

## معرفی ژن‌های کاندیدا مرتبط با صفات تولید شیر و پشم در گوسفند Introducing candidate Genes Associated with the Milk and Wool Production Traits in Sheep

لیلا محمدی پور سعادت آبادی<sup>۱</sup>، محمدرضا محمدآبادی<sup>۱\*</sup>، حجت اسدالله پورنعتانی<sup>۲</sup>، زینب امیری قنات سامان<sup>۳</sup>

- ۱- به ترتیب دانشجوی دکتری، استاد، بخش علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، ایران
- ۲- آزمایشگاه ژنتیک، اصلاح نژاد و تولید مثل حیوانات استان شانگزی، دانشکده علوم و فنون حیوانات، دانشگاه شمال غرب چین، یانگلینگ، چین
- ۳- استادیار، پژوهشی بخش تحقیقات علوم دامی، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی استان فارس، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، شیراز، ایران

Mohammadipour Saadat Abadi L<sup>1</sup>, Mohammadabadi MR<sup>\*1</sup>, Asadollahpour Nanaei H<sup>2</sup>, Amiri Ghanatsaman Z<sup>3</sup>

- 1- PhD Student, Professor, Department of Animal Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran
- 2- Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction of Shaanxi Province, College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, 712100, China
- 3- Research Assistant Professor Animal Science Research Department, Fars Agricultural and Natural Resources Research and Education Center, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Shiraz, Iran

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

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۱۸ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۳)

### چکیده

گوسفند یکی از مهم‌ترین دام‌های پرورشی در جهان است، که نقش ویژه‌ای در تأمین مواد پروتئینی، مواد خام مورد نیاز صنایع وابسته و ایجاد اشتغال برای جامعه را دارد. صفات تولید شیر و پشم از مهم‌ترین صفات اقتصادی گوسفند می‌باشند. اهمیت پشم گوسفند در تولید منسوجات منجر به انجام تحقیقات گسترده‌ای در مورد ساختار و اساس ژنتیک آن از دهه ۱۹۶۰ تاکنون شده است. همچنین شیر یک رژیم کامل غذایی و حاوی مواد مغذی ضروری برای انجام عملکردهای حیاتی بدن و ماده اصلی تولید محصولات لبنی است. شیر گوسفند نیز از این قاعده مستثنی نمی‌باشد، به‌ویژه در کشورهایی که فاقد زمین‌های حاصل‌خیز می‌باشند، گوسفند منبع اساسی تولید شیر است. برای دستیابی به محصولات تولیدی با کیفیت شناخت ژن‌های مؤثر در تولید این محصولات و ارتباط آن‌ها با یکدیگر ضروری است. امروزه با دسترسی به داده‌های ژنومی، توسعه و پیشرفت تکنیک‌های مولکولی علاوه بر فهم زمینه ژنتیکی صفات اقتصادی، تعدادی از ژن‌های مرتبط با این صفات شناسایی و اطلاعات جامعی در مورد آن‌ها ارائه شده است که می‌توان با استفاده از خواص عملکردی این ژن‌ها بیشترین استفاده را از پتانسیل ژنتیکی حیوان برای به‌دست آوردن محصولات تولیدی آن‌ها با بهترین پارامترهای کیفی و کمی به‌دست آورد. در این مطالعه به جستجوی جامع ژن‌های مؤثر در تولید شیر و پشم در گوسفندان سرتاسر دنیا پرداخته شد و سپس با نرم‌افزار STRING ارتباط بین ژن‌های مؤثر در تولید شیر، همستگی بین ژن‌های مؤثر در تولید پشم و نیز ارتباط بین این دو گروه از ژن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ژن‌های مؤثر در تولید شیر LEP، CSN3، CSN2، CSN1S1، BTN1A1، PRLR در یک خوشه و ژن‌های LEP، SREBF1، FASN، ACACA، SREBF2، VLDLR نیز در خوشه دوم قرار می‌گیرند. این دو خوشه به‌واسطه ژن TLR4 با هم در ارتباط هستند. این نتایج تاییدکننده وظایف گزارش شده برای ژن TLR4 است. ژن‌های مؤثر در تولید پشم GCFC2، EPHA5، NBEA، KRTCAP3، GPRC5A، PAPOLA، CALN1، UBE2E3، USP13، RHPN2، NLGN1، TSPEAR، DDX47، K1F16B، PGM2L1، SRC و YWHAZ در خوشه اول قرار می‌گیرند و ژن‌های VAV3، NRG3، KAP6-L، TYR، DCT، KIT، MC1R، MITF، TYRP1، ASIP، NRXN1، FAT1، BCO2، PITPNC1، EWSR1، FAM204A و KRTAP11-1 در خوشه دوم قرار دارند و مرتبط هستند. شناسایی این ژن‌ها گامی مهم در جهت افزایش بازده شیر و پشم و بهبود کیفیت آن‌ها است.

### واژه‌های کلیدی

تولید پشم  
تولید شیر  
ژن کاندیدا  
گوسفند

## مقدمه

نشخوارکنندگان کوچک، به‌ویژه انواع نژادهای بومی، از جنبه‌های اقتصادی - اجتماعی در معیشت قسمت قابل توجهی از جمعیت انسانی در مناطق استوایی نقش بسزایی دارند (Ahsani et al. 2017; Vajed Ebrahimi et al. 2010). بنابراین، آزمایشات ترکیبی با تأکید بر مدیریت و پیشرفت ژنتیکی برای بهبود تولیدات حیوانی از اهمیت زیادی برخوردار است (Zamani et al. 2011; Mohammadabadi et al. 2019; Ghotbaldini et al. 2016). به‌طور کلی کارایی اقتصادی و بیولوژیکی صنایع پرورش و تولید گوسفند با افزایش عملکرد تولیدی و تولید مثلی حیوانات بهبود می‌یابد (Ahsani et al. 2011; Mohammadabadi et al. 2017; Amiri Roudbar et al. 2018). پرورش و نگهداری گوسفند، به‌صورت سنتی و یا تجاری، به‌عنوان منبعی برای تولید گوشت، پشم و شیر، که جزئی از نیازهای اولیه برای زندگی انسان است، از دیرباز همواره مورد توجه بشر بوده است. به‌دلیل اهمیت پرورش گوسفند و تولیدات آن از نظر اقتصادی، دانشمندان تحقیقات مختلفی برای افزایش سرعت پیشرفت ژنتیکی و اولویت‌بندی حیوانات برتر از نظر ژنتیکی با استفاده از تلقیح مصنوعی و مکان‌یابی صفات کمی (QTL) انجام داده‌اند (Miles and Wayne 2008). از دهه ۱۹۹۰ شناسایی ژن‌های مرتبط با صفات پیچیده مختلف در حیوانات اهلی شروع شده است. در طی سال‌ها استفاده از QTL به‌عنوان ابزاری برای شناسایی صفات اقتصادی مهم در اولویت قرار گرفت، اگر چه تعداد زیادی QTL برای صفات فنوتیپی با استفاده از نشانگرهای ریز ماهواره شناسایی شده است اما وضوح نقشه بسیار کم و فاصله اطمینان آن زیاد است. دلیل وضوح پایین این است که QTL معمولاً ناحیه بزرگی از ژنوم را می‌پوشاند که به‌طور مستقیم بر پتانسیل شناسایی ژن تأثیر می‌گذارد، بدین ترتیب مطالعات ارتباط گسترده ژنومی (GWAS)<sup>۲</sup> برای پر کردن این شکاف توسعه یافت (Zhang et al. 2012). در گوسفند مطالعات ارتباط ژنومی (GWAS) برای اولین بار به‌منظور درک جنبه‌های مولکولی نوع شاخ انجام شد (Johnston et al. 2011). امروزه از GWAS برای شناسایی

ژن‌های کاندیدا برای بسیاری از صفات کمی استفاده می‌شود. این امر فرصتی را برای افزایش کارایی انتخاب، خصوصاً برای صفاتی که نمی‌توان به راحتی با استفاده از روش‌های متداول انتخاب بهبود داد فراهم کرده است (Cao et al. 2020). مطالعه GWAS بره اسکاتلندی بلک‌فیس QTLهایی را بر روی OAR1، ۳، ۲۴ و به‌ویژه روی OAR6 شناسایی کرد که با تأثیرات روی صفات عضلانی، چربی و استخوان همبستگی دارند (Matika et al. 2016). مطالعه دیگری نشان داد که ۳۹ چندشکلی می‌توانند بر وزن تولد گوسفندان مرینو استرالیایی تأثیر بگذارند. در تجزیه و تحلیل همبستگی وزن پشم، سه همبستگی معنی‌دار کروموزومی برای چندشکلی‌های روی کروموزوم‌های ۱۷ و ۲۰ که بر وزن پشم گوسفند مؤثرند در یک جمعیت از گوسفند بلوچی مشاهده شد (Ebrahimi et al. 2017). مکانیسم ژنتیکی صفات اقتصادی بسیار پیچیده است و توسط چندین ژن کنترل می‌شود (Mohammadabadi et al. 2021). GWAS یک روش بدون فرضیه برای شناسایی ارتباطات بین مناطق ژنومی با صفات فنوتیپی است و به‌دلیل قدرتی که در شناسایی و تعریف نواحی ژنومی با فنوتیپ دارد، ترجیح داده می‌شود. این رویکرد بر اساس چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP)<sup>۳</sup> در حیوانات اهلی به کار گرفته می‌شود. در واقع GWAS یک رویکرد مهم برای تشخیص ژن‌های کاندید و انواع ارتباطات مولکولی با صفات فنوتیپی مختلف است (Ozaki et al. 2002). علاوه بر GWAS روش‌های دیگری از قبیل آزمایش‌های رفت و برگشت انتخابی<sup>۴</sup>، توالی‌یابی RNA<sup>۵</sup>، متیلاسیون DNA و تجزیه و تحلیل تغییرات تعداد کپی<sup>۶</sup>، برای شناسایی ژن‌های عملکردی و انواع ارتباط ژنتیکی آن‌ها با صفات مهم اقتصادی در گوسفند مورد استفاده قرار می‌گیرند (Song-Song and Meng-Hua 2017). این شناخت و درک زمینه ژنتیکی صفات تولیدی کمک زیادی به افزایش تولید و بهره‌وری حیوانات اهلی می‌کند. هدف از این بررسی جمع‌بندی یافته‌های مختلف تحقیقات گزارش شده در زمینه ژن‌های کاندیدا و مرتبط با صفات تولیدی پشم و شیر گوسفند است.

