

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Платформа GWAS-MAP|ovis для хранения и анализа результатов полногеномных ассоциативных исследований овец

А.В. Кириченко¹✉, А.С. Злобин¹✉, Т.И. Шашкова², Н.А. Волкова³, Б.С. Иолчиев³, В.А. Багиров³, П.М. Бородин²,
Л.С. Карссен⁴, Я.А. Цепилов^{1, 5}, Ю.С. Аульченко¹

¹ Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

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

³ Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста, пос. Дубровицы, Московская область, Россия

⁴ PolyKnomics BV, Хертогенбос, Нидерланды

⁵ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

✉ kianvl@bionet.nsc.ru; zlobin@bionet.nsc.ru

Аннотация. В последние годы увеличивается количество полногеномных исследований ассоциаций (ПГИА, GWAS), проведенных для различных экономически важных признаков животных. Результаты этих исследований представлены в виде суммарных статистик, которые можно использовать для изучения генетического контроля экономически важных признаков сельскохозяйственных животных, в том числе и при разработке методик маркер-ориентированной селекции. В большинстве случаев ПГИА сельскохозяйственных животных не соответствуют общепринятым в области исследований генетики человека стандартам формата публикаций результатов ПГИА в виде суммарных статистик (наличие информации об эффекторном и референсном аллелях, значение и направление эффекта и др.). Это существенно затрудняет использование суммарных статистик для нужд селекции. В области исследований генетики человека имеется несколько технологических решений для анализа результатов ПГИА, в том числе одно из самых крупных – платформа GWAS-MAP. Для других видов живых организмов, включающих и экономически важных сельскохозяйственных животных, подобных решений нет. В настоящей работе мы сфокусировались на создании схожей платформы для работы с суммарными статистиками ПГИА различных признаков овец, так как овцеводство в последнее время становится все более актуальной областью сельского хозяйства. По аналогии с платформой GWAS-MAP для хранения, унификации и анализа GWAS человека мы создали платформу GWAS-MAP|ovis. На сегодняшний день платформа содержит информацию о более чем 34 млн ассоциаций между вариантами геномной последовательности и признаками мясной продуктивности. Платформа может быть использована и для проведения анализа колокализации – метода, который позволяет установить, является ли ассоциация определенного локуса с двумя разными признаками результатом плейотропии или же данные признаки ассоциированы с разными вариантами, которые находятся в неравновесии по сцеплению. Эта платформа будет полезна как селекционерам для выбора перспективных маркеров для селекции (эффекты и аллели различных маркеров, влияющих на изучаемые признаки), так и для ученых, ведущих исследования в области генетики овец.

Ключевые слова: полногеномное исследование ассоциаций; маркер-ориентированная селекция; овцы; база данных; веб-интерфейс.

Для цитирования: Кириченко А.В., Злобин А.С., Шашкова Т.И., Волкова Н.А., Иолчиев Б.С., Багиров В.А., Бородин П.М., Карссен Л.С., Цепилов Я.А., Аульченко Ю.С. Платформа GWAS-MAP|ovis для хранения и анализа результатов полногеномных ассоциативных исследований овец. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022; 26(4):378-384. DOI 10.18699/VJGB-22-46

The GWAS-MAP|ovis platform for aggregation and analysis of genome-wide association study results in sheep

A.V. Kirichenko¹✉, A.S. Zlobin¹✉, T.I. Shashkova², N.A. Volkova³, B.S. Iolchiev³, V.A. Bagirov³, P.M. Borodin²,
L.C. Karssen⁴, Y.A. Tsepilov^{1, 5}, Y.S. Aulchenko¹

¹ Kurchatov Genomic Center of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst, Dubrovitsy, Moscow region, Russia

⁴ PolyKnomics BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands

⁵ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

✉ kianvl@bionet.nsc.ru; zlobin@bionet.nsc.ru

Abstract. In recent years, the number of genome-wide association studies (GWAS) carried out for various economically important animal traits has been increasing. GWAS discoveries provide summary statistics that can be used both for targeted marker-oriented selection and for studying the genetic control of economically important traits of farm

