ژنتیک نوین
دوره هفدهم، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۱
صفحه ۳۸۵-۳۷۵

مطالعه پویش کل ژنوم برپایه آنالیز مسیر مرتبط با صفات رشد در گوسفند

Genome wide association study based on pathway analysis relate to growth traits in sheep

حسین محمدی*[۱]، ابوذر نجفی[۲]، محمد شمس اللهی[۳]

۱- استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و محیط زیست، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه علوم دام و طیور، پردیس ابوریحان، دانشگاه تهران، پاکدشت، ایران

۳- استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

Mohammadi H [*1], Najafi A[2], Shamsollahi M [3]

1- Assistant Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture and Natural Resources, Arak University, Arak, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Animal and Poultry Science, College of Aburaihan, University of Tehran, Tehran, Iran.

3- Assistant Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, University of Ilam, Ilam, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: H-mohammadi64@araku.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۲۴ - تاریخ پذیرش:۱۴۰۱/۰۹/۲۱)

چکیده

پژوهش حاضر با هدف مطالعه پویش کل ژنوم بر اساس آنالیز غنی‌سازی مجموعه‌های ژنی برای شناسایی جایگاه‌های ژنی مؤثر بر صفات رشد با استفاده از آرایه‌های ژنومی 50K انجام شد. بدین منظور از اطلاعات رکوردهای فنوتیپی و ژنوتیپی مرتبط با اوزان تولد (BW)، شیرگیری (WW)، شش ماهگی (6MW) و دوازده ماهگی (12MW) ۲۴۰ رأس از گوسفند نژاد هوی استفاده شد. ابتدا آنالیز پویش کل ژنومی برای صفات رشد در برنامه TASSEL انجام شد. سپس با استفاده از بسته نرم افزاری *biomaRt2* برنامه R ژن‌های معنی‌داری که در داخل و یا ۱۵ کیلوباز بالا و پایین دست نشانگرهای معنی‌دار قرار داشتند، شناسایی شدند. در نهایت تفسیر مجموعه ژنی با بسته نرم افزاری *goseq* برنامه R با هدف شناسایی عملکرد بیولوژیکی ژن‌های نزدیک به مناطق انتخابی و ژن‌های کاندیدا از طریق پایگاه‌های GO، KEGG، DAVID و PANTHER انجام شد. با تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مجموعه‌های ژنی، مسیرهای زیستی و (ژن‌های کاندیدای) Regulation of skeletal muscle cell proliferation و Actin filament polymerization (*IGFBP4* و *MYOD1*) مرتبط با صفت BW، Regulation of anatomical structure morphogenesis، cell junction و regulation of muscle system process (*BMP2* و *THBS1* و *MYH10*) با صفت WW، Regulation of anatomical structure size و Regulation of skeletal muscle tissue development (*FGF2*، *ANGPTL4*، *TGFBR3* و *ACTR3*) با صفت 6MW و Positive regulation of ossification و Cellular response to growth factor stimulus (*MMP7*، *ACTA2*، *EGR1* و *MYBPC3*) با صفت 12MW شناسایی شدند. مسیرهای شناسایی شده عملکردهای مهمی را در ارتباط با رشد و توسعه عضلات اسکلتی، متابولیسم گلوکز، فرآیند استخوان‌سازی، اندازه بدن، ترکیب عضله و تنظیم یون کلسیم بر عهده داشتند. ژن‌های کاندیدای گزارش شده در این پژوهش می‌توانند درک روشنی از پایه مولکولی مربوط به صفات رشد در گوسفند را ایجاد کنند. نتایج حاصل از این پژوهش می‌تواند دیدگاه جدیدی در رابطه با معماری ژنتیکی صفات رشد در برنامه‌های اصلاح نژادی گوسفند ایجاد کند.

واژه‌های کلیدی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

مقدمه

با توجه به شرایط اجتماعی و اقتصادی مناطق گرم، خشک و بیابانی، امرار معاش بخش بزرگی از جمعیت این مناطق توسط نژادهای بومی نشخوارکنندگان کوچک به ویژه گوسفند تأمین می‌شود (Amiri Roudbar et al. 2017). بنابراین، تلاش برای بهبود تولید این حیوانات از طریق بهبود کمی و کیفی و بهبود رشد ژنتیکی بسیار مهم است (Mohammadifar and Mohammadabadi 2011; Najafi et al. 2020). در پژوهش‌های گونه‌های اهلی شناسایی ژن‌های موثر بر صفات تولیدی مهم یکی از حوزه‌های ضروری است (Honarvar et al. 2012). مطالعات و بررسی های به عمل آمده در اواخر دهه ۸۰ میلادی روشن نمود که مکانیسم‌های مولکولی در زمره مهم‌ترین فرایندهای ژنتیکی (مشتمل بر همانندسازی DNA، رونویسی، ترجمه و حتی نحوه تنظیم ژن ها) هستند (Mohammadabadi et al. 2021). وزن بدن یک دام در سنین مختلف، مقدار رشدش را به طور مناسب نشان می‌دهد. صفات مربوط به وزن بدن از جمله صفات مهم اقتصادی در برنامه اصلاح نژادی گوسفند می‌باشد (Mohammadi and Sadeghi 2010). در مطالعات پویش ژنومی ارتباط بین یک نشانگر SNP و یک صفت با استفاده از نشانگرهای با تراکم بالا در سطح ژنوم شناسایی می‌شود. این اطلاعات می‌تواند برای انتخاب به کمک نشانگر مفید واقع شده و به درک بهتر بیولوژی مولکولی صفات مورد مطالعه کمک نماید (Mohammadi et al. 2020).

با افزایش تعداد نشانگر در مطالعات پویش ژنومی، حداقل سازی نتایج مثبت کاذب (خطای نوع اول) اهمیت بالاتری پیدا می‌کند. آزمون‌های متعددی برای تصحیح نتایج آنالیزهای پویش کل ژنومی وجود دارد. یکی از مهمترین و پر کاربردترین آنها روش تصحیح بنفرونی بوده که به صورت تصحیح خطای نوع اول (I) و با تقسیم کردن احتمال خطای نوع اول (۰/۰۵) بر تعداد آزمون‌های مستقل (تعداد نشانگرهای بعد از کنترل کیفیت) صورت می‌گیرد. در حالی‌که پرهیز از خطای نوع اول سبب افزایش خطای نوع دوم (II) و در نظر نگرفتن SNPهای دارای اثر معنی‌دار پایین‌تر از آستانه می‌شود (Peng et al. 2010).

