

СПЕКУЛЯЦИИ ВОКРУГ ГЕНОМНОЙ СЕЛЕКЦИИ РОССИЙСКОГО МОЛОЧНОГО СКОТА ©

В.М.Кузнецов

Зональный НИИСХ Северо-Востока, Киров

С 2008 года в странах с развитой экономикой началась Эра **практической** геномной селекции (Genomic Selection, **GS**) в животноводстве. Доктор философии из Мичиганского университета США Лес Хансен (2014) отмечал: «Обсуждая вопросы геномной оценки в цепи реклама-осмысление-разочарование-верное восприятие, специалисты хозяйств, скорее всего, находятся на участке пути между осмыслением и разочарованием».

На каком «участке» находимся мы? Что у нас с геномной селекцией?

23-25 июля 2001 года на научной сессии Россельхозакадемии «Стратегия развития животноводства России – XXI век» была озвучена стратегия генетической оценки молочного скота (Кузнецов, 2001б; в более полном изложении – Кузнецов, 2002), которая включала:

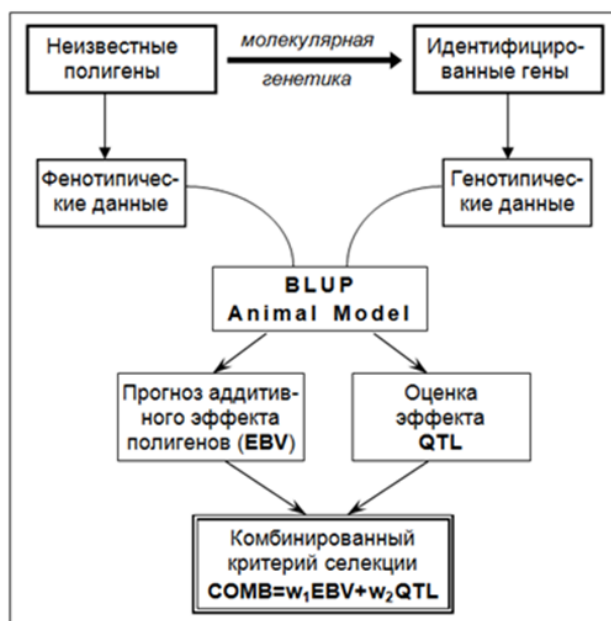


Рис. 1. Схема комплексной генетической оценки w_1 и w_2 – весовые коэффициенты (Кузнецов, 2002)

(а) адаптацию для российских условий оценки полигенной племенной ценности животных по методологии BLUP Animal Model; (б) разработку научного и программного обеспечения децентрализованной системы непрерывной генетической оценки, «накрывающей» коммуникационной сетью все уровни селекционной работы: хозяйство, регион, порода; (в) расширение и углубление исследований по идентификации локусов количественных признаков (Quantitative Trait Loci, QTL), генотипированию животных и **разработке селекционных критериев на основе комбинирования информации по генетическим маркерам и полигенной племенной ценности** (Рис. 1).

ной работы: хозяйство, регион, порода; (в) расширение и углубление исследований по идентификации локусов количественных признаков (Quantitative Trait Loci, QTL), генотипированию животных и **разработке селекционных критериев на основе комбинирования информации по генетическим маркерам и полигенной племенной ценности** (Рис. 1).

Отмечалось, что стратегическая сверхзадача состоит в том, чтобы в первой четверти XXI столетия разработать и внедрить в России децентрализованную систему непрерывной мультипризнаковой генетической оценки по Animal Model с генотипированием по QTL. Информационное обеспечение этой системы должно включать: (а) оценки племенной ценности животных по полигенам, (б) данные по QTL-маркерам и (с) рассчитанные на их основе комбинированные критерии отбора. Реализация этой сверхзадачи позволила бы России встать в один ряд с передовыми, в селекционном отношении, странами мира.

За прошедшие 16 лет были опубликованы различные обзоры: специфических и технических проблем GS с использованием SNP (Смарагдов, 2009), исследовательских и прикладных задач GS (Глазко, 2011), методов оценки геномной племенной ценности и эффективности GS (Кузнецов, 2012), итогов пятилетнего использования GS в Европе и Северной Америке (Смарагдов, 2013), применения репродуктивных технологий для повышения эффективности GS (Юдин и др., 2015а). Популярно GS была изложена в работах (Калашникова, 2010; Янчуков и др., 2013; Яковлев, 2014; Сермягин и др., 2015б; Тележенко, 2016). О результатах использования импортных быков с геномными оценками писали (Сакса, 2014; Мымрин и др., 2014; Янчуков и др., 2015; Иванов и др., 2016).

Геномная селекция – это использование генетических маркеров, в настоящее время полиморфных однонуклеотидных замен (Single Nucleotide Polymorphism, **SNP**), для расчёта *прямой геномной ценности* (Direct Genomic Values, **DGV**) животных, их отбор и подбор по DGV или в комбинации с оценкой полигенной племенной ценностью. Здесь и далее под «полигенной» или «традиционной» подразумевается оценка племенной ценности на базе BLUP-процедуры (Sire Model или Animal Model).

Чтобы получить оценки DGV, необходима ежегодно обновляемая база данных с записями по быкам и/или коровам, включающими: (1) оценки полигенной племенной ценности (Estimated Breeding Value, **EBV**; или Predicted Transmitting Ability, **PTA**=EBV/2) с высокой надёжностью / достоверностью (Reliability, **REL**) по каждому признаку (в худшем случае – оригинальные фенотипические значения признаков) и (2) результаты генотипирования по SNP-маркерам. Эту базу данных называют референт-

ной (референсной) или эталонной, или стандартной, или калибровочной, или контрольной, или прогнозной популяцией, или тренировочной генерацией (Reference Population – **RP**; Predictor Population, Training Generation), которую составляют, как правило, животные предыдущих поколений. Как нам представляется, более адекватна сути терминология из теории распознавания образов: «обучающаяся выборка».