<sup>3</sup> Single-nucleotide polymorphism

<sup>4</sup> selective sweep tests

<sup>5</sup> RNA-sequencing

<sup>6</sup> copy number variations

<sup>1</sup> Quantitative trait loci

<sup>2</sup> Genome wide association study

## مواد و روش‌ها

طبقه‌بندی شدند. سپس از نرم‌افزار STRING ([http://string-](http://string-db.org)) برای ساخت شبکه‌های ژنی و کلاستر بندی شبکه‌ها با روش kmeans بین ژن‌های دخیل در تولید شیر، بین ژن‌های مؤثر در تولید پشم و نیز بین این دو گروه از ژن‌ها در گوسفند استفاده شد.

در این مطالعه ابتدا تمامی ژن‌های مرتبط با تولید شیر و پشم از مستندات گزارش شده شناسایی، استخراج و در جدول‌های ۱ و ۲ با شرح محل استقرار روی کروموزوم، نام ژن و نوع اثر آن ثبت و

جدول ۱- توصیف و تعیین محل ژن‌های مرتبط با صفت تولید شیر

ژن	کروموزم	موقعیت	توصیف ژن	صفت	نژاد گوسفند	منبع
CSN1S1	6	94699768..94716493	casein alpha s1	تولید شیر،	Merino sheep,	Corral et al. 2010; Noce et al. 2016; Giambra et al. 2014
CSN2	6	94727455..94736605	casein beta	درصد پروتئین،	East Friesian	
CSN3	6	94918390..94930149	casein kappa	درصد چربی و خصوصیات انعقادی شیر	Dairy and Lacaune sheep	
LGB	3		beta-lactoglobulin	ترکیب شیر، درصد چربی، پروتئین و لاکتوز شیر	Awassi sheep, Hamdani Sheep	Rashaydeh et al. 2020; Bayraktar 2021
VLDLR	2	76235934..76267784	very low density lipoprotein receptor	جذب اسید چرب	Ghezel sheep,	Wickramasinghe et al. 2008; Farhadian et al. 2020
LPL	2	48325425..48351715	lipoprotein lipase			
FASN	11	12314481..12333275	fatty acid synthase	درصد چربی شیر	Chios sheep	Symeou et al. 2020
ACACA	11	50103918..50348330	acetyl-CoA carboxylase alpha			
SREBF1	11	28662503..28680451	sterol regulatory element-binding transcription factor 1	تخلیه اسیدهای چرب	Ghezel sheep	Anderson et al. 2007; Farhadian et al. 2020
SREBF2	3	233718338..233782907	sterol regulatory element binding transcription factor 2			
XDH	3	98563643..98631660	xanthine dehydrogenase	ترشح چربی شیر	Ghezel sheep	Bionaz et al. 2008; Farhadian et al. 2020
BTN1A1	20	34164583..34170958	butyrophilin subfamily 1 member A1			
SLC27A3	1	110356160..110360877	solute carrier family 27 member 3	اسید چرب شیر	Hamdani Sheep	Pecka-Kielb et al. 2020; Bayraktar 2021
LALBA	3	147491761..147493791	lactalbumin alpha	سنتز لاکتوز	Ghezel sheep	Wickramasinghe et al. 2012; Farhadian et al. 2020
PRLR			prolactin receptor	محتوای لاکتوز	Sarda Sheep	Dettori et al. 2020
SLC20A2	26	40611903..40722923	solute carrier family 20 member 2	سنتز شیرو با زدهی بالای تولید پنیر	Spanish Assaf Sheep	Marina et al. 2020
ITPR1	19	23015238..23363543	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1			
PCSK2	13	38740228..38976806	neuroendocrine convertase 2			
CD44	15	70685940..70775436	CD44 molecule			
POFUT1	13	64030413..64054860	protein O-fucosyltransfer	استحکام انعقاد شیر به	Sarda Sheep	Dettori et al. 2020

		پنیر	ase 1			
Sallam. 2021	Barki sheep	تولید شیر درصد پروتئین، درصد چربی، درصد لاکتوز و درصد مواد جامد محلول در شیر	toll like receptor 4	6068483..6078971	2	TLR4
Abousoliman et al. 2020; Mahmoud et al. 2014	Barki Sheep Najdi sheep	عملکرد تولید شیر و درصد چربی شیر، درصد مواد جامد محلول در شیر و درصد پروتئین کل	leptin	101297507..101302245	4	LEP
			growth hormone releasing hormone receptor	72163946..72181117	4	GHRHR

جدول ۲- توصیف و تعیین محل ژن‌های مرتبط با صفات پشم

منبع	نژاد گوسفند	صفت	توصیف ژن	موقعیت	کروموزوم	ژن
Author(s)	Sheep breed	Trait	Gene description	Position(bp)	Chromosome	Gene
Sallam et al. 2020	Barki sheep	صفات پشم	keratin associated protein 6-1	133365324..133365936	1	KAP6-1
Mohammadi et al. 2020	Zandi sheep	قطر الیاف پشم	keratin-associated protein 11-1	132879056..132880054	1	KAP11-1
Ma et al. 2020	Chinese Merino	ریخت‌زایی، پیچش و جهت‌گیری فولیکول مو	atypical cadherin 1	17392183..17514225	26	FAT1
			thrombospondin type laminin G domain and EAR repeats	287787229..287878982	1	TSPEAR
Wang et al. 2014	Chinese Merino	قطر و ظرافت الیاف پشم، طول و مقدار جعد	tyrosine 3-monoxygenase/tryptophan 5-monoxygenase activation protein zeta	84225055..84258975	9	YWHAZ
			keratinocyte associated protein 3	36019530..36020962	3	KRTCAP3
Wang et al. 2014	Chinese Merino	قطر و ظرافت الیاف پشم، طول و مقدار جعد، میانگین قطر الیاف، ضریب واریانس قطر الیاف	phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 4			PIK3R4
			kinesin family member 16B protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3	10486456..10787202	13	KIF16B
Zhao et al. 2021	Alpine Merino sheep, Aohan fine-wool sheep and Qinghai fine-wool sheep		G protein-coupled receptor class C group 5 member A	14245124..14400792	2	PTPN3
			DEAD-box helicase 47	217233112..217253460	3	GPRC5A
				217294565..217308548	3	DDX47
				24040933..24079800	10	TCF9
				24040933..24079800	10	TPTE2
			ephrin type-A receptor 5	88833081..88889823	6	EPHA5
			neurobeachin	28245289..28912136	10	NBEA
			ubiquitin-conjugating enzyme E2 E3	139068007..139162191	2	UBE2E3
			rhopilin Rho GTPase binding protein 2	46316437..46387023	14	RHPN2
			neurexin 1	78421231..79629988	3	NRXN1
	میانگین قطر الیاف	انحراف استاندارد قطر الیاف	ankyrin repeat and fibronectin type-III domain-containing protein 1	60057679..60102551	11	ANKFN1
		TNF superfamily member 4	44187802..44209767	12	TNFSF4	

		ضریب واریانس قطر الیاف	C-C chemokine receptor type 1	55182838..55192080	19	LOC101117971
		طول تار الیاف	GTP binding protein overexpressed in skeletal muscle	91114552..91127918	9	GEM
		انحراف استاندارد قطر الیاف	neurologin 1	232267096..232294935	1	NLGN1
			ubiquitin specific peptidase 13	225848989..225984436	1	USP13
	Alpine Merino sheep, Chinese Merino sheep, Aohan fine-wool sheep and Qinghai fine-wool sheep	طول تار الیاف	EWS RNA binding protein 1	77796718..77823166	17	EWSR1
		وزن پشم چرب	neurofibromin 2	78005983..78076570	17	NF2
			calneuron 1	29311310..29832077	24	CALN1
Zhao et al. 2021			integrin beta-1-binding protein 1 pseudogene	84210680..84272589	1	LOC101117031
Cavalcanti et al. 2017			F-box and WD repeat domain containing 12	24135120..24170707	2	LOC101123603
Kijas et al. 2012			multivesicular body subunit 12B	9862389..10062196	3	MVB12B
			phosphatidylinositol transfer protein cytoplasmic 1	13432170..13695031	11	PITPNC1
		وزن پشم چرب				LOC105604756
		درصد پشم شسته	neuregulin 3	39671004..39722758	25	NRG3
		مقاومت تار الیاف	integrin beta-1-binding protein 1 pseudogene	84210680..84272589	1	LOC101117031
			neuroblastoma breakpoint family member 6-like	103348644..103409650	1	LOC101112943
			vav guanine nucleotide exchange factor 3	89478487..89904012	1	VAV3
			uncharacterized LOC105607291	62191812..62219492	7	LOC105607291
		درصد پشم شسته	SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase	69080326..69134806	13	SRC
		مقاومت تار الیاف	beta-carotene oxygenase 2	25021687..25091194	15	BCO2
		رنگ پشم	phosphoglucomutase 2 like 1	56801424..56861752	15	PGM2L1
		رنگ پوست و پشم	poly(A) polymerase alpha family with sequence similarity 204 member A	61859330..61913847	18	PAPOLA
				41730661..41763019	22	FAM204A
			chloroplastic group IIA intron splicing facilitator CRS1	24646711..24655502	22	LOC105604253
			melanocortin 1 receptor	15487155..15488108	14	MC1R
			melanocyte inducing transcription factor	33090888..33382201	19	MITF
			agouti signaling protein	66447625..66475187	13	ASIP
			KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase	77314286..77396573	6	KIT
			Frizzled class receptor 2	18732255..18735587	11	FZD2
Cavalcanti et al. 2017	Brazilian Crioula sheep	رنگ پشم	melanocortin 1 receptor	15487155..15488108	14	MC1R
Baazaoui et al. 2020	Noire de Thibar	رنگ پشم	follistatin	26932247..26938983	16	FST

