ГЕНЕТИКА, 2020, том 56, № 10, с. 1107–1114

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575:636

ГЕНОМНАЯ СЕЛЕКЦИЯ. II. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

© 2020 г. Ю. А. Столповский[1, *], Г. Р. Свищева[1, 2, *], А. К. Пискунов[1, **]**

[1]*Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия*

[2]*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия*

**e-mail: stolpovsky@mail.ru*

***e-mail: aleksei.piskunov@gmail.com*

****e-mail: gulsvi@mail.ru*

Поступила в редакцию 29.10.2019 г.
После доработки 23.03.2020 г.
Принята к публикации 24.03.2020 г.

Сельское хозяйство имеет жизненно важное значение для эволюции человечества. Изменение окружающей среды, рост численности населения и растущий мировой спрос на пищевые продукты животного и растительного происхождения привели к острой необходимости оптимизировать производство продуктов питания. Геномная селекция – один из наиболее перспективных и безопасных методов улучшения генетических качеств сельскохозяйственных животных и растений. Геномная селекция, основанная на принципе использования информации от большого числа генетических маркеров, распределенных по всему геному, служит для выявления разнообразия в этом геноме, достаточного для оценки племенных ценностей без точного знания о том, где локализованы конкретные гены. В настоящее время, однако, эффективность геномной селекции достигла определенного предела. Кроме того, область ее применения ограничена индустриальными породами животных и сортами растения. В обзоре рассмотрены способы увеличения эффективности геномной селекции и расширения области ее применения, в том числе за счет привлечения технологий из смежных областей знаний.

Ключевые слова: геномная селекция, однонуклеотидный полиморфизм, племенная ценность, одомашненные виды животных, референсная популяция, репродуктивные технологии, редактирование генома, микробиомы.

DOI: 10.31857/S0016675820100124

Благодаря быстрому совершенствованию технологий полногеномного генотипирования и быстрому накоплению информации в биобанках геномная селекция в настоящее время может обеспечить по оценкам разных авторов двукратный генетический прирост по основным хозяйственно полезным признакам у молочного крупного рогатого скота и птицы и несколько меньший прирост у других видов сельскохозяйственных животных и растений. Однако даже такого ожидаемого прогресса будет недостаточно для обеспечения мирового спроса на продукты питания, прогнозируемого к 2050 г. Увеличения эффективности геномной селекции, по всей видимости, можно ожидать за счет привлечения технологий из смежных областей знаний, в частности эмбриологии, биоинженерии, биоинформатики и математической генетики, а также путем применения данных об эпигеноме и микробиоме. Ниже рассмотрены некоторые из таких подходов.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Методы репродуктивных технологий, такие как искусственное оплодотворение, пересадка эмбрионов или разделение семени по полу (сексирование), уже давно применяются в животноводстве, в первую очередь при разведении крупного рогатого скота. В последние годы их арсенал существенно расширяется.

Один из таких методов заключается в генотипировании коров с целью идентификации элитных животных, которых в дальнейшем используют для получения эмбрионов. У таких коров стимулируют ускоренное созревание яйцеклеток. Далее животное оплодотворяется естественным или искусственным путем, а эмбрионы пересаживаются реципиентным самкам – “суррогатным матерям”. Процедуру можно повторять каждые 6–7 недель.

Альтернативным методом является пункция фолликулов для получения зрелых ооцитов

(Ovum pick-up, OPU), в том числе у препубертатных телок, с последующим экстракорпоральным оплодотворением. Такую процедуру можно проводить 1–2 раза в неделю [1]. Использование этих методов может существенно сократить интервал между поколениями, однако за счет интенсивного использования одних и тех же самок повышается риск инбридинга.

Еще одним методом является репродуктивное клонирование, которое также может увеличить интенсивность селекции и тем самым обеспечить больший генетический эффект. Однако данный метод широко применяется только в исследовательских целях на лабораторных животных, поскольку влияние этого метода на генетический аппарат, течение физиологических процессов, продолжительность жизни и другие особенности животных до конца не изучено. Кроме того, существуют также этические проблемы, и повышается риск инбридинга.