یک جایگزین مناسب برای حل این مشکل، انجام مطالعات پویش کل ژنومی بر مبنای روش آنالیز مسیر[1] با تجزیه و تحلیل مجموعه‌های ژنی است. در واقع در این روش به جای انجام تجزیه برای یک SNP یا یک ژن، ارتباط بین صفت مورد مطالعه و واریانت‌های ژنتیکی در یک دسته یا گروه ژنی که به طور عملکردی با هم مرتبط هستند بررسی می‌شود. به عبارت دیگر پیوستگی بین یک مجموعه ژنی معنی‌دار با فنوتیپ، مورد آزمون قرار می‌گیرد (Wang et al. 2011). در این روش به دنبال ژن‌هایی که به تنهایی اثر آن‌ها بر صفت مورد نظر معنی‌دار نشده و دارای اثرات متوسطی می‌باشند، ولی اثر تجمعی آن‌ها روی صفت دارای اثر معنی‌دار است دنبال می‌شوند. برای اینکه بتوان تفسیر درستی از کنار هم قرار دادن این ژن‌ها حاصل شود، از مسیرهای زیستی به عنوان بستری معنی‌دار که عملکرد مجموع ژن‌ها در آن‌ها یک یا چند هدف واحد را پیگیری می‌کند استفاده می‌شود (Mooney and Wilmot 2015).

داده‌های مورد استفاده در این پژوهش، در مطالعه قبلی برای وزن بدن در گوسفند نژاد هوی[2]، مورد آنالیز قرار گرفتند که در آن تحقیق از مدل‌های خطی مختلط تک نشانگری و از تصحیح بنفرونی برای تعیین آستانه‌ی معنی‌داری و جلوگیری از خطای نوع اول استفاده شده است (Cao et al. 2020). برای اولین بار Peñagaricano et al. (2013) نشان دادند که تجزیه و تحلیل پویش ژنومی بر مبنای مسیر دقت شناسایی مناطق ژنومی مؤثر بر صفت نرخ باروری گاوهای نر را بالا برده است، زیرا با استفاده از این روش تمامی نشانگرهای معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ آنالیز می‌شوند و در نتیجه میزان خطای نوع اول و بیش برآوردها کاهش پیدا می‌کند.

گزارش شده است که آنالیز پویش ژنومی بر مبنای مسیر دقت شناسایی مناطق ژنومی مؤثر بر صفات تولیدی شامل مجموع وزن بره‌های متولد شده و از شیرگیری شده در گوسفندان نژاد بلوچی را بالا می‌برد و منجر به شناسایی مسیرهای زیستی مرتبط با میزان خوراک مصرفی، بازدهی خوراک و تولید و ترکیبات شیر، همچنین ژن‌های کاندیدای جدید *NR2C1*، *VEZT*، *HSD17B4*،

[1] pathway-based analysis
[2] Hu

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

مواد و روش‌ها

در مجموع از ۲۴۰ رأس گوسفندان خالص گوشتی هوی چینی (نژاد با باروری بالا) از گله هسته تحت رکوردبرداری آکادمی علوم کشاورزی ژجیانگ چین استفاده شد. لازم به ذکر است که مدیریت استخراج DNA و تعیین ژنوتیپ نیز توسط این آکادمی انجام شد. در نهایت داده‌های ژنومی حاصله در اختیار تحقیق حاضر قرار گرفتند. داده‌های مورد استفاده در این پژوهش در پایگاه اطلاعات داده‌های ژنومی جهانی برخط GEO–NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query) در دسترس می‌باشد. جدول ۱ آمار توصیفی صفات مورد بررسی مرتبط با وزن بدن در این پژوهش را نشان می‌دهد.

جهت اطمینان از کیفیت داده‌های تعیین ژنوتیپ مراحل مختلف کنترل کیفیت روی داده‌های اولیه تعیین ژنوتیپ شده قبل از آنالیز پیوستگی انجام شد. برای فیلتراسیون داده‌های تعیین ژنوتیپ شده، ابتدا نمونه‌هایی که فراوانی نرخ تعیین ژنوتیپ آنها کمتر از ۹۹٪ بود، شناسایی و حذف شد. در مرحله بعد نشانگرهایی که حداقل فراونی آللی در آن‌ها کمتر از ۵٪ بود حذف شدند. سپس نشانگرهایی که نرخ تعیین ژنوتیپ آن‌ها در نمونه‌ها کمتر از ۹۰٪ بود شناسایی و حذف شدند. در نهایت برای SNPهای باقی‌مانده، آن‌هایی که در تعادل هاردی–واینبرگ قرار نداشتند به عنوان معیاری از خطای تعیین ژنوتیپ کنار گذاشته شدند. سطح احتمال 10^{-6} در نظر گرفته شد و با استفاده از تصحیح بنفرونی به دست آمد. مراحل مختلف فیلتراسیون با استفاده از نرم افزار PLINK (v1.90; http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink) انجام شد (Purcell et al. 2007). از مجموع ۵۴۲۴۱ نشانگر به کار رفته در این تحقیق، ۳۵۳۶۳ نشانگر و ۲۲۶ رأس گوسفند توانستند مراحل مختلف کنترل کیفیت را بگذرانند.