Специальными компьютерными программами величины **EBV** (РТА) дерегрессируют для того, чтобы получить псевдо-переменные **DYD** (Daughter Yield Deviation; упрощено $DYD=PTA/REL$) для быков и **YD** (Yield Deviation) для коров. Эти псевдо-переменные *максимально* «очищены» от влияния *негенетических* факторов процедурой BLUP в процессе расчётов **EBV** (РТА).

Используя **DYD** и/или **YD** в качестве зависимых переменных и генетические маркеры, как независимые переменные, статистическими методами оценивают эффекты SNP-маркеров по каждому признаку, которые и формируют библиотеку SNP-эффектов **RP**. Для оригинальных фенотипических записей используют статистические модели, включающие дополнительно в качестве независимых переменных негенетические факторы, которые влияют на изменчивость того или иного признака.

После рождения бычков и/или тёлочек их генотируют по SNP-маркерам и, используя библиотеку SNP-эффектов, рассчитывают **DGV** (см. Кузнецов, 2012) по каждому признаку (в США с 2015 года еженедельно), при необходимости – комбинированную *геномную оценку племенной ценности* (Genomic Estimated Breeding Value, **ГЕВВ**). Последнюю *упрощенно* можно представить так: $ГЕВВ=DGV+РА$, где **РА** (Parents Average) – оценка полигенной племенной ценности телёнка по родословной. При наличии потомства – $ГЕВВ=DGV+EBV$, где **EBV** – оценка полигенной племенной ценности по качеству потомства. Затем **DGV** (**ГЕВВ**) используют для предварительного и/или окончательного отбора отцов и матерей тёлочек, отцов и матерей бычков, а также при заказном подборе и выборе доноров эмбрионов (варианты **GS** самые различные).

REL полигенной **РА** составляет 25-35%, надёжность геномной оценки, REL_{DGV} , около 50-60%. Если **DGV** комбинируется с

РА, то REL повышается, примерно, на 3-7%% (процентных пунктов). При оценке быков по 80 дочерям $REL_{EBV} = 80-85\%$. Расчёт $GEBV=DGV+EBV$ повышает REL на 5-10%% (относительно EBV). При оценке по 500 дочерям и более $REL_{EBV} > 90\%$ и учёт DGV не повышает надёжность GEBV. В практической GS оценка по геному повышает надёжность прогноза наследственных качеств животных, относительно РА, на 15-20%%. Заметим, международных стандартов по расчёту REL геномных оценок нет.

Наиболее важным следствием GS является сокращение генерационного интервала. Наличие DGV позволяет отбирать животных значительно раньше (при рождении), чем при использовании традиционных методов. Потенциально, средний генерационный интервал можно сократить с 6-8 до 1-2 лет и менее, если использовать репродуктивные технологии. В результате эффективность селекции может быть удвоена (см. Кузнецов, 2012).

Несмотря на то, что в двух десятках стран, если не более, GS за последние 8 лет стала рутинной, А.А. Кудинов, М.Г. Смарагдов и К.В. Племяшов (ФГБНУ ВНИИГРЖ) подали заявку (<http://www.findpatent.ru/zayavka/2015-09-27/2014110321.html>) и получили патент на «Способ геномной селекции крупного рогатого скота» – патент РФ номер 2583301 (<http://www.findpatent.ru/patent/258/2583301.html>; дата обращения: 28.05.2016). Напомним, что «патент» – это документ, свидетельствующий о праве изобретателя на *его изобретение*, о его *приоритете* (толковый словарь русского языка; <http://www.vedu.ru/expdic/21966/>).

Что же изобрели А.А. Кудинов, М.Г. Смарагдов и К.В. Племяшов?

В заявке на патент они отметили: «...отличающийся тем, что (1) референтную популяцию создают из особей женского пола, (2) определяют геномную ценность DGV по результатам сравнения полученной информации о генотипе особи с Библиотекой признаков, накопленной в ходе обработки животных из референтной популяции, (3) а достоверность геномной оценки особи анализируемой популяции, равную r_{XY}^2 , определяют при $X=DGV$ и $Y=РА$, где РА – *средний показатель от всех известных предков для данной особи, взятый из индивидуальной карточки животного*» (нумерация и выделение наши, – В.К.).

По пункту № 1. В обосновании патента утверждалось: «Недостатком способа-прототипа является то, что используют референтные популяции, состоящие только из особей мужского пола». Поэтому и предложили: «...референтную популяцию создают из особей женского пола».

Обоснование ложное, предложение не оригинальное. США – первая страна, которая ещё в августе 2010 г. включила женских особей в RP. Если в 2010 г. по SNP-чиповой технологии генотипировали в среднем 1,8 тыс. самок в месяц, то в 2013 г. – уже 12,7 тыс./мес. (Cooper et al., 2014). На апрель 2015 г. в национальной базе США были данные о 880,8 тыс. генотипированных животных из 44 стран (включая малочисленные породы). В том числе: генотипированных в Северной Америке – 776,5 тыс. (**84% самок**), в Западной Европе – 86,7 тыс. (**51% самок**), в Восточной Европе – 2,2 тыс., **самок – 67%** (Tooker et al., 2015). Голштинская референтная популяция на апрель 2015 г. состояла из 27,5 тыс. оценённых по потомству генотипированных быков и **136,2 тыс. генотипированных коров** с записями (VanRaden, 2016). Для сравнения, в России было генотипировано 499 коров (Смарагдов и др., 2016). К отмеченному выше добавим, RP только из самок имеет недостаток, именно: из-за предпочтительного ухода (например, раздоя коров) фенотипические показатели некоторых особей будут смещёнными (завышенными). Это смещение невозможно устранить статистическими методами.

По пункту № 2. В описании «способа» не указан метод оценки SNP-эффектов, но в обосновании отмечено: «С помощью вычислительных программ, работающих на основании статистических моделей, например G-BLUP (геномная модель лучшего линейного несмещенного прогноза), происходит поиск взаимосвязи аллелей SNP с признаком. Таким образом, создается Библиотека признаков».

Как оценка SNP-эффектов, так и расчёт DGV, изложенные в патенте, полностью соответствуют технологиям, **уже используемым на Западе** (статистические процедуры в разных странах различаются).