Shi et al. 2021	Minxian black fur	رنگ پوست و خز	dopa decarboxylase	6520762..6615431	4	DDC
			dopachrome tautomerase	77492320..77531872	10	DCT
			tyrosinase-related protein 1	87540602..87556595	2	TYRP1
			tyrosinase	7263508..7379924	21	TYR

### نتایج و بحث

ژن‌های مؤثر مرتبط با صفات تولید شیر در گوسفند

شبکه ژنی بین ژن‌های مرتبط با تولید شیر در شکل ۱ نشان داده شده است. در این شکل شبکه ژن‌های دخیل در فرآیند تولید شیر با تعداد گره‌ها: ۲۲، تعداد لبه‌ها: ۲۸، متوسط درجه گره: ۲/۵۵، متوسط ضریب کلاستر بندی موضعی: ۰/۴۹۴، تعداد لبه‌های مورد انتظار: ۲ و مقدار p غنی‌سازی PPI:  $1.0e-16$  < نشان داده شده است. ژن‌های CSN3، CSN2، CSN1S1، CSN1S2، CSN1S3 و BTN1A1، LALBA، PRLR در یک کلاستر قرار می‌گیرند و ارتباط نزدیکی با هم دارند. ژن‌های LEP، FASN، SREBF1، ACACA، LPL، SREBF2 و VLDLR نیز در کلاستر دوم قرار دارند و ارتباط بیشتری با هم دارند. گروه سوم هم ژن‌های PCSK2، GHRHR، POUFT1، SLC27A3، SLC20A2، TPR1، XDH، TLR4 و CD44 هستند که هنوز ارتباط کامل بین همه آن‌ها هنوز گزارش نشده است. دو کلاستر اول و دوم نیز به واسطه ژن TLR4 که عضو کلاستر سوم است با هم در ارتباط هستند. این نتایج تایید کننده وظایف گزارش شده برای ژن TLR4 است (Sallam et al. 2021).

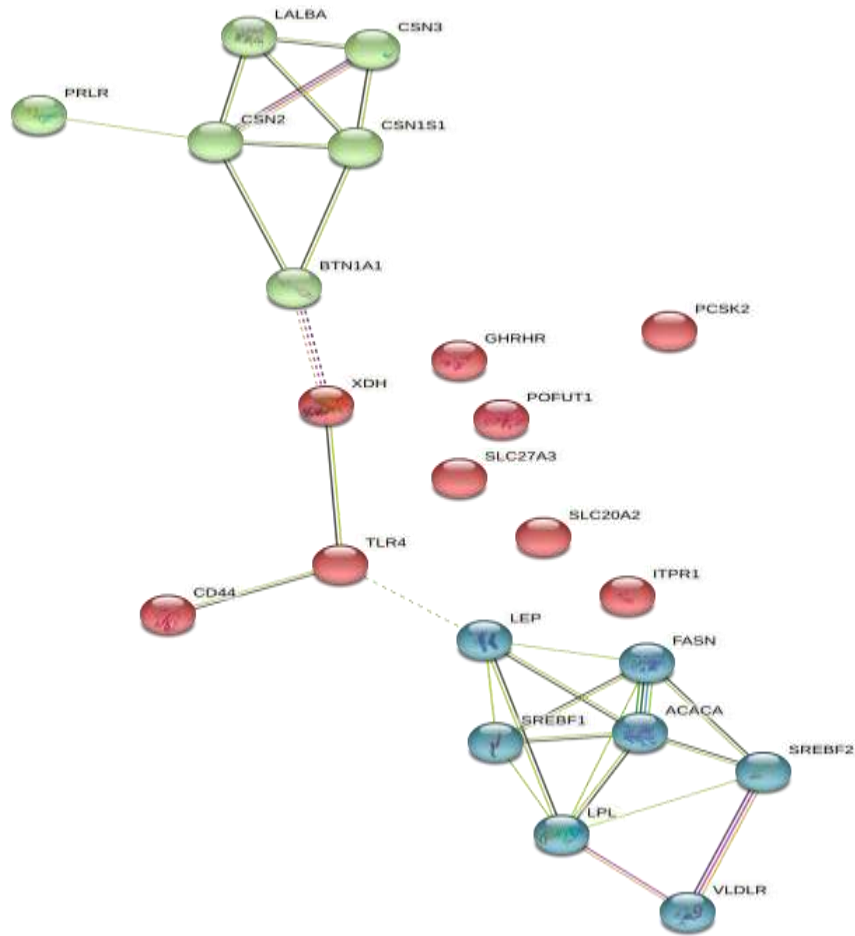
تولید شیر یکی از ضروری‌ترین صفات تولیدی پستانداران برای انسان است. صفات مربوط به شیر پستانداران شامل میزان تولید شیر، درصد پروتئین شیر، درصد چربی شیر، درصد کازئین و لاکتوز آن است. پتانسیل تولید این صفات عمدتاً توسط ژن‌های مختلف و عوامل محیطی کنترل می‌شود (Ozmen et al. 2014). شیر گوسفند در مقایسه با شیر گاو به علت داشتن ماده خشک بیشتر، پروتئین کل، چربی خام، کازئین و مواد معدنی برای پنی‌سازی مناسب‌تر است (Pecka-Kielb et al. 2020).

مطالعات مختلف نشان داده است که چندشکلی در توالی ژن‌هایی که پروتئین‌های شیر و اسیدهای چرب شیر را رمزگذاری می‌کنند، با صفات مربوط به ترکیب شیر و همچنین با صفات ساخت پنی‌ ارتباط دارند. با توجه به این‌که بیشتر شیر تولیدی گوسفند برای تولید پنی‌ استفاده می‌شود، بنابراین، صفات مربوط به خواص

انعقادی شیر و راندامان تولید پنی‌ از نظر اقتصادی از اهمیت بیشتری برخوردار است و شناسایی ژن‌های کاندید مرتبط با آن‌ها می‌تواند به منظور پیش‌بینی پتانسیل ژنتیکی حیوان برای افزایش کارایی پنی‌سازی مهم است (Marina et al. 2020). کازئین<sup>۱</sup> از جمله پروتئین‌های رایج در شیر است که حدود ۸۰ درصد پروتئین آن را تشکیل می‌دهد. شیرگوسفند دارای چهار نوع کازئین شامل،  $\alpha$ S1-Cn،  $\alpha$ S2-Cn،  $\beta$ -Cn و k-Cn است که به ترتیب توسط ژن‌های CSN1S1، CSN1S2، CSN1S3 و CSN3 بیان و تولید می‌شوند (Noce et al. 2016; Barillet et al. 2005). مشخص شده است که چندشکلی تک نوکلئوتیدی در این ژن‌ها با تولید شیر، درصد پروتئین و درصد چربی و همچنین خصوصیات انعقادی شیر ارتباط دارد (Corral et al. 2010; Noce et al. 2014; Giambra et al. 2016).

در یک مطالعه با استفاده از روش رگرسیون چند گانه، شبکه ژنی مربوط به صفات تولید شیر و ساخت پنی‌ ایجاد شده بود و مشخص کرده بودند که ژن‌های TPR1، PCSK2، CD44 و SLC20A2 در این شبکه در ارتباط با سنتز شیر و بازدهی تولید پنی‌ نقش مؤثری دارند (Marina et al. 2020). در مطالعه‌ای دیگر مشخص شده است که بین چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی حاصل از ژن POFUT1 و استحکام انعقاد شیر به پنی‌ ارتباطی معنی‌دار وجود دارد (Dettori et al. 2020). بتا لاکتوگلوبولین ( $\beta$ -lactoglobulin) از دیگر پروتئین‌های مهم موجود در شیر گوسفند است که در واقع پروتئین انعقادکننده شیر در هنگام ساخت پنی‌ و دارای ارزش غذایی بالایی به عنوان منبع پروتئین قابل هضم می‌باشد (Moatsou et al. 2005). این پروتئین توسط ژن LGB بیان می‌شود. چندشکلی  $\beta$ -lactoglobulin به طور گسترده‌ای در بسیاری از نژادهای گوسفند در سراسر جهان مورد بررسی قرار گرفته است.