animals. In contrast to research in human genetics, GWAS on farm animals often does not meet generally accepted standards (availability of information about effect and reference alleles, the size and direction of the effect, etc.). This greatly complicates the use of GWAS results for breeding needs. Within the framework of human genetics, there are several technological solutions for researching the harmonized results of GWAS, including one of the largest, the GWAS-MAP platform. For other types of living organisms, including economically important agricultural animals, there are no similar solutions. To our knowledge, no similar solution has been proposed to date for any of the species of economically important animals. As part of this work, we focused on creating a platform similar to GWAS-MAP for working with the results of GWAS of sheep, since sheep breeding is one of the most important branches of agriculture. By analogy with the GWAS-MAP platform for storing, unifying and analyzing human GWAS, we have created the GWAS-MAP|ovis platform. The platform currently contains information on more than 34 million associations between genomic sequence variants and traits of meat production in sheep. The platform can also be used to conduct colocalization analysis, a method that allows one to determine whether the association of a particular locus with two different traits is the result of pleiotropy or whether these traits are associated with different variants that are in linkage disequilibrium. This platform will be useful for breeders to select promising markers for breeding, as well as to obtain information for the introduction of genomic breeding and for scientists to replicate the results obtained.

Key words: genome-wide association study; marker-based breeding; sheep; database; web interface.

For citation: Kirichenko A.V., Zlobin A.S., Shashkova T.I., Volkova N.A., Iolchiev B.S., Bagirov V.A., Borodin P.M., Karssen L.C., Tsepilov Y.A., Aulchenko Y.S. The GWAS-MAP|ovis platform for aggregation and analysis of genome-wide association study results in sheep. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(4): 378-384. DOI 10.18699/VJGB-22-46

Введение

Полногеномные исследования ассоциации (ПГИА, GWAS) – современный метод определения геномных локусов, ассоциированных с различными признаками, как количественными, так и бинарными. Этот метод нашел широкое применение в генетике человека и животных (Visscher et al., 2017). С 2007 г. наблюдается ежегодное увеличение работ, использующих ПГИА для поиска локусов, ассоциированных с разнообразными признаками. Результатом проведения ПГИА являются так называемые суммарные статистики – текстовые таблицы, где каждая строка – это результаты анализа ассоциации между изучаемым признаком и одним однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП). В селекции суммарные статистики могут быть использованы для построения моделей маркерного и геномного отбора и идентификации кандидатов-мишеней для редактирования генома. Благодаря развитию технологий полногеномного генотипирования и секвенирования нового поколения в ходе современных ПГИА исследуются ассоциации сотен тысяч, а зачастую и миллионов ОНП с десятками признаков, на огромных выборках (до десятков тысяч у животных). Таким образом, суммарные статистики ПГИА – это большие массивы данных (Visscher et al., 2017).

Извлечение новых знаний из больших массивов данных является нетривиальной задачей, требует их сбора и построения системы для контроля качества, хранения, доступа и обработки. В области исследований генетики человека создана платформа GWAS-MAP (Shashkova et al., 2020) для унификации, хранения и анализа миллионов ассоциаций для тысяч различных признаков человека. Однако на сегодняшний день, насколько нам известно, ни для одного вида сельскохозяйственных животных технологического решения для работы с большими массивами данных суммарных статистик не предложено. Существует несколько баз данных для работы с локусами количественных признаков, значимо ассоциированными с изучаемыми признаками. Самая крупная и известная база данных – AnimalQTLdb, в ней собрана информация

о локусах количественных признаков для различных видов сельскохозяйственных животных (Hu et al., 2013). Существуют также подобные решения для конкретных видов животных, например база данных iSheep для овец, которая, помимо доступа к известным локусам количественных признаков, предоставляет доступ к данным генотипирования и секвенирования животных (Wang et al., 2021). Но ни одно из них не решает задач хранения, унификации и анализа суммарных статистик ПГИА. В этой работе мы сфокусировались на создании платформы для хранения, унификации и анализа суммарных статистик ПГИА овец.

Овцеводство – одна из важнейших отраслей сельского хозяйства. В настоящее время самым популярным продуктом овцеводства является баранина. Суммарно с 2013 г. проведено более 20 ПГИА различных экономически важных признаков овец. Отдельно нужно отметить работу (Bolormaa et al., 2016), которая на данный момент является крупнейшим ПГИА признаков мясной продуктивности овец. S. Bolormaa с коллегами исследовали выборку из более чем 10000 животных, для которой была доступна информация о 56 различных признаках, связанных с мясной продуктивностью, и обнаружено более 70 значимо ассоциированных ОНП, входящих в состав 23 локусов.

