Sari Agriculture Sciences and Natural Resources University

Research on Animal Production, Vol. 16, Issue 1, 2025 p: 109-120

OPEN ACCESS

Research Paper

Identification of Genomic Regions Related to Litter Size With Divergent Selection between Iranian Indigenous Sheep Breeds and Iceland Sheep Breed using F_{ST} Unbiased Statistics

Parviz Azizi[1], Hossein Moradi Shahrbabak[2], Mohammad Moradi Shahrbabak[1] and Mahdi Mokhber[3]

1- Department of Animal Science, Faculty of Agricultural Science and Engineering, University College of Agriculture and Natural Resources (UTCAN), University of Tehran, Karaj, Iran
2- Department of Animal Science, Faculty of Agricultural Science and Engineering, University College of Agriculture and Natural Resources (UTCAN), University of Tehran, Karaj, Iran,
(Corresponding author: hmoradis@ut.ac.ir)
3- Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Urmia University, Urmia, Iran.

Received: 28 April, 2024 Revised: 13 June, 2024 Accepted: 28 August, 2024

Extended Abstract

Background: Due to the increasing demand for animal products, reproductive efficiency considered as one of the main objectives of sheep breeding, even in cases where the main emphasis is on milk or wool production. In cases the meat production is the main breeding objective, increasing reproductive efficiency is the most important goal of breeding programs. Although increasing fertility in ewe is possible in different pathways, ovulation rate and liter size are the main goals in breeding programs to achieve high fertility. Then, this study was performed to detection selection signature between Iranian native (as a genetic group with low reproductive performance) and Icelandic (as a genetic group with high reproductive performance) sheep breeds, and identify genes related to fecundity and litter size in sheep.

Methods: In this regard, the genomic information of 154 samples including 11 Iranian sheep breeds (Kermani, Baluchi, Afshari, Karakul, Sanjabi, SiahKabud, LoriBakhtiari, Shal, Ghezel, Chios, GrayShiraz) and 54 Iceland sheep breeds, were used. The genomic data related to these genetic groups including Icelandic and Iranian sheep breeds were obtained from the iSheep database and the address https://disk.yandex.ru/d/3N2wEv0-9_NL0w, respectively. Quality control of genomic data and filtering was performed using the PLINK software. The individuals and SNP with more than 5% missing genotypes were excluded. Then, the data were screened based on Minor allele frequency (MAF) less than 1%, and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). From the total available data, including 552,847 SNP markers related to autosomal chromosomes with known locations from 204 animals, finally 527,292 SNP markers from 204 animals, with about 0.999376 genotyping rate, was remained for inter-population genetic differentiation and structure analyses. Then, data filtering was done for seprate genetic groups. In this edition of the data, 527,284 SNP markers related to 174 animals were endured to selection signature analysis. Genetic differentiation index analysis (F_{ST}) and principal component analysis (PCA) were performed to determine genetic groups using PLINK 1.9 software. Ubiased F_{ST} (θ) estimator statistic were used to explore the signs of selection. In order to better identify the selection signals, numerical values of SNP markers were averaged using the creeping window method up to a maximum length of 100 kb for adjacent SNPs. Only 0.1% of the genome regions with the highest values, were identified and determined as selection signatures. The genes related to selected genomic regions was extracted using the BIOMART online database corresponding areas in the sheep genome assembly (Oar 3.1). The detected genes, related to the selected regions, were surveyed by DAVID 2021 (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) and STRING (Version 12) to identifying biological pathways and probably gene interaction networks.

Results: According to the principal component analysis (PCA) results, the group with high reproductive performance (Icelandic sheep) is completely separate from the genetic group with low reproductive performance (Iranian sheep breeds). The complete differentiation between two groups with low and high reproductive performance can be related to the regional separation of these two groups. Kermani and Chios breeds (from the Chios breeding center in Kerman province of Iran) are seprated from other Iranian breeds with the second component. It was confirmed by

Copyright ©2025 Azizi et al. Published by Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License which allows users to read, copy, distribute and make derivative works for non-commercial purposes from the material, as long as the author of the original work is cited properly.

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

further population structure analysis, with F_{ST} analysis and phylogeny tree extracted from the genetic distance determination information. The Icelandic breed had the greatest genetic distance with other studied breed. The GrayShiraz (SDK) and Kermani had the lowest and the highest genetically distance with Icelandic breed, respectively. In order to reduce the bias in selection signatures analysis, Kermani and Chios breeds was excluded from the further analysis. The results of principal component analysis (PCA), four distinc genetic groups was detected based on the information of the 1th component with one of the 2th to 6th components. According to the obtained results, the group with high reproductive performance or litter size (Icelandic) is completely separate from the genetic group with low reproductive performance (Iranian sheep breeds). The 2th to 6th components could demonstration differences among Iranian sheep breeds, and Kermani and Chios sheep breeds (raised in the Chios breeding center in Kerman province) were separated from the Iranian other sheep breeds. In the identified regions as selection signatures (N=55), including 0.1% of all studied markers, the number of 391 genes were identified. Of all detected genes, at least 13 genes including *BMPR2*, *SLC26A4*, *WNT16*, *CREB3L4*, *PRLR*, *ACVR2B*, *PRKCSH*, *HOXA9*, *HOXA10*, *Dkks*, *KATNAL1*, *OSBP2* and *W5PHY6*_SHEEP genes were related to reproductive performance and probably litter size in sheep. Although no significant biological pathways (with high significance) related to litter size in sheep were identified, some of the identified genes have major effects on reproductive performance. Detected genes from this study and other complementary studies about involved genes on litter size in sheep, could be effective in designing breeding programs to improve reproductive performance.

Conclusion: Survey on identified biological pathways related to genomic differences between Iranian native and Icelandic (which is considered one of the most significant multi-twin breeds in the world) sheep breeds, was shown that, the significant biological pathways involved in immunity, smell, and hemoglobin construction. Despite of the identification a large number of genes related to The reproductive performances, these genes did not involved in a significant biological pathways. However, although no significant biological pathways related to litter size in sheep were identified, some of the identified genes have major effects on reproductive performance. Detected genes from this study and other complementary studies about involved genes on litter size in sheep breeds could be effective in designing breeding programs to improve reproductive performance.

Keywords: Genomic array, Icelandic, Iranian native sheep, Litter Size, Selective Sweep

How to Cite This Article: Azizi, P., Moradi Shahrbabak, H., Moradi Shahrbabak, M., & Mokhber, M. (2025). Identification of Genomic Regions Related to Litter Size with Divergent Selection between Iranian Indigenous Sheep Breeds and Iceland Sheep Breed using FST Unbiased Statistics. *Res Anim Prod,* 16(1), 109-120. DOI: 10.61186/rap.16.1.109

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

مقاله پژوهشی

بررسی تفاوت‌های ژنومی مرتبط با عملکرد باروری بین نژادهای گوسفندان بومی ایران و ایسلند با استفاده از آماره‌ی ناریب F_{ST}

پرویز عزیزی[۱]، حسین مرادی شهربابک[۲]، محمد مرادی شهربابک[۱] و مهدی مخبر[۳]

۱- گروه علوم دامی، دانشکده مهندسی و فناوری کشاورزی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲- گروه علوم دامی، دانشکده مهندسی و فناوری کشاورزی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، (نویسنده مسوول: hmoradis@ut.ac.ir)
۳- گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۹ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۰۷
صفحه: ۱۰۹ تا ۱۲۰

