



"مقاله پژوهشی"

تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی برخی مناطق ژنومی در جمعیت گوسفندان بر پایه فراتحلیل

مهدی بایری یار^۱، سیدحسن حافظیان^۲، امیرحسین خلت‌آبادی فراهانی^۳، ایوب فرهادی^۳ و حسین محمدی^۴

۱- دانشجوی دکترای، گروه علوم دامی، دانشکده علوم دامی و شیلات، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری
۲- دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکده علوم دامی و شیلات، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، (نویسنده مسوول: hassanhafezian@yahoo.com)
۳- دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکده علوم دامی و شیلات، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری
۴- استادیار، گروه علوم دامی، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه اراک
تاریخ ارسال: ۹۹/۰۹/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۰۲
صفحه: ۱۵۰ تا ۱۵۹

چکیده

انتخاب برای افزایش فراوانی مواتسیون‌های جدیدی که فقط در برخی از زیرجمعیت‌ها سودمند هستند باعث باقی‌گذاشتن نشانه‌هایی در سطح ژنوم می‌شود. اغلب این مناطق با ژن‌ها و QTL‌های مرتبط با صفات مهم اقتصادی در ارتباط هستند. هدف این مطالعه، شناسایی نشانه‌های انتخاب مرتبط با صفات عملکردی در تعدادی از گوسفندان جهان با استفاده از روش‌های نوین بود. برای این منظور فایل‌های تعیین ژنوتیپ با استفاده از تراشه‌های ژنومی مربوطه به ۱۵۹۱ رأس گوسفند از نژادهای مختلف جهان شامل ۵۲ نژاد از ۲۰ کشور تمام قاره‌ها و ۱۳ مطالعه انجام شده که در پایگاه‌های مختلف داده‌های ژنومی (Hapmap، Animal Genom، Zenodo، Frontiers، Dryad) ذخیره شده بودند، استفاده شد. ابتدا جهت تعیین اختلاط جمعیتی بین نژادهای مختلف از مناطق با شرایط آب و هوایی متنوع آنالیز ساختار جمعیتی یا همان لایه‌بندی جمعیتی انجام گرفت. برای شناسایی نشانه‌های انتخاب از آزمون‌های $XpEHH$ ، Rsb ، iHs ، d_{hapflk} ، Fst و در نهایت فرا تحلیل روش‌های فوق استفاده شد. جمعیت با آنالیز PCA در سه گروه جدا از یکدیگر شامل AIT: نژادهای آسیایی، ترکیه‌ای و آفریقایی، AUNZ: نژادهای استرالیایی و نیوزیلند و EU: نژادهای اروپایی قرار گرفتند. براساس آزمون فراتحلیل ۱۰ منطقه ژنگانی روی کروموزوم‌های ۲۲، ۲۰، ۱۲، ۹، ۷، ۶، ۵، ۴، ۳، ۲، شناسایی شدند. به‌طوری‌که ژن MC1R با رنگ پوست، ژن DSG2 با کیفیت و کمیت پشم و ژن AICDA با تولید ایمونوگلوبولین مرتبط هستند. تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی نشان داد که برخی از این مناطق ژنگانی به‌طور مستقیم و غیرمستقیم با ژن‌های مؤثر بر سازگاری با شرایط محیطی (ADAMTS9)، تولیدمثلی (GNAQ)، تنظیم ملانوسیت‌ها (KITLG)، تولید ایمونوگلوبولین (MZB1، AICDA، TNFSF13، BATF)، تمایز سلولی (TGFB1، TNFSF13)، فرآیند ایمنی (ATG7، AGBL5)، پاسخ سلولی به تحریکات بیرونی (MAP3K2، NFKB1، PRKAA1)، (PTGS1، TGFB2، TNFSF12، IL17RC، CCL26، PRDX1)، تولید اینترفرون آلفا (DDX58)، فرآیند پاسخ دفاعی (CLDN7، LDLR، FAM13B، CCL24)، هموستاز سلولی (DVL2، BAMBI)، تنظیم پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوز (PLCE1) و تنظیم پاسخ به استرس (HSPH1، FXR2) همپوشانی دارند. تجزیه و تحلیل تطبیقی فراتحلیل نشانه‌های انتخاب بر اساس پایگاه داده‌های بیوانفورماتیکی می‌تواند مناطق ژنومی مورد انتخاب برای صفات با اهمیت اقتصادی و بیولوژیکی در گوسفند را شناسایی کند.

واژه‌های کلیدی: اختلاط جمعیتی، پویش ژنگانی، فراتحلیل، نشانه‌های انتخاب

مقدمه

بعد مشارکت بیشتری داشته باشند. بدین‌ترتیب فراوانی واریانت جهش یافته، بسته به سهم آن در افزایش شایستگی به سرعت شروع به افزایش خواهد کرد. بنابراین زمانی که یک آلل سودمند در طی زمان‌های مختلف، هدف انتخاب مثبت قرار می‌گیرد باعث ایجاد نشانه‌هایی در سطح ژنوم می‌شود که از طریق بررسی طیف فراوانی آللی و LD قابل شناسایی است (۱۵). از طرفی استفاده از نشانگرهای ژنتیکی در انتخاب و اصلاح نژاد به‌طور مهیجی پیشرفت ژنتیکی را تسریع می‌کند (۲۲) به‌طور کلی در بیشتر کشورهای جهان هدف از اصلاح نژاد گوسفند سودآوری از طریق بهبود یک یا چند صفت اقتصادی در جامعه است (۲۸). این بهبود می‌تواند از طریق انتخاب گوسفندان برتر به‌عنوان والدین نسل آینده بر اساس شایستگی ژنتیکی آنها برای صفات مورد نظر صورت گیرد. همگام با افزایش پیشرفت‌های ژنتیکی، حفظ تنوع ژنتیکی یک جمعیت برای اطمینان از پاسخ به انتخاب بلندمدت، یک وظیفه مهم برنامه‌های اصلاح نژادی است. برنامه‌های اصلاح نژادی بیشتر در جهت بهبود وضعیت

گوسفند به‌عنوان یکی از اولین دام‌های اهلی در حدود ۱۱ هزار سال پیش در ناحیه عراق و ایران امروزی برای تولید گوشت، پشم و شیر اهلی شد (۳۵). پس از اهلی‌سازی گوسفند به‌علت قدرت تطابق‌پذیری بالا با شرایط تغذیه‌ای نامناسب، مقاومت به شرایط اقلیمی مختلف و اندازه قابل مدیریت آن این گونه در یک دامنه وسیع جغرافیایی گسترده شدند به‌طوری‌که هم‌اکنون بیش از ۲۵۰۰ نژاد از این گونه در جهان ثبت شده است (۲). در حال حاضر، تولید گوشت مهمترین دلیل پرورش گوسفند در ایران است و تولیدات دیگر مانند پشم، شیر و پوست در درجات بعدی اهمیت قرار دارند (۳۴). از زمان اهلی‌شدن تا کنون نژادهای مختلف گوسفند در سراسر جهان هدف انتخاب‌های طبیعی و مصنوعی قرار گرفته‌اند که این انتخاب‌ها با ایجاد نشانه‌هایی در سطح ژنوم همراه است. چنانچه یک جهش جدید باعث افزایش شایستگی افراد حامل آن نسبت به سایر افراد جامعه شود، انتخاب باعث می‌شود افرادی که دارای شایستگی بیشتری هستند در تشکیل نسل

صفات چربی و لاشه همپوشانی دارند. علاوه بر این منظری (۱۸) کاوش ژنومی نشانه‌های انتخاب در سه نژاد گوسفند ایرانی زل، لری بختیاری (نژادهای مورد استفاده در مطالعه بالا) و بلوچی توسط دو آماره FST و XP-EHH مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل باعث شناسایی ۴۹ منطقه ژنومی روی کروموزوم‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۷، ۸، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۵، ۱۶، ۱۸ و X شد. ژن‌های کاندیدای شناسایی‌شده در این نواحی مرتبط با توسعه سیستم اسکلتی و ذم، تولیدمثل، سیتولوژی سلولی، سیستم عصبی، سیستم ایمنی، سیستم ماهیچه‌ای و متابولیسم قند و انرژی مشخص شدند. فراتحلیل عبارت است از به‌کارگیری روش‌های آماری خاص برای ترکیب و خلاصه‌نمودن نتایج مطالعات مستقل ولی مرتبط، برای یافتن دقیق‌ترین شکل ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی. این روش‌های آماری کمک می‌کنند تا جمع‌بندی اطلاعات از مطالعات مختلف به‌صورت عینی صورت پذیرد و نظرات شخصی تأثیری در این فرآیند نداشته باشد (۲۵). انتخاب نوع مطالعاتی که برای فراتحلیل استفاده می‌شوند اهمیت بسیاری دارد. اگرچه تمایل کلی، محدودنمودن مطالعات به تحقیقات کاملاً مشخص می‌باشد ولی در بعضی موارد، مثل وجود مشکلات در انجام مطالعات، حجم کم نمونه و مشکلات اجرایی، وارد نمودن نتایج سایر انواع مطالعات مرتبط نیز قابل قبول است (۲۹). ترکیب اطلاعات از مطالعات متعدد موجود می‌تواند قابلیت اعتماد را افزایش و همچنین نتایج را تعمیم دهد. استفاده از تکنیک‌های آماری به‌منظور ترکیب نمودن نتایج از مطالعات مستقل ولی مرتبط را فراتحلیل می‌نامند. البته اصطلاح فراتحلیل برای توصیف کل فرآیند مطالعه گفته می‌شود، نه فقط تکنیک‌های آماری استفاده شده و یک عبارت جایگزین بررسی سیستماتیک می‌باشد. فراتحلیل نسبتاً ارزان است، به‌دلیل اینکه به‌طور کلی از اطلاعات در دسترس استفاده می‌کند. با توجه به مطالب ذکر شده، هدف از پژوهش حاضر، شناسایی QTL ها و ژن‌های مؤثر بر صفات عملکردی در گوسفندان جهان با استفاده از روش‌های نوین و بر پایه فراتحلیل و تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی مناطق ژنومی است.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش ابتدا فایل ژنوتیپ‌های تعیین‌شده با استفاده از تراشه‌های ژنومی همراه با رکوردهای فنوتیپی مرتبط با صفات تولیدمثلی که مربوط به گونه گوسفند بوده و در پایگاه‌های مختلف داده‌های ژنومی (Frontiersin, Dryad, Hapmap, Animal Genome, Zenodo) ذخیره شده بودند، استخراج شدند. ژنوتیپ نمونه‌ها با استفاده از آرایه‌های 50K-گوسفندی و با به‌کارگیری پروتکل استاندارد شرکت ایلومینا تعیین ژنوتیپ شده بودند. برای فیلتراسیون داده‌های تعیین ژنوتیپ شده از معیارهای فراوانی تعیین ژنوتیپ شده نمونه‌ها، نرخ تعیین ژنوتیپ شده نشانگرها در هر نمونه و حداقل فراوانی آلی (MAF) استفاده شد. در ابتدا نمونه‌هایی که فراوانی تعیین ژنوتیپ شده آنها کمتر از ۹۰ درصد بود، شناسایی و حذف شد. این نمونه‌ها احتمال بیشتری داشته که