Для сокращения риска инбридинга и увеличения точности геномной оценки племенной ценности животных может быть применен метод геномного анализа ооцитов, полученных от неполовозрелых телок [2]. Генотипирование эмбрионов на стадии бластулы может повысить интенсивность селекции, уменьшить интервал между поколениями и снизить инбридинг за счет тестирования большого числа кандидатов. Однако без вреда для эмбриона может быть отделено небольшое количество клеток, что, как правило, недостаточно для проведения генотипирования. Требуется полногеномная амплификация, что методически усложняет процесс [3].

Таким образом, применение современных репродуктивных технологий в геномной селекции позволяет увеличить не только интенсивность отбора, но и его точность, а также значительно сокращает интервал между поколениями. В целом репродуктивные технологии становятся все более доступными. Например, стоимость экстракорпорального оплодотворения приближается к 150 USD в расчете на одного новорожденного теленка [4]. Это дает основания полагать, что указанные технологии могут сделать геномную селекцию возможной там, где она ранее была недоступна в силу “некачественной” референсной популяции, в частности в развивающихся странах или среди редких пород животных. Подробнее о репродуктивных технологиях в геномной селекции можно прочесть в обзоре Юдина и соавт. [1] или Sirard [2].

РАЗВИТИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ МОДЕЛЕЙ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ

Немаловажную роль в геномной селекции играет математико-статистическое обеспечение для обработки фенотипических и генотипических данных. Вычислительные методы, используемые для геномной оценки племенной ценности животных, как правило, основаны на моделях наследования признака, представляющих линейные регрессионные модели со смешанными (фиксированными и случайными) эффектами (смешанные модели). Смешанные модели рассматривают эффекты ковариат (например, возраст, пол и вес при рождении) на анализируемый признак как фиксированные эффекты, а эффекты генетических вариантов – как случайные. Первоначально для вычислений геномной оценки применялась модель наилучшего линейного несмещенного прогноза (Best Linear Unbiased Prediction), называемая SNP-BLUP модель [5], которая основана на данных родословных. Альтернативой для SNP-BLUP модели является геномная BLUP модель (GBLUP), использующая матрицу геномного родства между животными [6]. Показано, что для геномного прогнозирования SNP-BLUP и GBLUP модели эквивалентны [6, 7]. Если в выборке генотипированы не все животные, информация об их генотипах может быть условно рассчитана за счет генотипированных животных (импутация неизмеренных генотипов). Кроме этого, генетическая информация о негенотипированных животных может быть получена из родословной. Так GBLUP модель была расширена до одношаговой GBLUP модели (ssGBLUP) [8–11], где матрица геномного родства и матрица, построенная на родословной для всех животных, объединяются.

В общем виде регрессионную модель наследования признака можно записать как

$$y = X\alpha + Gu + e. \quad (1)$$

Здесь y – $(n \times 1)$ вектор значений признака, измеренного у n животных; X – $(n \times k)$ матрица k ковариат (например, пол, возраст, вес при рождении), α – $(k \times 1)$ вектор фиксированных эффектов k ковариат; G – $(n \times M)$ матрица генотипов M SNP-маркеров; u – $(M \times 1)$ вектор случайных генетических эффектов и e – $(n \times 1)$ вектор случайных регрессионных остатков (или вектор ошибок). Векторы Gu и e распределены мульти-нормально, $Gu \sim MN(\mathbf{0}, \delta_u^2 R)$ и $e \sim MN(\mathbf{0}, \delta_e^2 I)$, где $\mathbf{0}$ – нулевой вектор матожиданий, а δ_u^2 и δ_e^2 – генетическая и средовая компоненты дисперсии признака, I – $(n \times n)$ единичная матрица, а R – $(n \times n)$ матрица родства между индивидами.

