистаза в проявлении гетерозиса и показал, что при аддитивно-доминантном и доминантно-доминантном эпистазе изменяется проявление гетерозиса в отдельном локусе, т.е. внутрилокусный гетерозис – функция генетического фона. Следовательно, генетический фон и взаимодействия в нем могут влиять на эффекты отдельных локусов, в том числе при формировании гетеротического ответа. Поэтому эпистаз представляет серьезное препятствие для картирования и изучения комплексных признаков, фенотипические эффекты которых маскируются неаллельными взаимодействиями.

В некоторых работах (Wolf, Hallauer, 1997; Kusterer et al., 2007) доказано наличие эпистаза для ряда признаков в отдельных гетеротических комбинациях. Наши исследования, направленные на изучение связи гетерозиса с неаллельными взаимодействиями генов, позволили установить, что хотя и существует корреляция между этими двумя феноменами, но гетерозис может быть и при отсутствии неаллельного взаимодействия. Это убедительно подтверждают результаты анализов компонентов гетерозиса по ряду количественных признаков у гибридов кукурузы (Khotyleva, Tarutina, 1997). Установлено, что в тех случаях, когда положительный гетерозис проявлялся в присутствии неаллельного взаимодействия, то оно было дубликатного типа. Комплементарный тип эпистаза не встречался ни у одного из проанализированных гибридов. Подобные закономерности встречаются крайне редко. Если в литературе и отмечается связь между высоким и положительным гетерозисом и неаллельным взаимодействием, то, как правило, это взаимодействие бывает комплементарного типа, что и нашло подтверждение при изучении диаллельных гибридов F_1 тепличного томата и перца сладкого (Тарутина и др., 1996; Tarutina et al., 1999; Хотылева и др., 2005). В генетическом контроле признаков, определяющих урожай плодов, присутствовал эпи-

стаз комплементарного типа, обусловленный одной или несколькими родительскими формами. Однако уровень гетерозиса, наблюдаемого у разных гибридов с участием этих форм, не всегда находится в прямой зависимости от эпистаза.

Последние исследования с использованием молекулярных маркеров и современных статистических подходов увеличили возможности выявления эпистатических взаимодействий. Доказательства роли эпистаза в формировании гетеротического ответа F_1 представили D.P. Wolf и A.R. Hallauer (1997), выполнив тройной тесткросс на кукурузе. Исследователи обнаружили в потомстве гетеротического гибрида $B73 \times Mo17$ эпистатические взаимодействия для нескольких признаков, включая урожай, его основные компоненты и сроки развития. Аналогичные данные получены для арабидопсиса (Kusterer et al., 2007; Melchinger et al., 2007a) и риса (Li et al., 2001; Hua et al., 2003). На важную роль неаллельных взаимодействий для экспрессии количественных признаков указывают А.Е. Melchinger и его коллеги (2007b). На основе анализа QTL с выраженными эффектами были разработаны теоретические модели анализа эпистатических взаимодействий (Melchinger et al., 2007b; Reif et al., 2009). При изучении роли эпистаза в проявлении гетерозиса у арабидопсиса были получены результаты, обосновывающие классическую генетическую теорию, которая описывает гетерозис как сумму индивидуальных QTL эффектов. Разработаны подходы, позволяющие оценивать эпистатические взаимодействия отдельных QTL с целым генетическим фоном (QTL-by-background interactions). Таким образом, расширена концепция эпистаза от дигенного до системного уровня взаимодействий. Если рассматривать арабидопсис как модельный объект для автогамных видов, то релевантность эпистатических взаимодействий QTL с соответствующим генетическим фоном свидетельствует о трудностях маркер-ассоциированного отбора (marker assisted selection – MAS), так как генетическая ценность интрогрессированных областей будет зависеть от совокупности факторов генетического фона реципиента. Для установленных дигенных аддитивно-аддитивных взаимодействий с эффектом, превышающим 75 % MAS, отбор может успешно осуществляться лишь при условии комплементарного переноса сегментов, проявляющих дигенный эпистаз (Reif et al., 2009).

Все проведенные исследования по выяснению роли эпистаза в детерминации хозяйственно ценных количественных признаков подтверждают положения классической генетики о том, что он выступает одним из факторов, определяющих гетерозис в некоторых специфических комбинациях скрещивания, и свидетельствуют о том, что неаллельные взаимодействия генов служат источником смещения упрощенных теоретических моделей.

При изучении эффектов действия и взаимодействия генов по ряду количественных признаков было показано, что гетерозис, как правило, не проявляет прямой зависимости от величины и характера генного действия. Например, более высокие оценки доминирования, равно как и присутствие неаллельного взаимодействия, не всегда сопровождаются более высоким гетерозисом. Вероятно, все три типа: аддитивность, доминирование, эпистаз –

действуют совместно при формировании гетеротического ответа в F_1 . Таким образом, гетерозис не может быть объяснен влиянием какой-либо одной генетической причины, каким-либо одним типом взаимодействия генов. Это суммарный эффект часто фенотипически сходного действия разнородных генетических процессов, и, по-видимому, в основе разных форм проявления гетерозиса лежат разные генетические причины. Эту концепцию, объясняющую всю сложность генетической детерминации гетерозиса, высказал К. Mather (1955), а затем развил Н.В. Турбин (1961), исходя из предположения (Mather, 1942, 1943), что нормальное развитие признака есть результат определенного равновесия между противоположно направленными действиями различных наследственных факторов на данный признак. Удаление, изменение или замена некоторых из них неизбежно будут давать преимущество факторам, обладающим противоположным действием, и в некоторых случаях это должно вести к изменению величины тех или иных признаков у организмов со «смещенным» генетическим балансом. В последнее время появились работы, подтверждающие на молекулярном уровне сбалансированность действия различных генетических факторов при формировании превосходного фенотипа (Birchler, Veitia, 2010; Birchler et al., 2016).

