



**ИССЛЕДОВАНИЕ ПАНГЕНОМОВ И СУПЕР-ПАНГЕНОМОВ – НЕПРЕМЕННОЕ УСЛОВИЕ
СОЗДАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНТРАГЕННЫХ И ЦИСГЕННЫХ РАСТЕНИЙ,
А ТАКЖЕ РАСКРЫТИЯ ПРИРОДЫ ГЕТЕРОЗИСА**

¹Чемерис Д.А., ²Кулуев Б.Р., ²Гарафутдинов Р.Р., ²Геращенко Г.А., ²Баймиев Ан.Х., ²Баймиев Ал. Х., ²Чемерис А.В.

¹ООО «ГЕНВЕД», Москва, Россия, E-mail: dch@dch.ru.net

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, Россия

Резюме

Появление в середине 1990-х гг. словосочетания «постгеномная эра» было преждевременным, поскольку секвенируемые в то время (а большей частью и сейчас) так называемые полные геномы высших организмов представляют собой, согласно действующему определению термина «геном», последовательности ДНК половинного набора хромосом, причем собранных из фрагментов парных хромосом, стыкуемых в хаотичном порядке, что позволяет считать их «квазигапloidными» геномами или «квазигеномами», дающими лишь половинчатую генетическую информацию о конкретном организме, тогда как его фенотип определяет только полный набор хромосом, для всей совокупности ДНК в которых предлагается использовать новый термин «дино́м». В биологической науке (физико-химической биологии) можно выделить «донуклеиновую» и «нуклеиновую» эры, границей между которыми является намного опередившая свое время эпохальная статья Ф.Мишера, обнаружившего в 1869 г. названную им «нуклеином» богатую фосфором неизвестную субстанцию, ставшую много позже известной как ДНК. «Нуклеиновую эру» в свою очередь можно подразделить на ряд периодов: «тетрадный», «доспиральный», «спиральный» «догеномный», «квазигеномный», «пангеномный», «геномный» или точнее «дино́мный», который только-только начинается. Невзирая на снижение стоимости полногеномного секвенирования и ускорения этого процесса за последние пару десятилетий приблизительно в миллионы раз, а также, несмотря на заметное повышение его точности, коренного изменения мировоззрения у ученых в связи с насущной необходимостью секвенирования диплоидных геномов и сборки их нуклеотидных последовательностей в фазируемом / гаплотипированном формате пока не произошло и подобных дино́мов в том числе для растений секвенировано крайне мало. И для этого необходим идейно новый подход к секвенированию ядерной ДНК из всего комплекта хромосом. Следует признать, что за дино́мами будущее ввиду того, что при квазигапloidном секвенировании часто невозможно определить *цис*- и *транс*положения отдельных замен нуклеотидов и, соответственно, установить истинные кодируемые ими белковые последовательности, что может привести к неверному представлению об их каталитических или иных особенностях. Приходит также понимание того, что так называемые эталонные или референсные геномы высших организмов не дают всей полноты информации о вариациях нуклеотидных последовательностей, присущих разным представителям конкретного вида/сорта/линии в связи с чем набирает силу новый тренд в виде секвенирования пангеномов вида (биологического) или супер-пангеномов рода (биологического), позволяющих выявить характерные для всех коровые гены, а также присущие некоторым некие дополнительные гены, соотношение которых в дино́ме для отдельных образцов может быть чуть ли не равным. Причем секвенирование пангеномов крайне важно так как полученная информация может быть использована для улучшения сельскохозяйственных культур для повышения их урожайности, в том числе с целью создания на основе таких данных цисгенных растений, при определенных условиях (при отсутствии в них чужеродной ДНК в виде маркерных и селективных генов, а также прочих вспомогательных последовательностей) ГМО не являющимися. Знания

пангеномов различных линий могут способствовать получению высокогетерозисных гибридов агрономически важных растений, гибридная сила в которых (пока теоретически) может быть закреплена с помощью искусственного апомиксиса с использованием CRISPR/Cas технологии геномного редактирования. При этом секвенирование пангеномов проливает свет на возникновение эффекта гибридной силы, что дает основание выдвинуть «пангеномную теорию гетерозиса», поскольку в этом случае за счет кроссинговера по неведомым законам происходит определенное (удачное) объединение разнокачественных геномов.

Ключевые слова: ДНК, полногеномное секвенирование, геном, пангеном, супер-пангеном, мини-пангеном, квазигеном, диплоидный геном, дином, трансгенные растения, цисгенные растения, интрагенные растения, ГМО, гетерозис, пангеномная теория гетерозиса

Цитирование: Чемерис Д.А., Кулуев Б.Р., Гарафутдинов Р.Р., Геращенко Г.А., Баймиев Ан.Х., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Исследование пангеномов и супер-пангеномов – неперенное условие создания перспективных интрагенных и цисгенных растений, а также раскрытия природы гетерозиса // *Biomics*. 2023. Т.15(3). С. 167-203. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-17

© Авторы

THE STUDY OF PANGENOMES AND SUPER-PANGENOMES IS A NECESSARY REQUIREMENT FOR THE CREATION OF PROMISING INTRAGENIC AND CISGENIC PLANTS, AS WELL AS THE DISCLOSURE OF THE NATURE OF HETEROISIS

¹Chemeris D.A., ²Kuluev B.R., ²Garafutdinov R.R., ²Gerashchenkov G.A.,
²Baymiev An.Kh., ²Baymiev Al.Kh., ²Chemeris A.V.

¹GENVED LLC, Moscow, Russia, E-mail: dch@dch.ru

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre,
Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia,

Resume

Appearance in the middle of 1990s the phrase "post-genomic era" was premature, since sequenced at that time (and for the most part now) the so-called complete genomes of higher organisms are, according to the current definition of the term "genome", DNA sequences of a half set of chromosomes, moreover, assembled from fragments of paired chromosomes, joined in a chaotic manner, which allows them to be considered "quasi-haploid" genomes or "quasigenomes", giving only half genetic information about a particular organism, whereas its the phenotype determines only the complete set of chromosomes, and thus for the whole set of DNA in all chromosome it is proposed to use the new term "dinome". In biological science (physico-chemical biology), it is possible to distinguish the "pre-nucleic" and "nucleic" eras, the boundary between which is the epoch-making article by F.Miescher far ahead of its time. Mischer discovered in 1869 an unknown substance rich in phosphorus, which he called "nuclein", and which became known much later as DNA. The "nucleic era", in turn, can be divided into a number of periods: "tetrad", "pre-spiral", "pre-genomic", "quasigenomic", "pangenomic", "genomic" or more precisely "dinomic", which is just beginning. Despite the reduction in the cost of whole genome sequencing and the acceleration of this process over the past couple of decades by approximately millions of times, as well as despite a noticeable increase in its accuracy, a radical change in the worldview of scientists due to the urgent need to sequence diploid genomes and assemble their nucleotide sequences in a phased/haplotyped format has not yet occurred, and number of similar dinomes including such for plants have been sequenced extremely little yet. And this requires an ideologically new approach to sequencing nuclear DNA from the entire set of chromosomes. It should be recognized that dinomes are the future due to the fact that with quasi-haploid sequencing it is often impossible to determine the cis- and transpositions of individual nucleotide substitutions and, accordingly, to establish the true protein sequences encoded by them, which can lead to a misconception about their catalytic or other features. There is also an understanding that the so-called reference or reference genomes of higher organisms do not provide complete information about the variations of nucleotide sequences inherent in different representatives of a particular species/varieties

/lines in this connection, a new trend is gaining strength in the form of sequencing of pangenomes of the species (biological) or super-pangenomes of the genus (biological), which allow identifying characteristic core genes for all, as well as some additional genes inherent in some, the ratio of which in the dinome for individual samples may be almost equal. Moreover, the sequencing of pangenomes is extremely important since the information obtained can be used to improve crops to increase their yield, including for the purpose of creating cisgenic plants based on such data, under certain conditions (in the absence of foreign DNA in the form of marker and selective genes, as well as other auxiliary sequences) aren't GMO. Knowledge of pangenomes of various lines can contribute to the production of highly heterotic hybrids of agronomically important plants, the hybrid power in which (so far theoretically) can be fixed with the help of artificial apomixis using CRISPR/Cas genomic editing technology. At the same time, the sequencing of pangenomes sheds light on the emergence of the hybrid force effect, which gives reason to put forward the "pangenomic theory of heterosis", since in this case, due to crossing over, according to unknown laws, a certain (successful) consolidation of heterogeneous genomes occurs.

Keywords: DNA, whole genome sequencing, genome, pangenome, super-pangenome, mini-pangenome, quasi-genome, diploid genome, dinome, transgenic plants, cisgenic plants, intragenic plants, GMO, heterosis, pangenomic theory of heterosis

Citation: Chemeris D.A., Kuluev B.R., Garafutdinov R.R., Gerashchenkov G.A., Baymiev An.Kh., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. The study of pangenomes and super-pangenomes is a necessary requirement for the creation of promising intragenic and cisgenic plants, as well as the disclosure of the nature of heterosis. *Biomics*. 2023. V.15(3). P. 167 - 203. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-17

© The Authors

Введение

В связи с ростом народонаселения на Земле уже ощущается нехватка продовольствия, которая еще больше усугубится в дальнейшем, если не удастся добиться значительного повышения урожайности основных сельскохозяйственных культур. Но такие возможности открываются благодаря созданию генетически-модифицированных растений, в том числе с редактированными геномами. И здесь немаловажную роль могут сыграть интрагенные и цисгенные растения. Нельзя сбрасывать со счетов и классическую селекцию, включая создание гетерозисных гибридов с последующим закреплением гибридной силы с помощью искусственного апомиксиса, для чего также должны быть задействованы современные технологии, среди которых секвенирование пангеномов и супер-пангеномов, а также различные варианты CRISPR/Cas геномного редактирования. Но для всего этого требуется определенный пересмотр взглядов на то как нужно двигаться в этих направлениях, включая, как ни странно это покажется, появление / введение в обиход новых терминов и конкретизацию уже существующих, а также соответствующего понятийного аппарата.

И хотя статья посвящена в первую очередь растениям, для более понятного объяснения некоторых моментов придется обращаться за «поддержкой» к другим организмам как

прокариотической, так и эукариотической природы, включая человека. Тем более, что еще одна цель статьи заключается в акцентировании внимания на полногеномном секвенировании будущего каким оно должно быть. При этом список цитированной литературы охватил почти двухсотлетний период.

Некоторые термины и понятия в геномике (растений), история их появления и развития

Начнем с предложенных еще в 1865 г. самим Грегором Менделем терминов “dominerende” и “recessive”, использованных им для обозначения у создаваемых гибридов «господствующих» (доминантных) и «рецессивных» признаков, изображаемых заглавной (A) и строчной (a) буквами соответственно [Mendel, 1866], что широко используется до сих пор, и в свое время нашло применение для объяснение причин «гетерозиса», который как термин “heterosis” был предложен в 1914 г. [Shull, 1914] и пришел на смену ранее использовавшемуся термину “heterozygosis”. Спустя много лет его автор – G.H.Shull [1948] опубликовал статью, в которой описал как он смог уйти от столь громоздкого термина как «гетерозиготизис», уделив также внимание несколько подзадержавшемуся из-за Первой мировой войны вхождению предложенного им термина в обиход. При этом долгие годы как до, так и после для таких гибридных растений довольно широко использовалось понятие «гибридная сила»

или «гибридная мощь», от которых не отказались и поныне. Впрочем, до сих пор согласно базе данных PubMed в наступившем тысячелетии встречается и heterozygosis, в том числе применительно к гибридной кукурузе, которая является одним из наиболее отзывчивых видов в плане гетерозиса и при этом крайне важным сельскохозяйственным знаком. Однако впервые термин «гетерозис» в 1914 г. был использован для описания гибридов сорных растений семейства капустных - пастушьих сумок *Bursa bursa-pastoris* и *B. heegeri*, которые Shull начал создавать еще в 1909 г. [Shull, 1948].

Первым, кто обратил внимание на практическую значимость гибридов, был немецкий ботаник Й.Кельрейтер, который, будучи некоторое время (с 1755 по 1761 гг.) адъюнктом Императорской академии наук, в Санкт-Петербурге провел скрещивание виргинского (*Nicotiana tabacum*) и перуанского (*N. glutinosa*) табаков [Кельрейтер (Kölreuter), 1940]. Здесь, пожалуй, стоит привести отрывки из того его сочинения, в котором Кельрейтер описал получение бастардного (гибридного) табака, впервые опубликованного на русском языке в Трудах Вольного экономического общества в 1772 г. путем перевода полученной редакцией рукописи на немецком². Так, говоря о бастардных растениях, Кельрейтер отмечает, что «... если ученый мир этим создаст со временем для народа удовольствие или пользу, то это надо приписать Российской³ академии наук, на службе которой я имел честь эту работу выполнить». Кельрейтер подумал и о практическом применении полученных им гибридов и в той статье пишет, что его табачный бастард характеризуется сильным ростом, более ранним созреванием и позволяет получать большее количество листьев, полагая, что культура такого бастардного табака должна иметь преимущества перед культурой обыкновенного вида, «... которые разумный сельский хозяин сейчас же заметит и сумеет использовать для своей выгоды». Ближе к концу статьи можно прочесть даже следующую фразу - «... каждый крестьянин смог бы ... получать бастардные семена ... в количестве, нужном для его собственных табачных полей».

Другим термином, которому также более 100 лет является «геном» (“Genom”), предложенный в 1920 г. Так, в монографии, посвященной вопросам

распространения и причинам партеногенеза в растительном и животном царствах “Verbreitung und Ursache der Parthenogenesis im Pflanzen- und Tierreiche”, Н. Winkler впервые употребил термин «геном» [Winkler, 1920]. Размышляя о генетической природе и хромосомной организации⁴ межвидовых гибридов разных уровней ploidy, он пришел к заключению, что они состоят из качественно разных наборов хромосом и разных наборов генов. В главе про связь хромосом с партеногенезом на стр. 165 им высказана следующая мысль, в переводе на русский звучащая приблизительно так: «Я предлагаю использовать для гаплоидного набора хромосом, который вместе с прилежащей протоплазмой определяет материальные основы вида, выражение геном ...». В том же предложении, рассуждая о том, что если геном содержит более чем одну такую же (одинаковую) единицу, то его следует называть гомогеноматическим, а если разные единицы, то тогда – гетерогеноматическим, Winkler вводит эти два не закрепившихся в литературе термина, однако они согласно сегодняшней терминологии соответствуют автополиплоидам и аллополиплоидам. А неодинаковые винклеровские единицы со временем стали называть «субгеномами», и это впервые было применено для составных частей геномов полиплоидов в 1954 г. для хлопчатника [Menzel, 1954], но данный термин получил распространение лишь в начале 2000-х гг. При этом сейчас практически ни одна статья, в которых говорится об аллополиплоидных геномах без упоминания субгеномов уже не обходится. Здесь нужно заметить, что для обозначения субгеномов у пшеницевых был предложен термин «гаплом» [Baum, Bailey, 1997], но в качестве альтернативы субгеному он не прижился, однако нашел применение позже, но об этом ниже.

⁴ Термин “chromosome”, буквально означающий «окрашенное тело», был предложен в 1888 г. немецким гистологом W. Waldeyer, но еще в 1842 г. известный швейцарский ботаник К. Нэгели, изучая образование пыльцы, наблюдал хромосомы, назвав их «транзиторными цитобластами» (“transitorischen Cytoblasten”). И только в 1902 – 1903 гг. в трудах американского цитолога W. Sutton и немецкого эмбриолога Т. Overi были высказаны предположения, что в состав хромосом входят гены, которые получили это свое название как структурные единицы наследственности только в 1909 г. равно как «генотип» и «фенотип» благодаря В. Л. Иогансену, который в свою очередь ввел термин «ген», сократив его от предложенного Г. де Фризом в 1889 г. термина «панген», представляющих, по мнению последнего, частицы, через которые происходит наследование черт организма.

¹ ныне данный род переименован в *Capsella*

² Для публикации 1940 г. был сделан новый перевод той рукописи, адаптированный к современному русскому языку

³ такой во времена Кельрейтера не существовало, и скорее всего в подлиннике была упомянута Императорская академия наук, что в 1940 г. оставить при новом «переводе» видимо сочли невозможным

Winkler в отличие от Shull не оставил пояснений как он придумал этот свой термин. Oxford English Dictionary дает следующую трактовку происхождения термина “genome”, возможно представляющего собой комбинацию объединенных Винклером слов “gene” и “chromosome” (самую концовку последнего). Любопытен взгляд на этот вопрос Нобелевского лауреата Дж.Ледерберга и его коллеги [Lederberg, McGraw, 2001], предположивших, что добавив к слову “gen(e)” концовку в виде “-ome” Винклер придал новому слову тем самым смысл некоего множества (генов) в хромосомах, поскольку к 1920 г. уже использовались термины “biome”, “rhizome”, “phyllome”, “thallome” и другие им подобные, обозначающие объединение неких единиц, которыми для генома явились гены, про которые уже было известно, что они находятся в составе хромосом, только вот природа их была загадочна. При этом в немецком языке есть причастия “genommener” и “genommen”, означающие взятия чего-либо на себя и в таком контексте последнее из них Винклером в Предисловии⁵ было использовано. Возможно, что и не случайно, поскольку этому слову есть даже более часто используемые аналоги. Но как бы то ни было, термин «геном» в виде объединения генов в нечто целое, оказался очень удачным, в том числе благодаря своей краткости, но при этом, превосходя по длине слово «ген», совокупность которых геном и объединяет.

* * *

Хотя мы не намерены уделить много внимания бесполому размножению растений, известному как апомиксис и его различным типам, но не можем здесь обойти происхождение этого термина, поскольку его предложил еще в 1906 г. тот же Винклер [Winkler, 1906], при описании партеногенеза у кустарника *Wikstroemia indica* на стр. 253 в той статье написавшего предложение, которое на русский можно перевести как «Поэтому я предлагаю термин апомиксис, образованный по аналогии с амфимиксисом, который, следовательно, можно было бы определить как замену утраченного полового продолжения другим, бесполом процессом размножения».

* * *

Однако в настоящее время с термином «геном» имеет место некая коллизия и не все так просто как кажется. Поскольку известно, что кодирующим веществом в генах является ДНК, то согласно определения, данного еще Винклером, под термином «геном»⁶, который сейчас воспринимается

уже исключительно на нуклеотидном уровне, понимается совокупность ДНК из гаплоидного набора хромосом определенного вида организма, состоящая из генов и межгенных участков. В то же время даже в научных статьях часто под геномом подразумевают ДНК из всей совокупности хромосом в ядре того или иного организма. Так, в частности при создании трансгенных растений говорят о встраивании в геном одной или нескольких копий некоего трансгена, имея в виду весь комплект хромосом⁷ такого генно-модифицированного организма, тем более когда не известно место встройки. Да и о геноме человека специалисты говорят, подразумевая обычно «все наше» содержание ДНК в клетке, точнее в ядре. При этом уже не подлежащим сомнению является факт, что ядерный геном человека содержит около 3 млрд.п.н. в 23 хромосомах и об этом говорится во множестве статей и упоминается в огромном количестве web-ресурсов. Однако женщины и мужчины среди своих в норме 46 хромосом несут соответственно по 23 и по 24 хромосомы разных типов - по 22 пары аутосом и по две половые хромосомы. Однако у женщин это две парные X-хромосомы, а мужчин – непарные X- и Y-хромосомы и какое уж тут простое удвоение числа хромосом и соответственно последовательностей ДНК при переводе данных для последних на диплоидный 46-ти хромосомный уровень! Который именно и определяет фенотип человека и его жизненный статус! Не говоря уже о том, что все парные аутосомы и парные X-хромосомы (у женщин) далеко не одинаковы, что стало очевидно при восстановлении (частичном) уже первого диплоидного генома человека, о чем дальше пойдет речь. Хотя подспудно считалось, что парные хромосомы у любых видов организмов довольно одинаковы. Практически такой же фразой - «думалось, что в диплоидном геноме гомологичные хромосомы содержат эквивалентную генетическую информацию», начинается недавняя статья [Takeuchi et al., 2022], в которой для фазированного генома жемчужной устрицы описана его сборка, демонстрирующая высокую гетерозиготность парных хромосом и подтверждающая вышесказанное. В качестве еще одного подтверждения можно привести самое первое предложение из другой статьи [Christiansen et al., 2017], в которой говорится, что для большинства секвенированных геномов не принимался в расчет их диплоидный статус.

кратко ниже

⁷ или иначе «кариотип», также являющийся весьма старым термином, предложенным в его нынешнем понимании в 1924 г. известным советским цитогенетиком Г.А.Левитским

⁵ слово “genommen” встречается в данной книге Винклера 8 раз

⁶ имеется ввиду ядерный; геномы оргanelл коснемся

Поскольку в термин «геном» для высших организмов должен вкладываться единый смысл, то видимо сейчас все же необходимо остановиться на том, что под полным геномом эукариотического организма действительно должна пониматься последовательность всех азотистых оснований в его некоем гаплоидном состоянии, точнее в половинном (гаплоидном) наборе хромосом. Хотя вышеприведенный пример с женщинами и мужчинами показывает, что это неправильно. Да и для прочих видов, которые несут отличающиеся половые хромосомы, это будет некорректно. Однако подобных геномов для человека и для множества других видов животных, растений и иных организмов секвенировано уже значительное количество и в таком виде они внесены в различные базы данных именно как просто «геномы». Есть и так называемые «референсные» или «эталонные» геномы, как правило принадлежащие образцу того или иного вида, секвенированного первым в своей группе. К тому же следует исходить из целого ряда уже устоявшихся понятий и обстоятельств: а) геном есть совокупность всей ДНК из гаплоидного набора хромосом; б) несмотря на то, что лишенных плоидности митохондриальную ДНК часто называют «хондриомом» или «митогеномом», а хлоропластную ДНК – «пластомом» к ним в целом оправданно применяют термин «геном» с соответствующими прилагательными – «митохондриальный» и «пластидный» либо «хлоропластный»; в) считающихся геномами молекул ДНК у также лишенных плоидности прокариотических организмов; г) называемого также геномами генетического материала вирусов, могущих быть представленными к тому же и молекулами РНК. И все вышеперечисленные генетические структуры, безусловно, следует воспринимать как геномы, поскольку это уже давно устоялось. При этом предложение использовать для них некие новые термины только внесет сумятицу.