В нашей работе по аналогии с платформой из области исследований генетики человека GWAS-MAP мы создали платформу GWAS-MAP|ovis для сбора, унификации, хранения и анализа суммарных статистик ПГИА экономически важных признаков овец. На сегодняшний день платформа содержит более 34 млн ассоциаций для 80 различных признаков, связанных с мясной продуктивностью у овец. Платформа может быть полезна селекционерам для выбора на основе эффектов аллелей, ассоциированных с изучаемыми признаками, перспективных маркеров для селекции, а также ученым, ведущим исследования в области генетики овец. В частности, платформа позволяет проводить контроль качества ПГИА, производить поиск значимо ассоциированных ОНП, визуализировать результаты ПГИА, осуществлять анализ колокализации.

Материалы и методы

Создание платформы GWAS-MAP|ovis. Результаты ПГИА представляются в виде суммарных статистик, оформленных, как правило, в виде больших текстовых таблиц, где каждая строка – это результаты анализа ассоциации между изучаемым признаком и одним ОНП. Суммарные статистики могут включать следующие колонки: идентификатор ОНП (если существует), информация о положении ОНП на физической карте генома (хромосома и позиция), метрики контроля качества генотипирования или импутации ОНП, эффекторный и референсный аллели, частота эффекторного аллеля, оценка эффекта ОНП на признак, ее стандартная ошибка и *p*-value ассоциации, размер выборки и другие технические переменные, зачастую специфичные для исследования. Минимально необходимый набор переменных, необходимых для обработки суммарных статистик, – идентификатор ОНП, эффекторный и референсный аллели, оценка эффекта и ее стандартная ошибка. Стандартная ошибка может быть без потери информации заменена *p*-value или такой статистикой, как *t*-test или *z*-статистика. Так как количество ОНП велико, объем файла, содержащего таблицу суммарных статистик, может достигать нескольких гигабайт в случае, если количество характеризованных в ходе ПГИА ОНП больше 20 млн.

В качестве основы для создания платформы для сбора и хранения суммарных статистик полногеномных исследований признаков овец нами была использована платформа для хранения результатов ПГИА человека GWAS-MAP (Shashkova et al., 2020; Шашкова, Аульченко, 2020). Кроме того, для представления и визуализации генетических данных был использован веб-интерфейс PheLiGe (Shashkova et al., 2021). Принцип устройства платформы GWAS-MAP|ovis представлен на рис. 1.

Для хранения данных и манипуляций с ними GWAS-MAP использует две системы управления базами данных (СУБД) – ClickHouse и PostgreSQL. СУБД ClickHouse используется для хранения согласованных суммарных статистик. СУБД PostgreSQL применяется для хранения метаданных. Метаданные описывают источники получения суммарных статистик, исследованную в рамках ПГИА выборку, а также методы и особенности анализа данных.



Рис. 1. Схема устройства платформы GWAS-MAP|ovis.

Они содержат, например, ссылку на публикацию, послужившую источником данных; название признака; описание использованной при анализе модели наследования; число исследованных особей и т. д. Полный список полей метаданных доступен в Приложении 1¹. Обе базы данных были развернуты в едином контейнере LXC на базе образа операционной системы Ubuntu 18.04.

Один из ключевых шагов при создании базы данных – разработка каталога неравновесия по сцеплению и так называемой референтной таблицы (описаны ниже). Для обеспечения удобного доступа к базе данных и визуализации данных в виде интерактивных графиков был развернут веб-интерфейс PheLiGe-ovis в другом LXC-контейнере на базе образа операционной системы Ubuntu 18.04. Веб-интерфейс доступен по адресу <https://pheligeovis.icgbio.ru/>.

Полученная нами платформа, состоящая из двух баз данных, хранящих суммарные статистики и метаданные, и веб-интерфейса для доступа к данным, была названа GWAS-MAP|ovis и доступна через открытый (веб) и частный (на основе ssh) интерфейсы. Общие принципы работы веб-интерфейса и основных инструментов отражены в онлайн-помощнике при нажатии на красную кнопку под меню “Associations” в верхнем левом углу экрана на главной странице платформы.

Создание каталога неравновесия по сцеплению. Каталог неравновесия по сцеплению представляет собой список ОНП, для каждого из которых есть информация о его идентификаторе (*rs_id*), хромосоме и позиции (на основе сборки генома OAR_V3.1), эффекторном и референсном аллелях, а также частоте эффекторного аллеля в референтной популяции. Для создания каталога неравновесия по сцеплению мы использовали геномные данные референтной популяции ($N = 96$), содержащей 18 овец романовской породы, 6 – породы катадин, 10 архаров, 48 гибридов от скрещивания F_1 (романовской овцы и архара) и романовской овцы и 14 гибридов F_1 от скрещивания романовской овцы и катадинов. Все животные были генотипированы с помощью чипа высокой плотности Infinium® HD SNP Bead-Chip (606 060 ОНП, Illumina Inc., Сан-Диего, США) и использовались ранее в качестве репликационной выборки (Zlobin et al., 2021). В ходе подготовки референтной таблицы были удалены все дублицированные и мономорфные ОНП, аллели были поставлены в лексикографический порядок, удалены данные о половых хромосомах. На сегодняшний день каталог неравновесия по сцеплению содержит информацию о 523.578 ОНП. Распределение ОНП по аутосомам представлено в Приложении 2. Распределение частот минорных аллелей в референтной таблице приведено в Приложении 3.