Некоторые физиолого-биохимические и молекулярные аспекты гетерозиса

Исследования, проводимые в разные годы, подтвердили, что все три типа генного действия (аддитивность, доминирование, эпистаз) совместно управляют конечным выражением гетерозисного эффекта и гетерозис не может быть объяснен с позиции кокой-либо отдельной теретической концепции. Гетерозис следует рассматривать как суммарный эффект фенотипически сходного действия разнородных генетических процессов, и, по-видимому, в основе разных форм проявления гетерозиса лежат разные генетические причины (Турбин, 1961; Тарутина и др., 1996; Хотылева и др., 2005). Вместе с тем его рассмотрение с точки зрения гипотезы генетического баланса не исключает возможности изучения роли отдельных видов взаимодействия наследственных факторов как причины гетерозиса с помощью упрощенных теоретических моделей.

По мере изучения явления гетерозиса накапливалась информация о механизмах его проявления на различных уровнях: молекулярном, биохимическом, физиологическом, клеточном, организменном. На Первой международной конференции по гетерозису в 1952 г. в Мексике А. J. Mangelsdorf (1952) выдвинул для объяснения физиологических причин гетерозиса концепцию лимитирующих факторов, или физиологических «узких мест» (bottleneck – горлышко бутылки). R. H. Nageman с коллегами (1967) предложили концепцию метаболического баланса для объяснения эффекта гетерозиса, которая очень близка взглядам А. J. Mangelsdorf (1952). Согласно этой концепции, признаки развиваются как результат биохимических реакций, каждая из которых управляется одним или более специфическими ферментами. Эффект гетерозиса проявляется в координации всех реакций и систем для

эффективного роста в среде. Концепция комплементации биохимических систем связывает воедино гипотезы доминирования и сверхдоминирования, поскольку она основана на взаимодействии множественных аллелей и межгенной комплементации, в результате чего биохимические процессы усиливаются.

Белорусскими генетиками (Хотылева и др., 1991) предложен биоэнергетический подход к анализу гетерозиса. В.В. Титок (2002) сформулировал основные положения биоэнергетической концепции, согласно которой гетерозис обусловлен биоэнергетическим балансом, возникающим в гетерозиготном состоянии при снятии генетического блокирования за счет компенсаторного действия геномов родительских форм, несущих сегрегированные локусы «узких мест» энергетического метаболизма. Показано, что преимущество гибридов F_1 обусловлено высокой сбалансированностью активности функционирования основных энергообразующих систем: фотофосфорилирования, окислительного фосфорилирования, гликолиза, пентозофосфатного пути, цикла трикарбоновых кислот – и ростовых процессов в ходе онтогенеза. Рядом авторов отмечено, что гетерозисные гибриды отличаются от исходных форм митотической активностью (Essad, Maunory, 1979), активностью фотосинтеза (Loomis et al., 1971), активностью митохондрий и пластид (Srivastava, 1974), содержанием эндогенных регуляторов роста (Пашкаръ, 1974).

Новые перспективы в исследовании эффекта гетерозиса раскрывают современные методы молекулярной генетики, которые позволяют изучать вариабельность отдельных участков ДНК и исследовать структурную и неструктурную зоны генома. Изменчивость на этом уровне во много раз выше, чем ее фенотипическое проявление. В последние годы проведены обширные исследования, направленные на поиск маркеров, сцепленных с гетерозисом (Wang et al., 2014; Feng et al., 2015). На различных культурах с использованием разных типов ДНК-маркеров получены многообещающие результаты (Springer, Stupar, 2007; Shapturnenko et al., 2014, 2015).

Понятие комбинационной способности

Вся совокупность исследований, осуществленных более чем за вековую историю изучения феномена гетерозиса, свидетельствует о важной роли различных типов действия генов, что дает ключ к пониманию особенностей проявления гетерозиса у гибридов, обладающих разной степенью гетерозиготности. При благоприятном сочетании компонентов скрещивания наблюдается максимальное приращение показателей признаков в F_1 по сравнению с родительскими формами. В настоящее время оценка комбинационной способности стала необходимым элементом селекции на гетерозис, особенно на начальном этапе, когда чрезвычайно важен отбор исходного материала не только по значению хозяйственно ценных признаков самих линий, но и по их комбинационной ценности.

