ژنتیک نوین
دوره بیستم، شماره ۱، بهار ۱٤۰٤
صفحه ٤٥ - ۳۵

پویش ژنومی نشانه‌های انتخاب و ژن‌های کلیدی مرتبط با اختلال ژنتیکی ناشنوایی در سه نژاد سگ مبتنی بر داده‌های ریزآرایه

Genomic scanning of selection signatures and key genes associated with the genetic deafness disorder in three dog breeds based on microarray data

فرناز غفاری[۱]، الهه رستم‌زاده مهدابی[۱]، مسعود اسدی فوزی[۲]، علی اسمعیلی‌زاده*[۲]

۱ـ به‌ترتیب دانش‌آموخته کارشناسی ارشد، دانش‌آموخته دکتری،گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲ـ به‌ترتیب استاد، استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

Ghaffari F[1], Rostamzadeh Mahdabi E[1], Asadi Fozi M[2], Esmailizadeh A[*2]

1- Graduated MSc Student, Graduated PhD Student, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran
2- Professor, Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی:aliesmaili@uk.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۱٤۰۳/۰۵/۰٦ - تاریخ پذیرش: ۱٤۰٤/۰٦/۲۹)

چکیده

عملکرد شنوایی برای سگسانان به جهت ابزاری مهم ارتباطی حیوان با محیط اهمیت زیادی دارد و شناسایی ژنومیکس صفت شنوایی و اختلال ناشنوایی از افق‌های تحقیقاتی مهم در این زمینه می‌باشد. با این انگیزه تحقیقاتی، هدف پژوهش حاضر، شناسایی نواحی تحت انتخاب مربوط به ناشنوایی در اطلاعات موجود ژنوم سه نژاد سگ (استرالین کتل داگ، دالماتین و انگلیش ستر) می‌باشد. بدین‌منظور، از داده‌های ژنوتیپی حاصل از تراشه‌های ۲۲۰ هزارتایی نشانگرهای تک نوکلئوتیدی مربوط به مجموع ۵۰۳ سگ از این سه نژاد استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌های بیوانفورماتیکی، کنترل کیفیت و پیش پردازش داده‌های خام توسط نرم‌افزار plink انجام شد. برای فیلترینگ داده‌های ژنومی از معیارهای فراوانی نمونه‌های تعیین ژنوتیپ شده، نرخ تعیین ژنوتیپ نشانگرها در هر نمونه، تعادل هاردی-واینبرگ و فراوانی آلل نادر (MAF) استفاده شد، و در نهایت تعداد نشانگرهای باقی‌مانده بعد از انجام مراحل مختلف کنترل کیفیت، به مجموع ٦۲۰۲٦ نشانگر رسید. همچنین، جهت شناسایی نشانه‌های انتخاب از روش‌های مبتنی بر تمایز فراوانی آللی (F_{st}) و نواحی هموزیگوسیتی پیوسته (ROH) استفاده شد. در نهایت، ژن‌های واقع در نواحی تحت انتخاب با استفاده از وب سایت‌های بیوانفورماتیکی شناسایی شدند. به‌طور خلاصه نتایج نشان داد که ژن‌های مختلفی از جمله SOX10، KIT، PAX3، MITF، CDH23، CD164، MYO15A واقع بر کروموزوم‌های مختلفی در بروز اختلال ناشنوایی این سه نژاد سگ نقش دارند. نتایج این مطالعه در زمینه نشانه‌های انتخاب مرتبط با ناشنوایی می‌تواند منبع اطلاعات ارزشمندی در راستای شناسایی ژن‌های مرتبط با ناشنوایی در این سه نژاد فراهم کند.

واژه‌های کلیدی

سگ‌های استرالین کتل داگ
دالماتین
انگلیش ستر
مناطق ژنگانی
ناشنوایی
نشانه انتخاب

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

مقدمه

از لحاظ وقایع شناسی تاریخی، سگ (*Canis familiaris*) نخستین حیوانی است که به‌دست انسان اهلی شد. سگ‌ها از گوناگون‌ترین جانوران زمین هستندکه میراث چند هزار سال مداخله‌ی انسان درروند تلاقی‌گری و پرورش این گونه محسوب می‌شوند. مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که سگ دارای جد مشترک با گرگ خاکستری (*Canis lupus*)است (Vila et al. 1997). سگ‌ها نقش‌های گوناگونی در جوامع انسانی بر عهده گرفته‌اند و انسان‌ها از آن‌ها برای شکار، گله‌داری، حمل بار مخصوصا در مناطق قطبی و سردسیر، محافظت، کمک به پلیس و نیروهای مسلح، همراهی و مصاحبت و کمک به اشخاص دچار ناتوانی جسمی استفاده کرده‌اند (Vila et al. 1997). به‌طور کلی، هرکدام ازنژادهای سگ می‌توانند فوایدی برای صاحبان خود داشته باشند، سگ‌های نژاد استرالین کتل داگ [1]در نقش کمکی به دامداران استفاده می‌شدند. آن‌ها در شرایط آب وهوایی سخت مقاوم هستند (Ruvinsky et al. 2001). سگ‌های دالماتین[2]شکارچی خوبی هستند به‌طوری که، می‌توان آن‌ها را به‌عنوان سگ نگهبان تربیت کرد (Holliday et al. 1997). نژادانگلیش سترّ[3]سگی مهربان، خونگرم ونجیب است که به‌عنوان سگ‌های ورزشی شناخته می‌شوند (Bamberger et al. 1991).

عملکرد شنوایی برای حیوانات و به خصوص سگ مهم است، زیرا، یکی از راه‌های ارتباطی حیوان با محیط است. کاهش قابلیت یا از دست دادن این عملکرد می‌تواند تأثیر خفیف یا شدیدی روی سلامت حیوان داشته باشد. حیوانات ناشنوا می‌توانند زنده بمانند، اما، ناشنوایی یا کم شنوایی باعث کاهش عملکرد سگ‌های کارگر می‌شود، مانع برقراری ارتباط حیوان با افراد می‌شود و هم‌چنین، می‌تواند سلامت حیوان را در برابر وسایل نقلیه وحیوانات شکارچی به‌خطر بیندازد (Strain 2011). ناشنوایی، می‌تواند ارثی باشد یا درطول زندگی به دلایل مختلف ایجاد شود. ناشنوایی ارثی در سگ‌ها معمولاً به‌صورت مادرزادی و همراه با رنگدانه‌های سفید رخ می‌دهد. این نوع ناشنوایی به‌عنوان ناشنوایی مرتبط با رنگ سفید (deafness associated with white coat) شناخته می‌شود. سگ‌هایی که دارای رنگدانه‌های سفید در پوست و موهای خود هستند، به‌دلیل وجود تغییرات ژنتیکی در سیستم‌های شنوایی خود ممکن است به ناشنوایی مبتلا شوند. این نوع ناشنوایی، می‌تواند به‌طور متفاوتی در سگ‌ها ظاهر شود، از جمله ناشنوایی کامل (هردو اندام گوش) یا کم شنوایی (درگیری یک اندام گوش) (Strain 2015; Strain 2012). ناشنوایی ارثی مرتبط با رنگدانه در بسیاری از گونه‌های دیگر مشاهده می‌شود که بیشتر در گربه‌های سفید چشم آبی تشخیص داده می‌شود (Strain 2015; Strain 1997).