چکیده مبسوط

مقدمه و هدف: به‌دلیل افزایش تقاضا برای فرآورده‌های دامی، حتی در مواردی که تاکید بر تولید شیر یا پشم است، بازدهی تولیدمثلی یکی از اهداف اصلی در صنعت پرورش گوسفند است. به‌ویژه هنگامی‌که برنامه‌های اصلاحی بر تولید گوشت تأکید داشته باشند، افزایش بازدهی تولیدمثلی مهم‌ترین شاخص به‌شمار می‌رود. هر چند که افزایش باروری به‌روش‌های متفاوت میسر است، اما افزایش نرخ تخمک‌گذاری و تعداد بره در هر زایش برای رسیدن به باروری بالا از اهداف اصلی برنامه های اصلاح نژادی است. بنابراین، بهبود عملکرد تولیدمثلی گوسفند اهمیت ویژه‌ای بر سودآوری این حیوان، به‌خصوص در سیستم‌های پرورشی نیمه بسته و بسته دارد. در این پژوهش، تفاوت‌های ژنومی مرتبط با عملکرد باروری بین نژادهای گوسفندان بومی ایران و ایسلند با استفاده از آماره‌ی XPEHH مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: از اطلاعات ژنومی ۲۰۴ نمونه شامل ۵۴ نمونه مربوط به نژاد ایسلند و ۱۵۴ نمونه مربوط به ۱۱ نژاد از گوسفندان بومی ایران (افشاری، قزل، شال، کیوسی، کرمانی، بلوچی، قره گل، سنجابی، سیاه کبود، لری بختیاری و کبوده شیراز) استفاده شد. اطلاعات این گروه‌های ژنتیکی به‌ترتیب از پایگاه اطلاعاتی iSheep و آدرس https://disk.yandex.ru/d/3N2wEv0-9_NL0w به‌دست آمد. برای اطمینان از کیفیت داده‌های ژنومی، کنترل کیفیت بر روی داده‌های اولیه اعمال و داده‌های با کیفیت پایین کنار گذاشته شد. کنترل کیفی و فیلتراسیون داده‌ها با نرم‌افزار PLINK-1.9 انجام شد. در مراحل فیلتراسیون، حیوانات و نشانگرهایی که بیشتر از پنج درصد ژنوتیپ از دست رفته داشتند، حذف شدند. همچنین، نشانگرهایی ژنتیکی با حداقل فراوانی آللی کمتر از یک درصد و نیز مواردی که در تعادل هاردی واینبرگ قرار نداشتند، کنار گذاشته شدند. از کل داده‌های اولیه‌ی موجود، شامل ۵۵۲۸۴۷ نشانگر SNP مربوط به کروموزم‌های بدنی با جایگاه شناخته شده از ۲۰۴ حیوان، در نهایت ۵۲۷۲۹۲ نشانگر SNP مربوط به ۲۰۴ حیوان با نرخ ژنوتایپینگ ۰/۹۹۹۴ باقی ماندند. این سری داده‌ی مشترک برای آنالیزهای ساختار و تمایز ژنتیکی بین جمعیتی استفاده شد. سپس داده‌ها برای شناسایی نشانه‌های انتخاب شناسایی مجددا مورد فیلتراسیون قرار گرفت و در نهایت در این ویرایش از داده‌ها ۵۲۷۲۸۴ نشانگر SNP مربوط به ۱۷۴ حیوان برای بررسی نشانه‌های انتخاب باقی ماندند. آنالیز شاخص تمایز ژنتیکی (F_{ST}) و آنالیز مؤلفه‌های اصلی (PCA) برای تعیین گروه‌های ژنتیکی با نرم‌افزار PLINK1.9، صورت گرفت. به‌منظور شناسایی نشانه‌های انتخاب، از آماره‌ی XPEHH استفاده شد. در نهایت ۰/۱ درصد مناطق ژنومی با ارزش عددی بالا (۰/۳۲)، به‌عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی و تعیین شدند. استخراج ژن‌های مرتبط با مناطق ژنومی تحت انتخاب توسط پایگاه اطلاعاتی آنلاین BIOMART با انطباق روی ژنوم گوسفند (Oar_v3.1) انجام شد. سپس ژن‌های شناسایی شده جهت تعیین مسیرهای بیولوژیکی و وجود شبکه‌های احتمالی ژنی در سامانه‌های آنلاین DAVID و STRING (https://string-db.org/) مورد واکاوی بیشتر قرار گرفتند.

یافته‌ها: مطابق نتایج به‌دست‌آمده از آنالیز تجزیه به مولفه‌های اصلی (PCA)، گروه با چندقلوزایی بالا (ایسلند) به‌طور کامل از گروه ژنتیکی با چندقلوزایی پایین (نژادهای ایرانی) مجزا هستند. تمایز کامل بین دو گروه با چندقلوزایی پایین و بالا، می‌تواند مربوط به جدایش منطقه‌ای این دو گروه باشد. مؤلفه دوم توجیه تمایز بین برخی از نژادهای ایرانی از همدیگر است. به‌طوری که دو نژاد کرمانی و کیوسی (نگهداری‌شده در مرکز پرورشی کیوسی در استان کرمان) با مؤلفه‌ی دوم از گروه ژنتیکی اصلی مربوط به سایر نژادهای ایرانی شده‌است. با واکاوی‌های بیشتر ساختار جمعیتی و ارتباط ژنتیکی بین دام‌های مورد مطالعه، با آنالیز F_{ST} و رسم درخت فیلوژنی مستخرج از اطلاعات تعیین فواصل ژنتیکی، تأیید شد. نژاد ایسلند بیشترین فاصله‌ی ژنتیکی را با سایر نژادهای مورد مطالعه را دارد. نزدیک‌ترین نژاد از لحاظ ژنتیکی به ایسلند مربوط به نژاد سیاه کبود شیراز (SDK) و دورترین مربوط به نژاد کرمانی است. برای کاهش اریبی موجود در مطالعات مربوط به نشانه‌های انتخاب و با توجه به تمایز نسبی گروه‌های کرمانی و کیوسی، اطلاعات این گروه از حیوانات نیز از ادامه آنالیزها کنار گذاشته شد. تعداد ۳۹۱ ژن مرتبط با مناطق ژنومی تحت انتخاب، به‌عنوان نشانه‌ی انتخاب شناسایی شدند. از میان ژن‌های شناسایی شده، تعداد حداقل ۱۳ مورد شامل ژن‌های *BMPR2*، *SLC26A4*، *WNT16*، *CREB3L4*، *PRLR*، *ACVR2B*، *PRKCSH*، *HOXA9*، *HOXA10*، *Dkks*، *KATNAL1* و *OSBP2* و *W5PHY6_SHEEP* به‌نوعی با عملکرد تولیدمثلی و صفت چندقلوزایی در گوسفند مرتبط بودند. هرچند هیچ مسیر بیولوژیکی قابل توجه و معنی‌دار از لحاظ آماری که با عملکرد تولیدمثلی در گوسفند ارتباط داشته باشد، شناسایی نشد. در هر صورت، برخی از ژن‌های شناسایی شده، اثرات عمده‌ای در عملکرد باروری گوسفند دارند. ژن‌های شناسایی شده از مطالعه حاضر و تلفیق آن با سایر اطلاعات مرتبط با صفت چندقلوزایی می‌تواند در طراحی برنامه‌های اصلاح نژادی جهت بهبود عملکرد تولیدمثلی، مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه‌ی مسیرهای بیولوژیکی شناسایی شده از مقایسه‌ی جمعیت‌های گوسفندان ایران با نژاد ایسلند که جزو شاخص‌ترین نژادهای چندقلوزای دنیا به‌شمار می‌رود، عمدتاً مسیرهای بیولوژیکی درگیر در ایمنیت، بویایی و ساختار هموگلوبینی، به‌عنوان مسیرهای تحت انتخاب شناسایی شدند و باوجود شناسایی تعداد متعددی از ژن‌های مرتبط با عملکرد تولیدمثلی این ژن‌ها در مسیرهای بیولوژیکی واحدی تشکیل یک شبکه ژنی معنی‌دار را ندادند. در هر صورت با توجه به شناسایی برخی ژن‌های شاخص در عملکرد تولیدمثلی، این اطلاعات می‌تواند بعد از تایید در مطالعات دیگر و تکمیلی در طراحی بهتر پروژه‌های بهبود عملکرد تولیدمثلی مؤثر باشد.

واژه های کلیدی: آرایه‌های ژنومیکی، جاروب انتخاب، چندقلو زایی، گوسفندان بومی، نژاد ایسلند

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

مقدمه

باتوجه به تقاضای روزافزون برای محصولات حیوانی در سراسر جهان (Alexandratos & Bruinsma, 2012)، بازدهی تولیدمثلی در گوسفند یکی از اهداف اصلی اصلاح‌نژاد محسوب می‌شود، حتی در مواردی که تأکید اصلی بر تولید شیر یا پشم باشد. اما در جایی که تولید گوشت هدف اصلی است، افزایش بازدهی تولیدمثلی مهم‌ترین هدف برنامه‌های اصلاحی است (Alkass *et al*., 2021). باروری و مسیرهای مختلفی منجربه بهبود ژنتیکی در بهره‌وری عملکرد تولیدمثلی گوسفند می‌شود. این میان، میزان تخمک‌گذاری و ظرفیت رحم از اهداف اصلی در اصلاح‌نژاد برای باروری بالاتر هستند (Notter, 2012).

در کنار برنامه‌ی اصلاحی سنتی (مبتنی بر عملکرد فنوتیپی)، بهبود ژنتیکی می‌تواند با شناسایی چندشکلی‌های مرتبط با ویژگی‌های تولیدمثلی به‌منظور افزایش تعداد بره در هر زایش و راندمان تولیدمثل حاصل شود. خوشبختانه در دهه‌های اخیر توسعه روش‌های مبتنی بر فناوری‌های مولکولی از قبیل توالی‌یابی ژنومی و متعاقب آن شناسایی نشانگرهای ژنتیکی مرتبط با صفات عملکردی فرصت مناسبی را برای بهبود کارائی برنامه‌های اصلاح نژادی فراهم آورده است (Ivanova *et al*., 2021).