G.F. Sprague и L.A. Tatum (1942) выделили понятие общей (ОКС) и специфической (СКС) комбинационной способности, определив ОКС как среднюю ценность родительской формы в гибридных комбинациях с ее участием, а СКС как характеристику отдельных гибридных комбинаций, когда они оказываются хуже или лучше, чем

предполагалось на основании только ОКС изучаемых родительских форм (Турбин, 1961; Турбин и др., 1974; Хотылева, Тарутина, 2008).

D. Matzinger и O. Kempthorne (1956) на основании теоретических исследований вывели соотношение между общей и специфической комбинационной способностью и аддитивными, доминантными и эпистатическими эффектами генов, описав его математически. Следуя их расчетам, можно сделать заключение, что ОКС зависит от аддитивного эффекта генов в той части эпистатического эффекта, который обусловлен взаимодействием генов с аддитивным эффектом, а СКС зависит от доминантного и эпистатического действия генов. Статистический аппарат для оценки эффектов и вариантов ОКС и СКС разработан и детально изложен австралийским генетиком В. Griffing (Griffing, 1956; Griffing, Langridge, 1963).

Для получения необходимых данных о комбинационной способности проводят скрещивания с последующим испытанием гибридного потомства. Общую КС можно оценить при различных системах скрещивания (свободное опыление, поли- и топкросс, диаллельные скрещивания). Специфическую КС оценивают только в диаллельных скрещиваниях и топкроссах, причем в последнем случае существуют ограничения, налагаемые на тестеры: это должны быть либо инбредные линии, либо простые гибриды с точно известной генетической конституцией. От подхода к выбору тестера в значительной степени зависит точность оценки как общей, так и специфической комбинационной способности. Однако наиболее полную информацию о КС можно получить лишь в системе диаллельных скрещиваний (Griffing, 1956; Турбин и др., 1966). В этом случае предоставляется возможность определить относительную ценность анализируемых форм и указать пути использования той или иной формы в конкретных комбинациях скрещивания. Различные модели, применяемые при диаллельном анализе, подробно описаны Н.В. Турбиным с сотрудниками (1974), Л.В. Хотылевой и Л.А. Тарутиной (2008).

Для максимального использования эффекта сверхдоминирования в селекции на гетерозис удобно применять метод оценки комбинационной способности по А.В. Кильчевскому (1982), который основан на принципе реципрокности и обеспечивает отбор сверхдоминантных локусов. Предложенная схема для селекции на гетерозис превосходит классическую схему топкроссов с последующими диаллельными скрещиваниями при отборе по генам, проявляющим эффект сверхдоминирования, и не уступает ей при отборе по аддитивным и доминантным генам.

Прямое использование данных о комбинационной способности демонстрирует концепция гетеротических групп (Melchinger, Gumber, 1998; Akinwale et al., 2014). Каждая из них фиксирует различные аллели, которые при комбинировании с аллелями другой гетеротической группы позволяют получить потенциально высокий эффект гетерозиса в F_1 за счет позитивной комплементации аллелей, обусловливающей высокое выражение признака у гибрида (Schon et al., 2010). Проведение реципрокных скрещиваний между этими группами позволит установить оптимальное сочетание родительских форм (Melchinger, Gumber, 1998).

Получение и поддержание различных гетеротических пулов ведет к дифференциации исходного материала (линий), не связанного по происхождению; к увеличению аллельного разнообразия среди гетеротических пулов; к повышению степени гетерозиготности в F_1 и потенциального уровня гетерозиса; к снижению специфической комбинационной способности и, соответственно, соотношения СКС к вариансе ОКС и в конечном итоге к стабильной и результативной селекционной работе, нацеленной на использование гетерозиса (Melchinger, 1987; Melchinger, Gumber, 1998; Reif et al., 2005).

Взаимодействия «генотип – среда»

Поскольку гетерозис проявляется в конкретных условиях среды, важно учитывать взаимодействия «генотип – среда». В различных условиях среды тип наследования в конкретной гибридной комбинации может изменяться в широких пределах. Разработаны подходы генетического анализа, которые базируются на испытании генотипов в различных средах и позволяют выявить общую и специфическую адаптивную способность генотипов, их стабильность, селекционную ценность и вести отбор по адаптивной способности в зависимости от поставленной селекционной задачи. Наряду с оценкой общей и специфической адаптивной способности, такие подходы позволяют получить информацию о средах как фонах для отбора (Жученко, 1980; Кильчевский, Хотылева, 1985; Кильчевский, 1986). При этом общая адаптивная способность (ОАС) генотипа характеризует среднее значение признака в различных условиях среды, специфическая (САС) – отклонение от ОАС в определенной среде. Предлагаемая методика основана на объединении линейной и нелинейной части реакции генотипа на среду и этим отличается от метода K.W. Finlay и G.N. Wilkinson (1963), где мерой стабильности является линейная реакция; метода G. Wricke (1962), где стабильность оценивают по нелинейной реакции, и методов S.A. Eberhart и W.A. Russell (1966), G.C. Tai (1971), где введены соответствующие параметры линейной и нелинейной реакции генотипа.