Для SNP-BLUP модели матрица R формируется как матрица идентичности по происхождению между животными (IBD), т.е. на основе родословной. Для GBLUP и ssGBLUP моделей R представляет матрицу геномного родства или ее комбинацию с IBD-матрицей. Стоит отметить, что матрица геномного родства вычисляется через матрицу генотипов M генетических вариантов, G,

где ее элемент g_{ij} – число появлений минорного аллеля в j-ом генетическом варианте у i-ого животного (g_{ij} = 0, 1 или 2). Обобщенная формула для расчета R в предположении о равновесии Харди–Вайнберга [12] имеет вид:

$$R = \frac{\breve{G}W\breve{G}^T}{2\sum_{k=1}^{M} p_k(1-p_k)}, \quad (2)$$

где $\breve{G}$ – $(n \times n)$ матрица центрированных генотипов, $\breve{g}_{ik} = g_{ik} - 2p_k$, p_k – частота минорного аллеля k-ого генетического варианта; W – $(M \times M)$, диагональная матрица весов, назначаемых каждому генетическому варианту. Формула (2) совпадает с формулой VanRaden [8], если веса всех генетических вариантов равны 1.

В рамках модели (1) генетическая оценка племенной ценности может быть вычислена как взвешенная сумма оцененных генетических эффектов $\hat{u}$, с весами, определенными через генотипы, например как в работе [13]:

$$\text{GEBV} = G\hat{u} = E(Gu|y) =$$
$$= \delta_u^2 R(\delta_u^2 R + \delta_e^2 I_n)^{-1}(y - X\hat{a}).$$

Регрессионная модель (1) может применяться для геномного прогнозирования и оценки параметров.

Для нахождения оценок модельных параметров (α, δ_u^2 и δ_e^2), необходимых для вычисления GEBV, используются метод максимального правдоподобия с ограничениями, известный как REML (restricted maximum likelihood), или байесовский метод с процедурой семплирования по Гиббсу [14, 15]. При этом применяются различные вычислительные подходы для манипуляций с большими разреженными матрицами геномных данных, а именно метод разложения Холецкого, адаптированный к разреженным матрицам, итерационный метод Гаусса–Зейделя и метод предобусловленного сопряженного градиента [16].

При использовании в модели матрицы геномного родства могут возникнуть проблемы с ее обращением из-за большой размерности выборок. Для решения этой проблемы недавно был предложен приближенный алгоритм для обращения матрицы геномного родства на основе геномных рекурсий [15]. В этом алгоритме, называемом “алгоритм для проверенных и молодых животных” (APY), геномная оценка породной ценности (GEBV) молодого генотипированного животного обусловлена GEBV его предков. Подматрица матрицы R, содержащая генетические связи между проверенными животными, инвертируется напрямую, тогда как все другие коэффициенты матрицы R^{-1}, относящиеся к молодым животным, вычисляются рекурсивно. Следовательно, матрица R^{-1}, вычисленная с помощью алгоритма APY, имеет плотные блоки среди проверенных и между проверенными и молодыми, но имеет только диагональные подматрицы для молодых животных. Так как инверсия необходима только для подмножества проверенных животных, вычислительная сложность алгоритма APY является кубической относительно числа проверенных животных, но может быть линейна относительно числа молодых животных [17]. Следовательно, обращение матрицы R с помощью APY может быть выполнено для большого числа молодых генотипированных животных [15].

Для системы регрессионных уравнений, которая строится на разреженной матрице геномного родства, но содержащей плотные блоки, сравнительно недавно был разработан вычислительный метод YAMS [18, 19]. Этот метод использует процедуры разложения Холецкого, специально предназначенные для блочно-разреженных матриц. Метод YAMS значительно улучшил производительность по сравнению с методами, которые рассматривают матрицу геномного родства без плотных блоков. Метод YAMS способен анализировать популяции размерностью больше 50000 генотипированных животных. С вычислительной точки зрения геномная селекция становится зрелой методологией. Однако остаются проблемы, общие в области полногеномного анализа, которые связаны с недоучетом неравновесия по сцеплению и конфаундингом, вызванным неучтенными ковариатами, например априорной информативностью генетических вариантов.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭПИГЕНОМНЫХ ДАННЫХ

Геном сельскохозяйственных животных полностью расшифрован. Однако по сравнению с количеством прочтенных пар оснований количество известных структур белков ничтожно. Другими словами, расшифровка генома, скорее, буквальная, чем функциональная. До сих пор в базах данных остаются неизвестными функции множества белков. В настоящее время основной задачей исследователей стала функциональная расшифровка геномов человека, животных и растений.