در مطالعه مروری آجفر و همکاران (Ajafar *et al*., 2022) تعدادی از ژن‌های شناسایی شده‌ی مؤثر بر صفات تولیدمثلی آورده شده است. از این موارد می‌توان به خانواده‌ی ژنی *TGFβ* شامل *BMPR-1B*، *BMP15*، و *GDF9* اشاره کرد. همچنین، موارد دیگری از قبیل ژن‌های گیرنده ملاتونین 1A، *SLC5A1*، *CCNA1*، *ABCC1*، فاکتور رشد شبه انسولین–I (*IGF-I*)، گیرنده لپتین، پرولاکتین، *GREM1*، و غیره به‌عنوان ژن‌های مؤثر بر باروری معرفی شده‌اند. در برخی از نژادهای گوسفند، جهش در *BMP15*، *GDF9*، و *BMPR-1B* به‌عنوان ژن‌های باروری با تخمک‌گذاری و رشد فولیکول مرتبط هستند (Paz *et al*., 2015). البته، جهش در این ژن‌ها از طرق مختلفی بر میزان تخمک‌گذاری و تعداد بره در هر زایش تأثیر می‌گذارد. به‌طوری‌که ژن *BMP15* اثرات محدودی بر باروری نژادهای گوسفندان Hu و Merino دارد، اما تأثیر آن بر باروری نژاد گوسفند هان دم‌دار قابل توجه است (Feng *et al*., 2018). ژن *BMP15* با نرخ باروری در گوسفندان اینوردل، لاکن، بلکلر و هان دنبه‌دار ارتباط دارد (Yoshino *et al*., 2006). البته، محل جهش در میزان تأثیرگذاری مؤثر است. به‌طوری‌که هشت جهش ژنتیکی مختلف ژن *BMP15* (*FecXL*، *FecXB*، *FecXR*، *FecXI*، *FecXH*، *FecXGr*، *FecXO*، و *FecXG*) تاثیر قابل توجهی بر نرخ تخمک‌گذاری و تعداد بره در هر زایش در گوسفند دارند (Niu *et al*., 2021). همچنین، جهش *FecGE* و *FecGF* ژن *GDF9* نرخ تخمک‌گذاری را در حیوانات افزایش می‌دهد. البته، برخی از جهش‌های ژن *GDF9* اثرات ناهمسویی روی عملکرد باروری دارند. به‌عنوان مثال، انواع جهش ژن *GDF9* از قبیل *FecGH*، *FecGT* و *FecGV* در میش‌های هتروزیگوت چندقلوزایی را افزایش می‌دهد ولی شکل هموزایگوت این جهش موجب ناباروری در میش‌ها می‌شود (Dolatabady & Habibizad, 2019). در پژوهش قاسمی و همکاران (Ghasemi *et al*., 2020) ارتباط ژن Gpr54 با صفت تعداد نتاج در یک زایش در نژاد سنجابی معنی‌دار گزارش شد. ژن *EPHA6* در نژاد گوسفندان Polish mountain با صفت تعداد نتاج در یک زایش ارتباط داشت (Smołucha *et al*., 2021). ژن *NTRK2* به‌عنوان کاندیدای ژن مربوط به تعداد نتاج در گوسفندان بلوچی مطرح است (Gholizadeh *et al*., 2014). همچنین ژن *NTRK2* به‌همراه *lncRNA* مربوط به‌میزان زیادی در نژاد هان با باروری بالا بیان شده بود (Xia *et al*., 2020).

در حال حاضر با ظهور نسل‌های جدید توالی‌یابی ژنومی، مطالعات ژنومی وارد فاز جدیدی تحت عنوان کاوش کل ژنوم شده است. کاوش کل ژنوم در مطالعات GWAS و جستجوی نشانه‌های انتخاب باعث شناسایی زوایای پنهان ژنوم شده و مسیر جدیدی را پیش روی اصلاح‌گران قرار می‌دهد. امروزه مطالعات کاوش ژنومی متعددی در راستای کشف ناشناخته‌های ژنوم و ارتباط بخش‌هایی از ژنوم که با صفات تولیدی ارتباط دارند، روی دام‌های اهلی از قبیل گاو و گاومیش، بز و گوسفند و سایر دام‌ها و طیور مزرعه‌ای انجام و نتایج ارزشمندی از آن‌ها مستخرج شده است (Asadollahpour Nanaei *et al*., 2022; Biabani *et al*., 2022; Kijas *et al*., 2012; Mokhber *et al*., 2018; Moradi *et al*., 2012; Shi *et al*., 2023; Strillacci *et al*., 2021; Zandi *et al*., 2022).

هدف از این مطالعه استفاده از اطلاعات ژنومی دو گروه ژنتیکی متمایز گوسفند شامل نژادهای گوسفندان بومی ایران و نژاد ایسلند، جهت شناسایی جایگاه‌های ژنومی مؤثر بر عملکرد تولیدمثلی گوسفند بود. در این راستا از اطلاعات ژنومی گوسفندان ایران به‌عنوان نژادهای با چندقلوزایی پایین و نژاد ایسلند به‌عنوان یکی از نژادهای شاخص دنیا در ارتباط با چندقلوزایی، استفاده شد. این مقایسه با توجه به انتخاب واگرای احتمالی در دو گروه مذکور می‌تواند در شناسایی ژن‌های درگیر با عملکرد باروری مؤثر باشد.

مواد و روش‌ها

تهیه داده‌های ژنومی

در این پژوهش، از اطلاعات ژنومی ۱۵۴ رأس گوسفند از ۱۱ نژاد بومی ایران (با چندقلوزایی کم) و تعداد ۵۰ رأس نژاد ایسلند (چندقلوزایی بالا) استفاده شد (جدول ۱). داده‌های مربوط به گوسفندان نژاد ایسلند از پایگاه اطلاعاتی iSheep (https://ngdc.cncb.ac.cn/isheep/download) تهیه شدند (Wang *et al*., 2021). اطلاعات ژنومی نژادهای ایرانی از طریق منبع اطلاعاتی به آدرس https://disk.yandex.ru/d/3N2wEv0-9_NL0w به‌دست آمد (Moosanezhad Khabisi *et al*., 2022). ژنوم حیوانات منابع مختلف با استفاده از آرایه‌های ژنومی اختصاصی گوسفند با تراکم نشانگری بالا (Illumina Ovine SNP 600k BeadChip (Illumina Inc., CA, USA)) توالی‌یابی شده بودند. آدرس‌دهی اطلاعات آرایه‌ی مورد استفاده مطابق اطلاعات ژنوم رفرنس Oar3.1 بود (Jiang *et al*., 2014). باتوجه به اینکه منبع انشتار دو سری داده متفاوت از هم بودند،

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

قبل از ادغام داده‌ها، ابتدا شناسه‌های منحصر به‌فرد و موقعیت کروموزومی یکسان برای دو سری داده‌ی مورد استفاده با نرم‌افزار SNPchiMp v.3 تعیین شدند (Nicolazzi *et al*., 2015). سپس داده‌ها با اطلاعات ژنومی مشترک و با دستور merge نرم‌افزار PLINK1.9 باهم ادغام شدند.

جدول ۱- اطلاعات مربوط به نژادهای گوسفند ایرانی و نژاد ایسلند مورد استفاده در این مطالعه
Table 1. Information of Iranian sheep breeds/ecotypes and Romanov breed used in this study

نژاد	تعداد	علامت معرف	نژاد	تعداد	علامت معرف
Afshari	14	IRI_AFS	Kermani	15	IRI_KER
Baluchi	12	IRI_BAL	bakhtiari	15	IRI_LRB
Chios	15	IRI_CHS	Sanjabi	14	IRI_SAN
Ghezel	15	IRI_GHE	Shal	15	IRI_SHA
Grey shiraz	9	IRI_GRS	Zandi	15	IRI_SKD
Karakul	15	IRI_KAR	Icelandic	50	ISP_ICL

کنترل کیفیت و فیلتراسیون داده‌ها

برای اطمینان از کیفیت داده‌های ژنومی، کنترل کیفیت بر روی داده‌های اولیه اعمال و داده‌های با کیفیت پایین از ادامه آنالیزها کنار گذاشته شد. کنترل کیفی و فیلتراسیون داده‌ها با نرم‌افزار PLINK-1.9 انجام‌شد (Purcell *et al*., 2007). در مراحل فیلتراسیون حیوانات و نشانگرهایی که ژنوتیپ از دست رفته آنها بیش از پنج درصد بود، حذف شدند. همچنین، نشانگرهای ژنتیکی با حداقل فراوانی آللی (MAF) کمتر از ۱ درصد و عدم تعادل هاردی واینبرگ (HWE) با آستانه بیشتر از $۹/۰۴ \times ۱۰^{-۸}$ به‌عنوان معیاری از خطای تعیین ژنوتیپ (Teo *et al*., 2007) حذف شدند.

تنوع ژنتیکی و تعیین مؤلفه‌های اصلی واریانس (PCA)

آنالیز شاخص تمایز ژنتیکی (F_{ST}) و آنالیز مؤلفه‌های اصلی (PCA) برای تعیین گروه‌های ژنتیکی با نرم‌افزار PLINK1.9 صورت گرفت.