Таким образом, для эукариотических организмов, для которых характерно наличие как одинарного, так и двойного набора хромосом (без принятия здесь во внимание их возможную полиплоидность⁸), для нуклеотидных

последовательностей из действительно полных ядерных геномов, вероятно, стоит вместо употребления для генома прилагательного «диплоидный» (хотя и оно может использоваться для конкретизации статуса генома, с которым ведется работа) ввести в оборот новый термин «дигеном» или еще лучше и более коротко - «дином», тем более, что слово «дигеном» уже отчасти «занято», поскольку создана программа анализа организмов с CRISPR/Cas-редактированными геномами Digenome-seq [Kim et al., 2015]. В этой связи нужно заметить, что в одной из недавних статей диплоидный геном был назван как «диплом» [Chan et al., 2023], что на наш взгляд является абсолютно неудачным термином для всей совокупности ядерной ДНК высших организмов. В той же статье предложен еще один термин - 'diplomics', что на русском может звучать как «дипломика» и нужно сказать, что он в отличие от «диплома» не созвучен с чем-то уже хорошо известным совсем в другой области и похож на привычную «геномику», но войдет ли в обиход – время покажет.

Выше мы уже привели термин «гаплом» как несостоявшийся аналог «субгенома», но в него сейчас в связи с секвенированием диплоидных геномов вкладывается другой смысл в виде некоей «половинки» диплоидного генома. Впервые это прозвучало в работе Schwessinger и Rathjen [2017] в связи со сборкой фазированных геномов грибов рода *Puccinia*, но только в аннотации, что несколько удивительно. В работе австралийских авторов [Roach et al., 2018], посвященной секвенированию диплоидного генома винограда, этот термин уже использовался в их статье три раза. В недавней статье американских авторов [Khan et al., 2022], в которой говорилось о сборке диплоидного генома яблони, этот термин применялся уже очень широко. Они не просто употребили термин гаплом, а показали, что в диплоидном геноме яблони имеется два гаплота размерами 674 и 660 млн.п.н. И это служит еще одним подтверждением того, что парные хромосомы далеко неодинаковы (даже по размеру) как долго ошибочно считалось прежде.

То есть гаплом в таком понимании это как бы нынешний геном. Однако внедрить это в сознание огромного числа исследователей практически невозможно, не говоря уже о дилетантах и простых обывателях. Проще ввести новый термин для диплоидных геномов в виде того же динома, учитывая, что таковых пока секвенировано крайне мало. К слову сказать, при поиске по всем полям и типам публикаций в Российской электронной

⁸ Хотя если какие-то организмы, являясь, исходя из их базового числа хромосом, полиплоидными, ведут себя как диплоиды, то это означает, что они уже прошли стадию функциональной диплоидизации и их гаплоидный геном кратен базовому числу хромосом соответственно их плоидности. Пояснить это можно на примере всем известной мягкой гексаплоидной пшеницы *Triticum aestivum*, имеющей следующую геномную формулу - $2n = 6x = 42$ с базовым числом 7,

а геном этого вида заключен в 21 хромосоме. К тому же считается, что многие растения – это палеополиплоиды.

библиотеке elibrary слова «гаплом» обнаружить не удастся. Применительно к геному человеку можно еще использовать также такие обозначения как – «геном формата 3.0» и «геном формата 6.0», имея в виду миллиарды пар нуклеотидов. Но вряд ли это удобно, тем более, что для прочих организмов такой подход неосуществим ввиду того, что размеры их геномов не «на слуху» и известны только очень узкому кругу с ними работающих. Однако в рамках данной статьи к таким обозначениям генома человека мы все же прибегнем.

Стоит упомянуть и такой новый термин как “diplootyping” (диплотипирование), который впервые был использован в 2011 г. [Yeo et al., 2011], но отношения к секвенированию он тогда не имел. В последние годы появилось несколько статей, в которых уже диплотипирование напрямую связано с секвенированием диплоидных геномов. Так, в одной из статей [Ebler et al., 2019] подчеркивается, что для описания всех генетических вариаций организма требуется применение как генотипирования, так и фазирования данных (имеется в виду при полногеномном секвенировании), что вкупе, по мнению авторов, является «диплотипированием».

В 2003 г., вдохновившись результатами секвенирования полных геномов организмов разных уровней генетической сложности и общностью происхождения всего живого, российским ученым [Тец (Tets), 2003] был предложен новый термин «пангеном», но он концептуально оказался объединяющим слишком разнородные группы и остался по сути незамеченным. К тому же был дан неудачный перевод на английский названия той статьи как “Pangenom”. Спустя несколько лет в 2005 г. появился другой с вкладывавшимся в него уже современным значением термин “pangenome”, использованный для описания геномов нескольких образцов (изолятов) бактерий *Streptococcus agalactiae*, слегка отличающихся друг от друга [Tettelin et al., 2005]. Позже этот термин «пангеном» распространился и на другие организмы, включая растения. Так, впервые концепция пангенома растений была предложена в 2007 г. при анализе частично секвенированных геномов кукурузы, позволившим выявить значительные различия между инбредными линиями Mo17 и B73, свидетельствующие что один референсный геном вида не обеспечивает всей полноты информации [Morgante et al., 2007]. В дальнейшем сведения о разнообразии геномов одного вида продолжали накапливаться, и для растений уже всеобъемлющее секвенирование пангеномов началось в 2010 г., когда были секвенированы полные геномы 6 инбредных линий кукурузы [Lai et al., 2010], а также 17 диких и 14 культурных образцов сои [Lam et al. 2010].

В том же 2010 г. было предложено составлять не один эталонный или референсный геном человека, а формировать так называемый пангеном, который бы нес информацию о полиморфизме ДНК сразу многих людей и он был бы тогда составлен на основе сборки *de novo* ряда известных геномов, что привело бы к обнаружению отсутствующих в эталонном геноме последовательностей [Li et al., 2010]. Но только спустя годы в 2019 г. был создан специальный консорциум Human Pangenome Reference Consortium, нацеленный на составление удовлетворяющего многим условиям пангенома человека. Для подтверждения идущих интенсивных исследований в этой области можно привести недавние обзорные статьи по пангеномам людей [Miga, Wang, 2021; Wang et al., 2022; Abondio et al., 2023], в которых в том числе отмечается необходимость замены эталонного генома GRCh38, составленного не на основе, а из фрагментов геномов более чем 20 человек с 70% представленностью одного человека, что пангеномом считается, конечно же, не может, хотя референсный геном человека с некоторых пор несет в базе данных и дополнительную информацию о полиморфизмах. При этом отражение подобных вариаций геномов представляет собой отдельную задачу, решаемую в том числе с помощью специальных геномных графов. Также наряду с необходимостью создания пангеномов на основе большого количества индивидуальных геномов в этих обзорах подчеркивается важность установления диплоидных фазированных геномов в формате T2T (Telomere-to-Telomere) и обязательность их сборок *de novo*, позволяющих выявлять уникальность отдельных геномов каждого. Однако по нашему глубокому убеждению воссоздать единый «пангеном человека» никогда не удастся, поскольку секвенирование уже большого числа геномов людей, показывает, что они все настолько разные, что двух одинаковых⁹ на Планете просто нет. И как из такого огромного геномного разнообразия соорудить консенсус, пусть даже не один?! Хотя недавно представлен проект пангенома человека, составленный на основе 47 диплоидных геномов с фазированной сборкой, значительно дополнив референсный геном GRCh38 [Liao et al., 2023]. При этом сейчас на нашей Планете «живут» около 16 млрд. геномов человека формата 3.0 (геномов/гапломов) и только 8 млрд. формата 6.0 – диплоидных геномов или диномов. Причем, отличия геномов разных людей заключаются не только в однонуклеотидном полиморфизме или в инделах относительно небольшой протяженности, но и в более крупных структурных перестройках, вариациях числа копий отдельных протяженных последовательностей,

⁹ в том числе у однойцевых близнецов

а не только числа коровых повторов в микро- и минисателлитах. Собственно тоже самое характерно и для растений, но о них речь будет идти дальше.

В последние несколько лет в дополнение к пангеному появился новый термин – “super-rangeme” или «супер-пангеном», представляющий собой объединение пангеномов ряда видов в составе рода и он пока согласно базе данных PubMed нашел применение практически только для растительных организмов в небольшом количестве статей. Однако есть полная уверенность, что употребление данного термина будет активно расти, в том числе «преодолев генетический барьер» при его распространении на другие объекты живой природы. При этом на наш взгляд даже больше шансов создать супер-пангеном высших приматов, чем пангеном человека, в котором более крупными «мазками» могут быть обозначены основные структурные вариации, показывающие эволюционное развитие этой ветви живого.

В литературе можно встретить еще и такой термин как “supragenome”, являющийся до некоторой степени аналогом «пангенома», но его хождение пока ограничено прокариотическими организмами.

Наконец мы подобрались к еще двум терминам, упомянутым в заголовке данной статьи – «цисгенным» и «интрагенным» растениям. В 2022 г. издательством “Springer Cham” в серии “Concepts and Strategies in Plant Sciences” под редакцией A.Chaurasia и S.Kole выпущена книга “Cisgenic Crops: Potential and Prospects”, ставшая первой попыткой углубленного обобщения современных знаний о цисгенных культурах и их потенциальных перспективах в качестве удобной замены вызывающим много споров ГМО, и включающая в своих 14 главах сведения об инновационных методологиях создания цисгенных культур, обеспечивающих устойчивость к болезням, характеризующихся улучшенной питательной ценностью, пригодностью для органического земледелия, лучшей выживаемостью в условиях изменения климата, а также описание их роли в сохранении генетических ресурсов растений. В первой главе данной книги один из авторов упомянутых терминов Н.J.Schouten рассказал историю их появления [Schouten, 2022]. Так, по его воспоминаниям концепция цисгенеза родилась в 1999 г. в ходе дискуссии о генетической модификации организмов путем использования генов того же вида растений для чего сам Schouten в одном своем выступлении использовал термин “transgenesis”, а профессор H.Johansen тогда заметил, что лучше использовать в этом случае термин “cisgenesis”, который затем впервые появился в публикации на голландском языке за авторством тех же Johansen и Schouten [2000] в главе книги “Toetsen en begrenzen:

een ethische en politieke beoordeling van de moderne biotechnologie” в 2000 г. В 2003 г. вышла статья [Nielsen, 2003], в которой автор предложил подразделить на ряд групп организмы, называемые генетически-модифицированными или трансгенными, исходя из эволюционного расстояния, на котором находятся организмы-доноры и организмы-реципиенты. При этом, по мнению автора, термин «трансгенный» должен был относиться к созданию форм с участием абсолютно неродственных организмов. Для трансгенеза внутри одного генома в той статье был предложен термин “intragenic” или «интрагенный»; для организмов из одного семейства – “famigenic” (от *family*); из таксонов более крупного уровня (например, порядков у растений) – “linegenic”. При использовании для переноса некоего созданного в лабораторных условиях гена (имелось в виду, не имеющего природных аналогов, включая гены с измененными (оптимизированными) кодами или искусственно эволюционировавшими в результате ДНК-шаффлинга) – термин “xenogenic”. Однако, не считая давно использовавшегося термина «трансгенный», из того перечня в обиход вошел только «интрагенный», и то претерпев некоторое изменение изначально вкладываемого в него смысла.

В 2006 г. группой авторов была опубликована пара статей [Schouten et al., 2006; 2006a], в которых для части генно-модифицированных растений был предложен термин “cisgenic”, что сделало его известным широкой в первую очередь научной публике. Сейчас под цисгенными растениями понимаются такие, в которые внедрены ген(ы) в неизменном состоянии с сохранением интронов (если таковые есть) из того же вида растения или близкородственных видов, т.е. из таких, между которыми может иметь место и обычное скрещивание. В том числе допускается использование генов, элиминированных при доместикации диких видов. Но главным условием является использование такого(их) гена(ов) исключительно в комплексе с собственными регуляторными элементами, тогда как в случае интрагенеза переносимый(е) ген(ы) несет(ут) иные регуляторные участки из того же или близких видов растений.

Полногеномное секвенирование

В 1968 году известный ученый Э.Чаргафф предположил, что «... чтение последовательности ДНК может стать задачей XXI века ...» [Chargaff, 1968]. Конечно, можно считать, что он сильно ошибся, поскольку после этих его слов меньше чем через 10 лет в 1977 г. появились публикации с описанием быстрых и эффективных методов секвенирования ДНК путем химической дегградации

по Максаму-Гильберту и дидезокси терминированием ферментативного роста цепи ДНК по Сэнгеру. Однако все же логичнее будет сказать, что Чаргафф оказался прав, поскольку только в наступившем столетии у экспериментаторов появились небывалые возможности по расшифровке полных геномов. И подобное теперь стало достижимо за весьма короткий срок, так как скорость секвенирования сильно возросла, что видно из табл. 1. Безусловно, что приведенные в ней величины очень приблизительны, поскольку тогда в начале большого пути в конце 1970-х гг. в обязательном порядке был необходим этап молекулярного клонирования и он мог быть весьма продолжительным, к тому же могло требоваться и субклонирование. Также довольно разными по длительности могли быть этапы радиоавтографии. Однако после появления в 1988 г. метода ПЦР с термостабильной ДНК полимеразой время пробоподготовки образцов для секвенирования заметно сократилось; также свой вклад в ускорение процесса внесла флуоресцентная метка.

* * *

Вся история развития методов секвенирования ДНК конца XX-го века довольно подробно изложена нами ранее [Чемерис и др. (Chemeris et al.), 1999]. В другой нашей работе кратко рассмотрена уже эволюция методов секвенирования ДНК новых поколений [Зубов и др. (Zubov et al.), 2021].

* * *

Что касается 2001 г., то он взят за одну из точек отсчета, потому что тогда были завершены два проекта по секвенированию человеческого генома и по сравнению с ним скорость секвенирования к настоящему моменту возросла, можно считать, в многие миллионы и даже чуть ли не в миллиард раз. К тому же на сайте американского National Human Genome Research Institute (NHGRI) регулярно приводятся достигнутые к тому или иному моменту, по сравнению с тем же 2001 г. данные по снижению стоимости секвенирования одного миллиона нуклеотидов, а также генома человека (рис. 1 и 2).

Таблица 1

Средняя «скорость» чтения нуклеотидов за 1 час в одном приборе

Table 1- The average "speed" of reading nucleotides in 1 hour in one device

Год / Year	Количество читаемых нуклеотидов Number of reading nucleotides
1977	0,1 – 2
1988	10 – 20
2001	1000 – 2000
2023	$10^6 - 10^{12}$

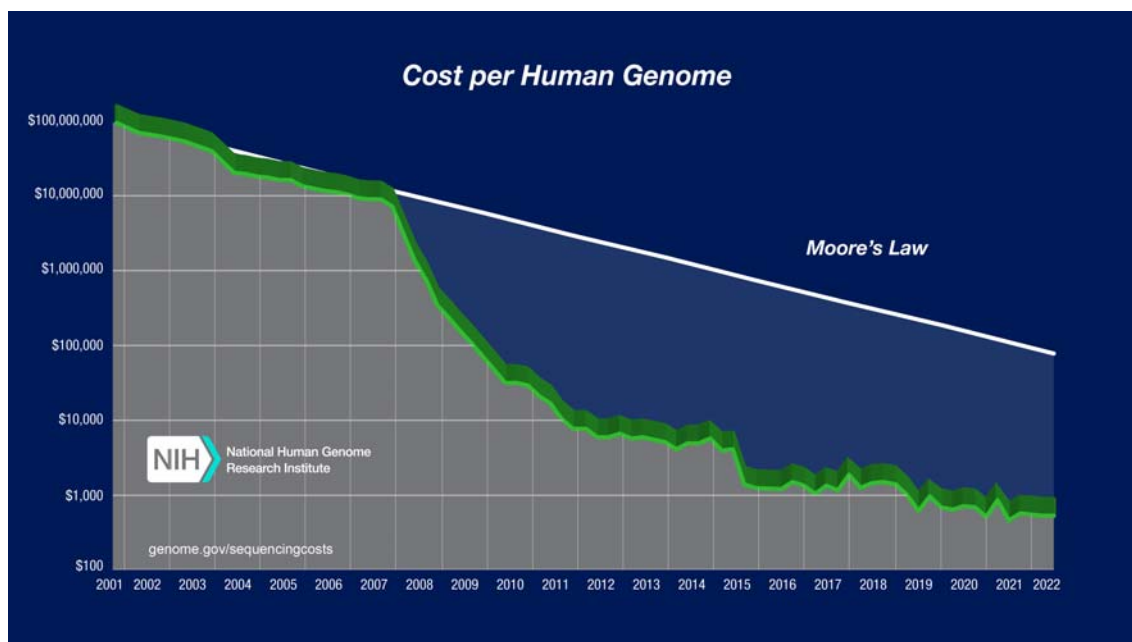


Рис. 1. Сопоставление снижения стоимости секвенирования генома человека с законом Мура для электроники <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>

Fig. 1. Comparison of the reduction in the cost of sequencing the human genome with Moore's law for electronics <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>

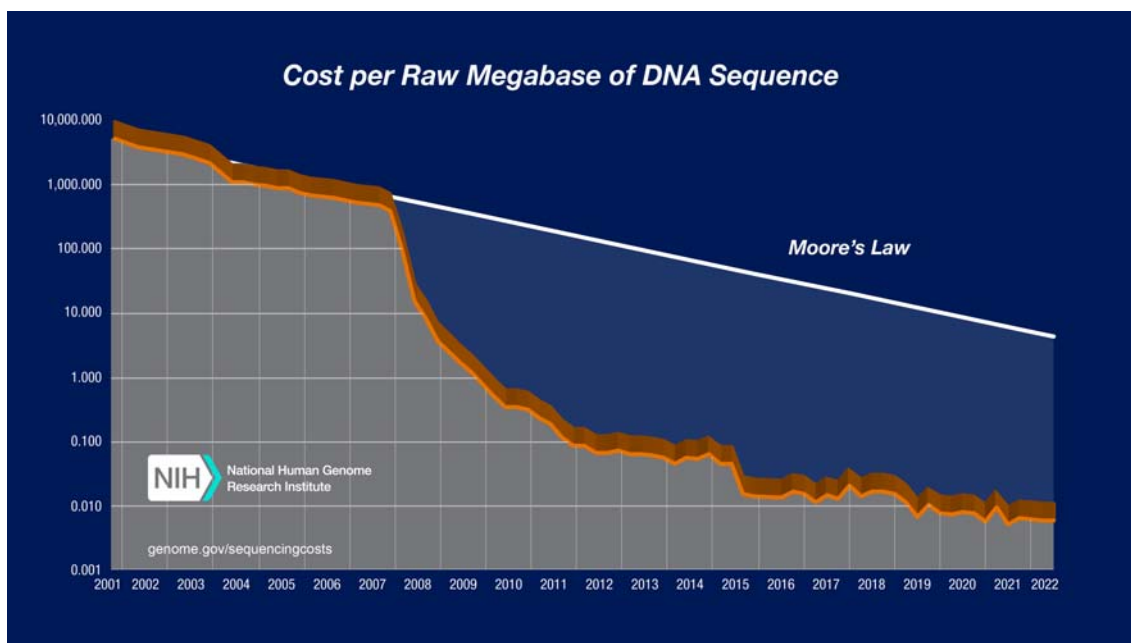


Рис. 2. Сопоставление снижения стоимости секвенирования одного миллиона нуклеотидов с законом Мура для электроники

<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>

Fig. 2. Comparison of the reduction in the cost of sequencing one million nucleotides with Moore's law for electronics

<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>

При этом общая скорость секвенирования генома человека в ранние годы сильно зависела от выбранной стратегии и International Human Genome Sequencing Consortium эксплуатировал крайне непроизводительный подход, предполагающий предварительное картирование каждого региона геномной ДНК до их секвенирования. Руководитель фирмы Celera Genomics Дж.К.Вентер, предложив более простой подход [Venter et al., 1996], сумел с коллегами секвенировать полный геном человека всего за три года [Venter et al., 2001], тогда как у международного Консорциума ушло на это около 15 лет и неизмеримо больше денег [Lander et al., 2001].

Здесь, пожалуй, можно еще вспомнить статью в журнале Science [Collins et al., 1998], в которой основные исполнители международного проекта “Human Genome Project” держали ответ за прошедшее пятилетие и строили планы на следующую пятилетку. Так, в частности, ими приведены сведения, что по состоянию на 1998 г. достигнута скорость чтения нуклеотидных последовательностей генома человека в виде 50 млн. нуклеотидов в год с ценой за нуклеотид в 50 центов. При этом в планах стояло к 2003 г. достигнуть скорости 500 млн. нуклеотидов в год по цене 25 центов за нуклеотид. Сейчас некоторые топовые модели секвенаторов практически за сутки производят терабайты (10^{12}) нуклеотидов.

Из рис. 1 можно видеть, что стоимость секвенирования генома человека (или равного ему по размеру) снизилась с начала нынешнего века больше чем на пять порядков, причем на графике наблюдается резкое снижение и даже падение стоимости, связанное с появлением методов секвенирования новых поколений, которые позволили уже относительно легко секвенировать полные геномы высших организмов, включая такие крупные как например, геном мягкой пшеницы, имеющей размер около 15 млрд.п.н., или сосны Ламберта с геномом в 31 млрд.п.н. Однако современные технологии этого процесса таковы, что для организмов размножающихся половым путем удается массово восстанавливать последовательности по-хромосомно и даже в формате T2T, но в которых в абсолютно произвольном порядке располагаются участки ДНК (геномов) доставшиеся им от отцовской и материнской форм. И даже сверхдлинные прочтения с помощью нанопорового секвенатора не способны эту проблему полностью решить, поскольку участки хромосом, которыми они обмениваются при кроссинговере, гораздо больше самых длинных прочтений. Поэтому ныне секвенируемые геномы высших организмов представляют собой квазигапloidные последовательности. В одной из статей [Barlow et al., 2020] подобные геномы были названы «псевдогапloidными», что средни

квазигаплоидным, хотя приставки «псевдо-» и «квази-» несут в себе несколько отличающийся смысл, однако последняя подходит лучше. И хотя в той статье речь шла о сборке древней ДНК, для которой удастся прочитать еще более короткие фрагменты, но общей сути дела это не меняет.

Такое квазигаплоидное секвенирование грозит ложным объединением экзонов из разных парных хромосом, в результате чего могут восстанавливаться не те белковые последовательности, что можно видеть из примера на рис. 3. Причем эти разные белки могут характеризоваться иной каталитической активностью или прочими особенностями, что исказит реальную картину связи генотипа с фенотипом. Только диплоидное / фазированное / гаплотипированное секвенирование позволит определить истинные последовательности аминокислот в этих белках из разных парных хромосом – в данном случае как *цис* (*цис*) и *транс* (*транс*) как и есть в действительности.

