

ГЕНЕТИКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

¹Ларина О.В., ¹Шапошников И.Т., ¹Бахтина А.В.,
²Воеводин А.В., ²Суслов Д.Ю.

¹Воронежский государственный аграрный университет имени императора
Петра I, Российская Федерация

²ООО «ЦентрПлем», Российская Федерация

Благодаря трудам Ч. Дарвина и Г. Менделя XIX век в биологии называют эрой Эволюции и Генетики, открытие структуры молекулы ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком и расшифровка её первичной последовательности предопределили XX веку быть эрой Геномики, а наступившему XXI веку предрекают стать эрой Эпигенетики.

Геномика. Геномика – раздел генетики, который изучает геномы и отдельные гены на молекулярном уровне, их структуру и функции, а также их использование в генной инженерии, генной терапии и биотехнологии.

Если обратиться к мировой истории генетического прогресса, то мы увидим следующую картину.

До 1965 года в животноводстве вёлся отбор по фенотипу животного (какое животное самое «красивое» и «правильное» с точки зрения селекционера) – скорость генетического прогресса была незначительная (генетический прогресс сравним со скоростью пешехода).

В 1965–2010 годах появляются первые отдельные селекционные индексы, и скорость генетического прогресса увеличивается (скорость велосипеда), а с появлением индекса BLUP (Best Linear Unbiased Prediction) – наилучшего линейного несмещенного прогноза на рубеже 1980–90-х годов происходит действительно революционный рывок генетического прогресса (скорость автомобиля). Это именно тот период, когда ведущие западные генетические компании стали ежегодно прибавлять в отрыве от традиционных методов генетической работы, происходящей в СССР, а впоследствии – в России.

В середине 2000-х годов ведущие мировые генетические компании перешли к разработке, апробации и последующему внедрению геномной селекции – (генетический прогресс сравним со скоростью гоночного автомобиля).

Впервые термин «геномная селекция» был предложен С.S. Haley и Р.М. Visscher в 1998 году, а Т.Н.Е. Meuwissen с соавторами в 2001 году разработали принципиальную методологию аналитической оценки племенной ценности на основе ДНК-маркеров, которые охватывают весь геном животного.

Родоначальником геномной селекции является маркерная селекция. Маркерная селекция – это использование маркеров для маркирования генов количественного признака, что дает возможность установить

наличие или отсутствие в геноме определенных генов (аллелей генов). Известно, что большая часть хозяйственно ценных селекционных признаков имеет полигенный характер, т.е. контролируется множеством генов. При этом изменчивость признаков под воздействием факторов внешней среды может достигать 50 %. В то же время имеются гены или группа генов, а точнее аллели этих генов, вклад которых в проявление того или иного признака продуктивности при любых условиях среды более значителен и имеет четко выраженный эффект. Такие гены называются основными генами локусов количественных признаков QTL (Quantitative Trait Loci). Молекулярно-генетические методы позволяют определить различия между животными по аллельным вариантам в локусах ДНК, которые или непосредственно влияют на проявление признака, либо связаны с QTL, что делает возможным картировать эти локусы и проводить отбор животных непосредственно по генотипам, т.е. по генетическим маркерам. Применение ДНК-маркеров для ускорения решения селекционных задач получило название «селекция с помощью маркеров или маркер-зависимая селекция (MAS-marker-assisted selection)».

Успехи в совершенствовании методов биологии и молекулярной генетики, накопление фундаментальных знаний в этих областях позволило к 2010 году расшифровать геномы основных видов сельскохозяйственных животных – крупного рогатого скота, свиней, овец и проводить генотипирование животных по тысячам ДНК-маркеров. Было установлено, что из всех генетических маркеров наиболее информативным и удобным для использования в практической прикладной селекции является SNP (Single Nucleotide Polymorphism), так называемый снп или однонуклеотидный полиморфизм, т.е. отличие в последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, С или G), которое может быть причиной изменения последовательности чередования аминокислот в белке.