از لحاظ علم ژنتیک و تکامل، وقتی انتخاب بصورب مداوم (تحت فشار نیروهای طبیعی یا مصنوعی) به نفع یک صفت (های) خاص در جمعیت صورت می‌گیرد، در پاسخ به چنین فشارهای شدید انتخابی، ژنوم متحمل تغییراتی در جایگاه (های) ژنی کنترل کننده این صفت (ها) می‌شود و الگوهای خاصی شکل می‌گیرد که تحت عنوان "نشانه های انتخاب" شناخته می‌شود (Qanbari et al. 2014). به دنبال پیشرفت‌های قابل توجه در فناوری‌های اسکن ژنوم از مانند آرایه‌های SNP با چگالی بالا و توالی‌یابی کل ژنوم روش‌های آماری با توانایی‌های متفاوت برای شناسایی این ردپاهای انتخاب توسعه یافته‌اند (Shendure et al. 2008; Wong 2013). یکی از این روش‌ها بررسی جزایر ROH در کل ژنوم می باشد. هدف این شناسایی نواحی ژنومی است که در آن تنوع محلی نسبت به میانگین کل ژنوم (به‌عنوان مثال، تنوع نوکلئوتیدی یا هتروزیگوسیتی) کاهش یافته است. این ایده در آماره‌ای تحت عنوان "توالی‌های هموزیگوسیتی" (ROH[4]) به کارگرفته شده است. توالی‌های نوکئوتیدی هموزیگوس نواحی متوالی از ژنوم هستند که در آن همه جایگاه‌ها به‌صورت هموزیگوس می‌باشند. یک ناحیه ROH هنگامی بوجود می‌آید که در آن دو هاپلوتیپ، از والدینی که از نظر اجدادی یکسان هستنددر یک فرد به ارث برسد. نواحی ROH به‌صورت یکنواخت در ژنوم توزیع نمی‌شوند (Stella et al. 2010)، آن‌ها در بعضی از نواحی ژنوم بیشتر دیده می‌شوند که جزایر ROH یا نقاط

[1] Australian Cattle Dog
[2] Dalmatian
[3] English Setter
[4] Run of homozygosity

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

داغ[1] ROH نامیده می‌شوند. این جزایر، می‌توانند نشانه‌ای از کشیده شدن تحت الگوی نظامند مرتبط با نشانه‌های انتخابی و نواحی از ژنوم باشند که تحت انتخاب بوده‌اند. توزیع، فراوانی و طول ROH معمولاً، با عوامل مختلفی از جمله اصلاح نژاد انتخابی، انتخاب طبیعی یا مصنوعی، میزان نوترکیبی و تاریخچه جمعیتی مرتبط است (Bosse et al. 2012). آماره دیگری که نشانه‌های انتخاب بین جمعیت‌ها را جستجو می‌کند شاخص مرتبط با همخونی F_{st} نام دارد. اگر انتخاب طبیعی یا مصنوعی به نفع یک آلل نسبت به سایر آلل‌ها در یک جایگاه خاص در برخی جمعیت‌ها عمل کند، شاخص F_{st} در آن جایگاه بزرگتر از جایگاه‌هایی خواهد بود که در آن تفاوت‌های میان جمعیت‌ها صرفاً، نتیجه نیروی رانش ژنتیکی است. هنگامی‌که، انتخاب واگرا بر روی یک یا چند جایگاه ژنتیکی اعمال می‌شود عمل می‌شود، نشانگرهایی که در ژن‌ها یا در موقعیت‌های نزدیک قرار دارند، مقادیر F_{st} بالایی را نشان می‌دهند. این جایگاه‌ها را ممکن است به‌عنوان نشانه‌های نواحی ژنومی که تحت تأثیر انتخاب قرار گرفته‌اند در نظر گرفت (Gianola et al. 2010). همچنین، شاخص F_{st} ارتباط مستقیمی با واریانس فراوانی آللی بین جمعیت‌ها و رابطه معکوس با میزان شباهت میان افراد درون جمعیت‌ها دارد. اگر مقادیر عددی معیار F_{st} کوچک باشد، در واقع، بدین معنی است که فراوانی آللی بین جمعیت‌ها مشابه هستند و اگر مقادیر عددی F_{st} بزرگ باشد بدین معنی است که فراوانی‌های آللی بین جمعیت‌ها متفاوت هستند (Akey et al. 2002).

با این انگیزه تحقیقاتی و بیان مسئله، مطالعه حاضر به‌منظور شناسایی نشانه‌های انتخاب مرتبط با ناشنوایی در سه نژاد سگ استرالین کتل داگ، دالماتین و انگلیش ستر از داده‌های ژنوتیپی توالی‌یابی شده و دو روش آماری درون جمعیتی (ROH) و شاخص بین جمعیتی(F_{st}) استفاده شد.

[1] Hotspots

مواد و روش‌ها

در تحقیق حاضر، داده‌های ژنوتیپی مرتبط به سه نژاد سگ، استرالین کتل داگ (۱۲۰)، انگلیش ستر (۷۹)، دالماتین (۳۰٤) از پایگاه اینترنتی سایت بیوانفورماتیکی دانلود شدند (https://datadryad.org/stash/dataset/doi:10.5061/dryad.sf7m0cg2n). نمونه‌های DNA با استفاده از semi-custom 220k CanineHD array (ایلومینا) تعیین ژنوتیپ شده بودند. همچنین، کنترل کیفیت و پیش پردازش اولیه داده‌های خام با استفاده از نرم‌افزار Plink انجام شد (Purcell 2007). برای فیلتر داده‌های ژنومی از معیارهای ۰/۰۵ mind (میزان ژنوتیپ‌های گمشده به ازای هرفرد)، ۰/۰۵ geno (میزان تعیین ژنوتیپ در هر جایگاه)، ۰/۰۱ MAF (فراوانی آلل نادر) و ۰/۰۰۱ HWE (انحراف از تعادل هاردی وینبرگ) استفاده شد. علاوه بر این SNPهای واقع بر کروموزوم‌های جنسی و جایگاه‌های با موقعیت کروموزومی نامشخص از مجموعه داده‌ها کنار گذاشته شدند. بعد از اعمال معیارهای کنترل کیفیت، ۸ فرد به‌دلیل نرخ ژنوتیپ گمشده بالاتر از ۵ درصد حذف شدند.