برای کنترل اختلاط و ارتباط ژنتیکی بین این حیوانات، SNPهایی که در حالت عدم تعادل لینکاژی بالایی با یکدیگر قرار داشتند، با استفاده از برنامه PLINK حذف شدند (Purcell et al. 2007). بدین منظور در پنجره‌هایی شامل ۵۰ kb و با حرکت 10 kb رو به جلو در هر مرحله، SNPهای دارای r^2 (معیار عدم تعادل لینکاژی) بیش از ۰/۲ با یکدیگر از مجموعه داده‌ها حذف شدند (Cao et al. 2020). همچنین برای اطمینان بیشتر آماره لامبدا[1] برای هر ۴ صفت مورد مطالعه محاسبه گردید که برای صفت وزن تولد ۱/۰۰۲، صفت از شیرگیری ۰/۹۸۶، صفت شش ماهگی ۱/۰۱۲ و صفت دوازده ماهگی ۱/۰۰۶ به‌دست آمد. گزارش شده است اگر مقدار آماره لامبدا کمتر یا مساوی یک باشد، نشان دهنده عدم وجود اثر لایه‌بندی جمعیتی می‌باشد (Hinrichs et al. 2009). جهت ارتباط فنوتیپ‌ها با ژنوتیپ‌ها از نرم افزار TASSEL (https://tassel.bitbucket.io/) استفاده شد. مدل مورد استفاده بر پایه مدل خطی مختلط تک صفته به شکل زیر بود:

$$y = Xb + Z\gamma + Mu + e$$

در این مدل فوق **y** بردار مشاهدات فنوتیپی، **X**، **Z** و **M** ماتریس‌هایی هستند که مشاهدات را به ترتیب به اثرات عوامل ثابت، اثر ثابت نشانگر SNP و اثر تصادفی ژنتیکی ربط می‌دهند. بردارهای **b**، **γ**، **u** و **e** به ترتیب در برگیرنده اثر عوامل ثابت، اثر نشانگر SNP، اثر پلی‌ژنیک و اثر تصادفی باقیمانده هستند.

اساساً آنالیز پویش ژنومی بر پایه تجزیه و تحلیل مجموعه‌های ژنی در سه مرحله انجام گردید: ۱) تعیین مکان SNPهای معنی‌دار که مقدار *P*-value آنها کمتر از ۰/۰۵ بود با استفاده از بسته نرم افزاری *biomaRt2* (Durinck et al. 2009) در محیط R و با استفاده از ژنوم مرجع گوسفند نسخه (*Oar_3.1*) به ژن‌هایی که نشانگر SNP مورد نظر در داخل آن ژن و یا ۱۵ kb بالادست یا پایین دست آن ژن قرار داشت، ارتباط داده شدند (Dadousis et al. 2017; Pegolo et al. 2020). ۲) ارتباط ژن‌ها به طبقات عملکردی و مسیرهای بیوشیمیایی از پایگاه‌های اطلاعاتی شامل هستی‌شناسی ژن (GO, http://www.geneontology.org/)، مسیرهای بیوشیمیایی (KEGG, http://www.genome.jp/kegg/)، Panther (http://www.pantherdb.org)، Metacyc (http://www.metacyc.org) و Reactome (http://www.reactome.org) (Neupane and Kiser 2018). ۳) پویش کل ژنومی بر پایه آنالیز مسیر با استفاده از توزیع فوق هندسی و آماره Fisher's exact test مورد آزمون قرار گرفت.

[1] lambda

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مجموعه‌های ژنی با استفاده از بسته نرم افزاری *goseq* (Young et al. 2010) در محیط نرم افزار R انجام گردید. برای تفسیر بهتر عملکرد ژن‌های به دست آمده از پایگاه‌های اطلاعاتی داده‌های ژنومی جهانی آنلاین که شامل GeneCards (http://www.genecards.org) و UniProtKB (http://www.uniprot.org) می‌باشند، استفاده شد.

نتایج و بحث

در این پژوهش مطالعه پویش کل ژنومی با تجزیه و تحلیل غنی‌سازی و مجموعه ژنی جهت شناسایی طبقات عملکردی و ساز و کارهای مولکولی مرتبط با وزن بدن در گوسفند انجام گردید. پلات‌های منهتن مرتبط با اوزان تولد، شیرگیری، شش و دوازده ماهگی به ترتیب در شکل‌های ۱ تا ۴ ارائه شده است.

شناسایی ژن‌های کاندیدا در مناطق ژنومی با استفاده از تجزیه GSEA-SNP

تعداد ۱۹۱۴۳ ژن از ۲۶۴۷۸ ژن حاشیه نویسی شده در گوسفند به وسیله نشانگرهای SNP پوشش داده شد که در این میان تعداد ۱۸۳۴ ژن دارای اثر معنی‌داری بودند، یعنی حداقل یک نشانگر با P-value کمتر از ۰/۰۵ در داخل و یا در بالا و پایین دست این ژن تا فاصله kb ۱۵ قرار گرفت. این ژن‌ها به عنوان ژن‌های معنی‌دار مرتبط با صفات وزن بدن برای تجزیه GSEA-SNP انتخاب شدند.

تعداد مجموعه‌های ژنی حاصل از پایگاه‌های داده‌ای مختلف شامل ۱۲۹ طبقات هستی شناسی، ۳۴ مسیر بیوشیمیایی KEGG و ۱۱ مسیر Reactome بود. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود تعداد ۲۷ طبقات عملکردی در هستی‌شناسی فرایندهای زیستی، عملکرد مولکولی، اجزای سلولی و مسیرهای KEGG با صفات وزن بدن دارای ارتباط هستند (P<0.05). مسیرهای که بیشتر از ۳ ژن و کمتر از ۵۰۰ ژن داشتند گزارش شده‌اند.

وزن تولد

از مسیرهای بیولوژیکی مهم و معنی‌دار مرتبط با وزن تولد می‌توان به مسیرهای Regulation of skeletal muscle cell proliferation و Actin filament polymerization اشاره نمود که از بین ژن‌های معنی‌دار در این مسیرها، ژن‌های کاندیدای *IGFBP4* و *MYOD1* مرتبط با رشد عضلات اسکلتی بودند (https://www.genecards.org).

در مطالعه پویش کل ژنومی با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات وزن بدن در گوسفند، ژن *IGFBP4* گزارش شده است (Zhao et al. 2021). ژن *IGFBP4* نقش کلیدی در فرآیند متابولیسم گلوکز و تنظیم کننده سیگنال‌های گیرنده فاکتورهای رشد شبه انسولین را بر عهده دارد (https://www.genecards.org).

در مطالعه‌ای قبلی پویش ژنومی در سطح mRNA با استفاده از تکنیک RT-qPCR با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با رشد و توسعه عضلات در گوسفند، ژن *MYOD1* مشخص شد نقش کلیدی در توسعه عضله گوسفند دارد (Lobo et al. 2012). همچنین مطالعه پویش کل ژنومی در گاوهای گوشتی سمینتال با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای تولید گوشت، ژن کاندیدای *MYOD1* را گزارش کردند (Bordbar et al. 2020). *MYOD1* پروتئینی است که نقش عمده‌ای در تنظیم عضلانی دارد و به عنوان یک فاکتور رونویسی به طور مستقیم بیان و تفرق سلول‌های عضلانی را تنظیم می‌کند. این ژن به عنوان یک عامل نظارتی در فرآیند میوژنزیس در سطوح اولیه بیان می‌شود (https://www.genecards.org).

