

УДК 636.082.11
ББК 46-3
В27

GENOMIC SELECTION IN ANIMALS
JOEL IRA WELLER
Institute of Animal Sciences Agricultural Research Organization
Bet Dagan, Israel

Веллер, Д. И.

В27 Геномная селекция животных / Д. И. Веллер [науч. ред. пер. с англ. К. В. Племяшов, коррек. пер. с англ. на русск. М. Г. Смарагдов, А. Ф. Яковлев, А. А. Кудинов, Т. Г. Мавродина, А. В. Петрова]. — СПб. : Проспект Науки, 2018. — 208 с.

ISBN 978-5-906109-AA-A

Перевод с английского языка монографии ведущего ученого Института зоологии Центра сельскохозяйственных исследований (Бет-Даган, Израиль). Описана геномная селекция, основанная на синтезе статистической и молекулярной генетик. Рассмотрены ранние эксперименты по выявлению локусов количественных признаков (QTL) при помощи морфологических и биохимических маркеров, начиная со знакового эксперимента Сакса с фасолью (*Phaseolus vulgaris*), развитие ДНК-маркеров, начиная с полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов (RFLP) до однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и вариаций числа копий (CNV), обнаружение QTL и маркеропосредованная/ориентированная селекция (MAS) до возникновения геномной селекции.

Предназначено для научных работников, зоотехников и ветеринаров сельскохозяйственных предприятий. Принесет несомненную пользу студентам вузов, обучающимся по направлению подготовки 36.00.00 «Ветеринария и зоотехния».

УДК 636.082.11
ББК 46-3

Все права защищены. Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена, если на это нет письменного разрешения *John Wiley & Sons, Inc.*

Публикуется с разрешения John Wiley & Sons, Inc., полученного при содействии агентства Александра Корженевского (Россия).

All rights reserved. No part of this book may be reproduced without written permission from John Wiley & Sons, Inc.

Russian language edition published by Prospekt Nauki Publishing House according to the Agreement between John Wiley & Sons, Inc. and Russian Research Institute Of Farm Animal Genetics And Breeding, © 2017

Authorized translation from English language edition published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. All Rights reserved, © 2016

ISBN 978-0-470-96007-3 (англ.) © *John Wiley & Sons, Inc.*, 2016

ISBN 978-5-906106-AA-A (рус.) © ВНИИГРЖ, право издания на русском языке, 2017

© ООО «Проспект Науки», издание на русском языке, 2018

Оглавление

Предилowie научного редактора перевода	8
Предисловие: Добро пожаловать в «землю обетованную»	10
1 Исторический обзор	12
Введение	12
Менделевская теория генетики	12
Менделевская основа количественной вариации	13
Выявление QTL с помощью морфологических и биохимических маркеров	13
ДНК-маркеры, 1974–1994 гг.	14
Развитие ДНК-маркеров, начиная с 1995 года: SNP и CNV	16
Выявление QTL до появления геномной селекции	16
MAS (marker-assisted selection) до появления геномной селекции	17
Резюме	18
2 Типы современных генетических маркеров и методологии генотипирования	19
Введение	19
От биохимических маркеров до ДНК-маркеров	19
Микросателлиты ДНК	20
Однонуклеотидные полиморфизмы	21
Вариация числа копий	21
Полное секвенирование генома	22
Резюме	23
3 Передовые программы разведения животных до появления геномной селекции	24
Введение	24
Внутрипородная селекция: основные принципы и уравнения	24
Традиционные схемы селекции для молочного скота	25
Схемы межпородного скрещивания: преимущества и недостатки	27
Резюме	29
4 Экономическая оценка генетических селекционных программ	30
Введение	30
Национальная экономика и конкуренция между селекционерами	30
Критерии экономической оценки: горизонт прибыли, процентная ставка и доходность инвестиций	32
Резюме	33

