

Végéphy – 12^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LES MALADIES DES PLANTES
TOURS – 11 ET 12 DÉCEMBRE 2018

LA LUTTE GENETIQUE COMME LEVIER DE PROTECTION CHEZ LES CEREALES

C. SAINTENAC ET T. LANGIN

INRA/UCA UMR 1095 GDEC (Génétique, Diversité et Ecophysiologie des Céréales), Clermont-Ferrand, France
cyrille.saintenac@inra.fr

RÉSUMÉ

Chaque plante de grande culture est soumise à une pression parasitaire complexe et changeante, générant chaque année des pertes importantes de rendement et de qualité. Jusqu'à aujourd'hui, pour nombre de maladies, la lutte chimique représente la méthode de lutte la plus efficace. Toutefois, dans le contexte actuel de réduction progressive de l'utilisation des produits phytosanitaires, des solutions alternatives doivent être rapidement identifiées. La lutte génétique représente un des éléments clefs de stratégies plus intégratives, efficaces et durables. Ces dernières années, l'amélioration des outils de phénotypage et l'essor de la génomique ont rendu possible la caractérisation fine de l'architecture génétique des résistances, favorisé la diversification des sources de résistance et accéléré l'identification de nouveaux gènes ou QTL de résistance. Cette conjonction de facteurs favorables devrait conduire à une accélération du progrès génétique, instillant l'idée que la lutte génétique devrait prendre une part de plus en plus importante dans les stratégies de protection des plantes contre les maladies.

Mots-clés : Resistance, maladies, génétique, blé, clonage.

ABSTRACT

GENETIC CONTROL AS A WAY TO FIGHT AGAINST CEREALS DISEASES

Every crop species fight against devastating pathogens which cause important yield losses. While progressive reduction of chemical is needed alternative ways of controls must be found. The high number and large diversity of plant resistance mechanisms make genetic control as one of the best alternatives. Improvement of phenotyping technologies and cutting edge genomics lead to the characterisation of genetic architecture of resistances and the improvement of French wheat varieties this past few years. All tools and resources are now gathered to speed up genetic progress. This suggests that genetic control should become more and more important to fight against plant diseases.

Keywords: Resistance, diseases, genetics, wheat, cloning.

INTRODUCTION

La France est la première puissance agricole européenne avec une surface agricole utile de 29 millions d'hectares et une production de plus de 70 milliards d'euros par an. A elles seules, les céréales représentent près de 9,5 millions d'hectares de culture et 67 millions de tonnes produites par an (dont 5,3 millions d'hectares et 38,6 millions de tonnes pour le blé tendre). Chaque année, ces cultures sont soumises à de fortes pressions parasitaires entraînant des pertes de rendement et de qualité variables en fonction des maladies (Singh et al., 2016). Les moyens de lutte contre ces maladies et parasites sont multiples, mais une protection intégrée faisant appel à des leviers agronomiques, à l'utilisation de pesticides, au biocontrôle mais également à l'innovation variétale est recommandée pour une lutte efficace et durable. Pour les espèces de grande culture, les pesticides représentent encore aujourd'hui, l'un des principaux moyens de lutte. En Europe, chaque année, plus d'un milliard d'euros est consacré à l'utilisation de fongicides pour combattre uniquement la septoriose, l'une des principales maladies foliaires du blé (Fones et Gurr, 2015). En 2008, le premier plan Ecophyto a été lancé avec comme objectif de réduire progressivement l'utilisation de ces produits phytosanitaires, tout en maintenant les performances économiques. Ce plan se manifeste par un ensemble d'actions développées au niveau national : des fermes pilotes, des projets de recherche pour la mise en place et/ou l'évaluation de stratégies alternatives, différents plans de formation pour accompagner les agriculteurs et l'ensemble de la filière. Dans ce cadre, l'innovation variétale et l'utilisation des résistances naturelles des plantes représentent une des voies majeures pour réaliser cette transition.