По пункту № 3. В обосновании патента утверждалось: «Способ-прототип довольно точно обеспечивает определение

достоверности геномной оценки по особям мужского пола, однако его использование на женских особях крупного рогатого скота приводит к ошибкам вследствие отсутствия точной (адекватной требуемому уровню) племенной оценки коров (в странах с GS проводится и достаточно точная оценка племенной ценности коров, как правило, по Animal Model, – В.К.) в хозяйствах по следующим причинам.

Имеется значительное различие в традиционной племенной оценке между мужской и женской особью, заведомо оценивающей меньше критериев для женской особи ввиду недостаточного количества потомков. Накопление этих критериев и их зависимость от субъективных факторов (заведомо ложные отчеты, недостаток и низкая квалификация персонала, низкий интерес к особям женского пола ввиду их значительного превосходства по количеству, старые методики оценки особей женского пола) ведет к ошибкам при работе с геномной оценкой» (здесь, видимо, авторы патента характеризуют состояние племенного учёта и работы с молочным скотом Ленинградской области, – В.К.).

Авторы, тем не менее, предложили создавать RP из самок и: «...достоверность геномной оценки особей анализируемой популяции, равную r_{XY}^2 , определяют при $X=DGV$ и $Y=PA$, где РА – средний показатель от всех известных предков для данной особи, взятый из индивидуальной карточки животного» (подчёркнутое – это действительное отличие от западных работ, – В.К.).

Во-первых, удивляет то, что авторы патента обозначили «средний показатель от всех известных предков для данной особи, взятый из индивидуальной карточки животного», который рассчитывается селекционерами, как РА. Они или совсем не понимают, что есть РА в иностранных публикациях по GS (см. выше), или специально вводят в заблуждение читателя сходством символов!? Чтобы в дальнейшем не путать читателя, «средний показатель от всех известных предков для данной особи, взятый из индивидуальной карточки животного» был обозначен нами СФПП – средний фенотипический показатель предков.

Во-вторых, за рубежом для расчёта полигенной EBV (РТА) быков и коров используется единая процедура – BLUP Animal Model. EBV для быков рассчитывается по данным потомства,

предков и всех иных известных родственников; EBV для коров – по собственным данным, данным предков и всех иных известных родственников (включая потомство, если имеется). Число дочерей у коровы в десятки и сотни раз меньше, чем их возможное число у быка. Отсюда, REL EBV коровы, конечно, всегда ниже, чем REL EBV быка. Однако она значительно выше, чем при использовании оригинальных фенотипических записей самой коровы и, тем более, СФПП. Другими словами, корреляция *истинного* генотипа коровы с её EBV будет всегда выше, чем со средней величиной собственных фенотипических показателей или со СФПП. Поэтому за рубежом расчёту полигенной EBV коров в программах крупномасштабной селекции придают такое же важное значение, как и расчёту полигенной EBV быков, т.к. задача *системы* селекции матерей коров и матерей быков состоит в том, чтобы отобрать самок с лучшими генотипами.

В-третьих, авторы патента, по всей вероятности, вообще не представляют что такое СФПП, как его рассчитывать, насколько он «достоверен». Корректна ли будет средняя по, например, продуктивности 80 дочерей отца, лактировавших в 4-5 хозяйствах, с продуктивностью матери по двум лактациям? Или просто средняя по показателям матери, матери матери, матери матери матери? Как в этих и множестве других вариантах учитывается влияние года отела, возраста (номера лактации), хозяйства и иных негенетических факторов? Как учитывается вклад предков разных поколений? Как их игнорирование отражается на r_{XY}^2 ? Если для DGV генетическая изменчивость стремиться к 1, а для СФПП – к нулю, то, что будет характеризовать корреляция DGV×СФПП?

Приведём пример. В наших исследованиях (Кузнецов, 2003; с. 190) корреляции BLUP-оценок EBV *быков* со средней продуктивностью их женских предков (матери, матери отца, матери+матери отца) в пяти случаях из девяти были отрицательные, две положительные, но близкие к нулю, и две корреляции, равные +0,18 и +0,29; в среднем +0,01 (у сотрудников ВНИИплем'а подобные корреляции были от -0,05 до +0,10). Следует ли из этих результатов, что надёжность (достоверность) BLUP-оценки быков по потомству равна 0?

В-четвёртых, DGV молодого животного – это *прогнозная* оценка его генотипа по SNP-маркерам, когда ещё нет собственных показателей или показателей потомства. Естественно, возникает вопрос: насколько DGV коррелирует с *истинным* генотипом, прогнозной оценкой которого является полигенная EBV с высокой REL, рассчитанная или по собственным показателям животного, и/или по показателям потомства. Последнее лучше – «По плодам их узнаете их» (Евангелие от Матфея.7:16). Поэтому, когда за рубежом в исследованиях по GS оценки DGV молодых животных сопоставляют или коррелируют с более поздними оценками их EBV (или с дерегрессированными EBV), то это и логично и понятно. Но когда предлагают надёжность геномной оценки измерять корреляцией оценок DGV с величинами СФПП, составляющие которых были получены у животных одного, двух, ..., n поколений *назад*, без учёта влияния многочисленных негенетических факторов и при игнорировании родственных связей между ними, то это, на наш взгляд, **нонсенс**. Ибо цель геномной оценки – обеспечить не только ранний, но и точный прогноз *будущих* показателей (продуктивных, функциональных и т.п.) самого животного (эмбриона) или потомства.

Авторы патента отметили: «Способ обеспечивает возможность осуществления геномной селекции при нехватке особей мужского пола и повышение точности оценки». В качестве подтверждения, они приводят популяцию чёрно-пёстрого скота (~50 тыс. коров), «проживающей» на территории Ленинградской области, в которой, якобы, имеет место быть RP численностью 9000 коров и наличествует библиотека SNP-эффектов. «Случайным подбором были выбраны 1000 нетелей и проведено их генотипирование». Затем были получены их DGV. DGV по удою были скоррелированы с СФПП и квадрат корреляции составил 0,56 (соответствует корреляции 0,75, – В.К.). Авторы как бы дали понять, что было проведено «альтернативное исследование» GS при той же самой RP, но для расчёта надёжности использовался квадрат корреляции $GEBV \times EBV - r_{GEBV \times EBV}^2$. Величина последнего не была показана, но утверждалось, что «...предложенный способ <...> обладает большей достоверностью».