Каталог неравновесия по сцеплению представляет собой файлы, содержащие генотипы животных референтной популяции по всем ОНП, входящим в референтную таблицу. Файлы представлены в бинарном формате PLINK (.bed, .bim и .fam). Каталог используется для подсчета неравновесия по сцеплению между ОНП для поиска прокси ОНП в веб-интерфейсе PheLiGe-ovis.

¹ Приложения 1–4 см. по адресу: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2022-26/appx8.pdf>

Модуль унификации и контроля качества результатов ПГИА. Этот модуль используется для загрузки суммарных статистик в базу данных. Так как файлы суммарных статистик, полученные из разных источников, имеют различные форматы, то на этапе загрузки в базу необходимо привести их к общему универсальному формату (унифицировать). На этом этапе проверяются соответствие между rs_id и положением на хромосоме, а также согласованность между эффекторным и референсным аллелями.

На следующем этапе суммарные статистики проходят контроль качества. Контроль качества состоит из трех этапов: (1) сравнение частоты аллелей между ПГИА и данными каталога неравновесия по сцеплению, (2) проверка распределения размера эффекта и (3) проверка того, что *p*-value соответствуют *z*-статистике (оценка эффекта, поделенная на стандартную ошибку оценки). Модуль генерирует html-отчет, с помощью которого можно выявить ошибки унификации и контроля качества. Если данные проходят контроль, суммарные статистики далее сохраняются в базе данных.

Результаты и обсуждение

Наполнение платформы результатами ПГИА

Для наполнения платформы нами был проведен поиск суммарных статистик ПГИА в открытом доступе из работ, вошедших в ранее опубликованную базу QTL, и генов, ассоциированных с признаками мясной продуктивности у овец (Zlobin et al., 2019). Из 46 проанализированных публикаций только исследование S. Bolormaa с коллегами (2016) предоставило доступ к полногеномным суммарным статистикам. Все остальные работы не содержали полногеномных результатов. Перед загрузкой в GWAS-MAP|ovis все данные прошли унификацию и контроль качества. В результате было загружено по 488 074 ассоциаций для каждого из 56 признаков, представленных в данной статье.

В дополнение к данным S. Bolormaa с коллегами (2016) в GWAS-MAP|ovis нами были загружены суммарные статистики, полученные на российской популяции овец ($N = 50-108$), которые использовались ранее в качестве репликационной выборки (Zlobin et al., 2021). Эти статистики касались генетических ассоциаций семи композитных индексов, связанных с мясной продуктивностью, измеренных в трех различных временных промежутках (6, 42 и 90 дней после рождения), и массы животного, также измеренной в трех временных промежутках (Приложение 4). В результате на данный момент платформа включает информацию о более чем 34 млн ассоциаций

ОНП–признак для 80 различных признаков, связанных с мясной продуктивностью у овец. Коллекции, содержащиеся в платформе, и их краткая аннотация представлены в таблице.

Использование платформы для проведения анализа плеiotропии

Одним из преимуществ созданной нами платформы является возможность проведения так называемого анализа колокализации (SMR- θ) (Momozawa et al., 2018). Он позволяет сравнивать паттерны ассоциации конкретного геномного локуса с разными признаками и делать выводы о наличии или отсутствии плеiotропного эффекта данного локуса на те или иные признаки. При справедливости гипотезы о плеiotропном эффекте локуса ожидается, что отношения оценок эффектов ОНП на два признака в изучаемом локусе должны отличаться между различными ОНП незначительно. Если паттерны ассоциаций в регионе разные, т. е. отношение эффектов значительно варьирует от ОНП к ОНП, скорее всего, в локусе присутствуют разные для каждого признака функциональные полиморфизмы, находящиеся в неравновесии по сцеплению.