تولیدی حیوانات اهلی عمل می‌کنند که توفیق این برنامه‌ها به‌مقدار تنوع ژنتیکی موجود در گله‌ها بستگی دارد. پس از اینکه در سال ۲۰۰۹ اولین تراشه SNP در گوسفند در قالب پروژه SheepHapMap طراحی شد، در پروژه گسترده‌ای در سال ۲۰۱۲ گروهی از دانشمندان جهت شناسایی نواحی تحت انتخاب مثبت در جمعیت گوسفندان سراسر جهان شامل ۷۴ نژاد مختلف، در قالب پروژه Sheep HapMap مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند (۱۶). نتایج پویش ژنومی سیگنال‌های انتخاب، ۳۱ ناحیه مرتبط با رنگ پوست، مورفولوژی استخوان، اندازه بدن، رشد و تولید مثل را آشکار نمود. همچنین شناسایی مناطق ژنومی در نژادهای مختلف چینی با حدود ۵۴۰۰۰ نشانگر SNP و بررسی تمایز جمعیتی با استفاده از روش XP-EHH نشان داد که چندین منطقه ژنومی بر روی کروموزوم‌های ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۲، ۱۹، ۲۰ و ۲۳ دارای شواهدی از انتخاب می‌باشند. بررسی QTL‌های گزارش‌شده در مناطق کاندیدا نیز حاکی از آن بود که این مناطق با QTL‌های صفات مهم اقتصادی مرتبط با لاشه، تولیدمثل و متابولیسم چربی همپوشانی دارند (۳۵). ژن‌هایی که دارای فراوانی بالا و همچنین EHH بالایی در مجاور آل انتخابی باشند هدف انتخاب‌های مثبت بوده و به‌خصوص در دام‌ها، که علاوه بر انتخاب طبیعی تحت انتخاب مصنوعی نیز قرار دارند می‌توانند پاره‌ای از جایگاه‌های کاندیدا برای ژن‌های عمده اثر باشند (۳۵). در مطالعه دیگر کیجاس (۱۷) با کاوش نشانه‌های انتخاب روی همان ۷۴ نژاد ذکر شده در مطالعه قبلی بود ولی براساس روش‌های مبتنی بر عدم تعادل لینکاژی و طول هاپلوتیپی و آماره hapFLK، ۱۰ منطقه هاپلوتیپی شناسایی که ۵ ناحیه بر روی کروموزوم‌های ۴، ۶، ۱۰ (دو منطقه)، ۱۱ و ۱۳ قویاً حاوی ژن‌های کاندیدای تحت انتخاب مثبت تشخیص داده شد (RXFP2, COL1A2, NCAPG, LOR1). فارلیو و همکاران (۵) طی تحقیق گسترده بر روی جمعیت گوسفندان جهان با استفاده از مجموعه داده‌های HapMap که شامل ۷۴ نژاد و با تعداد ۳۰۰۰ رأس حیوان بود، نشانه‌های انتخاب را بر پایه تنوع ژنتیکی در گوسفندان مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق حداقل سه سطح تمایز بین قاره‌ای، درون قاره‌ای و سطح داخل نژادی طراحی شد و با استفاده از روش FST مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل منجر به شناسایی ۳۱ منطقه ژنومی با تمایز شدید بین نژادها شد که شامل ژن‌های مربوط به رنگ پشم، مورفولوژیکی اسکلت، اندازه بدن، رشد و تولیدمثل است. مرادی و همکاران (۲۰) با استفاده از دو سری اطلاعاتی مستقل شامل داده‌های پروژه HapMap گوسفند و داده‌های حاصل از تعیین ژنوتیپ دو نژاد ایرانی زل و لری بختیاری، نشانه‌های انتخاب را در نژادهای دنبه‌دار و بدون دنبه را با هدف شناسایی مناطق ژنومی کاندیدای مرتبط با ذخیره چربی مورد بررسی قرار دادند. نتایج این تحقیق سه ناحیه کروموزومی (۵، ۶ و X) را نمایان کرد که در هر دو سری اطلاعاتی مورد استفاده، ارتباط آنها با این صفت تأیید می‌شد. بررسی QTL‌های گزارش‌شده در مناطق اورتولوگوس در گاوهای شیری و گوشتی نشان داد که تمامی این مناطق با QTL‌های شناسایی‌شده مرتبط با

از ۹۰ درصد بود شناسایی و حذف شدند. مراحل مختلف فیلتراسیون با استفاده از نرم‌افزار PLINK انجام شد (۲۱). تعداد و نام نژادهای مورد استفاده در این تحقیق در جدول ۱ ارائه شده است.

با داده‌های گمشده همراه بوده و خطای تعیین ژنوتیپ شده در آنها بالا باشد. در مرحله بعد نشانگرهایی که حداقل فراوانی آللی در آنها کمتر از ۱ درصد بود حذف شدند. سپس نشانگرهایی که نرخ تعیین ژنوتیپ شده آنها در نمونه‌ها کمتر

جدول ۱- نژاد و تعداد نمونه مورد استفاده در پژوهش

Table 1. Breed and number of sample used in the research

منطقه	نام نژاد	تعداد نمونه	منطقه	نام نژاد	تعداد نمونه
آسیا	Afshari	۳۷	آفریقا	Demani Alg	۴۸
	Deccani	۴۰		Hamara Alg	۴۸
	Garut	۳۵		Namaqua Afrikaner	۱۴
	Local Awassi	۳۴		O.Djellal Alg	۴۸
	Moghani	۳۵		Redmaasai	۴۸
	Qezel	۳۵		Sidaoun Alg	۴۸
	Speal-white	۲۵		Tazgezawth Alg	۴۸
	Sumatra	۲۵		Gulf Coast Nova	۹۶
	Tibetan	۴۲		Morada Nova	۲۱
	Australian Coopworth	۲۴	آمریکا	Brazilian Creole	۲۲
استرالیا	Australian Merino	۴۶		Santa Ines	۴۶
	Australian Poll Merino	۲۴		Altamura	۲۴
	NewZealand Romney	۲۴		Border Leicester	۲۴
	Arawapa	۲۴		Castellana	۲۲
	Australian Industry Merino	۲۴		Chios	۲۴
	Australian Poll Dorset	۲۴		Comisana	۲۴
	Australian Suffolk	۲۴		EastFriesian Brown	۴۸
	NewZealand Texel	۲۴		Finnsheep	۵۴
	African Dorper	۲۱		IrishSuffolk	۵۵
آفریقا	Barbaine Alg	۴۸	اروپا	Karakas	۱۸
	Barber Alg	۴۸		Norduz	۲۰
	Egyptian Barki	۲۴		Ojalda	۲۴
	Ethiopian Menz	۳۵		Rasaaragonesa	۲۰
	Rembi Alg	۴۸		Sakiz	۲۲
	Scottish Texel	۸۰		ValaisRed sheep	۲۴
	Scottish Black Face	۲۴		German Texel	۴۸
	SwissBlack-Brown Mountain sheep	۲۴		Leccese	۲۲
	Swiss Alpine sheep	۲۴		Rambouillet	۱۰۴
	Churra	۵۰۰	اروپا	SwissMirror sheep	۲۴
اروپا	Cyprus Fat Tail	۳۰		ValaisBlacknose sheep	۲۴
	Galway	۵۰		Wiltssheep	۴۵

زیرجمعیت برای یافتن مناطقی از ژنوم در ارتباط با فشار انتخاب بر روی یک زیرجمعیت در مقایسه با زیرجمعیت دیگر به کار می‌رود. در این پژوهش مقادیر ارزش‌های F_{ST} به روش برآوردگر ناریب تتا برای کلیه نشانگرهای تک نوکلئوتیدی در محیط R محاسبه شد. برای محاسبه F_{ST} از فرمول زیر محاسبه می‌شود:

$$F_{ST} = \frac{H_T - H_S}{H_T} \quad (1)$$

که در اینجا H_T هتروزیگوسیتی مورد انتظار در کل جمعیت و H_S هتروزیگوسیتی داخل زیر جمعیت است.

روش‌های آماری بر پایه آماره hapflk

یک روش مبتنی بر هاپلوتایپ برای تشخیص انتخاب مثبت از داده‌های متعدد جمعیت با استفاده از روش hapflk پیشنهاد شده است بنابراین در این روش یک مدل عدم تعادل لینکاژی چندین نقطه استفاده شده که دوباره کروموزوم‌های

یکی از شیوه‌های آماری برای آزمون ارتباط بین جوامع و اختصاص افراد به آنها با استفاده از ماتریس فاصله، استفاده از آنالیز مؤلفه‌های اصلی (PCA) است (۱۲). به علاوه، در این روش هر مؤلفه مستقل از مؤلفه‌های دیگر است. برای این منظور ابتدا جهت مشخص نمودن SNP‌های مستقل جهت از بین بردن ارباب ناشی از پیوستگی بین SNP‌ها با استفاده از برنامه PLINK با اندازه پنجره‌های ۲۵ نشانگری و گام‌های ۵ نشانگری و r^2 بین هر یک از جفت SNP‌ها بالاتر از ۰/۰۵ حذف شده و تنها یکی از آنها باقی ماند. سپس با استفاده از برنامه R و بسته adegenet آنالیز PCA انجام شد (۱۳). برای شناسایی نشانه‌های انتخاب در این تحقیق از روش‌های زیر استفاده شد.

روش‌های آماری بر پایه تفاوت بین جمعیت‌ها

یکی از متداول‌ترین آماره‌ها برای مطالعه انتخاب، آماره F_{ST} است که با استفاده از تفاوت بین فراوانی آللی بین یک

داده‌هایی که خارج از محدوده مورد نظر هستند به‌عنوان نشانه‌های انتخاب تعیین می‌شود (۲۷).

$$XP - EHH = \log \frac{\int EHH_{pop1}(x) dx}{\int EHH_{pop2}(x) dx} \quad (۴)$$

در این تحقیق جهت تشکیل فازهای هاپلوتیپ از نرم‌افزار FastPHASE استفاده شد.