Мы склонны считать это «сравнение» дезинформацией.

Заявка на патент была подана, по всей вероятности, осенью 2015 г. В рассмотренном выше «доказательстве» фигурируют 9000 генотипированных коров референтной популяции и 1000 генотипированных нетелей для расчёта DGV. Однако ни в каких публикациях, эти цифры не фигурируют. Так, в работе (Лоскутов и др., 2015) сообщалось о начале формирования в 2014 г. референтной популяции из 400 первотёлок. В статье (Смарагдов и др., 2016) читаем «*средства бюджета позволяли генотипировать с помощью BovineSNP50 BeadChip только 499 животных*». Племяшов К.В. и др. (2016б) говорили о 800 генотипированных коровах. Н.А. Зиновьева с А.А. Сермягиным (2016), выступая 4 октября 2016 года на семинаре в Ногинске, сообщили об объединённой референтной популяции (Московской и Ленинградской областей), численностью 632 быка! Генотипировать за год около 8000 коров и 1000 нетелей в наших условиях нереально. Следовательно, не было ни прямых, ни «альтернативных» исследование по GS в Ленинградской области! В лучшем случае, что могли сделать патентообладатели, – это на одной и той же выборке, 499 коров, рассчитать SNP-эффекты, DGV и корреляцию со СФПП. Но это уже не валидация (доказательство надёжности оценки), а, мягко выражаясь, её пародия.

Посмотрим результаты валидации геномной оценки за рубежом. В работе (Cooper et al., 2014) было исследовано воздействие типа RP в голштинской породе (только коровы, только быки, коровы+быки) на надёжность геномного прогноза (1486 голштинских быков). По удою при фактической $REL_{РА}=41\%$ надёжность геномной оценки племенной ценности на базе RP коров, или быков, или коров+быков повысилась, соответственно, на 26, 35 и 36%%. По чистой прибыли при $REL_{РА}=35\%$ – на 21, 55, 46%%. То есть RP только из коров обеспечивала надёжность геномной оценки (прогноза) племенной ценности животных ниже, чем RP, состоящая из быков. Включение коров в RP из быков, незначительно повысило надёжность прогноза по геному, а для чистой прибыли даже снизило на 9%% (относительно геномной оценки при бычьей RP).

Результаты из их другой работы (Cooper et al., 2015) представлены в табл. 1.

Таблица 1. Повышение надежности геномной оценки по разным группам признаков, при использовании различных референтных популяций (Cooper et al., 2015)

Группа Признаков	REL _{РА}		(REL _{GEBV} – REL _{РА}) %%					
	коров	быков	валидация для коров			валидация для быков		
			RP(F)	RP(M)	RP(F+M)	RP(F)	RP(M)	RP(F+M)
Продуктивные	26	41	+34	+41	+43	+31	+41	+41
Функциональные	23	36	+3	+11	+13	+11	+36	+36
Воспроизводства	25	28	+14	+9	+14	+8	+43	+41
Экстерьера	23	37	+20	+18	+24	+19	+29	+29
Общая	24	37	+20	+21	+25	+19	+33	+33

Примечание. РА – оценка племенной ценности по предкам; GEBV – геномная EBV; REL – надежность (достоверность); RP – референтная популяция; F – коровы; M – быки.

Надежность геномной оценки коров и быков по продуктивным признакам была, соответственно, на 7 и 10%% ниже, когда RP состояла из коров (в сравнении с RP из быков). Если рассматривать обобщенные по всем признакам результаты, то тип RP практически не влиял на надёжность геномной оценки коров: при коровьей RP надёжность оценки коров была 44%, при бычьей – 45%. Объединение двух RP повысило REL лишь на 4-5%%. При геномной оценке быков коровья RP обеспечивала надёжность на 14%% ниже, чем бычья RP. Увеличение размера RP за счет коров никак не отразилось на надёжности геномной оценки быков.

Таблица 2. Надёжность геномной оценки (прогноза) в зависимости от размера и пола референтной популяции (Chesnais et al., 2016)

Референтная популяция	Дочерей у быка	Число записей	Надежность при h ²		
			0,05	0,20	0,50
2000 быков	50	1000000	11	20	23
	100	200000	16	22	24
10000 быков	50	500000	40	57	63
	100	1000000	48	62	65
1000 коров	-	1000	2	6	14
2000 коров	-	2000	4	14	30
5000 коров	-	5000	8	25	47
10000 коров	-	10000	14	40	65

Примечание. h² – коэффициент наследуемости. Отметим, что различия между теоретической и наблюдаемой REL_{GEBV} были на уровне 8-10%.

Интересны результаты моделирования (Chesnais et al., 2016), иллюстрирующие влияние гендерности RP, её размера и числа дочерей при традиционной оценке быков по качеству потомства на надёжность геномного прогноза (табл. 2).

И в этих исследованиях коровья RP обеспечивала меньшую надёжность геномного прогноза. Независимо от пола, чем больше размер RP, тем выше надёжность геномного прогноза. REL геномного прогноза повышалась с повышением REL традиционных EBV быков по качеству потомства (50 и 100 дочерей). Также, чем выше генетическая изменчивость признака (h^2), тем выше, при прочих равных условиях, была REL геномного прогноза.

В контексте рассматриваемого патента, особенно интересны величины REL геномного прогноза, когда RP состоит только из коров (1000÷10000 голов) и коэффициент наследуемости близок к реальному для продуктивных признаков ($h^2=0,20$; табл. 2). Так, при размере RP 9000 коров, как показано в патенте, можно ожидать надёжность геномного прогноза чуть менее 40% (~38%). Реально же, в обозримые годы, у нас можно ожидать RP размером в 2-5 тыс. коров, что дает REL геномного прогноза на уровне всего 14-25%. В дополнение, в работе (Сермягин и др., 2015а) валидация геномной оценки 61 быка по удою показала тоже достаточно скромный результат – $REL_{GEBV}=35\%$ (RP из 195 быков, оценённых по 47998 первотелкам; в среднем 246 дочерей на быка).