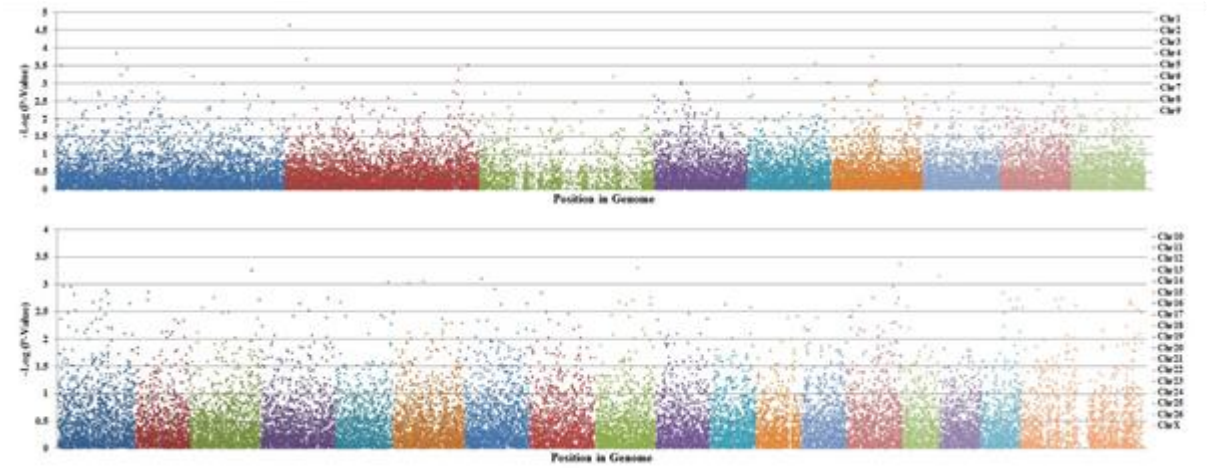
وزن از شیرگیری و وزن ۶ ماهگی

طبقات عملکردی مختلف هستی شناسی مرتبط با صفات وزن از شیرگیری و وزن ۶ ماهگی در جدول ۲ ارائه شده است. مسیرهای بیولوژیکی مهم و معنی‌دار مرتبط با وزن شیرگیری می‌توان به مسیرهای Regulation of developmental growth و Regulation of anatomical structure morphogenesis اشاره نمود که از بین ژن‌های معنی‌دار در این مسیرها، مهمترین ژن احتمالی کاندیدای مرتبط می‌توان به ژن *BMP2* اشاره کرد که در شکل‌گیری استخوان و غضروف نقش به سزایی را ایفاء می‌کند (https://www.genecards.org). *BMP2* جزوی از خانواده ژنی پروتئینی چند شکلی استخوان (BMPs) که عضوی از بزرگ خانواده فاکتورهای تغییر دهنده رشد (TGF-β) هستند که در سلول‌های مختلف بیان می‌شوند. این ژن‌ها نقش مهمی در تولید استخوان، رشد و نمو جنینی و هموستازی سلولی نقش دارند.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

جدول ۱: آمار توصیفی صفات مرتبط با وزن بدن بررسی شده در گوسفند

صفات	تعداد	میانگین و انحراف معیار(kg)	حداقل- حداکثر(kg)	ضریب تنوع(٪)
وزن تولد	۲۴۰	۳/۴۵±۰/۵۸	۲/۲۰-۵/۴۵	۱۶/۸۱
وزن شیرگیری	۲۴۰	۲۵/۶۹±۴/۸۰	۱۱/۰۰-۳۰/۰۰	۱۸/۷۲
وزن شش ماهگی	۲۴۰	۳۱/۱۴±۷/۲۹	۲۳/۱۰-۴۹/۰۰	۲۳/۴۶
وزن یکسالگی	۲۴۰	۴۸/۳۶±۸/۹۷	۳۰/۱۳-۶۳/۲۵	۱۹/۵۴



شکل ۱- پلات منهتن برای صفت وزن تولد در گوسفند. محور X مکان نشانگرهای روی کروموزوم‌ها و محور Y منفی لگاریتم بر مبنای ۱۰ ارزش P-value

در مطالعه پویش کل ژنومی با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات رشد در گاوهای گوشتی، ژن کاندیدای *BMP2* مرتبط با اندازه بدن گزارش شده است (Mohammadipour Saadat Abadi et al. 2021).

مسیر دیگر معنی‌دار مرتبط با وزن شیرگیری می‌توان regulation of muscle system process را نام برد که از بین ۲۹ ژن، ژن کاندیدای *THBS1* در متابولیسم عضله و اسیدهای آمینه در بدن نقش دارد (https://www.genecards.org). در مطالعه‌ای با بررسی ایندل‌های (حذف ۱۳ جفت‌بازی) موجود در ژن *THBS1* با صفات رشد در چهار نژاد گوسفند، ارتباط معنی‌داری با صفت وزن بدن گزارش شده است. ژن *THBS1* یک گلیکوپروتئین مدولار بوده و در فرایندهای مختلفی نظیر رشد، چسبندگی آندوتلیالی و آنژیوژنز می‌تواند نقش مثبت داشته باشد (Wang et al. 2019).