روش فراتحلیل

در این آزمون از ترکیب P-Value‌های به‌دست‌آمده از آزمون‌های شناسایی نشانه‌های انتخاب، استفاده شد (۳۱). نتایج به‌دست‌آمده از این بررسی نیز مؤید حساسیت و توانایی بالای این روش در شناسایی مناطق ژنومی که تحت انتخاب بوده‌اند، می‌باشد. برای تسهیل در شناسایی برجسب‌های آلل که ممکن است توسط کاربر، اشتباه تعیین شده باشد. METAL گزینه‌ای برای خروج از میانگین، واریانس و حداقل و حداکثر فراوانی آلل برای هر نشانگر است. METAL حتی در هنگام انجام فراتحلیل، آماره‌هایی مانند اندازه نمونه تجمعی را ردیابی می‌کند.

ژن انتولوژی و شناسایی QTLها

پس از شناسایی سیگنال‌های انتخاب، ژن‌های گزارش شده این مناطق در گوسفند و مناطق متناظر در گاو با استفاده از پایگاه اطلاعاتی ENSEMBL و بر اساس سرهمسازی آخرین نسخه ژنومی در دسترس گوسفند OAR از پایگاه اطلاعاتی NCBI و نرم‌افزار BioMart شناسایی شد (۱۹). سپس QTLهای گزارش‌شده در این مناطق در مرکز اطلاعاتی Animal QTLdb مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت به‌منظور بررسی گروه‌های کارکردی (GO) مختلف که مجموعه ژن‌های شناسایی شده از نرم‌افزار DAVID استفاده شد همچنین برای تفسیر بهتر عملکرد ژن‌های به‌دست‌آمده از پایگاه‌های اطلاعاتی آنالین GeneCards و UniProtKB استفاده شد.

نتایج و بحث

بعد از کنترل کیفیت اولیه (در مرحله تعیین ژنوتیپ)، ۷۷ فرد به‌خاطر ژنوتیپ از دست‌رفته بیشتر از ۱۰ درصد حذف شدند و در نتیجه ۱۵۹۱ حیوان برای آنالیزهای بعدی باقی ماندند. از مجموع ۴۹۰۳۴ نشانگر به‌کار رفته در این تحقیق، ۴۷۲۵۸ نشانگر توانستند مراحل مختلف کنترل کیفیت را بگذرانند.

به‌طور کلی ۱۸۴ نشانگر به‌دلیل حداقل فراوانی آللی کمتر از ۱ درصد و ۱۵۹۲ نشانگر به‌دلیل نرخ ژنوتایپینگ کمتر از ۹۰ درصد در هر نمونه حذف شدند. مراحل مختلف کنترل کیفیت در جدول ۲ نشان داده شده است.

فرد داخل محل هاپلوتایپ طبقه‌بندی می‌شود. این آماره‌ها از فراوانی هاپلوتیپ به‌جای فراوانی آللی از SNP استفاده می‌کند (۸).

روش‌های مبتنی بر عدم تعادل پیوستگی

آنالیز هاپلوتیپ‌ها روش دیگری برای شناسایی سیگنال‌های انتخاب توسط روش‌های متعددی است که بیشتر بر پایه روش EHH توسعه یافته‌اند (۲۷). در واقع EHH احتمال شایع‌بودن یک هاپلوتیپ گسترده شده خاص بدون نوترکیبی است که به‌صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$EHH_{s,t} = \frac{1}{n_{as}(n_{as}-1)} \sum_{k=0}^{k_{as,t}} n_k(n_k - 1) \quad (۲)$$

که در اینجا n_{as} فراوانی هاپلوتیپ‌هایی است که حامل هاپلوتیپ مرکزی a_s هستند، $k_{as,t}$ تعداد هاپلوتیپ‌های منحصر به فردی است که حامل هاپلوتیپ مرکزی از استنپ S تا استنپ t در طول کروموزوم هستند و n_k نشانگر تعداد نمونه‌های هاپلوتیپ‌های منحصر به فرد است. یکی از متداولترین روش‌های مبتنی بر روش‌های عدم تعادل پیوستگی استفاده از آماره iHS است، این آماره یک معیار استاندارد از کاهش EHH آلل‌های مشتق‌شده در یک منطقه (برای مثال یک SNP) نسبت به آلل‌های اجدادی را فراهم می‌کند. مناطقی با روند آهسته کاهش EHH در آلل‌های مشتق‌شده به‌عنوان نشانه‌ای از انتخاب تلقی می‌گردد. در این روش انتگرال زیر منحنی EHH در تمام جایگاه‌های اطراف SNP مرکزی تا زمانی که EHH به ۰/۵ می‌رسد محاسبه و ارزش‌های به‌دست‌آمده برای آلل‌های اجدادی و آلل‌های مشتق‌شده با هم مقایسه می‌شوند. این روش به‌صورت موفقیت‌آمیزی در تحقیقات مختلف شامل انسان و گاو گزارش شده است (۳، ۹).

$$iHS = \frac{\ln\left(\frac{iHHA}{iHHD}\right) - Ep\left[\ln\left(\frac{iHHA}{iHHD}\right)\right]}{SDp\left[\ln\left(\frac{iHHA}{iHHD}\right)\right]} \quad (۳)$$

که A آلل اجدادی و D آلل اشتقاقی است. انحراف استاندارد مورد انتظار $\ln(iHHA/iHHD)$ از توزیع تجربی SNP برآورد شده که p فراوانی آلل مشتق‌شده با فراوانی SNP هسته منطبق شده است. iHS ساخته شده تقریباً توزیع نرمال دارد و از این رو اندازه سیگنال‌های آلل‌های مختلف به‌طور مستقیم قابل مقایسه با فراوانی آللی آن با دیگر SNPها است. همچنین بعد از محاسبه EHH از نرم‌افزار R و بسته rehH برای محاسبه روش Rsb (۱۰) استفاده شد. XPEHH برخلاف دو روش iHS و EHH که سیگنال‌های انتخابی تثبیت‌نشده را شناسایی می‌کند، شناسایی سیگنال‌هایی که در برخی زیرجمعیت‌ها نسبت به کل جمعیت به تثبیت رسیده‌اند را بر عهده دارد که در این روش برای کنترل تنوع نرخ نوترکیبی، هاپلوتیپ‌ها را بین جمعیت مقایسه می‌کند و

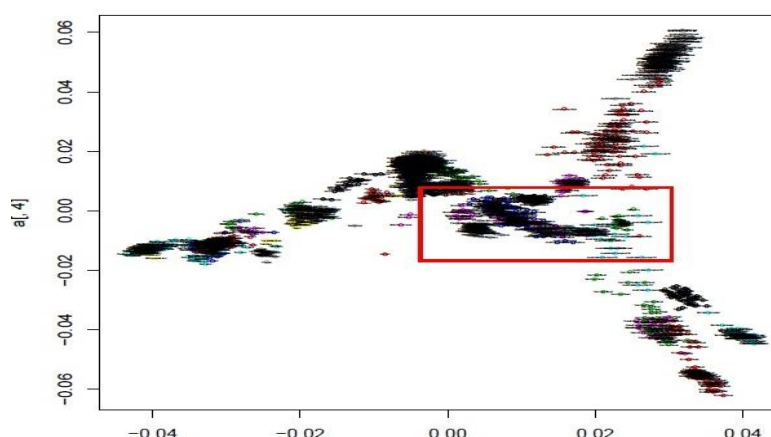
جدول ۲- مراحل مختلف فیلتراسیون داده‌های حاصل از تعیین ژنوتیپ

Table 2. Different stages of filtering the data obtained from genotyping

تعداد	موارد
۱۶۶۸	تعداد حیوانات
۷۷	حذف نمونه‌هایی با بیش از ۱۰ درصد ژنوتیپ از دست رفته
۱۵۹۱	تعداد کل نمونه‌های باقی‌مانده
۴۹۰۳۴	تعداد کل نشانگرهای مورد بررسی
۱۸۴	حذف نشانگر با $MAF < 0.01$
۱۵۹۲	حذف نشانگرهای با نرخ فراوانی کمتر از ۹۰ درصد در هر نمونه
۴۷۲۵۸	تعداد نشانگرهای باقی‌مانده

ترکیه‌ای و آفریقایی، AUNZ: نژادهای استرالیایی و نیوزیلند و EU: نژادهای اروپایی قرار گرفتند.

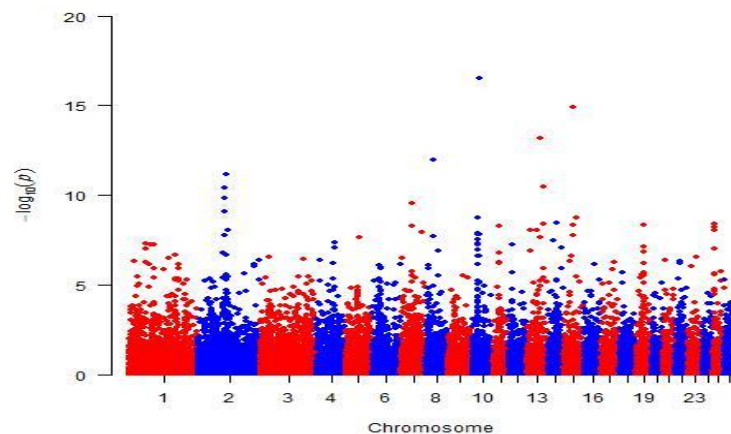
نتایج آنالیز نشان داد که جمعیت‌های گوسفندان جهان بر اساس اطلاعات دو مؤلفه اصلی (PC1 و PC2) در سه گروه‌های جدا از یکدیگر شامل AIT: نژادهای آسیایی،



شکل ۱- آنالیز مؤلفه‌های اصلی برای ۳ جمعیت EU، AUNZ، AIT توسط نرم‌افزار R
Figure 1. Principal component analysis for 3 populations of EU, AUNZ, AIT by R software