یکی از روش‌های مورد استفاده برای شناسایی نشانه‌های انتخاب درون جمعیتی روش ROH (توالی‌های نوکلئوتیدی متوالی هموزیگوسیتی) می‌باشد. از نرم‌افزار PLINK و پارامتر homozyg-group برای دستیابی به نواحی ROH همپوشان (مخازن[2]) در ژنوم استفاده شد. نواحی ROH اجماع[3] که حداقل در ٤۰ درصد افراد هر نژاد همپوشانی داشتند و در ناحیه یکسانی از ژنوم ظاهر شدند، به‌عنوان نواحی کاندید انتخاب در نظر گرفته شدند.

برای بررسی نشانه‌های انتخاب بین جمعیت‌های شنوا با ناشنوا و کم شنوا از آماره مرتبط با پدیده همخونی F_{st} استفاده شد که مبتنی بر تمایز ژنومی است (Barreiro et al. 2008). مقادیر عددی F_{st} میزان تمایز بین جمعیت‌ها را در هر جایگاه خاص در محدوده‌ی بین صفر(بدون تمایز) تا یک (تفاوت تثبیت شده بین جمعیت‌ها) نشان می‌دهد. به‌طوری که، مقادیر نزدیک به صفر نشان‌دهنده تمایز ژنتیکی پایین و در مقادیر F_{st} برابر با صفر، تمایز ژنتیکی وجود ندارد و بسیاری از جایگاه‌ها به‌طور مشترک در دو جمعیت

[1] POOL
[2] Consensus

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

تثبیت شده‌اند. از طرف دیگر، مقادیر نزدیک به یک نشان‌دهنده تفاوت تثبیت‌شده بین جمعیت‌ها می‌باشد. انتخاب منفی و متعادل تمایل به کاهش F_{st} دارد و انتخاب مثبت تمایل به افزایش F_{st} دارد (Wright 1951). در مطالعه حاضر مقادیر F_{st} با استفاده از نرم‌افزار vcftools محاسبه شد. سپس، با استفاده از فرمول زیر مقادیر میانگین F_{st} به ZF_{st} یا F_{st} استاندارد شده تبدیل شدند.

$$ZF_{st} = (F_{st} - \mu F_{st}) / \sigma F_{st}$$

تنها ۱٪ بالایی توزیع تجربی میانگین مقادیر ZF_{st}، به‌عنوان نواحی کاندید تحت انتخاب تعریف شدند. جهت نمایش گرافیکی نتایج حاصل از آزمون F_{st} نمودار منهتن برای مقایسات انجام شده در سه جمعیت سگ توسط نرم‌افزار R4.0.4 رسم شد. در نهایت ژن‌های موجود درنواحی فرضی تحت انتخاب با استفاده از پایگاه داده Ensemble (http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html) شناسایی شدند.

نتایج

در این پژوهش، تعداد ۲۰۱۰۲۰ نشانگر از ژنوم ۵۰۳ سگ از نژادهای دالماتین، استرالین کتل داگ و انگلیش ستر مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱). پس از انجام مراحل کنترل کیفیت داده‌ها، در نهایت ٦٢٠٢٦ نشانگر و ٤٩٥ فرد برای تجزیه وتحلیل‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفتند.

مشخصات سگ‌های نژاد استرالین کتل داگ، دالماتین و انگلیش ستر بعد از انجام مرحله کنترل کیفیت در جدول ۱ آورده شده‌است.

شناسایی نشانه‌های انتخاب بااستفاده از آزمون ROH

برای محاسبه ROH، ابتدا سگ‌های ناشنوا نژادهای استرالین کتل داگ، دالماتین، انگلیش ستر بوسیله نرم‌افزار PLINK مورد آنالیز قرارگرفتند. مختصات ژنومی نواحی ROH که حداقل در ٤٠ درصد افراد هر نژاد همپوشان بودند به‌عنوان ورودی سایت VEP Ensemble استفاده شدند. تعدادی از ژن‌های کاندید انتخاب در هر آنالیز به‌دست آمد.

در نژاد استرالین کتل داگ در مجموع ۱۰ ژن مرتبط با ناشنوایی شناسایی شد که بر روی کروموزوم‌های شماره ٣٤، ٣٥، ٣٠، ١٣، ١٠، ١٥ و ٢٠ قرارگرفته بودند (MYH9، GRHL2، DMLX2، DCDC2، CCDC50 ، FAM65B، PTPRQ، SLC17A8، TMIE، TRIOBP).



شکل ۱- تصاویری از سگ‌های دالماتین، استرالین کتل داگ و انگلیش ستر

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

جدول ۱- مشخصات سگ‌های نژاد استرالین، دالماتین و انگلیش ستر بعد از کنترل کیفیت

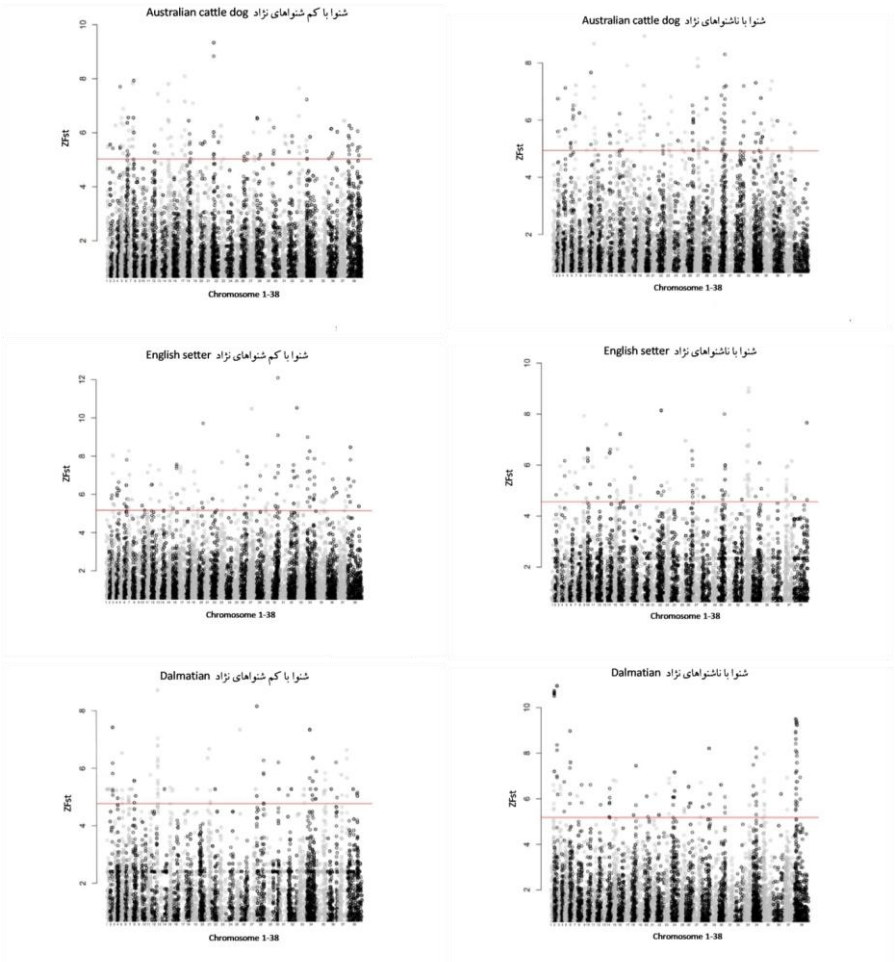
نژاد	تعداد				SNPهای حذف شده			SNPهای باقی مانده
	کل	شنوا	ناشنوا	یک طرفه شنوا	--geno	--maf	--hwe	
Australian cattle dog	۱۱۷	۵۸	۱۷	۴۲	۱۴۹	۶۳۸۳	۲۱۵	۵۵۲۷۹
Dalmatian	۲۹۹	۱۳۳	۹۰	۷۶	۶۶	۶۰۵۵	۷۱۰	۵۵۱۹۵
English setter	۷۹	۳۹	۱۱	۲۹	۱۹۲	۱۶۸۵۵	۱۳۳۵	۴۳۶۴۴