Наряду с упомянутыми выше работами, большой вклад в развитие исследований по гетерозису, инициированных Н.В. Турбиным, внесли ученые Института генетики и цитологии НАН Беларуси, которым принадлежат не только разработки генетики свойства комбинационной способности (Турбин и др., 1974; Генетические основы..., 2008), методических проблем селекции на гетерозис и взаимодействия «генотип – среда» (Кильчевский, Хотылева, 1985; Тарутина, Хотылева, 1990), но и подходы к использованию периодического отбора (Каминская, 1985), изучение генетики цитоплазматической мужской стерильности и ее использования при получении гибридных семян (Турбин, Палилова, 1975), изучение генетики полиплоидных растений в связи с использованием гетерозиса на уровне три- и тетраплоидных гибридов у сахарной свеклы (Бормотов, Турбин, 1971; Генетические основы..., 2008, 2014).

Данные многочисленных исследований, осуществленных более чем за вековую историю изучения гетерозиса, свидетельствуют, что это сложное и интригующее явление – результат работы всей совокупности разнообразия генов, путей взаимодействия и процессов, действующих

на разных системных уровнях и стадиях развития живого организма. Отдельные исследования, как правило, концентрируются на конкретных механизмах в контексте специфических признаков и оперируют в пределах ограниченной вариации событий и поэтому недостаточны для системной интерпретации механизмов этого сложного и уникального феномена. Существующие концептуальные подходы биологами: геномика, транскриптомика, метаболомика и др. – способны облегчить выявление ключевых механизмов и элементов регуляции гетерозиса и прояснить перспективы их направленного использования в сельскохозяйственной практике.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Фундаментальные основы биотехнологий» 2011–2015 гг. и МЦП ЕврАзЭС (2011–2015 гг.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

Беляев Д.К., Евсиков В.И., Шумный В.К. Генетико-селекционные аспекты проблемы моногенного гетерозиса. *Генетика*. 1968; 12:47-52.

Бормотов В.Е., Турбин Н.В. Экспериментальная полиплоидия и гетерозис у сахарной свеклы. Минск, 1971.

Генетические основы селекции растений. Биотехнология в селекции растений. Геномика и генетическая инженерия. Науч. ред. А.В. Кильчевский, Л.В. Хотылева. Минск, 2014;4(4).

Генетические основы селекции растений. Общая генетика растений. Науч. ред. А.В. Кильчевский, Л.В. Хотылева. Минск, 2008;4(1).

Дарвин Ч. Действие перекрестного опыления и самоопыления в растительном мире. Л., 1939.

Жученко А.А. Экологическая генетика культурных растений. Кишинев, 1980.

Каминская Л.Н. Рекуррентная селекция. Минск, 1985.

Кильчевский А.В. Комплексная оценка среды как фона для отбора в селекционном процессе. Доклады Академии наук БССР. 1986;30(9):846-849.

Кильчевский А.В., Хотылева Л.В. Метод оценки адаптивной способности и стабильности генотипов, дифференцирующей способности среды. Сообщение 1. Обоснование метода. *Генетика*. 1985;21(9):1481-1490.

Пашкар С.И. К биохимической диагностике гетерозиса, ЦМС и полиплоидии у кукурузы в процессе селекции: Физиология растений в помощь селекции. М., 1974;161-177.

Тарутина Л.А., Хотылева Л.В. Взаимодействие генов при гетерозисе. Минск, 1990.

Тарутина Л.А., Хотылева Л.В., Мишин Л.А., Посканная С.И., Капуста И.Б. Связь гетерозиса и неаллельного взаимодействия у гибридов первого поколения тепличных томатов. Доклады Академии наук Беларуси. 1996;40(6):72-75.

Титок В.В. Биоэнергетические основы формирования гетерозиса у сельскохозяйственных растений: Генетика и селекция в XXI веке: матер. VIII съезда БОГиС. Минск, 2002;163-165.

Турбин Н.В. Гетерозис. Теория и методы практического использования. Минск, 1961.

Турбин Н.В., Палилова А.Н. Генетические основы цитоплазматической мужской стерильности у растений. Минск, 1975.

Турбин Н.В., Тарутина Л.А., Хотылева Л.В. Сравнительная оценка методов анализа комбинационной способности у растений. *Генетика*. 1966;2(8):8-18.

Турбин Н.В., Хотылева Л.В., Тарутина Л.А. Диаллельный анализ в селекции растений. Минск, 1974.

Хотылева Л.В., Разумович А.Н., Титок В.В. Биоэнергетические процессы при гетерозисе. Минск, 1991.

Хотылева Л.В., Тарутина Л.А. Генетика гетерозиса: Генетические основы селекции растений. 2008;1:81-173.

Хотылева Л.В., Тарутина Л.А., Капуста И.Б., Мишин Л.А. Эпистаз и гетерозис у гибридов тепличного томата. *Агроэкология: сб. научн. тр. «Экологические основы плодовоовощеводства»*. Горки, 2005;2:143-146.

Шумный В.К., Соколов В.А., Вершинин А.В. Гетерозис и механизмы сверхдоминирования: Гетерозис. Минск, 1982;109-141.

Akinwale R.O., Badu-Apraku B., Fakorede M.A.B., Vroh-Bi I. Heterotic grouping of tropical early-maturing maize inbred lines based on combining ability in Striga-infested and Striga-free environments and the use of SSR markers for genotyping. *Field Crops Research*. 2014;156:48-62. DOI 10.1016/j.fcr.2013.10.015.