<sup>1</sup> Casein



شکل ۱- شبکه ژنی بین ژن‌های دخیل در فرآیند تولید شیر در گوسفند با استفاده از برنامه STRING

Triantaphyllopoulos et al. (2017) نیز اثرات قابل توجهی از چندشکلی  $\beta$ -lactoglobulin بر درصد لاکتوز و تعداد سلول‌های سوماتیک<sup>۱</sup> (SCC) شیر تعیین کرده‌اند. تأثیر چندشکلی ژن LGB بر عملکرد و ترکیبات شیر و خواص پنیرسازی آن بحث برانگیز است (Giaccone et al. 2000)، در گوسفندان نژاد Valle del Belice و Sarda ژنوتیپ AA با تولید بیشتر شیر همراه بوده است (Giaccone et al. 2000)، در گوسفندان نژاد East Friesian ژنوتیپ AA در اولین دوره شیردهی با تولید بیشتر و در دوره‌های بعدی شیردهی ژنوتیپ BB با بالاترین میزان تولید همراه بوده است (Schmoll et al. 1999). در نژادهای گوسفندان شیری پرتغال ژنوتیپ‌های AA مقادیر کمتری از تولید شیر را نشان

<sup>۱</sup> Somatic Cell Score

سه آلل مشترک غالب (A، B و C) در گوسفند گزارش شده است که با یک یا چند تغییر در اسیدهای آمینه متفاوت می‌باشند و معمولاً انواع آلی A و B آن شایع‌تر هستند (Marina et al. 2020). مطالعات نشان می‌دهد که بین چندشکلی ژن بتالاکتوگلوبولین و ترکیب شیر گوسفند ارتباط معنی‌داری وجود دارد (Rashaydeh et al. 2020). در پژوهشی که به منظور بررسی اثرات چندشکلی بتالاکتوگلوبولین روی تولید شیر گوسفندان همدانی انجام شده مشخص شده که بین چندشکلی‌های این ژن و درصد چربی، پروتئین و لاکتوز شیر ارتباط وجود دارد (Bayraktar 2021). در همین راستا (Gras 2016) بین چندشکلی‌های ژن بتالاکتوگلوبولین و میزان تولید و ترکیب شیر ارتباط معنی‌داری گزارش کردند. در پژوهشی

فرایندها در متابولیسم چربی شیر، تخلیه اسیدهای چرب است. ژن‌های اصلی دخیل در این مرحله پروتئین‌های اتصال دهنده عناصر تنظیم کننده استرول ۱ و ۲ یعنی SREBF1 و SREBF2، و دو ژن انسولین القا شده INSIG1 و INSIG2 و پروتئین‌های حساس به استرول یعنی SCAP هستند (Anderson et al. 2007; Farhadian et al. 2020). فرایند نهایی در متابولیسم چربی شیر ترشح چربی به درون شیر است که ژن‌های XDH و BTN1A1 بیان کننده پروتئین‌های مهم درگیر در این مرحله می‌باشند (Bionaz et al. 2008; Farhadian et al. 2020). ژن SLC27A3 خانواده‌ای از پروتئین‌های حامل اسید چرب به داخل سلول را رمزگذاری می‌کند که در طول تکامل بسیار محافظت شده و در تمام بافت‌های بدن که از اسید چرب استفاده می‌کنند، بیان می‌شود. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که بین ژنوتیپ‌های این ژن و محتوای اسیدهای چرب اشباع نشده در شیر گوسفندان همبستگی وجود دارد (Pecka-Kielb et al. 2020). ژن لپتین (LEP) به‌عنوان یکی از ژن‌های کاندیدا و مؤثر بر چربی بدن است که از طریق ارسال پیام به هیپوتالاموس، بین مصرف خوراک و مصرف انرژی تعادل برقرار می‌کند (Choudhary et al. 2005). با توجه به اثر لیپولیتیک آن و تنظیم ذخایر چربی، انواع ژنوتیپ LEP ممکن است در ایجاد لیپیدهایی برای تولید شیر و سپس با تأثیرات احتمالی بر وزن بدن بره‌ها مهم باشد. بر این اساس، بره‌هایی که مادران آن‌ها بیشترین مقدار چربی را در شیر خود دارا بودند، وزن از شیرگرفتنگی بالاتر و میانگین افزایش وزن روزانه بیشتری داشتند، بدین ترتیب ژن LEP به‌عنوان یک ژن کاندیدا در تولید شیر، ممکن است بتواند به‌عنوان یک منبع برای بهبود عملکرد و صفات تولیدی در برنامه‌های تولید مثل گوسفندان در نظر گرفته شود (Yang et al. 2007; Mahmoud et al. 2014; Abousoliman et al. 2020).

دو ژن B4GALTL و LALBA در سنتز قند شیر یا لاکتوز نقش عمده دارند (Wickramasinghe et al. 2012). بیان الگوهای ژنی رمزگذاری شده لاکتوز، همبستگی مثبتی با غلظت لاکتوز در شیر را نشان می‌دهد، که با ادامه شیردهی کاهش می‌یابد (Wickramasinghe et al. 2012; Fox and Kelly 2006; Farhadian et al. 2020). به بیان دیگر هر دو ژن مذکور دارای

داده‌اند (Ramos et al. 2009). ارتباط مثبتی بین ژنوتیپ AB و درصد چربی و لاکتوز در شیر گوسفندان نژاد زل ایرانی یافت شده است (Yousefi et al. 2013). در بعضی از تحقیقات نشان داده شده است که شیر ژنوتیپ‌های AA برای فرآوری و ساخت پنیر به دلیل کوتاه‌تر بودن زمان لخته شدن مناسب‌تر است (Gutiérrez-Gil et al. 2001). برخی دیگر برتری ژنوتیپ‌های AA و AB را بر هموزیگوت‌های BB برای عملکرد تبدیل شیر به پنیر گزارش کرده‌اند (Garzón SAI et al. 1993). این نتایج با داده‌های گزارش شده توسط پیلا و همکاران مغایرت دارد (Pilla et al. 1995). در مطالعات موجود هیچ‌گونه اظهارنظر قطعی در مورد تاثیر ژنوتیپ‌های مختلف بتا لاکتوگلوبولین بر صفات تولید شیر و خواص انعقادی در گونه‌های مختلف گوسفند ارائه نشده است. گاهی اوقات به دلیل زیادی نتایج حاصل از تحقیقات مختلف، آن‌ها قابل مقایسه با یکدیگر نیستند که در این مورد اندازه جمعیت، نژاد، فراوانی ژنوتیپ‌های در نظر گرفته شده، مدل‌های آماری مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل داده‌ها نیز بسیار مؤثر می‌باشد (Selvaggi et al. 2015).

عامل مهم دیگری که بر خصوصیات تولیدی و کیفیت محصولات لبنی تأثیر می‌گذارد، محتوای چربی شیر و الگوی ترکیب اسیدهای چرب شیر است. محتوای چربی یک جز بسیار متغیر در شیر می‌باشد که به نژاد، ژنوتیپ و رژیم غذایی حیوان بستگی دارد. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که اکثر ژن‌های اصلی درگیر در متابولیسم چربی شیر در طی دوره شیردهی به‌طور متفاوت بیان می‌شوند به گونه‌ای که این ژن‌ها در دوره قبل از اوج شیردهی دارای افزایش بیان و در دوره بعد از اوج دارای کاهش بیان هستند (Pastushenko et al. 2000; Farhadian et al. 2020). جذب اسید چرب اولین مرحله در متابولیسم چربی شیر است از جمله ژن‌های درگیر در این مرحله می‌توان به دو ژن LPL و VLDLR اشاره نمود (Wickramasinghe et al. 2012; Farhadian et al. 2020). سنتز اسید چرب فرایند دوم در متابولیسم چربی شیر است دو ژن ACACA و FASN ژن‌های مهم در این فرایند هستند. در تحقیقی نشان داده شده است که چندشکلی‌های مختلف حاصل از ژن FASN بر روی درصد چربی شیر گوسفند تأثیری نداشته است (Symeou et al. 2020). یکی از مهم‌ترین

محلول در شیر و درصد پروتئین کل ارتباطی معنی‌دار نشان داده‌اند (Abousoliman et al. 2020).

ژن‌های مؤثر بر تولید و کیفیت پشم در گوسفند شبکه ژنی بین ژن‌های مرتبط با تولید پشم در شکل ۲ نشان داده شده است. در این شکل شبکه ژن‌های دخیل در فرآیند تولید شیر با تعداد گره‌ها: ۴۵، تعداد لبه‌ها: ۵۲، متوسط درجه گره: ۲/۳۱، متوسط ضریب کلاستر بندی موضعی: ۰/۴۱۱، تعداد لبه‌های مورد انتظار: ۴ و مقدار  $p$  غنی سازی PPI:  $1.0e-16 <$  نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، ژن‌های *GPCRC5A*, *KRTCAP3*, *NBEA*, *EPHA5*, *GCFC2*, *K1F16B*, *DDX47*, *TSPEAR*, *NLGN1*, *RHPN2*, *USP13*, *UBE2E3*, *CALN1*, *PAPOLA*, *PGM2L1*, *SRC* و *YWHAZ* در خوشه اول قرار می‌گیرند که از این‌ها تعداد زیادی ارتباطشان مشخص شده است. ژن‌های *VAV3*, *NRG3*, *KAP6-L* مشخص شده است. ژن‌های *MITF*, *TYRP1*, *ASIP*, *NRXN1*, *FAT1*, *BCO2*, *PITPNC1* و *MC1R*, *KIT*, *DCT*, *FAM204A*, *EWSR1* و *KRTAP11-1* در خوشه دوم قرار دارند که تعدادی از این ارتباطها گزارش شده است. خوشه سوم هم شامل ژن‌های *MVB128*, *FZD2*, *CCR1*, *PTPN3*, *NF2*, *DDC*, *TNFSF4*, *FST*, *GEM*, *FBXW12* و *ANKFN1* هستند که هنوز ارتباط مستقیمی بین آن‌ها گزارش نشده است.