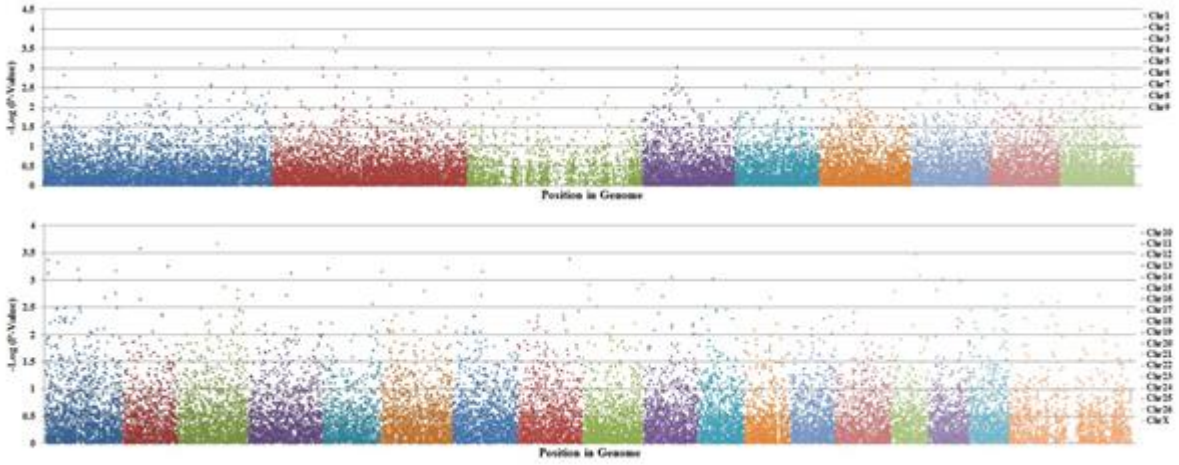
شاید بتوان مسیر cell junction را یکی از مهمترین مسیرهای مؤثر بر وزن بدن در ارتباط با صفات رشد دانست. در این مسیر پروتئین‌های واسطه جهت ارتباط دادن اسکلت سلولی یک سلول به اسکلت سلولی سلول مجاور یا یک پروتئین در ماتریکس خارج سلولی از سطح غشای پلاسمایی گسترش می‌یابند. این مسیر در فرآیندهای ارتباط و اتصال سلول به هم و یا به بافت همبند پایه مؤثر هستند. از بین ژن‌های معنی‌دار در این مسیر، می‌توان به ژن کاندیدای *MYH10* اشاره کرد. عملکرد مولکولی ژن *MYH10* اتصال به فیلامنت‌های آکتین، اتصال به مولکول ATP و تولید نیرو در میکرو فلامنت‌ها و میکرو توبول‌ها می‌باشد (https://www.genecards.org). در یک مطالعه پویش کل

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

ژنومی مرتبط با صفات رشد در گاوهای گوشتی سمینتال، ژن کاندیدای *MYH10* مرتبط با وزن بدن در یکسالگی و هیجده ماهگی گزارش شده است (Zhuang et al. 2020).

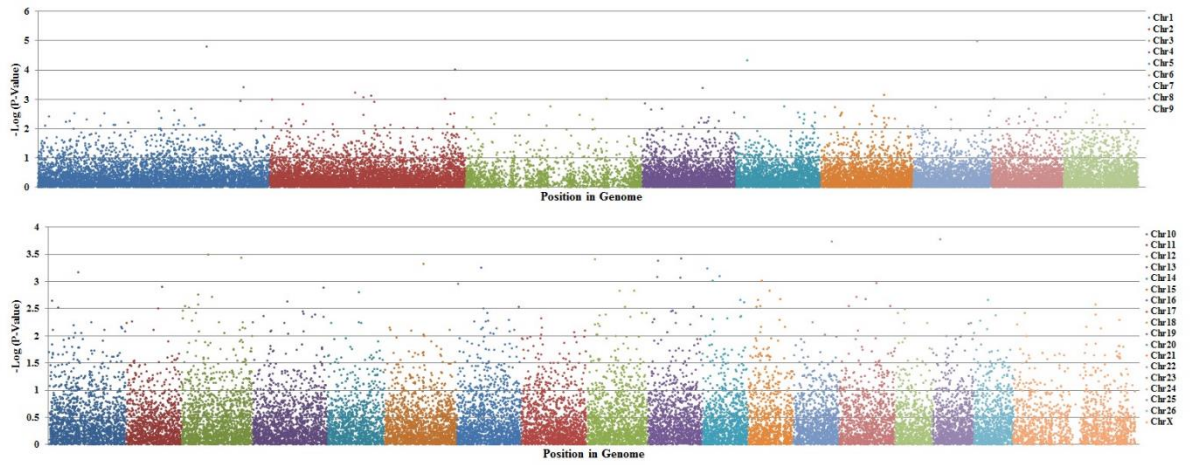
از مسیرهای بیولوژیکی معنی‌دار مرتبط با وزن ۶ ماهگی می‌توان به مسیر Regulation of skeletal muscle tissue development اشاره کرد که جزء مسیرهای فرایندهای زیستی مرتبط با تولید می‌باشد و از بین ژن‌های کاندیدای موجود در این مسیرها، *FGF2* و *ANGPTL4* دارای نقش بیولوژیکی مستقیمی با صفات مرتبط با تولید داشت. مطابق با بررسی منابع، *ANGPTL4* جزو خانواده ژنی شبیه-آنژیوپیوتین است که کد کننده گلیکوسیلات بوده و در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی نقش دارند. بیان بالای *ANGPTL4* به طور بالقوه‌ای موجب کاهش سطح گلوکز خون و تنظیم گلوکز و حساسیت سیستماتیک انسولین می‌گردد. ارتباط معنی‌داری بین چند شکلی در ژن *ANGPTL4* با وزن بدن، عرض سینه، عرض کپل و چربی داخل ماهیچه‌ای در گاو گوشتی گزارش شده است (Ma et al. 2012). همچنین در مطالعه پویش کل ژنومی مرتبط وزن بدن، ژن *FGF2* گزارش شده است. این ژن نقش مهمی در رشد اندام‌های بدن، تکثیر و تمایز سلولی و رشد و نمو جنین دارد. همچنین این ژن در مسیر بیوشیمیایی فاکتور رشد فیبروبلاست به عنوان گیرنده پیام مشارکت دارد (Habimana et al. 2021).

مسیر بیولوژیکی Regulation of anatomical structure size از دیگر مسیرهایی بود که در ارتباط با وزن ۶ ماهگی شناسایی گردید. ژن‌های کاندیدای *TGFBR3* و *ACTR3* در توسعه بافت عضله نقش مهمی دارند. در مطالعه پویش کل ژنومی مرتبط با صفات ساختاری بدن، ژن *TGFBR3* مرتبط با صفات اندازه بدن و طول لاشه گزارش شده است (Zhang et al. 2021). در مطالعه‌ی قبلی پویش ژنومی صفات مرتبط با وزن بدن که براساس مدل خطی مختلط تک متغیره بوسیله نرم افزار TASSEL انجام شده بود در ارتباط با وزن بدن با سنین تولد، شیرگیری، نه و دوازده ماهگی روی کروموزوم ۱ (OAR1) گزارش شده بود که با منطقه شناسایی شده در پژوهش حاضر همخوانی داشت (Cao et al. 2020). همچنین در مطالعه پویش کل ژنومی مرتبط با پارامترهای منحنی رشد (وزن بدن در سنین ۶، ۱۲ و ۱۸ ماهگی)، ژن *ACTR3* مرتبط با وزن بدن گزارش شده است (Duan et al. 2021).