Накапливается все больше данных о том, что значительная часть генетической вариации сложных признаков, таких как большинство болезней человека или различные показатели продуктивности сельскохозяйственных животных и растений, обусловлена действием не столько кодирующих, сколько регуляторных элементов генома. Большинство из этих молекул, как предполагается, влияют на активность “переключателей” генов: проксимальных промотеров, дистантных энхансеров и сайленсеров. С целью идентификации регуляторных элементов и находящихся под их влиянием генов у крупного рогатого скота в на-

стоящее время проводится ряд исследований. Большинство из них объединено в международный проект по функциональному аннотированию геномов животных (Functional Annotation of Animal Genomes, FAANG) [20]. В рамках проекта составлены сравнительные карты энхансеров (основанные на модификации гистонов) среди 20 видов животных, а также тканеспецифичные карты метилирования ДНК [21, 22]. Эти данные могут стать ключом к более глубокому пониманию функциональной и эволюционной генетики млекопитающих.

Эпигеномные карты дополняются данными о транскрипции белка в различных тканях с целью анализа так называемых транскриптомных локусов количественных признаков у сельскохозяйственных животных (expression quantitative trait loci, eQTL) [23]. По всей видимости, в самое ближайшее время эти данные будут включены в алгоритмы геномной оценки племенных животных, что может повысить эффективность геномной селекции.

ТЕХНОЛОГИИ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА

Первые сообщения о возможности редактирования генома вызвали большой интерес среди селекционеров. Не боясь преувеличения, можно сказать, что технологии редактирования геномов должны совершить своего рода революцию в селекционной работе. Редактирование геномов позволит решить ряд проблем, связанных либо с необходимостью поиска нужных генетических вариантов у родительского поколения, либо с передачей желаемых мутаций между популяциями и видами, либо со сборкой генов *de novo*. Однако до сих пор технологии редактирования генома не оказали масштабного влияния на процесс улучшения генетических качеств в животноводстве и растениеводстве (не отменяя, однако, того факта, что это может произойти в скором будущем). По всей видимости, это связано с тем, что создание трансгенных организмов остается трудным и дорогим процессом, полезных трансгенных конструкций создано весьма ограниченное количество, а значительная часть населения опасается генетически модифицированных продуктов.

Первые техники редактирования генома, такие как ядерные микроинъекции и трансфекция ретровирусами, обладали существенными недостатками, в частности приводили к выключению эндогенных генов. Ситуация изменилась с разработкой программируемых нуклеаз, в частности цинк-пальцевых нуклеаз ZFNs, химерных комплексов TALENs и, наконец, комплексов CRISP–Cas9. Эти три системы имеют схожий принцип работы: конструкция, узнающая нужную последовательность ДНК, соединена с ферментом, который вносит разрыв в обе нити молекулы (ZFNs, TALENs и CRISP–CAS9), либо регулирует активность промоторов (CRISP–Cas9), обеспечивая, таким образом, высокую направленность и специфичность действия. В случае использования нуклеаз ZFNs и TALENs направляющими конструкциями служат белки, а в случае использования комплексов CRISP–Cas9 – молекулы РНК. Все три системы широко используются в настоящее время. Например, в 2018 г. с помощью цинк-пальцевых нуклеаз удалось точечно и полностью нокаутировать аллели гена бета-лактоглобулина у коровы, которая впоследствии дала здоровое потомство. Таким образом, была показана возможность производства гипоаллергенного молока с помощью технологий редактирования генома [24]. Наиболее совершенной считается система CRISP–Cas9, которая была разработана на основе результатов, полученных при изучении механизмов защиты бактериальных клеток от повторных проникновений бактериофага. С помощью этой системы можно осуществлять любые редактирования генома: вносить точечные мутации, выстраивать новые последовательности, либо, наоборот, удалять крупные участки ДНК, изменять активность отдельных генетических элементов. Причем с помощью системы CRISP–Cas9 в клетку можно вносить большое число генетических модификаций одновременно. Стоит также отметить, что применение системы CRISP–Cas9 требует значительно меньших финансовых затрат на реагенты, чем применение других методов редактирования геномов. В обзоре [25] обобщены сведения об успешных генных модификациях у сельскохозяйственных животных. К результатам успешного применения технологии геномного редактирования можно отнести блокирование гена миостатина *MSTN*, которое приводит к удвоению мускулатуры у крупного рогатого скота, овец и свиней [26, 27], интрогрессию аллеля POLLED, ассоциированного с признаком комолости крупного рогатого скота [28], а также интрогрессию генов *RELA* и *CD163* у свиней для повышения резистентности к африканской чуме [26] и к вирусу репродуктивно-респираторного синдрома – заболевания, которое в наибольшей степени влияет на экономику этой области животноводства во всем мире. Эти и другие исследования показали, что геномное редактирование в сравнении с традиционными методами может быть использовано для более быстрого снижения частоты аллелей нежелательных генетических вариантов, сохраняя при этом прежний уровень генетического прироста, причем со сравнительно меньшим увеличением инбридинга.