تمایز بیشتری هستند. طبق بررسی نتایج حاصل از آنالیز Rsb نشان‌های انتخاب بین جمعیت AIT و AUNZ و انتخاب بر روی کروموزوم‌های ۲، ۵، ۱۱، ۱۵، ۲۱، ۲۵، ۲، ۶، ۷، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۴، ۱۸، ۲۰، ۲۱، ۲۳، ۲۵، ۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴، ۵۵، ۵۶، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۰، ۶۱، ۶۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۶، ۶۷، ۶۸، ۶۹، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۵، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۷۹، ۸۰، ۸۱، ۸۲، ۸۳، ۸۴، ۸۵، ۸۶، ۸۷، ۸۸، ۸۹، ۹۰، ۹۱، ۹۲، ۹۳، ۹۴، ۹۵، ۹۶، ۹۷، ۹۸، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۱، ۱۰۲، ۱۰۳، ۱۰۴، ۱۰۵، ۱۰۶، ۱۰۷، ۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۱۵، ۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۱، ۱۲۲، ۱۲۳، ۱۲۴، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۲۷، ۱۲۸، ۱۲۹، ۱۳۰، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۳۵، ۱۳۶، ۱۳۷، ۱۳۸، ۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۱، ۱۴۲، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵، ۱۴۶، ۱۴۷، ۱۴۸، ۱۴۹، ۱۵۰، ۱۵۱، ۱۵۲، ۱۵۳، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۵۶، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۰، ۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵، ۱۶۶، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۶۹، ۱۷۰، ۱۷۱، ۱۷۲، ۱۷۳، ۱۷۴، ۱۷۵، ۱۷۶، ۱۷۷، ۱۷۸، ۱۷۹، ۱۸۰، ۱۸۱، ۱۸۲، ۱۸۳، ۱۸۴، ۱۸۵، ۱۸۶، ۱۸۷، ۱۸۸، ۱۸۹، ۱۹۰، ۱۹۱، ۱۹۲، ۱۹۳، ۱۹۴، ۱۹۵، ۱۹۶، ۱۹۷، ۱۹۸، ۱۹۹، ۲۰۰، ۲۰۱، ۲۰۲، ۲۰۳، ۲۰۴، ۲۰۵، ۲۰۶، ۲۰۷، ۲۰۸، ۲۰۹، ۲۱۰، ۲۱۱، ۲۱۲، ۲۱۳، ۲۱۴، ۲۱۵، ۲۱۶، ۲۱۷، ۲۱۸، ۲۱۹، ۲۲۰، ۲۲۱، ۲۲۲، ۲۲۳، ۲۲۴، ۲۲۵، ۲۲۶، ۲۲۷، ۲۲۸، ۲۲۹، ۲۳۰، ۲۳۱، ۲۳۲، ۲۳۳، ۲۳۴، ۲۳۵، ۲۳۶، ۲۳۷، ۲۳۸، ۲۳۹، ۲۴۰، ۲۴۱، ۲۴۲، ۲۴۳، ۲۴۴، ۲۴۵، ۲۴۶، ۲۴۷، ۲۴۸، ۲۴۹، ۲۵۰، ۲۵۱، ۲۵۲، ۲۵۳، ۲۵۴، ۲۵۵، ۲۵۶، ۲۵۷، ۲۵۸، ۲۵۹، ۲۶۰، ۲۶۱، ۲۶۲، ۲۶۳، ۲۶۴، ۲۶۵، ۲۶۶، ۲۶۷، ۲۶۸، ۲۶۹، ۲۷۰، ۲۷۱، ۲۷۲، ۲۷۳، ۲۷۴، ۲۷۵، ۲۷۶، ۲۷۷، ۲۷۸، ۲۷۹، ۲۸۰، ۲۸۱، ۲۸۲، ۲۸۳، ۲۸۴، ۲۸۵، ۲۸۶، ۲۸۷، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۱، ۲۹۲، ۲۹۳، ۲۹۴، ۲۹۵، ۲۹۶، ۲۹۷، ۲۹۸، ۲۹۹، ۳۰۰، ۳۰۱، ۳۰۲، ۳۰۳، ۳۰۴، ۳۰۵، ۳۰۶، ۳۰۷، ۳۰۸، ۳۰۹، ۳۱۰، ۳۱۱، ۳۱۲، ۳۱۳، ۳۱۴، ۳۱۵، ۳۱۶، ۳۱۷، ۳۱۸، ۳۱۹، ۳۲۰، ۳۲۱، ۳۲۲، ۳۲۳، ۳۲۴، ۳۲۵، ۳۲۶، ۳۲۷، ۳۲۸، ۳۲۹، ۳۳۰، ۳۳۱، ۳۳۲، ۳۳۳، ۳۳۴، ۳۳۵، ۳۳۶، ۳۳۷، ۳۳۸، ۳۳۹، ۳۴۰، ۳۴۱، ۳۴۲، ۳۴۳، ۳۴۴، ۳۴۵، ۳۴۶، ۳۴۷، ۳۴۸، ۳۴۹، ۳۵۰، ۳۵۱، ۳۵۲، ۳۵۳، ۳۵۴، ۳۵۵، ۳۵۶، ۳۵۷، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰، ۳۶۱، ۳۶۲، ۳۶۳، ۳۶۴، ۳۶۵، ۳۶۶، ۳۶۷، ۳۶۸، ۳۶۹، ۳۷۰، ۳۷۱، ۳۷۲، ۳۷۳، ۳۷۴، ۳۷۵، ۳۷۶، ۳۷۷، ۳۷۸، ۳۷۹، ۳۸۰، ۳۸۱، ۳۸۲، ۳۸۳، ۳۸۴، ۳۸۵، ۳۸۶، ۳۸۷، ۳۸۸، ۳۸۹، ۳۹۰، ۳۹۱، ۳۹۲، ۳۹۳، ۳۹۴، ۳۹۵، ۳۹۶، ۳۹۷، ۳۹۸، ۳۹۹، ۴۰۰، ۴۰۱، ۴۰۲، ۴۰۳، ۴۰۴، ۴۰۵، ۴۰۶، ۴۰۷، ۴۰۸، ۴۰۹، ۴۱۰، ۴۱۱، ۴۱۲، ۴۱۳، ۴۱۴، ۴۱۵، ۴۱۶، ۴۱۷، ۴۱۸، ۴۱۹، ۴۲۰، ۴۲۱، ۴۲۲، ۴۲۳، ۴۲۴، ۴۲۵، ۴۲۶، ۴۲۷، ۴۲۸، ۴۲۹، ۴۳۰، ۴۳۱، ۴۳۲، ۴۳۳، ۴۳۴، ۴۳۵، ۴۳۶، ۴۳۷، ۴۳۸، ۴۳۹، ۴۴۰، ۴۴۱، ۴۴۲، ۴۴۳، ۴۴۴، ۴۴۵، ۴۴۶، ۴۴۷، ۴۴۸، ۴۴۹، ۴۵۰، ۴۵۱، ۴۵۲، ۴۵۳، ۴۵۴، ۴۵۵، ۴۵۶، ۴۵۷، ۴۵۸، ۴۵۹، ۴۶۰، ۴۶۱، ۴۶۲، ۴۶۳، ۴۶۴، ۴۶۵، ۴۶۶، ۴۶۷، ۴۶۸، ۴۶۹، ۴۷۰، ۴۷۱، ۴۷۲، ۴۷۳، ۴۷۴، ۴۷۵، ۴۷۶، ۴۷۷، ۴۷۸، ۴۷۹، ۴۸۰، ۴۸۱، ۴۸۲، ۴۸۳، ۴۸۴، ۴۸۵، ۴۸۶، ۴۸۷، ۴۸۸، ۴۸۹، ۴۹۰، ۴۹۱، ۴۹۲، ۴۹۳، ۴۹۴، ۴۹۵، ۴۹۶، ۴۹۷، ۴۹۸، ۴۹۹، ۵۰۰، ۵۰۱، ۵۰۲، ۵۰۳، ۵۰۴، ۵۰۵، ۵۰۶، ۵۰۷، ۵۰۸، ۵۰۹، ۵۱۰، ۵۱۱، ۵۱۲، ۵۱۳، ۵۱۴، ۵۱۵، ۵۱۶، ۵۱۷، ۵۱۸، ۵۱۹، ۵۲۰، ۵۲۱، ۵۲۲، ۵۲۳، ۵۲۴، ۵۲۵، ۵۲۶، ۵۲۷، ۵۲۸، ۵۲۹، ۵۳۰، ۵۳۱، ۵۳۲، ۵۳۳، ۵۳۴، ۵۳۵، ۵۳۶، ۵۳۷، ۵۳۸، ۵۳۹، ۵۴۰، ۵۴۱، ۵۴۲، ۵۴۳، ۵۴۴، ۵۴۵، ۵۴۶، ۵۴۷، ۵۴۸، ۵۴۹، ۵۵۰، ۵۵۱، ۵۵۲، ۵۵۳، ۵۵۴، ۵۵۵، ۵۵۶، ۵۵۷، ۵۵۸، ۵۵۹، ۵۶۰، ۵۶۱، ۵۶۲، ۵۶۳، ۵۶۴، ۵۶۵، ۵۶۶، ۵۶۷، ۵۶۸، ۵۶۹، ۵۷۰، ۵۷۱، ۵۷۲، ۵۷۳، ۵۷۴، ۵۷۵، ۵۷۶، ۵۷۷، ۵۷۸، ۵۷۹، ۵۸۰، ۵۸۱، ۵۸۲، ۵۸۳، ۵۸۴، ۵۸۵، ۵۸۶، ۵۸۷، ۵۸۸، ۵۸۹، ۵۹۰، ۵۹۱، ۵۹۲، ۵۹۳، ۵۹۴، ۵۹۵، ۵۹۶، ۵۹۷، ۵۹۸، ۵۹۹، ۶۰۰، ۶۰۱، ۶۰۲، ۶۰۳، ۶۰۴، ۶۰۵، ۶۰۶، ۶۰۷، ۶۰۸، ۶۰۹، ۶۱۰، ۶۱۱، ۶۱۲، ۶۱۳، ۶۱۴، ۶۱۵، ۶۱۶، ۶۱۷، ۶۱۸، ۶۱۹، ۶۲۰، ۶۲۱، ۶۲۲، ۶۲۳، ۶۲۴، ۶۲۵، ۶۲۶، ۶۲۷، ۶۲۸، ۶۲۹، ۶۳۰، ۶۳۱، ۶۳۲، ۶۳۳، ۶۳۴، ۶۳۵، ۶۳۶، ۶۳۷، ۶۳۸، ۶۳۹، ۶۴۰، ۶۴۱، ۶۴۲، ۶۴۳، ۶۴۴، ۶۴۵، ۶۴۶، ۶۴۷، ۶۴۸، ۶۴۹، ۶۵۰، ۶۵۱، ۶۵۲، ۶۵۳، ۶۵۴، ۶۵۵، ۶۵۶، ۶۵۷، ۶۵۸، ۶۵۹، ۶۶۰، ۶۶۱، ۶۶۲، ۶۶۳، ۶۶۴، ۶۶۵، ۶۶۶، ۶۶۷، ۶۶۸، ۶۶۹، ۶۷۰، ۶۷۱، ۶۷۲، ۶۷۳، ۶۷۴، ۶۷۵، ۶۷۶، ۶۷۷، ۶۷۸، ۶۷۹، ۶۸۰، ۶۸۱، ۶۸۲، ۶۸۳، ۶۸۴، ۶۸۵، ۶۸۶، ۶۸۷، ۶۸۸، ۶۸۹، ۶۹۰، ۶۹۱، ۶۹۲، ۶۹۳، ۶۹۴، ۶۹۵، ۶۹۶، ۶۹۷، ۶۹۸، ۶۹۹، ۷۰۰، ۷۰۱، ۷۰۲، ۷۰۳، ۷۰۴، ۷۰۵، ۷۰۶، ۷۰۷، ۷۰۸، ۷۰۹، ۷۱۰، ۷۱۱، ۷۱۲، ۷۱۳، ۷۱۴، ۷۱۵، ۷۱۶، ۷۱۷، ۷۱۸، ۷۱۹، ۷۲۰، ۷۲۱، ۷۲۲، ۷۲۳، ۷۲۴، ۷۲۵، ۷۲۶، ۷۲۷، ۷۲۸، ۷۲۹، ۷۳۰، ۷۳۱، ۷۳۲، ۷۳۳، ۷۳۴، ۷۳۵، ۷۳۶، ۷۳۷، ۷۳۸، ۷۳۹، ۷۴۰، ۷۴۱، ۷۴۲، ۷۴۳، ۷۴۴، ۷۴۵، ۷۴۶، ۷۴۷، ۷۴۸، ۷۴۹، ۷۵۰، ۷۵۱، ۷۵۲، ۷۵۳، ۷۵۴، ۷۵۵، ۷۵۶، ۷۵۷، ۷۵۸، ۷۵۹، ۷۶۰، ۷۶۱، ۷۶۲، ۷۶۳، ۷۶۴، ۷۶۵، ۷۶۶، ۷۶۷، ۷۶۸، ۷۶۹، ۷۷۰، ۷۷۱، ۷۷۲، ۷۷۳، ۷۷۴، ۷۷۵، ۷۷۶، ۷۷۷، ۷۷۸، ۷۷۹، ۷۸۰، ۷۸۱، ۷۸۲، ۷۸۳، ۷۸۴، ۷۸۵، ۷۸۶، ۷۸۷، ۷۸۸، ۷۸۹، ۷۹۰، ۷۹۱، ۷۹۲، ۷۹۳، ۷۹۴، ۷۹۵، ۷۹۶، ۷۹۷، ۷۹۸، ۷۹۹، ۸۰۰، ۸۰۱، ۸۰۲، ۸۰۳، ۸۰۴، ۸۰۵، ۸۰۶، ۸۰۷، ۸۰۸، ۸۰۹، ۸۱۰، ۸۱۱، ۸۱۲، ۸۱۳، ۸۱۴، ۸۱۵، ۸۱۶، ۸۱۷، ۸۱۸، ۸۱۹، ۸۲۰، ۸۲۱، ۸۲۲، ۸۲۳، ۸۲۴، ۸۲۵، ۸۲۶، ۸۲۷، ۸۲۸، ۸۲۹، ۸۳۰، ۸۳۱، ۸۳۲، ۸۳۳، ۸۳۴، ۸۳۵، ۸۳۶، ۸۳۷، ۸۳۸، ۸۳۹، ۸۴۰، ۸۴۱، ۸۴۲، ۸۴۳، ۸۴۴، ۸۴۵، ۸۴۶، ۸۴۷، ۸۴۸، ۸۴۹، ۸۵۰، ۸۵۱، ۸۵۲، ۸۵۳، ۸۵۴، ۸۵۵، ۸۵۶، ۸۵۷، ۸۵۸، ۸۵۹، ۸۶۰، ۸۶۱، ۸۶۲، ۸۶۳، ۸۶۴، ۸۶۵، ۸۶۶، ۸۶۷، ۸۶۸، ۸۶۹، ۸۷۰، ۸۷۱، ۸۷۲، ۸۷۳، ۸۷۴، ۸۷۵، ۸۷۶، ۸۷۷، ۸۷۸، ۸۷۹، ۸۸۰، ۸۸۱، ۸۸۲، ۸۸۳، ۸۸۴، ۸۸۵، ۸۸۶، ۸۸۷، ۸۸۸، ۸۸۹، ۸۹۰، ۸۹۱، ۸۹۲، ۸۹۳، ۸۹۴، ۸۹۵، ۸۹۶، ۸۹۷، ۸۹۸، ۸۹۹، ۹۰۰، ۹۰۱، ۹۰۲، ۹۰۳، ۹۰۴، ۹۰۵، ۹۰۶، ۹۰۷، ۹۰۸، ۹۰۹، ۹۱۰، ۹۱۱، ۹۱۲، ۹۱۳، ۹۱۴، ۹۱۵، ۹۱۶، ۹۱۷، ۹۱۸، ۹۱۹، ۹۲۰، ۹۲۱، ۹۲۲، ۹۲۳، ۹۲۴، ۹۲۵، ۹۲۶، ۹۲۷، ۹۲۸، ۹۲۹، ۹۳۰، ۹۳۱، ۹۳۲، ۹۳۳، ۹۳۴، ۹۳۵، ۹۳۶، ۹۳۷، ۹۳۸، ۹۳۹، ۹۴۰، ۹۴۱، ۹۴۲، ۹۴۳، ۹۴۴، ۹۴۵، ۹۴۶، ۹۴۷، ۹۴۸، ۹۴۹، ۹۵۰، ۹۵۱، ۹۵۲، ۹۵۳، ۹۵۴، ۹۵۵، ۹۵۶، ۹۵۷، ۹۵۸، ۹۵۹، ۹۶۰، ۹۶۱، ۹۶۲، ۹۶۳، ۹۶۴، ۹۶۵، ۹۶۶، ۹۶۷، ۹۶۸، ۹۶۹، ۹۷۰، ۹۷۱، ۹۷۲، ۹۷۳، ۹۷۴، ۹۷۵، ۹۷۶، ۹۷۷، ۹۷۸، ۹۷۹، ۹۸۰، ۹۸۱، ۹۸۲، ۹۸۳، ۹۸۴، ۹۸۵، ۹۸۶، ۹۸۷، ۹۸۸، ۹۸۹، ۹۹۰، ۹۹۱، ۹۹۲، ۹۹۳، ۹۹۴، ۹۹۵، ۹۹۶، ۹۹۷، ۹۹۸، ۹۹۹، ۱۰۰۰، ۱۰۰۱، ۱۰۰۲، ۱۰۰۳، ۱۰۰۴، ۱۰۰۵، ۱۰۰۶، ۱۰۰۷، ۱۰۰۸، ۱۰۰۹، ۱۰۱۰، ۱۰۱۱، ۱۰۱۲، ۱۰۱۳، ۱۰۱۴، ۱۰۱۵، ۱۰۱۶، ۱۰۱۷، ۱۰۱۸، ۱۰۱۹، ۱۰۲۰، ۱۰۲۱، ۱۰۲۲، ۱۰۲۳، ۱۰۲۴، ۱۰۲۵، ۱۰۲۶، ۱۰۲۷، ۱۰۲۸، ۱۰۲۹، ۱۰۳۰، ۱۰۳۱، ۱۰۳۲، ۱۰۳۳، ۱۰۳۴، ۱۰۳۵، ۱۰۳۶، ۱۰۳۷، ۱۰۳۸، ۱۰۳۹، ۱۰۴۰، ۱۰۴۱، ۱۰۴۲، ۱۰۴۳، ۱۰۴۴، ۱۰۴۵، ۱۰۴۶، ۱۰۴۷، ۱۰۴۸، ۱۰۴۹، ۱۰۵۰، ۱۰۵۱، ۱۰۵۲، ۱۰۵۳، ۱۰۵۴، ۱۰۵۵، ۱۰۵۶، ۱۰۵۷، ۱۰۵۸، ۱۰۵۹، ۱۰۶۰، ۱۰۶۱، ۱۰۶۲، ۱۰۶۳، ۱۰۶۴، ۱۰۶۵، ۱۰۶۶، ۱۰۶۷، ۱۰۶۸، ۱۰۶۹، ۱۰۷۰، ۱۰۷۱، ۱۰۷۲، ۱۰۷۳، ۱۰۷۴، ۱۰۷۵، ۱۰۷۶، ۱۰۷۷، ۱۰۷۸، ۱۰۷۹، ۱۰۸۰، ۱۰۸۱، ۱۰۸۲، ۱۰۸۳، ۱۰۸۴، ۱۰۸۵، ۱۰۸۶، ۱۰۸۷، ۱۰۸۸، ۱۰۸۹، ۱۰۹۰، ۱۰۹۱، ۱۰۹۲، ۱۰۹۳، ۱۰۹۴، ۱۰۹۵، ۱۰۹۶، ۱۰۹۷، ۱۰۹۸، ۱۰۹۹، ۱۱۰۰، ۱۱۰۱، ۱۱۰۲، ۱۱۰۳، ۱۱۰۴، ۱۱۰۵، ۱۱۰۶، ۱۱۰۷، ۱۱۰۸، ۱۱۰۹، ۱۱۱۰، ۱۱۱۱، ۱۱۱۲، ۱۱۱۳، ۱۱۱۴، ۱۱۱۵، ۱۱۱۶، ۱۱۱۷، ۱۱۱۸، ۱۱۱۹، ۱۱۲۰، ۱۱۲۱، ۱۱۲۲، ۱۱۲۳، ۱۱۲۴، ۱۱۲۵، ۱۱۲۶، ۱۱۲۷، ۱۱۲۸، ۱۱۲۹، ۱۱۳۰، ۱۱۳۱، ۱۱۳۲، ۱۱۳۳، ۱۱۳۴، ۱۱۳۵، ۱۱۳۶، ۱۱۳۷، ۱۱۳۸، ۱۱۳۹، ۱۱۴۰، ۱۱۴۱، ۱۱۴۲، ۱۱۴۳، ۱۱۴۴، ۱۱۴۵، ۱۱۴۶، ۱۱۴۷، ۱۱۴۸، ۱۱۴۹، ۱۱۵۰، ۱۱۵۱، ۱۱۵۲، ۱۱۵۳، ۱۱۵۴، ۱۱۵۵، ۱۱۵۶، ۱۱۵۷، ۱۱۵۸، ۱۱۵۹، ۱۱۶۰، ۱۱۶۱، ۱۱۶۲، ۱۱۶۳، ۱۱۶۴، ۱۱۶۵، ۱۱۶۶، ۱۱۶۷، ۱۱۶۸، ۱۱۶۹، ۱۱۷۰، ۱۱۷۱، ۱۱۷۲، ۱۱۷۳، ۱۱۷۴، ۱۱۷۵، ۱۱۷۶، ۱۱۷۷، ۱۱۷۸، ۱۱۷۹، ۱۱۸۰، ۱۱۸۱، ۱۱۸۲، ۱۱۸۳، ۱۱۸۴، ۱۱۸۵، ۱۱۸۶، ۱۱۸۷، ۱۱۸۸، ۱۱۸۹، ۱۱۹۰، ۱۱۹۱، ۱۱۹۲، ۱۱۹۳، ۱۱۹۴، ۱۱۹۵، ۱۱۹۶، ۱۱۹۷، ۱۱۹۸، ۱۱۹۹، ۱۲۰۰، ۱۲۰۱، ۱۲۰۲، ۱۲۰۳، ۱۲۰۴، ۱۲۰۵، ۱۲۰۶، ۱۲۰۷، ۱۲۰۸، ۱۲۰۹، ۱۲۱۰، ۱۲۱۱، ۱۲۱۲، ۱۲۱۳، ۱۲۱۴، ۱۲۱۵، ۱۲۱۶، ۱۲۱۷، ۱۲۱۸، ۱۲۱۹، ۱۲۲۰، ۱۲۲۱، ۱۲۲۲، ۱۲۲۳، ۱۲۲۴، ۱۲۲۵، ۱۲۲۶، ۱۲۲۷، ۱۲۲۸، ۱۲۲۹، ۱۲۳۰، ۱۲۳۱، ۱۲۳۲، ۱۲۳۳، ۱۲۳۴، ۱۲۳۵، ۱۲۳۶، ۱۲۳۷، ۱۲۳۸، ۱۲۳۹، ۱۲۴۰، ۱۲۴۱، ۱۲۴۲، ۱۲۴۳، ۱۲۴۴، ۱۲۴۵، ۱۲۴۶، ۱۲۴۷، ۱۲۴۸، ۱۲۴۹، ۱۲۵۰، ۱۲۵۱، ۱۲۵۲، ۱۲۵۳، ۱۲۵۴، ۱۲۵۵، ۱۲۵۶، ۱۲۵۷، ۱۲۵۸، ۱۲۵۹، ۱۲۶۰، ۱۲۶۱، ۱۲۶۲، ۱۲۶۳، ۱۲۶۴، ۱۲۶۵، ۱۲۶۶، ۱۲۶۷، ۱۲۶۸، ۱۲۶۹، ۱۲۷۰، ۱۲۷۱، ۱۲۷۲، ۱۲۷۳، ۱۲۷۴، ۱۲۷۵، ۱۲۷۶، ۱۲۷۷، ۱۲۷۸، ۱۲۷۹، ۱۲۸۰، ۱۲۸۱، ۱۲۸۲، ۱۲۸۳، ۱۲۸۴، ۱۲۸۵، ۱۲۸۶، ۱۲۸۷، ۱۲۸۸، ۱۲۸۹، ۱۲۹۰، ۱۲۹۱، ۱۲۹۲، ۱۲۹۳، ۱۲۹۴، ۱۲۹۵، ۱۲۹۶، ۱۲۹۷، ۱۲۹۸، ۱۲۹۹، ۱۳۰۰، ۱۳۰۱، ۱۳۰۲، ۱۳۰۳، ۱۳۰۴، ۱۳۰۵، ۱۳۰۶، ۱۳۰۷، ۱۳۰۸، ۱۳۰۹، ۱۳۱۰، ۱۳۱۱، ۱۳۱۲، ۱۳۱۳، ۱۳۱۴، ۱۳۱۵، ۱۳۱۶، ۱۳۱۷، ۱۳۱۸، ۱۳۱۹، ۱۳۲۰، ۱۳۲۱، ۱۳۲۲، ۱۳۲۳، ۱۳۲۴، ۱۳۲۵، ۱۳۲۶، ۱۳۲۷، ۱۳۲۸، ۱۳۲۹، ۱۳۳۰، ۱۳۳۱، ۱۳۳۲، ۱۳۳۳، ۱۳۳۴، ۱۳۳۵، ۱۳۳۶، ۱۳۳۷، ۱۳۳۸، ۱۳۳۹، ۱۳۴۰، ۱۳۴۱، ۱۳۴۲، ۱۳۴۳، ۱۳۴۴، ۱۳۴۵، ۱۳۴۶، ۱۳۴۷، ۱۳۴۸، ۱۳۴۹، ۱۳۵۰، ۱۳۵۱، ۱۳۵۲، ۱۳۵۳، ۱۳۵۴، ۱۳۵۵، ۱۳۵۶، ۱۳۵۷، ۱۳۵۸، ۱۳۵۹، ۱۳۶۰، ۱۳۶۱، ۱۳۶