RESULTATS

Au cours de leur évolution, les plantes ont mis en place un arsenal sophistiqué de mécanismes de défense contre les bioagresseurs. Ce système « immunitaire » a initialement été décrit comme un modèle à deux composantes (Jones et Dangl, 2006). Une première voie de défense nommée PTI (Pathogen-associated molecular pattern Triggered Immunity) repose sur la reconnaissance de molécules très conservées chez les bioagresseurs (à l'exemple de la flagelline et de la chitine). La deuxième voie dite ETI (Effector-Triggered Immunity) est à l'origine d'une réponse plus forte qui se termine généralement par le déclenchement d'un processus de mort cellulaire, appelé HR (hypersensitive response). Cette voie se met en place suite à la reconnaissance directe ou indirecte de molécules spécifiques à chaque bioagresseur, et dans la majorité des cas, à un ou des éliciteurs spécifiques de certaines souches d'un même bioagresseur. Ce modèle est cependant remis en question par l'accumulation de nouvelles données. En particulier, la multiplication, ces dernières années, du nombre de gènes de résistance aux maladies clonés a conduit à une classification en neuf mécanismes de défense, basée sur le type d'interaction entre hôtes et agresseurs, le compartiment cellulaire mis en jeu, et le type de protéines impliquées (Kourelis et van der Hoorn, 2018). Ces mécanismes sont contrôlés par des gènes de la plante hôte, dont la plupart appartiennent à la grande famille des NBS-LRR (Nucleotide Binding Site Leucine rich repeat) et à celle des RLK (Receptor like kinase).

La résistance aux agents pathogènes est également subdivisée en résistance qualitative et résistance quantitative ou partielle. D'un point de vue phénotypique, la résistance qualitative se traduit par une résistance totale, alors que la résistance quantitative est incomplète et permet à l'agent pathogène de se reproduire, certes dans des proportions moindres que dans un contexte de sensibilité. Les termes résistances qualitatives et quantitatives peuvent également qualifier le déterminisme génétique de ces résistances. Une résistance qualitative est ainsi contrôlée par un gène unique, appelé gène majeur, alors qu'une résistance quantitative est oligo- ou polygénique. Ainsi quatre catégories de résistance peuvent être décrites suivant le contexte phénotypique et génétique, et la nature qualitative et quantitative des résistances (Niks et al., 2015). Les résistances les plus étudiées sont de nature qualitative, en d'autres termes, contrôlées par un gène majeur conférant une résistance totale.

La diversité de ces mécanismes et modes d'action, la multiplicité des gènes et QTL de résistance, représente un potentiel extraordinaire pour la construction de variétés génétiquement résistantes. Ces résistances génétiques ont été largement utilisées et sélectionnées par l'homme, depuis la domestication des plantes. Au début de l'agriculture, cette sélection s'est d'abord faite de façon empirique et inconsciente sur la base d'observations visuelles au champ, sans aucune connaissance du déterminisme génétique. Cette stratégie a conduit principalement à sélectionner

des résistances phénotypiques qualitatives. Le gène de résistance à la septoriose *Stb6* est ainsi retrouvé avec des fréquences importantes dans les premières espèces de blé dur domestiquées (Santenac et al., 2018), suggérant une sélection par les premiers agriculteurs dans le bassin de domestication du blé dur. Alors que les résistances qualitatives sont très faciles à phénotyper et à sélectionner, elles sont cependant, en général, rapidement contournées par l'agent pathogène. Un nombre important d'exemples de contournement a ainsi été répertorié (Ellis et al., 2014; McDonald et Mundt, 2016). Cette situation a contraint les sélectionneurs à rechercher des solutions alternatives à l'utilisation seule des résistances qualitatives. Ainsi, la recherche et la sélection de résistances plus durables, en d'autres termes, de résistances efficaces sur un nombre important d'années une fois déployées sur de larges surfaces, est devenue une priorité pour l'ensemble de la filière. Une des solutions repose sur l'utilisation de résistances quantitatives, gouvernées par un ou plusieurs gènes ou QTL à effets mineurs, qui sont considérées comme plus durables (Niks et al., 2015). Par exemple, le gène *Lr34* qui confère une résistance partielle à la rouille brune a été introduit dans les variétés de blé cultivées il y a maintenant plus de cinquante ans (Krattinger et al., 2009). De même, le QTL *Fhb1*, qui entraîne une résistance quantitative contre la fusariose de l'épi, a été sélectionné dans les variétés chinoises suite à des croisements avec des variétés locales de pays (Rawat et al., 2016). La sélection intensive de ces différents types de résistance dans les variétés de blé actuelles a conduit à une augmentation de la résistance moyenne envers les maladies. La note moyenne de résistance à la septoriose a par exemple augmenté d'un point (sur une échelle de 1 à 9) sur les dix dernières années pour les variétés de blé tendre inscrites au catalogue national en France. Ceci se manifeste également par une diminution de l'écart entre conduites traitées et non traitées aux fongicides (Arvalis).