Для каждого SNP-маркера путем использования генетико-статистического анализа (BLUP и Animal model) определяется значение и его доля в общей племенной ценности TBV (Total Breeding Value) [11]. Таким образом, геномная оценка TGBV (Total Genomic Breeding Value) животного складывается из суммирования показателей общего индекса племенной ценности с учетом коэффициентов значимости каждого SNP-маркера.

Геномная селекция – технология повышения точности оценки племенной ценности молодых животных на основе информации о полиморфизме SNP-маркеров на полигеномном уровне.

Практическое применение геномной селекции началось с 2009 года. В племенном животноводстве крупнейшие компании США (Cooperative Resources International), Канады, Австралии и ряда европейских стран (EuroGenomics) начали внедрять геномную селекцию в программы разведения крупного рогатого скота. Быки разных пород были генотипированы по более 50 000 SNP. В консорциум ЕвроГеномика объединились компании: Viking Genetics (Дания, Швеция, Финляндия),

UNCEIA (Франция), DHV и VIT (Германия), CRV (Нидерланды, Бельгия). В 2011 году присоединилась CONAFE (Испания), а в 2012 году – Genomika Polska (Польша) с целью увеличения суммарного поголовья референтной популяции голштинского скота, которая в 2012 году превысила референтную популяцию животных в США, Канаде, Великобритании и Италии в два раза: исследовано 25000 животных против 12000 [7]. В 2013 году присоединилась международная система оценки быков Interbull. В настоящее время более 25 стран ведут геномные исследования разных видов сельскохозяйственных животных.

Планируется создание системы геномной селекции и в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), который был организован Департаментом агропромышленной политики Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) совместно с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций (FAO). В 2017–2018 годах в ЕАЭС уже разрабатывается единая методика оценки ценности племенных животных – с использованием метода BLUP. Это в перспективе позволит перейти к использованию геномной селекции на базе Евразийского координационного совета по племенному животноводству. Внедрение в производство продукции животноводства геномной селекции позволит определять племенную ценность молодняка в раннем возрасте с вероятностью до 70 %, а кроме того, до четырёх раз сократить издержки на проведение оценки и содержание племенных производителей.

Формирование системы геномной селекции позволит обеспечить устойчивое развитие животноводства, снизить зависимость от поставок из третьих стран. На текущий момент эта зависимость достаточно велика.

Отечественная наука племенного дела должна максимально приложить все усилия по недопущению отставания от западных стран. Это касается и новых методов генетической работы, и создания единой племенной базы, и качественного, непредвзятого информирования предприятий в вопросах племенного и товарного производства (многие предприятия обращаются за помощью и советом к отечественной науке). В предстоящем обострении конкурентной борьбы за себестоимость будут выигрывать те компании, которые пойдут в ногу с генетическим прогрессом.

Для использования геномных технологий в отечественном животноводстве и успешного конкурентирования на международном рынке отечественной племенной продукции при ведущих НИИ необходимо создание генетических исследовательских центров.

Основное преимущество геномной селекции – это возможность установить наследование в генах определенных ценных аллелей практически сразу после рождения. Таким образом, селекционное значение генотипа животного оценивается напрямую, а не через фенотипическое проявление в период продуктивного использования.

Геномная селекция на сегодняшний день является самым современным способом оценки племенных качеств животных. Она

основана на установлении точной взаимосвязи между структурой ДНК животного, его экстерьером и продуктивными показателями.

Бурное развитие молекулярно-генетических методов в последнюю четверть века (от определения отдельных генов, контролирующих единичные физиологические процессы, до локусов количественных признаков (QTL) – регионов в геноме, ответственных за наследование признаков, и однонуклеотидных замен (SNP), или точечных мутаций, маркирующих комплекс продуктивных качеств животного) открывает новые возможности для ускорения прогресса в селекции животных.