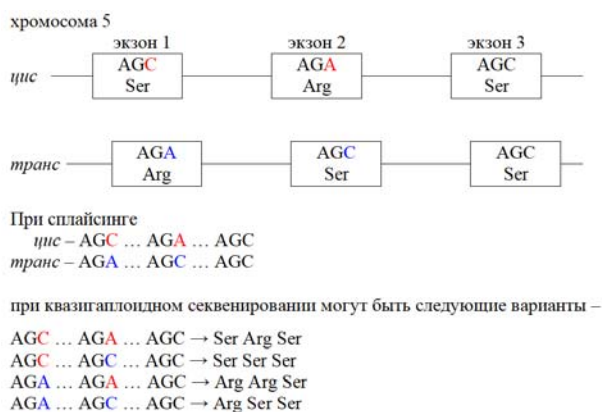


Рис. 3. Неоднозначное восстановление кодируемых разными экзонами белковых последовательностей в результате квазигаплоидного секвенирования.
 Fig. 3. Ambiguous recovery of protein sequences encoded by different exons as a result of quasi-haploid sequencing.

Секвенирование полных транскриптов (или целенаправленно конкретной мРНК) отчасти может помочь решить эту проблему, позволив установить истинные последовательности обоих аллелей генов и определиться с кодируемыми ими белками с учетом *цис*- и *транс*положений, однако, как известно, каждому типу ткани соответствуют свои транскрипты, которые, впрочем, меняются с возрастом, ввиду болезни и по некоторым другим причинам, что заметно затрудняет подобный анализ. К тому же имеющиеся замены нуклеотидов (и соответственно аминокислот) могут находиться в местах экзонов, расположенных друг от друга на значительном расстоянии, не позволяющим «прочитать» их последовательность в виде одного «рида», что также не даст возможность

достоверно восстановить истинные последовательности конкретных генов и, следовательно, белков.

Однако для того, чтобы можно было говорить, например, о предиктивной персонифицированной медицине будущего требуется секвенирование полных уже диплоидных геномов, альтернативы чему практически нет¹⁰. Но это для человека. Впрочем, и для растений, особенно сельскохозяйственных, в том числе проявляющих гетерозис, неплохо бы знать истинные белковые последовательности хотя бы отдельных важных белков.

В этой связи некоторый интерес представляет почему возникло решение секвенировать у человека (поскольку о нем (точнее о его геноме) в качестве объекта задумались о первом) лишь половинный набор хромосом, а затем по аналогии стали секвенировать такие же и у прочих эукариотических организмов, включая растения. Впервые всерьез о необходимости определения нуклеотидной последовательности всех 24 хромосом (22-х аутосом и 2-х половых X- и Y-хромосом) человека заговорили в середине 80-х годов прошлого столетия, после того, как произошла автоматизация процесса секвенирования ДНК ферментативным методом. Так, в краткой заметке о секвенировании генома человека [Walsh, Marks, 1986] авторы задались вопросами: «для чего секвенировать геном человека», «геном кого секвенировать» и «что делать потом с секвенированным геномом». При этом они считали, что секвенировать следует полный геном Ч.Дарвина¹¹, для чего потребовалась бы эксгумация его останков, погребенных в Вестминстерском аббатстве. В той публикации также прозвучала мысль о необходимости секвенировать гаплоидный геном мужчины, поскольку диплоидный мог привести к неоднозначным данным ввиду различий между парными хромосомами, причем геном именно мужчины, чтобы половые хромосомы хотя бы не были

¹⁰ здесь эпигеном или метилом, которые также крайне важны для полного понимания физиологического статуса организма, ввиду не имеем, поскольку их знания все же вторичны и для них требуется иное секвенирование, к тому же они тоже как и транскрипты подвержены серьезным флуктуациям.

¹¹ К слову сказать, геном Дарвина до сих пор не секвенирован, тогда как геном другого гениального ученого той поры – основоположника генетики – Г.Менделя в связи с двухсотлетием со дня его рождения в 2022 г. чешскими авторами [Pardy et al., 2022] прочитан в среднем с 9,26× покрытием, причем удалось реконструировать 91% генома Менделя, 99% его экзона, чему мы недавно уделили отдельное внимание [Геращенко и др. (Geraschchenkov et al.), 2023].

парными. Другой причиной принятия решения о секвенировании гаплоидного генома стало опасение, что такой масштабный проект отвлечет слишком много денег от других проектов биологических исследований, о чем упомянул в своей статье, написанной через десятилетие после обнародования в 2001 г. первых черновых геномов человека, известный специалист в области секвенирования геномной ДНК (и не только) Дж.К.Вентер [Venter, 2010]. Причем решение о секвенировании генома человека из 3 млрд.п.н. вместо 6 млрд.п.н. по мнению Вентера послужило сдерживающим фактором для развития новых технологий секвенирования ДНК и было серьезной ошибкой¹². Чтобы ее хоть как-то исправить возглавляемый им коллектив затем секвенировал классическим методом Сэнгера с высокоточными и относительно длинными прочтениями персональный геном самого Вентера в диплоидном формате (частично) насколько тогда позволяли существующие технологии [Levy et al., 2007]. Причем сборка велась в формате *de novo*, что является «краеугольным камнем» для исключения пропуска индивидуальных отличий персональных геномов и позволила фазировать сегментами по 200 т.п.н. 1,5 млрд.п.н. генома Вентера. Чуть позже было сообщено о секвенировании персонального диплоидного генома Нобелевского лауреата Дж.Уотсона [Wheeler et al., 2008]. Причем его геном стал первым, секвенированным с помощью методов новых поколений, но для сборки использовался референсный геном человека, что практически исключало выявление всех уникальных особенностей (в первую очередь инделов) генома Уотсона.

Возвращаясь к геному Вентера, следует отметить, что «материнская» часть его генома с учетом инделов отличалась от «отцовской» на 0,5%, что довольно много, тогда как в 2001 г. различия геномов (формата 3.0) неродственных людей считалось, что составляют только 0,1%. На самом деле геномы разных людей могут нести отличия в 1 – 3%, снижаясь при близкородственном скрещивании, часто ведущим к генетическим дефектам. Так, недавно показано, что при высококачественной сборке диплоидного генома одного человека с использованием данных о геномах его родителей установлено, что гетерозиготность гаплотипов по нуклеотидной последовательности достигает 3,3%, включая больше одного миллиона разных структурных вариаций, в числе которых короткие и протяженные инделы, а также 2,6 миллиона однонуклеотидных полиморфизмов, приведших к тому, что в 48% кодирующих белки генов в их аллельных вариантах имеются несинонимичные

замены [Jarvis et al., 2022]. Таким образом, геном 6.0 каждого человека, строго говоря, состоит из двух разных 3.0 геномов и различия между ними («внутри» одного человека) чаще всего оказываются весьма существенными. Собственно тоже самое характерно и для других эукариотических видов организмов, включая растения, исключая при этом искусственно созданные дигаплоиды, а также одинаковые хромосомы автополиплоидов, но, не беря при этом во внимание возможные инверсии, транслокации и прочие изменения генома при образовании подобных организмов.

Недавно достигнут новый уровень сборки полных геномов уже от теломеры до теломеры, получивший название Т2Т. Такая сборка вызвала огромный рост интереса к этому варианту представления геномных данных, что является фактически более точной и полной версией по-хромосомной сборки, но и в этом случае геном остается квазигаплоидным. Для секвенирования геномов людей в таком формате даже создан специальный Т2Т консорциум. Еще важнее секвенировать полные диплоидные геномы организмов, синонимами которых являются геномы с гаплотипной сборкой или фазированные, несущие информацию об обоих аллельных вариантах парных хромосом, что, впрочем, намного сложнее и именно это служит серьезным сдерживающим фактором. В связи с этим подходом по аналогии с «контигом»¹³ недавно появилась новая дефиниция – «гаплотиг» (haplotig), обозначающая гаплотип-специфичный контиг, используемый при сборке диплоидных геномов [Koren et al., 2018]. Тем самым такие геномы перестают быть квазигаплоидными.

Итак, верхним уровнем сборки генома может быть только диплоидный, собранный по-хромосомно, прочитанный к тому же в формате Т2Т, для чего необходимо проводить гаплотипированную сборку фазированных участков ДНК исключительно *de novo*. При этом требуется увеличенное покрытие генома при его секвенировании, комбинация менее точных длинных, ультрадлинных и высокоточных коротких прочтений, прочие ухищрения в виде оптического картирования, Hi-C секвенирования, Strand-seq и/или трио-секвенирования (когда таковое возможно для потомства при наличии обоих биологических родителей), а также использование соответствующих программ и алгоритмов для подобной фазированной сборки, которых за последние годы появилось

¹³ «контиг» был предложен R.Staden в 1980 г., решившим сократить использовавшееся при анализе нуклеотидных последовательностей выражение “contiguous consensus sequence” до “contig” [Staden, 1980].

¹² с чем нельзя не согласиться

большое количество. Таких диплоидных геномов пока немного, но именно они представляют наибольший интерес, поскольку только они могут дать полноценную информацию об особенностях структурно-функциональной организации всех аллелей парных хромосом, да и о прочих структурных вариациях. В противном случае, в том числе при использовании для сборки эталонного генома есть риск получения в итоге искаженной информации, что продемонстрировано выше (рис. 3).

Хотя Вентер [Venter, 2010] обратил внимание на необходимость секвенирования диплоидных геномов, но читали его статью, видимо, не все. Так, в 2012 г. вышла работа других американских авторов [Roberts et al., 2012] из известного медицинского центра, в которой шла речь о предиктивной емкости персональных геномов, но о том, что для этого необходимо определять нуклеотидные последовательности обоих аллелей всех генов и вести фазированную гаплотипированную сборку ничего не было сказано. Да, и в трех комментариях к той статье также не поднимался вопрос о диплоидном статусе геномов. В 2020 г. в журнале Nature была опубликована статья [Green et al., 2020], в которой большая группа авторов привела, по их словам, 10 смелых предсказаний из области геномики человека, которые могут состояться к 2030 году. Однако о секвенировании полных диплоидных геномов людей в ней не говорится, хотя один раз при кратком описании результатов других авторов использовано слово “phased”. Не были также ими упомянуты и гаплотипы, хотя многие из описанных ими ожиданий того что будет достигнуто к 2030 г. немислимы без секвенирования ДНК из всех 46 хромосом человека.

Вентер в той своей статье [Venter, 2010] задался также вопросом – какая будет геномика через 10 лет, высказав предположение, что за счет улучшения технологий секвенирования для каждого человека уже будут секвенироваться множественные его геномы из сперматозоидов, яйцеклеток, стволовых клеток. А завершил статью Вентер словами, что «геномная революция только начинается». И это был 2010 год! Однако по прошествии с того момента более десятка лет, можно сказать, что геномная революция по-прежнему только начинается, несмотря на значительное повышение производительности и точности секвенирования. Но, помимо развития и совершенствования технологий секвенирования и программного обеспечения, эта революция должна была произойти в умах исследователей, но этого, к сожалению, в массе своей не случилось, и до сих пор массово продолжают секвенироваться квазигеномы, ценность которых относительно низка и принципиально новой информации такие квазигапloidные последовательности нуклеотидов практически не несут, так как необходимы знания обо

всех парных аллелях. Однако квазигапloidное секвенирование является необходимым этапом для определения последовательности нуклеотидов генома и всего диплома для видов организмов (отдельных образцов в виде сортов, линий, индивидов и пр.), секвенируемых впервые.

Что касается растительных организмов, то для них полных квазигеномов с разной степенью завершенности известно уже около тысячи и приблизительно 40% из них собраны по-хромосомно [Sun et al., 2022]. При этом диплоидные геномы растений представляют собой новый уровень геномных данных и уже на протяжении целого ряда лет так или иначе секвенируются, в результате чего таковых стало уже более двух десятков, среди которых представители основных сельскохозяйственных культур, что было рассмотрено нами ранее [Кулуев и др. (Kuluev et al.), 2020; Баймиев и др. (Baymiev et al.), 2022]. Только за последние пару лет к ним добавились арбуз *Citrullus lanatus* [Deng et al., 2022], ваниль *Vanilla planifolia* [Piet et al., 2022], маниок *Manihot esculenta* [Qi et al., 2022], октапloidная клубника *Fragaria* × *ananassa* [Jin et al., 2023; Mao et al., 2023]. Можно не сомневаться, что перечень растений, у которых будут секвенированы их диплоидные геномы, вскоре расширится, поскольку намечается определенный тренд в полногеномном секвенировании на восстановление фазированных диплоидных геномов, для чего уже создано большое число специализированных программ для их сборки. Причем число таких программ заметно увеличивается год от года, что свидетельствует о растущем интересе к такому рода данным, за которыми будущее. Чтобы не быть голословными приведем по годам названия таких программ, поскольку этому вопросу должна быть посвящена отдельная статья. Первые такие сборщики диплоидных (фазированных, гаплотипированных) геномов появились уже достаточно давно - WinHAP2 (2014 г.), FALCON-Unzip (2016 г.). В 2017 – 2020 гг. к ним добавилось еще несколько - HapCUT2, HaploMerger2, WhatsHap, SGVar, Platanus-allee, ComHapDet. В 2021 – 2023 гг. число таких программ заметно увеличилось - DipAsm, hifiasm, Aquila, SpecHap, phasebook, LongPhase, Nebbiolo, gcaPDA, hifism-(dual), HaploSync, JTK, GALA, Verkko.

Хотя нужно признать, что для целей трансгенеза и создания гетерозисных гибридов пока, по крайней мере, во многих случаях можно ограничиваться их пангеномами и супер-пангеномами. При этом собственно диплоидный фазированный геном можно условно считать «мини-пангеномом»¹⁴, поскольку в нем уже есть информация

¹⁴ станет ли «мини-пангеном» самостоятельным термином – сказать трудно, поскольку ему есть «конкурент» в виде «динома»

о двух аллелях каждого гена при условии, что они оба есть у секвенируемого образца, либо о разных генах с разных хромосом, когда они оказываются в результате скрещивания представлены в единичных копиях на диом у гибридов. То есть в одном из геномов такого эукариотического организма, поскольку их парные хромосомы далеко неодинаковы, и они дают определенную информацию о вариабельности анализируемых геномов образца/линии/сорта/вида.

Пангеномы и супер-пангеномы

С накоплением данных полногеномного секвенирования в том числе по тому же виду растений со временем стало ясно, что оперировать референсной или эталонной геномной последовательностью для одного вида категорически нельзя. Полиморфизм ДНК значительно сильнее, чем предполагалось. Кроме самых массовых однонуклеотидных замен (Single-Nucleotide Polymorphism - SNP), гораздо больший вклад в фенотипические проявления вносят перестройки генома в виде структурных вариаций (Structural Variation - SV), включающих инсерции/делеции или инделы (Insertion / Deletion – InDel), вариации числа копий (Copy Number Variations – CNV), вариации присутствия / отсутствия нуклеотидных последовательностей (Presence / Absence Variations - PAV), а также инверсии и транслокации участков генома. Потребовалось

отображение всех этих выявляемых отличий между секвенированными образцами для чего вполне подошла концепция пангенома, который можно рассматривать как некую совокупность всех генов, регуляторных единиц и некодирующих участков, присутствующих в разном количестве в различных образцах исследуемой группы некоего таксона – обычно вида.

Можно сказать, что в мире начинается (или уже даже начался) некий бум исследований пангеномов, в том числе у растений, что видно из представленной на рис. 4 ситуации с публикациями в этой области. Так, задав в поисковой строке в базе данных со свободным доступом PubMed термин “pangenome” через булевый оператор AND вместе со словом “plant”, был в ответ получен результат, включающий 690 публикаций. Безусловно, в это число вошли некоторые статьи, только косвенно относящиеся к интересующему нас вопросу, равно как и не вошли те, что не несли слова “plant”, поскольку в них указывались конкретные виды без упоминания растений (plant) как таковых вообще. Тем не менее, тенденцию проследить можно, видя, что за 2023 г. по состоянию на начало сентября подобных статей опубликовано уже 122, тогда за весь 2022 г. их было 177, за 2021 г. – 136, а в 2020 г. – всего 88.



Рис. 4. Фрагмент web-страницы базы данных PubMed, из которого виден рост числа публикаций с термином “pangenome” в связи с растениями.

Fig. 4. A fragment of the web page of the PubMed database, from which an increase in the number of publications with the term “pangenome” in connection with plants is visible.

Появилось множество обзоров по этой тематике, среди которых немало тех, что прямо увязывают пангеномику с улучшением сельскохозяйственных культур, а также содержат анализ соответствующих ресурсов и специализированных программных инструментов [Golicz et al., 2016; Bayer et al., 2020; Della Coletta et al., 2021; Hameed et al., 2022; Li et al., 2022; Petereit et al., 2022; Tay Fernandez et al., 2022; Naithani et al., 2023; Shi et al., 2023; Wang et al., 2023]. В них можно встретить даже выражения, что аграрная наука вступила в

пангеномную эру¹⁵. Существуют специализированные базы данных по пангеномам растений, и в качестве примера приведем подобную по мягкой пшенице <http://appliedbioinformatics.com.au/cgi-bin/gb2/gbrowse/WheatPan/>, изначально основанную на 18 сортах пшеницы [Montenegro et al., 2017], тогда как сейчас в ней

¹⁵ к вопросу об «эрах» и прочих геологических терминах мы вернемся в заключительной части данной статьи

содержатся сведения и о пангеномах капусты *Brassica oleraceae*, рапса *B.napus* и репы *B.rapa*.

К сожалению, в Российской Федерации пангеномам растений уделяют пока немного внимания, о чем можно судить по базе данных РИНЦ, в которой с этим термином применительно к растениям имеется всего три статьи¹⁶ [Пронозин и др. (Pronosin et al.), 2021; Дмитриев и др. (Dmitriev et al.), 2022], одна из которых – наша [Баймиев и др. (Baumiev et al.), 2022] и лишь один обзор полностью посвящен пангеномам [Пронозин и др. (Pronosin et al.), 2021]. Одна экспериментальная работа, оформленная в виде тезиса доклада группы авторов из нескольких учреждений, среди которых Институт цитологии и генетики СО РАН, НИЦ Курчатовский институт, Всероссийский институт генетических ресурсов растений имени Н.И.Вавилова, озаглавлена «На пути к созданию пангенома льна» [Дворянинова и др. (Dvoryaninova et al.), 2022]. Также на разных конференциях сообщено о составлении пангенома картофеля для сортов сибирской коллекции на уровне экзотов и опубликованы соответствующие тезисы докладов [Каретников (Karetnikov), 2022; Каретников и др. (Karetnikov et al.), 2022]. И этим, похоже, пока все и ограничивается. Что, впрочем, вполне объяснимо, поскольку подобные исследования требуют полногеномного секвенирования сразу целого ряда образцов, на что необходимы значительные средства и соответствующие ресурсы. Хотя можно допустить, что в базе данных PubMed содержатся англоязычные публикации отечественных авторов, или выполненные с их участием, анализ чего мы делать не стали, поскольку таких (если они и есть), по всей видимости, немного.

В недавней обзорной статье в виде временной шкалы приводятся сведения о почти трех десятках пангеномов сельскохозяйственных растений, упоминая в ряде случаев гаплотипную сборку [Li et al., 2022]. Среди них соя *Glycine max*, капуста *B.oleraceae*, пшеница *T.aestivum*, люцерна *Medicago sativa*, ячмень *Hordeum vulgare*, томат *Solanum lycopersicum*, подсолнечник *Helianthus annuus*, кукуруза *Zea mays*, хлопчатник *Gossypium hirsutum*, яблоня *Malus domestica* и др. При этом ранее было прямо указано, что гаплотипное фазирование¹⁷ – это новые рубежи в сборке растительных пангеномов [Michael, VanBuren, 2020], требующихся для селекционной работы нового качества.

Анализируя пангеномы, появляется возможность путем сопоставления отдельных геномов определить, какие гены входят в основной набор для

данного вида/сорта, а какие являются дополнительными и встречаются не во всех исследуемых образцах. Так, пангеномы несут консервативные так называемые коровые гены, типичные для всех секвенированных образцов и выполняющие основные жизненно важные функции, а также некие дополнительные гены, присущие лишь отдельным образцам. Их называют вспомогательными, вариабельными, необязательными. Но именно они определяют разнообразие форм, в том числе позволяя адаптироваться организму их несущему к меняющимся условиям внешней среды. Причем пропорции коровых и дополнительных генов варьируют у разных видов в весьма широких пределах. Так, например, для пангенома капусты величина PAV и CNV достигает 20% [Golicz et al., 2016]. Показано, что пангеном кукурузы состоит из более чем 103 тысяч различных генов и лишь треть из них являются коровыми [Hufford et al., 2021].

Пожалуй, стоит отдельно остановиться на недавней находящейся в свободном доступе обзорной статье [Naithani et al., 2023], выходные данные которой можно видеть на рис. 3. В ней международная группа авторов дала весьма оригинальные обозначения разнокачественных генов в составе пангенома. Так, помимо коровых генов (Core), присущих всем исследованным образцам таксона, они выделили гены, представленные у приблизительно 95% образцов, назвав их как Soft-Core. «Оболочечными» (Shell) они назвали гены, характерные для нескольких образцов, и «облачными»¹⁸ (Cloud) генами, те, что присутствуют у единичных образцов. В цитируемой статье также даны подробные описания принципов формирования пангеномов и различных способов их представления в базах данных, а также перечень пангеномных порталов для сельскохозяйственных растений, включая web-ссылки на большое число соответствующих компьютерных программ.

Что касается супер-пангеномов, то грань между ними и пангеномами довольно размыта и все зависит от выбора уровня таксона, для которого формируется такой сборный геном. Все же наиболее приемлемо считать, что пангеном характерен для вида, а супер-пангеном – для рода [Khan et al., 2020]. Тем не менее, термин «супер-пангеном» («супер пангеном») появился и по той же базе данных PubMed можно видеть, что, начиная с 2020 г. он использовался в статьях по растениям 12 раз с учетом некоего дублирования информации (а всего с ним 24 публикации). В РИНЦ никаких работ с этим термином пока нет.