Bingham E.T. Role of chromosome blocks in heterosis and estimates of dominance and overdominance: Concept and breeding of heterosis in crop plant. *Crop Sci. Soc. Amer.* 1998;25:71-87. DOI 10.2135/cropsci1998.0011183X003400040001x.

Bingham E.T., Groose R.W., Woodfield D.R., Kidwell K.K. Complementary gene interactions in alfalfa are greater in autotetraploids than diploids. *Crop Sci.* 1994;34:823-829. DOI 10.2135/cropsci1994.0011183X003400040001x.

Birchler J.A., Auger D.L., Riddle N.C. In search of the molecular basis of heterosis: The Plant Cell. 2003;15(10):2236-2239. DOI http://dx.doi.org/10.1105/tpc.151030.

Birchler J.A., Johnson A.F., Veitia R.A. Kinetics genetics: Incorporating the concept of genomic balance into an understanding of quantitative traits. *Plant Science*. 2016;245:128-134. DOI 10.1016/j.plantsci.2016.02.002.

Birchler J.A., Veitia R.A. The gene balance hypothesis: Implications for gene regulation, quantitative traits and evolution. *New Phytol.* 2010;186(1):54-62. DOI 10.1111/J.1469-8137.2009.03087.X.

Bruce A.B. The Mendelian theory of heredity and the augmentation of vigor. *Science*. 1910;32:627-628. DOI 10.1126/science.32.827.627-a.

Busbice T.H., Wilsie C.P. Inbreeding depression and heterosis in autotetraploids with application to *Medicago sativa* L. *Euphytica*. 1966; 15:52-67. DOI 10.1007/BF00024079.

Charlesworth B., Hughes K. Age-specific inbreeding depression and components of genetic variance in relation to the evolution of senescence. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1996;93:6140-6145. DOI 10.1073/pnas.93.12.6140.

Charlesworth D., Morgan M.T., Charlesworth B. Inbreeding depression, genetic load and the evolution of outcrossing rates in a multi-locus system with no linkage. *Evolution*. 1990;44:1469-1489. DOI 10.2307/2409330.

Charlesworth D., Willis J. The genetics of inbreeding depression. *Nature Reviews Genetics*. 2009;10:783-796. DOI 10.1038/nrg2664.

Cheng S.H., Zhuang J.Y., Fan Y.Y., Du J.H., Cao L.Y. Progress in research and development on hybrid rice: a superdomesticated in China. *Ann. Bot.* 2007;100(5):959-966. DOI 10.1093/aob/mcm121.

Collins G.N. Dominance and vigor of first generation hybrids. *Am. Nat.* 1921;55(637):116-133.

Crabb A.R. The hybrid-corn markers: prophets of plenty. Rutgers University Press, New Brunswick, NJ, 1947.

Crow J.F. Dominance and overdominance. Ed. J.W. Gowen. Heterosis. Iowa State College Press, Ames, 1952;282-297.

Crow J.F. Mutation, mean fitness, and genetic load. *Oxf. Surv. Evol. Boil.* 1993;9:3-42.

Crow J.F. 90 years ago: The beginning of hybrid maize. *Genetics*. 1998;148:923-928. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539413.

Davenport C.B. Degeneration, albinism and inbreeding. *Science*. 1908;28:454-455. DOI 10.1126/science.28.718.454-b.

Dollinger E.J. Effects of visible recessive alleles on vigor characteristics in a maize hybrid. *Genetics*. 1985;25:819-821. DOI 10.2135/cropsci1985.0011183X002500050022x.