ردیابی مناطق ژنومی تحت انتخاب و تحلیل موارد مرتبط با عملکرد تولیدمثلی

جهت بررسی الگوی ژنومیکی انتخاب مثبت در دو گروه ژنتیکی با چندقلوزایی بالا و پایین، نشانه‌های انتخاب تنها رو کروموزوم‌های بدنی و با استفاده از دو آماره‌ی برآوردگر نااریب F_{ST} (θ) برآورد شدند. ارزش‌های F_{ST} برای هرSNP به‌روش نااریب تتا با استفاده از نرم‌افزار Plink1.9 در محیط R (با فراخوانی Plink با استفاده از دستور shell محیط R) محاسبه گردید (Weir & Cockerham, 1984). برای شناسایی بهتر سیگنال‌های انتخاب، ارزش‌های عددی SNPها به‌روش Creeping Window (CW) تا حداکثر طول ۱۰۰ کیلو جفت باز با SNPهای مجاور میانگین‌گیری شد (Qanbari *et al*., 2012) و تنها ۰/۱ درصد مناطقی از ژنوم که در آن تمام نشانگرهای مجاور دارای ارزش بالایی بودند، به‌عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی و تعیین شدند.

شناسایی و تحلیل ژن‌های مرتبط با مناطق ژنومی تحت انتخاب

در این مرحله اطلاعات مربوط به نواحی ژنومی تحت انتخاب (شامل کروموزوم و موقعیت SNPهای انتخابی بر روی کروموزوم)، جهت شناسایی ژن‌هایی که احتمالاً با نواحی انتخابی مرتبط هستند، تعیین شدند. موقعیت کرموزومی این جایگاه‌ها با موقعیت ژن‌های لیست‌شده برای ژنوم گوسفند (Sheep (texel) genes (Oar_v3.1)) در Ensemble Biomart Tool (/https://www.ensembl.org/biomart/martview) (Kinsella *et al*., 2011) شناسایی شدند. سپس ژن‌های شناسایی شده جهت تعیین مسیرهای بیولوژیکی و وجود شبکه‌های احتمالی ژنی در سامانه‌های آنلاین DAVID (Sherman *et al*., 2022) و STRING (https://string-db.org/) مورد واکاوی بیشتر قرار گرفتند (Szklarczyk *et al*., 2023).

نتایج و بحث

کنترل کیفیت و فیلتراسیون داده‌ها

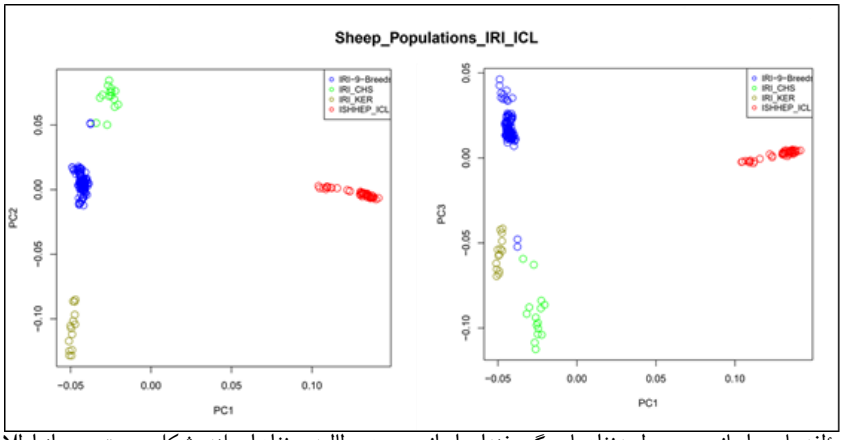
از کل داده‌های اولیه‌ی که در یک فایل ادغام شده‌ی اولیه وجود داشت (شامل ۵۵۲۸۴۷ نشانگر SNP مربوط به کروموزم‌های بدنی با جایگاه شناخته شده)، ۲۰۲۷۶ نشانگر SNP به‌خاطر ژنوتیپ از دست‌رفته بیش از پنج درصد، حذف شدند. هیچ حیوانی به‌دلیل ژنوتیپ از دست‌رفته بیش از پنج درصد حذف نشد. تعداد ۵۲۷۹ نشانگر SNP به‌دلیل عدم تعادل لینکاژی از ادامه آنالیزها کنار گذاشته شد. و در نهایت ۵۲۷۲۹۲ نشانگر SNP از ۲۰۴ حیوان با نرخ ژنوتایپینگ ۰/۹۹۹۴ باقی ماندند. این سری داده‌ی مشترک برای آنالیزهای تمایز ژنتیکی بین جمعیت‌ها و آنالیز شاخص تمایز F_{ST} استفاده شد.

در مرحله بعد با استفاده از اطلاعات آنالیزهای تمایز جمعیتی، گروه‌های هدف برای شناسایی نشانه‌های انتخاب شناسایی و در گروه‌های مجزا مطابق آستانه‌های تعیین‌شده برای کنترل کیفیت داده‌ها، مجددا فیلتراسیون صورت‌گرفت. در این مرحله هیچ حیوانی به‌خاطر ژنوتیپ از دست رفته، حذف نشد. تعداد ۷۸۰ واریانت برای ژنوتیپ از دست رفته، ۴۶۵۲ واریانت به‌دلیل عدم تعادل هاردی-واینبرگ و ۲۰۱۳۱ نشانگر برای حداقل فراوانی آللی کمتر از ۰/۰۱ از ادامه آنالیز کنار گذاشته شدند و در نهایت در این ویرایش از داده‌ها ۵۲۷۲۸۴ نشانگر SNP مربوط به ۱۷۴ حیوان برای بررسی نشانه‌های انتخاب باقی ماندند. آماره F_{ST} به‌عنوان یکی از آماره‌های جستجوی نشانه‌های انتخاب، مورد استفاده قرارگرفت.

تنوع ژنتیکی و تعیین مؤلفه‌های اصلی واریانس (PCA)

نمودارهای مربوط به نتایج تجزیه به مؤلفه‌های اصلی (PCA) بر اساس اطلاعات مؤلفه‌ی اول با مؤلفه‌های دوم تا ششم رسم شد (شکل ۱). در حالت کلی ۲۰ مؤلفه‌ی اول در مطالعه‌ی حاضر ۱۶/۸ درصد واریانس ژنتیکی بین نمونه‌های مورد مطالعه را توجیه می‌کنند. از این میان واریانس ژنتیکی مؤلفه‌های اول تا ششم به‌ترتیب ۴/۳، ۲، ۱/۴، ۱/۲، ۱ و ۰/۸ درصد از کل واریانس ژنتیکی را توجیه می‌کند.

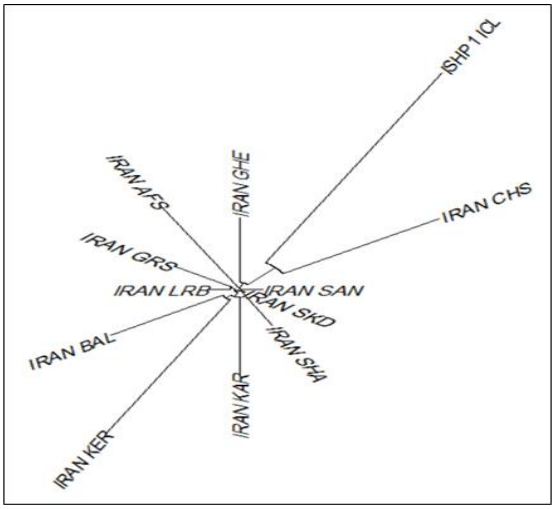
[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]



شکل ۱– نمودار مؤلفه‌های واریانس مربوط به‌نژادهای گوسفندان ایرانی مورد مطالعه و نژاد ایسلند. شکل سمت چپ از اطلاعات دو مؤلفه‌ی اول و دوم و شکل راست از اطلاعات دو مؤلفه اول و چهارم به‌دست‌آمده است.

Figure 1 Principal components graph related to Iranian indigenous sheep breeds/ecotypes and Icelandic sheep breed. Left: PCs 1 and 2, Right: PCs 1 and 4

مطابق نتایج به‌دست‌آمده گروه با چندقلوزایی بالا (ایسلند) به‌طور کامل از گروه ژنتیکی با چندقلوزایی پایین (نژادهای ایرانی) مجزا هستند. تمایز کامل بین دو گروه با چندقلوزایی پایین و بالا، می‌تواند مربوط به جدایش منطقه‌ای این دو گروه باشد. مؤلفه دوم توجیه تمایز بین برخی از نژادهای ایرانی از همدیگر است. به‌طوری که دو نژاد کرمانی و کیوسی (نگهداری شده در مرکز پرورشی کیوسی در استان کرمان) با مؤلفه‌ی دوم از گروه ژنتیکی اصلی مربوط به سایر نژادهای ایرانی شده‌است.