¹⁶ все обзорные

¹⁷ читай - секвенирование диплоидных геномов или диномов

¹⁸ определение «облачный» по отношению к различным сервисам, технологиям набирает популярность и мы к нему ниже еще прибегнем

Нужно заметить, что практически во всех статьях супер-пангеномы составляются для какого-либо вида с привлечением пангеномов его диких сородичей. Так, например, для супер-пангенома арбуза *C.lanatus* были привлечены пангеномы еще трех видов этого рода из дикой флоры [Wu et al., 2023], для томата *S.lycopersicum* – девяти близкородственных видов [Li et al., 2023], риса *O.sativa* – трех диких вида [Liu, Tian, 2022; Shang et al., 2022], сои *G.max* – пять диплоидных видов и один тетраплоидный [Zhuang et al., 2022]. В одной из недавних обзорных статей на этот счет даже в заголовок вынесен призыв – назад к диким сородичам для будущей селекции с помощью супер-пангеномов [Raza et al., 2023] и с этим трудно не согласиться, поскольку при создании новых высокопродуктивных сортов даже при обычном скрещивании нужно учитывать информацию о всех этих SNP, CNV, PAV, инделах и прочих перестройках, для чего конечно нужно новое, еще более высокопроизводительное «динозное» секвенирование. Пока частичным решением особенно для крупных геномов может служить полноэксомное секвенирование, способное предоставить необходимую информацию об изменчивости кодирующих областей и присутствия в ней тех или иных генов, от которых зависит урожайность конкретного сорта и важности их вовлечения в селекционный процесс. Появится ли новый термин – «панэкзом» – покажет время¹⁹. Но с учетом того, что для селекции повторяющиеся последовательности не столь важны, то опираться на панэкзом может быть весьма продуктивно и заметно экономнее, но последний без привязки к фазированному состоянию смысла не имеет, поскольку будут требоваться знания о диплоидном панэкзоме.

В связи с вопросом улучшения современных культурных растений, в том числе на основе пангеномов предлагается прибегать и к данным, полученным при полногеномном секвенировании неких древних образцов растений, которые хранятся в гербариях или обнаружены при археологических раскопках, что позволяет проследить филогенетические связи и реконструировать пути миграции и адаптации тех или иных условных сортов к изменениям климата на протяжении большого отрезка времени [Di Donato et al., 2018]. Впрочем, что-то подобное производится и для старых пород животных с использованием различных сохранившихся артефактов, несущих соответствующий

¹⁹ Справедливости ради следует сказать, что термин «pan-exome» ранее в одной из статей уже был применен (причем лишь однократно и только в аннотации к ней), но использован он был в несколько ином контексте [Xu et al., 2017].

генетический материал. При этом ситуация с секвенированием старых и тем более древних образцов совсем иная в плане скорости получения данных, поскольку подобные работы носят куда менее масштабный характер, и поэтому нет нужды секвенировать их за очень короткое время. Геномы древних и старых образцов лучше секвенировать дольше, но точнее, чем это происходит сейчас, на что мы ранее уже обращали внимание [Чемерис и др. (Chemeris et al.), 2022]. И для этого нужно использовать методы мономолекулярного секвенирования, исключая любую амплификацию нуклеиновых кислот и потенциальное накопление, в том числе в ходе этого процесса нежелательных ошибок. Однако нынешние методы мономолекулярного секвенирования мало подходят для старых и древних образцов хотя бы уже потому, что они рассчитаны на длинные прочтения, а молекулы ДНК со временем сильно разрушаются. Необходима разработка новых технологий мономолекулярного секвенирования, основанных на абсолютно иных принципах получения информации, позволяющих однозначно определять все нуклеотиды как они есть, включая образующиеся в результате дезаминирования цитозинон урацилы, прочие модификации азотистых оснований, а также места в цепи ДНК без оных, что позволит с большей достоверностью восстанавливать изначальную последовательность старой и древней ДНК. Причем собирать диномы для древней или старой ДНК не представляется возможным, как и вести *de novo* сборки квазигеномов. В этой связи даже реальнее создавать пангеномы или хотя бы мини-пангеномы для подобных образцов, секвенируя так или иначе ДНК из диплоидного набора хромосом, хотя в этом случае еще большее значение приобретает точность прочтения и необходимость увеличенного покрытия. Здесь, пожалуй, еще стоит заметить, что если раньше секвенирование древней или старой ДНК носило большей частью фундаментальный характер (если не считать ДНК-криминалистику²⁰), то с секвенированием пангеномов старых пород животных и сортов растений это направление приобретает более практическое значение.

Помимо пангеномов, нужно коснуться и имеющих свое предназначение пантранскриптомов, впервые упомянутых в 2014 г. в статье, посвященной пангеному и пантранскриптому кукурузы [Hirsch et al., 2014]. В статье других авторов отмечено, что пантранскриптом кукурузы, построенный путем проведения RNA-seq секвенирования 368 инбредных линий, позволил выявить множественные экспрессируемые ePAV и по-новому взглянуть на

²⁰ применение старой ДНК в расследованиях преступлений рассмотрено довольно подробно нами ранее [Чемерис и др. (Chemeris et al.), 2022a]

генетику количественных признаков [Jin et al., 2016]. Недавно построен пантранскриптом листа чайного растения *Camellia sinensis* var. *assamica* на популяционном уровне, используя данные транскриптома второго листа из 134 образцов, в том числе обратив внимание на ePAV участки [Kong et al., 2022]. Другие авторы [Wu et al., 2022] секвенировали транскриптомы 116 растений камелии практически из всех секций рода *Camellia* и построили пантранскриптом, в том числе изучив филогению этого рода на основе 405 низкокопийных основных генов. Ранее для нескольких сортов и сортообразцов картофеля секвенированы транскриптомы и пантранскриптомы, представляющие собой ценный ресурс для исследования изменчивости генов картофеля, а также для программ селекции [Petek et al., 2020].

Знания обо всех особенностях геномов вида / рода растения(й) в виде их пангеномов и супер-пангеномов очень важны и при создании цисгенных и интрагенных растений, а также при создании гибридных сортов с эффектом гетерозиса, к рассмотрению которых ниже перейдем.

Цисгенез и интрагенез

Первым условно цисгенным растением стала земляника, созданная в ходе выполнявшегося в Нидерландах совместного проекта с Норвегией. Для придания устойчивости земляники к корневой гнили, вызываемой плесневым грибом *Botrytis cinerea*, было решено ввести в растение дополнительный ген ингибитора полигалактуроназы, поместив его под тканеспецифичный промотор и удалив затем селективный маркер в виде гена устойчивости к канамицину, что было осуществлено в 2002 г. [Schaart et al., 2005; Schouten, 2022]. Однако использование «неродного» промотора, по сути, превращало ту условно цисгенную землянику в интрагенную форму, понятие о которой в начале века еще отсутствовало, к тому же предложенный в 2003 г. данный термин [Nielsen, 2003] позже претерпел некоторую корректировку. Равно как и термин «цисгенез» приобрел позже его нынешнюю трактовку, согласно которой в цисгенном растении регуляторные элементы генов могут быть только нативными [Schouten et al., 2006; 2006a].

За океаном тоже велись работы по созданию нового типа трансгенных растений, в которые переносился ген того же вида [Rommens et al., 2004]. В ходе той работы был создан интрагенный картофель, характеризующийся сниженным на 90% коричневанием очищенных клубней за счет внедрения антисенс-конструкции фрагмента гена полифенолоксидазы, помещенного между промотором от гена гранулолсвязанной крахмалсинтазы и терминатором Ubi-3 из того же картофеля, что позволило авторам говорить, что это первый пример

генно-инженерного растения, в котором нет чужеродной ДНК²¹, а только нативная.

Этими группами авторов по обе стороны океана затем было опубликовано несколько статей, в которых отмечались определенные преимущества цисгенеза и интрагенеза как новых подходов к созданию генно-инженерных растений, в первую очередь как альтернативы стандартным трансгенным растениям, являющихся ГМО [Jacobsen, Schouten, 2007; Rommens et al., 2007; Schouten, Jacobsen, 2008]. Спустя несколько лет по проблемам цисгенеза и интрагенеза последовал уже целый ряд обзоров [Espinoza et al., 2013; Lamalakshmi Devi et al., 2013; Telem et al., 2013; Hou et al., 2014; Dudziak et al., 2019]. В уже упоминавшейся книге “Cisgenic Crops: Potential and Prospects” [Chaurasia, Kole, 2022] отдельные главы посвящены в том числе геномному редактированию с целью создания цисгенных и интрагенных растений, среди которых отдельное внимание было уделено прайм-редактированию²² [Cabrera-Ponce et al., 2022]. Причем прайм-редактирование можно считать наиболее подходящим для цисгенеза и интрагенеза вариантом CRISPR/Cas технологии, поскольку оно позволяет вести встройку конкретной последовательности без осуществления двухцепочечных разрывов, чреватых увеличенной долей нецелевых изменений генома. Недавно сконструирована специализированная векторная система для создания цисгенных растений с помощью CRISPR/Cas технологии с контролируемым удалением чужеродного генетического материала из конечного образца после завершения всего процесса трансформации [Hu, Yu, 2022].

За прошедшие два десятилетия, помимо упоминавшихся земляники и картофеля, создано немало цисгенных и интрагенных растений, перечни которых приведены в одной из глав книги “Cisgenic Crops: Potential and Prospects”, где они сгруппированы по типу произведенных изменений генома [Chibage et al., 2022]. Так, цисгенные растения получены для следующих видов: винограда, характеризующегося устойчивостью к грибным болезням; целого ряда сортов яблонь, устойчивых к парше и бактериальному ожогу; картофеля, проявляющего устойчивость к фитофторе; а также ячменя; тополя; твердой и мягкой пшеницы; риса. Для них всех характерна экспрессия и даже сверхэкспрессия отдельных генов, придающих этим цисгенным растениям различные полезные свойства. Что касается перечисленных в той главе

²¹ селективный и маркерный гены после их трансгенеза были удалены

²² предметно с возможностями прайм-редактирования и его использования для растительных организмов можно ознакомиться по свежим обзорам [Vu et al., 2023; Михайлова и др. (Mikhailova et al.), 2023]

интрагенных растений, то для большинства эффект достигался за счет сайленсинга. В частности это относится к картофелю с увеличенным содержанием амилопектина; к картофелю, характеризующемуся сниженным образованием акриламида при жарке; к люцерне со сниженным уровнем лигнина. Но приведены примеры интрагенных растений и со сверхэкспрессией внедренных генов - яблоня, устойчивая к парше; райграсс, устойчивый к засухе; все та же земляника, устойчивая к плесневению. Недавно сообщено о создании цисгенных томатов, характеризующихся заметно увеличенными количествами незаменимых аминокислот одной группы – лейцина, изолейцина и валина [Vazquez-Vilar et al., 2023]

В отечественной литературе имеется немного работ, в которых упоминаются цисгенные и/или интрагенные растения. Так, согласно базе данных РИНЦ со словом «цисгенные» при поиске, включающим полные тексты публикаций, находятся только 16 работ отечественных авторов, из которых всего 8 журнальных статей, включая одну юридическую, затрагивающую проблему ГМО. При этом 3 из этих статей принадлежат нашему коллективу [Чемерис и др. (Chemeris et al.), 2014; 2015; Вершинина и др. (Vershinina et al.), 2020]. Все эти 16 публикаций имеют отношение к растениям, тогда как со словом «интрагенные» в РИНЦ с такими же параметрами поиска находится заметно больше работ, но с растениями связаны только три, из которых одна наша [Чемерис и др. (Chemeris et al.), 2015]. При этом хочется выразить надежду, что работы по созданию цисгенных и интрагенных растений с важными хозяйственно-полезными признаками, создаваемых с привлечением технологий геномного редактирования, в нашей стране будут появляться, тем более, что при удалении внедренных селективных генов такие формы формально ГМО считаются не должны. К тому же существует немало способов геномного редактирования, при доставке необходимых компонентов в клетку изначально обходящихся без внедрения чужеродной ДНК, подробное рассмотрение которых сделано нами ранее [Кулуев и др. (Kuluev et al.), 2019].

В первые же годы появления цисгенных растений их создатели [Schouten et al., 2006b; 2006c] стали обращать внимание общественности и чиновников на то, что до некоторой степени цисгенез можно сравнить с естественной гибридизацией при классической селекции, при этом исключая попадание в геном нежелательных сцепленных генов растения-донора, что позволяет не считать их ГМО, и тем самым вывести из-под действующих в Западной Европе строгих ограничений, наложенных на трансгенные растения законодателями принятием директивы Европейского союза Directive 2001/18/EC. Поднимались подобные вопросы неоднократно и позже

[Holme et al., 2013; van Hove, Gillund, 2017; Rousseliere, Rousseliere, 2017]. Отечественными авторами также обращалось внимание, что цисгенные и интрагенные растения при условии отсутствия в них чужеродной ДНК в виде селективных или маркерных генов считаются ГМО не должны [Матвеева (Matveeva), 2016; Брускин (Bruskin), 2020].

Самое удивительное то, что пресловутая Directive 2001/18/EC позволяет выращивать и употреблять в пищу продукты, получаемые из сортов растений, созданных с помощью химического или радиационного мутагенеза, ввиду того, что формально они ГМО не являются, поскольку мутации неизбежно происходят в Природе, хотя надо признать, что их частота в естественных процессах несравнимо (на порядки) ниже, чем в искусственных. Получается, что такие «обычные» сорта, создаваемые с помощью случайного мутагенеза или при использовании в стандартных скрещиваниях ранее полученных подобных мутантных линий, несут в себе гораздо больший «заряд» непредсказуемости из-за произошедших в них массовых мутационных событий, делая их в плане нежелательной антагонистической плейотропности²³ отдельных генов потенциально более опасными, нежели ГМ-культуры. При этом мы абсолютно убеждены в том, что если представить (как некое чудо), что трансгенные, а также цисгенные или интрагенные растения появились бы раньше (например, в начале 1950-х гг.), чем искусственно мутагенизированные и человечество к ним уже бы привыкло, то предложение проводить сейчас для создания новых сортов случайный мутагенез под действием радиации или других типов излучений, либо обработкой сильными химическими мутагенами встретило бы, можно не сомневаться, еще более серьезное сопротивление, причем отчасти даже справедливое. И главным возражением было бы то, что мутации в случае таких воздействий будут происходить в непредсказуемых местах генома. Но во времена массового появления первых мутантных сортов под действием радиации и химии люди не были так обеспокоены своим здоровьем и интернета с его разными соцсетями не существовало. Вот и свыклось общество с такими растениями, несколько не задумываясь, кроме урожайности, об их возможном вреде или пользе. Но так уж устроен человек, воспринимающий все новое часто с недоверием. Особенно, если это недоверие у него специально вызывают и культивируют, как произошло в случае с ГМО.

Для некоего подтверждения вышеприведенных соображений стоит привести сопоставление разных способов создания новых форм сельскохозяйственных растений и к чему они приводят (таб. 2).

²³ кстати термину «плейотропность» также больше 100 лет и предложен он был как “pleiotropie” в 1910 г. немецким генетиком L. Plate

Таблица 2

Сравнение разных способов получения новых сортов сельскохозяйственных растений

Черты, способы получения и пр.	Традиционная селекция	Искусственный мутагенез	Трансгенез	Интрагенез	Цисгенез
Генный пул	Природные мужские и женские гаметы	Весь геном (дином)	Отдельные чужеродные гены из неродственных организмов	Отдельные гены из свободно скрещивающихся растений или близкородственных ²	Отдельные гены того же вида или из свободно скрещивающихся растений ¹
Воздействие	Искусственное опыление	Обработка семян излучением разных типов, либо химическими мутагенами	Рекомбинантные гены с различными регуляторными элементами, доставляемые разными путями	Гибридные гены с «неродными» регуляторными элементами, доставляемые разными путями	Нативные гены с собственными регуляторными элементами, доставляемые разными путями
Сложность для персонала	Легко, но трудозатратно	Легко, но относительно опасно	Требуется высокая квалификация		
Временной фактор	Необходимы годы для скрещиваний и отбора нужных форм	Эффект непредсказуем, необходим масштабный отбор	Требуется немалое время, но результат часто именно тот, что ожидаем и запланирован		
Опасность	Полностью безопасно	Относительно безопасно	Говорится о серьезных ³ опасениях	Более безопасно, чем трансгенез	Более безопасно, чем интрагенез

Table 2 - Comparison of different methods of obtaining new varieties of agricultural plants

Features, methods of obtaining etc.	Traditional breeding	Artificial mutagenesis	Transgenesis	Intragenesis	Cisgenesis
Gene pool	Natural male and female gametes	The whole genome (dinome)	Individual foreign genes from unrelated organisms	Individual genes from freely interbreeding plants or closely related ²	Individual genes of the same species or from freely interbreeding plants ¹
Treatment	Artificial pollination	Seed treatment with different types of radiation or chemical mutagens	Recombinant genes with various regulatory elements delivered by different ways	Hybrid genes with "non-native" regulatory elements delivered by different ways	Native genes with their own regulatory elements delivered by different ways
Complexity for staff	Easy, but labor-intensive	Easy, but relatively dangerous	High qualification required		
Time factor	It takes years to crossbreed and select the right forms	The effect is unpredictable, large-scale selection is necessary	It takes a lot of time, but the result is often exactly what have been expected and planned		
Danger	Completely safe	Relatively safe	It speaks of serious ³ concerns	Safer than transgenesis	Safer than intragenesis

¹ – если сравнить весь генный пул пангенома того или иного вида растения с неким характерным для него «облаком» генов, то можно заключить, что цисгенные растения создаются преимущественно на их основе

² – при создании интрагенных растений может быть задействован генный пул также и из близкородственных видов, что образно можно сравнить с «соседними» «облаками» генов из общей «облачности»; при этом нужно заметить, что вообще понятие «вид» довольно абстрактное и придумано человеком для более удобной систематизации знаний; в частности можем привести близкий нам пример свободно скрещивающихся растений, формально относящихся к разным родам – пшеницы *Triticum* и их сородичи *Aegilops*, хотя некоторые ботаники относят их всех к одному роду – *Triticum*

³ - на самом деле опасения абсолютно необоснованны – см. Чемерис и др., 2014; 2015; Вершинина и др., 2020

¹ – if compare the entire gene pool of the pangenome of a particular plant species with a certain "cloud" of genes characteristic of it, we can conclude that cisgenic plants are created mainly on their basis

² – when creating intragenic plants, a gene pool can also be involved from closely related species, which can be figuratively compared with "neighboring" "clouds" of genes from the general "cloud cover"; it should be noted that in general the concept of "species" is quite abstract and invented by man for a more convenient systematization of knowledge; in particular, we can direct to an example of freely crossing plants formally belonging to different genera – wheat *Triticum* and their relatives *Aegilops*, although some botanists attribute them all to the same genus – *Triticum*

³ - in fact, the concerns are absolutely unfounded – see Chemeris et al., 2014; 2015; Vershinina et al., 2020

Однако нельзя не отметить определенные подвижки в деле внедрения в сельскохозяйственное производство цисгенных и даже интрагенных растений ввиду признания их не совсем трансгенными растениями и, следовательно, «не совсем ГМО». Так, в 2007 г. в Европе была создана специальная рабочая группа по новым технологиям «New Techniques Working Group», в течение нескольких лет рассматривавшая восемь различных подходов к внесению изменений в генетический аппарат высших растений. В связи с темой данной статьи интерес здесь представляет лишь высказанное ими отношение к цисгенным и интрагенным растениям, что было доведено до общественности в виде специального подготовленного доклада и статьи, даже заголовком которой («Transgenic or not? No simple answer! ...») говорил о том, что данный вопрос остался открытым, хотя было отмечено, что цисгенные растения менее опасны, нежели интрагенные и трансгенные [Podevin et al., 2012]. В том же 2012 г. вышла статья, в которой Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority - EFSA) сочло цисгенные растения по опасности сопоставимыми с получаемыми традиционной селекцией, при том, что интрагенные вместе с трансгенными посчитала потенциально опасными [EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2012]. 28 апреля 2022 г. Европейская комиссия дала задание EFSA выработать критерии для оценки риска от растений, полученных путем целенаправленного мутагенеза²⁴, цисгенеза и интрагенеза [EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2022]. Таких критериев было выработано шесть, из которых четыре связаны с молекулярной характеристикой генетических

модификаций, т.е. с методами их производства. Остальные должны учитывать имеющийся опыт по данной модификации, а также структуру и функции используемого гена. В результате проведенного анализа на основе упомянутых критериев удалось прийти к заключению, что если растения созданы с применением технологий новых поколений и в частности CRISPR/Cas редактирования, то тогда цисгенные и интрагенные растения не несут дополнительных рисков и соответственно требуют меньший объем данных по установлению их безвредности для принятия решений по их выпуску в окружающую среду [EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2022a].

Таким образом, создание для практики перспективных цис- и/или интрагенных растений, в том числе на основе комплементации конкретных генов, находящихся в их ePAV участках (чего можно добиться, используя данные пангеномного и супер-пангеномного секвенирования), все же заслуживает внимания. И это, несомненно, будет приобретать больший размах пока что. Пока не будет снят запрет²⁵ с возделывания истинно трансгенных растений, которые, безусловно, могут иметь куда больший потенциал в плане повышения урожайности и придания таким растениям прочих важных преимуществ. Впрочем, знания пангеномов инбредных линий отдельных растений могут помочь в создании на их основе и гетерозисных гибридов.

Гетерозис и пангеном

Учитывая крайнюю важность гетерозиса, в том числе его проявление у растений, включая их сельскохозяйственное производство, этому феномену посвящено огромное количество публикаций. Но нас

²⁴ ни что иное как CRISPR/Cas редактированные растения

²⁵ а рано или поздно он будет снят

здесь будут интересовать лишь некоторые. Так, все в той же базе данных PubMed со словами “pangenome” и “heterosis” находится всего шесть²⁶ статей, но на проверку в трех из них слово “heterosis” относится к аффилиациям их авторов, например – “Key Laboratory of Crop **Heterosis** and Utilization, China Agricultural University” и другие связи гетерозиса с пангеномом в этих статьях отсутствуют. Со словом “heterosis” и аббревиатурами “PAV” или “PAVs” в PubMed имеются еще семь статей, большая часть которых имеет отношение к кукурузе, в связи с гетерозисом заслуживающей отдельного внимания, будучи весьма отзывчивой культурой в плане проявления гибридной силы и при этом еще лидирующей по занятым посевным площадям в мире среди всех злаковых.