Нутригеномика. По результатам исследования генома человека и животных сформировалось ряд вопросов для последующего изучения, в частности: имеет ли влияние экспрессия генов в ответ на метаболический процесс на клеточном уровне на состояние здоровья индивида; является ли экспрессия генов и метаболический ответ результатом взаимодействия между генотипом индивидуума и его питанием; как процессы взаимодействия, происходящие между генетической информацией и нутриентами, могут определять особенности питания отдельного индивида. В связи с полученными фактами было введено новое понятие «нутригеномика». Впервые термин «нутригеномика» использовал в 2001 г. в своих работах Т. Pelegrin, а в 2002 г. в обзорах – В. Van Ommen.

В рамках нутригеномики выделяют понятия собственно нутригеномики, то есть области науки о питании, использующей молекулярные методы для исследования и понимания механизмов, посредством которых питание оказывает влияние на популяционные группы и отдельных индивидуумов, и исследующей взаимосвязь нутриентов с особенностями экспрессии генома, протеомикой, метаболомикой, а также изменениями в метаболизме, и нутригенетики, которая изучает роль генетической вариативности во влиянии питания на здоровье и чувствительные группы населения.

Цели нутригеномики и нутригенетики состоят в том, чтобы: обеспечить соответствие нутриома (комбинации всех поступающих нутриентов) геному индивидуума (наследуемой и приобретенной генетической информации) для поддержания его стабильности, обеспечения адекватной экспрессии генов, метаболизма и нормального функционирования клетки для длительного поддержания гомеостаза; интерпретировать данные эпидемиологических и клинических исследований относительно влияния питания на состояние здоровья, что может способствовать пересмотру рекомендаций по кормлению.

Эпигенетика. Эпигенетика – наука о наследуемых свойствах организма, которые не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК и могут быть не прямо, а опосредованно закодированы в геноме. История эпигенетики тесно связана с историей биологии развития и эволюции. В течение последних 50 лет само значение термина «эпигенетика» претерпело эволюцию, и этот процесс шёл параллельно развитию нашего понимания молекулярных механизмов,

лежащих в основе регуляции экспрессии генов у эукариот. Термин «эпигенетика» был предложен С.Н. Waddington в 1940 г. как производное от аристотелевского слова «эпигенез». Когда Уоддингтон ввёл термин «эпигенетика», физическая природа генов и их роль в наследственности не были до конца известны, поэтому он использовал его для обозначения модели того, как гены могут взаимодействовать со своим окружением при формировании фенотипа. До 1950-х гг. под «эпигенетикой» понимали все события, происходящие в ходе развития от оплодотворенной яйцеклетки до взрослого организма, – т. е. все регуляторные процессы, которые, начиная с генетического материала, формируют конечный продукт. Современное использование этого слова является более узким. Префикс «эпи» в термине «эпигенетика» заимствован из греческого языка и может переводиться как «на», «над», «сверх», «после». К эпигенетическим факторам относят только те факторы, которые действуют дополнительно или помимо генетических молекулярных факторов.

Молекулярная основа эпигенетики – модификация активности генов, не затрагивающая базовую структуру ДНК. К числу известных в настоящее время эпигенетических механизмов (сигналов) относятся: энзиматическое метилирование ДНК, гистоновый код (разные энзиматические модификации гистонов – ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и др.), некодирующая РНК (замалчивание генов малыми РНК – miRNA, siRNA) и ремоделирование хроматина. Обычно все эти процессы взаимосвязаны и иногда даже частично взаимозаменяемы. Особенностью эпигенетических изменений является то, что они сохраняются при клеточном делении. Известно, что большинство эпигенетических изменений проявляется только в пределах жизни одного организма. В то же время, если изменение в ДНК произошло в спермии или яйцеклетке, то некоторые эпигенетические проявления могут передаваться от одного поколения к другому. Это свидетельствует о возможности наследования приобретенных признаков, что до последнего времени считалось абсолютно невозможным. Разница между эпигенетическими и генетическими механизмами наследования – в их стабильности, воспроизводимости эффектов. Генетически обусловленные признаки могут передаваться неограниченно долго. Индуцированные определенными стимулами эпигенетические изменения обычно воспроизводятся в ряду клеточных поколений в пределах жизни одного организма. Когда они передаются потомкам, то могут воспроизводиться не более трех – четырех поколений, а потом, если индуцировавший их стимул исчезает, постепенно сходят на нет.