Научным сообществом была предложена стратегия, предназначенная для “поддержания” аллелей путем редактирования генома (Promotion of Alleles by Genome Editing, PAGE) [29]. Эта стратегия совмещает методы генного редактирования и

геномную селекцию у крупного рогатого скота. Согласно этой стратегии, предполагается отбирать лучших быков-производителей на основе геномной оценки племенной ценности животных, а затем редактировать геном их потомства на этапе зиготы, переводя наиболее "выигрышные" гены в гомозиготное состояние. С помощью математического моделирования было показано, что стратегия PAGE может усиливать эффективность геномной селекции в 2–4 раза за интервал в 20 поколений [29]. Таким образом, технологии редактирования генома обладают существенным потенциалом и, возможно, способны совершить переворот в животноводстве и растениеводстве. Произойдет ли это и если произойдет, то как скоро, зависит от целого ряда факторов, в частности от принятия обществом технологий геномного редактирования, от преодоления вычислительных трудностей, а также от уровня понимания биологии комплексных признаков, которая в значительной степени остается неисследованной.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ О МИКРОБИОМЕ

Микробиом представляет собой уникальную для каждого животного систему микроорганизмов, включая эндогенные бактерии. В научной литературе появляется все больше сообщений о роли микробиома в регуляции целого ряда физиологических процессов: от метаболических и иммунных до когнитивных. Показано, что качественное или количественное изменения эндогенной бактериальной флоры могут приводить к развитию разнообразных патологических состояний: аллергическим и аутоиммунным заболеваниям, сахарному диабету и деменции [30]. Объектом большинства исследований микробиома является человек, однако можно предположить, что роль бактерий в регуляции жизнедеятельности у жвачных животных не менее существенна, учитывая свойственный им характер пищеварения. У жвачных животных облигатные симбиотические отношения с бактериями рубца установились более 50 млн лет назад. В этих отношениях способность жвачного переваривать пищу полностью зависит от функционирования его микробиома. Выявлено, что генетический состав микробиоты кишечника у крупного рогатого скота является наследуемым признаком и коррелирует с рядом физиолого-биохимических характеристик: содержанием аминокислот в рубце, параметрами метаболизма метана, содержанием белка и жира в молоке, эффективностью кормления и другими [31].

Данные о геноме и транскриптоме бактерий рубца у жвачных животных могут быть интегрированы в геномную оценку племенной ценности с помощью модели BLUP и ее модификаций. Недавно было показано, что добавление генотипических данных, полученных для бактерий из рубца животных, увеличило точность геномной оценки племенной ценности и эффективность кормления у быков Голштинской породы более чем в 1.5 раза (точность без учета данных о генотипах бактерий составила 0.33, а с учетом – 0.57). Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку выборка, использованная в работе, состояла всего из 28 животных [32, 33]. Тем не менее результаты работы демонстрируют перспективность использованных подходов. Можно ожидать, что схожая методология может быть использована в будущих исследованиях, нацеленных не только на увеличение точности геномной оценки экономически важных признаков, но также на уменьшение выброса метана в атмосферу, что также принципиально важно для животноводства.

ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ПРИРОДЫ И ОБЩЕСТВА

Геномная селекция не подразумевает импортирования чужеродного генетического материала в геном организма, она нацелена на направленное изменение собственных генов. По сути геномная селекция – это лишь новый, более эффективный инструмент для оценки генетического потенциала и прогнозирования качества потомства.

Однако генетический отбор является биологическим механизмом, поэтому вмешательство в него, тем более столь интенсивное, может нарушить естественный ход природных процессов в том случае, если генетически усовершенствованные животные или растения окажутся в дикой природе. Вторичное одичание – довольно маловероятное, но вполне возможное событие, в особенности для растений. Примером может служить проникновение растения вида борщевик сосновский в естественные экосистемы с последующим их разрушением. Животные и растения, являющиеся результатом тщательной селекции, могут вступать в конкуренцию с эндемичными видами и вытеснять их из естественной среды обитания за счет, например, повышенной резистентности к заболеваниям или устойчивости к низким температурам [34].

Одним из наиболее существенных негативных последствий применения геномной селекции может стать исчезновение малочисленных локальных пород животных, поскольку содержание последних становится экономически неэффективным. Одновременно с малочисленными породами в зоне

риска оказываются тесно связанные с ними народы и культуры [35]. В определенной степени данная проблема может быть решена путем применения методов геномной селекции к редким и малочисленным породам. Однако эффективность селекции в данном случае ограничена, поскольку генофонд редких и малочисленных пород может существенно отличаться от генофонда референсной выборки. Составление референсной популяции одной породы, включение в нее женских особей, а также использование методов кластерного анализа с учетом консервативных между породами блоков способны лишь незначительно улучшить точность геномной оценки племенной ценности животных [36]. Можно ожидать, что данная проблема будет хотя бы отчасти разрешена путем тщательного изучения генофонда редких пород животных, а также исследованием процессов доместикации. Очевидно, что такие программы требуют внешней поддержки со стороны государства или некоммерческих фондов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геномная селекция – интенсивно развивающаяся междисциплинарная область знаний. Привлечение эпигеномных и транскриптомных данных, данных о микробиоме, использование репродуктивных технологий, методов редактирования генома и новых математических моделей и методов в ближайшее время могут существенно увеличить точность геномной оценки племенной значимости и эффективность геномной селекции сельскохозяйственных животных и растений. Ожидается, что таким образом хотя бы отчасти удастся решить проблему всевозрастающего мирового спроса на продукты питания. В то же время необходимо осознавать ограничения геномной селекции, ее возможные негативные последствия для природы и общества. Двигатель прогресса в геномной селекции – в основном экономический. Тем не менее развитие этой отрасли знаний привело к появлению огромных массивов ценных данных и к развитию ряда тонких технологий, которые могут быть использованы научным сообществом для исследования фундаментальных вопросов, в частности процессов доместикации, молекулярных механизмов эволюции, проблем сохранения редких пород и видов животных и растений.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 19-76-20061.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Юдин Н.С., Лукьянов К.И., Воевода М.И., Колчанов Н.А.* Применение репродуктивных технологий для повышения эффективности геномной селекции молочного крупного рогатого скота // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 3. С. 277–285. https://doi.org/10.18699/VJ15.035
2. *Sirard M.A.* 40 years of bovine IVF in the new genomic selection context // Reproduction. 2018. V. 156. № 1. P. 1–7. https://doi.org/10.1530/REP-18-0008
3. *Hornak M., Kubicek D., Broz P. et al.* Aneuploidy detection and mtDNA quantification in bovine embryos with different cleavage onset using a next-generation sequencing-based protocol // Cytogenet. Genome Res. 2016. V. 150. № 1. P. 60–67. https://doi.org/10.1159/000452923
4. *Carvalheiro R.* Genomic selection in nelore cattle in Brazil // Proc. 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. 2014. Volume Species Breeding Beef Cattle. P. 258.
5. *Gianola D., de los Campos G., Hill W.G. et al.* Additive genetic variability and the bayesian alphabet // Genetics. 2009. V. 183. № 1. P. 347–363. https://doi.org/10.1534/genetics.109.103952
6. *Van Raden P.M.* Efficient methods to compute genomic predictions // J. Dairy Sci. 2008. V. 91. P. 4414–4423.
7. *Strandén I., Christensen O.F.* Allele coding in genomic evaluation // Genet. Sel. Evol. 2011. V. 43. № 25. https://doi.org/10.1186/1297-9686-43-25
8. *Legarra A., Aguilar I., Misztal I.* A relationship matrix including full pedigree and genomic information // J. Dairy Sci. 2009. V. 92. P. 4656–4663.
9. *Aguilar I., Misztal I., Johnson D.L. et al.* Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score // J. Dairy Sci. 2010. V. 93. P. 743–752. https://doi.org/10.3168/jds.2009-2730
10. *Christensen O.F., Lund M.S.* Genomic prediction when some animals are not genotyped // Genet. Sel. Evol. 2010. V. 42. № 2. https://doi.org/10.1186/1297-9686-42-2
11. *Legarra A., Christensen O., Aguilar I., Misztal I.* Single step, a general approach for genomic selection // Livestock Sci. 2014. V. 166. P. 54–65. https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.04.029
12. *Wang Ch., Zöllner S., Rosenberg N.A.* A quantitative comparison of the similarity between genes and geography in worldwide human populations // PLoS Genet. 2012 (publ. online). https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002886