По времени первая из тех 7 статей с упоминанием PAV вышла в 2009 г. [Springer et al., 2009], когда термин «пангеном» на растения еще широко не распространился. В ней обращалось внимание на то, что для двух исследованных инбредных линий кукурузы B73 и Mo17 характерны могущие способствовать формированию гетерозиса у этой важной сельскохозяйственной культуры значительные структурные вариации генома в виде числа копий (CNV) и вариаций присутствия/отсутствия (PAV), что сейчас считается наиболее важными атрибутами пангеномов. В том же 2009 г. был секвенирован полный квазигапloidный геном кукурузы линии B73 размером 2,3 млрд.п.н., ставший референсным и несущим около 32 тысяч генов [Schnable et al., 2009]. В 2010 г. были секвенированы полные геномы шести элитных инбредных линий кукурузы двух гетеротичных групп, среди которых была и линия Mo17 [Lai et al., 2010]. Проведенный в той работе анализ геномов линии Mo17 и ранее секвенированной линии B73 показал значительное количество участков PAV между ними. Также серьезные отличия в виде PAV, SNP и инделов между этими линиями были обнаружены в другой работе [Sun et al., 2018]. В еще одной публикации сообщалось о секвенировании транскриптомов у 503 инбредных линий кукурузы, относящихся к различным гетеротичным группам, представив составленный пантранскриптом как «прокси пангеном» [Hirsch et al., 2014]. При этом было обнаружено, что во всех линиях экспрессируется только 16,4% генов, которые можно считать за коровые. Относительно недавно собраны в формате *de novo* геномы 26 образцов кукурузы [Hufford et al., 2021]. Проведенный анализ показал, что их пангеном

состоит из более чем 103 тысяч различных генов, из которых только около трети обнаружены у всех генотипов, что дает основание считать их коровыми, хотя число таковых в реальности много меньше, учитывая, что для референсного квазигенома кукурузы выявлено 32 тысячи генов. Но еще задолго до завершения секвенирования полных геномов линий и сортов кукурузы, а также выработки самой концепции пангенома после прочтения всего по 100 т.п.н. схожих участков генома у двух инбредных линий B73 и McS были обнаружены серьезные отличия между ними [Fu, Dooner, 2002]. Причем авторы обратили внимание на то, что хотя ранее и считалось, что каждый ген одного организма имеет аналог себе в другом организме того же вида, но на кукурузе это «не работает» и заключили, что это может быть как раз причиной проявления гетерозиса у гибридов между такими формами, причем возможно и не только у кукурузы. И эта их догадка, спустя много лет получила подтверждение, когда стала доступна информация о пангеномах.

Нужно заметить, что исследования PAV в связи с гетерозисом продолжают и на других объектах кроме кукурузы. Недавно *de novo* собраны без промежутков в формате T2T геномы двух гетерозисных гибридов риса и четырех их родительских форм, для которых идентифицировано почти 53 тысячи PAV [Zhang et al., 2022]. При GWAS (Genome-Wide Association Study) исследовании подсолнечника и секвенировании транскриптомов гетерозисного гибрида и его родительских форм было обнаружено, что тысячи PAV влияют на фенотипическую изменчивость и в большинстве таких локусов аллели «отсутствия» снижают значения признаков, связанных с гетерозисом, но не тех, что на гетерозис никак не влияли [Lee et al., 2022]. Высказано предположение, что комплементация экспрессии PAV в гибридах является основным фактором гетерозиса у подсолнечника.

Пожалуй, пришло время коснуться существующих гипотез, объясняющих возникновение гетерозиса. Но прежде нужно заметить, что гетерозис может проявляться в разных формах. Причем при гетерозисе не обязательно происходит усиление всех свойств и признаков и по одним гибридной мощностью может проявляться сильнее, а по каким-то даже и отсутствовать. Так, у растений, например, соматический гетерозис заключается в мощном развитии вегетативных органов; репродуктивный – обеспечивает повышенную фертильность, включая высокие урожаи зерна; адаптивный – повышает приспособляемость гибридных растений к условиям среды обитания. При этом какие-то из этих форм полезны для человека, а какие-то только для самого растения.

²⁶ можно допустить, что имеются еще подобные публикации с этими терминами, вышедшие в нереферируемых в PubMed журналах, но таковых нужно думать совсем немного, если они вообще есть

Для объяснения причин гетерозиса выдвинуто немало гипотез, но основными можно считать три, две из которых (доминирование и сверхдоминирование²⁷) предложены еще в начале прошлого века, а третья (эпистаз) в его середине, о чем говорится во множестве обзоров²⁸ [Ходоренко и др. (Khodorenko et al.), 2005; Хотылева и др. (Khotyleva et al.), 2016; Gowen, 1952; Kaeppler, 2012; Birchler et al., 2006; 2010; Yu et al., 2021; Liu et al., 2022 и др.]. Если коротко, то теория доминирования основана на представлении, что гены, благотворно влияющие на рост и развитие организма, являются доминантными, а не рецессивными. Теория сверхдоминирования опирается на эффект взаимодействия генов в аллельном состоянии, считая, что гетерозигота мощнее гомозигот – $AA < Aa > aa$, причем схожая мысль прозвучала еще в знаменитом труде Дарвина “The effects of Cross and Self Fertilization in the Vegetable Kingdom” [Darwin, 1876]. Объяснение возникновения гибридной силы за счет эпистаза принимает во внимание неаллельное комплементирующее взаимодействие генов, включая их возможное плейотропное действие. Прочие гипотезы и модели, пытающиеся объяснить гибридную силу, например, «биохимическая» и целый ряд других рассматривают уже следствия проявления гетерозиса. Все же первооснова заключена в соединении благодаря кроссинговеру определенным (удачным) образом разнородного генетического материала, а все остальное - вторично. При этом генов в скрещиваемых организмах много. И ведут они себя все по-разному. Для одних свойственно доминирование, для других сверхдоминирование, имеет место и эпистатический и плейотропный эффекты. В той же кукурузе для половинного набора хромосом в квазигеноме отдельных генов насчитали 32 тысячи. При этом вполне можно допустить, что в диноме той же самой линии В73 их (генов, причем разных, а не аллельных вариантов) может более 50 тысяч с учетом того, что диплоидный геном – это «мини-пангеном» и совсем необязательно, что два половинных набора хромосом у организма (линии, сорта и др.) полностью одинаковы, что явно следует из пангеномных данных, о которых не только в начале прошлого века, но и весь XX век ничего не ведали.

Поэтому самым правильным будет для объяснения гибридной силы принять «пангеномную теорию гетерозиса», которая будет объединять в себе все нюансы генных взаимодействий, как аллельной, так и неаллельной и даже плейотропной природы,

включая их комплементацию, которая представляется даже берущей на себя большую роль или ответственность за фенотипические проявления. И это хорошо объясняет исчезновение гибридной силы в следующих поколениях, поскольку при дальнейшем самоопылении неизбежно теряются комплементирующие гены, одна часть которых находится на одной хромосоме, а вторая часть – на другой из пары и они подчиняются менделевскому расщеплению 3:1, но так как гетерозис вызывается не отдельно взятым геном, а их множеством, то расщепление приобретает невообразимый характер.

В этой связи следует заметить, что ныне ведущийся из отдельных гетеротичных групп подбор родителей для создания гетерозисных гибридов, учитывая их генетическую (географическую) удаленность или, используя некие маркерные признаки лишь опосредованно генетически характеризующие скрещиваемые формы, должен быть заменен пангеномным анализом в виде полногеномного секвенирования (лучше диномого) родительских пар. При этом, безусловно, требуется тщательное аннотирование секвенированных последовательностей с пониманием функций тех или иных генов и ожиданием их комплементирующего эффекта. При этом нужно принимать во внимание и эпигенетический статус отдельных генов, с чем небезосновательно связывают проявление гетерозиса [He et al., 2013]. Также, не подлежит сомнению, что для скрещиваемых линий особенно для подбора материнских и отцовских форм необходимо учитывать их плазмоны (митогеном и пластом), которые должны секвенироваться в полногеномном варианте. Верим, что в будущем непременно так и будет происходить.

Вместо заключения

Во второй половине 1990-х гг. в связи с только шедшим в тот момент секвенированием генома человека появилось «броское» словосочетание – “post-genome era” [Nowak, 1995]. Причем тогда о статусе генома (имея в виду полные или половинные наборы хромосом) особо и не думали. Применительно к растениям выведенное даже в заголовок данное словосочетание появилось вскоре после завершения секвенирования первого растительного генома резуховидки Таля (арабидопсиса) *Arabidopsis thaliana* при описании подхода к целенаправленному клонированию фрагментов ДНК этого вида на основе полученных знаний нуклеотидных последовательностей [Jander et al., 2002]. На русском это словосочетание тоже быстро было подхвачено в виде «постгеномной эры» или «постгеномных технологий».

²⁷ выделяют еще «супердоминирование» и «псевдосверхдоминирование», но различия между ними не столь явственны

²⁸ приведенных нами преимущественно последних лет

Пожалуй, что поторопились. Еще и геномная эра для высших организмов по-серьезному не началась, о чем надеемся можно сделать вывод из изложенного выше. Но если попытаться привести в биологию (в физико-химическую биологию) геологические термины (а эра – один из них), то можно сказать, что открытие в 1869 г. Ф.Мишером нуклеина [Wugne, Dahm, 2019] разделило проводимые исследования на «донуклеиновую эру» и «нуклеиновую эру», которая еще продолжается, и нужно думать никогда не закончится, пока существует человечество. Но эту последнюю эру²⁹ можно (или точнее даже нужно) подразделить (как это имеет место и в геологии) на ряд периодов – «тетрадный», «доспиральный», «спиральный» (граница между последними это 1953 г. когда была открыта структура молекулы ДНК), «догеномный» (и некой условной границей можно считать 1977 г., когда впервые было сообщено о секвенировании небольшого генома бактериофага φX174), «квазигеномный» (идет сейчас и еще будет идти продолжительное время), «пангеномный» (который уже начался и тоже будет идти долго), «диноменный» (который массово вот-вот начнется) и «постгеномный» (который когда-нибудь наступит). Или точнее «постдиноменный», поскольку максимально полноценно использовать геномную информацию можно будет лишь тогда, когда существующие технологии будут относительно легко и быстро предоставлять исчерпывающие сведения о всей содержащейся ДНК в ядре того или иного организма любого уровня пloidности. Знания (пан)транскриптомов само собой должны совсем легко доставаться к тому времени.

Нельзя обойти вниманием и такое новое направление в геномных исследованиях как “3d genomics”, причем в одной из недавних статей авторы посчитали, что наступает «эра»³⁰ пространственной 3d геномики», выведя это даже в заголовок [Wouwman et al., 2022]. Внимание пространственной организации ДНК в ядре уделяется достаточно давно и даже есть три модели укладки хромосом, учитывающих особенности локализации центромер и теломер, а также состояние хроматина, в том числе у растений [Ouyang et al., 2020; Mohanta et al., 2021; Domb et al., 2022]. Безусловно, это может влиять на транскрипционную активность генов и проявление того же гетерозиса, включая вклад в этот процесс

²⁹ «донуклеиновую эру» тоже можно подразделить на ряд периодов, но это уже задача другой статьи

³⁰ все же применительно к этому направлению правильнее говорить об «эпохе», которая в историческом (геологическом) плане считается меньше чем «эра», являясь частью геологического периода

метилирования цитозинов. Установление всех этих особенностей требует использования различных методов картирования хромосом, *in situ* секвенирования посредством лигирования и множества прочих подходов, разрешающая способность которых является пока достаточно грубой [Jerkovic et al., 2021]. Но и для 3d геномики не обойтись без знания нуклеотидных последовательностей всех парных хромосом (динома).

Когда-то давно наука биология была чисто описательной, но с течением времени она, превращаясь уже в очень разветвленную систему биологических дисциплин, становилась для некоторых из них все более экспериментальной, став в настоящее время даже созидательной. Так, благодаря появлению современной биотехнологии, наступила эпоха превращения биологической науки в настоящую производительную силу. И применительно к теме данной статьи нужно заметить, что создание доселе не существовавших в Природе ГМО в виде в частности цисгенных, интрагенных, да и прочих трансгенных растений следует считать серьезным вкладом в сельскохозяйственное (и не только) производство, пока несколько задерживающегося, однако альтернативы ему, имея ввиду насущную необходимость повышения общей урожайности и сохранности (лежкости) собранной продукции, практически нет, поскольку гетерозисные гибриды невозможно получить для некоторых видов растений и не все многообразие черт, необходимых человеку они могут предоставить. Причем именно цисгенные и интрагенные растения могут оказаться «первыми ласточками» в более массовом применении и/или выращивании ГМО в некоторых странах³¹, включая Россию. Но для этого необходимо уйти от принятия во внимание генно-инженерного способа создания то или иного модифицированного растения, что сейчас во многих странах, в том числе в России ставится «во главу угла», а рассматривать конечный продукт в виде измененного не важно каким способом растения на предмет несения или ненесения им чужеродной ДНК. И здесь геномное CRISPR/Cas редактирование фактически бросило основательный вызов действующей нормативно-правовой базе многих стран. Например, в Норвегии, являющейся частью Европейской экономической зоны, где действуют строгие ограничения на возделывание ГМО, пользуясь открывающейся возможностью, имеются серьезные намерения начать у себя выращивать цисгенный картофель, устойчивый к фитофторе, что позволит им

³¹ в частности, наш партнер по БРИКС - КНР в январе 2023 г. одобрил выращивание 8 новых ГМ-культур (<https://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=19978>)

резко сократить применение далеко небезопасных фунгицидов [Forbes et al., 2023].

Однако и создание новых гетерозисных гибридов, в том числе на основе знаний пангеномов скрещиваемых линий также должно стать весомым вкладом в так нужное повышение урожайности сельскохозяйственных культур, особенно с учетом возможного закрепления (пока все же теоретически) их гибридной мощи с помощью искусственного апомиксиса с использованием перспективных и даже прорывных технологий геномной инженерии, включая CRISPR/Cas геномное редактирование [Xiong et al., 2023]. И для всего этого обязательно знание пангеномов (супер-пангеномов) и диномов (мини-пангеномов) исходных растений и получаемых новых форм, что требует дальнейшего основательного чуть ли не капитального совершенствования методологии полногеномного секвенирования ДНК новейших поколений, в том числе принципиально идейно отличающихся от ныне существующих, разработка которых в частности нами активно ведется, допуская, что мы в этом отнюдь не одиноки.

Поскольку во Введении было обращено внимание на термины, без которых ни одна современная наука обходиться не может, и были отмечены требования по конкретизации существующих и востребованность своевременного появления новых терминов, то логично будет завершить данную статью именно вопросами терминологии, тем более, что нами предлагается введение в обиход сразу нескольких – «квазигеном» (“quasigenome”), «дином» (“dinome”), «мини-пангеном» (“mini-rangenome”), «пангеномная теория гетерозиса» (“pangenomic theory of heterosis”), а также их производных. Выше мы уже давали определения каждому из них и обосновывали необходимость оперирования ими, в том числе для исключения использования (с некоторыми) специальных прилагательных и прочих пояснений. Здесь, пожалуй, нужно коротко коснуться вопросов специфики их образования, опираясь на недавно рассмотренные с лингвистических позиций многочисленные примеры терминов в генетике и геномной инженерии, формируемых на основе морфологических, морфолого-синтаксических и синтаксических моделей [Razduyev, Simonova, 2020]. Довольно распространенная морфолого-синтаксическая модель предполагает словосложение, но поскольку «квази-», «ди-» и «мини-» самостоятельными словами не являются, то образованные нами с ними новые термины - «квазигеном», «дином», «мини-пангеном» правильнее считать образованными путем «аффиксации», точнее «префиксальными». При этом примером использованного словосложения является такой термин как «геном» (“genome”). Что касается

«пангеномной теории гетерозиса», то этот термин образован за счет «словосочетания». Но не эти различия конечно главные, поскольку они лингвистические, а не сутевые и не молекулярно-биологические.

Впрочем, к любым терминам, не важно как образованным, нельзя относиться пренебрежительно, поскольку они обеспечивают лучшее понимание всеми специалистами соответствующего профиля того о чем в каждом конкретном случае идет речь. И если термин оказывается удачным и правильным (в смысле удобного отражения им в относительно кратком виде процесса или предмета), то он будет применяться на практике, в том числе обеспечивая дальнейший прогресс науки. В качестве некоего подтверждения этих слов можно привести давнишнее высказывание известного английского ученого Дж.Гершеля³², в 1830 г. в своем труде “Preliminary Discourse on the Study of Natural Philosophy” [Herschel, 1830] в главе V, в 129-ом абзаце написавшего фразу, которую на русский можно перевести как «Присвоение названия любому предмету созерцания, будь то материальный объект, явление природы или группа фактов и отношений, рассматриваемых с особой точки зрения, является эпохой в его истории, имеющей огромное значение. Это не только позволяет нам легко ссылаться на него в разговоре или в письменной форме, без околичностей, но, что более важно, придает ему общепризнанное существование в нашем собственном сознании, как предмету отдельного и особого рассмотрения; помещает его в список для изучения; и придает ему заголовок или заглавие, под которым может содержаться информация различных описаний; и, как следствие, приспособливает его для выполнения функций связующего звена между всеми субъектами, к которым может относиться такая информация». Точнее про термины и не скажешь!

Литература

1. Баймиев Ал.Х., Кулуев А.Р., Матниязов Р.Т., Гарафутдинов Р.Р., Баймиев Ан.Х., Гималов Ф.Р., Чемерис Д.А., Кулуев Б.Р., Чемерис А.В. Разнообразие количественных оценок содержания ДНК в ядрах растений, их разброс, некоторые термины и понятия (геном, C-value, пангеном) // *Biomics*. 2022. Т.14(1). С.79-100. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-6
2. Брускин С.А. Корректировка понятийного аппарата в области геномной инженерии для формирования продукт-ориентированного

³² Похороненного, кстати, в Вестминстерском аббатстве непосредственно рядом с Дарвином и И.Ньютоном

- законодательства. В книге: Биотехнология: Состояние и перспективы развития. Материалы международного форума. Москва.2020. С. 338-339. doi: 10.37747/2312-640X-2020-19-338-339
3. Вершинина З.Р., Кулуев Б.Р., Максимов И.В., Михайлова Е.В., Гумерова Г.Р., Малеев Г.В., Князев А.В., Баймиев Ан.Х., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. ГМО запретить невозможно разрешить! // Биомика. 2020. Т.12(1). С. 80-120. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-6
 4. Дворянинова Е.М., Большева Н.Л., Борхерт Е.В., Новаковский Р.О. и др. На пути к созданию пангенома льна // Сборник тезисов III Всероссийской конференции Высокопроизводительное секвенирование в геномике (HSG-2022). Новосибирск, 2022. С. 19.
 5. Дмитриев А.А., Пушкина Е.Н., Мельникова Н.В. Секвенирование геномов растений: современные технологии и новые возможности для селекции // Молекулярная биология. 2022. Т.56, №4 С.531-545. DOI: 10.31857/S0026898422040048
 6. Геращенко Г.А., Чемерис Д.А., Вершинина З.Р., Гималов Ф.Р., Сахабутдинова А.Р., Рожнова Н.А., Михайлова Е.В., Баймиев Ан.Х., Кулуев Б.Р., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Гений Грегор Мендель и геном первого генетика // *Biomics*. 2023. Т.15(2). С.96-138. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-13
 7. Зубов В.В., Чемерис Д.А., Василов Р.Г., Курочкин В.Е., Алексеев Я.И. Краткая история методов высокопроизводительного секвенирования нуклеиновых кислот // *Biomics*. 2021. Т.13(1). С. 27-46. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-4
 8. Каретников Д.И. Генаев М.А., Нестеров М.А., Ибрагимова С.М. и др. Реконструкция и анализ пангенома картофеля *Solanum tuberosum* сортов сибирской селекции // Тезисы докладов III Международной научно-практической конференции «Клеточная биология и биотехнология растений». Минск, 2022. С.21.
 9. Каретников Д.И. Сборка, аннотация и анализ тетраплоидного пангенома *Solanum tuberosum* // Материалы 60-й Международной научной студенческой конференции. Новосибирск, 2022. С. 18.
 10. Кельрейтер И. Учение о поле и гибридизации растений // ОГИЗ – Сельхозгиз. М., Л. 1940. 246 С.
 11. Кулуев Б.Р., Баймиев Ан.Х., Геращенко Г.А., Юнусбаев У.Б., Гарафутдинов Р.Р., Алексеев Я.И., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Сто лет гаплоидным геномам. Сейчас наступает время диплоидных // Биомика. 2020. Т.12(4). С. 411-434. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-33
 12. Кулуев Б.Р., Гумерова Г.Р., Михайлова Е.В., Геращенко Г.А., Рожнова Н.А., Вершинина З.Р., Князев А.В., Матниязов Р.Т., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Доставка CRISPR/CAS-компонентов в клетки высших растений для редактирования их геномов // Физиология растений. 2019. Т. 66(5). С. 339-353. DOI: 10.1134/S0015330319050117
 13. Матвеева Т.В. Не совсем трансгенные растения // Вестник защиты растений. 2016. №(89). С. 106-108.
 14. Пронозин А.Ю., Брагина М. К., Салина Е. А. Пангеномы сельскохозяйственных растений. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2021;25(1):57-63. DOI: 10.18699/VJ21.007
 15. Тец В.В. Пангеном // Цитология. 2003. Т.45(5). С.526-531.
 16. Ходоренко А.В., Криничная Н.В., Касьяненко В.А. Термины «доминирование» и «сверхдоминирование». Теории гетерозиса // С-х биология. 2006. Т.40(5). С.15-22.
 17. Хотылева Л.В., Кильчевский А.В., Шаптуренко М.Н. Теоретические аспекты гетерозиса. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т.20(4). С.482-492. DOI 10.18699/VJ16.174
 18. Чемерис А.В., Аминев Ф.Г., Гарафутдинов Р.Р. и др. // ДНК-криминалистика. М.: Наука. 2022. 466 С.
 19. Чемерис А.В., Ахунов Э.Д., Вахитов В.А. Секвенирование ДНК. М., Наука, 1999. 429 с.
 20. Чемерис А.В., Бикбулатова С.М., Чемерис Д.А., Баймиев Ал.Х., Князев А.В., Кулуев Б.Р., Максимов И.В. Надо ли опасаться ГМО? Взгляд несторонних наблюдателей на истерию вокруг // Биомика. 2014. Т.6. С.77-138.
 21. Чемерис А.В., Гарафутдинов Р.Р., Сахабутдинова А.Р., Морозов Р.А., Матниязов Р.Т., Геращенко Г.А., Кулуев Б.Р., Баймиев Ан.Х., Баймиев Ал. Х., Чемерис Д.А. Скрещивались ли неандертальцы массово с кроманьонцами? (С палеодилетантской точки зрения, но с учетом данных полногеномного секвенирования образцов современной и древней ДНК, а также на основе знаний используемых для этого технологий) // *Biomics*. 2022. Т.14(2). С.156-179. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-12
 22. Чемерис А.В., Чемерис Д.А., Баймиев Ал.Х., Князев А.В., Кулуев Б.Р., Максимов И.В. Борьба с ГМО как неолысенковщина // Биомика. 2015. Т.7. С. 1-39.
 23. Abondio P, Cilli E, Luiselli D. Human Pangenomics: Promises and Challenges of a Distributed Genomic Reference // *Life (Basel)*. 2023. V.13(6). 1360. doi: 10.3390/life13061360
 24. Barlow A, Hartmann S, Gonzalez J, Hofreiter M, Paijmans JLA. Consensify: A Method for Generating Pseudohaploid Genome Sequences from Palaeogenomic