Améliorer la résistance des variétés de demain aux maladies repose sur une amélioration des méthodologies de sélection et de phénotypage, une caractérisation fine du déterminisme génétique associé à ces résistances et sur le clonage de nouveaux gènes de résistance. Les nouvelles méthodologies de sélection, et notamment la sélection assistée par marqueurs et plus récemment la sélection génomique, ont favorisé l'utilisation des résistances mono- et polygéniques et ainsi la création et le déploiement de nouvelles variétés résistantes (Cossa et al., 2017; Goutam et al., 2015).

L'amélioration des outils et méthodologies de phénotypage constitue un des piliers de l'amélioration variétale. Il représente une étape essentielle à la détermination des facteurs génétiques contrôlant les résistances. Les études génétiques ou des programmes de sélection sont encore largement basés sur des évaluations visuelles, ce qui limite la détection fine des gènes à effet quantitatif. Le développement d'outils de phénotypage basés sur l'imagerie est en plein essor, ouvrant la voie à des technologies plus rapides, plus précises et mieux prédictives. En collaboration avec différents partenaires, nous avons récemment comparé et développé un ensemble de méthodologies complémentaires (allant de l'observation visuelle à l'analyse d'images multispectrale) pour évaluer les symptômes sur grains liés à la fusariose de l'épi. Nous avons montré que l'utilisation de ces nouvelles méthodologies rend possible une analyse plus précise des bases génétiques de la résistance du blé à l'infection des grains.

Le clonage de gènes de résistance (gène R), en d'autres termes l'identification de la séquence d'ADN responsable de la résistance à une maladie, est une étape clef dans la course à l'amélioration variétale. Le clonage des gènes R permet notamment de définir des marqueurs moléculaires diagnostics permettant une détermination fiable et précise de la présence du gène R chez une variété donnée. De tels marqueurs peuvent ainsi être utilisés pour réaliser une sélection rapide, dès les premiers stades de développement de la plante, évitant une étape de phénotypage souvent complexe et coûteuse. Le clonage des gènes R, et l'identification de leur fonction, est également une étape nécessaire à la compréhension de leur mode de fonctionnement, l'étude de leur interaction avec un ou des éliciteurs plus ou moins spécifiques produits par l'agent pathogène, et de façon générale, la caractérisation des mécanismes et processus biologiques impliqués dans la résistance médiée par ces gènes. Ces informations paraissent aujourd'hui indispensables pour une utilisation raisonnée et efficace des gènes R.

Chez le blé, plusieurs centaines de gènes de résistance aux maladies ont été cartographiés (Brown et al., 2015; Buerstmayr et al., 2009; Ellis et al., 2014; Faris et al., 2013; Oliver et al., 2012), mais très peu de marqueurs diagnostics facilement utilisables et fiables en sélection sont aujourd'hui

disponibles (Keller et al., 2018). Plusieurs laboratoires internationaux se sont lancés dans des stratégies visant au clonage de gènes R. Alors que le premier gène de résistance à une maladie a été isolé en 1992 chez le maïs, les premiers gènes chez le blé, (*Lr10* et *Lr21*) conférant une résistance à la rouille brune, n'ont été clonés que seulement onze ans plus tard (Feuillet et al., 2003; Huang et al., 2003). La stratégie, encore aujourd'hui la plus fréquemment utilisée pour cloner des gènes R, est celle du clonage positionnel. C'est une stratégie longue et lourde à mettre en place, avec un résultat incertain. Elle repose sur une première étape de cartographie génétique, basée sur l'étude d'une population d'individus issue du croisement entre une variété résistante, possédant le gène de résistance considéré, et une variété dite sensible, qui en est dépourvue. Le déploiement de cette stratégie est confronté à plusieurs verrous (comme l'absence de séquence de référence ou de recombinaison dans la région d'intérêt) qui ont, par le passé, freiné, voire stoppé le clonage de certains gènes R. Cependant, ces dernières années, les technologies, outils et ressources nécessaires au clonage ont connu un essor spectaculaire. Les nouvelles technologies de séquençage haut débit (NGS), avec des prix en constante diminution et des capacités en augmentation rapide, associées à de nouvelles méthodologies d'assemblage, ont permis à l'International Wheat Genome Sequencing Consortium (IWGSC) d'obtenir la première séquence de référence du génome du blé tendre (The International Wheat Genome Sequencing Consortium (IWGSC) et al., 2018). Cette séquence de référence représente une avancée majeure dans la compréhension de la structure fine du génome complexe du blé tendre, ouvrant la voie à l'étude des relations structure-fonction, et une formidable ressource pour toute la communauté scientifique travaillant sur le blé, et plus largement sur les céréales. De plus, le séquençage de plusieurs autres variétés et d'espèces apparentées, l'accès facilité à des ressources comme les banques BAC, les populations de mutants et l'amélioration de technologies de génotypage haut débit plus flexibles et moins coûteuses, accélèrent considérablement l'identification de gènes d'intérêt par de clonage positionnel.