Статистика θ – это взвешенная корреляция, при подсчете которой используется информация о значениях *p*-value и направлении эффекта. Высокое абсолютное значение (например, $|\theta| > 0.7$) говорит в пользу плеiotропного эффекта локуса на изучаемые признаки. Знак θ указывает, имеют ли ОНП в изучаемом локусе одинаковое направление эффектов на исследуемые признаки (положительное значение величины θ) или разные направления эффектов (отрицательное значение величины θ). Пример анализа колокализации приведен на рис. 2.

Мы провели анализ колокализации для самого значимо ассоциированного ОНП из данных (Bolormaa et al., 2016) в гене *LCORLI*. Для ОНП rs401834107 было выбрано 12 признаков, которые были ассоциированы с этим локусом с полногеномным уровнем значимости (*p*-value < 5E-07). Далее мы применили метод SMR- θ для сравнения паттернов ассоциаций между всеми 12 признаками (рис. 3.) Как видно из тепловой карты, характеризующей значения величины θ , признаки образуют два кластера, отличающихся направлением корреляции эффектов. Можно сделать вывод о наличии плеiotропного эффекта изучаемого локуса внутри каждого кластера. При этом наблюдается наличие сильного плеiotропного эффекта и между признаками из разных кластеров, но с противоположным направлением эффектов ОНП на признаки (отрицательное значение величины θ). Отдельно следует от-

Краткая аннотация коллекций, содержащихся в GWAS-MAP|ovis

Коллекция	Источник	Количество животных	Количество признаков	Количество ОНП для каждого признака	Представленные породы
Bolormaa et al., 2016	Публикация	10613	56	4 880 774	Мериносы, Полл Дорсет, Бордер, Лестер, Суффолк, Белый Суффолк, Тексель, Корридейл, Купворт и различные гибриды
MARH	Оригинальные данные	50–108	24	453 024	Смешанные гибриды романовской породы с катадинами, архарами и муффонами

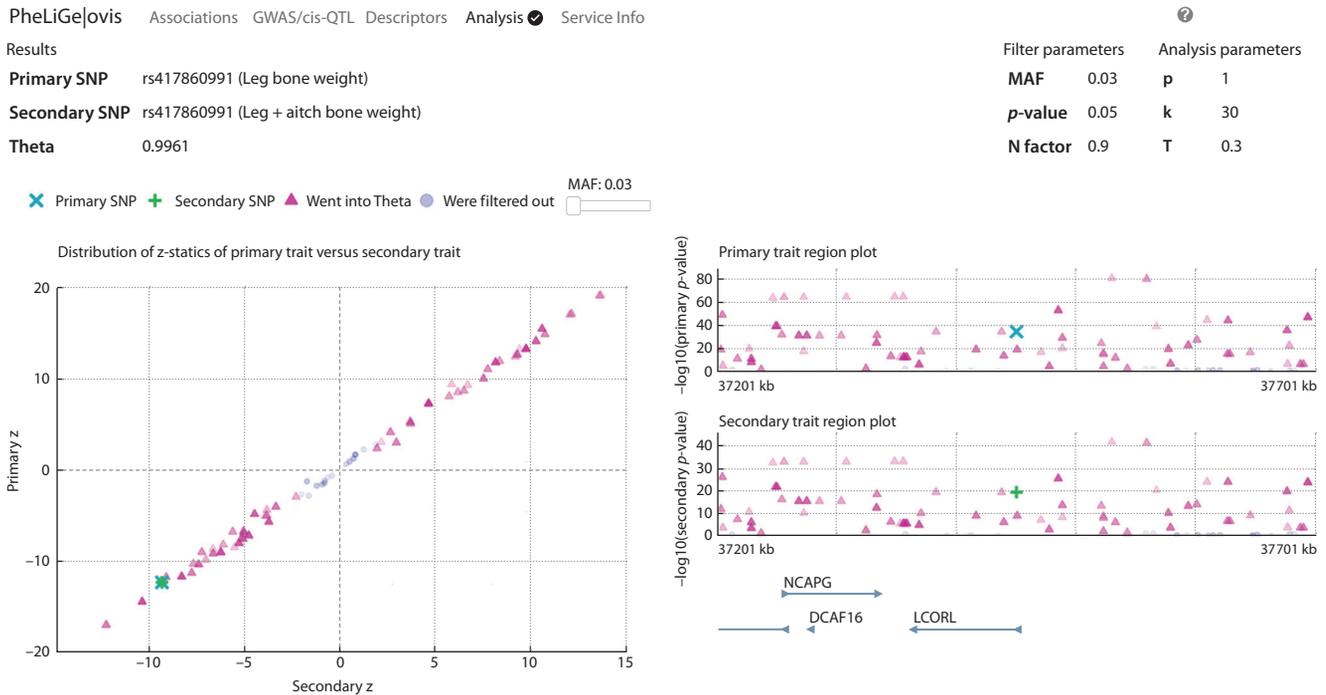


Рис. 2. Пример выдачи результатов анализа колокализации, выполненного с использованием платформы GWAS-MAP|ovis.