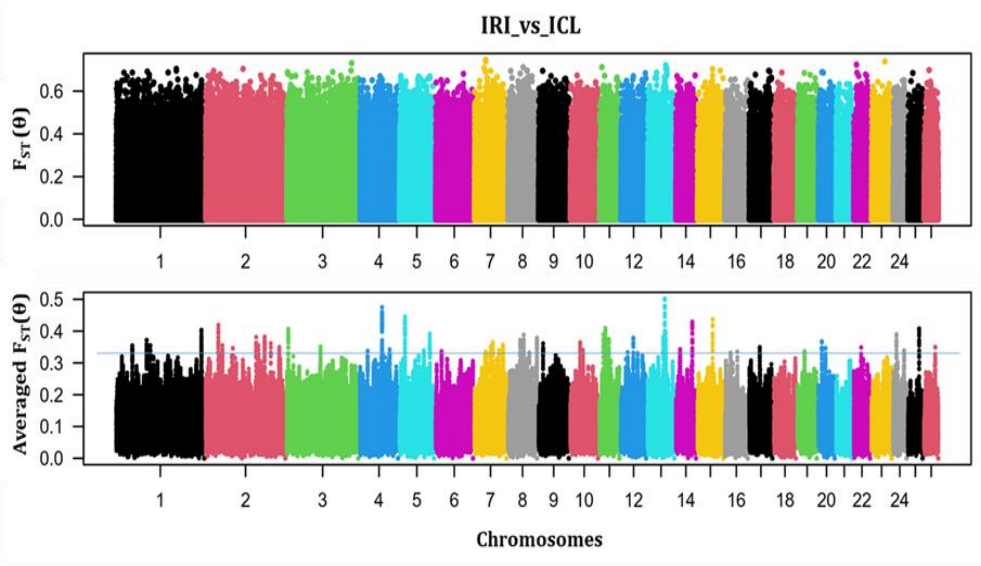
شکل ۲– نمودار تمایز ژنتیکی مربوط به‌نژادهای گوسفندان ایرانی مورد مطالعه و نژاد ایسلند

Figure 2. Genetic diversity graph related to Iranian indigenous sheep breeds/ecotypes and Icelandic sheep breed

نتایج این بخش (آنالیز PCA) با واکاوی‌های بیشتر ساختار جمعیتی و ارتباط ژنتیکی بین دام‌های مورد مطالعه، با آنالیز F_{ST} و رسم درخت فیلوژنی مستخرج از اطلاعات تعیین فواصل ژنتیکی، تایید شد (شکل ۲). همان‌طور که در نمودار ۲ مشخص است نژاد ایسلند بیشترین فاصله‌ی ژنتیکی را با سایر نژادهای مورد مطالعه را دارد. نزدیک‌ترین نژاد از لحاظ ژنتیکی به ایسلند مربوط به نژاد سیاه کبود شیراز (SDK) و دورترین مربوط به نژاد کرمانی است.

در ادامه با توجه اطلاعات به‌دست آمده از مطالعات آنالیز تمایز جمعیتی، برای کاهش اریبی موجود در مطالعات مربوط به نشانه‌های انتخاب و با توجه به تمایز نسبی گروه‌های کرمانی و کیوسی، اطلاعات این گروه از حیوانات نیز از ادامه آنالیزها کنار گذاشته شد. متعاقب کنترل کیفی مجدد برای حذف برخی از گروه‌های ژنتیکی، اطلاعات ژنومی تعداد ۵۴ رأس از نژاد ایسلند در مقابل تعداد ۱۲۰ رأس مربوط به ۹ نژاد از جمعیت‌های دامی ایران (جدول ۱) برای جستجوی نشانه‌های انتخاب استفاده شد.

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]



شکل ۳– نمودار منهتن پلات مربوط به ارزش‌های عددی Fst (بالا) و میانگین‌گیری شده‌ی Fst (پایین) با طول پنجره‌ی ۱۰۰ کیلوجفت بازی مقایسه‌ی بین دو گروه ژنتیکی (۹ نژاد ایرانی در مقابل نژاد ایسلند)

Figure 3. Manhattan plot graph of Fst values (up) averaged pairwise unbiased Fst (Theta) values (down), with a window length of 100 kb, between two genetic groups (Iranian indigenous 9 sheep breeds/ecotypes and Island sheep breed)

ردیابی مناطق ژنومی تحت انتخاب و تحلیل موارد مرتبط با عملکرد تولیدمثلی

نتایج مربوط به نقاط تحت انتخاب در شکل ۳ آورده شده‌است. همان‌طور که در تصویر مشخص است مطابق آستانه‌ی تعیین شده برای آمارهای Fst تعداد ۵۵ منطقه ژنومی به‌عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی شدند. روش ناریب شاخص تمایز ژنتیکی (**θ**) جزو روش‌های متداول برای شناسایی نشانه‌های انتخاب است. به‌خصوص اینکه کارایی این روش در شناسایی نشانه‌های انتخاب در تراکم‌های بالا نتایج مورد قبولی دارد (Simianer *et al*., 2014).

شناسایی و تحلیل ژن‌های شناسایی شده‌ی مرتبط با تولیدمثل برای شناسایی ژن‌های مرتبط با بخش‌های انتخابی ژنوم، مناطق ارتولوگ با نشانگر SNP که بیشترین ارزش عددی تتا را در هر پیک انتخابی دارد. بعلاوه ۲۵۰ کیلو جفت باز ناحیه اطراف این نشانگرهای SNP به‌وسیله Biomart (www.ensembl.org/biomart/martview)، مورد بررسی قرارگرفت. از کل مناطق ژنومی مورد بررسی از دو روش مورد استفاده برای شناسایی نشانه‌های انتخاب ۳۹۱ ژن مرتبط با مناطق ژنومی تحت انتخاب شناسایی شد.

از مجموع ژن‌های شناسایی شده در این مطالعه، تمرکز عمده روی ژن‌های مرتبط با تولیدمثل است. همچنین برخی از ژن‌های شناسایی شده در مطالعه حاضر، در چندین مسیر بیولوژیکی مهم که بین دو گروه مورد مقایسه هدف انتخاب بوده‌اند، مشارکت دارند. بررسی عمیق‌تر این مسیرهای بیولوژیکی شامل، ایمنیت و بویایی که در مطالعات پیشین در بین جوامع حیوانی مختلف جزو مناطق ژنومی تحت انتخاب مرتبط با آداپتاسیون معرفی شده‌اند (گیرنده‌های بویایی در تحقیقات پیشین جزو ژن‌های تحت انتخاب در فرایند اهلی‌سازی شناسایی و گزارش شده است (Mokhber *et al*., 2015)، هدف اصلی تحقیق حاضر نبود و در اینجا مورد واکاوی‌های بیشتر قرار نگرفت.

بررسی مسیرهای بیولوژیکی مؤثر در عملکرد تولیدمثلی

در مطالعات هستی‌شناسی و بررسی‌های تکمیلی جهت شناسایی مسیرهای مرتبط با عملکرد تولیدمثلی، باوجود شناسایی تعدادی از ژن‌های تحت انتخاب به‌عنوان عوامل درگیر در عملکرد تولیدمثلی، مسیر بیولوژیکی مرتبط با چندقلوزایی مشاهده نشد. در هر صورت، مسیرهای بیولوژیکی شناسایی شده در شبکه‌های ژنی قابل‌توجه و معنی‌داری بالا با ایمنیت، بویایی، مرگ و میر سلولی و ساختار هموگلوبینی، مرتبط بودند.

استفاده از اطلاعات مربوط به مؤلفه‌های اولیه که بیشترین نقش را در توجیه واریانس ژنتیکی دارند، متداول است (Colli *et al*., 2016; Kijas *et al*., 2012; Moradi Shahrebabak *et al*., 2023). در این بررسی از اطلاعات مؤلفه‌های اول تا سوم با بیشترین میزان تاثیر روی واریانس توجیهی تنوع ژنتیکی برای ترسیم دوبعدی گراف‌های مربوطه استفاده شد. همان‌طور که اشاره شد، میزان واریانس توجیهی برای این مؤلفه‌ها به‌ترتیب ۴/۳، ۲ و ۱/۴ بود. با همین میزان واریانس توجیهی جمعیت‌های مورد مطالعه (۱۲ مورد) در چهار گروه مجزا قرار گرفتند (شکل ۱). در مطالعه‌ی کیجاس و همکاران (Kijas *et al*., 2012) روی گوسفندان دنیا، ۲۰ مؤلفه‌ی اول حدود ۱۶ درصد از واریانس ژنتیکی بین نمونه‌های مورد مطالعه را توجیه کردند. مؤلفه‌ی اول در این مطالعه‌ی مذکور تنها ۲/۹۸ درصد بود. میزان واریانس توجیهی در مطالعه‌ی Barendse و همکاران (Barendse *et al*., 2009) برای مؤلفه‌های اول و دوم به‌ترتیب برابر ۶/۱ و ۳/۷ درصد بود. در هرحال باتوجه به وجود تمایز بالای گروه‌های مورد مطالعه‌ی می‌توان امیدوار به یافتن نقاطی از ژنوم باشیم که به‌طور معنی‌داری مورد انتخاب قرار گرفته‌اند، و به‌نظر می‌رسد با توجه به تفکیک کامل نژاد با چندقلوزایی بالا با نژادهای دیگر با

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

چندقلوزایی پایین، برخی از ژن‌های مرتبط با چندقلوزایی نیز در این مقایسه قابل استخراج باشد.