بیش از یک میلیارد گوسفند در دنیا وجود دارد که سالانه تقریباً ۱۱۶۰ میلیون کیلوگرم پشم شسته تولید می‌کنند. ارزش اقتصادی پشم به پارامترهای مختلفی مانند قطر الیاف، وزن پشم، درصد پشم شسته و مقاومت تار آن بستگی دارد. این صفات به‌صورت همزمان تحت تاثیر عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی با وراثت‌پذیری کم تا متوسط قرار دارند (Naidoo et al. 2004). تشخیص ژن‌های مرتبط با صفات تولید پشم بسیار مهم است چرا که اندازه‌گیری داده‌های فنوتیپی برای این صفات پیچیده و گران می‌باشد (Wang et al. 2014). از نظر زیست‌شناسی، فرایند رشد پشم به توسعه فولیکول پشم (Hardy and Lyne 1956; Fraser and Short 1960), چرخه رشد فولیکول پشم (Parry et al. 2002; Nixon 1995) و تمایز سلول‌های بنیادی فولیکول مو مربوط می‌شود (Auber 1952; Kaufman et al. 2003). این

افزایش بیان، در دوره قبل از اوج شیردهی در مقابل دوره بعد از اوج شیردهی هستند که با پیشرفت شیردهی غلظت لاکتوز در شیر کم می‌شود (Farhadian et al. 2020). همچنین در مطالعه‌ای دیگر با هدف شناسایی مناطق ژنومی تحت فرایندهای انتخابی، ارتباط معنی‌داری بین ژن *PRLR* با محتوای لاکتوز در شیر گوسفندان نژاد Sarda گزارش شده است (Dettori et al. 2020).

ژن پرولاکتین (*PRL*) در شروع و تدارم شیردهی نقش ایفا می‌کند. در واقع ثابت شده است که چندشکلی در *PRL* بر صفات تولید شیر، چربی و درصد پروتئین در گوسفندان نژاد Ramos et al. (2009) East Friesian, Serrada Estrella (al. 2007) و نژاد بارکی (Abousoliman et al. 2020) مؤثر بوده است. در نتیجه چندشکلی‌های ژن *PRL* ممکن است به‌عنوان نشانگر برای صفات تولید شیر در گوسفندان در نظر گرفته شوند (Abousoliman et al. 2020). در مطالعه‌ای دیگر مشخص شده است که بین چندشکلی‌های حاصل از ژن *PRLR* با تعداد سلول‌های سوماتیک ارتباطی معنی‌دار وجود دارد (Dettori et al. 2020).

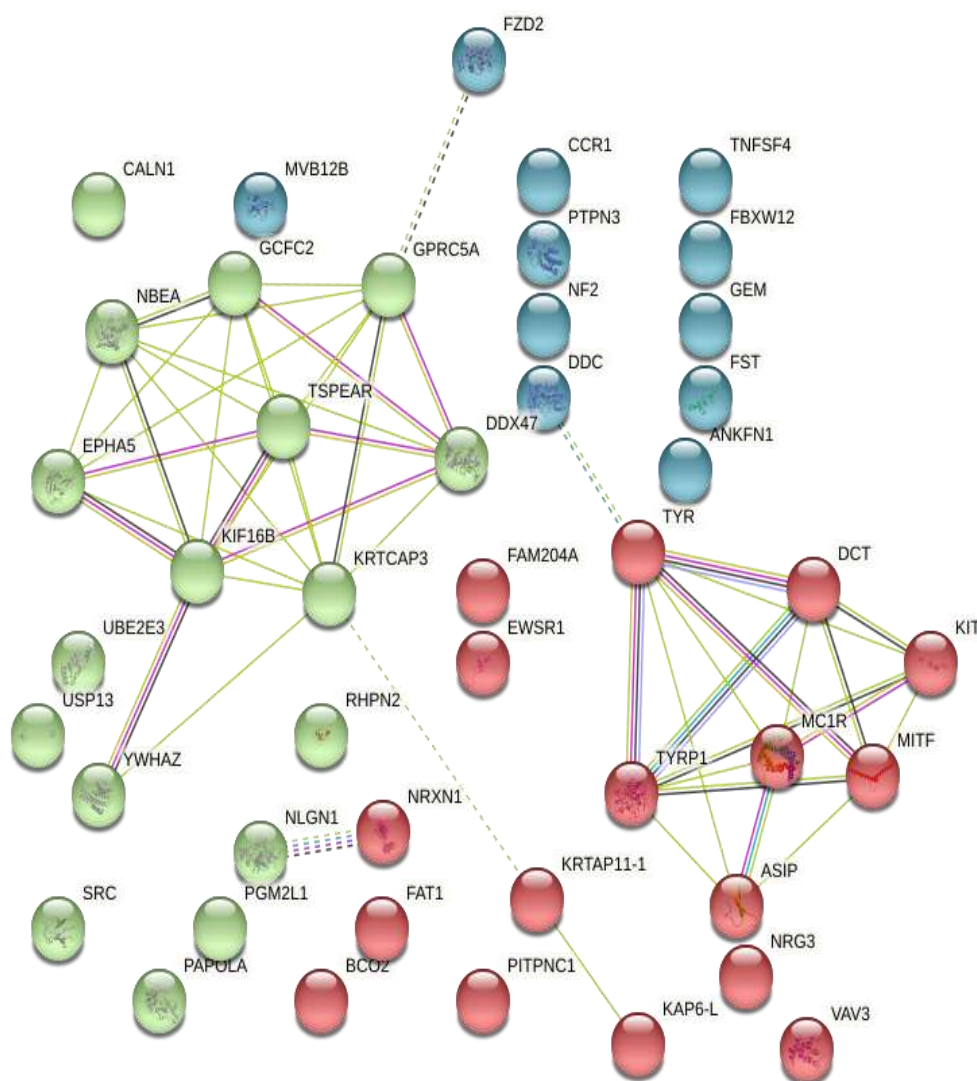
در مطالعه‌ای با تکثیر بخشی از ژن *TLR4* به‌منظور شناسایی چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی مرتبط با صفات تولید شیر، مشخص شده است که این ژن با صفت عملکرد، درصد پروتئین، درصد چربی، درصد لاکتوز و درصد مواد جامد محلول در شیر دارای ارتباطی معنی‌دار است. نتایج این تحقیق، ژن *TLR4* را به‌عنوان یک ژن کاندید برای بهبود صفات تولید شیر در گوسفندان سراسر جهان پیشنهاد می‌کند (Sallam 2021). این نتایج تایید کننده محل این ژن در خوشه‌بندی به‌دست آمده در مطالعه اخیر ما است (شکل ۱). در تحقیقی دیگر بر روی گوسفندان نژاد بارکی نشان می‌دهد که ژنوتیپ ژن‌های *LEP*, *STA5A* و *GHRHR*، تاثیر قابل توجهی بر عملکرد و ترکیب شیر دارد. با بررسی ژنوتیپ‌های ژن *LEP* ارتباط معنی‌داری در روند عملکرد تولید شیر و درصد چربی شیر مبنی بر رابطه معکوس بین تولید شیر و درصد چربی آن گزارش شده است. ژنوتیپ‌های مختلف ژن *STAT5A* ارتباط قابل توجهی با درصد لاکتوز بالاتر و ژنوتیپ‌های ژن *GHRHR* با درصد مواد جامد

ژنتیکی مؤلفه‌های مقدار پشم در برنامه‌های بهبود ژنتیکی است، به طوری که هدف اصلی در اینجا استفاده از ژن‌هایی است که قطر پشم را بدون آسیب به سایر ویژگی‌های مطلوب، مانند وزن پشم و اندازه بدن، کاهش می‌دهد.

کیفیت و مقدار تولید پشم، ارزش اقتصادی گوسفندان دارای پشم ظریف را تعیین می‌کند. کشف نشانگرها یا ژن‌های مرتبط با صفت پشم پایه و اساس اصلاح نژاد گوسفندان با پشم ظریف است (Purvis and Franklin 2005).

فرایندها شامل هماهنگی پیچیده بین ژن‌ها و انواع سلول‌های مختلف است که در پوست اتفاق می‌افتد (Rogers 2006).

مهم‌ترین چالش در صنعت پشم پاسخ به تقاضای بازار برای نخ‌های پشمی با هدف کاهش قطر آن است. یکی از این مشکلات در زمینه پاسخ به این نیاز همبستگی منفی بین وزن پشم و قطر الیاف پشم است. داشتن دانش کافی در مورد اثرات و میزان تفاوت آلی که بر این اجزاء تاثیر می‌گذارد ممکن است پارامترهای مناسبی را برای افزایش قابل توجه پاسخ کلی در مقدار پشم فراهم کند. راه دیگر و احتمالاً مهم‌تر استفاده از دانش کنترل



شکل ۲- شبکه ژنی بین ژن‌های دخیل در فرآیند تولید پشم در گوسفند با استفاده از برنامه STRING

همچنین طول و مقدار جعد آن‌ها گزارش شده است (Wang et al. 2014).