- Datasets with Reduced Error Rates. *Genes* (Basel) // 2020. V.11(1). 50. doi: 10.3390/genes11010050
25. Bayer PE, Golicz AA, Scheben A, Batley J, Edwards D. Plant pan-genomes are the new reference // *Nat Plants*. 2020. V.6(8). P. 914-920. doi: 10.1038/s41477-020-0733-0
 26. Birchler JA, Yao H, Chudalayandi S. Unraveling the genetic basis of hybrid vigor // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. V.103(35). P.12957-12958. doi: 10.1073/pnas.0605627103
 27. Birchler JA, Yao H, Chudalayandi S, Vaiman D, Veitia RA. Heterosis // *Plant Cell*. 2010. V.22(7). P.2105-2112. doi: 10.1105/tpc.110.076133
 28. Bouwman BAM, Crosetto N, Bienko M. The era of 3D and spatial genomics // *Trends Genet*. 2022. 6. S0168-9525(22)00118-4. doi: 10.1016/j.tig.2022.05.010
 29. Byrne J., Dahm R. Friedrich Miescher and the 150th anniversary of the discovery of DNA // *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 249-258. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-23
 30. Cabrera-Ponce J.L., Barraza, A., Alvarez-Venegas, R. Cisgenic Crops: Major Strategies to Create Cisgenic Plants Based on Genome Editing. In: Chaurasia, A., Kole, C. (eds) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects*. Springer, Cham. 2022. P. 213-235. doi: 10.1007/978-3-031-06628-3_11
 31. Chan A.P., Choi Y, Rangan A, Zhang G, Podder A, Berens M, Sharma S, Pirrotte P, Byron S, Duggan D, Schork NJ. Interrogating the Human Genome: Computational Methods, Emerging Applications, and Challenges // *Methods Mol Biol*. 2023. V.2590. P.1-30. doi: 10.1007/978-1-0716-2819-5_1
 32. Chargaff E. What really is DNA? Remarks on the changing aspects of a scientific concept // *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol*. 1968. V.8. P.297-333. 10.1016/s0079-6603(08)60549-8
 33. Chaurasia A., Kole C. (eds.) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects*. Springer Cham. 2022. DOI: 10.1007/978-3-031-06628-3
 34. Chibage F.C., Nyoni C., Murashiki T.C., Samukange V.C., Muzerengwa R., Mahuni C., Savadye D.T. Cisgenesis and Intragenesis: Innovative Tools for Crop Improvement. In: Chaurasia, A., Kole, C. (eds.) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects*. Springer, Cham. 2022. P. 43-64. doi: 10.1007/978-3-031-06628-3_3
 35. Christiansen L., Amini S, Zhang F, Ronaghi M, Gunderson KL, Steemers FJ. Contiguity-Preserving Transposition Sequencing (CPT-Seq) for Genome-Wide Haplotyping, Assembly, and Single-Cell ATAC-Seq. *Methods Mol Biol*. 2017. V.1551. P.207-221. doi: 10.1007/978-1-4939-6750-6_12
 36. Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003 // *Science*. 1998. V.282(5389). P.682-689. doi: 10.1126/science.282.5389.682
 37. Darwin C.R. *The effects of cross and self fertilisation in the vegetable kingdom*. London: John Murray. 1876. 520 P.
 38. Della Coletta R, Qiu Y, Ou S, Hufford MB, Hirsch CN. How the pan-genome is changing crop genomics and improvement // *Genome Biol*. 2021. V.22(1). 3. doi: 10.1186/s13059-020-02224-8
 39. Di Donato A, Filippone E, Ercolano MR, Frusciante L. Genome Sequencing of Ancient Plant Remains: Findings, Uses and Potential Applications for the Study and Improvement of Modern Crops // *Front Plant Sci*. 2018. V.9. 441. doi: 10.3389/fpls.2018.00441
 40. Domb K, Wang N, Hummel G, Liu C. Spatial Features and Functional Implications of Plant 3D Genome Organization // *Annu Rev Plant Biol*. 2022. V.73. P.173-200. doi: 10.1146/annurev-arplant-102720-022810
 41. Dudziak K., Sozoniuk M., Kowalczyk K., Nowak M. Cisgenesis as a novel prospect for crop improvement. A review // *Agronomy Science*. 2019. V.74(2). P.7-14. DOI: 10.24326/as.2019.2.1
 42. Ebler J, Haukness M, Pesout T, Marschall T, Paten B. Haplotype-aware diplotyping from noisy long reads // *Genome Biol*. 2019. V.20(1). 116. doi: 10.1186/s13059-019-1709-0
 43. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed through cisgenesis and intragenesis // *EFSA Journal*. 2012. V.10(2). E2561. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2561
 44. EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms). Statement on criteria for risk assessment of plants produced by targeted mutagenesis, cisgenesis and intragenesis. *EFSA Journal*. 2022. V.20(10). e07618. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7618
 45. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Updated scientific opinion on plants developed through cisgenesis and intragenesis. *EFSA J*. 2022a. V.20(10). e07621. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7621
 46. Espinoza C, Schlechter R, Herrera D, Torres E, Serrano A, Medina C, Arce-Johnson P. Cisgenesis and intragenesis: new tools for improving crops // *Biol Res*. 2013. V.46(4). P.323-331. doi: 10.4067/S0716-97602013000400003
 47. Forbes E, Wulff-Vester AK, Hvorslef-Eide TAK. Will genetically modified late blight resistant potatoes be the first GM crops to be approved for commercial growing in Norway? // *Front Plant Sci*. 2023. V.14. 1137598. doi: 10.3389/fpls.2023.1137598
 48. Fu H, Dooner HK. Intraspecific violation of genetic colinearity and its implications in maize // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002. V.99(14). P.9573-9578. doi: 10.1073/pnas.132259199

49. Golicz AA, Bayer PE, Barker GC et al. The pangenome of an agronomically important crop plant *Brassica oleracea*. *Nat Commun.* 2016 Nov 11;7:13390. doi: 10.1038/ncomms13390
50. Gowen J.W. (ed.) *Heterosis*. Ames, Iowa: Iowa State College Press. 1952. 552 P.
51. Green E.D., Gunter C., Biesecker L.G. et al. Strategic vision for improving human health at The Forefront of Genomics // *Nature*. 2020. V.586(7831). P.683-692. doi: 10.1038/s41586-020-2817-4
52. He G, He H, Deng XW. Epigenetic variations in plant hybrids and their potential roles in heterosis // *J Genet Genomics*. 2013. V.40(5). P.205-210. doi: 10.1016/j.jgg.2013.03.011
53. Hirsch CN, Foerster JM, Johnson JM. Et al. Insights into the maize pan-genome and pan-transcriptome // *Plant Cell*. 2014. V.26(1). P.121-135. doi: 10.1105/tpc.113.119982
54. Hameed A, Poznanski P, Nadolska-Orczyk A, Orczyk W. Graph Pangenomes Track Genetic Variants for Crop Improvement // *Int J Mol Sci*. 2022. V.23(21). P.13420. doi: 10.3390/ijms232113420
55. Herschel J.F.W. A Preliminary Discourse on the Study of Natural Philosophy // 1830. 372 P.
56. Holme IB, Wendt T, Holm PB. Intrageneration and cisgenesis as alternatives to transgenic crop development // *Plant Biotechnol J*. 2013. V.11(4). P.395-407. doi: 10.1111/pbi.12055
57. Hou H, Atlihan N, Lu ZX. New biotechnology enhances the application of cisgenesis in plant breeding // *Front Plant Sci*. 2014. V.5. 389. doi: 10.3389/fpls.2014.00389
58. Hu H, Yu F. A CRISPR/Cas9-Based System with Controllable Auto-Excision Feature Serving Cisgenic Plant Breeding and Beyond // *Int J Mol Sci*. 2022. V.23(10). 5597. doi: 10.3390/ijms23105597
59. Hufford MB, Seetharam AS, Woodhouse MR. et al. De novo assembly, annotation, and comparative analysis of 26 diverse maize genomes // *Science*. 2021. V.373(6555). P.655-662. doi: 10.1126/science.abg5289
60. Jacobsen E, Schouten HJ. Cisgenesis strongly improves introgression breeding and induced translocation breeding of plants // *Trends Biotechnol*. 2007. V.25(5). P.219-223. doi: 10.1016/j.tibtech.2007.03.008
61. Jander G, Norris SR, Rounsley SD, Bush DF, Levin IM, Last RL. Arabidopsis map-based cloning in the post-genome era // *Plant Physiol*. 2002. V.129(2). P.440-450. doi: 10.1104/pp.003533
62. Jarvis ED, Formenti G, Rhie A et al. Human Pangenome Reference Consortium. Semi-automated assembly of high-quality diploid human reference genomes // *Nature*. 2022. V.611(7936). P.519-531. doi: 10.1038/s41586-022-05325-5
63. Jin X., Du, H., Zhu, C. et al. Haplotype-resolved genomes of wild octoploid progenitors illuminate genomic diversifications from wild relatives to cultivated strawberry // *Nat. Plants*. 2023. V.9. P. 1252–1266. DOI: 10.1038/s41477-023-01473-2
64. Jin M, Liu H, He C, Fu J, Xiao Y, Wang Y, Xie W, Wang G, Yan J. Maize pan-transcriptome provides novel insights into genome complexity and quantitative trait variation // *Sci Rep*. 2016. V.6. 18936. doi: 10.1038/srep18936
65. Jerkovic I, Cavalli G. Understanding 3D genome organization by multidisciplinary methods// *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021. V.22(8). P.511-528. doi: 10.1038/s41580-021-00362-w
66. Jochemsen H., Schouten H.J. Ethische beoordeling van genetische modificatie. P. 88–95. In: Jochemsen H (ed.) *Toetsen en Begrenzen. Een Ethische en Politieke Beoordeling van de Moderne Biotechnologie*. Buijten and Schipperheijn, Amsterdam, 2000
67. Kaeppler S. Heterosis: Many Genes, Many Mechanisms—End the Search for an Undiscovered Unifying Theory // *International Scholarly Research Notices*. 2012. V. 2012, Article ID 682824. doi: 10.5402/2012/682824
68. Khan AW, Garg V, Roorkiwal M, Golicz AA, Edwards D, Varshney RK. Super-Pangenome by Integrating the Wild Side of a Species for Accelerated Crop Improvement // *Trends Plant Sci*. 2020. V.25(2). P.148-158. doi: 10.1016/j.tplants.2019.10.012
69. Khan A., Carey SB, Serrano A, Zhang H, Hargarten H, Hale H, Harkess A, Honaas L. A phased, chromosome-scale genome of 'Honeycrisp' apple (*Malus domestica*) // *GigaByte*. 2022. 2022:gigabyte69. doi: 10.46471/gigabyte.69
70. Kim, D., Bae, S., Park, J. et al. Digenome-seq: genome-wide profiling of CRISPR-Cas9 off-target effects in human cells // *Nat Methods*. 2015. V.12. P. 237–243. doi: 10.1038/nmeth.3284
71. Kong W, Jiang M, Wang Y, Chen S, Zhang S, Lei W, Chai K, Wang P, Liu R, Zhang X. Pan-transcriptome assembly combined with multiple association analysis provides new insights into the regulatory network of specialized metabolites in the tea plant *Camellia sinensis* // *Hortic Res*. 2022. V.9:uhac100. doi: 10.1093/hr/uhac100
72. Koren S, Rhie A, Walenz BP, Diltney AT, Bickhart DM, Kingan SB, Hiendleder S, Williams JL, Smith TPL, Phillippy AM. De novo assembly of haplotype-resolved genomes with trio binning // *Nat Biotechnol*. 2018. V.22. 10.1038/nbt.4277. doi: 10.1038/nbt.4277
73. Lai J, Li R, Xu X et al. Genome-wide patterns of genetic variation among elite maize inbred lines // *Nat*

- Genet. 2010. V.42(11). P.1027-1030. doi: 10.1038/ng.684
74. Lam H.M., Xu X., Liu X. et al. Resequencing of 31 wild and cultivated soybean genomes identifies patterns of genetic diversity and selection // *Nat Genet.* 2010. V.42. P.1053–1059. doi: 10.1038/ng.715
75. Lamalakshmi Devi E., Chongtham S.K. Holeyachi P., Kousar N., Singh M., Behera C., Telem R.S., Singh N.B., Wani S.H. Cisgenesis and Intragenesis: Twin Sisters for Crop Improvement // *Res. J. Agriculture & Forestry Sci.* 2013. V.1(10). P.22-26.
76. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature.* 2001. V.409(6822). P.860-921. doi: 10.1038/35057062
77. Lederberg J., McCray A.T. 'Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words // *Scientist.* 2001. V.15(7). P.8.
78. Lee JS, Jahani M, Huang K, Mandel JR, Marek LF, Burke JM, Langlade NB, Owens GL, Rieseberg LH. Expression complementation of gene presence/absence polymorphisms in hybrids contributes importantly to heterosis in sunflower // *J Adv Res.* 2022. V.42. P.83-98. doi: 10.1016/j.jare.2022.04.008
79. Levy S., Sutton G, Ng PC et al. The diploid genome sequence of an individual human // *PLoS Biol.* 2007. V.5(10). e254. doi: 10.1371/journal.pbio.0050254
80. Li N, He Q, Wang J et al. Building the sequence map of the human pan-genome // *Nat Biotechnol.* 2010. V.28(1). P.57-63. doi: 10.1038/nbt.1596
81. Li Z, Jiang F, Gao J et al. Super-pangenome analyses highlight genomic diversity and structural variation across wild and cultivated tomato species // *Nat Genet.* 2023. V.55(5). P.852-860. doi: 10.1038/s41588-023-01340-y
82. Li W., Liu J., Zhang H. et al. Plant pan-genomics: recent advances, new challenges, and roads ahead // *J Genet Genomics.* 2022. V.49(9). P.833-846. doi: 10.1016/j.jgg.2022.06.004
83. Liao WW, Asri M, Ebler J. et al. A draft human pangenome reference // *Nature.* 2023. V.617(7960). P.312-324. doi: 10.1038/s41586-023-05896-x
84. Liu Y, Tian Z. Super graph-based pan-genome: Bringing rice functional genomic study into a new dawn // *Mol Plant.* 2022. V.15(9). P.1409-1411. doi: 10.1016/j.molp.2022.07.005
85. Liu W, Zhang Y, He H, He G, Deng XW. From hybrid genomes to heterotic trait output: Challenges and opportunities // *Curr Opin Plant Biol.* 2022. V.66. 102193. doi: 10.1016/j.pbi.2022.102193
86. Mao J, Wang Y, Wang B et al. High-quality haplotype-resolved genome assembly of cultivated octoploid strawberry // *Hortic Res.* 2023. V.10(1):uhad002. doi: 10.1093/hr/uhad002
87. Mendel G. Versuche über Pflanzen-Hybriden // *Verhandlungen des Naturforschenden Vereins zu Brünn.* 1866. V.4. P. 3-47
88. Menzel M.Y. A Cytological Method for Genome Analysis in *Gossypium* // *Genetics.* 1955. V.40. P.214-223.
89. Michael T.P., VanBuren R. Building near-complete plant genomes // *Curr Opin Plant Biol.* 2020. V.54. P.26-33. doi: 10.1016/j.pbi.2019.12.009
90. Miga K.H., Wang T. The Need for a Human Pangenome Reference Sequence // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2021. V.22. P.81-102. doi: 10.1146/annurev-genom-120120-081921
91. Mohanta TK, Mishra AK, Al-Harrasi A. The 3D Genome: From Structure to Function // *Int J Mol Sci.* 2021. V.22(21). 11585. doi: 10.3390/ijms222111585
92. Montenegro J.D., Golicz AA, Bayer PE, Hurgobin B, Lee H, Chan CK, Visendi P, Lai K, Doležel J, Batley J, Edwards D. The pangenome of hexaploid bread wheat // *Plant J.* 2017. V.90(5). P.1007-1013. doi: 10.1111/tpj.13515
93. Morgante M, De Paoli E, Radovic S. Transposable elements and the plant pan-genomes // *Curr Opin Plant Biol.* 2007. V.10(2). P.149-155. doi: 10.1016/j.pbi.2007.02.001
94. Naithani S, Deng CH, Sahu SK, Jaiswal P. Exploring Pan-Genomes: An Overview of Resources and Tools for Unraveling Structure, Function, and Evolution of Crop Genes and Genomes // *Biomolecules.* 2023. V.13(9). 1403. doi: 10.3390/biom13091403
95. Nielsen KM. Transgenic organisms--time for conceptual diversification? // *Nat Biotechnol.* 2003. V.21(3). P.227-228. doi: 10.1038/nbt0303-227
96. Nowak R. Entering the postgenome era // *Science.* 1995. V.270. P.368-371.
97. Ouyang W, Xiong D, Li G, Li X. Unraveling the 3D Genome Architecture in Plants: Present and Future // *Mol Plant.* 2020. V.13(12). P.1676-1693. doi: 10.1016/j.molp.2020.10.002
98. Pardy F., Hynst J., Fialová D., Brzobohatá K., Hejtmanek L., Pospishilová S. Reconstructing the genome of Gregor Johann Mendel using state-of-the-art molecular and bioinformatics tools // *Folia Mendeliana.* 2022. V.58(1). P.53-60.
99. Petek M, Zagorščak M, Ramšak Ž, Sanders S, Tomaž Š, Tseng E, Zouine M, Coll A, Gruđen K. Cultivar-specific transcriptome and pan-transcriptome reconstruction of tetraploid potato // *Sci Data.* 2020. V.7(1). 249. doi: 10.1038/s41597-020-00581-4
100. Petereit J, Bayer PE, Thomas WJW, Tay Fernandez CG, Amas J, Zhang Y, Batley J, Edwards D. Pangenomics and Crop Genome Adaptation in a Changing Climate // *Plants (Basel).* 2022. V.11(15). 1949. doi: 10.3390/plants11151949

101. Piet Q, Droc G, Marande W et al. A chromosome-level, haplotype-phased *Vanilla planifolia* genome highlights the challenge of partial endoreplication for accurate whole-genome assembly // *Plant Commun.* 2022. V.3(5). 100330. doi: 10.1016/j.xplc.2022.100330
102. Podevin N, Devos Y, Davies HV, Nielsen KM. Transgenic or not? No simple answer! New biotechnology-based plant breeding techniques and the regulatory landscape // *EMBO Rep.* 2012. V.13(12). P.1057-1061. doi: 10.1038/embor.2012.168
103. Qi W, Lim YW, Patrignani A et al. The haplotype-resolved chromosome pairs of a heterozygous diploid African cassava cultivar reveal novel pan-genome and allele-specific transcriptome features // *Gigascience.* 2022. 11:giac028. doi: 10.1093/gigascience/giac028
104. Raza A, Bohra A, Garg V, Varshney RK. Back to wild relatives for future breeding through super-pangenome // *Mol Plant.* 2023. V.16(9). P.1363-1365. doi: 10.1016/j.molp.2023.08.005
105. Razduyev A.V., Simonova E.A. — Specificity of term formation in the fields of Genetics and Genetic Engineering (based on the English, Spanish and Russian language materials) // *SENTENTIA. European Journal of Humanities and Social Sciences.* 2020. No. 1. P.. 65 - 75. DOI: 10.25136/1339-3057.2020.1.31882
106. Roach M.J., Johnson DL, Bohlmann J, van Vuuren HJJ, Jones SJM, Pretorius IS, Schmidt SA, Borneman AR. Population sequencing reveals clonal diversity and ancestral inbreeding in the grapevine cultivar Chardonnay // *PLoS Genet.* 2018. V.14(11). e1007807. doi: 10.1371/journal.pgen.1007807
107. Roberts N.J., Vogelstein JT, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. The predictive capacity of personal genome sequencing // *Sci Transl Med.* 2012. V.4(133). 133ra58. doi: 10.1126/scitranslmed.3003380
108. Rommens CM, Haring MA, Swords K, Davies HV, Belknap WR. The intragenic approach as a new extension to traditional plant breeding // *Trends Plant Sci.* 2007. V.12(9). P.397-403. doi: 10.1016/j.tplants.2007.08.001
109. Rommens CM, Humara JM, Ye J, Yan H, Richael C, Zhang L, Perry R, Swords K. Crop improvement through modification of the plant's own genome // *Plant Physiol.* 2004. V.135(1). P.421-431. doi: 10.1104/pp.104.040949
110. Rousselière D, Rousselière S. Is biotechnology (more) acceptable when it enables a reduction in phytosanitary treatments? A European comparison of the acceptability of transgenesis and cisgenesis // *PLoS One.* 2017. V.12(9). e0183213. doi: 10.1371/journal.pone.0183213
111. Schaart JG, Mehli L, Schouten HJ. Quantification of allele-specific expression of a gene encoding strawberry polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP) using Pyrosequencing // *Plant J.* 2005. V.41(3). P.493-500. doi: 10.1111/j.1365-313X.2004.02299.x
112. Schnable PS, Ware D, Fulton RS et al. The B73 maize genome: complexity, diversity, and dynamics // *Science.* 2009. V.326(5956). P.1112-1115. doi: 10.1126/science.1178534
113. Schouten, H.J. The Origin of Cisgenesis, and Its Evolving Definition. In: Chaurasia, A., Kole, C. (eds.) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects.* Springer, Cham. 2022. P.1-12. doi: 10.1007/978-3-031-06628-3_1
114. Schouten HJ, Krens FA, Jacobsen E. Do cisgenic plants warrant less stringent oversight? // *Nat Biotechnol.* 2006. V.24(7). P.753. doi: 10.1038/nbt0706-753
115. Schouten HJ, Krens FA, Jacobsen E. Cisgenic plants are similar to traditionally bred plants: international regulations for genetically modified organisms should be altered to exempt cisgenesis // *EMBO Rep.* 2006. V.7(8). P.750-753. doi: 10.1038/sj.embor.7400769
116. Schouten HJ, Jacobsen E. Cisgenesis and intragenesis, sisters in innovative plant breeding // *Trends Plant Sci.* 2008. V.13(6). P.260-261. doi: 10.1016/j.tplants.2008.04.005
117. Schwessinger B., Rathjen J.P. Extraction of High Molecular Weight DNA from Fungal Rust Spores for Long Read Sequencing // *Methods Mol Biol.* 2017. V.1659. P.49-57. doi: 10.1007/978-1-4939-7249-4_5
118. Shang L, Li X, He H et al. A super pan-genomic landscape of rice // *Cell Res.* 2022. V.32(10). P.878-896. doi: 10.1038/s41422-022-00685-z
119. Shi J, Tian Z, Lai J, Huang X. Plant pan-genomics and its applications // *Mol Plant.* 2023. V.16(1). P.168-186. doi: 10.1016/j.molp.2022.12.009
120. Shull G.H. Duplicate genes for capsule-form in *Bursa bursa-pastoris* // *Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre.* 1914. V.12. P. 97–149. doi: 10.1007/BF01837282
121. Shull G.H. What is “heterosis”? // *Genetics.* 1948. V.33. P.439-446. doi: 10.1093/genetics/33.5.439
122. Springer NM, Ying K, Fu Y, Ji T, Yeh CT, Jia Y, Wu W, Richmond T, Kitzman J, Rosenbaum H, Iniguez AL, Barbazuk WB, Jeddelloh JA, Nettleton D, Schnable PS. Maize inbreds exhibit high levels of copy number variation (CNV) and presence/absence variation (PAV) in genome content // *PLoS Genet.* 2009. V.5(11). e1000734. doi: 10.1371/journal.pgen.1000734
123. Staden R. A new computer method for the storage and manipulation of DNA gel reading data // *Nucl. Acids Res.* 1980. V.8. P.3673-94. doi: 10.1093/nar/8.16.3673
124. Sun S, Zhou Y, Chen J et al. Extensive intraspecific gene order and gene structural variations between Mo17 and other maize genomes // *Nat Genet.*