- Duvick D.N. Heterosis: feeding people and protecting natural resources. Eds J.G. Coors, S. Pandey. Proc. of the international symposium on the genetics and exploitation of heterosis in crops, CIMMYT, Mexico City, 17–22 Aug. 1999. ASA, CSSA, SSSA, Madison, 1999; 19-29.
- Duvick D.N. Biotechnology in the 1930s: the development of hybrid maize. *Nat. Rev. Genet.* 2001;2:69-74. DOI 10.1038/35047587.
- Dyer K.A., Charlesworth B., Jaenike J. Chromosome-wide linkage disequilibrium as a consequence of meiotic drive. *PNAS.* 2007;104(5): 1587-1592. DOI 10.1073/pnas.0605578104.
- East E.M., Hayes H.K. Heterozygosity in evolution and in plant breeding. *U.S. Dept. Agric. Plant Industr. Bull.* 1912;243:58.
- Eberhart S.A., Russell W.A. Stability parameters for comparing varieties. *Crop Sci.* 1966;6(1):36-40. DOI 10.2135/cropsci1966.0011183X000600010011x.
- Essad S., Maunory C. Kinetic and instantaneous characteristics of mitosis related to heterosis and inbreeding in *Zea mays*. *J. Ann. Amelior. Plant.* 1979;29(6):689-698.
- Feng Sh., Chen X., Wu Sh., Chen X. Recent advances in understanding plant heterosis. *Agricultural Science.* 2015;6:1033-1038. DOI 10.4236/as.2015.69098.
- Finlay K.W., Wilkinson G.N. The analysis of adaptation in plant-breeding programme. *Austral. J. Agric. Res.* 1963;14(6):742-754.
- Fisher R.A. The evolution of dominance. *Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc.* 1931;6:345-368.
- Fox C.W., Scheibly K.L., Reed D.H. Experimental evolution of the genetic load and its implications for the genetic basis of inbreeding depression. *Evolution.* 2008;62:2236-2249. DOI 10.1111/j.1558-5646.2008.00441.x.
- Fu D., Xiao M., Hayward A., Fu Y., Liu G., Jiang G., Zhang H. Utilization of crop heterosis: a review. *Euphytica.* 2014;197:161-173. DOI 10.1007/s10681-014-1103-1107.
- Fu T.D. Considerations on heterosis utilization in rapeseed (*Brassica napus*). 16th Australian research assembly on Brassicas. Ballarat, 2009.
- Glemin S., Bataillon Th., Ronfort J., Mignot A., Olivieri I. Inbreeding Depression in Small Populations of Self-Incompatible Plants. *Genetics.* 2001;159:1217-1229.
- Goodnight C.J. Epistasis and heterosis. Genetic and exploitation of heterosis in crop. Madison (Wisconsin, USA), 1999;59-68.
- Goff S., Zhang Q. Heterosis in elite hybrid rice: speculation on the genetic and biochemical mechanisms. *Current Opinion Plant Biology.* 2013;16:221-227. DOI 10.1016/j.pbi.2013.03.009.
- Gore M.A., Chia J.M., Elshire R.J., Sun Q., Ersoz E.S., Hurwitz B.L., Peiffer J.A., McMullen M.D., Grills G.S., Ross-Ibarra J., Ware D.H., Buckler E.S. A first-generation haplotype map of maize. *Science.* 2009;326:11-15. DOI 10.1126/science.1177837.
- Graham G.I., Wolff D.E., Stubber C.W. Characterization of a yield quantitative trait locus on chromosome five of maize by fine mapping. *Crop Science.* 1997;37:1601-1610. DOI 10.2135/cropsci1997.0011183X003700050033x.
- Griffing B. Concept of general and specific combining ability in relation to diallel crossing systems. *Australian J. Biol. Sci.* 1956;9:463-493.
- Griffing B., Langridge I. Statistical genetics and plant breeding. Washington, 1963;982:368-394.
- Gustafson A. The effect of heterozygosity on viability and vigor. *Hereditas.* 1946;32:263-286.
- Hageman R.H., Leng E.R., Dudley J.W. Biochemical approach to corn breeding. *Advan. Agron.* 1967;19:45-86.
- Hoffmann A.A., Rieseberg L.H. Revisiting the Impact of Inversions in Evolution: From Population Genetic Markers to Drivers of Adaptive Shifts and Speciation? *Ann. Rev. Ecology, Evolution, Systematics.* 2008;39:21-42. DOI 10.1146/annurev.ecolsys.39.110707.173532.
- Hoisington D., Khairallah M., Reeves T., Ribaut J.M., Skovmand B., Taba S., Warburton M. Plant genetic resources: what can they contribute toward increased crop productivity? *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1999;96(11):5937-5943.