شکل ۲- پلات منهتن برای صفت وزن از شیرگیری در گوسفند. محور X مکان نشانگرهای روی کروموزوم‌ها و محور Y منفی لگاریتم بر مبنای ۱۰ ارزش P-value

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]



شکل ۳- پلات منهتن برای صفت وزن شش ماهگی در گوسفند. محور X مکان نشانگرهای روی کروموزوم‌ها و محور Y منفی لگاریتم بر مبنای ۱۰ ارزش P-value

وزن ۱۲ ماهگی

طبقات عملکردی مختلف هستی شناسی و مسیرهای KEGG مرتبط با وزن ۱۲ ماهگی در جدول ۲ ارائه شده است. مسیرهای معنی‌دار مرتبط با وزن ۱۲ ماهگی می‌توان به مسیرهای Anatomical structure morphogenesis و Positive regulation of ossification اشاره نمود که از بین ژن‌های موجود در این مسیرها، ژن‌های کاندیدای *MMP7* و *ACTA2* نقش کلیدی در متابولیسم عضله در بدن داشتند.

ژن *MMP7* در حفظ هموستازی فیبرهای ماهیچه‌ای و ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی ایفاء می‌کند (https://www.genecards.org). همچنین گزارش شده است ژن‌های خانواده MMPs می‌توانند با تخریب بافت‌های همبند و کلاژنی اطراف فیبرهای ماهیچه‌ای موجب بازسازی ماتریکس خارج سلولی فیبرهای ماهیچه‌ای شوند (Mohammadabadi et al. 2021).

ژن *ACTA2* از خانواده اکتین‌ها بوده و پروتئینی را کد می‌کند که بعنوان جزو اصلی آلفا اکتین است و نقش مهمی را در ساخت پروتئین‌های فیبرهای ماهیچه‌ای ایفاء می‌کند (https://www.genecards.org). گزارش شده است ژن *ACTA2* نقش کلیدی در متابولیسم استخوان داشته و در ساخت سلول‌های استخوانی استئوبلاستی و استئوکلاست نقش دارد (Mullin et al., 2014).

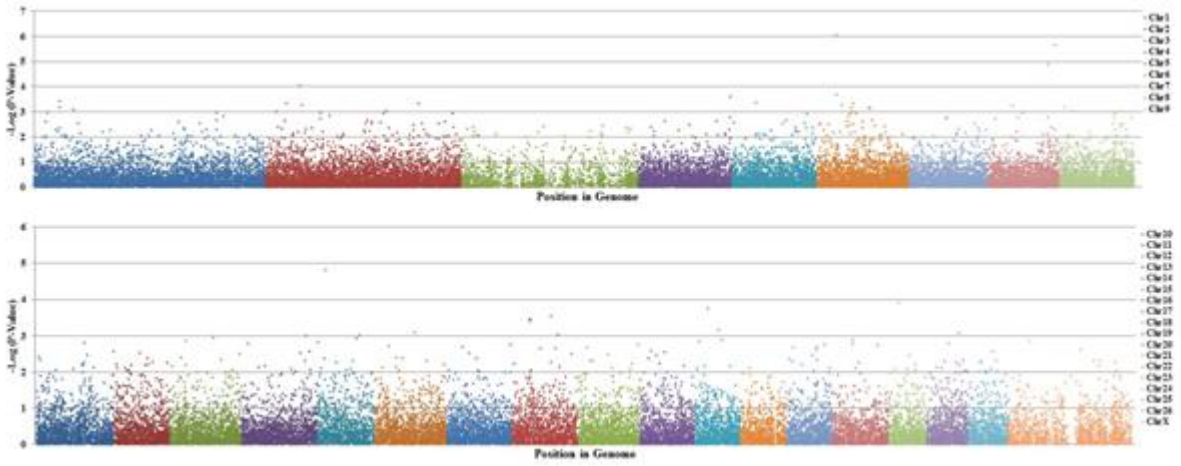
از دیگر مسیرهای هستی‌شناسی معنی‌دار مرتبط با وزن ۱۲ ماهگی، مسیر Cellular response to growth factor stimulus بدست آمد که جزء فرایندهای زیستی می‌باشد. از میان ژن‌های کاندیدای موجود در این مسیر، ژن‌های *EGR1* و *MYBPC3* بیشترین ارتباط را با وزن بدن نشان دادند. پروتئین حاصل از کددهی ژن *EGR1*، تنظیم کننده رونویسی برخی ژن‌های هدف دیگری است که محصولات کدینگ آن‌ها مورد نیاز تمایزیابی و همچنین موثر در فرایند میوژنز است (https://www.genecards.org). همچنین این ژن در ساخت سلولی و تمایز کلاژن‌ها نیز دخالت می‌کند. دیگر نقش مهم این ژن تنظیم واکنش به فاکتورهای رشد است. همچنین ژن *MYBPC3* جزو خانواده‌ای از ژن‌هایی است که کدکننده پروتئین‌های اجزاء اصلی ساختمان سارکومری در ماهیچه‌های مخطط به شمار می‌آیند (https://www.genecards.org).