В левой части представлено совместное распределение z-статистик для основного признака, вес костей голени (leg bone weight, LEGBONE) (ось абсцисс) и вторичного признака, вес костей ноги с пяточной костью (leg + aitch bone weight, BONE) (ось ординат). В правой части приведены региональные графики ассоциаций для каждого из признаков (LEGBONE и BONE соответственно). Значение θ показано в верхнем левом углу рисунка над графиком.

метить выпадающий признак: убойный вес туши (slaughter weight), для которого некоторые значения θ оказались низкими (возможное отсутствие плейотропии). Однако ввиду того, что нами был выявлен плейотропный эффект локуса на другие признаки, исследуемые в анализе, мы считаем, что низкие значения θ в данном случае – это либо статистический артефакт, либо следствие недостаточной мощности анализа.

Таким образом, установлено, что локус rs401834107 имеет плейотропный эффект как минимум на 12 различных признаков, связанных с мясной продуктивностью у овец. Этот анализ является примером первого в мире анализа колокализации, проведенного на результатах ПГИА овец. Показано, что локус rs401834107 имеет плейотропный эффект и влияет на 12 различных признаков, связанных с мясной продуктивностью у овец.

Использование платформы для выбора кандидатных ДНК-маркеров для маркер-ориентированной селекции

Еще одним из преимуществ разработанной нами базы является возможность использования уже загруженных суммарных статистик для поиска маркеров для проведения маркер-ориентированной селекции. Мы осуществили поиск маркеров для одного из признаков (НСWT, вес туши после забоя) и оценили их предиктивный потенциал на российской выборке овец. Была выполнена процедура поиска независимых локусов (клампинг). Для этого с помощью частного (на основе ssh) интерфейса мы выбрали интересующие нас суммарные статистики (признак НСWT), а также установили порог значимости p -value $< 1E-07$. Най-

дено 4 независимых локуса (rs406365427, rs423487570, rs161042491, rs427891980). Полученная таблица, содержащая информацию об ОНП с наибольшей ассоциацией для каждого локуса (rs406365427, rs423487570, rs161042491, rs427891980), их хромосомах, позиции, эффекторном и референсном аллелях, эффекте и p -value, была применена для дальнейшего анализа.

С помощью найденных локусов мы оценили племенную ценность (ПЦ) животных на выборке российской популяции овец (Zlobin et al., 2021), использованы данные о 94 животных (гибриды от возвратного скрещивания романовской породы овец и архара). Племенная ценность была оценена по следующей формуле:

$$ПЦ = \sum(b \cdot g),$$

где b – вклад эффекторного аллеля самого ассоциированного ОНП каждого локуса, g – генотипы 94 животных для данного ОНП в формате 0, 1, 2 (закодированные по количеству эффекторного аллеля).

Далее с применением линейной регрессии мы установили, насколько значимо оцененная ПЦ может предсказывать фенотип особи. В качестве признака была выбрана масса животного через шесть дней после рождения. Модель выглядела следующим образом: $p \sim ПЦ + cov$, где p – значение фенотипа, ПЦ – племенная ценность выбранных локусов, cov – ковариаты, которые включали в себя информацию о поле, количестве ягнят в приплоде, а также две первые главные компоненты матрицы родства. В результате оцененная ПЦ была значимо ассоциирована с признаком (p -value = 0.03), что говорит о том, что отобранные нами локусы значимо влияют на показатель массы животного через шесть дней после рождения.