5	Наименьшие квадраты, максимальное правдоподобие и байесовская оценка параметров	35
	Введение	35
	Оценка параметров методом наименьших квадратов	35
	Оценка МП для одного параметра	37
	Многопараметрическая оценка МП	39
	Методы максимизации функций правдоподобия	41
	Доверительные интервалы и тестирование гипотез для MLE	41
	Байесовская оценка	43
	Оценка параметров с помощью сэмплирования по Гиббсу	43
	Резюме	44
6	Генетическая оценка на основе признаков: смешанная модель	46
	Введение	46
	Принципы селекционного индекса	47
	Смешанная линейная модель	49
	Уравнения смешанной модели (УСМ)	50
	Решение уравнений смешанной модели	51
	Важные свойства решений УСМ	52
	Многомерный анализ смешанной модели	53
	Модель отдельной особи	54
	Отклонение продуктивности (YD) и отклонение продуктивности дочерей (DYD)	56
	Анализ DYD в качестве зависимой переменной	57
	Резюме	58
7	Максимальное правдоподобие и байесовская оценка параметров QTL с включением случайных эффектов в модель	59
	Введение	59
	Оценка максимального правдоподобия эффектов QTL с включением случайных эффектов в модель, схема дочери	59
	Схема внучки	61
	Определение априорных распределений параметров QTL для схемы внучки	63
	Формула для байесовской оценки и проверки значимости сегрегирующего QTL в схеме внучки	66
	Резюме	67
8	Максимальное правдоподобие, ограниченное максимальное правдоподобие и байесовское оценивание для смешанных моделей	68
	Введение	68
	Вывод решений уравнений смешанной модели с максимальным правдоподобием	68
	Оценка компонентов дисперсии смешанной модели	69
	Оценка максимального правдоподобия КД	70
	Оценка КД методом ограниченного максимального правдоподобия	72

Оценка КД с помощью сэмплирования Гиббса73
Резюме76
9 Распределение генетических эффектов, теория и результаты77
Введение.77
Моделирование полигенной дисперсии77
Эффективное число QTL79
Случай «утерянной наследственности»80
Методы определения причинных мутаций для QTL у животных и людей.81
Определение QTN у молочного скота.82
Оценка количества сегрегирующего QTL на основе исследований картирования сцеплений83
Результаты сканирования генома молочного скота по схеме внучки85
Результаты исследования полногеномных ассоциаций у молочного скота с помощью SNP-чипов85
Резюме87
10 Проблема множественного сравнения88
Введение.88
Множественные маркеры и полногеномное сканирование88
Обнаружение QTL с помощью перестановочных тестов90
Обнаружение QTL на основе частоты ложного обнаружения91
Априорное определение доли ложных положительных тестов94
Смещения в оценке множественных QTL96
Байесовская оценка QTL на основе полногеномного сканирования: теория97
Байесовские модели A и B98
Байесовская оценка QTL на основе полногеномного сканирования: результаты моделирования100
Резюме101
11 Картирование QTL с помощью сцеплений102
Введение.102
Интервальное картирование с помощью нелинейной регрессии: схема обратного скрещивания.102
Интервальное картирование для схемы дочери и внучки104
Вычисление доверительных интервалов.106
Модельные исследования CI107
Эмпирические методы оценки CI, методы параметрического и непараметрического бутстрэпа и метод «складного ножа».108
Резюме109
12 Картирование QTL с помощью неравновесного сцепления111
Введение.111
Оценка неравновесного сцепления в популяциях животных111
Картирование QTL с помощью LD: основные принципы.113
Объединенное картирование сцеплением и LD.114

LD картирование множества признаков и множества QTL	115
Резюме	116
13 Маркер-ориентированная селекция: основные стратегии	117
Введение.	117
Ситуации, в которых селекционный индекс неэффективен.	117
Потенциальный вклад MAS во внутривидовую селекцию:	
общие вопросы	119
Фенотипический отбор в сравнении с MAS для индивидуального отбора.	120
MAS для признаков, связанных с полом.	121
MAS с маркерной и фенотипической информацией о родственниках	122
Максимальная эффективность MAS при всех известных QTL в отношении селекции на основе признаков и снижение RSE в связи с вариантностью выборки.	122
Информация о маркерах в сегрегирующих популяциях.	123
Включение информации о маркерах в генетические оценки «модели животных»	124
Прогнозируемые генетические тренды при GEBV: результаты моделирования	125
Резюме	126
14 Генетическая оценка на основе плотных маркерных карт: основные стратегии	127
Введение.	127
Основные этапы геномной оценки	127
Оценка точности GEBV	128
Источники смещения в геномной оценке.	128
Являются ли маркерные эффекты фиксированными или случайными?	129
Отдельные маркеры или гаплотипы	130
Количество маркеров пригодных для использования в сравнении с общим числом маркеров	131
Отклонения частот генотипа от их ожиданий	131
Включение всех маркеров в сравнении с отбором маркеров с существенными эффектами	132
Матрица геномных отношений	133
Резюме	134
15 Генетическая оценка, основанная на анализе генетических оценок или оценок с помощью DYD	135
Введение.	135
Сравнение одношаговых и многошаговых моделей	135
Вывод и свойства отклонения продуктивности дочери и DYD	136
Вычисление «дерегрессированных» генетических оценок	137
Анализ DYD как зависимой переменной со всеми маркерами, включенными в качестве случайных эффектов	139
Вычисление достоверности GEBV	141
Байесовское взвешивание маркерных эффектов	141