در پژوهشی که اخیراً با استفاده از داده‌های توالی مجدد گوسفندان پشم ظریف چینی انجام شده است چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) قابل توجه و ژن‌های کاندیدا جدیدی کشف شده‌اند که می‌تواند مبنای نظری خوبی برای برنامه‌های پرورش گوسفندان پشم ظریف فراهم کند. در این پژوهش ۵۷ جهش تک نوکلئوتیدی معنی‌دار و ۳۰ ژن کاندیدا برای صفات پشم شامل: میانگین قطر الیاف<sup>۴</sup> (FD) ژن‌های UBE2E3 و RHPN2، ضریب واریانس قطر الیاف<sup>۵</sup> (FDCV) ژن‌های NRXN1 و ANKFN1، انحراف استاندارد قطر الیاف<sup>۶</sup> (FSD) ژن‌های TNFSF4 و LOC101117971، طول تار الیاف<sup>۷</sup> (SL) ژن‌های NF2، EWSR1، USP13، NLGN1، GEM، LOC101108907 و CALN1، وزن پشم چرب<sup>۸</sup> (GFW) ژن‌های LOC101117031 و LOC105604756، PTPNC1، MVB12B، LOC101123603 و NRG3، درصد پشم شسته<sup>۹</sup> (CWR) ژن LOC101117031، مقاومت تار الیاف (SS)<sup>۱۰</sup> ژن‌های VAV3، LOC101112943، LOC105610635، LOC105607291، SRC، BCO2، PGM2L1، BCO2، PGM2L1 و FAM204A، PAPOLA، LOC105604253 معرفی شده است (Zhao et al. 2021).

ژن‌های مرتبط با رنگدانه‌های موجود در پشم در گونه‌های مختلف پستانداران رنگ پوشش یک ویژگی مهم نژادی و صفتی تولیدی محسوب می‌شود. رنگ پوشش با توجه به مقدار رنگدانه‌ها و نسبت اوملانین (سیاه / قهوه‌ای) و فتوملانین (زرد / قرمز) که توسط ملانوسیت‌ها تولید می‌شوند، تعیین می‌شود (Ito and Wakamatsu 2003). اگرچه بیش از ۳۰۰ ژن با نقش شناخته شده در رنگدانه‌سازی پستانداران شناسایی شده است، اما چند ژن اصلی به‌عنوان تنظیم‌کننده تولید رنگدانه در حیوانات اهلی معرفی شده‌اند (Rieder et al. 2001; Liu et al. 2021).

پروتئین‌های مرتبط با کراتین (KAPs)<sup>۱</sup>، اجزای اصلی سازنده الیاف مو و پشم در پستانداران هستند. عقیده بر این است که این پروتئین‌ها در تعیین خصوصیات فیزیکی مکانیکی الیاف پشم نقش دارند.

سه خانواده از این پروتئین همراه با تیروزین و گلیسین بالا (HGT-KAPs)<sup>۲</sup> در گوسفند شناسایی شده‌اند که شامل KAP6، KAP7 و KAP8 می‌باشند (Liu et al. 2014). تحقیقات اخیر تأثیر قابل توجهی از اثر ژن‌های KAPs را بر ویژگی‌های الیاف پشم در نژادهای مختلف گوسفند نشان می‌دهد. در یک تحقیق با مطالعه و توصیف بخشی از ژن KAP6-1 گوسفند بارکی<sup>۳</sup> برای شناسایی انواع چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی این ژن، ارتباط معنی‌داری بین انواع نشانگر و صفات مهم پشم در گوسفند بارکی به‌دست آمده است. این ژن می‌تواند به‌عنوان یک ژن کاندیدا در برنامه‌های اصلاح ژنتیکی برای بهبود کیفیت تولید پشم به‌کار برده شود (Sallam et al. 2020). گوسفند زندی نژادی دنبه‌دار است که پشم آن در صنعت قالی‌بافی استفاده می‌شود، در یک مطالعه GWAS با کمک نشانگرهای تک نوکلئوتیدی ژن KAP11-1 به‌عنوان مهم‌ترین ژن مرتبط با قطر الیاف پشم شناسایی شده است (Mohammadi et al. 2020). FAT1 ژنی است که ریخت‌زایی، پیچش و جهت‌گیری فولیکول مو را تنظیم می‌کند. پژوهشی به بررسی بیان این ژن، چندشکلی و ارتباط آن با صفات کیفی پشم در گوسفندان مرینو چینی پرداخته و ۷ جهش تک نوکلئوتیدی در آگزون ۲ این ژن شناسایی کرده است. چندشکلی‌های ۲ و ۷ با پیچش الیاف پشم و جهش‌های تک نوکلئوتیدی ۴ و ۵ با طول الیاف پشم ارتباط معنی‌داری را نشان داده‌اند. از این چندشکلی‌ها می‌توان در انتخاب به کمک نشانگر برای اصلاح نژاد گوسفندان پشمی استفاده کرد (Ma et al. 2020). در تحقیقی با رویکرد GWAS با هدف شناسایی چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی موثر بر صفات تولید پشم ژن‌های YWHAZ، KRTCAP3، TSPEAR، PIK3R4، KIF16B، PTPN3، GPRC5A، DDX47، TCF9، TPTE2، EPHA5 و NBEA مرتبط با قطر و ظرافت الیاف پشم

<sup>4</sup> mean fibre diameter

<sup>5</sup> fibre diameter coefficient of variation

<sup>6</sup> fibre diameter standard deviation

<sup>7</sup> staple length

<sup>8</sup> Greasy fleece weight

<sup>9</sup> clean wool rate

<sup>10</sup> staple strength

<sup>1</sup> Keratin-associated proteins

<sup>2</sup> High glycine/tyrosine

<sup>3</sup> Barki sheep

در میزبان خود شود (Casadevall 2018). علاوه بر این، حفظ انعطاف‌پذیری منابع ژنتیکی حیوانات بومی برای مواجهه با محدودیت‌های محیط محلی هنوز یک چالش اساسی است. نژاد گوسفند تونس؛ Noire de Thibar یک نژاد ترکیبی است که اخیراً برای ایجاد حیواناتی که به‌طور یکنواخت سیاه هستند انتخاب شده است، تا از آسیب پوست به دلیل حساسیت به نور، پس از مصرف علف‌های هرز سمی "hypericum perforatum" جلوگیری کند، که این امر مانع ضرر اقتصادی بزرگی برای دامداران می‌شود. تجزیه و تحلیل تمایز ژنومی این گوسفندان منجر به شناسایی نشانگرهای ژن فولیستاتین FST در مناطق ژنومی حاوی رنگدانه‌های کلیدی و ژن‌های مربوط به حساسیت به نور شده است. در نتیجه، این یافته‌ها می‌تواند به درک زمینه ژنتیک رنگ پوشش و نقش بالقوه آن در سازگاری با محدودیت‌های محیطی محلی کمک قابل توجهی نماید (Baazaoui et al. 2020). نتایج حاصل از نمونه‌های پوستی گوسفندان خز سیاه Minxian، مقادیر بیشتر و توزیع گسترده‌تری از ملانین در پوست را نشان می‌دهد. مجموعه‌ای از ژن‌های کاندید بیوستز ملانین، از جمله TYR، TYRP1، DCT، DDC، MC1R، COA 2 و FZD2 به‌عنوان تفاوت در نمونه‌های پوست گوسفندان خز سیاه Minxian را مشخص نموده است که به‌نظر می‌رسد این ژن‌ها از طریق فرآیندهای ارسال پیام ملانوزن<sup>2</sup> و متابولیسم تیروزین، یکپارچه برای سنتز ملانین بیان می‌شوند. ویژگی‌های پوست این گوسفندان ممکن است فرصتی برای روشن شدن کنترل ژنتیکی رنگدانه‌ها فراهم کند (Shi et al. 2021). شبکه ژنی بین ژن‌های مرتبط با تولید شیر و پشم در شکل ۳ نشان داده شده است. در این شکل شبکه ژن‌های دخیل در فرآیند تولید شیر با تعداد گره‌ها: ۶۷، تعداد لبه‌ها: ۱۱۰، متوسط درجه گره: ۳/۲۸، متوسط ضریب کلاستر بندی موضعی: ۰/۴۷۵، تعداد لبه‌های مورد انتظار: ۲۰ و مقدار  $p$  غنی‌سازی PPI:  $1.0e- <$  16 نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود ارتباط بسیاری از ژن‌های مؤثر در تولید شیر و ژن‌های مؤثر در تولید پشم هنوز شناسایی و گزارش نشده است. لذا، این ژن‌ها به‌صورت مجزا و پراکنده در شبکه ژنی به چشم می‌خورند.