Приведённые фактические и теоретические величины надёжности геномного прогноза в 1,5 раза ниже, чем обещают авторы патента. К этому заметим, в голштинской породе США (~9 млн. коров), где высокий уровень содержания, выращивания и кормления животных, отличный племенной учет, эффективная программа селекции и мощная информационная система, самые современные методы традиционной и геномной оценки племенной ценности, самая большая *коровья* референтная популяция REL геномного прогноза коров по продуктивным признакам составляла 60% (=26+34; табл. 1). В Ленинградской области, где ничего этого нет и популяция 50 тыс. коров, авторы патента утверждают, что их «изобретение» обеспечивает надёжность геномного прогноза 56% (~60%, как и в США)!

ФГБНУ ВНИИГРЖ запатентовало «Способ геномной селекции крупного рогатого скота». «Селекция» – в узком смысле – «отбор», в широком, как мы его понимаем, – «оценка, отбор и использование (подбор)». Геномный прогноз (DGV), как признают патентообладатели, не их изобретение. Выше было показано, что «изобретением» является лишь $r_{DGV \times CФПП}^2$, причём не сама статистическая процедура, а одна из переменных, именно: «средний показатель от всех известных предков для данной особи, взятый из индивидуальной карточки животного» (в нашем обозначении СФПП), использование которой (переменной) для валидации геномной оценки не выдерживает никакой критики.

Может быть ФГБНУ ВНИИГРЖ предлагает нечто оригинальное в геномном отборе и геномном использовании животных? Читаем: «После проведения генотипирования в паспорт животного вносят сведения о проведении генетической оценки с указанием достоверности оценки животного. На основании полученных сведений выдаются рекомендации по хозяйственному использованию животных, сообщается о рациональности использования высокоценных **кормов** (?) для выращивания данного животного, об ожидаемой молочной продуктивности с поправкой на процент достоверности, племенном использовании»!?

Наверное, в патентах не раскрывают «ноу-хау». Но хоть что-то, как-то можно было обозначить. Нет даже намёка на систему селекции отцов и матерей бычков и тёлочек. Ни слова об оценке бычков по качеству потомства: нужна она, или нет. Зато на обещания не скупятся: «...предложенный способ <...> обладает большей достоверностью, что снижает потери ценного генетического материала, исключает недополучение высокопродуктивных животных и выбраковку высокопродуктивных неоправданно забракованных животных»!?

Для чего и для кого этот патент?

Есть ли российский «способ геномной селекции крупного рогатого скота»? Есть ли вообще геномная селекция молочного скота в России?

По нашему мнению, ничего этого нет. Реально – для воспроизводства стад используются импортные быки (сперма) с иностранным геномным прогнозом.

Геномной селекции нет, а награды ВДНХ уже получены: «Золотая осень-2015» – ФГБНУ ВИЖ – диплом за «Разработку концепции и методологии геномной оценки молочного крупного рогатого скота в России» (рис. 2), серебряная медаль в номинации «За *успешное внедрение* инноваций в сельское хозяйство»;

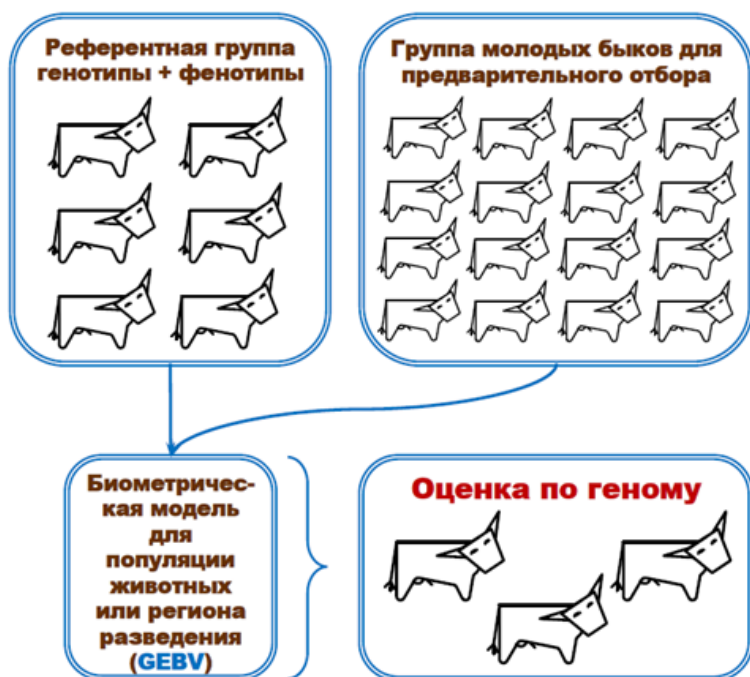


Рис. 2. Схема геномной селекции (Сермягин, Зиновьева, 2015б)

А что же у нас есть?

С 2013 г. геномную оценку быков пытались сделать сотрудники ЗАО «Геноаналитика» и ООО «Мой Ген» (Рукин и др, 2013), но результаты нам неизвестны.

13-17 апреля 2015 года на XXII Международном молодёжном научном форуме «Ломоносов-2015» сотрудники ВИЖ'а А.А. Сермягин и Н.А. Зиновьева представили результаты первой в России **геномной оценки** 61 быка и её валидации (презентация http://vij.ru/images/konf/2015/13-17_aprelya/poster_Sermyagin.pdf; тезисы https://lomonosov-msu.ru/archive/_/Lomonosov_2015/data/section_2_6942.htm). В течение 2015-2016 гг. эти результаты докладывались на различных совещаниях, конференциях и семинарах (более 20). Однако на январь 2017 г. развёрнутой научной публикации нам не известно. Поэтому есть вопросы, в том числе

«Золотая осень-2016» – ФГБНУ ВНИИГРЖ – диплом за «Способ геномной селекции крупного рогатого скота», золотая медаль в номинации «За *успешное внедрение* инноваций в сельское хозяйство».