13. *Henderson C.R.* Best linear unbiased estimation and prediction under a selection model // Biometrics. 1975. V. 31. № 2. P. 423–447.

14. *Mrode R.A.* Linear models for the prediction of animal breeding values. Wallingford: Cabi Publ., 2014. 3rd ed. 360 p.

15. *Misztal I., Legarra A., Aguilar I.* Using recursion to compute the inverse of the genomic relationship matrix // J. Dairy Sci. 2014. V. 97. P. 3943–3952. https://doi.org/10.3168/jds.2013-7752

16. *Misztal I., Legarra A.* Invited review: efficient computation strategies in genomic selection // Animal. 2017. V. 11. № 5. P. 731–736. https://doi.org/10.1017/S1751731116002366

17. *Tsuruta Sh., Misztal I., Strandén I.* Use of the preconditioned conjugate gradient algorithm as a generic solver for mixed-model equations in animal breeding applications // J. Animal Sci. 2001. V. 79. P. 1166–1172. https://doi.org/10.2527/2001.7951166x

18. *Masuda Yu., Aguilar I., Tsuruta Sh., Misztal I.* Acceleration of computations in AI REML for single-step GBLUP models // Proc., 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production. 2014. (publ. online) https://doi.org/10.13140/2.1.1655.7760.

19. *Masuda Yu., Aguilar I., Tsuruta S., Misztal I.* Technical note: Acceleration of sparse operations for average-information REML analyses with supernodal methods and sparse-storage refinements // J. Anim. Sci. 2015. V. 93. № 10. P. 4670–4674. https://doi.org/10.2527/jas.2015-9395

20. *Andersson L., Bottema C., Archibald A.L., Brauning R.* Coordinated international action to accelerate genome-to-phenome with FAANG, the Functional Annotation of Animal Genomes project // Genome Biol. 2015. V. 16. P. 57–63. https://doi.org/10.1186/s13059-015-0622-4

21. *Villar D., Berthelot C., Aldridge S. et al.* Enhancer evolution across 20 mammalian species // Cell. 2015. V. 160. № 3. P. 554–566. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.006

22. *Zhou Y., Bickhart D.M., Xu L. et al.* Reduced representation bisulphite sequencing of ten bovine somatic tissues reveals DNA methylation patterns and their impacts on gene expression // BMC Genomics. 2016. V. 17. https://doi.org/10.1186/s12864-016-3116-1

23. *Khansefid M., Pryce J.E., Bolormaa S. et al.* Comparing allele specific expression and local expression quantitative trait loci and the influence of gene expression on complex trait variation in cattle // BMC Genomics. 2018. V. 19. № 1. https://doi.org/10.1186/s12864-018-5181-0

24. *Sun Z., Wang M., Han S. et al.* Production of hypoallergenic milk from DNA-free beta-lactoglobulin (BLG) gene knockout cow using zinc-finger nucleases mRNA // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. https://doi.org/10.1038/s41598-018-32024-x