نتیجه گیری کلی

با بررسی منابع انجام شده، پژوهش حاضر اولین مطالعه پویش کل ژنومی برپایه آنالیز مسیر مرتبط با صفات وزن بدن در گوسفند بوده است، لذا در تجزیه و تحلیل‌ها تلاش گردید از آزمون‌های پر کاربرد و سختگیرانه برای شناسایی مسیرهای زیستی معنی‌دار استفاده گردد. بررسی مناطق ژنومی شناسایی شده روی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

کروموزوم‌های شماره ۱، ۲، ۵، ۷، ۱۱، ۱۳، ۱۵، ۱۷ و کروموزوم شماره ۲۲ با استفاده از پایگاه داده نشان داد که این مناطق با صفات رشد مرتبط می‌باشند. با توجه به تعداد کم نمونه مورد استفاده در پژوهش حاضر نیز باید در استفاده از ژن‌های کاندیدای شناسایی شده مرتبط با صفات مهم اقتصادی در برنامه‌های اصلاحی با احتیاط عمل کرد. البته می‌توان با ادغام داده‌های تحقیقات مشابه جدید و استفاده از آنالیزهای آماری جامع‌تر برای تأیید نتایج پژوهش حاضر استفاده کرد. از طرفی در این تحقیق به دلیل عدم دسترسی به رکوردهای فنوتیپی و اطلاعات ژنوتیپی مرتبط با صفات مورد مطالعه تحقیق حاضر در دام‌های بومی کشور، از اطلاعات فنوتیپی و ژنوتیپی کشور چین استفاده شد. لذا استفاده از نتایج این تحقیق در جمعیت‌های گوسفندان کشور نیاز به مطالعات بیشتر دارد تا در این جمعیت‌ها نیز تأیید شوند.



شکل ۴- پلات منهتن برای صفت وزن دوازده ماهگی در گوسفند. محور X مکان نشانگرهای روی کروموزوم‌ها و محور Y منفی لگاریتم بر مبنای ۱۰ ارزش P-value

جدول ۲- تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مجموعه‌های ژنی معنی‌داری (P<0.05) مرتبط با صفات وزن بدن در سنین مختلف

صفت	طبقات هستی-شناسی	نام و شماره مسیر	تعداد ژن‌های موجود در مسیر هستی‌شناسی	تعداد ژن‌های معنی‌دار	سطح معنی-داری تصحیح شده براساس FDR
وزن تولد	**فرایند زیستی**	GO:0014857-Regulation of skeletal muscle cell proliferation	۴۷	۹	۰/۰۲۲۶
		GO:0030833-Actin filament polymerization	۱۸	۴	۰/۰۲۳۷
		GO:0030036-Actin cytoskeleton organization	۲۸	۸	۰/۰۲۶۳
		GO:0048589-Developmental growth	۳۶	۱۱	۰/۰۱۱۴
		GO:0040008-Regulation of growth	۳۳	۹	۰/۰۰۰۲
وزن از شیرگیری					
		GO:0048638-Regulation of developmental growth	۱۶	۹	۰/۰۱۷۸
		GO:0022603-Regulation of anatomical structure morphogenesis	۱۴	۸	۰/۰۲۳۵

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

	GO:0090257-Regulation of muscle system process	۲۹	۶	۰/۰۰۱۵
	GO:0010762-Regulation of fibroblast migration	۲۵	۷	۰/۰۰۶۱
	GO:0030316-Osteoclast differentiation	۳۸	۱۱	۰/۰۰۷۳
وزن شش ماهگی				
	GO:0048641-Regulation of skeletal muscle tissue development	۶۷	۱۵	۰/۰۰۷۷
	GO:0090066-Regulation of anatomical structure size	۵۳	۹	۰/۰۰۹۷
	GO:0071363-Cellular response to growth factor stimulus	۸۶	۵	۰/۰۱۱۰
	GO:1901861-Regulation of muscle tissue development	۱۹	۳	۰/۰۱۳۶
وزن دوازده ماهگی				
	GO:0009653-Anatomical structure morphogenesis	۱۳	۴	۰/۰۱۴۳
	GO:0045778-Positive regulation of ossification	۱۲	۳	۰/۰۱۵۰
	GO:0071363-Cellular response to growth factor stimulus	۲۴	۶	۰/۰۱۹۷
	GO:0006937-Regulation of muscle contraction	۴۱	۹	۰/۰۲۴۲
	GO:0016202-Regulation of striated muscle tissue development	۱۰	۵	۰/۰۲۴۸
	GO:0060249-Anatomical structure homeostasis	۲۳	۶	۰/۰۲۶۳
عملکرد مولکولی				
	GO:0008092-Cytoskeletal protein binding	۷۶	۱۱	۰/۰۱۶۵
	GO:0004674-Protein serine/threonine kinase activity	۵۰	۹	۰/۰۲۳۲
	GO:0003690-Double-stranded DNA binding	۵۶	۱۳	۰/۰۲۵۸
اجزای سلولی				
	GO:0030054-Cell junction	۲۱	۹	۰/۰۳۷۳
	GO:0034703-Cation channel complex	۳۲	۶	۰/۰۴۳۴
مسیرهای KEGG				
	oas04910: Insulin signaling pathway	۶۶	۱۱	۰/۰۴۹۷
	oas04668: TNF signaling pathway	۷۹	۹	۰/۰۲۳۱

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری صمیمانه پروفسور شی به دلیل در اختیار گذاشتن اطلاعات داده‌ها و کمک‌های ارزنده ایشان، کمال تشکر را دارند.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

منابع

Amiri Roudbar M, Mohammadabadi MR, Mehrgardi AA, Abdollahi-Arpanahi A (2017) Estimates of variance components due to parent-of-origin effects for body weight in Iran-Black sheep. Small Ruminant Research 149:1-5

Bordbar F, Jensen J, Du M, Abied A, Guo W, Xu L, Gao H, Zhang L, Li J (2020) Identification and validation of a novel candidate gene regulating net meat weight in Simmental beef cattle based on imputed next-generation sequencing. Cell proliferation journal 9:e12870.

Cao Y, Song X, Shan H, Jiang J, Xiong P, Wu J, Shi F, Jiang Y (2020) Genome-Wide Association Study of Body Weights in Hu Sheep and Population Verification of Related Single-Nucleotide Polymorphisms. Frontiers in Genetics 11:588.

Dadousis C, Pegolo S, Rosa GJM, Bittante G, Cecchinato A (2017) Genome-wide association and pathway-based analysis using latent variables related to milk protein composition and cheesemaking traits in dairy cattle. Journal of Dairy Science 11:9085-9102.

Duan X, An B, Du L, Chang T, Liang M, Yang BG, Xu L, Zhang L, Li J, E G, Gao H (2021) Genome-Wide Association Analysis of Growth Curve Parameters in Chinese Simmental Beef Cattle. Animals (Basel) 11:192.

Durinck S, Spellman PT, Birney E, Huber W (2009) Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the R/bioconductor package biomaRt. Nature Protocols 4:1184–1191.