در نژاد دالماتین در مجموع ۲۵ ژن مرتبط با ناشنوایی شناسایی شد که بر روی کروموزوم‌های شماره ۱۷، ۱۸،۱۳، ۲۱، ۲، ۱۰، ۲۰، ۱۴، ۱۵، ۴، ۹، ۳۱ و ۲۴واقع بودند (EPS8L2 ،ELMOD3 ، MYO7A ،MYH9 ،VELD2 ،MAR ،LRTOMT ،GRXCR1 EDN3 ،KIT ،BDP1 ،DFNA5 ،PTPRQ ،PDE1C ،OTOG، ، SLC26A5،TRIOBP ،WBP2 ،PAX3 ،WFS1 ،SOX10 ، SLC26A4، SLC17A8 ،CDH23، CABP2).

در نژاد انگلیش ستر ۱۰ ژن مرتبط با ناشنوایی شناسایی شد که روی کروموزوم‌های ۲، ۱۲، ۱۸، ۶، ۳۸، ۱۳، ۳۱ و ۲۰ مکان‌یابی شدند (BDP1، CD164، EPSBL2، GPSM2، LMX1A، SOX10، PAX3، KIT، POU4F3،MARVELD2).

در بررسی توزیع جزایر ROH سراسر ژنوم سگ، ژن‌هایMYH9، PTPRQ، SLC17A8 ،TRIOBP که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های۱۰،۱۵،۱۵،۱۰ قرار گرفته‌اند در نژاد دالماتین و استرالین کتل داگ به‌طور مشترک شناسایی شدند.

در نژاد دالماتین و انگلیش ستر ژن‌هایBDP1 و MARVELD2 که روی کروموزوم شماره‌ی ۲ قرار گرفته‌اند به‌طور مشترک شناسایی شدند. لازم به ذکر است که بین نژاد استرالین کتل داگ و انگلیش ستر هیچ ژن مشترکی شناسایی نشد.



شکل ۲- نمودار منهتن توزیع مقادیر ZF_{st} سراسر ژنوم گروه‌های شنوا با ناشنوا و کم شنواهای سه نژاد سگ Australian cattle dog، English setters و Dalmatian

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

جدول ۲- ژن‌های شناسایی شده در آنالیز F_{st} بین سگ‌های شنوا با کم شنوا و ناشنوا سه نژاد مختلف

نژاد	مقایسه شنوا با	ژن های کاندید تحت انتخاب	کروموزوم های کاندید تحت انتخاب
Australian cattle dog	کم شنوا	DFNB59 TRRAP، TCF21، ILDR1،EYA4 MPZL2 ، LRTOMT، CRYM ELMOD3،CCDC50 KIT EDNRB، PAX3، MITF،MYO7A	۱، ۵، ٦، ۱۳، ۱۷، ۲۱، ۲۲، ۳۳،۳۱، ۳٤، ۳٦
	نا شنوا	TECTA ،CRYM ، TCF21، CCDC50، RDX ،TRRAP ، ILDR1، USH1C، EYA4،ELMOD3 TMPRSS3، ، PAX3، MPZL2، MITF، LRTOMT،DFNB59 EDN3 ،OTOF، EDNRB ، OTOA، KIT،MYO7A OTOG ،	۱، ۳۳، ۳٦، ٦، ۳٤، ۱۷،۲۱، ۵، ۲۰، ۳۱، ۱۳ و ۲۲
English setters	کم شنوا	DFNA5،SLC17A8 CD164،CLDN9 ،DFNB59 ، BSND ، TCF21، BDP1،MARVELD2 CDC14A ،STRC، COL11A1 GATA3، MYO1C،ESRP1 MYO15A ، DMXL2، USH1C، EYA4،DCDC2 ، OTOF ELMOD3،GPSM2، DIAPH1 ،MYO6 ، PAX3، OTOA، WFS1 CCDC50،GRXCR1 TMIE ، CRYM، FAM65B،POU4F3 OTOG KIT MITF، TRIOBP، EDN3،TBC1D24	۳٦، ۱۲ ، ٦، ۵، ۳۵، ۳۰، ۲، ۱۷، ۳٤، ۲٤، ۲۰، ۱٤، ۲۹، ۱، ۱۳، ۲۱، ۱۰، ۱۵، ۹، ۱۳ و ۳۱
	نا شنوا	DFNA5، TRRAP LMX1A، KARS،CLDN9 ، MYO15A ، BSND، BDP1 MARVELD2،TECTA ، MPZL2، MYO1F، CDH23، MYO1C،CD164 ESRP1 ، TCF21، EPSN، EPS8 ROR1،MYO6 IFNLR1 EDN3 ، PAX3، EYA4،SOX10	۲، ٤، ٦، ۱٤، ۵، ۱۲، ۲۷، ۲۹، ۱، ۳۸، ۹، ۲۰، ۳۱ و ۲٤
Dalmatian	کم شنوا	DFNA5 ، KARS ، MYO15A DFNB59 ، IFNLR12 ، MYO7A BSND ، ILDR1 ، OTOG ، CABP2 GJB2 ، MYO1C ، CD164 ، GJB6 MYO1F ، CEACAM ، LMX1A PPIP5K2 ، DMXL2 ، LRTOMT MYO6 ،DIAPH1 ، MET ، OTOF ELMOD3، MPZL2 ، PDE1C EPS8L2 ، MSRB3 ، PNPT1، POU4F3 ،MYH14 ، FAM65B SLC26A5 ، MYH9 ، ROR1 TMEM132E ، TMIE ، SLC17A8 DCDC2 ، TRIOBP ، USH2A ، EYA4 MITF ،SOX10 ، EDN3 ، SLC26A4 STRC ، TCF21 ، TECTA ،TJP2 TMC1 ،TMPRSS3 ، USH1C WHRN ، PAX3 ، EDNRB ،CDH23	۱٤، ۳٦، ۵، ۱۸، ۱۲، ۱٦، ۳۰، ۲، ۱۷، ٦، ۳۵، ۱، ۲٤، ۱۱، ٤، ۳۱، ۲۰، ۱۰، ۲۱، ۳۸، ۲۵، ۳۳، ۹، ۳، ۱۵ و ۲۲
	نا شنوا	DFNA5 ، LMX1A CD164 ، CLDN9 ،CABP2 CDH23 ، MYH9 ، BDP1،MARVELD2 CDC14A ، MYO1F ، COL11A1 GATA3 ، MYO1C ،ESRP1 MYO6 ، GJB6 ، DMXL2 ، GJB2 MYO3A ،DCDC2 ، GRXCR1 ،OTOF ELMOD3 ،GPSM2 ،DIAPH1 POU4F3 ، PNPT1 ، ILDR1 ،PDE1C EPS8L2 ، DIABLO ، FAM65B SLC26A5 ،PTPRQ ، TMPRSS3 TPRN ،TMIE ،TBC1D24 TMEM132E ، SOX10، WFS1 MITF ،USH2A ،TRIOBP KIT EDNRB ،PAX3،EDN3	۱۸، ۱۲، ٦، ٤، ۳۵، ۳۰، ۲،۱۷، ۳۷، ۱۳، ۲٤، ۱٤، ۲۹، ۲۵، ۳۳، ۱۵، ۲٦، ۲۰، ۱۰، ۳۱، ۲۲، ۳۸، ۱۲ و ۹