Дополнительные байесовские методы геномной оценки	142
Резюме	143
16 Геномная оценка на основе анализа записей продуктивности	144
Введение.	144
Одношаговые методологии: базовая стратегия	144
Вычисление модифицированной матрицы отношений, когда только часть животных генотипирована: проблема	145
Критерии для допустимых матриц генетических отношений	145
Вычисление модифицированной матрицы отношений, когда только часть животных генотипирована: решение	146
Решение УСМ без инвертирования матрицы H	147
Инвертирование матрицы геномных отношений	147
Оценка надежности значений геномной племенной ценности, полученных одношаговыми методами	148
Одношаговое вычисление геномных оценок с использованием неодинаково взвешенных маркерных эффектов	149
Резюме	150
17 Валидация методик геномных оценок племенной ценности	152
Введение.	152
Критерии качественной оценки прогноза племенной ценности	152
Методы, используемые для проверки геномных генетических показателей	153
Оценка двухшаговой методологии на основе смоделированных данных по молочному скоту	154
Оценка многошаговой методологии на основе фактических данных по молочному скоту	155
Оценка одношаговых методологий на основе фактических данных по молочному скоту	157
Оценка одно- и многошаговых методологий, основанных на фактических данных по птице	158
Оценка одно- и многошаговых методов на основе фактических данных по свиньям.	158
Оценка GEBV для растений на основе фактических данных	159
Резюме	160
18 Побочные результаты геномного анализа: проверка и определение родословной	161
Введение.	161
Влияние неверной идентификации родителя на программы разведения.	161
Принципы проверки и определения родословной с помощью генетических маркеров.	162
Подтверждение отцовства до появления SNP-чипов высокой плотности	163
Подтверждение отцовства после появления SNP-чипов.	164
Проверка более отдаленных родственных связей	165

Реконструкция родословной при помощи генетических маркеров высокой плотности	166
Резюме	167
19 Импутация отсутствующих генотипов:	
методологии, точность и влияние на геномные оценки	168
Введение.	168
Выявление гаплотипов для импутации	169
Импутация у людей и у сельскохозяйственных животных	170
Алгоритмы импутации в популяциях людей и животных	170
Сравнение точности и скорости методов импутации.	172
Влияние импутации на геномные генетические оценки.	173
Резюме	174
20 Обнаружение и подтверждение нуклеотидов	
количественных признаков	175
Введение.	175
GWAS по экономически важным признакам у коммерческих видов животных.	176
Обнаружение QTN: стоит ли оно наших усилий?	177
Обнаружение QTN у сельскохозяйственных животных: что является доказательством?	178
Конкордантность между генотипами ДНК и статусом QTL.	178
Определение конкордантности по схеме APGD	179
Выявление фазы у гетерозиготных дедов по QTL	180
Выявление рецессивных леталей с помощью GWAS и эффекты, связанные с гетерозиготами	181
Проверка QTN при помощи статистических и биологических методов.	182
Резюме	183
21 Дальнейшие исследования и выводы	184
Введение.	184
Больше маркеров или больше особей с генотипами	185
Вычисление геномных оценок для коров и телят	185
Совершенствование методов геномной оценки.	185
Долгосрочные выводы	186
Взвешивание оценок старых и молодых быков	188
Непосредственная генетическая манипуляция у сельскохозяйственных животных	189
Велогенетика: синергетическое использование MAS и манипуляции с зародышевым путем.	189
Резюме	190
Алфавитный указатель	191
Библиография.	197

Предисловие научного редактора перевода



Уважаемые коллеги!

Представляю первое издание на русский язык всемирно известной книги Дж. И. Веллера «Геномная селекция животных». Использование системы геномной оценки — это новый прогрессивный этап в совершенствовании селекционно-племенной работы в животноводстве.

Маркерная селекция, которая в настоящее время обозначается как геномная селекция, стала реальной за последние пять лет у большинства сельскохозяйственных животных, особенно молочного скота. Тем не менее, геномная оценка по-прежнему остается мало изученной разработкой для животноводов. Геномная селекция основана на синтезе статистической и молекулярной генетики, который произошел в течение последних трех десятилетий.