- Hollick J.B., Chandler V.L. Epigenetic allelic states of a maize transcriptional regulatory locus exhibit overdominant gene action. *Genetics.* 1998;150:891-897. PMID: PMC1460365.
- Hua J., Xing Y., Wu W., Xu C., Sun X., Yu S., Zhang Q. Single-locus heterotic effects and dominance by dominance interactions can adequately explain the genetic basis of heterosis in an elite rice hybrid. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003;100(5):2574-2579. DOI 10.1073/pnas.0437907100.
- Hull F.H. Recurrent selection for overdominance. Ed. L.W. Cowen. Heterosis. Iowa State College Press, Ames, 1952:451-474.
- Jones D.F. Dominance of linked factors as a means of accounting for heterosis. *Genetics.* 1917;2:466-479. PMID: PMC1091241.
- Keeble F., Pellew C. The mode of inheritance of stature and of time of flowering in peas (*Pisum sativum*). *J. Genet.* 1910;1:47-56. DOI 10.1007/BF02981568.
- Khotyleva L.V., Tarutina L.A. Nonallelic interactions and heterosis in corn: Book of abstracts of International symposium "The genetics and exploitation of heterosis in crops". Mexico, 1997:146-147.
- Kirkpatrick M. How and Why Chromosome Inversions Evolve. *Plos Biology.* 2010;8(9):e1000501. DOI 10.1371/journal.pbio.1000501.
- Krieger U., Lippman Z.B., Zamir D. The flowering gene single flower truss drives heterosis for yield in tomato. *Nature Genetics.* 2010;42:459-463. DOI 10.1038/ng.550.
- Kusterer B., Muminovic J., Utz H. Analysis of a triple testcross design with recombinant inbred lines reveals a significant role of epistasis in heterosis for biomass-related traits in *Arabidopsis*. *Genetics.* 2007;175(4):2009-2017. DOI 10.1534/GENETICS.106.069005.
- Latter B., Mulley J., Reid D., Pascoe L. Reduced genetic load revealed by slow inbreeding in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* 1998; 139:287-297.
- Li Z., Luo L., Mei H. Overdominant epistatic loci are the primary genetic basis of inbreeding depression and heterosis in rice. II. Grain yield components. *Genetics.* 2001;158(4):1755-1771. PMID: PMC1461764.
- Lippman Z.B., Zamir D. Heterosis: revisiting the magic. *Trends Gen.* 2007;23:60-66. DOI 10.1016/j.tig.2006.12.006.
- Loomis R.S., Williams W.A., Hall A.E. Agricultural productivity. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 1971;22:431-468.
- Mangelsdorf A.J. Gene interaction in heterosis: Heterosis. Ames: Iowa State College Press, 1952:321-329.
- Mather K. The balance of polygenic combinations. *J. Genet.* 1942;43: 309-336.
- Mather K. Polygenic inheritance and natural selection. *Biol. Rev.* 1943; 18:32-64.
- Mather K. The genetical basis of heterosis. *Proc. Roy. Soc., ser. B.* 1955;144:915.
- Matzinger D., Kemothorne O. The modified diallel table with partial inbreeding and interaction with environment. *Genetics.* 1956;41: 822-833.
- McCune A., Fuller R., Aquilina A., Dawley R., Fadool J., Houle D., Travis J., Kondrashov A. A low genomic number of recessive lethals in natural populations of bluefin killifish and zebrafish. *Science.* 2002;296:2398-2401. DOI 10.1126/science.1071757.
- McMullen M.D., Kresovich S., Villeda H.S., Bradbury P., Li H., Sun Q., Flint-Garcia S., Thornsberry J., Acharya C., Bottoms C., Brown P., Browne C. Genetic properties of the maize nested association mapping population. *Science.* 2009;325:737-740. DOI 10.1126/science.1174320.
- Melchinger A.E. Optimum prediction of three-way crosses from single crosses from single crosses in maize (*Zea mays* L.). *Theor. Appl. Genet.* 1987;74:339-345. DOI 10.1007/BF00274716.
- Melchinger A.E., Gumber R.K. Overview of heterosis and heterotic crops in agronomic crops. Eds K.L. Lamkey, J.E. Staub. Concepts and breeding of heterotic crop plants. Crop Science Society of America, Madison, 1998;29-44. DOI 10.2135/cssaspepub25.c3.
- Melchinger A.E., Piepho H.P., Utz H.F. Genetic basis of heterosis for growth-related traits in *Arabidopsis* investigated by testcross prog-