Интересно, что за эксперты в патентной организации и на «Золотой осени» ВДНХ? Пора бы, уже, российской науке прекратить пускать пыль в глаза.

и по эффективности геномной оценки, которая в разных презентациях различается. Например, по удою:

RP(M)	N _{УВ}	REL _{РА}	REL _{GEBV}	±	Докладчик, место и дата презентации
195	61	9	29	+20	Сермягин, Зиновьева, 2015б; Москва, МГУ, Молодёжный научный форум «Ломоносов», 13.04.15.
256		25	61	+36	Зиновьева, 2015; Быково, ОАО «ГВЦ», 14.04.15.
195	61	9	35	+26	Сермягин и др., 2015а; СПб, ВНИИГРЖ, 18.05.15.
?	119	13	62*		Сермягин, Зиновьева, 2016; СПб, ВНИИГРЖ, 28.11.16.

Примечание. RP(M) – референтная популяция из быков; N_{УВ} – число бычков с геномной оценкой; REL_{РА} – надёжность оценки племенной ценности по родословной; REL_{GEBV} – надёжность геномной оценки. ± – (REL_{GEBV}-REL_{РА}); * – достоверность геномной оценки по сравнению с оценкой по предкам (квадрат рангового коэффициента корреляции).

REL в теории селекции интерпретируют, как коэффициент регрессии оценки племенной ценности (EBV) на истинный генотип животного (A), который неизвестен. Сермягин А.А. и Зиновьева Н.А. (2016) квадрат рангового коэффициента корреляции (коэффициент детерминации) между EBV по родословной (РА) и EBV по SNP-маркерам (GEBV) приняли за достоверность (надёжность) геномной оценки по сравнению с оценкой по предкам ($r_{РА \times GEBV}^2 = 0,62$). Однако это есть всего лишь степень *связности*: 62% изменчивости одной переменной объясняется изменчивостью другой. По остальной части изменчивости соотношение между переменными чисто случайное. Только когда допустим, что REL_{GEBV}=1, тогда разность $1 - r_{РА \times GEBV}^2 = 1 - 0,62 = 0,38$ будет указывать – насколько *менее* надёжна EBV по родословной. Но предположение, что REL_{GEBV}=1, на сегодня для нас чрезвычайно смелое. Заметим также, что, по всей вероятности, в (Сермягин, Зиновьева, 2016) GEBV=РА+DGV (Сермягин, Зиновьева, 2015в). Поэтому величина $r_{РА \times GEBV}^2 = 0,62$ представляется смещённой, т.к. может включать автокорреляционную составляющую.

В большинстве презентаций (постеров) вижевцы приводят следующие величины надёжности, именно: REL_{РА}=9% и REL_{GEBV}=35%, т.е. надёжность геномной оценки выше традиционной по родословной на 26%%. Вроде бы неплохо. Но при REL_{РА}=9% возникает вопрос: что за система оценки полигенной племенной ценности животных имеет место быть в Московской области?

Из теории селекции известно, что надёжность полигенной оценки племенной ценности по родословной есть

$$REL_{PA} = \frac{1}{4}REL_{DAM} + \frac{1}{4}REL_{SIRE}.$$

Если коров оценивают по первой лактации, то надёжность их EBV равна

$$REL_{DAM} = h^2 = 0,28$$

(оценка h^2 взята из работ вижевцев) и потомки будут иметь $REL_{PA} = 7\%$ – на 20% менее, чем у (Сермягин и др., 2015а).

Если быков оценивают по 60 дочерям (n), то надёжность их EBV равна

$$REL_{SIRE} = n / (n + (4 - h^2) / h^2) = 60 / (60 + (4 - 0,28) / 0,28) = 0,82$$

и $REL_{PA} = 21\%$, т.е. в 2,3 раза выше, чем в (Сермягин и др., 2015а).

Когда EBV имеют и мать и отец, то

$$REL_{PA} = \frac{1}{4} 0,28 + \frac{1}{4} 0,82 = 0,07 + 0,21 = 0,28 \text{ или } 28\%.$$

В этом упрощенном примере надёжность полигенной оценки EBV по родословной возрасла в 3 раза, а эффективность геномного прогноза снизилась с 26 до 7%.

В том случае, когда быки оцениваются по 246 дочерям, как утверждают вижевцы, а коровы, допустим, по двум лактациям, то $REL_{PA} = 34\%$, т.е. на уровне геномного прогноза! Заметим, в США по продуктивным признакам $REL_{PA} = 33,5\%$ (табл. 1). $REL_{PA} = 9$ или 13% свидетельствует о том, что в Московской области не было и нет нормальной традиционной системы оценки племенной ценности коров и быков. Нет её и в Ленинградской области. Следовательно, нет и во всём российском племенном скотоводстве, ибо голштинизация (кроссбридинг) у нас возведена в **«главный метод разведения»** (Багиров, 2008).

По экспертным оценкам ВИЖ'а (Сермягин и др., 2016б) надёжность PA за рубежом в среднем 30% (25-35%) в России – 12,5% (10-15%). Соотношение $12,5/30 = 0,42$ возьмём за *фактор трансформации* импортных оценок в оценки, которые можно ожидать в России. Тогда, если в США надёжность геномной EBV была 82% (0,41+0,41; табл. 1), то надёжность российского геномного прогноза можно ожидать на уровне $82 \times 0,42 \approx 34\%$, т.е. той величины, которая была получена в ВИЖ'е на фактических данных, и которая должна быть при *правильной* оценке племенной ценности по родословной.

Может быть, через некоторое время геномный прогноз полностью заменит традиционный прогноз племенной ценности животных. Уже сегодня в странах с эффективными программами селекции молодые бычки с геномной оценкой формально классифицируются, как оцененные быки. Проверяемых быков в их общепринятом смысле больше не существует. «Геномные» бычки всё больше заменяют полновозрастных быков, оцененных по потомству. Некоторые из них – с особенно выдающимися геномными оценками – используются для заказных спариваний. Несмотря на это, прогноз генотипа животных классическим методом (BLUP Animal Model) продолжает оставаться ключевым элементом, т.к. **только в этом случае можно с высокой надёжностью оценить эффекты SNP-маркеров и, следовательно, DGV.** Кроме того, Спелманом было показано, что корреляции между DGV и EBV составляли 0,46-0,65 (цит. по Смарагдов, 2011), что соответствует $r^2 = 0,21-0,42$. Также имеет место мнение, что быки, имеющие только геномную оценку, в дальнейшем с бóльшей долей вероятности *снижат* показатели племенной ценности по сравнению с быками, оцененными по качеству потомства (Хансен, 2014; см. также Иванов и др., 2016).