Книга включает в себя как основы менделевской теории генетики, так и способы применения матричной алгебры в животноводстве. Все программы разведения животных основаны на принципах количественной генетики. К 2005 году почти для всех видов животных были разработаны подробные генетические карты на основе генетических маркеров ДНК. Многочисленные исследования показали, что имеющие экономическое значение признаки, определяемые QTL, могут быть обнаружены посредством сцепления с генетическими маркерами.

В книге представлены основные понятия и стратегии геномной оценки, основанные на SNP-чипах высокой плотности. Геномная оценка продолжает оставаться высоко динамичной областью исследований, и дальнейшие открытия и новые идеи, вероятно, изменят данную область в ближайшие несколько лет. В заключении автор подробно останавливается на проблемах, с которыми геномная селекция столкнется в ближайшем будущем, и кратко представил, как методологии геномной оценки могут быть адаптированы для решения этих проблем, рассматриваются ожидаемые технологические достижения, которые могут иметь влияние для будущих программ разведения, включая новые методы прямой генетической манипуляции у сельскохозяйственных животных и оплодотворение *in vitro*.

Убежден, что данная книга будет способствовать не только повышению уровня знаний о современных направлениях развития генетики количественных признаков, но и внедрению передовых научных технологий. Сокращение генерационного интервала между предками в результате использования ранней геномной оценки животных позволяет повысить генетический прогресс. Это способствует повышению качества селекционной работы отрасли животноводства и сказывается на экономических показателях и в целом — на рентабельности животноводства.

Директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт
генетики и разведения сельскохозяйственных животных»,
доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент РАН К. В. Племашов

*Посвящается Элише Элияху,
моему особенному внуку*

Предисловие: добро пожаловать в «землю обетованную»

И вот муж, которого вид как бы вид блестящей меди, и льняная вервь в руке его и трость измерения [...] и в руке того мужа трость измерения в шесть локтей, считая каждый локоть в локоть с ладонью; и намерил он в этом здании одну трость толщины и одну трость вышины.

Иезекииль 40: 3–5

Я занимаюсь изучением генетических маркеров и локусов количественных признаков с тех пор, как начал писать свою докторскую диссертацию под руководством профессора Морриса Соллера и доктора Томаса Броуди в 1977 году. Для моей докторской диссертации мы вырастили 2000 кустов томатов и использовали морфологические и биохимические маркеры (изоферменты). С начала 1980-х годов доктор Соллер был убежден, что маркерориентированная селекция была «не за горами». Теперь я могу без преувеличения сказать, что мы достигли «земли обетованной». Маркерориентированная селекция, которая в настоящее время обозначается как геномная селекция, стала реальной за последние пять лет у большинства важных сельскохозяйственных животных, особенно молочного скота. Тем не менее, геномная оценка по-прежнему остается очень «сырой» разработкой. Несмотря на то что в литературе определенно имеется достаточно материала для обоснования подобного текста в дипломных работах магистров, я вполне уверен, что аналогичный текст через пять лет будет выглядеть совсем иначе.

При написании книги подобного рода постоянно сталкиваешься с проблемой того, что считать уже известным читателю, а что нужно объяснять подробно. Как правило, в области биологии от читателя не требуется глубоких познаний. Любой