از ژن‌های شناسایی شاخص در این مطالعه، ژن *BMPR2* (bone morphogenetic protein receptor type 2) این ژن در فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی مشارکت دارد و نقش‌های متعددی برای آن در منابع علمی مختلف آورده شده است. این ژن اثر تنظیم کنندگی مثبت بر مسیر سیگنال‌دهی *BMP* و تمایز استئوبلاست‌ها دارد. ژن *BMPR2* در تشکیل مزودرم، رشد جفت مادر، تکثیر سلول‌های اندوتلیال، توسعه رگ‌های خونی، بیوسنتز پروتئوگلیکان، رشد و توسعه سلول‌ها و اندام‌ها، نقش دارد. ژن *ACVR2B* (activin A receptor type 2B) نیز مشابه ژن *BMPR2* در تنظیم معدنی شدن استخوان‌ها، توسعه استئوبلاست‌ها، مسیرهای سیگنال‌دهی *BMP* و فاکتور رشد تغییردهنده بتا (*TGF-β*) نقش دارد (KEGG). در مطالعه Khaltabadi و همکاران (Khaltabadi Farahani *et al*., 2020) ژن *BMPR2* به‌عنوان یکی از ژن‌های در گیر در مسیر بیولوژیکی (*TGF-β*) در نژادهای با عملکرد تولیدمثلی بالا شامل وادی، رومانوف، فین شیپ، ایسلندی و هوی معرفی شد.

ژن *SLC26A4* (solute carrier family 26 member 4) در سنتز هورمون تیروئید نقش دارد. با توجه به نقش اساسی هورمون تیروئید در عملکرد تولیدمثلی دام‌ها، به‌نظر می‌رسد این ژن می‌تواند یکی از ژن‌های مرتبط با عملکردی تولیدمثلی دام‌ها مطرح باشد. هورمون‌های تیروئیدی نقش مهمی در فعالیت‌های تولیدمثلی (تنظیم زمان پایان فحلی، استروئیدوژنز، آبستنی، رشد جنین و شیرواری) درتمام طول عمر حیوان دارند. از این‌رو مطالعات گسترده بر روی تغییرات و عملکرد این هورمون‌ها به منظور بهبود فعالیت‌های تولیدمثلی، ضروری است (Anderson *et al*., 2003; Böttner *et al*., 2006).

ژن شناسایی‌شده‌ی بعدی *CREB3L4* (cAMP responsive element binding protein 3 like 4) است. این ژن از طریق مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با اسپرماتوژنز، مسیر سیگنال‌دهی استروژن، ملانوژنز، سنتز هورمون تیروئید، مسیر سیگنالینگ گلوکاگون، سنتز آلدوسترون، مسیر سیگنال‌دهی ریلکسین، سنتز و ترشح کورتیزول، در مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با عملکرد تولیدمثلی نقش دارد (KEGG). این ژن در مسیر سیگنال‌دهی *AMPK* نیز فعال است. مسیر بیولوژیکی *AMPK* یک عامل مؤثر در رهاسازی *GnRH* است که نقش کلیدی در بلوغ و تولیدمثل از طریق دو هورمون *LH* و *FSH*، که هورمون‌های اصلی تولیدمثل هستند، دارد (Ghasemi *et al*., 2020). به‌طوری‌که امروزه استفاده از آگونیست‌های هورمون آزادکننده‌ی گنادوتروپین (*GnRH*) در پروتکل‌های همزمان‌سازی به عنوان جایگزین eCG پیشنهاد شده است (Mohammadan Mosammam *et al*., 2023).

ژن *PRLR* (prolactin receptor) یا گیرنده غشای پرولاکتین یکی دیگر از ژن‌های شناسایی شده در مطالعه حاضر است. پرولاکتین از دسته هورمون‌های پپتیدی با طیف گسترده‌ای از عملکردهای تنظیمی است (Daza & Larhammar, 2018). پرولاکتین (*PRL*) هورمونی است که فرآیندهای تولیدمثلی، ایمنی و متابولیکی را با اتصال به گیرنده غشای پرولاکتین (*PRLR*) تنظیم می‌کند (Li *et al*., 2020). پرولاکتین، مانند سایر گنادوتروپین‌ها، نقش ویژه‌ای در تضمین بلوغ سلول‌های زایا، حفظ تروفیسم آن‌ها و تحریک بیوسنتز هورمون‌های جنسی و نیز در توسعه‌ی پستان‌ها و متعاقب آن تولید شیر، دارد. در مطالعات متعددی به ارتباط هورمون پرولاکتین و تعداد نتاج در هر زایش اشاره شده است (Khaltabadi Farahani *et al*., 2020; Sadeghi *et al*., 2022).

ژن *ACVR2B* (activin A receptor type 2B) به‌عنوان یکی دیگر از ژن‌های درگیر در عملکرد تولیدمثلی گوسفند شناسایی شد. این ژن به‌عنوان فعال‌کننده‌ی تنظیمی احتمالی هورمون FSH مطرح است (Schang et al., 2020).

ژن *PRKCSH* (protein kinase C substrate 80K-H) در رشد رحمی جنین درگیر است. ژن بعدی *CALCOCO1* (calcium binding and coiled-coil domain 1) هست. اهمیت این ژن به‌دلیل نقش آن در تنظیم مثبت بیان ژن و مسیر سیگنال‌دهی گیرنده هورمون استروئیدی داخل سلولی است (KEGG). از ژن‌های دیگر درگیر در مسیر بیولوژیکی مرتبط با عملکرد باروری نقش دارند می‌توان به ژن‌های *LCOR* (ligand dependent nuclear receptor corepressor) به‌عنوان عامل اتصال گیرنده استروژن، ژن *HYAL3* (hyaluronidase 3) به‌عنوان عامل مؤثر در آترزی فولیکول تخمدان، تنظیم منفی رشد فولیکول تخمدان و ژن LDLR (low density lipoprotein receptor) که در اندوسیتوز، استروئیدوژنز تخمدان، سنتز و ترشح آلدوسترون، سنتز و ترشح کورتیزول نقش دارند، اشاره کرد.

همچنین، ژن‌های *HOXA10* و *HOXA9* در مورفوژنز اندام جنینی و رشد رحم مشارکت دارند. ژن *Dkks* نقش مهمی در رشد مهره‌داران ایفا می‌کند، این ژن اثر تنظیمی بر مسیر سیگنال‌دهی *WNT* دارد (KEGG). آنچه در این مطالعه مهم است، نقش این مسیر سیگنال‌دهی در رشد جنین است که می‌تواند با عملکرد تولیدمثل مرتبط باشد. همچنین مطالعات حاکی از آن است که سیگنال‌دهی *WNT* در سلول‌های پیش گرانولوزا برای فولیکولوژنز تخمدان و باروری زنان ضروری است (Habara *et al*., 2021).

بخش دیگری از ژن‌های شناسایی شده در این بررسی مربوط به ژن‌هایی هست که در ایجاد، توسعه و تکامل اندام‌های تولیدمثلی نر و نیز اسپرماتوژنز نقش دارند. از این موارد می‌توان به ژن *KATNAL1* (katanin catalytic subunit A1 like 1) که در مسیر اسپرماتوژنسیز فعال است، اشاره کرد. همچنین ژن‌های *OSBP2* در توسعه‌ی اسپرماتید، ژن *PGAM1* (phosphoglycerate mutase 1) در تشکیل قطعه‌ی اصلی اسپرم (sperm principal piece) اشاره کرد. ژن *VAPA* (VAMP associated protein A) پروتئین اصلی اسپرم است.

ژن *HOXA10* (homeobox A10) نقش‌های متعددی از قبیل رشد سیستم اسکلتی، اسپرم‌زایی، single fertilization، رشد گناد مردانه، دارد. ژن *HOXA9* (homeobox A9) این

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

ژن نقش‌های متعددی از قبیل رشد سیستم اسکلتی، اسپرم زایی، single fertilization و رشد گناد مردانه دارد.