2018. V.50(9). P.1289-1295. doi: 10.1038/s41588-018-0182-0
125. Sun Y., Shang L., Zhu Q.H., Fan L., Guo L. Twenty years of plant genome sequencing: achievements and challenges // *Trends Plant Sci.* 2022. V.27(4). P.391-401. doi: 10.1016/j.tplants.2021.10.006
126. Takeuchi T., Suzuki Y, Watabe S. et al. A high-quality, haplotype-phased genome reconstruction reveals unexpected haplotype diversity in a pearl oyster // *DNA Res.* 2022. V.29(6). dsac035. doi: 10.1093/dnares/dsac035
127. Tay Fernandez CG, Nestor BJ, Danilevicz MF, Gill M, Petereit J, Bayer PE, Finnegan PM, Batley J, Edwards D. Pangenomes as a Resource to Accelerate Breeding of Under-Utilised Crop Species // *Int J Mol Sci.* 2022. V.23(5). 2671. doi: 10.3390/ijms23052671
128. Telem RS, Wani SH, Singh NB, Nandini R, Sadhukhan R, Bhattacharya S, Mandal N. Cisgenics - a sustainable approach for crop improvement // *Curr Genomics.* 2013. V.14(7). P.468-476. doi: 10.2174/13892029113146660013
129. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M.J. et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial "pan-genome" // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005. V.102(39). P.13950-13955. doi: 10.1073/pnas.0506758102
130. van Hove L, Gillund F. Is it only the regulatory status? Broadening the debate on cisgenic plants // *Environ Sci Eur.* 2017. V.29(1). 22. doi: 10.1186/s12302-017-0120-2
131. Vazquez-Vilar M, Fernandez-Del-Carmen A, Garcia-Carpintero V et al. Dually biofortified cisgenic tomatoes with increased flavonoids and branched-chain amino acids content // *Plant Biotechnol J.* 2023. 25. doi: 10.1111/pbi.14163
132. Venter J.C. Multiple personal genomes await // *Nature.* 2010. V.464. P.676-677. doi: 10.1038/464676a
133. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome // *Science.* 2001. V.291(5507). P.1304-1351. doi: 10.1126/science.1058040
134. Venter JC, Smith HO, Hood L. A new strategy for genome sequencing // *Nature.* 1996. V.381(6581). P.364-366. doi: 10.1038/381364a0
135. Vu TV, Nguyen NT, Kim J, Hong JC, Kim JY. Prime editing: Mechanism insight and recent applications in plants // *Plant Biotechnol J.* 2023. 4. doi: 10.1111/pbi.14188
136. Walsh J.B., Marks J. Sequencing the human genome // *Nature.* 1986. V.322. P. 590.
137. Wang J, Yang W, Zhang S et al. A pangenome analysis pipeline provides insights into functional gene identification in rice // *Genome Biol.* 2023. V.24(1). 19. doi: 10.1186/s13059-023-02861-9
138. Wang S, Qian YQ, Zhao RP, Chen LL, Song JM. Graph-based pan-genomes: increased opportunities in plant genomics // *J Exp Bot.* 2023. V.74(1). P.24-39. doi: 10.1093/jxb/erac412
139. Wang T., Antonacci-Fulton L., Howe K. et al. The Human Pangenome Project: a global resource to map genomic diversity // *Nature.* 2022. V.604(7906). P.437-446. doi: 10.1038/s41586-022-04601-8
140. Wheeler D.A., Srinivasan M., Egholm M. et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing // *Nature.* 2008. V.452(7189). P.872-876. doi: 10.1038/nature06884
141. Winkler H. 7. Über Parthenogenesis bei *Wikstroemia indica* (L.) C. A. Mey. // *Annales du Jardin botanique de Buitenzorg.* 1906. V.20. P. 208-276.
142. Winkler H. Verbreitung und Ursache der Parthenogenesis im Pflanzen- und Tierreiche. 1920. Jena: Gustav Fischer Verlag. 250 s.
143. Wu Q, Tong W, Zhao H, Ge R, Li R, Huang J, Li F, Wang Y, Mallano AI, Deng W, Wang W, Wan X, Zhang Z, Xia E. Comparative transcriptomic analysis unveils the deep phylogeny and secondary metabolite evolution of 116 *Camellia* plants // *Plant J.* 2022. V.111(2). P.406-421. doi: 10.1111/tbj.15799
144. Wu S, Sun H, Gao L, Branham S, McGregor C, Renner SS, Xu Y, Kousik C, Wechter WP, Levi A, Fei Z. A *Citrullus* genus super-pangenome reveals extensive variations in wild and cultivated watermelons and sheds light on watermelon evolution and domestication // *Plant Biotechnol J.* 2023. V.21(10). P.1926-1928. doi: 10.1111/pbi.14120
145. Xiong J, Hu F, Ren J, Huang Y, Liu C, Wang K. Synthetic apomixis: the beginning of a new era. // *Curr Opin Biotechnol.* 2023. V.79. 102877. doi: 10.1016/j.copbio.2022.102877
146. Xu S, He Z, Zhang Z et al. The origin, diversification and adaptation of a major mangrove clade (Rhizophoreae) revealed by whole-genome sequencing // *Natl Sci Rev.* 2017. V.4(5). P.721-734. doi: 10.1093/nsr/nwx065
147. Yeo M., Mauricio IL, Messenger LA et al. Multilocus sequence typing (MLST) for lineage assignment and high resolution diversity studies in *Trypanosoma cruzi* // *PLoS Negl Trop Dis.* 2011. V.5(6). e1049. doi: 10.1371/journal.pntd.0001049
148. Yu D, Gu X, Zhang S, Dong S, Miao H, Gebretsadik K, Bo K. Molecular basis of heterosis and related breeding strategies reveal its importance in vegetable breeding // *Hortic Res.* 2021. V.8(1). 120. doi: 10.1038/s41438-021-00552-9
149. Zhang Y, Fu J, Wang K et al. The telomere-to-telomere gap-free genome of four rice parents reveals SV and PAV patterns in hybrid rice breeding. *Plant Biotechnol J.* 2022 Sep;20(9):1642-1644. doi: 10.1111/pbi.13880

150. Zhuang Y, Wang X, Li X et al. Phylogenomics of the genus *Glycine* sheds light on polyploid evolution and life-strategy transition // *Nat Plants*. 2022. V.8(3). P.233-244. doi: 10.1038/s41477-022-01102-4

References

1. Abondio P, Cilli E, Luiselli D. Human Pangenomics: Promises and Challenges of a Distributed Genomic Reference. *Life (Basel)*. 2023. V.13(6). 1360. doi: 10.3390/life13061360
2. Baymiev Al.Kh., Kuluev A.R., Matniyazov R.T., Garafutdinov R.R., Bayimiev An.Kh., Gimalov F.R., Chemeris D.A., Kuluev B.R., Chemeris A.V. The variety of quantitative estimates of the DNA content in plant nuclei and their dispersion, some terms and concepts (genome, C-value, pangenome). *Biomics*. 2022. V.14(1). P. 79-100. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-6 (In Russian)
3. Barlow A, Hartmann S, Gonzalez J, Hofreiter M, Pajmians JLA. Consensify: A Method for Generating Pseudohaploid Genome Sequences from Palaeogenomic Datasets with Reduced Error Rates. *Genes (Basel)*. 2020. V.11(1). 50. doi: 10.3390/genes11010050
4. Bayer PE, Golicz AA, Scheben A, Batley J, Edwards D. Plant pan-genomes are the new reference. *Nat Plants*. 2020. V.6(8). P.914-920. doi: 10.1038/s41477-020-0733-0
5. Birchler JA, Yao H, Chudalayandi S. Unraveling the genetic basis of hybrid vigor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. V.103(35). P.12957-12958. doi: 10.1073/pnas.0605627103
6. Birchler JA, Yao H, Chudalayandi S, Vaiman D, Veitia RA. Heterosis. *Plant Cell*. 2010. V.22(7). P.2105-2112. doi: 10.1105/tpc.110.076133
7. Bouwman BAM, Crossetto N, Bienko M. The era of 3D and spatial genomics. *Trends Genet*. 2022. 6. S0168-9525(22)00118-4. doi: 10.1016/j.tig.2022.05.010
8. Bruskin C.A. Adjustment of the concepted apparatus in the field of gene engineering for the formation of product-oriented legislation. Proceedings Intern. Forum "Biotechnology state art persp". 2020. P. 338-339. doi: 10.37747/2312-640X-2020-19-338-339 (In Russian)
9. Byrne J., Dahm R. Friedrich Miescher and the 150th anniversary of the discovery of DNA. *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 249-258. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-23
10. Cabrera-Ponce J.L., Barraza, A., Alvarez-Venegas, R. Cisgenic Crops: Major Strategies to Create Cisgenic Plants Based on Genome Editing. In: Chaurasia, A., Kole, C. (eds) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects*. Springer, Cham. 2022. P. 213-235. doi: 10.1007/978-3-031-06628-3_11
11. Chan A.P., Choi Y, Rangan A, Zhang G, Podder A, Berens M, Sharma S, Pirrotte P, Byron S, Duggan D,

- Schorck NJ. Interrogating the Human Diplome: Computational Methods, Emerging Applications, and Challenges. *Methods Mol Biol*. 2023. V.2590. P.1-30. doi: 10.1007/978-1-0716-2819-5_1
12. Chargaff E. What really is DNA? Remarks on the changing aspects of a scientific concept. *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol*. 1968. V.8. P.297-333. 10.1016/s0079-6603(08)60549-8
13. Chaurasia A., Kole C. (eds.) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects*. Springer Cham. 2022. DOI: 10.1007/978-3-031-06628-3
14. Chemeris A.V., Akhunov E.D., Vakhitov V.A. DNA sequencing. Moscow. Nauka. 1999. 429 p.
15. Chemeris A.V., Aminev F.G., Garafutdinov R.R. i dr. // *DNK-kriminalistika*. M.: Nauka. 2022. 466 S. [DNA-criminalistics] (In Russian)
16. Chemeris A.V., Bikbulatova S.M., Chemeris D.A., Baymiev Al.K., Knyazev A.V., Kuluev B.R., Maksimov I.V. Should beware of the GMOs? On-site observers view on the hysteria around. *Biomics*. 2014. V.6(2). P.77-138. (In Russian)
17. Chemeris A.V., Chemeris D.A., Baymiev Al.K., Knyazev A.V., Kuluev B.R., Maksimov I.V. The fight against GMO is neolysenkoism. *Biomics*. 2015. V.7(1). P.1-39. (In Russian)
18. Chemeris A.V., Garafutdinov R.R., Sakhabutdinova A.R., Morozov R.A., Matniyazov R.T., Gerashchenkov G.A., Kuluev B.R., Baymiev An.Kh., Baymiev Al.Kh., Chemeris D.A. Did Neanderthals interbreed en masse with Cro-Magnons? (From a paleodilettantish point of view but taking into account the data of whole genome sequencing of modern and ancient DNA specimens as well as knowledge of the technologies used for this). *Biomics*. 2022. V.14(1). P. 156-179. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-12 (In Russian)
19. Chibage F.C., Nyoni C., Murashiki T.C., Samukange V.C., Muzerengwa R., Mahuni C., Savadye D.T. Cisgenesis and Intragensis: Innovative Tools for Crop Improvement. In: Chaurasia, A., Kole, C. (eds.) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects*. Springer, Cham. 2022. P. 43-64. doi: 10.1007/978-3-031-06628-3_3
20. Christiansen L., Amini S, Zhang F, Ronaghi M, Gunderson KL, Steemers FJ. Contiguity-Preserving Transposition Sequencing (CPT-Seq) for Genome-Wide Haplotyping, Assembly, and Single-Cell ATAC-Seq. *Methods Mol Biol*. 2017. V.1551. P.207-221. doi: 10.1007/978-1-4939-6750-6_12
21. Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science*. 1998. V.282(5389). P.682-689. doi: 10.1126/science.282.5389.682
22. Darwin C.R. The effects of cross and self fertilisation in the vegetable kingdom. London: John Murray. 1876. 520 P.

23. Della Coletta R, Qiu Y, Ou S, Hufford MB, Hirsch CN. How the pan-genome is changing crop genomics and improvement. *Genome Biol.* 2021. V.22(1). 3. doi: 10.1186/s13059-020-02224-8
24. Di Donato A, Filippone E, Ercolano MR, Frusciante L. Genome Sequencing of Ancient Plant Remains: Findings, Uses and Potential Applications for the Study and Improvement of Modern Crops. *Front Plant Sci.* 2018. V.9. 441. doi: 10.3389/fpls.2018.00441
25. Dmitriev AA, Pushkova EN, Melnikova NV. Plant Genome Sequencing: Modern Technologies and Novel Opportunities for Breeding. *Mol Biol (Mosk).* 2022. V.56(4). P.531-545. doi: 10.1134/S0026893322040045
26. Domb K, Wang N, Hummel G, Liu C. Spatial Features and Functional Implications of Plant 3D Genome Organization. *Annu Rev Plant Biol.* 2022. V.73. P.173-200. doi: 10.1146/annurev-arplant-102720-022810
27. Dvoryaninova E.M., Bol'sheva N.L., Borbert E.V., Novakovskij R.O. i dr. Na puti k sozdaniyu pangenoma l'na // Sbornik tezisov III Vserossijskoj konferencii Vysokoproizvoditel'noe sekvenirovanie v genomike (HSG-2022). Novosibirsk, 2022. S. 19. [On the way to creating a flax pangenome] (In Russian)
28. Dudziak K., Sozoniuk M., Kowalczyk K., Nowak M. Cisgenesis as a novel prospect for crop improvement. A review. *Agronomy Science.* 2019. V.74(2). P.7-14. DOI: 10.24326/as.2019.2.1
29. Ebler J, Haukness M, Pesout T, Marschall T, Paten B. Haplotype-aware diplootyping from noisy long reads. *Genome Biol.* 2019. V.20(1). 116. doi: 10.1186/s13059-019-1709-0
30. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed through cisgenesis and intragenesis. *EFSA Journal.* 2012. V.10(2). E2561. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2561
31. EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms). Statement on criteria for risk assessment of plants produced by targeted mutagenesis, cisgenesis and intragenesis. *EFSA Journal.* 2022. V.20(10): e07618. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7618
32. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Updated scientific opinion on plants developed through cisgenesis and intragenesis. *EFSA J.* 2022a. V.20(10). e07621. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7621
33. Espinoza C, Schlechter R, Herrera D, Torres E, Serrano A, Medina C, Arce-Johnson P. Cisgenesis and intragenesis: new tools for improving crops. *Biol Res.* 2013. V.46(4). P.323-331. doi: 10.4067/S0716-97602013000400003
34. Forbes E, Wulff-Vester AK, Hvoslef-Eide TAK. Will genetically modified late blight resistant potatoes be the first GM crops to be approved for commercial growing in Norway? *Front Plant Sci.* 2023. V.14. 1137598. doi: 10.3389/fpls.2023.1137598
35. Fu H, Dooner HK. Intraspecific violation of genetic colinearity and its implications in maize. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002. V.99(14). P.9573-9578. doi: 10.1073/pnas.132259199
36. Gerashchenkov G.A., Chemeris D.A., Vershinina Z.R., Gimalov F.R., Sakhabutdinova A.R., Rozhnova N.A., Mikhailova E.V., Baymiev An.Kh., Kuluev B.R., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. The Genius of Gregor Mendel and the genome of the first geneticist. *Biomics.* 2023. V.15(2). P.96-138. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-13 (In Russian)
37. Golicz AA, Bayer PE, Barker GC et al. The pangenome of an agronomically important crop plant Brassica oleracea. *Nat Commun.* 2016. V.7. 13390. doi: 10.1038/ncomms13390
38. Gowen J.W. (ed.) Heterosis. Ames, Iowa: Iowa State College Press. 1952. 552 P.
39. Green E.D., Gunter C., Biesecker L.G. et al. Strategic vision for improving human health at The Forefront of Genomics. *Nature.* 2020. V.586(7831). P.683-692. doi: 10.1038/s41586-020-2817-4
40. He G, He H, Deng XW. Epigenetic variations in plant hybrids and their potential roles in heterosis. *J Genet Genomics.* 2013. V.40(5). P.205-210. doi: 10.1016/j.jgg.2013.03.011
41. Hirsch CN, Foerster JM, Johnson JM. Et al. Insights into the maize pan-genome and pan-transcriptome. *Plant Cell.* 2014. V.26(1). P.121-135. doi: 10.1105/tpc.113.119982
42. Hameed A, Poznanski P, Nadolska-Orczyk A, Orczyk W. Graph Pangenomes Track Genetic Variants for Crop Improvement. *Int J Mol Sci.* 2022. V.23(21). 13420. doi: 10.3390/ijms232113420
43. Herschel J.F.W. A Preliminary Discourse on the Study of Natural Philosophy. 1830. 372 P.
44. Holme IB, Wendt T, Holm PB. Intragenesis and cisgenesis as alternatives to transgenic crop development. *Plant Biotechnol J.* 2013. V.11(4). P.395-407. doi: 10.1111/pbi.12055
45. Hou H, Atlihan N, Lu ZX. New biotechnology enhances the application of cisgenesis in plant breeding. *Front Plant Sci.* 2014. V.5. 389. doi: 10.3389/fpls.2014.00389
46. Hu H, Yu F. A CRISPR/Cas9-Based System with Controllable Auto-Excision Feature Serving Cisgenic Plant Breeding and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2022. V.23(10). 5597. doi: 10.3390/ijms23105597
47. Hufford MB, Seetharam AS, Woodhouse MR. et al. De novo assembly, annotation, and comparative analysis of 26 diverse maize genomes. *Science.* 2021. V.373(6555). P.655-662. doi: 10.1126/science.abg5289
48. Jacobsen E, Schouten HJ. Cisgenesis strongly improves introgression breeding and induced