En parallèle, ces développements technologiques et méthodologiques ont également favorisé l'émergence de stratégies révolutionnaires de clonage de gènes impliqués dans le contrôle de résistances quantitatives, plus rapides et moins coûteuses. Par exemple, l'approche nommée TACCA (targeted chromosome-based cloning via long-range assembly) repose sur l'utilisation d'une nouvelle méthodologie de séquençage permettant d'obtenir une séquence de très haute qualité de la région portant le gène de résistance chez le parent résistant en seulement quatre mois (Thind et al., 2017). Cette approche a permis d'isoler le gène de résistance à la rouille brune *Lr22a* chez le blé. Récemment, l'approche MutRenSeq a été développée avec succès par une équipe du John Innes Centre (JIC) (Steuernagel et al., 2016), pour le clonage de gènes R supposés appartenir à la famille des NBS-LRR. Cette approche, de type « Gènes Candidats », est basée sur une hypothèse forte associant le gène R à cloner à une famille de gènes connue. Une population de lignées mutantes est créée par traitement de graines de la variété résistante par un agent chimique (EMS) induisant plusieurs milliers de mutations ponctuelles dans le génome de chaque individu. Les lignées mutantes sont ensuite phénotypées dans l'objectif d'identifier des individus sensibles résultant potentiellement d'une mutation dans le gène R ciblé. En parallèle, l'ensemble des gènes de type NBS-LRR sont capturés à l'aide d'amorces spécifiques chez la variété résistante ainsi que les différentes lignées mutantes sensibles identifiées précédemment, puis séquencés. La copie portant une mutation chez tous ces individus sensibles correspond au gène R ciblé. Si des doutes subsistent quant à la nature du gène ciblé, une alternative à l'approche MutRenSeq, nommée MutChromSeq, repose sur le séquençage de la totalité du chromosome portant le gène R ciblé et la recherche d'un gène muté chez tous les individus sensibles identifiés (Sánchez-Martín et al., 2016). Trois gènes de résistance ont déjà été clonés en quelques mois en utilisant ces deux approches (Sánchez-Martín et al., 2016; Steuernagel et al., 2016).

Ces deux dernières approches nécessitent l'existence d'un gène unique majeur de résistance chez la variété étudiée. Pour pallier cette limitation, l'approche AgRenSeq a été récemment développée. Elle repose sur une analyse de génétique d'association utilisant les données de capture/séquençage des gènes de type NBS-LRR comme marqueurs moléculaires. Cette approche a permis de cloner quatre gènes de résistance à la rouille chez le blé en moins de six mois (Arora et al., 2018).

A ce jour, 26 gènes de résistance à différentes maladies ont été clonés chez le blé avec une forte accélération ces dernières années, et plusieurs dizaines sont en cours (Keller et al., 2018; Marchal et

al., 2018). Par exemple, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de K. Kanyuka (Rothamsted Research, UK) et *via* l'utilisation combinée des ressources et outils de génomique, nous avons cloné le premier gène de résistance à la septoriose (*Stb6*), l'une des maladies foliaires les plus dévastatrices pour les cultures de blé en Europe (Saintenac et al., 2018). *Stb6* code une protéine appartenant à la famille des WAK (Wall Associated Kinase). Le séquençage de ce gène chez 98 variétés de blé a permis d'identifier différents allèles et de définir des marqueurs diagnostics, à la disposition de la filière céréalière pour suivre ce gène dans les différentes variétés.