В отличие от западных фермеров, находящихся в процессе «осмысления и разочарования», наши генетики и селекционеры в безудержном восторге от возможностей GS, делают многообещающие прогнозы по повышению эффективности селекции российского скота. В интервью, опубликованном в майском номере журнала «Животноводство России» за 2014 год, директор ВНИИГРЖ'а К. Племяшов заявил: *«Что касается получения первых результатов в освоении геномной селекции, то, я думаю, на это понадобится года два-три»* (Племяшов, 2014). В начале 2015 г. Н. Зиновьева, Н. Стрекозов и др. (2015) писали: *«Использование разработанной системы геномной оценки для популяции молочного скота Московской области уже ведётся в тестовом режиме, и в текущем году планируется её полномасштабное внедрение. Это станет большим шагом вперёд в направлении повышения конкурентоспособности отечественного племенного материала, а, следовательно, и в решении проблемы импортозамещения».* Ещё более радужные перспективы нарисовал гене-

ральный директор ООО Молочная Компания «Генетика», кандидат ветеринарных наук Д. Никулин (2015): «*Мы глубоко уверены в том, что внедрение геномных технологий в индустрию животноводства даст российским сельхозпроизводителям мощный инструмент для снабжения населения не только нашей страны, но и всего мира продуктами питания*».

Станут ли реальностью эти заявления?

В обозримом будущем с большой вероятностью – нет (два первых уже не осуществились). Искусственное осеменение было ещё более действенным методом, чем GS, но его потенциальные возможности до сих пор продолжают оставаться нереализованными. То же самое с проверкой и оценкой быков по качеству потомства, использованием ЭВМ в племенной работе, генетико-экономической оптимизации селекционных программ. А какие надежды возлагались на иммуногенетические методы, трансплантацию эмбрионов, «моделирование в пробирке самых тонких процессов зарождения живых организмов» (Петриченко, 1983)! Сейчас даже на 75-летнем Юбилее ВНИИГРЖ а не вспоминают о бычке-Первенце (Прохоренко, Голохвастова, 2015), зачатом *in vitro* (Эрнст и др., 1983).

Даже если будут не эпизодические, а более или менее регулярные оценки животных по геному, это ещё не значит, что **геномная селекция** имеет место быть. Быки по потомству оцениваются у нас, наверное, с 1960-х годов прошлого столетия. Но эффективной *традиционной* селекции нет. Вместо неё – заурядное поглотительное скрещивание (Кузнецов, 2013). С конца 1980-х годов то в одном, то в другом регионах быков оценивали по BLUP, есть даже нормативные документы по использованию этого метода, но системы BLUP-селекции животных нет. **Тоже ожидает и геномную селекцию.**

Один из важнейших факторов, влияющих на эффективность GS, – размер референтной популяции. Доктор Кент Вайгел (Weigel, 2008), профессор Университета штата Висконсин (Мадисон, США), свидетельствует: «...*эффект использования геномной оценки проявляется, в основном, в голштинской породе, тогда как для остальных пород он не столь значителен. У джерсеев выигрыш в достоверности оценки при использовании геномного анализа в два раза меньше, чем у голштинов, а у бурого швицкого скота им можно вообще пренебречь. Скромные результаты вы-*

званы в основном гораздо меньшим размером поголовья этих пород и, соответственно, меньшим числом быков, оценённых по качеству потомства для соотнесения маркеров SNP с важными признаками». Напомним, численности ленинградской и московской популяций всего 75 и 89 тыс. коров, соответственно.

Доктор философии из Компании Викинг Генетикс (Швеция) Е.В. Тележенко (2016), ссылаясь на (Goddard, Hayes, 2009), пишет: «Считается, что референсная популяция менее 2000 животных не даст ощутимого преимущества перед традиционной племенной оценкой». В качестве примера он привёл Данию, где в джерсейской породе с референтной популяцией «чуть более 1000» быков преимущество над $REL_{РА}$ было 4%%. Объединение с RP Северной Америки повысило REL геномной оценки на 6%%.

Но мало набрать достаточное число животных в референтную популяцию, надо чтобы записи по ним были качественными. Для быков – это EBV по потомству. У нас даже организация проверки быков по потомству не способствует получению объективных EBV. Так, в обсуждаемом Порядке и условиях организации проведения проверки и оценки быков (Нацплемсоюз, 2015), последние получают официальные результаты, если они были проверены не менее чем по 30 дочерям, отнесённым к пяти и более грациям «стадо-год-сезон» – HYS (для сравнения: в США 4800 доз спермы молодого быка распределяют по 100 стадам). В теоретических исследованиях (Кузнецов, 1983) было показано, что если 30 дочерей лактировали в 6 стадах, то REL_{EBV} будет всего 49%, при наличии 100 дочерей – 61%. Если 100 дочерей в 10 стадах, то $REL_{EBV} = 69%$, в 20 стадах – 76%. Только если 100 дочерей были в 100 стадах, то надёжность оценки EBV достигала 84%. Но 5 HYS могут относиться и к одному стаду. Тогда REL_{EBV} для быков с 30 дочерьми будет 22%, со 100 дочерьми – 25%! Практика показывает, что быки, которые проверяются в небольшом числе стад и по малому числу дочерей, составляют большую часть из оцениваемых. Их реальные REL небольшие, EBV смещённые. При использовании таких EBV качество оценок SNP-эффектов и объективность DGV (GEBV) будут невысокими, эффективность GS – низкая или никакой.

А нужна ли нам геномная селекция?

При существующем голштинозависимом разведении молочного скота, уровне племенной работы и менеджменте – нет.