25. *Van Eenennaam A.L.* Genetic modification of food animals // Curr. Opin. Biotechnol. 2017. V. 44. P. 27–34. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.10.007

26. *Lillico S., Proudfoot Ch., Carlson D. et al.* Live pigs produced from genome edited zygotes // Sci. Reports. 2013. V. 3. P. 2847. https://doi.org/10.1038/srep02847

27. *Qian L., Tang M., Yang J. et al.* Targeted mutations in myostatin by zinc-finger nucleases result in double-muscled phenotype in Meishan pigs // Sci. Reports. 2015. V. 5. P. 14435. https://doi.org/10.1038/srep14435

28. *Mueller M.L., Cole J.B., Sonstegard T.S., Van Eenennaam A.L.* Comparison of gene editing versus conventional breeding to introgress the POLLED allele into the US dairy cattle population // J. Dairy Sci. 2019. V. 102. № 5. P. 4215–4226. https://doi.org/10.3168/jds.2018-15892

29. *Jenko J., Gorjanc G., Cleveland M.A. et al.* Potential of promotion of alleles by genome editing to improve quantitative traits in livestock breeding programs // Genet. Sel. Evol. 2015. V. 47. https://doi.org/10.1186/s12711-015-0135-3

30. *Saji N., Niida S., Murotani K. et al.*Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38218-7

31. *Sasson G., Kruger Ben-Shabat S., Seroussi E. et al.* Heritable bovine rumen bacteria are phylogenetically related and correlated with the cow's capacity to harvest energy from its feed // MBio. 2017. V. 8. № 4. https://doi.org/10.1128/mBio.00703-17

32. *Wang H., Zheng H., Browne F. et al.* Integrated metagenomic analysis of the rumen microbiome of cattle reveals key biological mechanisms associated with methane traits // Methods. 2017. V. 15. № 124. P. 108–119. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.05.029

33. *Wang M., Pryce J.E., Savin K., Hayes B.J.* Prediction of residual feed intake from genome & metagenome profiles in first lactation Holstein-Friesian dairy cattle // Proc. Assoc. Adv. Breed. Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38218-7

34. *Кондратьев М.Н., Бударин С.Н., Ларикова Ю.С.* Физиолого-экологические механизмы инвазивного проникновения борщевика Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden) в неиспользуемые агроэкосистемы // Изв. Тимирязевской с.-х. академии. 2015. Т. 2. С. 36–39.

35. *Столповский Ю.А., Захаров-Гезехус И.А.* Проблема сохранения генофондов доместицированных животных // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2017. Т. 21(4). С. 477–486. https://doi.org/10.18699/VJ17.266

36. *Ventura R., Larmer S., Schenkel F.S. et al.* Genomic clustering helps to improve prediction in a multibreed population // J. Anim. Sci. 2016. V. 94. № 5. P. 1844–1856. https://doi.org/10.2527/jas.2016-0322

Genomic Selection. II. Latest Trends and Future Trajectories

Yu. A. Stolpovsky[a, *], G. R. Svishcheva[b, *], and A. K. Piskunov[a, **]**

[a] *Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Science, Moscow, 119991 Russia*

[b] *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

**e-mail: stolpovsky@mail.ru*

***e-mail: aleksei.piskunov@gmail.com*

****e-mail: gulsvi@mail.ru*

Agriculture is an essential component of the mankind evolution. Environmental changes, human population growth and increasing global demand for animal and vegetable food products have led to an urgent need for optimization of food production. Genomic selection is one of the most promising and safe methods for improving the genetic qualities of farm animals and plants. Genomic selection is based on the principle of using information from a large number of genetic markers distributed throughout the genome and serves to identify such a diversity in this genome that is sufficient enough to predict breading values without knowing exactly where specific genes are located. However, the effectiveness of genomic selection has currently reached a certain limit. In addition, it can be applied only within industrial breeds of animals and plant lines. The review discusses the ways to increase the effectiveness and application fields for genomic selection, particularly by implementing technologies from related sciences.

Keywords: genomic selection, single nucleotide polymorphism, breeding value, domesticated animal species, reference population,reproductive technologies, genome editing, microbiomes.