قلی‌زاده و اسماعیلی‌فرد (Gholizadeh & Esmaeili-Fard, 2022) در یک مطالعه‌ی متاآنالیزی GWAS برخی ژن‌های درگیر در عملکرد تولیدمثلی نژادهای با عملکرد تولیدمثلی بالا را شناسایی کردند. در این مطالعه ۲۹ منطقه ژنومی مرتبط با تعداد بره در یک زایش (LS) در ۶ نژاد گوسفند شناسایی شد. در مطالعه مذکور نقش ژن *BMPR1B* در باروری تایید شد. ژن‌های شناسایی‌شده در مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با سیگنال‌ها، ارتباطات و چسبندگی سلولی نقش داشتند. همچنین ژن‌های هاب شاخص در مسیرهای بیولوژیکی معنی‌دار شامل ژن‌های *CASK*، *PLCB4*، *RPTOR*، *GRIA2* و *PLCB1* بودند. همچنین، در مطالعه‌ی Esmaeili-Fard و همکاران (Esmaeili-Fard *et al.*, 2021) یکسری جایگاه‌های مرتبط با صفات تولیدمثلی در درون و یا نزدیکی ژن‌های *RDX*، *FDX1*، *ARHGAP20*، *ZX2H12C*، *THBS1* و *EPG5* شناسایی شدند. ژن‌های شناسایی شده در مسیرهای عملکردی مرتبط با آبستی از قبیل اتوفاژی در جفت، تولید پروژسترون توسط جفت، تشکیل جفت، انتقال یون کلسیم و پاسخ ایمنی مشارکت داشتند.

همان‌طور که پیش‌تر به عملکرد بیولوژیکی ژن‌های استخراج شده از مطالعه حاضر اشاره شد، بخشی از ژن‌ها در مسیرهای متابولیکی مربوط به عملکرد تولیدمثلی مربوط به گوسفندان، فعال بودند. این ژن‌ها در اصل به دو گروه قابل تفکیک هستند. همان‌طور که در بخش نتایج و بحث آورده شده است، برخی از ژن‌های مرتبط در تولیدمثل مربوط به عملکرد باروری، از قبیل تخمک‌زایی، توسعه رحم و نهایتاً تعداد نتاج در هر زایش مربوط بود و بروز آن‌ها مربوط به دام ماده است. در مقابل، برخی دیگر از موارد مربوط به دام نر و روند توسعه گامت‌ها و گامتوژنز مربوط است. برخی از ژن‌های دیگر نیز مرتبط با ملاتوژنز (*CERS5*، *APCDD1*، *SPNS2*، *SPNS3*، *CERS5* و *PLPPR2*)، ایمنیت، متابولیسم فسفولیپیدها و اسفنگولیپید بود و شاید به‌طور غیرمستقیم در بروز علائم تولیدمثلی و در نهایت عملکرد باروری حیوان مؤثر باشند. البته ژن‌های مربوط به ویژگی‌ها تعداشان زیاد است و در قسمت فقط به مواردی که احتمالاً با تولیدمثل ارتباط مستقیم داشته باشند، اشاره شد.

در مطالعه‌ی مسیرهای بیولوژیکی شناسایی‌شده از مقایسه‌ی جمعیت‌های گوسفندان ایران با نژاد ایسلند که جزو شاخص‌ترین نژادهای چندقلوزای دنیا به‌شمار می‌رود، عمدتاً مسیرهای بیولوژیکی درگیر در ایمنیت، بویایی و ساختار هموگلوبینی، به‌عنوان مسیرهای تحت انتخاب شناسایی شدند و با وجود شناسایی تعداد متعددی از ژن‌های مرتبط با عملکرد تولیدمثلی این ژن‌ها در مسیرهای بیولوژیکی واحدی تشکیل یک شبکه ژنی معنی‌دار را ندادند. در هر صورت با توجه به شناسایی برخی ژن‌های شاخص در عملکرد تولیدمثلی، این اطلاعات می‌تواند بعد از تایید در مطالعات دیگر و تکمیلی در طراحی بهتر پروژه‌های بهبود عملکرد تولیدمثلی مؤثر باشد.

این موارد می‌تواند بینش و رویکرد جدیدی را در زمینه‌ی شناخت معماری ژنتیکی صفت باروری در گوسفند و پستاندارن دیگر را پیش روی محققان این حوزه قرار بدهد و در نهایت کمک می‌کند تا مسیر درستی را در راستای طراحی و اجرای پروژه‌های اصلاح نژادی مرتبط با افزایش عملکرد تولیدمثلی انتخاب کنیم.

در هر صورت مشابهت اندکی بین ژن‌های شناسایی شده در مطالعه‌ی حاضر با تحقیقات پیشین در زمینه صفت دوقلوزایی وجود دارد. یکی از دلایل اساس می‌تواند مربوط به مسیرهای بیولوژیکی و ژن‌های درگیر در این مسیر در بین نژادها متفاوت بوده و به‌خصوص اینکه این مسیر در نژاد ایسلند حتی در مقایسه با نژادهای چندقلوزای دنیا، متفاوت است. حتی در مطالعات پیشین نیز ارتباط و همپوشانی کمتری بین ژن‌های مرتبط با چندقلوزایی ایسلند با سایر نژادهای چندقلوزای دنیا وجود دارد. مورد اساسی دیگر می‌تواند به نشانه‌های انتخاب مرتبط با مسیرهای بیولوژیکی دیگر باشد، که در مقایسه با عملکرد باروی، نشانه‌های بارزتری بودند.

سپاسگزاری

این اثر تحت حمایت مادی صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور (INSF) برگرفته از طرح شماره ۹۸۰۲۸۸۱۴ انجام شده است، که بدینوسیله از مسئولین محترم این مؤسسه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

Ajafar, M. H., Kadhim, A. H., & AL-Thuwaini, T. M. (2022). The reproductive traits of sheep and their influencing factors. *Reviews in Agricultural Science*, 10, 82-89.

Alexandratos, N., & Bruinsma, J. (2012). World agriculture towards 2030/2050. *Agricultural Development Economics Division*, 12(3),1-147.

Alkass, J. E., Hermiz, H. N., & Baper, M. I. (2021). Some aspects of reproductive efficiency in awassi ewes: A review. *Iraqi Journal of Agricultural Sciences*, 52(1), 20-27.

Anderson, G. M., Hardy, S. L., Valent, M., Billings, H. J., Connors, J. M., & Goodman, R. L. (2003). Evidence that thyroid hormones act in the ventromedial preoptic area and the premammillary region of the brain to allow the termination of the breeding season in the ewe. *Endocrinology*, 144(7), 2892-2901.

Asadollahpour Nanaei, H., Kharrati-Koopaee, H., & Esmailizadeh, A. (2022). Genetic diversity and signatures of selection for heat tolerance and immune response in Iranian native chickens. *BMC Genomics*, 23(1), 224.

Barendse, W., Harrison, B. E., Bunch, R. J., Thomas, M. B., & Turner, L. B. (2009). Genome wide signatures of positive selection: the comparison of independent samples and the identification of regions associated to traits. *BMC Genomics*, 10(1), 1-15.

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

Biabani, P., Mehrbani Yeganeh, H., & Mokhber, M. (2022). Detection of genetic differences between Holstein and Iranian north-west indigenous hybrid cattles using genomic data. *Research On Animal Production*, 13(37), 175-186. [In Persian]

Böttner, M., Christoffel, J., Jarry, H., & Wuttke, W. (2006). Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on pituitary function in rats. *Journal of Endocrinology*, 189(1), 77-88.

Colli, L., Milanesi, M., Vajana, E., Iamartino, D., Bomba, L., Puglisi, F., Nicolazzi, E., El-Din Ahmed, S., Herrera, J., & Cruz, L. (2016). Water buffalo genomic diversity and post-domestication migration routes. *In International Plant and Animal Genome XXIV. USA.*

Daza, D. O., & Larhammar, D. (2018). Evolution of the receptors for growth hormone, prolactin, erythropoietin and thrombopoietin in relation to the vertebrate tetraploidizations. *General and Comparative Endocrinology*, 257, 143-160.

Dolatabady, M. M., & Habibizad, J. (2019). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of GDF9 gene in Bahmaei and Lak Ghashghaei sheep breeds and its association with litter size. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 9(3), 427-432

Esmaeili-Fard, S. M., Gholizadeh, M., Hafezian, S. H., & Abdollahi-Arpanahi, R. (2021). Genes and pathways affecting sheep productivity traits: Genetic parameters, genome-wide association mapping, and pathway enrichment analysis. *Frontiers in Genetics*, 12, 710613.

Feng, X., Li, F., Wang, F., Zhang, G., Pang, J., Ren, C., Zhang, T., Yang, H., Wang, Z., & Zhang, Y. (2018). Genome-wide differential expression profiling of mRNAs and lncRNAs associated with prolificacy in Hu sheep. *Bioscience reports*, 38(2), BSR20171350.

Ghasemi, M., Hashemi, A., Mokhber, M., & Salehi, R. (2020). Association of exon 4 region of Gpr54 gene polymorphisms with litter size trait in Iranian Sanjabi and Ghezel sheep breeds by PCR–SSCP. *Research On Animal Production*, 11(29), 116-123. [In Persian]

Gholizadeh, M., & Esmaeili-Fard, S. M. (2022). Meta-analysis of genome-wide association studies for litter size in sheep. *Theriogenology*, 180, 103-112.