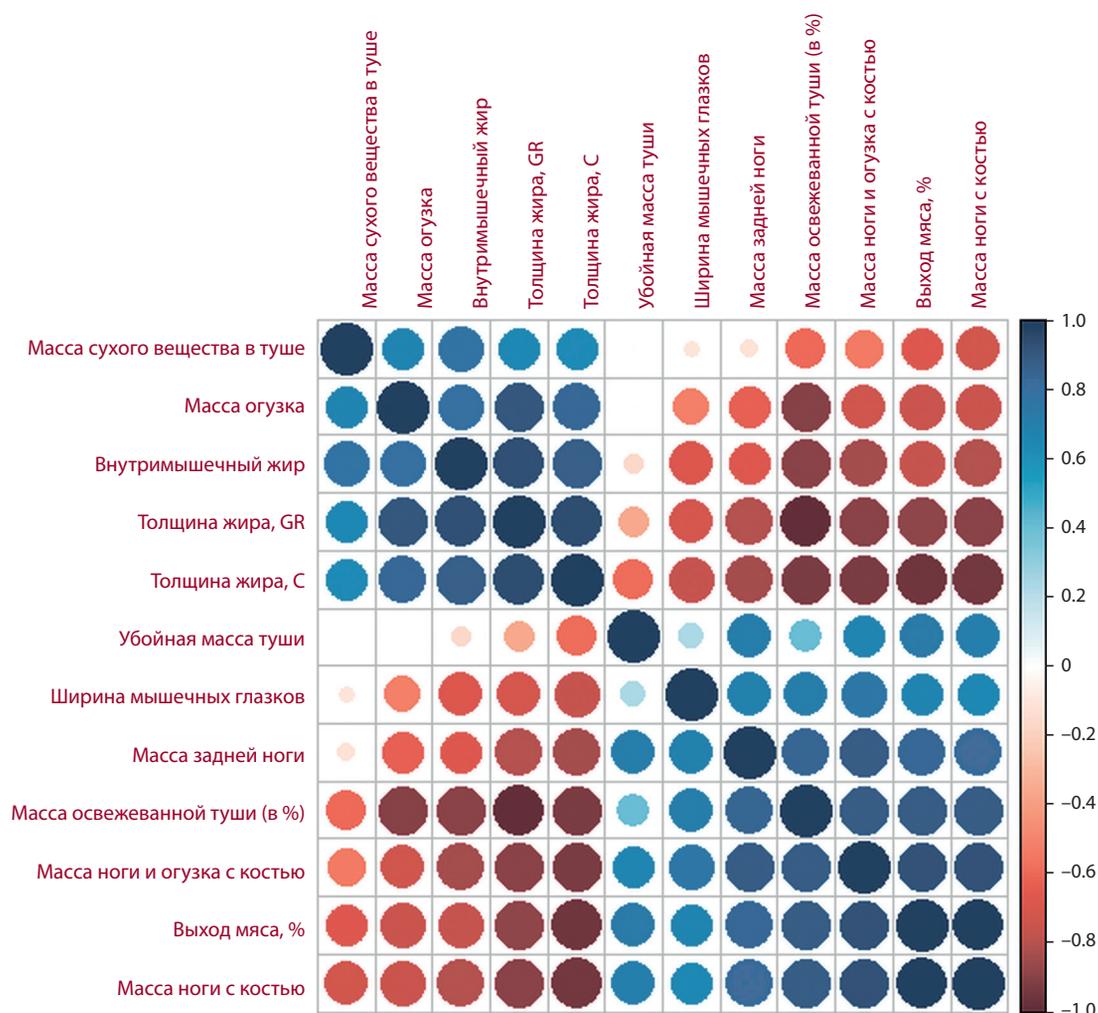


Рис. 3. Результаты анализа колокализации для ОНП rs401834107 на 12 оригинальных признаках из статьи (Bolormaa et al., 2016).

Красным цветом показан отрицательный знак значения θ , голубым – положительный знак значения θ . Чем ярче цвет и больше кружок, тем ближе абсолютное значение к единице.

Дополнительно к проведенному анализу мы оценили, какой прирост в массе ожидается при использовании животных со значением ПЦ, которое входит в четвертый верхний квартиль ($> 75\%$). С помощью t -критерия Стьюдента мы сравнили средние фенотипа, поправленного на вышеотмеченные ковариаты, во всей выборке и выборке животных, попавших в верхний квартиль по ПЦ. Установлено, что в среднем в выборке животных из верхнего квартиля масса была больше на 1.8 % (или ~55 г, p -value = 0.67), чем в среднем по всей популяции. Таким образом, маркеры, отобранные с использованием разработанной платформы, потенциально могут быть применимы для разработки тест-систем для ведения маркер-ориентированной селекции у овец.

Заключение

Создана платформа GWAS-MAP|ovis для сбора, унификации, хранения и анализа суммарных статистик полногеномных исследований ассоциаций признаков овец. Платформа содержит информацию о более чем 34 млн

ассоциаций ОНП–признак для 80 различных признаков, связанных с мясной продуктивностью у овец. Платформа позволяет осуществлять поиск информации об ассоциациях конкретного ОНП, построение Манхеттен-графиков и проводить анализ колокализации. Такая платформа может быть полезна как научным работникам, заинтересованным в генетике овец, так и селекционерам при выборе потенциальных локусов для проведения маркер-ориентированной селекции.