(2009; Suzuki 2013). الگوهای رنگی پشم گوسفند و مو تحت تأثیر تعدادی از مکان‌های ژنی قرار دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها جایگاه آگوتی<sup>۱</sup> است. تحقیقات نشان می‌دهد که ژن پروتئین ارسال پیام آگوتی (ASIP) با تولید رنگ پوست در انواع حیوانات ارتباط دارد (Shi et al. 2021). منبع آگوتی پروتئینی را رمزگذاری می‌کند که به گیرنده ملانوکورتین (MC1R) متصل می‌شود. در غیاب آن، هورمون تحریک‌کننده ملانوسیت (αMSH) به MC1R متصل شده و سبب تولید ملانین (رنگدانه سیاه تا قهوه‌ای) می‌شود که باعث بیان رنگ در پشم گوسفند و مو می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که جهش‌های مغلوب که عملکرد یا بیان پروتئین ASIP را مختل می‌کنند، منجر به ایجاد فنوتیپ‌های رنگی تیره‌تر می‌شود. برعکس، جهش‌های غالب منجر به ایجاد فنوتیپ روشن‌تری در برخی نژادهای گوسفند می‌شوند (Gratten et al. 2010). در مطالعه‌ای که به‌منظور شناسایی چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی توالی ژن‌های MC1R، ASIP و TYRP1 انجام شده است، در مجموع ۱۴ جهش تک نوکلئوتیدی شناسایی شده‌اند که مشخص شده است ۹۵ درصد تغییر رنگ پوشش گوسفندان با فعل و انفعالات مشاهده شده در بین ال‌های خاص در ژن‌های MC1R و ASIP مرتبط بوده است. اما با وجود فرکانس‌های پایین انواع آل ژن TYRP1، شواهد نقش مهم آن را برای رنگ پشم نشان می‌دهند (Cavalcanti et al. 2017; Kijas et al. 2013; Yang et al. 2014; Li et al. 2013). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که در مورد بسیاری از نژادهای گوسفند جهان ژن‌های ASIP، KIT و MITF که رنگ پوست را تعیین می‌کنند تحت انتخاب شدید قرار گرفته‌اند (Kijas et al. 2012). رنگ پوست در گوسفندان عمدتاً با توجه به مقدار، نوع و بسته بندی پلیمرهای ملانین تعیین می‌شود (Rees 2003). ملانوسیت‌های موجود در پوست در فولیکول‌های مو و در لایه پایه پوست وجود دارد. با این حال، تعداد ملانوسیت‌ها در این مکان‌ها متفاوت است (Tobin and Bystryn 1996). مولکول‌های پلیمر ملانین می‌توانند عملکردهای بیولوژیکی محافظتی یا مضر داشته باشند. به‌عنوان مثال، ملانین می‌تواند از DNA در برابر اشعه ماورا بنفش محافظت کند. با این حال ملانین موجود در قارچ‌های بیماری‌زا می‌تواند باعث عفونت

<sup>2</sup> melanogenesis pathway<sup>1</sup> Agouti



به نتایج شبکه‌های ژنی به‌دست آمده، توصیه می‌شود که در مطالعات آینده برای صفت تولید شیر بیشتر به نقش و اهمیت ژن‌های کازئین، پرولاکتین، لپتین و ژن‌های دخیل در مسیر بیوستنز اسیدهای چرب و نسخه‌برداری پرداخته شود. برای صفت تولید پشم نیز بهتر است ژن‌های کراتین، کاده‌رین و ژن‌های دخیل در مسیر بیوستنز اسیدهای آمینه و کینازها مورد مطالعه بیشتر از جنبه‌های گوناگون قرار گیرند. شناسایی چنین تنظیم‌کننده‌ها و ژن‌های مهمی کمک بزرگی به انتخاب بر اساس نشانگر می‌کند، همچنین نقش مهمی در هدف افزایش تولید شیر و پشم دارد و به پرورش‌دهندگان کمک می‌نماید تا کمیت و کیفیت تولید این محصولات را به حداکثر برسانند. علاوه بر این، مجموعه ژن‌های ذکر شده به‌طور کلی برای مطالعه کاربردی تولید شیر و پشم در گوسفند مفید هستند. با این حال، سازوکارهای تولید شیر و پشم در گوسفندان به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

صفت پشم پایه و اساس اصلاح نژاد گوسفندان با پشم ظریف است (Purvis and Franklin, 2005).

### نتیجه‌گیری کلی

تولید شیر و پشم یک فرایند پیچیده اما سازگار است که می‌تواند از طریق انتخاب در حیوانات مزرعه به میزان قابل توجهی بهبود یابد و با شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط بیشتر شود. توسعه فن‌آوری‌ها و نرم‌افزارهای تعیین توالی مقرون به صرفه برای تجزیه و تحلیل داده‌های حجیم، به درک مکانیسم‌ها و زمینه ژنتیکی صفات مختلف فنوتیپی در گوسفندان کمک بسیاری کرده است. شناسایی خصوصیات ژن‌های کاندید و انواع ژنوتیپ مرتبط با صفات مهم فنوتیپی در اصلاح نژاد حیوانات ضروری است. بنابراین، ما تصمیم گرفتیم که یک بررسی جامع درباره تنظیم‌کننده‌ها و ژن‌های کاندید برای تولید شیر و پشم در گوسفند داشته باشیم. ما تنظیم‌کننده‌های مهم را برجسته کرده و نقش آن‌ها را در جنبه‌های مختلف تولید شیر و پشم بررسی کردیم. با توجه

### منابع

Abousoliman I, Reyer H, Oster M (2020) Analysis of Candidate Genes for Growth and Milk Performance Traits in the Egyptian Barki Sheep. *Animals* 10:e197.  
 Ahsani MR, Bafti MS, Esmailizadeh AK, Mohammadabadi MR (2011) Genotyping of isolates of *Clostridium perfringens* from vaccinated and unvaccinated sheep. *Small Ruminant Research* 95:65-69.  
 Ahsani MR, Mohammadabadi MR, Shamsaddini MB (2010) *Clostridium perfringens* isolate typing by multiplex PCR. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 16:573-578.  
 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.  
 Amiri Roudbar M, Abdollahi-Arpanahi R, Ayatollahi Mehrgardi A, Mohammadabadi M, Taheri Yeganeh A, Rosa GJM (2018) Estimation of the variance due to parent-of-origin effects for productive and reproductive traits in Lori-Bakhtiari sheep. *Small Ruminant Research* 160:95-102.  
 Anderson SM, Rudolph MC, McManaman JL, Neville MC (2007) Key stages in mammary gland development. Secretory activation in the mammary gland: it's not just about milk protein synthesis! *Breast Cancer Research* 9:e204.

Auber L (1952) VII.—the anatomy of follicles producing wool-Fibres, with special reference to keratinization. *Earth Environmental Science and Transactions Royal Society of Edinburgh* 62:191-254.  
 Baazaoui I, McEwan J, Anderson R (2020) GBS Data Identify Pigmentation-Specific Genes of Potential Role in Skin-Photosensitization in Two Tunisian Sheep Breeds. *Animals* 10:e5.  
 Barillet F, Arranz JJ, Carta A (2005) Mapping quantitative trait loci for milk production and genetic polymorphisms of milk proteins in dairy sheep. *Genetic Selection Evolution* 37:S109.  
 Bayraktar M, Shoshin O (2021) Effects of SLC27A3 and  $\beta$ -Lactoglobulin Gene Polymorphisms on The Milk Composition in Hamdani Sheep. *Research Square* 21:1-11.  
 Bionaz M, Looor JJ (2008) Gene networks driving bovine milk fat synthesis during the lactation cycle. *BMC Genomics* 9:e366.  
 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:e588.  
 Casadevall A (2018) Melanin triggers antifungal defences. *Nature* 555:319-320.  
 Cavalcanti LCG, Moraes JCF, Faria Dad (2017) Genetic characterization of coat color genes in Brazilian Crioula