Gholizadeh, M., Rahimi-Mianji, G., Nejati-Javaremi, A., De Koning, D. J., & Jonas, E. (2014). Genomewide association study to detect QTL for twinning rate in Baluchi sheep. *Journal of genetics*, 93, 489-493.

Grainger, S., & Willert, K. (2018). Mechanisms of Wnt signaling and control. Wiley Interdisciplinary Reviews: *Systems Biology and Medicine*, 10(5), e1422.

Habara, O., Logan, C. Y., Kanai-Azuma, M., Nusse, R., & Takase, H. M. (2021). WNT signaling in pre-granulosa cells is required for ovarian folliculogenesis and female fertility. *Development*, 148(9), dev198846.

Ivanova, T., Stoikova-Grigorova, R., Ignatova, M., Dimitrova, I., & Koutev, V. (2021). Phenotypic and genetic characteristics of fecundity in sheep. A review. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 27(5), 1002-1008.

Jiang, Y., Xie, M., Chen, W., Talbot, R., Maddox, J. F., Faraut, T., Wu, C., Muzny, D. M., Li, Y., & Zhang, W. (2014). The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. *Science*, 344(6188), 1168-1173.

Khaltabadi Farahani, A. H., Mohammadi, H., & Moradi, H. (2020). Gene set enrichment analysis using genome-wide association study to identify genes and pathways associated with litter size in various sheep breeds. *Animal Production*, 22(3), 325-335.

Kijas, J. W., Lenstra, J. A., Hayes, B., Boitard, S., Porto Neto, L. R., San Cristobal, M., Servin, B., McCulloch, R., Whan, V., & Gietzen, K. (2012). Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biology*, 10(2), e1001258.

Kinsella, R. J., Kähäri, A., Haider, S., Zamora, J., Proctor, G., Spudich, G., Almeida-King, J., Staines, D., Derwent, P., & Kerhornou, A. (2011). Ensembl BioMarts: a hub for data retrieval across taxonomic space. *Database*, 2011, bar030.

Li, M., Song, Y., Rawal, S., Hinkle, S. N., Zhu, Y., Tekola-Ayele, F., Ferrara, A., Tsai, M. Y., & Zhang, C. (2020). Plasma prolactin and progesterone levels and the risk of gestational diabetes: a prospective and longitudinal study in a multiracial cohort. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 83.

Mohammadan Mosammam, R., Farahavar, A., Yavari, M., & Aliarabi, H. (2023). The effect of injection of GnRH dissolved in aluminum hydroxide gel nanoparticles or propyleneglycol on estrus synchronization, ovulation induction and fertility outcome after artificial insemination in Mehraban ewes. *Research on Animal Production* , 14(41), 1-12. [In Persian]

Mokhber, M., Moradi-Shahrbabak, M., Sadeghi, M., Moradi-Shahrbabak, H., Stella, A., Nicolzzi, E., Rahmaninia, J., & Williams, J. L. (2018). A genome-wide scan for signatures of selection in Azeri and Khuzestani buffalo breeds. *BMC Genomics*, 19(1), 1-9.

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

Mokhber, M., Shahrbabak, M. M., Sadeghi, M., Shahrbabak, H. M., & Williams, J. (2015). Genome-wide survey of signature of positive selection in Khuzestani and Mazandrani buffalo breeds. *Iranian Journal of Animal Science*, 46(2), 119-131. [In Persian]

Moosanezhad Khabisi, M., Esmailizadeh, A., & Asadi Fozi, M. (2022). Evaluation of genomic inbreeding rate in Iranian native sheep using dense SNP markers (600K). *Research On Animal Production*, 13(35), 158-167. [In Persian]

Moradi, M. H., Nejati-Javaremi, A., Moradi-Shahrbabak, M., Dodds, K. G., & McEwan, J. C. (2012). Genomic scan of selective sweeps in thin and fat tail sheep breeds for identifying of candidate regions associated with fat deposition. *BMC Genetics*, 13(1), 1-15.

Moradi Shahrebabak, H., Biabani, P., Mehrbani Yeganeh, H., & Mokhber, M. (2023). Investigating the genetic diversity of Iranian native and Holstein cattle breeds using genomic data. *Animal Sciences Journal*, 36(138), 87-98. [In Persian]

Nicolazzi, E. L., Caprera, A., Nazzicari, N., Cozzi, P., Strozzi, F., Lawley, C., Pirani, A., Soans, C., Brew, F., & Jorjani, H. (2015). SNPchiMp v. 3: integrating and standardizing single nucleotide polymorphism data for livestock species. *BMC Genomics*, 16(1), 1-6.

Niu, Z.-g., Qin, J., Jiang, Y., Ding, X.-D., Ding, Y.-g., Tang, S., & Shi, H.-c. (2021). The identification of mutation in BMP15 gene associated with litter size in Xinjiang Cele black sheep. *Animals*, 11(3), 668.

Notter, D. (2012). Genetic improvement of reproductive efficiency of sheep and goats. *Animal Reproduction Science*, 130(3-4), 147-151.

Paz, E., Quiñones, J., Bravo, S., Montaldo, H., & Sepúlveda, N. (2015). Genotyping of BMPR1B, BMP15 and GDF9 genes in Chilean sheep breeds and association with prolificacy. *Animal Genetics*, 46(1), 98-99.

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., De Bakker, P. I., & Daly, M. J. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559-575.

Qanbari, S., Strom, T. M., Haberer, G., Weigend, S., Gheyas, A. A., Turner, F., Burt, D. W., Preisinger, R., Gianola, D., & Simianer, H. (2012). A high resolution genome-wide scan for significant selective sweeps: an application to pooled sequence data in laying chickens. *PloS One*, 7(11), e49525.

Sadeghi, M., Mokhber, M., & Shahrbabak, M. (2022). Genetic variation in hypothalamic-pituitary axis candidate genes and their effects on milk production traits in Iranian Holstein cattle. *Russian Journal of Genetics*, 58(11), 1393-1400.

Schang, G., Ongaro, L., Schultz, H., Wang, Y., Zhou, X., Brûlé, E., Boehm, U., Lee, S.-J., & Bernard, D. J. (2020). Murine FSH production depends on the activin type II receptors ACVR2A and ACVR2B. *Endocrinology*, 161(7), bqaa056.

Sherman, B. T., Hao, M., Qiu, J., Jiao, X., Baseler, M. W., Lane, H. C., Imamichi, T., & Chang, W. (2022). DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W216-W221.

Shi, S., Shao, D., Yang, L., Liang, Q., Han, W., Xue, Q., Qu, L., Leng, L., Li, Y., & Zhao, X. (2023). Whole genome analyses reveal novel genes associated with chicken adaptation to tropical and frigid environments. *Journal of Advanced Research*, 47, 13-25.

Simianer, H., Ma, Y., & Qanbari, S. (2014). Statistical problems in livestock population genomics. In *Proceedings of the 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 17-22.

Smołucha, G., Gurgul, A., Jasielczuk, I., Kawęcka, A., & Miksza-Cybulska, A. (2021). A genome-wide association study for prolificacy in three Polish sheep breeds. *Journal of Applied Genetics*, 62, 323-326.

Strillacci, M. G., Moradi-Shahrbabak, H., Davoudi, P., Ghoreishifar, S. M., Mokhber, M., Masroure, A. J., & Bagnato, A. (2021). A genome-wide scan of copy number variants in three Iranian indigenous river buffaloes. *BMC Genomics*, 22(1), 1-14.

Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., Gable, A. L., Fang, T., Doncheva, N. T., & Pyysalo, S. (2023). The STRING database in 2023: protein–protein associationnetworks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D638-D646.

Teo, Y. Y., Fry, A. E., Clark, T. G., Tai, E., & Seielstad, M. (2007). On the usage of HWE for identifying genotyping errors. *Annals of Human Genetics*,71(5), 701-703.

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. (2021). iSheep: an integrated resource for sheep genome, variant and phenotype. *Frontiers in Genetics*, 12, 714852.

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]

Weir, B. S., & Cockerham, C. C. (1984). Estimating F-statistics for the analysis of population structure. *Evolution*, 1358-1370.

Xia, Q., Li, Q., Gan, S., Guo, X., Zhang, X., Zhang, J., & Chu, M. (2020). Exploring the roles of fecundity-related long non-coding RNAs and mRNAs in the adrenal glands of small-tailed Han Sheep. *BMC Genetics*, 21(1), 1-11.

Yoshino, O., McMahon, H. E., Sharma, S., & Shimasaki, S. (2006). A unique preovulatory expression pattern plays a key role in the physiological functions of BMP-15 in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(28), 10678-10683.

Zandi, M. B., Salek Ardestani, S., Vahedi, S. M., Mahboudi, H., Mahboudi, F., & Meskoob, A. (2022). Detection of Common Copy Number of Variants Underlying Selection Pressure in Middle Eastern Horse Breeds Using Whole-Genome Sequence Data. *Journal of Heredity*, 113(4), 421-430.

[Downloaded from rap.sanru.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.61882/rap.16.1.109]