Список литературы / References

- Шашкова Т.И., Аульченко Ю.С. База данных для хранения и быстрого доступа к результатам полногеномных и региональных исследований ассоциаций. Патент РФ № 2020620869. 2020. [Shashkova T.I., Aulchenko Y.S. Database for storing and quickly accessing the results of genome-wide and regional association studies. Patent RF No. 2020620869. 2020. (in Russian)]
- Bolormaa S., Hayes B.J., van der Werf J.H.J., Pethick D., Goddard M.E., Daetwyler H.D. Detailed phenotyping identifies genes with pleiotropic effects on body composition. *BMC Genomics*. 2016;17:224. DOI 10.1186/s12864-016-2538-0.

- Hu Z.-L., Park C.A., Wu X.-L., Reecy J.M. Animal QTLdb: an improved database tool for livestock animal QTL/association data dissemination in the post-genome era. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(D1): D871-D879. DOI 10.1093/nar/gks1150.
- Momozawa Y., Dmitrieva J., Théâtre E., Deffontaine V., Rahmouni S., Charlotteaux B., Crins F., Docampo E., Elansary M., Gori A.-S., Lecut C., Mariman R., Mni M., Oury C., Altukhov I., Alexeev D., Aulchenko Y., Amininejad L., Bouma G., Hoentjen F., Löwenberg M., Oldenburg B., Pierik M.J., van der Meulen-de Jong A.E., van der Woude C.J., Visschedijk M.C., International IBD Genetics Consortium, Lathrop M., Hugot J.-P., Weersma R.K., De Vos M., Franchimont D., Vermeire S., Kubo M., Louis E., Georges M. IBD risk loci are enriched in multigenic regulatory modules encompassing putative causative genes. *Nat. Commun.* 2018;9(1):2427. DOI 10.1038/s41467-018-04365-8.
- Shashkova T.I., Gorev D.D., Pakhomov E.D., Shadrina A.S., Sharapov S.Z., Tsepilov Y.A., Karssen L.C., Aulchenko Y.S. The GWAS-MAP platform for aggregation of results of genome-wide association studies and the GWAS-MAP|homo database of 70 billion genetic associations of human traits. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;24(8): 876-884. DOI 10.18699/VJ20.686.
- Shashkova T.I., Pakhomov E.D., Gorev D.D., Karssen L.C., Joshi P.K., Aulchenko Y.S. PheLiGe: an interactive database of billions of human genotype-phenotype associations. *Nucl. Acids Res.* 2021; 49(D1):D1347-D1350.
- Visscher P.M., Wray N.R., Zhang Q., Sklar P., McCarthy M.I., Brown M.A., Yang J. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am. J. Hum. Genet.* 2017;101(1):5-22. DOI 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
- Wang Z.-H., Zhu Q.-H., Li X., Zhu J.-W., Tian D.-M., Zhang S.-S., Kang H.-L., Li C.-P., Dong L.-L., Zhao W.-M., Li M.-H. iSheep: an integrated resource for sheep genome, variant and phenotype. *Front. Genet.* 2021;12:714852. DOI 10.3389/fgene.2021.714852.
- Zlobin A.S., Nikulin P.S., Volkova N.A., Zinovieva N.A., Iolchiev B.S., Bagirov V.A., Borodin P.M., Aksenovich T.I., Tsepilov Y.A. Multivariate analysis identifies eight novel loci associated with meat productivity traits in sheep. *Genes.* 2021;12(3):367. DOI 10.3390/genes12030367.
- Zlobin A.S., Volkova N.A., Borodin P.M., Aksenovich T.I., Tsepilov Y.A. Recent advances in understanding genetic variants associated with growth, carcass and meat productivity traits in sheep (*Ovis aries*): an update. *Arch. Anim. Breed.* 2019;62(2):579-583. DOI 10.5194/aab-62-579-2019.

ORCID ID

A.V. Kirichenko orcid.org/0000-0002-9972-9517
A.S. Zlobin orcid.org/0000-0001-9473-2410
N.A. Volkova orcid.org/0000-0002-7784-2201
P.M. Borodin orcid.org/0000-0002-6717-844X
Y.A. Tsepilov orcid.org/0000-0002-4931-6052

Благодарности. Работа выполнена при поддержке ЦГИМУ «Курчатовский геномный центр» ИЦиГ СО РАН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 26.10.2021. После доработки 04.04.2022. Принята к публикации 11.04.2022