- enies of near-isogenic lines reveals a significant role of epistasis. *Genetics*. 2007a;177(3):1827-1837. DOI 10.1534/genetics.107.080564.
- Melchinger A.E., Utz H.F., Piepo H.P., Zeng Z.-B., Schon C.C. The role of epistasis in the manifestation of heterosis: A systems-oriented approach. *Genetics*. 2007b;177:1815-1825. DOI 10.1534/genetics.107.077537.
- Ohnishi O. Population genetics of cultivated buckwheat, *Fagopyrum esculentum* Moench. I. Frequency of chlorophyll-deficient mutants in Japanese populations. *Jpn. J. Genet.* 1982;57:623-639. DOI 10.1266/jjg.57.623.
- Ohnishi O. Population genetics of cultivated buckwheat, *Fagopyrum esculentum* Moench. III. Frequency of sterility mutants in Japanese populations. *Jpn. J. Genet.* 1985;60:391-404. DOI <http://doi.org/10.1266/jjg.60.391>.
- Ong-Abdullah M., Ordway J.M., Jiang N., Martienssen R. Loss of Karma transposon methylation underlies the mantled somaclonal variant of oil palm. *Nature*. 2015;525(7570):533-537. DOI 10.1038/nature15365.
- Phillips P.C. Epistasis – the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems. *Nature Rev. Gen.* 2008;9:855-867. DOI 10.1038/nrg2452.
- Redei G.P. Single locus heterosis. *Mol. Gen. Genom.* 1962;93:164-170.
- Reif J.C., Hallauer A.R., Melchinger A.E. Heterosis and heterotic pattern in Maize. *Maydica*. 2005;50:215-223.
- Reif J.C., Kusterer B., Piepo H.-P., Meyer R.C., Altmann Th., Schön Ch.C., Melchinger A.E. Unraveling Epistasis With Triple Testcross Progenies of Near-Isogenic Lines. *Genetics*. 2009;181:247-257. DOI 10.1534/genetics.108.093047.
- Rice J.S., Dudley J.W. Gene effects responsible for inbreeding depression in autotetraploid maize. *Crop Science*. 1974;14:390-393. DOI 10.2135/cropsci1974.0011183X001400030015x.
- Schon C.C., Dhillon B.S., Utz H.F., Melchinger A.E. High congruency of QTL positions for heterosis of grain yield in three crosses of maize. *Theor. Appl. Genet.* 2010;120(2):321-332. DOI 10.1007/s00122-009-1209-9.
- Schwartz D., Laughner W.J. A molecular basis for heterosis. *Science*. 1969;166(3905):626-627. DOI 10.1126/science.166.3905.626.
- Semel Y., Nissenbaum J., Menda N., Zinder M., Krieger U., Issman N., Pleban T., Lippman Z., Gur A., Zamir D. Overdominant quantitative trait loci for yield and fitness in tomato. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006;103:12981-12986. DOI 10.1073/pnas.0604635103.
- Shapturnenko M.N., Tarutina L.A., Mishin L.A., Kilychevsky A.V., Khotyleva L.V. DNA divergence as a criterion of a sweet pepper (*Capsicum annuum* L.) selection for heterosis. *Rus. J. Genetics*. 2014;50(2):123-130. DOI 10.1134/S1022795414020148.
- Shapturnenko M.N., Tarutina L.A., Mishin L.A., Kubrak S.V., Kilychevskiy A.V., Khotyleva L. The possibilities of the prediction of the genetic potential of the tomato (*Solanum lycopersicum* L.) F₁ based on the assessment of a simple sequence research polymorphism. *Rus. J. Genetics: Applied Research*. 2015;5(5):486-493. DOI 10.1134/S207905971505010X.
- Shull G.H. The composition of a field of maize. *Amer. Breeders Assoc. Rep.* 1908;4:296-301. <http://old.weedtowonder.org/hybrid/papers/>.
- Shull G.H. Duplicated genes for capsule form in *Bursa bursapastoris*. *Zeitschrift indikative Abstammungs-, Vererbungslehre*. 1914;12:97-149.
- Shull G.H. Beginnings of the heterosis concept: J.W. Gowen (Ed.). *Heterosis*. Iowa State College Press, Ames, IA, 1952;14-48.
- Singh R., Low E.-T., Ooi L., Ong-Abdullah M., Ting N.-Ch., Nagapan J., Nookiah R., Amiruddin M., Rosli R., Manaf M., Chan K.-L., Halim M., Azizi N., Lakey N., Smith, S. Budiman M., Hogan M., Bacher B., Brunt A., Wang Ch., Ordway J., Sambanthamurthi R., Martienssen R. The oil palm *SHELL* gene controls oil yield and encodes a homologue of SEEDSTICK. *Nature*. 2013;500:340-344. DOI 10.1038/nature12356.
- Sprague G.F., Russell W.A., Penny L.H., Horner T.W. Effects of epistasis on grain yield of maize. *Crop Science*. 1962;2:205-220.
- Sprague G.F., Tatum L.A. General vs specific combining ability in single crosses of corn. *J. Amer. Soc. Agron.* 1942;34:923-932.
- Springer N., Stupar R. Allelic variation and heterosis in maize: How do two halves make more than whole? *Genome Res.* 2007;17:264-275. DOI 10.1101/gr.5347007.
- Srivastava H.K. Heterosis and complementation of isolated mitochondria from several wheat varieties. *Indian J. Exp. Biol.* 1974;12(1):79-81.
- Stuber C.W., Lincoln S.E., Wolff D.W., Helentjaris T., Lander E.S. Identification of genetic factors contributing to heterosis in a hybrid from two elite maize inbred lines using molecular markers. *Genetics*. 1992;132:823-839.
- Sved J.A. An estimate of heterosis in *Drosophila melanogaster*. *Genet. Res.* 1971;18:97-105.
- Tai G.C. Genotypic stability analysis and its application to potato regional trial. *Grop Sci*. 1971;11(2):184-194.
- Tarutina L.A., Poskannaya S.I., Kapusta I.B., Mishin L.I., Khotyleva L.V. Genetic control of the character fruit weight per plant in sweet pepper in the diallel cross: materials of International scientific conference "Plant genefund accumulation evaluation and protection in the botanical gardens" (1-2 July 1999, Vilnius). *Vilnius*, 1999;157-159.
- The hybrid wheat website. <http://www.hybridwheat.net/>.
- Troyer A.F., Wellin E.J. Heterosis Decreasing in Hybrids: Yield Test Inbreds. *Crop Science*. 2009;49:1969-1976. DOI 10.2135/cropsci2009.04.0170.
- Wang J., Hill W.G., Charlesworth D., Charlesworth B. Dynamics of inbreeding depression due to deleterious mutations in small populations: I. Mutation parameters and inbreeding rate. *Genet. Res.* 1999;74:165-178.
- Wang Y., Mette M., Miedaner Th., Gottwald M., Wilde P., Reif J., Zhao Y. The accuracy of prediction of genomic selection in elite hybrid rye populations surpassed the accuracy of marker-assisted selection and is equally augmented by multiple field evaluation locations and test years. *BMS Genomics*. 2014;15:556. DOI 10.1186/1471-2164-15-556.
- Willis J.H. The role of genes of large effect on inbreeding depression in *Mimulus guttatus*. *Evolution*. 1999;53:1678-1691. DOI 10.2307/2640431.
- Wolf D.P., Hallauer A.R. Triple testcross analysis to detect epistasis in maize. *Crop Science*. 1997;37(3):763-770. DOI 10.2135/cropsci1997.0011183X003700030012x.
- Wricke G. Über eine Methode zur Erfassung der ökologischen Sfeubreite in Feldsuchungen. 2. *Pflanzenzüchtung*. 1962;47(1):92-96.