شناسایی نشانه‌های انتخاب بااستفاده از آزمون FST

جهت محاسبه F_{st} سگ‌های شنوای هر نژاد با ناشنواها و کم شنواهای همان نژاد توسط نرم‌افزارVCFtools مورد آنالیز قرار گرفتند. داده‌هایی که مقادیر ZF_{st} آن‌ها بالاتر از ۱٪ حد بالای توزیع تجربی بودند مختصات ژنومی آن‌ها جدا شده و به‌عنوان ورودی سایتVEP Ensemble استفاده شد.

از نتایج به‌دست آمده در مقایسه بین شنواها با کم شنوا و ناشنواهای نژاد استرالین‌کتل‌داگ به ترتیب ۱۵ و ۲۳ ژن مربوط به ناشنوایی شناسایی شد.آنالیز تمایز ژنتیکی بین شنواها با کم شنوا و ناشنواهای نژاد دالماتین منجر به شناسایی به‌ترتیب ۵۸ و ٤۹ ژن مرتبط با ناشنوایی شد و مقایسات بین شنواها با کم شنوا و ناشنواهای نژاد انگلیش ستر به‌ترتیب ٤۰ و ۲٦ ژن مربوط به ناشنوایی شناسایی شد (جدول ۲).

ژن‌های ناشنوای کاندید تحت انتخاب مشترک بین شنوا و ناشنواهای سه نژاد

درمقایسه بین شنواها و ناشنواهای هر یک از نژادهای استرالین‌کتل‌داگ و دالماتین ژن‌های TRRAP، ELMOD3، ILDR1، OTOF و TMPRSS3 که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

شماره‌های ٦،٣١،١٧،٣٣ و١٧ قرارگرفته بودند به‌صورت مشترک شناسایی شدند ودر مقایسه بین شنوا و ناشنواهای هر یک نژادهای استرالین کتل‌داگ و انگلیش ستر ژن‌های TECTA، TCF21، MPZL2 و EYA4 که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های شماره‌های ۱، ۵، ۱و ۵ قرارگرفته بودند به‌طور مشترک شنسایی شدند. در مقایسه بین شنواها وناشنواهای نژاد دالماتین و انگلیش ستر ژن‌های CD164، BDP1، DFNA5، CLDN9، CDH23، MYO1F ، MYO1C، MRVELD2، LMX1، ESPR1 MYO6 که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های شماره‌های ۲۰، ۹، ۲، ۳۸، ۲۹، ٤، ٦، ١٤، ۲، ۱۲و ۱۲ قرارگرفته بودند به‌طور مشترک شناسایی شدند.

هیچ‌کدام از ژن‌ها بین نژاد استرالین‌کتل‌داگ و انگلیش ستر مشترک نبودند.

ژن‌های ناشنوایی کاندید تحت انتخاب مشترک بین شنوا وکم شنواهای سه نژاد

در مقایسه بین شنوا وکم شنواهای نژاد استرالین‌کتل‌داگ و دالماتین ژن‌هایLRTOMT و MPZL2 که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های شماره های ۵ و۲۱ قرارداشتند مشترک شناسایی شدند.

در مقایسه بین شنوا وکم شنواهای نژاد استرالین‌کتل‌داگ و انگلیش ستر ژن‌هایCDC50 وCRYM که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های شماره های ٣٤ و ٦ قرار داشتند مشترک شناسایی شدند. در مقایسه بین شنوا وکم شنواهای نژاد دالماتین و انگلیش ستر ژن‌های DFNA5، BSND، CD164، CDC2، DIAPH1، DMXL2، MYO15A، MYO1C، MYO6، OTOF، STRC، SLC17A8، FAM65B، POU4F3، PDE1C،OTOG TMIE که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های شماره‌های ۱۷، ۱۲، ۹، ۵، ۳۰، ۲، ۳۵، ۵،۱۲، ١٤، ۲۰، ۳۰، ۱۵، ۳۵، ۲، ١٤و ۲۱ قرارداشتند مشترک شناسایی شدند. ژن‌های EYA4، TCF21، DFNB59 و ELMOD3 که به‌ترتیب روی کروموزوم‌های ۱،۱،۳٦،۱۷ قرارگرفته‌اند در هر سه نژاد مشترک بودند.

بحث

انتخاب می‌تواند مجموعه‌ای از نشانه‌ها از جمله کاهش تنوع موضعی، طیف فراوانی‌های آللی و یک الگوی خاصی از عدم تعادل پیوستگی، در نواحی ژنومی تحت تأثیر آن باقی گذارد. این نشانه‌ها به‌طور مؤثر می‌توانند در اسکن ژنوم برای شناسایی ژن‌های تحت انتخاب استفاده شوند، بر این اساس، آماره‌های متعددی برای شناسایی نشانه‌های انتخاب معرفی شده‌اند. به‌طورکلی این روش‌ها، ردپای انتخاب را در داخل و بین جمعیت‌ها جستجو می‌کنند (Qanbari et al. 2014).

درمطالعه حاضر، از دو آزمون ROH (درون جمعیتی) و Fst (بین جمعیتی) برای شناسایی نشانه‌های انتخاب استفاده شد. آنالیز ROH قسمت‌های متوالی از ژنوم را که در حالت دیپلویید هموزیگوت هستند و درمیان درصد بالایی از جمعیت موجود هستند را بررسی می‌کند. طول و فراوانی ROH در ژنوم می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را در مورد تاریخچه جمعیت، همخونی ژنومی و نشانه‌های انتخاب ارائه دهد (Ceballos et al. 2018; Mastrangelo et al.2017; Fleming et al. 2016). در سگ (Canis familiaris)، مطالعات ROH منجر به شناسایی نواحی ژنومی دخیل در صفاتی مانند رنگ و بافت پوشش بدنی و اندازه بدن شده است (Qanbari et al. 2014).