- translocation breeding of plants. *Trends Biotechnol.* 2007. V.25(5). P.219-223. doi: 10.1016/j.tibtech.2007.03.008
49. Jander G, Norris SR, Rounsley SD, Bush DF, Levin IM, Last RL. Arabidopsis map-based cloning in the post-genome era. *Plant Physiol.* 2002. V.129(2). P.440-450. doi: 10.1104/pp.003533
50. Jarvis ED, Formenti G, Rhie A et al. Human Pangenome Reference Consortium. Semi-automated assembly of high-quality diploid human reference genomes. *Nature.* 2022. V.611(7936). P.519-531. doi: 10.1038/s41586-022-05325-5
51. Jin X., Du, H., Zhu, C. et al. Haplotype-resolved genomes of wild octoploid progenitors illuminate genomic diversifications from wild relatives to cultivated strawberry. *Nat. Plants.* 2023. V.9. P. 1252–1266. DOI: 10.1038/s41477-023-01473-2
52. Jin M, Liu H, He C, Fu J, Xiao Y, Wang Y, Xie W, Wang G, Yan J. Maize pan-transcriptome provides novel insights into genome complexity and quantitative trait variation. *Sci Rep.* 2016. V.6. 18936. doi: 10.1038/srep18936
53. Jerkovic I, Cavalli G. Understanding 3D genome organization by multidisciplinary methods. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021. V.22(8). P.511-528. doi: 10.1038/s41580-021-00362-w
54. Jochemsen H., Schouten H.J. Ethische beoordeling van genetische modificatie. P. 88–95. In: Jochemsen H (ed.) Toetsen en Begrenzen. Een Ethische en Politieke Beoordeling van de Moderne Biotechnologie. Buijten and Schipperheijn, Amsterdam, 2000
55. Kaepler S. Heterosis: Many Genes, Many Mechanisms—End the Search for an Undiscovered Unifying Theory. *International Scholarly Research Notices.* 2012. V.2012, Article ID 682824. doi: 10.5402/2012/682824
56. Karetnikov D.I. Sborka, anotacija i analiz tetraploidnogo pangena Solanum tuberosum // Materialy 60-j Mezhdunarodnoj nauchnoj studencheskoj konferencii. Novosibirsk, 2022. S. 18. [Assembly, abstract and analysis of the tetraploid pangenome of Solanum tuberosum] (In Russian)
57. Karetnikov D.I. Genaev M.A., Nesterov M.A., Ibragimova S.M. i dr. Rekonstrukcija i analiz pangena kartofelja Solanum tuberosum sortov sibirskoj selekcii // Tezisy dokladov III Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii «Kletochnaja biologija i biotehnologija rastenij». Minsk, 2022. S.21. [Reconstruction and analysis of the potato pangenome of Solanum tuberosum varieties of Siberian breeding] (In Russian)
58. Khan AW, Garg V, Roorkiwal M, Golicz AA, Edwards D, Varshney RK. Super-Pangenome by Integrating the Wild Side of a Species for Accelerated Crop Improvement. *Trends Plant Sci.* 2020. V.25(2). P.148-158. doi: 10.1016/j.tplants.2019.10.012
59. Khan A., Carey SB, Serrano A, Zhang H, Hargarten H, Hale H, Harkess A, Honaas L. A phased, chromosome-scale genome of 'Honeycrisp' apple (*Malus domestica*). *GigaByte.* 2022. gigabyte69. doi: 10.46471/gigabyte.69
60. Khodorenko A.V., Krinichnaya N.V., Kas'yanenko V.A. Terms of “dominance” and “superdominance”. Heterosis theories. *Selkhoz. Biol.* 2005. V.40(5). P.15-22. (In Russian)
61. Khotyleva L.V., Kilchevsky A.V., Shapturenko M.N. Theoretical aspects of heterosis. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2016. V.20(4). P.482-492. DOI 10.18699/VJ16.174 (In Russian)
62. Kim, D., Bae, S., Park, J. et al. Digenome-seq: genome-wide profiling of CRISPR-Cas9 off-target effects in human cells. *Nat Methods.* 2015. V.12. P. 237–243. doi: 10.1038/nmeth.3284
63. Kölreuter J. Uchenie o pole i gibrizacii rastenij // OGIZ – Sel'hozgid. M., L. 1940. 246 S. [The doctrine of the field and hybridization of plants] (In Russian)
64. Kong W, Jiang M, Wang Y, Chen S, Zhang S, Lei W, Chai K, Wang P, Liu R, Zhang X. Pan-transcriptome assembly combined with multiple association analysis provides new insights into the regulatory network of specialized metabolites in the tea plant *Camellia sinensis*. *Hortic Res.* 2022. 9:uhac100. doi: 10.1093/hr/uhac100
65. Koren S, Rhie A, Walenz BP, Diltney AT, Bickhart DM, Kingan SB, Hiendleder S, Williams JL, Smith TPL, Phillippy AM. De novo assembly of haplotype-resolved genomes with trio binning. *Nat Biotechnol.* 2018. V. 22. 10.1038/nbt.4277. doi: 10.1038/nbt.4277
66. Kuluev B.R., Baymiev An.Kh., Gerashchenkov G.A., Yunusbaev U.B., Garafutdinov R.R., Alekseev Ya.I., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. One hundred years of haploid genomes. Now time comes for diploid genomes. *Biomics.* 2020. Vol. 12(4). P. 411-434. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-33 (In Russian)
67. Kuluev B.R., Gumerova G.R., Mikhaylova E.V., Gerashchenkov G.A., Rozhnova N.A., Vershinina Z.R., Khyazev A.V., Matniyazov R.T., Baymiev A.K., Chemeris A.V. Delivery of CRISPR/Cas components into higher plant cells for genome editing // Russian Journal of Plant Physiology. 2019. T. 66. № 5. C. 694-706. doi: 10.1134/S102144371905011X
68. Lai J, Li R, Xu X et al. Genome-wide patterns of genetic variation among elite maize inbred lines. *Nat Genet.* 2010. V.42(11). P.1027-1030. doi: 10.1038/ng.684
69. Lam H.M., Xu X., Liu X. et al. Resequencing of 31 wild and cultivated soybean genomes identifies

- patterns of genetic diversity and selection. *Nat Genet.* 2010. V.42. P.1053–1059. doi: 10.1038/ng.715
70. Lamalakshmi Devi E., Chongtham S.K., Holeyachi P., Kousar N., Singh M., Behera C., Telem R.S., Singh N.B., Wani S.H. Cisgenesis and Intragenesis: Twin Sisters for Crop Improvement. *Res. J. Agriculture & Forestry Sci.* 2013. V.1(10). P.22-26.
71. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001. V.409(6822). P.860-921. doi: 10.1038/35057062
72. Lederberg J., McCray A.T. 'Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words. *Scientist.* 2001. V.15(7). P.8.
73. Lee JS, Jahani M, Huang K, Mandel JR, Marek LF, Burke JM, Langlade NB, Owens GL, Rieseberg LH. Expression complementation of gene presence/absence polymorphisms in hybrids contributes importantly to heterosis in sunflower. *J Adv Res.* 2022. V.42. P.83-98. doi: 10.1016/j.jare.2022.04.008
74. Levy S., Sutton G, Ng PC et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol.* 2007. V.5(10). e254. doi: 10.1371/journal.pbio.0050254
75. Li N, He Q, Wang J et al. Building the sequence map of the human pan-genome. *Nat Biotechnol.* 2010. V.28(1). P.57-63. doi: 10.1038/nbt.1596
76. Li Z, Jiang F, Gao J et al. Super-pangenome analyses highlight genomic diversity and structural variation across wild and cultivated tomato species. *Nat Genet.* 2023. V.55(5). P.852-860. doi: 10.1038/s41588-023-01340-y
77. Li W., Liu J., Zhang H. et al. Plant pangenomics: recent advances, new challenges, and roads ahead. *J Genet Genomics.* 2022. V.49(9). P.833-846. doi: 10.1016/j.jgg.2022.06.004
78. Liao WW, Asri M, Ebler J. et al. A draft human pangenome reference. *Nature.* 2023. V.617(7960). P.312-324. doi: 10.1038/s41586-023-05896-x
79. Liu Y, Tian Z. Super graph-based pan-genome: Bringing rice functional genomic study into a new dawn. *Mol Plant.* 2022. V.15(9). P.1409-1411. doi: 10.1016/j.molp.2022.07.005
80. Liu W, Zhang Y, He H, He G, Deng XW. From hybrid genomes to heterotic trait output: Challenges and opportunities. *Curr Opin Plant Biol.* 2022. V.66. 102193. doi: 10.1016/j.pbi.2022.102193
81. Mao J, Wang Y, Wang B et al. High-quality haplotype-resolved genome assembly of cultivated octoploid strawberry. *Hortic Res.* 2023. V.10(1). uhad002. doi: 10.1093/hr/uhad002
82. Matveeva T.V. Not exactly transgenic plants. *Zaschchita rasteniy.* 2016. No.3(89). P.106-108. (In Russian)
83. Mendel G. Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verhandlungen des Naturforschenden Vereins zu Brünn.* 1866. V.4. P. 3-47
84. Menzel M.Y. A Cytological Method for Genome Analysis in *Gossypium*. *Genetics.* 1955. V.40. P.214-223.
85. Michael T.P., VanBuren R. Building near-complete plant genomes. *Curr Opin Plant Biol.* 2020 V.54. P.26-33. doi: 10.1016/j.pbi.2019.12.009
86. Miga K.H., Wang T. The Need for a Human Pangenome Reference Sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2021. V.22. P.81-102. doi: 10.1146/annurev-genom-120120-081921
87. Mohanta TK, Mishra AK, Al-Harrasi A. The 3D Genome: From Structure to Function. *Int J Mol Sci.* 2021. V.22(21). 11585. doi: 10.3390/ijms222111585
88. Montenegro J.D., Golicz AA, Bayer PE, Hurgobin B, Lee H, Chan CK, Visendi P, Lai K, Doležel J, Batley J, Edwards D. The pangenome of hexaploid bread wheat. *Plant J.* 2017. V.90(5). P.1007-1013. doi: 10.1111/tpj.13515
89. Morgante M, De Paoli E, Radovic S. Transposable elements and the plant pan-genomes. *Curr Opin Plant Biol.* 2007 Apr;10(2):149-55. doi: 10.1016/j.pbi.2007.02.001
90. Naithani S, Deng CH, Sahu SK, Jaiswal P. Exploring Pan-Genomes: An Overview of Resources and Tools for Unraveling Structure, Function, and Evolution of Crop Genes and Genomes. *Biomolecules.* 2023. V.13(9). 1403. doi: 10.3390/biom13091403
91. Nielsen KM. Transgenic organisms--time for conceptual diversification? *Nat Biotechnol.* 2003. V.21(3). P.227-228. doi: 10.1038/nbt0303-227
92. Nowak R. Entering the postgenome era. *Science.* 1995. V.270. P.368-371.
93. Ouyang W, Xiong D, Li G, Li X. Unraveling the 3D Genome Architecture in Plants: Present and Future. *Mol Plant.* 2020. V.13(12). P.1676-1693. doi: 10.1016/j.molp.2020.10.002
94. Pardy F., Hynst J., Fialová D., Brzobohatá K., Hejtmánek L., Pospishilová S. Reconstructing the genome of Gregor Johann Mendel using state-of-the-art molecular and bioinformatics tools. *Folia Mendeliana.* 2022. V.58(1). P.53-60.
95. Petek M, Zagorščak M, Ramšak Ž, Sanders S, Tomaž Š, Tseng E, Zouine M, Coll A, Gruđen K. Cultivar-specific transcriptome and pan-transcriptome reconstruction of tetraploid potato. *Sci Data.* 2020. V.7(1). 249. doi: 10.1038/s41597-020-00581-4
96. Petereit J, Bayer PE, Thomas WJW, Tay Fernandez CG, Amas J, Zhang Y, Batley J, Edwards D. Pangenomics and Crop Genome Adaptation in a Changing Climate. *Plants (Basel).* 2022. V.11(15). 1949. doi: 10.3390/plants11151949
97. Piet Q, Droc G, Marande W et al. A chromosome-level, haplotype-phased *Vanilla planifolia*

- genome highlights the challenge of partial endoreplication for accurate whole-genome assembly. *Plant Commun.* 2022. V.3(5). 100330. doi: 10.1016/j.xplc.2022.100330
98. Podevin N, Devos Y, Davies HV, Nielsen KM. Transgenic or not? No simple answer! New biotechnology-based plant breeding techniques and the regulatory landscape. *EMBO Rep.* 2012. V.13(12). P.1057-1061. doi: 10.1038/embor.2012.168
99. Pronozin A.Yu., Bragina M.K., Salina E.A. Crop pangenomes. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2021. V.25(1). P:57-63. DOI 10.18699/VJ21.007
100. Qi W, Lim YW, Patrignani A et al. The haplotype-resolved chromosome pairs of a heterozygous diploid African cassava cultivar reveal novel pan-genome and allele-specific transcriptome features. *Gigascience.* 2022. 11. giac028. doi: 10.1093/gigascience/giac028
101. Raza A, Bohra A, Garg V, Varshney RK. Back to wild relatives for future breeding through super-pangenome. *Mol Plant.* 2023. V.16(9). P.1363-1365. doi: 10.1016/j.molp.2023.08.005
102. Razduyev A.V., Simonova E.A. — Specificity of term formation in the fields of Genetics and Genetic Engineering (based on the English, Spanish and Russian language materials). *SENTENTIA. European Journal of Humanities and Social Sciences.* 2020. No 1. P.65 - 75. DOI: 10.25136/1339-3057.2020.1.31882
103. Roach M.J., ohnson DL, Bohlmann J, van Vuuren HJJ, Jones SJM, Pretorius IS, Schmidt SA, Borneman AR. Population sequencing reveals clonal diversity and ancestral inbreeding in the grapevine cultivar Chardonnay. *PLoS Genet.* 2018. V.14(11). e1007807. doi: 10.1371/journal.pgen.1007807
104. Roberts N.J., Vogelstein JT, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. The predictive capacity of personal genome sequencing. *Sci Transl Med.* 2012. V.4(133). 133ra58. doi: 10.1126/scitranslmed.3003380
105. Rommens CM, Haring MA, Swords K, Davies HV, Belknap WR. The intragenic approach as a new extension to traditional plant breeding. *Trends Plant Sci.* 2007. V.12(9). P.397-403. doi: 10.1016/j.tplants.2007.08.001
106. Rommens CM, Humara JM, Ye J, Yan H, Richael C, Zhang L, Perry R, Swords K. Crop improvement through modification of the plant's own genome. *Plant Physiol.* 2004. V.135(1). P.421-431. doi: 10.1104/pp.104.040949
107. Rousselière D, Rousselière S. Is biotechnology (more) acceptable when it enables a reduction in phytosanitary treatments? A European comparison of the acceptability of transgenesis and cisgenesis. *PLoS One.* 2017. V.12(9). e0183213. doi: 10.1371/journal.pone.0183213
108. Schaart JG, Mehli L, Schouten HJ. Quantification of allele-specific expression of a gene encoding strawberry polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP) using Pyrosequencing. *Plant J.* 2005. V.41(3). P.493-500. doi: 10.1111/j.1365-3113X.2004.02299.x
109. Schnable PS, Ware D, Fulton RS et al. The B73 maize genome: complexity, diversity, and dynamics. *Science.* 2009. V.326(5956). P.1112-1125. doi: 10.1126/science.1178534
110. Schouten, H.J. The Origin of Cisgenesis, and Its Evolving Definition. In: Chaurasia, A., Kole, C. (eds.) *Cisgenic Crops: Potential and Prospects.* Springer, Cham. 2022. P.1-12. doi: 10.1007/978-3-031-06628-3_1
111. Schouten HJ, Krens FA, Jacobsen E. Do cisgenic plants warrant less stringent oversight? *Nat Biotechnol.* 2006. V.24(7). P. 753. doi: 10.1038/nbt0706-753
112. Schouten HJ, Krens FA, Jacobsen E. Cisgenic plants are similar to traditionally bred plants: international regulations for genetically modified organisms should be altered to exempt cisgenesis. *EMBO Rep.* 2006. V.7(8). P.750-753. doi: 10.1038/sj.embor.7400769
113. Schouten HJ, Jacobsen E. Cisgenesis and intragenesis, sisters in innovative plant breeding. *Trends Plant Sci.* 2008. V.13(6). P.260-261. doi: 10.1016/j.tplants.2008.04.005
114. Schwessinger B., Rathjen J.P. Extraction of High Molecular Weight DNA from Fungal Rust Spores for Long Read Sequencing. *Methods Mol Biol.* 2017. V.1659. P.49-57. doi: 10.1007/978-1-4939-7249-4_5
115. Shang L, Li X, He H et al. A super pan-genomic landscape of rice. *Cell Res.* 2022. V.32(10). P.878-896. doi: 10.1038/s41422-022-00685-z
116. Shi J, Tian Z, Lai J, Huang X. Plant pan-genomics and its applications. *Mol Plant.* 2023 Jan 2;16(1):168-186. doi: 10.1016/j.molp.2022.12.009
117. Shull G.H. Duplicate genes for capsule-form in *Bursa bursa-pastoris*. *Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre.* 1914. V.12. P. 97–149. doi: 10.1007/BF01837282
118. Shull G.H. What is “heterosis”? *Genetics.* 1948. V.33. P.439-446. doi: 10.1093/genetics/33.5.439
119. Springer NM, Ying K, Fu Y, Ji T, Yeh CT, Jia Y, Wu W, Richmond T, Kitzman J, Rosenbaum H, Iniguez AL, Barbazuk WB, Jeddloh JA, Nettleton D, Schnable PS. Maize inbreds exhibit high levels of copy number variation (CNV) and presence/absence variation (PAV) in genome content. *PLoS Genet.* 2009. V.5(11). e1000734. doi: 10.1371/journal.pgen.1000734
120. Staden R. A new computer method for the storage and manipulation of DNA gel reading data. *Nucl. Acids Res.* 1980. V.8. P.3673-94. doi: 10.1093/nar/8.16.3673
121. Sun S, Zhou Y, Chen J et al. Extensive intraspecific gene order and gene structural variations

- between Mo17 and other maize genomes. *Nat Genet.* 2018. V.50(9). P.1289-1295. doi: 10.1038/s41588-018-0182-0
122. Sun Y., Shang L., Zhu Q.H., Fan L., Guo L. Twenty years of plant genome sequencing: achievements and challenges. *Trends Plant Sci.* 2022. V.27(4). P.391-401. doi: 10.1016/j.tplants.2021.10.006
123. Takeuchi T. et al. A high-quality, haplotype-phased genome reconstruction reveals unexpected haplotype diversity in a pearl oyster. *DNA Res.* 2022. V.29(6). dsac035. doi: 10.1093/dnares/dsac035
124. Tay Fernandez CG, Nestor BJ, Danilevicz MF, Gill M, Petereit J, Bayer PE, Finnegan PM, Batley J, Edwards D. Pangenomes as a Resource to Accelerate Breeding of Under-Utilised Crop Species. *Int J Mol Sci.* 2022. V.23(5). 2671. doi: 10.3390/ijms23052671
125. Telem RS, Wani SH, Singh NB, Nandini R, Sadhukhan R, Bhattacharya S, Mandal N. Cisgenics - a sustainable approach for crop improvement. *Curr Genomics.* 2013. V.14(7). P.468-476. doi: 10.2174/13892029113146660013
126. Tets V.V. Pangenom. *Tsitologiya.* 2003. V.45(5). P.526-531. (In Russian)
127. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M.J. et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial "pan-genome". *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005. V.102(39). P.13950-13955. doi: 10.1073/pnas.0506758102
128. van Hove L, Gillund F. Is it only the regulatory status? Broadening the debate on cisgenic plants. *Environ Sci Eur.* 2017. V.29(1). 22. doi: 10.1186/s12302-017-0120-2
129. Vazquez-Vilar M, Fernandez-Del-Carmen A, Garcia-Carpintero V et al. Dually biofortified cisgenic tomatoes with increased flavonoids and branched-chain amino acids content. *Plant Biotechnol J.* 2023. doi: 10.1111/pbi.14163
130. Venter J.C. Multiple personal genomes await. *Nature.* 2010. V.464. P.676-677. doi: 10.1038/464676a
131. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001. V.291(5507). P.1304-1351. doi: 10.1126/science.1058040
132. Venter JC, Smith HO, Hood L. A new strategy for genome sequencing. *Nature.* 1996. V.381(6581). P.364-366. doi: 10.1038/381364a0
133. Vershinina Z.R., Kuluev B.R., Maksimov I.V., Mikhaylova, E.V., Gumerova G.R., Maleev G.V., Knyazev A.V., Baymiev An.Kh., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. To prohibit GMOs impossible to resolve! *Biomics.* 2020. V.12(1). P. 80-120. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-6 (In Russian)
134. Vu TV, Nguyen NT, Kim J, Hong JC, Kim JY. Prime editing: Mechanism insight and recent applications in plants. *Plant Biotechnol J.* 2023. doi: 10.1111/pbi.14188
135. Walsh J.B., Marks J. Sequencing the human genome. *Nature.* 1986. V.322. P. 590.
136. Wang J, Yang W, Zhang S et al. A pangenome analysis pipeline provides insights into functional gene identification in rice. *Genome Biol.* 2023. V.24(1). 19. doi: 10.1186/s13059-023-02861-9
137. Wang S, Qian YQ, Zhao RP, Chen LL, Song JM. Graph-based pan-genomes: increased opportunities in plant genomics. *J Exp Bot.* 2023. V.74(1). P.24-39. doi: 10.1093/jxb/erac412
138. Wang T., Antonacci-Fulton L., Howe K. et al. The Human Pangenome Project: a global resource to map genomic diversity. *Nature.* 2022. V.604(7906). P.437-446. doi: 10.1038/s41586-022-04601-8
139. Wheeler D.A., Srinivasan M., Egholm M. et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature.* 2008. V.452(7189). P.872-876. doi: 10.1038/nature06884
140. Winkler H. 7. Über Parthenogenesis bei *Wikstroemia indica* (L.) C. A. Mey. *Annales du Jardin botanique de Buitenzorg.* 1906. V.20. P. 208-276.
141. Winkler H. Verbreitung und Ursache der Parthenogenesis im Pflanzen- und Tierreiche. 1920. Jena: Gustav Fischer Verlag, 250 s.
142. Wu Q, Tong W, Zhao H, Ge R, Li R, Huang J, Li F, Wang Y, Mallano AI, Deng W, Wang W, Wan X, Zhang Z, Xia E. Comparative transcriptomic analysis unveils the deep phylogeny and secondary metabolite evolution of 116 *Camellia* plants. *Plant J.* 2022. V.111(2). P.406-421. doi: 10.1111/tpj.15799
143. Wu S, Sun H, Gao L, Branham S, McGregor C, Renner SS, Xu Y, Kousik C, Wechter WP, Levi A, Fei Z. A *Citrullus* genus super-pangenome reveals extensive variations in wild and cultivated watermelons and sheds light on watermelon evolution and domestication. *Plant Biotechnol J.* 2023. V.21(10). P.1926-1928. doi: 10.1111/pbi.14120
144. Xiong J, Hu F, Ren J, Huang Y, Liu C, Wang K. Synthetic apomixis: the beginning of a new era. *Curr Opin Biotechnol.* 2023. V.79. 102877. doi: 10.1016/j.copbio.2022.102877
145. Xu S, He Z, Zhang Z et al. The origin, diversification and adaptation of a major mangrove clade (Rhizophoraceae) revealed by whole-genome sequencing. *Natl Sci Rev.* 2017. V.4(5). P.721-734. doi: 10.1093/nsr/nwx065
146. Yeo M., Mauricio IL, Messenger LA et al. Multilocus sequence typing (MLST) for lineage assignment and high resolution diversity studies in *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011. V.5(6). e1049. doi: 10.1371/journal.pntd.0001049
147. Yu D, Gu X, Zhang S, Dong S, Miao H, Gebretsadik K, Bo K. Molecular basis of heterosis and

- related breeding strategies reveal its importance in vegetable breeding. *Hortic Res.* 2021. V.8(1). 120. doi: 10.1038/s41438-021-00552-9
148. Zhang Y, Fu J, Wang K et al. The telomere-to-telomere gap-free genome of four rice parents reveals SV and PAV patterns in hybrid rice breeding. *Plant Biotechnol J.* 2022. V.20(9). P.1642-1644. doi: 10.1111/pbi.13880
149. Zhuang Y, Wang X, Li X et al. Phylogenomics of the genus *Glycine* sheds light on polyploid evolution and life-strategy transition. *Nat Plants.* 2022. V.8(3). P.233-244. doi: 10.1038/s41477-022-01102-4
150. Zubov V.V., Chemeris D.A., Vasilov R.G., Kurochkin V.E., Alekseev Ya.I. Brief history of high-throughput nucleic acid sequencing methods. *Biomics.* 2021. V.13(1). P. 27-46. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-4 (In Russian)