CONCLUSION

Les plantes ont développé un arsenal de mécanismes de résistance diversifiés et complémentaires. Grâce à l'essor de la génomique, nous avons assisté à une augmentation exponentielle du nombre de gènes clonés contrôlant ces résistances. Nous pouvons légitimement penser que d'ici quelques années plusieurs dizaines de gènes de résistance à différentes maladies seront identifiés et pourront être utilisés en sélection. Dans un futur proche, ceci va se traduire par le développement probable de puces de génotypage dédiés aux gènes de résistance permettant une sélection plus efficace. La plupart des programmes de clonage de gènes de résistance ont concerné et concerne à ce jour principalement des gènes majeurs. Dans un double objectif de diversification des sources de résistance et d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et physiologiques mis en jeu chez les plantes pour contrôler leurs agents pathogènes, un effort conséquent doit être consenti pour l'identification des gènes et fonctions impliqués dans des résistances quantitatives, données pour être plus durables. Le développement d'outils de phénotypage fin doit permettre de surmonter les difficultés inhérentes à l'étude de ces résistances. De même, on assiste au développement de projets de recherche visant à caractériser, chez différentes espèces végétales et différentes maladies, des facteurs de sensibilité ou des suppresseurs de résistance jouant un rôle important dans le contrôle génétique des maladies. Tout ceci devrait nous permettre d'avoir une vision plus intégrative des mécanismes de défense et résistance existant chez une plante cultivée comme le blé, et concourir à diversifier l'arsenal de gènes de résistance potentiellement utilisable en sélection. De plus, une connaissance plus complète des mécanismes contrôlés par ces gènes, et de leur impact sur le développement des agents pathogènes *in planta*, ouvre la voie à des combinaisons de gènes potentiellement plus durables. De même, il devient urgent de comprendre comment ces gènes interagissent, d'étudier leur synergie ou leur antagonisme, de façon à les combiner efficacement (Mundt, 2018).

Si il est clair que la lutte génétique a de beaux jours devant elle, et que sa part dans les stratégies de lutte contre les bioagresseurs devrait croître dans les prochaines années, il est toutefois illusoire d'imaginer que seule, elle suffira à obtenir un contrôle durable des bioagresseurs. Il faut aujourd'hui raisonner l'utilisation de nos gènes de résistance en association avec d'autres leviers dans des stratégies de lutte : réfléchir le déploiement de ces gènes à l'échelle des territoires ou des paysages, mieux intégrer les connaissances sur l'évolution des pathogènes et leur épidémiologie, analyser les interactions positives ou négatives de ces résistances avec d'autres stress, en particulier abiotiques. En un mot rompre avec la facheuse habitude de les utiliser seuls avec comme conséquence leur contournement plus ou moins rapide.

BIBLIOGRAPHIE

Arora S., Steuernagel B., Chandramohan S., Long Y., Matny O., Johnson R., Enk J., Periyannan S., Hatta M.A.M., Athiyannan N., et al. 2018 - Resistance gene discovery and cloning by sequence capture and association genetics. *BioRxiv*

Brown J.K.M., Chartrain L., Lasserre-Zuber P., and Saintenac C. 2015 - Genetics of resistance to *Zymoseptoria tritici* and applications to wheat breeding. *Fungal Genet. Biol.* 79, 33–41.

Buerstmayr H., Ban T., and Anderson J.A. 2009 - QTL mapping and marker-assisted selection for *Fusarium* head blight resistance in wheat: a review. *Plant Breed.* 128, 1–26.

Crossa J., Pérez-Rodríguez P., Cuevas J., Montesinos-López O., Jarquín D., de los Campos G., Burgueño J., González-Camacho J.M., Pérez-Elizalde S., Beyene Y., et al. 2017 - Genomic Selection in Plant Breeding: Methods, Models, and Perspectives. *Trends Plant Sci.* 22, 961–975.

Ellis J.G., Lagudah E.S., Spielmeier W., and Dodds P.N. 2014 - The past, present and future of breeding rust resistant wheat. *Front. Plant Sci.* 5, 641

Faris J.D., Liu Z., and Xu S.S. 2013 - Genetics of tan spot resistance in wheat. *Theor. Appl. Genet.* 126, 2197–2217.

Feuillet C., Travella S., Stein N., Albar L., Nublat A., and Keller B. 2003 - Map-based isolation of the leaf rust disease resistance gene Lr10 from the hexaploid wheat (*Triticum aestivum* L.) genome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100, 15253–15258.

Fones H., and Gurr S. 2015 - The impact of *Septoria tritici* Blotch disease on wheat: An EU perspective. *Fungal Genet. Biol.* 79, 3–7.

Goutam U., Kukreja S., Yadav R., Salaria N., Thakur K., and Goyal A.K. 2015 - Recent trends and perspectives of molecular markers against fungal diseases in wheat. *Front. Microbiol.* 6.

Huang L., Brooks S.A., Li W., Fellers J.P., Trick H.N., and Gill B.S. 2003 - Map-Based Cloning of Leaf Rust Resistance Gene Lr21 From the Large and Polyploid Genome of Bread Wheat. *Genetics* 655–663.