آماره Fst یکی از آماره‌های محبوبی که بطور وسیعی در مطالعات بررسی نشانه‌های انتخاب در سگ به کار برده شده است (Friedrich et al. 2020; Hsu et al. 2023; Hsu et al. 2023) استفاده از روش‌های مختلف در تشخیص نشانه‌های انتخاب، صحت نتایج را افزایش می‌دهد (Ma et al. 2015).

شناسایی نشانه‌های انتخاب می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را درباره مکانیسم انتخاب طبیعی/مصنوعی ارائه دهد و ژن‌های مرتبط با عملکردهای بیولوژیکی و فنوتیپ‌ها را آشکار کند (Bigham et al. 2010). از آنجایی‌که، سگ‌های ناشنوا در معرض خطرات ناشناخته مانند وسایل نقلیه موتوری یا شکارچیان قرار می‌گیرد و اغلب تعداد زیادی از توله سگ‌های ناشنوا زمین گیر می‌شوند، شناسایی ژن‌های مسئول ناشنوایی و در نتیجه حیوانات مبتلا به اشکال ناشنوایی – هم به‌صورت ناشنوای یک طرفه و هم دو طرفه – و حذف آن‌ها از مخزن بالقوه تولید مثل

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

برای کاهش تعداد حیوانات ناشنوا در آینده مهم است. در این مطالعه ژن‌های کاندید انتخاب مرتبط با ناشنوایی در هریک از نژادهای استرالین کتل داگ، دالماتین و انگلیش ستر شناسایی شد. ژن‌های مهمی مرتبط با ناشنوایی به طور مشترک در چند نژاد و توسط دو آماره ROH و F_{st} شناسایی شدند از جمله می‌توان ژن‌های CD164، CDH23، SOX10 ، GRXCR1، BDP1 و MARVELD2 نام برد که به‌صورت مشترک در هر دو گروه شنوا و کم شنوا نژادهای انگلیش ستر و دالماتین شناسایی شد. ژن CD164 در سلول‌های مو و سایر نقاطی که برای شنوایی مهم هستند یافت می‌شود. بر اساس تحقیقات انجام شده در یک خانواده دانمارکی جهش در ژن CD164 سبب اختلال شنوایی ارثی غالب می‌شود، در موش نیز این اختلال دیده می‌شود (Zannettino et al. 1998). جهش در ژن CDH23 سبب سندروم آشر[1]می‌شود، سندروم آشر گروهی از بیماری‌های ژنتیکی است و علائم مختلفی همانند نابینایی و ناشنوایی را ایجاد می‌کند، جهش در این ژن سبب ناشنوایی عمیق مادرزادی می‌شود (Yan et al. 2010). ژن CDH23 ژن مرتبط با الگوهای ناشنوایی یا رنگدانه‌های سفید در سگ، گربه، اسب، گاو، خوک، گوسفند و... شناخته شده است (Strain 2015). در مطالعه‌ای برروی سگ‌های ناشنوا مهمترین ژن مرتبط با ناشنوایی ژن SOX10 شناسایی شد که عامل ایجاد سندروم واردنبرگ[2] در سگ می‌باشد (Kluth et al. 2013). مطالعات انجام شده برروی خوک نشان داد که جهش در ژنSOX10 ممکن است منجر به تغییر شکل گوش داخلی شود (Zhou et al. 2016). در گوش داخلی انسان، بخش‌های مایع حاوی ترکیبات یونی مختلف هستند، اختلال در ژن MARVELD2 که عامل کدکننده در این ترکیبات یونی است سبب کاهش شنوایی غیر سندرمی می‌شود، ژن MARVELD2 باعث ناشنوایی دو طرفه، متوسط تا عمیق می‌شود (Morton et al. 2006). ژن دیگری که در این گروه شناسایی شد ژن BDP1 می‌باشد. بیان این ژن در بافت‌های مختلف از جمله سلول‌های اندوتلیال عروق خونی و عروق استریا گزارش شده است. از این رو اختلال در عملکرد ژن بر سیستم شنوایی تاثیر می‌گذارد (Zhu et al. 2011). بر اساس تحقیقات انجام شده، جهش در GRXCR1 باعث شروع ناشنوایی مادرزادی می‌شود، پیشرفت بیماری سبب اختلال در عملکرد دهلیزی گوش و در نتیجه ناشنوایی می‌شود (Odeh et al. 2010).

در آنالیز F_{st} ژن‌های MPZL2، EDN3، PAX3 ،TECTA، MITF، KIT و ELMOD3 بطور مشترک در هر سه نژاد شناسایی شدند. ژن MPZL2 در حلزون گوش موش‌های در حال رشد و بالغ بیان می‌شود و محصول پروتئینی به طور خاص در سلول‌های مویی داخلی و خارجی شنوایی قرار دارد. در نتیجه MPZL2 برای فیزیولوژی شنوایی و یا حفظ سلول‌های مو نقش دارد و اختلال در آن منجر به کم شنوایی غیرسندروم می‌شود. ازآنجا که ناشنوایی در افراد مبتلا متوسط است، ممکن است برخی از عملکردهایMPZL2 توسط پروتئین‌های دیگر جبران شود (Guttinger et al.1998). ارزیابی فیزیکی در بیماران مبتلا به نقص در غشای بافتی گوش به‌دلیل جهش در ژنTECTA، کاهش شنوایی حسی عصبی را نشان داد (Leijendeckers et al.2009). در مطالعه‌ای بااستفاده از ریزآرایه SNP باچگالی بالا نشان داده شد که جهش در ژن EDN3 واقع بر کروموزوم ۲۲ گاو، عامل ناشنوایی مادرزادی است (Zhang et al. 2014). ژن PAX3 (ژن جعبه جفت ۳) یک ژن جعبه جفتی[3] است که قبلاً به‌عنوان splotch شناخته می‌شد و با رشد چشم، گوش و صورت مرتبط است. ژن PAX3 در مهاجرت و تمایز ملانوسیت به‌عنوان جزء جدایی ناپذیر گوش داخلی نقش بازی می‌کند این ژن به‌عنوان ژن کاندید مرتبط با ناشنوایی معرفی شده است (Brenig et al. 2003). علاوه براین جهش در ژن PAX3 مسئول ناشنوایی در چندین شکل از سندرم واردنبورگ انسانی است (Strain 2015). شایع‌ترین نوع ناشنوایی در سگ‌ها، ارثی و مادرزادی همراه با رنگدانه‌های سفید می‌باشد (Strain 2015). بیشترین منبع ژنتیکی مرتبط با رنگدانه‌های سفید در سگ‌ها، piebald است (Little 1957). ارتباط قابل توجهی بین ناشنوایی و آلل‌های piebald مغلوب برای دالماتین، انگلیش ستر نشان داده شده است (Strain 2004). مبنای ژنتیکی منبع piebald، ژن MITF واقع در کروموزوم ۲۰ سگ می‌باشد (Schmutz et al. 2009;