Esmaeili-Fard SM, Gholizadeh M, Hafezian SH, 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.

Habimana R, Ngeno K, Okeno TO, Hirwa CA, Keambou Tiambo C, Yao NK (2021) Genome-Wide Association Study of Growth Performance and Immune Response to Newcastle Disease Virus of Indigenous Chicken in Rwanda. Frontiers in Genetics 12:723980.

Honarvar M, Sadeghi M, Moradi-Shahrebabak H, Behzadi SH, Mohammadi H. Lavaf A (2012) Study of Polymorphisms in the 5´ Flanking Region of the Ovine IGF-I Gene in Zel Sheep. World Applied Sciences Journal 16:726-728.

Hinrichs AL, Larkin EK, Suarez BK (2009) Population Stratification and Patterns of Linkage Disequilibrium. Genetic Epidemiology 33:88-92.

Khaltabadi Farahani AH, Mohammadi H, Moradi MH (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 22:325-335 (In Farsi).

Lobo AMBO, Guimarães SEF, Paiva SR (2012) Differentially transcribed genes in skeletal muscle of lambs. Livestock Science 150:31–41.

Ma Y, Chen N, Li R, Yang T, Xu Y, Li F, Gao H, Zheng X, Li S, Zhang H (2012) Tissues expression analysis, novel SNPs of the bovine Angptl4 gene and its effects on bovine bioeconomic traits. Livestock Science 1:96–103.

Mohammadabadi M, Masoudzadeh SH, Khezri A, et al. (2021) Fennel (Foeniculum vulgare) seed powder increases Delta-Like Non-Canonical Notch Ligand 1 gene expression in testis, liver, and humeral muscle tissues of growing lambs. Heliyon 7:e08542.

Mohammadifar A, Mohammadabadi MR (2011) Application of Microsatellite Markers for a Study of Kermani Sheep Genome. Iranian Journal of Animal Science 42:337-344 (In Persian).

Mohammadabadi M, Bordbar F, Jensen J, Du M, Guo W (2021) Key Genes Regulating Skeletal Muscle Development and Growth in Farm Animals. Animals (Basel) 11:835.

Mohammadipour Saadat Abadi L, Mohammadabadi M, Mohammadabadi MR, Asadollahpour Nanaei H, Amiri Z (2021) Introducing candidate Genes Associated with the Milk and Wool Production Traits in Sheep. Modern Genetics 16:281-297 (In Farsi).

Mohammadi H, Sadeghi M (2010) Estimation of Genetic Parameters for Growth and Reproduction Traits and Genetic Trends of Growth Traits in Zel Sheep Breed under Rural Production System. Iranian Journal of Animal Science 41:231-24 (In Farsi).

Mohammadi H, Rafat SA, Moradi Shahrbabak H, Shodja J, Moradi MH (2020) Genome-wide association study and gene ontology for growth and wool characteristics in Zandi sheep. Journal of Livestock Science and Technologies 8:45-55.

Mooney MA, Wilmot B (2015) Gene Set Analysis: A Step-By-Step Guide. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 168:517-527.

Mullin BH, Mamotte C, Prince RL, Wilson SG (2014) Influence of ARHGEF3 and RHOA knockdown on ACTA2 and other genes in osteoblasts and osteoclasts. PLoS One 9:e98116.

Najafi MH, Mohammadi Y, Najafi A, Shamsolahi M, Mohammadi H (2020) Lairage time effect on carcass traits, meat quality parameters and sensory properties of Mehraban fat-tailed lambs subjected to short distance transportation. Small Ruminant Research 188:106122.

Neupane M, Kiser JN (2018) Bovine Respiratory Disease Complex Coordinated Agricultural Project Research Team, Neibergs HL. Gene set enrichment analysis of SNP data in dairy and beef cattle with bovine respiratory disease. Animal Genetics 6:527-538.

Pegolo S, Cecchinato A, Savoia S, Di Stasio L, Pauciullo A, Brugiapaglia A, Bittante G, Albera A (2020) Genome-wide association and pathway analysis of carcass and meat quality traits in Piemontese young bulls. Animal 2:243-252.

Peñagaricano F, Weigel KA, Rosa GJ, Khatib H (2013) Inferring quantitative trait pathways associated with bull fertility from a genome-wide association study. Frontiers in Genetics 3:307-314.

Peng G, Luo L, Siu H (2010) Gene and pathway-based second wave analysis of genome-wide association studies. European Journal of Human Genetics 18:111–117.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D (2007) PLINK: a toolset for whole-

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

genome association and population-based linkage analysis. The American Journal of Human Genetics 81:559-575.
Wang L, Jia P, Wolfinger RD (2011) Gene set analysis of genome-wide association studies: Methodological issues and perspectives. Genomics 98:1–8.
Wang S, Yi X, Wu M, Zhao H, Liu S, Pan Y, Li Q, Tang X, Zhu Y, Sun X (2021) Detection of key gene InDels in TGF-β pathway and its relationship with growth traits in four sheep breeds. Animal Biotechnology 32:194-204.
Young MD, Wakefield MJ, Smyth GK, Oshlack A (2010) Method gene ontology analysis for RNA-seq: Accounting for selection bias. Genome Biology 11:14-23.
Zhao B, Luo H, Huang X, Wei C, Di J, Tian Y, Fu X, Li B, Liu GE, Fang L, Zhang S, Tian K (2021) Integration of a single-step genome-wide association study with a multi-tissue transcriptome analysis provides novel insights into the genetic basis of wool and weight traits in sheep. Genetic Selection Evolution 53:56.
Zhou X, Stephens M (2012) Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. Nature Genetics 44:821.
Zhuang Z, Xu L, Yang J, Gao H, Zhang L, Gao X, Li J, Zhu B (2020) Weighted Single-Step Genome-Wide Association Study for Growth Traits in Chinese Simmental Beef Cattle. Genes (Basel) 2020 11:189.
Zhang H, Zhuang Z, Yang M, Ding R, Quan J, Zhou S, Gu T, Xu Z, Zheng E, Cai G, Yang J, Wu Z (2021) Genome-Wide Detection of Genetic Loci and Candidate Genes for Body Conformation Traits in Duroc × Landrace × Yorkshire Crossbred Pigs. Frontiers in Genetics 12:664343.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]