Jones J.D.G., and Dangl J.L. 2006 - The plant immune system. *Nature* 444, 323–329.

Keller B., Wicker T., and Krattinger S.G. 2018 - Advances in Wheat and Pathogen Genomics: Implications for Disease Control. *Annu. Rev. Phytopathol.* 56, 67–87.

Kourelis J., and van der Hoorn R.A.L. 2018 - Defended to the Nines: 25 Years of Resistance Gene Cloning Identifies Nine Mechanisms for R Protein Function. *Plant Cell* 30, 285–299.

Krattinger S.G., Lagudah E.S., Spielmeier W., Singh R.P., Huerta-Espino J., McFadden H., Bossolini E., Selter L.L., and Keller B. 2009 - A Putative ABC Transporter Confers Durable Resistance to Multiple Fungal Pathogens in Wheat. *Science* 323, 1360–1363.

Marchal C., Zhang J., Zhang P., Fenwick P., Steuernagel B., Adamski N.M., Boyd L., McIntosh R., Wulff B.B.H., Berry S., et al. 2018 - BED-domain-containing immune receptors confer diverse resistance spectra to yellow rust. *Nat. Plants*.

McDonald B.A., and Mundt, C.C. 2016 - How Knowledge of Pathogen Population Biology Informs Management of *Septoria tritici* Blotch. *Phytopathology* 106, 948–955.

Mundt C.C. 2018 - Pyramiding for Resistance Durability: Theory and Practice. *Phytopathology* 108, 792–802.

Niks R.E., Qi X., and Marcel T.C. 2015 - Quantitative Resistance to Biotrophic Filamentous Plant Pathogens: Concepts, Misconceptions, and Mechanisms. *Annu. Rev. Phytopathol.* 53, 445–470.

Oliver R.P., Friesen T.L., Faris J.D., and Solomon P.S. 2012 - *Stagonospora nodorum* : From Pathology to Genomics and Host Resistance. *Annu. Rev. Phytopathol.* 50, 23–43.

Rawat N., Pumphrey M.O., Liu S., Zhang X., Tiwari V.K., Ando K., Trick H.N., Bockus W.W., Akhunov E., Anderson J.A., et al. 2016 - Wheat Fhb1 encodes a chimeric lectin with agglutinin domains and a pore-forming toxin-like domain conferring resistance to *Fusarium* head blight. *Nat. Genet.* 48, 1576–1580.

Saintenac C., Lee W.-S., Cambon F., Rudd J.J., King R.C., Marande W., Powers S.J., Bergès H., Phillips A.L., Uauy C., et al. 2018 - Wheat receptor-kinase-like protein Stb6 controls gene-for-gene resistance to fungal pathogen *Zymoseptoria tritici*. *Nat. Genet.* 50, 368–374.

Sánchez-Martín J., Steuernagel B., Ghosh S., Herren G., Hurni S., Adamski N., Vrána J., Kubaláková M., Krattinger S.G., Wicker T., et al. 2016 - Rapid gene isolation in barley and wheat by mutant chromosome sequencing. *Genome Biol.* 17.

Singh R.P., Singh P.K., Rutkoski J., Hodson D.P., He X., Jørgensen L.N., Hovmøller M.S., and Huerta-Espino J. 2016 - Disease Impact on Wheat Yield Potential and Prospects of Genetic Control. *Annu. Rev. Phytopathol.* 54, 303–322.

Steuernagel B., Periyannan S.K., Hernández-Pinzón I., Witek K., Rouse M.N., Yu G., Hatta A., Ayliffe M., Bariana H., Jones J.D.G., et al. 2016 - Rapid cloning of disease-resistance genes in plants using mutagenesis and sequence capture. *Nat. Biotechnol.* 34, 652–655.

The International Wheat Genome Sequencing Consortium (IWGSC), IWGSC RefSeq principal investigators; Appels R., Eversole K., Feuillet C., Keller B., Rogers J., Stein N., IWGSC whole-genome assembly principal investigators; Pozniak C.J., et al. 2018 - Shifting the limits in wheat research and breeding using a fully annotated reference genome. *Science* 361, eaar7191.

Thind A.K., Wicker T., Šimková H., Fossati D., Moullet O., Brabant C., Vrána J., Doležel J., and Krattinger S.G. 2017 - Rapid cloning of genes in hexaploid wheat using cultivar-specific long-range chromosome assembly. *Nat. Biotechnol.* 35, 793–796.