[1] Asher
[2] Waardenburg

[1] Paired box gene

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

Karlsson et al. 2007). ژن MITF برای توسعه و بقای ملانوسیت‌ها ضروری است. گزارش شده است که جهش‌های MITF در انسان و موش، ملانوسیت‌ها را به میزان متفاوتی تحت تاثیر قرار می‌دهند و سبب اختلال در عملکرد شنوایی می‌شود (Steingrímsson et al. 2004). تحقیقات انجام شده برروی خوک‌های سفید نشان داد که جهش در ژن MITF سبب ناشنوایی در این نژادها می‌شود، دلیل ناشنوایی از دست دادن تدریجی سلول‌های داخلی وخارجی مو، کمبود ملانوسیت در عروق استریا نشان شده‌است (Lai et al. 2007). ژن مهم دیگری که در هر سه نژاد به‌طور مشترک شناسایی شد ژن KIT می‌باشد. KIT در مهاجرت سلول‌های تاج عصبی و تمایز ملانوبلاست‌ها نقش دارد. به نظر می‌رسد که یک تعامل متقابل بین KIT و MITF وجود دارد، زیرا MITF برای بیان KIT در ملانوبلاست‌ها ضروری است و سیگنالینگ KIT فعالیت و ثبات MITF را در ملانوسیت‌ها تعدیل می‌کند. (Hou et al. 2000) جهش KIT در موش و سایر گونه‌ها می تواند ناشنوایی ایجاد کند (Geissler et al. 1981). ژن‌های MITF و KIT همچنین با ناشنوایی در سگ، گربه، اسب، گاو، خوک، گوسفند و... مرتبط هستند (Strain 2015). ژن ELMOD3 برای شنوایی در افراد مهم است جهش در این ژن باعث ناشنوایی عمیق می‌شود. نشان داده شده است که عملکرداین ژن برای نگهداری سلول موی گوش داخلی ضروری است (Johnson et al. 2012). لازم به ذکر است که ژن‌های ELMOD3، PAX3 و KIT همچنین در جزایر ROH نژاد دالماتین به‌عنوان ژن کاندید شناسایی شدند.

ژن CCDC50 از جمله ژن هایی بود که به‌صورت مشترک با استفاده از دو روش آماری در نژادهای استرلین کتل داگ و انگلیش شناسایی شد. ژن CCDC50 یک ژن کدکننده عامل فسفریله شده تیروزین با واسطه شناخته شده به نام "Ymer"است، جهش در این ژن باعث ناشنوایی غیرسندرومیک، پیش رونده حسی عصبی می‌شود. بررسی کامل الگوی بیان پروتئین در گوش داخلی موش نشان می‌دهد که می‌توان بین توزیع Ymer و انواع مختلف سلول در اندامکورتی[1] همبستگی ایجاد کرد (Hallworth et al. 2000).

دو ژن PTPRQ و ژن MYO7A در آنالیز ROH و F_{st} به‌طور مشترک در نژادهای استرالین کتل داگ و دالماتین شناسایی شدند. ژن MYO7A در سلول‌های موی گوش داخلی وجود دارد جهش در این ژن باعث اختلال ناشنوایی حسی عصبی غیرسندرومیک می‌شود (Liu et al. 1997). مشخص شده‌است که جهش در ژن PTPRQ با کاهش شنوایی مغلوب متوسط تا عمیق و اختلال عملکرد دهلیزی ارتباط دارد (Schraders et al. 2010).

ژن TRIOBP مسئول تشخیص صدا در مجرای حلزونی گوش داخلی است، جهش در این ژن باعث ناشنوایی می‌شود، موش‌های دارای کمبود TRIOB دارای ناشنوایی مادرزادی هستند (Katsuno et al. 2019). این ژن در ناشنواهای نژاد دالماتین و استرالین کتل داگ در آنالیز ROH و کم شنواهای نژاد انگلیش ستر و دالماتین در آنالیز F_{st} شناسایی شد.

نتیجه‌گیری کلی

در این مطالعه، از دو روش آماری درون و بین جمعیتی استفاده شد تا نشانه‌های انتخاب مرتبط با ناشنوایی در سه نژاد سگ دالماتین، انگلیش ستر و استرالین کتل داگ بررسی شود. نتایج نشان داد که ژن‌های مختلفی در کروموزوم‌های مختلف بر ناشنوایی سگ تاثیر دارند. علاوه بر این، ژن‌های مشترک بیشتری بین نژاد های دالماتین و انگلیش ستر شناسایی شد. در آنالیز F_{st} در هر سه نژاد، دو ژن SOX10 و MITF مشاهده شدند. این ژن‌ها فعال کننده جایگاه ژنی piebald هستند، بنابراین احتمالاً، ناشنوایی مادرزادی در هر سه نژاد سگ مورد مطالعه وجود دارد.

[1] corti

منابع

Akey JM, Zhang G, Zhang K, Jin L, Shriver MD (2002) Interrogating a high-density SNP map for signatures of natural selection. Genome Research 12:1805-1814.

Bamberger M, Houpt KA (2006) Signalment factors, comorbidity, and trends in behavior diagnoses in dogs: 1,644 cases (19912001). Journal of the American Veterinary Medical Association 229:1591-1601.

Barreiro LB, Laval G, Quach H, Patin E, Quintana-Murci L (2008) Natural selection has driven population differentiation in modern humans. Nature Genetics 40:340-345.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