К специфическим эпигенетическим процессам относятся такие явления, как импринтинг, инактивация X-хромосомы, эффект положения, материнские эффекты, репрограммирование, трансфекция, молчание генов, карциногенез, модификации гистонов, гетерохроматинизация, партеногенез, старение, клонирование и др. Центральная эпигенетическая гипотеза о том, что активность многих генов подвержена влиянию извне,

сейчас находит подтверждение во множестве экспериментов на модельных животных.

Таким образом, фенотип на самом деле представляет собой продукт совокупной реализации генома и эпигенома. В этой связи вполне справедливо известное выражение Нобелевского лауреата Питера Медавара «Генетика предполагает, а эпигенетика располагает». Эпигенетика является бурно развивающейся, очень перспективной наукой XXI века, уже основательно проросшей в передовые биотехнологии, медицину и сельское хозяйство.

Эпигенетика принадлежит к десятку новых технологий, которые в ближайшее десятилетие могут перевернуть весь мир. Эпигенетика лежит в основе эффективных способов борьбы со многими инфекционными (в том числе вирусными) болезнями человека, растений и животных. Несомненно, эпигенетика послужит и делу улучшения качества урожаев разных сельскохозяйственных культур, продуктивности пород животных. Иными словами, без эпигенетики прогресс биологии, медицины, сельского хозяйства и биотехнологий немыслим.

Литература: 1.Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра / Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Том 17 – № 4/2. – С. 805–832. 2.Геномная селекция [Электронный ресурс]: <http://www.nsgc.ru/o-kompanii/stati/10-kontent/56-genomnaya-seleksiya>. 3.Геномная селекция – новый тренд в животноводстве // The Dairy News, 25.08.2017 [Электронный ресурс]: <http://www.dairynews.ru/news/genomnaya-selektsiya-novyuy-trend-v-zhivotnovodstve.html>. 4. Геномная селекция в свиноводстве [Электронный ресурс]: <http://www.exima.ru/publications/articles/2013/8/>. 5.Зиновьева Н. Геномная селекция – новая стратегия генетического совершенствования свиней / Н. Зиновьева, А. Сермягин, О. Костюнина // Животноводство России. – 2018. – Тематический выпуск. – С. 53–55. 6. Мисникова И.В. Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений / И.В. Мисникова // Альманах клинической медицины. – 2015. – Спецвыпуск № 1. С. 42–45. 7.Племенному животноводству – инновационные, молекулярно-генетические, биотехнические технологии и современные кадры / И.Д. Арнаутковский, Р.Л. Шарвадзе, В.А. Гозулов, Е.В. Талалай // Дальневосточный аграрный вестник. – 2017. – № 3 (43). – С. 84–91. 8.Попов В.В. Геномика с молекулярно-генетическими основами / В.В. Попов. – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009. – 304 с. 9.Селионова М.И. Геномные технологии в селекции сельскохозяйственных животных / М.И. Селионова, А.-М.М. Айбазов // Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – Ставрополь: Издательство ФГБНУ ВНИИОК. – 2014. – Том 1. – № 7 (1). – С. 140–145. 10.Селионова М.И. Перспективы использования геномных технологий в селекции овец (аналитический обзор) / М.И. Селионова, М.М. Айбазов, Т.В. Мамонтова // Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – Ставрополь: Издательство ФГБНУ ВНИИОК. – 2014. – Том 3. – № 7. – С. 107–112. 11.Современная генетика – не допустить отставания! [Электронный ресурс]: <http://www.nsgc.ru/o-kompanii/stati/2-uncategorised/57-sovremennaya-genetika-ne-dopustit-otstavaniya>. 12.Фадеенко Г.Д. Нутригеномика и нутригенетика: возможности практического применения / Г.Д. Фадеенко, Е.Г. Куринная, М.Н. Вовченко // СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ – 2015. – № 6 (86). – С. 7–12. 13.Эпигенетика / Отв. ред. С.М. Закиян; В.В. Власов, Е.В. Дементьева. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. – 592 с.