фенотипический отбор 97–98
 свиньи, валидация метода GEBV 130
 растения, оценка метода GEBV 130–131
 полигенная вариативность 59–61
 полимеразная цепная реакция (PCR) 3, 7
 полиморфизм
 информационное содержание (PIC) 134
 отсутствие 106
 поли-(TG) повторяющиеся последовательности 3, 8
 домашняя птица
 программ разведения бройлеров 14
 валидация метода GEBV 129–130
 предобусловленный сопряженный градиент 36
 предсказанная способность передачи (PTA_{mate}) 40
 решение максимального правдоподобия 51–52
 многомерный анализ 37–38
 решение 35–36, 121–122
 оценка компонент дисперсии (КД) 52
 сэмплирование по Гиббсу (GS) 55–58
 III метод Хендерсона 52
 оценка максимального правдоподобия 52–54
 оценка ограниченного максимального правдоподобия 54–55
 Морганы 1–2
 проблема множественных сравнений 69
 множественные маркеры и сканирование всего генома 69–71
 обнаружение QTL на основе частоты ложных откликов 71–75
 обнаружение QTL с помощью тестов на перестановку 71
 множественная овуляция и трансплантация эмбрионов (МОЕТ) 18
 анализ множественных QTL 93
 картирование множественных признаков 93
 многомерный анализ смешанной модели 37–38
 вклад в национальную экономику 18
 секвенирование следующего поколения 9
 метод непараметрического бутстрэпа 86, 87
 матрица отношений числителя 34, 38, 56, 92, 108
 матрица псевдозависимости 62
 развитие и оплодотворение ооцитов *in vitro* 157
 оценка параметров 21
 Байесовская оценка 27–28
 Сэмплирование по Гиббсу 28–29
 оценка наименьших квадратов (LSE) 21–22
см. также ОМП
 метод параметрического бутстрэпа 86
 среднее родительское (РА) 125, 128, 129
 сравнения GEBV 125
 дисперсия ошибки прогнозирования (PEV) 26–27, 36, 39, 112
 программы разведения молочного скота с тестированием потомства 12–14, 13
 ожидаемые ежегодные генетические тренды 14
 цикл «прогресс-избыток-банкротство» 18
 доля ложных срабатываний (PFP) 74–75
 доля скрещиваний с полной информацией (PFIM) 134–135
 матрица псевдозависимости 62
 локусы количественных признаков (QTL) 2
 причинные мутации 62–63
см. также нуклеотиды количественных признаков (QTN)
 обнаружение 2–4
 частота ложных обнаружений 71–74, 73
 перестановочные тесты 71
 эффективное количество 61
 генотипическая конкордантность 148–149
 схема внучки 45–46
 Байесовская оценка параметров QTL 49
 априорное распределение параметров QTL 46–48
 картирование сцепления *см.* картирование сцепления
 оценка максимального правдоподобия QTL-эффектов 43–46
 схема дочери 43–45
 упущенная наследуемость 61–62
 анализ множественных QTL 93
 смещения оценки 75–76
 новый вид QTL 155
 моделирование полигенной вариативности 59–61
 сегрегация 2
 количество сегрегирующих QTL, оценка 64–65
см. также Байесовские методы QTN 3, 62–63, 145
 убедительные доказательства 147
 конкордантность 148–149

175
определение 146–147
аргументы за и против 146–147 молочный скот 63–64
определение фазы гетерозиготных производителей 149
проверка статистических и биологических методов 150–151
см. также QTL
случайные переменные 21
реализованная геномная надежность (RGR) 128
выявление рецессивных леталей 150
матрица отношений *см.* матрица геномных отношений; матрица отношений числителя
проверка отношений 136–137
отцовство 134–136
относительная эффективность селекции (RSE) 98 максимальная 99
уменьшение из-за дисперсии выборки 99–100 надежность
генетическая оценка 12, 108, 112, 126
GEBV 116
одношаговые методологии 122–123
MOC (MAS) 5
реализованная геномная надежность (RGR) 128
u 36–37, 112
повторяющаяся ДНК 3
REML 24
компоненты дисперсии смешанной модели 54–55
полиморфизмы длин рестрикционных фрагментов (RFLPs) 3, 7
селекционный индекс 31
коэффициенты 32
принципы 31–33
ситуации, когда он неэффективен 95–96 дисперсия 33
признаки, связанные с полом 98–99, 107
схема пары сибсов 4
простые последовательности повторений (SSR) 3, 8
однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) 4, 8–9 исследование связей по всему геному 66
вычисление геномной оценки племенной ценности (GEBV) 107–108
случайные и фиксированные маркерные эффекты 105 гетерозис «бык-телка» 14
заикающиеся сегменты 3, 8
интервалы поддержки 85
свины, валидация метода GEBV 130
переменные 21
компоненты дисперсии *см.* уравнения смешанной модели
велогенетика 157
сканирование всего генома 69–71
Байесовская оценка QTL *см.* Байесовские методы
внутрипородные селекционные программы 11–12
отклонение производительности (ОП) 39–40
см. также отклонение производительности (ОПД)

ВЕЛЛИЕР Джоэль Ира

ГЕНОМНАЯ СЕЛЕКЦИЯ ЖИВОТНЫХ

Верстка *П. Б. Коробова*
Корректор *О. Д. Камнева*
Дизайн обложки *М. Н. Зуйковой*

Издательство
ООО «Прспект Науки»
www.prospektnauki.ru
E-mail: info@prospektnauki.ru

Подписано в печать **АА.АА.2017**.
Формат 70×100/16. Объем 13 печ. л.
Тираж 500 экз. Заказ

Отпечатано в типографии