Во-первых, надёжность геномного прогноза теоретически ниже таковой при оценке по потомству. В наших реальных условиях она будет, как показали приведённые выше расчёты, в лучшем случае, на уровне *правильной* оценки по родословной – 30-35%. То есть из девяти отобранных по геному в дальнейшем соответствовать своему прогнозу будут только три животных. Полагаем, что у селекционеров и фермеров могут возникнуть большие сомнения относительно целесообразности покупки спермы от таких геномно оценённых быков.

Во-вторых, улучшение российского молочного стада идёт за счёт более высокого генетического уровня скота, главным образом, голштинской породы Америки и Европы. В этом случае генерационный интервал по линии «отец-потомок» зависит только от продолжительности использования спермы импортных быков. Поэтому надежда на существенное сокращение генерационного интервала и, за счёт этого, ускорение повышения генетического потенциала нашего молочного скота иллюзорна.

Покажем на примере. В США в 2015 году средний удой 8,5 млн. коров был **10150** кг молока, в Ленинградской области – **7970** кг молока (75 тыс. коров). Разность в 2180 кг обусловлена, как различиями в генетических уровнях популяций, так и различиями в менеджменте (содержании, выращивании и кормлении животных). Пусть отношение генетических и прочих факторов 50:50.

Допустим, что покупаем в США сперму достаточно большого числа молодых бычков и используем её на коровах Ленинградской области в течение двух лет. Тогда средний генерационный интервал для отцов коров составит $9/12+2/2=1,75$ года (9 – продолжительность стельности в месяцах). В области возраст тёлочек при первом отёле 26 мес., а возраст выбытия коров – 3 отёла (Племяшов и др., 2016). Тогда средний генерационный интервал для матерей коров будет $26/12+(3-1)=4,2$ года. При выходе телят на уровне 78% проводить какую-либо селекцию матерей коров невозможно. Поэтому среднегодовой генетический прогресс, который можно ожидать от голштинозависимого разведения, будет

$$(0,5 \times 2180 + 0) / (1,75 + 4,2) = +1090 / 5,95 = +\mathbf{183} \text{ кг/год.}$$

В Московской области при удое коров 6400 кг молока прогноз составил +314 кг/год. Даже при соотношении вкладов генотипа и менеджмента, равном 30:70, прогноз был **189** кг/год. В среднем по двум областям $((+183)+(+189))/2 = +186$ кг/год. По расчётам (Сермягин, Гладырь и др., 2016) при геномной селекции с REEL для быков и матерей ремонтных бычков 36% генетический прогресс *теоретически* может достигать **+174** кг молока на корову в год (при «нашем» генерационном интервале для матерей коров, 4,2 года, – 147 кг/год). Следовательно, *теоретически* возможная эффективность голштинозависимого разведения на уровне, или даже выше, геномной селекция. При этом **нет никаких дополнительных затрат** на создание референтной популяции и генотипирование молодняка для геномной оценки и отбора (внедрение МГД в практическую селекцию обошлось США «в сотни миллионов долларов» (Смарагдов, 2013; по Программе на 2017-2025 гг. (2016) запланированы госинвестиции в 20,5 млрд. руб. на инновационные технологии). Нет даже затрат на традиционную селекцию. Также отметим, при покупке импортной спермы от оценённых по потомству или оценённых по геному быков эффективность голштинозависимого разведения может возрасти.

Эффективность GS зависит от большого числа факторов: достоверности первичных данных, эффективного размера популяции, размера референтной популяции, её структуры, родства референтной популяции с имеющейся в данное время, числа SNP-маркеров, плотности SNP на чипе, числа животных на один SNP-маркер, надёжности и **качества** традиционной оценки племенной ценности по потомству и собственным показателям, статистических моделей для EBV, PA, DGV и GEBV, метода расчёта надёжности, степени генетической изменчивости признака, пропорции генетической вариации улавливаемой маркерами и др. Добиться приемлимых (лучших) показателей по всем этим факторам будет очень даже не просто. *A priori* поглотительное скрещивание, при умелом его применении, – самый простой, быстрый и дешёвый метод генетической модернизации популяций. Но даже этот простой метод в нашем исполнении растянулся на десятилетия и не обеспечивает прогнозную эффективность. Так, реализованный генетический прогресс в ленинградской популяции составил только +46 кг молока на корову в год (Сакса, 2014) или 25% от прогноза.

Как нам представляется, такой же уровень реализации прогноза следует ожидать и для геномной селекции, именно: $174 \times 0,25 = +43,5$ кг молока на корову в год.

Геномная селекция пришла на смену традиционной тогда, когда последняя уже не могла обеспечить *дополнительное* увеличение имеющегося достаточно высокого генетического прогресса (прибылей) в популяциях молочного скота экономически развитых стран. Традиционная селекция – это не то, что имеется у нас (кроссбридинг), а наукоёмкие селекционные программы, в основе которых:

- интенсивные системы оценки, отбора и использования отцов и матерей быков, отцов и матерей коров
- при использовании сложнейших биометрических методов, экономических селекционных индексов по комплексу признаков и информационных технологий
- в совокупности с высокой культурой разведения – гармоничным выращиванием, физиологичным содержанием, полноценным и сбалансированным кормлением животных.

Поэтому, прежде чем говорить о «успешном внедрении» геномной селекции в России, необходимо: (1) поднять культуру разведения и племенного учёта молочного скота; (2) освоить и внедрить современные биометрические методы селекции; (3) провести серьёзные научные исследования по геномной оценке животных. **В научной работе не должно быть спешки, суеты, мнимых «открытий», «изобретений» и «достижений».** Ответственность должна быть не на словах, а на деле.

В последние 2-3 года во ВНИИГРЖ'е и ВИЖ'е проводятся школы, семинары, курсы и т.п. по ДНК-технологиям и геномной оценке с приглашением западных учёных. Практикуются стажировки и обучение молодых специалистов за рубежом. Это хорошо – появляется надежда, что если и не практическая геномная селекция, то хотя бы научные исследования по геномной оценке животных когда-нибудь станут проводиться осознанно и на современном уровне.

06.02.2017