Bigham A, Bauchet M, Pinto D, Mao X, Akey JM, Mei R, et al. (2010) Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. PLoS Genetics 6:e1001116.
Bosse M, Megens H-J, Madsen O, Paudel Y, Frantz LA, Schook LB, et al. (2012) Regions of homozygosity in the porcine genome: consequence of demography and the recombination landscape. PLoS Genetics 8:e1003100.
Brenig B, Pfeiffer I, Jaggy A, Kathmann I, Balzari M, Gaillard C, et al. (2003) Analysis of the 5' region of the canine PAX3 gene and exclusion as a candidate for Dalmatian deafness. Animal Genetics 34:47-50.
Ceballos FC, Hazelhurst S, Ramsay M (2018) Assessing runs of Homozygosity: a comparison of SNP Array and whole genome sequence low coverage data. BMC Genomics 19:106.
Fleming D, Koltes J, Markey A, Schmidt C, Ashwell C, Rothschild M, et al. (2016) Genomic analysis of Ugandan and Rwandan chicken ecotypes using a 600 k genotyping array. BMC Genomics 17:407.
Geissler EN, McFarland EC, Russell ES (1981) Analysis of pleiotropism at the dominant white-spotting (W) locus of the house mouse: a description of ten new W alleles. Genetics 97:337-361.
Gianola D, Simianer H, Qanbari S (2010) A two-step method for detecting selection signatures using genetic markers. Genetics Research 92:141-155.
Guttinger M, Sutti F, Panigada M, Porcellini S, Merati B, Mariani M, et al. (1998) Epithelial V-like antigen (EVA), a novel member of the immunoglobulin superfamily, expressed in embryonic epithelia with a potential role as homotypic adhesion molecule in thymus histogenesis. The Journal of Cell Biology 141:1061-1071.
Hallworth R, McCoy M, Polan-Curtain J (2000) Tubulin expression in the developing and adult gerbil organ of Corti. Hearing Research 139:31-41.
Holliday TA, Nelson HJ, Williams DC, Willits N (1992) Unilateral and bilateral brainstem auditory-evoked response abnormalities in 900 Dalmatian dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine 6:166-174.
Hou L, Panthier J-J, Arnheiter H (2000) Signaling and transcriptional regulation in the neural crest-derived melanocyte lineage: interactions between KIT and MITF. Development 127:5379-5389.
Hsu W-T, Williamson P, Khatkar MS (2023) Analysis of dog breed diversity using a composite selection index. Scientific Reports 13:1674.
Hsu W-T, Williamson P, Khatkar MS (2023) Identification of genomic signatures in Bullmastiff dogs using composite selection signals analysis of 23 purebred clades. Animals 13:1149.
Johnson KR, Longo-Guess CM, Gagnon LH (2012) Mutations of the mouse ELMO domain containing 1 gene (Elmod1) link small GTPase signaling to actin cytoskeleton dynamics in hair cell stereocilia. PloS One 7:e36074.
Karlsson EK, Baranowska I, Wade CM, Salmon Hillbertz NH, Zody MC, Anderson N, et al. (2007) Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. Nature Genetics 39(11):1321-1328.
Katsuno T, Belyantseva IA, Cartagena-Rivera AX, Ohta K, Crump SM, Petralia RS, et al. (2019) TRIOBP-5 sculpts stereocilia rootlets and stiffens supporting cells enabling hearing. JCI Insight 4.
Kluth S, Distl O (2013) Congenital sensorineural deafness in Dalmatian dogs associated with quantitative trait loci. PLoS One 8:e80642.
Lai F, Ren J, Ai H, Ding N, Ma J, Zeng D, et al. (2007) Chinese white Rongchang pig does not have the dominant white allele of KIT but has the dominant black allele of MC1R. Journal of Heredity 98:84-87.
Leijendeckers JM, Pennings RJ, Snik AF, Bosman AJ, Cremers CW (2009) Audiometric characteristics of USH2a patients. Audiology and Neurotology 14:223-231.
Little CC (1957) The inheritance of coat color in dogs. The Inheritance of Coat Color in Dogs.
Liu XZ, Walsh J, Mburu P, Kendrick-Jones J, Cope MJ, Steel KP, et al. (1997) Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. Nature Genetics 16:188-190.
Ma Y, Ding X, Qanbari S, Weigend S, Zhang Q, Simianer H (2015) Properties of different selection signature statistics and a new strategy for combining them. Heredity 115:426-436.
Mastrangelo S, Tolone M, Sardina MT, Sottile G, Sutera AM, Di Gerlando R, et al. (2017) Genome-wide scan for runs of homozygosity identifies potential candidate genes associated with local adaptation in Valle del Belice sheep. Genetics Selection Evolution 49:84.
Morton CC, Nance WE (2006) Newborn hearing screeninga silent revolution. New England Journal of Medicine 354:2151-2164.
Odeh H, Hunker KL, Belyantseva IA, Azaiez H, Avenarius MR, Zheng L, et al. (2010) Mutations in Grxcr1 are the basis for inner ear dysfunction in the pirouette mouse. The American Journal of Human Genetics 86:148-160.
Qanbari S, Simianer H (2014) Mapping signatures of positive selection in the genome of livestock. Livestock Science 166:133-143.
Ruvinsky A, Sampson J (2001) The genetics of the dog. Cabi Publishing.
Schmutz SM, Berryere TG, Dreger DL (2009) MITF and white spotting in dogs: a population study. Journal of Heredity 100(suppl_1):S66-S74.
Schraders M, Oostrik J, Huygen PL, Strom TM, van Wijk E, Kunst HP, et al. (2010) Mutations in PTPRQ are a cause of autosomal-recessive nonsyndromic hearing impairment DFNB84 and associated with vestibular dysfunction. The American Journal of Human Genetics 86:604-610.
Shendure J, Ji H (2008) Next-generation DNA sequencing. Nature Biotechnology 26:1135-1145.
Steingrímsson E, Copeland NG, Jenkins NA (2004) Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network. Annual Review of Genetics 38:365-411.
Stella A, Ajmone-Marsan P, Lazzari B, Boettcher P (2010) Identification of selection signatures in cattle breeds selected for dairy production. Genetics 185:1451-1461.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]

Strain GM (2004) Deafness prevalence and pigmentation and gender associations in dog breeds at risk. The Veterinary Journal 167:23-32.
Strain G (2010) White noise: pigment-associated deafness. Veterinary Journal 188:247-249.
Strain G (2011) Physiology of the auditory system. In Deafness in dogs and cats (pp. 23-39).
Strain GM (2012) Canine deafness. Veterinary Clinics: Small Animal Practice 42:1209-1224.
Strain GM (2015) The genetics of deafness in domestic animals. Frontiers in Veterinary Science 2:29.
Vilà C, Savolainen P, Maldonado JE, Amorim IR, Rice JE, Honeycutt RL, et al. (1997) Multiple and ancient origins of the domestic dog. Science 276:1687-1689.
Wong L (2013) Next-Generation Sequencing Analyses of the Whole Mitochondrial Genome. In Next Generation Sequencing (pp. 203-219). Springer.
Wright S (1951) The genetical structure of populations. Annals of Eugenics 15:323-354.
Yan D, Liu XZ (2010) Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. Journal of Human Genetics 55:327-335.
Zannettino AC, Bühring H-Jr, Niutta S, Watt SM, Benton MA, Simmons PJ (1998) The sialomucin CD164 (MGC-24v) is an adhesive glycoprotein expressed by human hematopoietic progenitors and bone marrow stromal cells that serves as a potent negative regulator of hematopoiesis. Blood 92:2613-2628.
Zhang MQ, Xu X, Luo SJ (2014) The genetics of brown coat color and white spotting in domestic yaks (Bos grunniens). Animal Genetics 45:652-659.
Zhou X, Wang L, Du Y, Xie F, Li L, Liu Y, et al. (2016) Efficient generation of gene-modified pigs harboring precise orthologous human mutation via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair in zygotes. Human Mutation 37:110-118.
Zhu Y, Li L, Zhou L, Mei H, Jin K, Liu K, et al. (2011) A novel mutation leading to elongation of the deduced $\alpha 1$ (X) chain results in Metaphyseal Chondrodysplasia type Schmid. Clinica Chimica Acta 412:1266-1269.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-21]