۲۰، ۱۲، ۹، ۷، ۶، ۵، ۴، ۳، ۲ شناسایی شدند که لیست کامل مکان آنها و ژن‌های اساسی هر منطقه شناسایی شده در جدول ۳ به‌طور مفصل ارائه شده است.



شکل ۲- گراف منهتن برای کروموزوم‌های مورد انتخاب کل جمعیت‌های گوسفندان با فراتحلیل
Figure 2. Manhattan graph for selected chromosomes of the world's total sheep population by meta-analysis

جدول ۳- فهرست ژن‌ها و QTL‌های شناسایی‌شده مربوط به نواحی تحت انتخاب بر اساس آزمون فراتحلیل در جمعیت گوسفندان جهان
Table 3. List of genes and QTLs identified in selected areas based on meta-analysis test in total sheep population

ارزش P- تصحیح‌شده	ژن‌های کاندیدی در هر Term	ژن‌های موجود در Term	نام مسیر (براساس سلسله مراتبی)	کد هستی‌شناسی
۰/۰۱۲	ADAMTS9, GNAQ, KITLG	۳	تنظیم تمایز ملانوسیت	GO: 0045634
۰/۰۱۳	AICDA, ADAR, BATF, TCF3, TGFB1, TNFSF13	۶	تنوع بدنی گیرنده‌های ایمنی	GO: 0002200
۰/۰۰۱۸	AICDA, BATF, TCF3, TGFB1, TNFSF13	۵	نوترکیبی بدنی قطعات ژن ایمونوگلوبولین	GO: 0016447
۰/۰۲۸	AICDA, BATF, TCF3, TGFB1, TNFSF13	۵	تنوع بدنی ایمونوگلوبولین‌ها	GO:0016445
۰/۰۳۸	KANK2, LOC101116157, ATG7, MAP3K2, MTMR3, NFKB1, PIK3C2B, PRKAA1, SLC2A1	۹	پاسخ سلولی به محرک خارجی	GO:0071496
۰/۰۳۹	AICDA, BATF, TCF3, TGFB1, TNFSF13	۵	تنوع بدنی گیرنده‌های ایمنی از طریق نوترکیبی خط جوانه زنی در داخل یک جایگاه ژنی	GO:0002562
۰/۰۴۴	AICDA, BATF, MZB1, TCF3, TGFB1, TNFSF13	۶	تولید ایمونوگلوبولین	GO:0002377
۰/۰۰۳۶	DDX58, TBK1, MAVS	۳	تنظیم مثبت تولید اینترفرون - آلفا	GO:0032727
۰/۰۲۶	ADAMTS9, GNAQ, KITLG	۳	تنظیم رنگدانه رشد	GO:0048070
۰/۰۱۹	AGBL5, DDX58, FXR2, AICDA, ADAR, ATG7, BATF, CLDN7, LOC101107430, C1S, FAM13B, JAGN1, MZB1, MAVS, PRDX1, PIK3R6, SLC35C1, TGFB1, TGFB2, TNFSF13, KANK2, LOC101116157, ATG7, MTMR3, PIK3C2B, PRKAA1, SLC2A1	۲۰	فرآیند ایمنی	GO:0002252
۰/۰۳۹	KANK2, LOC101116157, ATG7, MTMR3, PIK3C2B, PRKAA1, SLC2A1	۷	پاسخ سلولی به محرک خارج سلولی	GO:0031668
۰/۰۲۹	AICDA, BATF, TGFB1, TNFSF13	۴	تنوع بدنی ایمونوگلوبولین‌های درگیر در پاسخ ایمنی	GO:0002208
۰/۰۱۹	AICDA, BATF, TGFB1, TNFSF13	۴	نوترکیبی بدنی از ژن‌های ایمونوگلوبولین درگیر در پاسخ ایمنی	GO:0002204
۰/۰۰۸۲	DDX58, TBK1, MAVS	۳	تنظیم تولید اینترفرون - آلفا	GO:0032647
۰/۰۰۹۶	KITLG, DVL2, PAK1, PDE5A, PIK3R6, PLCB1, TGFB1	۷	تنظیم مثبت فعالیت MAP کیناز	GO:0043406
۰/۰۴۶	AGPAT5, CCL26, BATF, IL17RC, ILF2, TGFB1, TGFB2, TNFSF12, TNFSF13, NT5E, ARL6IP5, CCL24, DDX58, FXR2, GPS2, TBK1, CREB3, HSPH1, IL17RC, SLC35C1, TGFB2	۹	فرآیند سیستم ایمنی	GO:0002376
۰/۰۰۲۰۱	NT5E, ARL6IP5, CCL24, DDX58, FXR2, GPS2, TBK1, CREB3, HSPH1, IL17RC, SLC35C1, TGFB2	۱۲	تنظیم پاسخ به استرس	GO:0080134
۰/۰۰۲۵۱	DDX58, TBK1, MAVS	۳	تولید اینترفرون - آلفا	GO:0032607
۰/۰۳۷۳	BAMBI, CTDNEP1, RSP03, DVL2, NFKB1	۵	تنظیم مثبت مسیر عادی سیگنالینگ Wnt	GO:0090263
۰/۰۱۲۵	AICDA, BATF, TGFB1, TNFSF13	۴	تولید ایمونوگلوبولین در پاسخ ایمنی واسطه ایمونوگلوبولین	GO:0002381
۰/۰۲۰۳	TGFB1, TNFSF13	۲	تنظیم مثبت تغییر ایزوتایپ به ایزوتایپ IgA	GO:0048298
۰/۰۳۷۵	NT5E, ARL6IP5, CCL24, FXR2, NFKB1, TBK1, TMF1, ADAR, ATG7, BATF, CLDN7, FAM13B, IL17RC, JAGN1, LDLR, NFKB1, PELL1, PRDX1, PIK3R6, PARP9, PTGDR, PTGS1, SLC35C1, TGFB1, TRIM8	۲۲	پاسخ دفاعی	GO:0006952
۰/۰۲۴	TGFB1, TGFB2	۲	اتصال به گیرنده‌های بتا فاکتور رشد تبدیل‌کننده نوع III	GO:0034714
۰/۰۱۷۶	TGFB1, TGFB2	۲	تبدیل اتصال گیرنده بتا به فاکتور رشد	GO:0005160

مرتبط است. استرادا رییس و همکاران (۴) نشان دادند که چندین ژن از *CCL26* به‌عنوان نشانگر بالقوه برای مقاومت در برابر قرار گرفتن در معرض انگل داخلی همونکوس کنتورتوس (نماتد) متعارف شناخته شدند. همچنین در مطالعه‌ای بیان نمودند که شناسایی سیتوکینین‌ها مانند *IL17RC* و *IL23A* ممکن است با مقاومت به انگل داخلی دستگاه گوارش همراه باشد (۲۳). ژن‌های *PRKAA1*، *NFKB1*، *MAP3K2* بر روی کروموزوم ۹ قرارداشتند و در پاسخ سلولی به تحریکات بیرونی نقش دارند. هو و همکاران (۱۱) در بین ژن‌های کاندیدای به‌دست‌آمده از داده‌های توالی‌یابی، لیستی از ژن‌ها (*SOCS2*، *NFKB1*، *CAMK2D*) را نشان دادند که به احتمال زیاد با سازگاری گوسفندان به ارتفاعات در ارتباط هستند. در مطالعه‌ای دریافتند که در صفات شیر، *PRKAA1* با درصد چربی همراه است و ممکن است در متابولیسم چربی مؤثر بر صفات تولید شیر در گاوها باشد (۳۲). ژن *DDX58* بر روی کروموزوم ۳ قرارداشت و در تولید اینترفرون آلفا نقش دارد. در پژوهش انجام‌شده محققین دریافتند که خوشه سوم ژن‌های القایی *LPS* (لیپوبلی ساکارید) در ماکروفاژها، خوشه ۶۴ حاوی زیرمجموعه‌ای از ژن‌های مؤثر ضدویروسی القایی *IFN* از جمله *DDX58*، *IFIT1*، *RSAD2* و *XAF1* است که از طریق موش و انسان القا می‌شوند (۳). ژن *LDLR*، *FAM13B*، *CCL24*، *CLDN7* بر روی کروموزوم ۲۲ قرارگرفته اند و در فرآیند پاسخ دفاعی نقش دارند. در مطالعه‌ای که انجام شده مشاهده گردید که اتوزینوفیل‌های بالغ فعال‌شده و در پاسخ به شیمی درمانی مختلفی مانند *CCL11*، *CCL24* به محل عفونت مهاجرت می‌کنند (۴). ژن‌های *BAMBI*، *DVL2* بر روی کروموزوم ۵ قرارداشتند و در هموستاز سلولی نقش دارند. کانگ و همکاران (۱۴) در تجزیه و تحلیل شبکه و مسیر، برخی از مسیرهای متعارف اثبات‌شده در طی فرایند چربی‌سازی و یا فرآیند متابولیک لیپیدی را شناسایی کردند. ژن *PLCE1* بر روی کروموزوم ۷ قرارداشت که در تنظیم پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن نقش دارد. در مطالعه‌ای که محققین انجام دادند *PLCE1* با وزن کلی پروتئین در شیر همراه است و *SUFU* با سیستم پستانداران، تعداد سلول‌های سوماتیک و بقا همراه است (۳۲). ژن‌های *HSPH1*، *FXR2* بر روی کروموزوم ۱۲ قرارگرفته اند و در فرایند تنظیم پاسخ به استرس نقش دارند. در مطالعه‌ای چندین ژن را یافتند که در سازگاری حرارتی در ارتباط هستند (۳۳). نتایج تحقیق حاضر با استفاده از مجموعه متنوعی از نشانه‌های انتخاب منتشر شده در سراسر نژادهای گوسفند در سراسر جهان، رویکرد جدیدی را برای استنتاج نقاط مثبت نشانه‌های انتخاب در ژنوم گوسفند اجرا می‌کند. در مجموع، نتایج این تحقیق می‌تواند منبع اطلاعاتی باارزشی در جهت شناسایی ژن‌های متمایزکننده و شناسایی نواحی ژنومی کاندید برای بسیاری از صفات مهم اقتصادی موجود در برخی از گوسفندان جهان را فراهم آورد.

ژن *ADAMTS9* بر روی کروموزوم شماره ۳ قرارداشت که نقش سازگاری با شرایط محیطی دارد. برخی از این مناطق ژن‌ها به‌طور بالقوه در صفات مورفولوژیکی (*SOCS2*، *NCAPG/LCORL*، *MSRB3*)، رنگ پوست (*MC1R*) و سازگاری با شرایط محیطی (*ADAMTS9*) نقش دارند (۲۶). ژن *GNAQ* بر روی کروموزوم ۳ قرار داشت که نقش تولید مثلی دارد. در مطالعه‌ای که یورچنکو و همکاران (۳۳) روی ۱۵ نژاد گوسفند نژاد بومی انجام دادند مناطقی را شناسایی کردند که در بین این مناطق شناسایی‌شده، سیگنال‌های قدرتمندی از تمایز در مناطقی که حاوی ژن‌های شناخته‌شده به مورفولوژی، سازگاری و اهلی‌کردن (*KIT*، *KITLG*، *MITF*، *MC1R*)، کیفیت و کمیت پشم (*DSG2*، *DSC2*)، تولید مثل (*UBQLN1*، *GNAQ*، *HTRA1*، *CMTM6*) و *IFT88*) مرتبط هستند. ژن *KITLG* بر روی کروموزوم ۳ قرار داشت که نقش تنظیم ملانوسیت‌ها را بر عهده دارد. فلاچ و همکاران (۶) بسیاری از نشانه‌های انتخاب در اطراف ژن‌های مرتبط در رنگ مو، چشم یا پوست را شناسایی کرده‌اند به‌طور خاص، چندین منطقه شناسایی‌شده شامل ژن‌های کاندیدا هستند که در رشد و مهاجرت ملانوسیت‌ها و رنگدانه‌سازی نقش دارند: *MC1R*، *KITLG*، *KIT*، *EDN3* و *MITF*. ژن‌های *MC1R*، *KITLG*، *KIT*، *EDN3*، *MITF*، *BATF*، *TNFSF13*، *AICDA*، *MZB1* بر روی کروموزوم ۶ قرار داشتند و در تولید ایمونوگلوبولین نقش دارند. هیشیدا و همکاران (۱۰) در مطالعه‌ای که بر روی انسان در بیماری سرطان معده انجام دادند دریافتند که بیان ناهنجار *AICDA* تقریباً به‌عنوان یک جهش‌دهنده ژنومی عمل می‌کند که منجر به ایجاد تومور می‌شود. مکانیسم‌های بررسی شده که با استفاده از آنها *Batf* رونویسی ژن را در تکامل *CD4* سلول‌های T مؤثر انجام می‌دهد. این نتایج نقش مشارکتی *Batf*، *Ets1* و *Ctcf* را در سازماندهی مجدد کروماتین که پایه رونویسی سلول‌های T مؤثر است را مشخص می‌کند (۲۴). گاتیر و وینالیس (۷) به این نتیجه رسیدند که *Mzb1* با تنظیم Ca^{2+} ، ترشحات آنتی‌بادی و فعال‌سازی اینترگرین به تنوع عملکرد سلول‌های محیطی B-cell کمک می‌کند. با تجزیه و تحلیل بلات RNA، رونوشت‌های فراوان *Mzb1* می‌تواند در تمام رده‌های سلولی B تغییریافته صرف نظر از مرحله تمایز آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد. ژن‌های *TNFSF13*، *TGFB1* بر روی کروموزوم ۶ قرار داشتند و در تمایز سلولی نقش ایفا می‌کنند. در مطالعه‌ای که کلارک و همکاران (۳) انجام دادند بیان ژن‌های مورد مطالعه را در بافت‌های حاوی سلول‌های جوانه‌ای در گوسفند نشان می‌دهد که آن‌ها در میوز و تمایز سلولی نقش دارند. ژن‌های *PRDX1*، *ATG7*، *AGBL5* بر روی کروموزوم ۲۰ و ژن‌های *CCL26*، *IL17RC*، *TNFSF12*، *TGFB2* بر روی کروموزوم ۹ و ژن *PTGS1* بر روی کروموزوم ۲۲ قرار گرفته‌اند و در فرآیند ایمنی نقش دارند. الشاوی و همکاران (۱) دریافتند که *PARM1* یک ژن پاسخ ایمنی ذاتی (*BTA6*)، که با فعالیت ضدآپوپتوز خصوصاً در مرحله باروری مرتبط است و *ATG7* (ژن پاسخ ذاتی *BTA22*) با فرآیند اتوفاژی

منابع

1. Alshawhi, A., A. Essa, S. Al-Bayatti and O. Hanotte. 2019. Genome analysis reveals genetic admixture and signature of selection of productivity and environment traits in Iraqi cattle. *Frontiers in Genetics*, 10: 609.
2. Chessa, B., F. Pereira, F. Arnaud, A. Amorim, F. Goyache, I. Mainland, R.R. Kao, J.M. Pemberton, D. Beraldi and M.J. Stear. 2009. Revealing the history of sheep domestication using retrovirus integrations. *Science*, 324(5926): 532-536.
3. Clark, E., S.J. Bush, M.E.B. McCulloch, I.L. Farguhar, R. Yang, L. Lefever, C. Paridans, H.G. Tsang, C. Wu, C. Afraciabi, M. Watson, C.B. Whitelaw, T.C. Freeman, K.M. Summers, A.L. Archibald and D.A. Hume. 2017. A high resolution atlas of gene expression in the domestic sheep (*ovis aries*). *Plos Genetics*, 13(9): e1006997.
4. Estrada-Reyes, Z.M., O. Rae, C. Postley, M.B.J. Medranto, D.L. Gutierrez and R.G. Mateescu. 2019. Association study reveals th17, Treg and TH2 loci related to resistance to *haemonchus contortus* native sheep. *Animal Science*, 98(11): 1-22.
5. Fariello, M.I., S. Bertrand, T.K. Gwenola, R. Rachal, M. Carole, S.C. Magali and B. Simon. 2014. Selection signatures in worldwide sheep population. *Plos one*, 9(8): e103813.
6. Flach, H., M. Rosenbaum, M. Duchniewicz, S. Kim, S.L. Zhang, M.D. Cahalan, G. Mittler and R. Grosschedl. 2010. Mzb1 protein regulates calcium homeostasis antibody secretion, and integrin activation in innate like B cells. *Cell Press*, 33: 723-735.
7. Gautier, M. and R. Vitalis. 2012. Rehh: An R package to detect footprints of selection ingenome-wide SNP data from haplotype structure. *Bioinformatics*, 15(28): 1176-7.
8. Gholami, M., R. Christian, E. Malena, P. Rodolf, W. Annet, W. Stefen, S. Bertrand and S. Henner. 2015. Genome scan for selection in structured layer chicken population exploiting linkage disequilibrium information. *Plos one*, 10(7): e01300497.
9. Hayes, B.J., P.J. Bownman, A.J. Chamberlin and M.E. Goddard. 2009. Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *Journal of Dairy Science*, 92(2): 433.
10. Hishida, A., K. Matsuo, Y. Goto, A. Hiraki, M. Naito, K. Wakai, K. Tajima and N. Hmajima. 2010. No association between AICDA 7888 C/T polymorphism, *Helicobacter pylori* seropositivity, and the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japanese. *Gastric Cancer*, 13(1): 43-49.
11. Hu, X.J., J. Yang, X.L. Xie, F. Lv, Y.H. Cao, W.R. Li, M.J. Liu, Y.T. Wang, J.Q. Li, Y.G. Liu, Y.L. Ren, Z.Q. Shen, F. Wang, E. Hehua, J.L. Han and M.H. Li. 2018. The Genome ladscape of Tibetan sheep reveals adaptive Introgression from Argali and the history of early human settlements on the Qinghai-Tibetan plateau. *Molecular Biology Evolution*, 36(2): 283-303.
12. Jombart, T. and I. Ahmed. 2011. Adegenet 1.3-1: New tools for the analysis of genome-wide SNP data. *Bioinformatics*, 27(21): 3070-3071.
13. Jombart, T., S. Devillard and F. Balloux. 2010. Discriminant analysis of principal components: A new method for the analysis of genetically structured population. *BMC genetics*, 11: 94.
14. Kang, D., G. Zhou, S. Zhou, J. Zeng, X. Wang, Y. Jiang, Y. Yang and Y. Chen. 2017. Comparative transcriptome analysis reveals potentially novel roles Homeobox genes in adipose deposition in fat-tails sheep. *Science Reports*, 7: 14491.
15. Khanahmadi, A.R., G. Rahimi Mianji, H. Moradi Shahrababak, S.H. Hafezian and M.B. Zandi Baghcheh Maryam. 2018. Genomic scan for detection of selective sweep in Turkmen horse Breed. *Research on Animal Production*, 9(19): 54-62 (In Persian).
16. Kijas, J.W., D. Townley, B.P. Dalrymple, M.P. Heaton, J.F. Maddox, A. McGrath, P. Wilson, R.G. Ingersoll, R.M.C. Culloch and S.M.C. William. 2009. A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. *PLoS One*, 4(3): e4668.
17. Kijas, J.W. 2014. Haplotype-based analysis of selective sweeps in sheep. *Genome*, 57(8): 433-437.
18. Manzari, Z. 2016. Genomic scan of selection signatures in some sheep breeds and identification of candidate regions associated with fat deposition. MSc. Thesis. Tehran University, Karaj, Iran, 87 pp (In Persian).
19. Mohammadi, H. 2017. Genome-wide association study for identify candidate regions with some important economic related traits and genomic scan of selective sweeps in Zandi sheep breed. Ph.D. Thesis, Tabriz University, Tabriz, Iran, 151 pp (In Persian).
20. Moradi, M.H. 2012. Genomic scan of selection signatures in some sheep breeds and identification of candidate regions associated with fat deposition. Ph.D. Thesis, Tehran University, Karaj, Iran, 152 pp (In Persian).
21. MosaviKashani, S.M., G. Rahimi Mianji and H. Moradi Shahrababak. 2018. Genome-wide scan for selection signatures in Iranian Sarabi and Taleshi Indigenous Breed. *Research on Animal production*, 9(20): 88-99 (In Persian).
22. Mousavizadeh, A., M.R. Mohammadabadi, A. Torabi, M.R. Nassiry and A.K. Esmailizadeh. 2009. Genetic polymorphism at the growth hormone locus in Iranian Talli goats by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP). *Iranian Journal of Biotechnology*, 7: 51-53.

23. Onzima, R.B., M.R. Upadhyay, H.P. Doekes, L.F. Brito, M. Bosse, E. Kanis, M.A.M. Groenen and R.P.M.A. Crooijmans. 2018. Genome wide characterization of selection signatures and runs homozygosity in Ugandan goat breeds. *Frontier in Genetics*, 9: 318.
24. Pham, D., C.E. Moseley, D. Savic, C.J. Winstead, M. Sun, B.L. Kee, R.M. Myers, C.T. Weaver and R.D. Hatton. 2019. Batf pioneers the reorganization of chromatin in developing effector Tcells via Ets1-dependent Recruitment of Ctcf. *Cell reports*, 29: 1203-1220.
25. Ramasamy, A., A. Mondry, C.C. Holmes and D.G. Altman. 2008. Key issues in conducting a meta-analysis of gene expression microarray datasets. *PLoS Medicine*, 5(9): e184.
26. Rochus, C.M., F. Tortereau, F. Plissoon-petir, G. Restoux, C. Moreno-Romieux, G. Tosser-klopp and B. Servin. 2017. High density genome scan for selection signatures in French sheep reveals allelic heterogeneity and introgression at adaptive loci. *BioRxiv*, e103010.
27. Sabeti, P.C., P. Varilly, B. Fry, J. Lohmueller, E. Hostetter, C. Cotsapas and M. Faggart. 2007. Genome wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature*, 449(7164): 913-918.
28. Soufy, B., M.R. Mohammadabadi, K. Shojaeyan, A. Baghizadeh, S. Ferasaty, N. Askari and O. Dayani. 2009. Evaluation of Myostatin gene polymorphism in Sanjabi sheep by PCR-RFLP method. *Animal Science Researches*, 19: 81-89.
29. Spampinato, A.G. and S. Cavallaro. 2016. Meta-analysis of genomic data: Between strengths, weaknesses and new perspective. *International Journal of Biomedical Data Mining*, 5(1): e1000117.
30. Tang, K., K.R. Thornton and M. Stoneking. 2007. A new approach for using genome scans to detect recent positive selection in the human genome. *PLoS Biology*, 5(7): e171.
31. Utsunomiya, Y.T., A.M.P. O'Brien, T.S. Sonstegard, C.P. Van Tassell, A.S. Do Carmo, G. Meszaros, J. Solkner and J.F. Garcia. 2013. Detecting loci under recent positive selection in dairy and beef cattle by combining different genome wide scan methods. *PLOS One*, 8(5): e64280.
32. Wang, H., L. Zhang, J. Cao, M. Wu, X. Ma, Z. Liu, R. Liu, F. Zhao, C. Wei and L. Du. 2015. Genome wide specific selection in three domestic sheep breeds. *Plos one*, 10(6): e0128688.
33. Yourchenko, A.A., T.E. Deniskova, N.S. Yudin, A.V. Dotsev, T.N. Khamiruev, M.I. Selinova, S.V. Egorov, H. Reyer, K. Wimmers, G. Berm, N.A. Zinovieva and D.M. Larkin. 2019. High-density genotyping reveals signatures of selection related to acclimation and economically important traits in 15 local sheep breeds from Russia. *BMC Genomics*, 20(3): 294.
34. Zamani, P., M. Akhondi and M.R. Mohammadabadi. 2015. Associations of Inter-Simple Sequence Repeat loci with predicted breeding values of body weight in sheep. *Small Ruminant Research*, 132: 123-127.
35. Zhao, F.P., C.H. Wei, L. Zhang, J.S. Liu, G.K. Wang, T. Zeng and L.X. Du. 2016. A genome scan of recent positive selection signatures in three sheep populations. *Journal of Integrative Agriculture*, 15: 162-174.

Bioinformatics Analysis of Some Genomic Regions in Sheep Population Based on Meta-Analysis

Mehdi Bayeriyar¹, Seyyed Hasan Hafezian², Amir Hossein Khaltabadi Farahani⁴,
Ayoub Farhadi³ and Hossein Mohammadi⁴

1- PhD. Student, Faculty of Animal and Aquatic science, Sari Agricultural Science and Natural Resources University, Sari

2- Associate Professor, Faculty of Animal and Aquatic Science, Sari Agricultural Science and Natural Resources University, Sari, (Corresponding author: hassanhafezian@yahoo.com)

3- Associate Professor, Faculty of animal and Aquatic science, Sari Agricultural Science and Natural Resources University, Sari

4- Assistant Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture and Aatural Resources, University of Arak, Arak

Received: December 15, 2020

Accepted: February 20, 2021

Abstract

Selection to increase the frequency of new mutations useful only in some subpopulations leaves markers at the genome level. Most of these regions are related to genes and QTLs associated with significant economic traits. The aim of this study was to identify selection traits related to functional traits in the number of world's sheep using modern methods. For this purpose, genotyping files were used using genomic chips related to 1591 sheep from different breeds of the world, (Dryad. Frontiersin. Zenodo. Animal Genom. Hapmap) including 52 breeds from 20 countries on all continents, and 13 studies were stored in various genomic databases. First, to determine the population mixing between different breeds from regions with different climatic conditions, population structure analysis or population stratification was carried out. Fst, hapflk, iHs, Rsb, XpEHH tests were used to identify the selection signatures, and finally, a meta-analysis of the above methods was used. The population was divided into three groups by PCA analysis: AIT: Asian, Turkish and African breeds, AUNZ: Australian and New Zealand breeds, and EU: European breeds. Based on the meta-analysis test, 10 genus regions were identified on chromosomes 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 20, 22. For example, the MC1R gene is associated with skin color, the DSG2 gene with the quality and quantity of wool, and the AICDA gene with the production of immunoglobulin. Bioinformatics analysis showed that some of these gene regions are directly and indirectly associated with genes affecting environmental adaptation (ADAMTS9), reproduction (GNAQ), melanocyte regulation (KITLG), and immunoglobulin production (BATF, TNFSF13, AICDA, MZB1), Cell differentiation (TNFSF13, TGFB1), Immune process (AGBL5, ATG7, PRDX1, CCL26, IL17RC, TNFSF12, TGFB2, PTGS1), Cellular response to external stimulation, NKK1, PRF3 (PR) Interferon alpha (DDX58), defense response process (CCL24, FAM13B, LDLR, CLDN7), cellular homeostasis (BAMBI, DVL2), regulation of mitogen-activated protein kinase (PLCE1) and regulation of stress response (FXR2, HSPH1). Comparative analysis of meta-analysis of selection cues based on bioinformatics databases can identify selected genomic regions for traits of economic and biological importance in sheep.

Keywords: Genomic scan, Meta-analysis, Population mixing, Selection signature