- sheep from a conservation nucleus Lilian Cristina Gomes. *Pesquisa Agropecuária Brasileira* 52:615-622.
- Choudhary V, Kumar P, Bhattacharya TK, Bhushan B, Sharma A (2005) DNA polymorphism of leptin gene in *Bos indicus* and *Bos Taurus* cattle. *Genetics and Molecular Biology* 28:740-742.
- Corral JM, Padilla JA, Izquierdo M (2010) Associations between milk protein genetic polymorphisms and milk production traits in Merino sheep breed. *Livestock Science* 129:73-79.
- Dettoni ML, Pazzola M, Petretto E, Vacca GM (2020) Association Analysis between SPP1, POFUT1 and PRLR Gene Variation and Milk Yield, Composition and Coagulation Traits in Sarda Sheep. *Animals* 10:e1216.
- Ebrahimi F, Gholizadeh M, Rahimi-Mianji G and Farhadi A (2017) Detection of QTL for greasy fleece weight in sheep using a 50 K single nucleotide polymorphism chip. *Tropical Animal Health and Production* 49: 1657-1662.
- Farhadian M, Aabbas Rafat S, Panahi B, Ebrahimie E (2020) Transcriptome signature of two lactation stages in Ghezel sheep identifies using RNA-Sequencing. *Animal Biotechnology* 7:1-11.
- Fox P, Kelly A (2006) Chemistry and biochemistry of milk constituents. In: Simpson BK, editor. *Food Biochemistry and Food Processing*. Oxford. Wiley-Blackwell. 425-452.
- Fraser AS, Short BF (1960) The biology of the fleece. *Quarterly Review of Biology* 3:e108.
- Garzón SAI, Martínez HJ, Aparicio RF et al. (1993) Relación entre la  $\beta$ -lactoglobulina y los índices tecnológicos en ganado ovino Manchego (Relationship between  $\beta$ -lactoglobulin and technological indexes in Manchega sheep breed). *Archivos de Zootecnia* 42:155-160.
- Ghotbaldini H, Mohammadabadi MR, Nezamabadi-pour H, Babenko OI, Bushtruk MV and Tkachenko SV (2019) Predicting breeding value of body weight at 6-month age using Artificial Neural Networks in Kermani sheep breed. *Acta Scientiarum. Animal Science* 41:e45282.
- Giaccone P, Di Stasio L, Macciotta NP (2000) Effect of  $\beta$ -lactoglobulin polymorphism on milk-related traits of dairy ewes analyzed by a repeated measures design. *Journal of Dairy Research* 67: 443-448.
- Giambra IJ, Brandt H, Erhardt G (2014) Milk protein variants are highly associated with milk performance traits in East Friesian Dairy and Lacaune sheep. *Small Ruminant Research* 121:382-394.
- Gras M, Pistol G, Pelmus R, Lazar C (2016) Relationship between gene polymorphism and milk production traits in Teleorman Black Head sheep breed. *Revista Córdoba* 21:5124-5136.
- Gratten J, Pilkington JG, Brown EA (2010) The genetic basis of recessive self-color pattern in a wild sheep population. *Heredity* 104:206-214.
- Gutiérrez-Gil B, Arranz JJ, Othmane MH (2001) Influencia del genotipo de la  $\beta$ -lactoglobulina ovina sobre caracteres cualitativos y rendimiento quesero individual en la raza Churra. *Journal of International Tuba-Euphonium Association* 22:15-17.
- Hardy MH, Lyne AG (1956) The pre-Natal development of wool follicles in Merino sheep. *Australian Journal of Biological Science* 9:423-441.
- Ito S, Wakamatsu K (2003) Quantitative Analysis of Eumelanin and Pheomelanin in Humans, Mice, and Other Animals: a Comparative Review. *Pigment Cell Research* 16:523-531.
- Johnston SE, Mcewan JC, Pickering NK (2011) Genome-wide association mapping identifies the genetic basis of discrete and quantitative variation in sexual weaponry in a wild sheep population. *Molecular Ecology* 20:2555-2566.
- Kaufman CK, Zhou P, Amalia PH, Michael R (2003) GATA-3: an unexpected regulator of cell lineage determination in skin. *Genes and Development* 17:2108-2122.
- Kijas J, Serrano M, McCulloch R (2013) Genomewide association for a dominant pigmentation gene in sheep. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 130:468-475.
- Kijas JW, Lenstra JA, Hayes B (2012) Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biology* 10:e10012582.
- Li MH, Tiirikka T, Kantanen J (2014) A genome-wide scan study identifies a single nucleotide substitution in ASIP associated with white versus non-white coat-colour variation in sheep (*Ovis aries*). *Heredity* 112:122-131.
- Liu L, Harris B, Keehan M, Zhang Y. (2009) Genome scan for the degree of white spotting in dairy cattle. *Animal Genetics* 40:975-977.
- Liu YX, Shi GQ, Wang HX (2014) Polymorphisms of KAP6, KAP7, and KAP8 genes in four Chinese sheep breeds. *Genetics and Molecular Research* 13:3438-3445.
- Ma GW, You X, Yang H (2020) Polymorphisms and association of FAT1 gene with wool quality traits in Chinese Merino sheep. *Czech Journal of Animal Science* 65:31-39.
- Mahmoud A, Saleh A, Almealamah N (2014) Polymorphism of Leptin Gene and its Association with Milk Traits in Najdi Sheep. *Journal of Pure and Applied Microbiology* 8:2953-2959.
- Marina H, Reverter A, Gutiérrez-Gil B (2020) Gene Networks Driving Genetic Variation in Milk and Cheese-Making Traits of Spanish Assaf Sheep. *Genes* 11:e715.
- Matika O, Riggio V, Anselme-Moizan M, Law AS, Pong-Wong R, Archibald AL (2016). Genome-wide association reveals QTL for growth, bone and in vivo carcass traits as assessed by computed tomography in Scottish Blackface lambs. *Genetic Selection Evolution* 48:e11.
- Miles C, Wayne M (2008) *Quantitative Trait Locus (QTL) Analysis Nature Education: Cambridge UK. Volume 1, p. 208.*
- Moatsou G, Hatzinaki A, Samolada M, Anifantakis E (2005). Major whey proteins in ovine and caprine acid wheys from indigenous Greek breeds. *International Dairy Journal* 15:123-131.
- Mohammadabadi M.R. (2016). Inter-Simple Sequence Repeat Loci associations with predicted breeding values of body weight in Kermani sheep. *Genetics in the 3rd Millennium* 14:4383-4390.

- Mohammadabadi MR, Jafari AHD, Bordbar F (2017) Molecular analysis of CIB4 gene and protein in Kermani sheep. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 50:e6177.
- Mohammadabadi M, Bordbar F, Jensen J, Du M, Guo W (2021) Key Genes Regulating Skeletal Muscle Development and Growth in Farm Animals. *Animals* 11:e835.
- Mohammadi H, Rafat SA, Moradi Shahrebabak H (2020) Genome-wide association study and gene ontology for growth and wool characteristics in Zandi sheep. *Journal of Livestock Science and Technology* 8:45-55.
- Moioli B, D'Andrea M, Pilla F (2007) Candidate genes affecting sheep and goat milk quality. *Small Ruminant Research* 68:179-192.
- Naidoo P, Cloete S, Olivier J (2004) Heritability estimates and correlations between subjectively assessed and objectively measured fleece traits in Merino sheep. *South African Journal of Animal Science* 34:13-24.
- Nixon A (2002) Regulation of prolactin receptor expression in ovine skin in relation to circulating prolactin and wool follicle growth status. *Journal of Endocrinology* 172:605-614.
- Noce A, Pazzola M, Dettori ML (2016) Variations at regulatory regions of the milk protein genes are associated with milk traits and coagulation properties in the Sarda sheep. *Animal Genetics* 47:717-726.
- Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A (2002) Functional SNPs in the lymphotoxin gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nature Genetics* 32:e650.
- Ozmen O, Kul S, Unal EO (2014) Polymorphism of sheep POU1F1 gene exon 6 and 3'UTR region and their association with milk production traits. *Iranian Journal of Veterinary Research* 15:e331.
- Parry AL, Nixon AJ, Craven AJ, Pearson AJ (1995) The microanatomy, cell replication, and keratin gene expression of hair follicles during a photoperiod-induced growth cycle in sheep. *Cells Tissues Organs* 154:283-99.
- Pastushenko V, Matthes H, Heinrich H (2000) Effect of fat content on the redox potential behaviour of milk. *Milchwissenschaft* 55:547-549.
- Pecka-Kielb E, Kowalewska-Luczak I, Czerniawska-Piątkowska E, Zielak-Steciwo AE (2020) Effects of Single Nucleotide Polymorphisms in the SLC27A3 Gene on the Nutritional Value of Sheep Milk. *Animals* 10:e562.
- Pilla F, Dell'Aquila S, Taibi L (1995) Influenza del polimorfismo genetico della  $\beta$ -lattoglobulina su alcune caratteristiche fisico-chimiche e tecnologiche del latte di pecora. In: *Proc. XI Congress Associazione Scientifica Produzione Animale*. Avenue Media Ed, Bologna, pp. 207-208.
- Purvis IW, Franklin IR (2005) Major genes and QTL influencing wool production and quality: a review. *Genetics Selection Evolution* 37:S1-S97.
- Ramos A, Matos CAP, Russo-Almeida PA (2009) Candidate genes for milk production traits in Portuguese dairy sheep. *Small Ruminant Research* 82:117-121.
- Rashaydeh F, Sholi N, and Al-Atiyat R (2020) Genetic polymorphisms of milk genes ( $\beta$  lactoglobulin and  $\kappa$ -casein) in indigenous Awassi and improved Awassi sheep of Palestine. *Development* 32:e5.
- Rees JL (2003) Genetics of hair and skin color. *Annual Review of Genetics* 37:67-90.
- Rieder S, Taourit S, Mariat D et al. (2001) Mutations in the agouti (ASIP), the extension (MC1R), and the brown (TYRP1) loci and their association to coat color phenotypes in horses (*Equus caballus*). *Mammalian Genome* 12:450-455.
- Rogers GE (2006) Biology of the wool follicle: an excursion into a unique tissue interaction system waiting to be re-discovered. *Experimental Dermatology* 15:931-949.
- Sallam AM (2021) A missense mutation in the coding region of the toll-like receptor 4 gene affects milk traits in Barki sheep. *Animal Bioscience* 34:489-498.
- Sallam AM, Gad-Allah AA, Al-Bitar EM (2020) Association analysis of the ovine KAP6-1 gene and wool traits in Barki sheep. *Animal Biotechnology* 4:1-7.
- Schmoll F, Herget I, Hatzipanagiotou A (1999) Associations of beta-lactoglobulin variants with milk production, milk composition and reproductive performance in milk sheep. *Wiener Tierärztlichen Monatsschrift* 86:57-60.
- Selvaggi M, Laudadio V, Dario C, Tufarelli V (2015)  $\beta$ -lactoglobulin gene polymorphisms in sheep and effects on milk production traits: A review. *Advances in Animal Veterinary Science* 3:478-484.
- Shi X, Wu J, Lang X (2021) Comparative transcriptome and histological analyses provide insights into the skin pigmentation in Minxian black fur sheep (*Ovis aries*). *Peer Journal* 9:e11122.
- Song-Song XU, Meng-Hua LI (2017) Recent advances in understanding genetic variants associated with economically important traits in sheep (*Ovis aries*) revealed by high-throughput screening technologies. *Frontiers in Agricultural Science and Engineering* 4:279-288.
- Suzuki H (2013) Evolutionary and phylogeographic views on Mc1r and Asip variation in mammals. *Genes and Genetics Systems* 88:155-164.
- Symeou S, Tzamaloukas O, Banos G, Miltiadou D (2020) ACAA2 and FASN polymorphisms affect the fatty acid profile of Chios sheep milk. *Journal of Dairy Research* 87: 23-26.
- Tobin DJ, Bystryjn JC (1996) Different populations of melanocytes are present in hair follicles and epidermis. *Pigment Cell Research* 9:304-310.
- Triantaphyllopoulos KA, Koutsouli P, Kandris A (2017) Effect of  $\beta$ -lactoglobulin gene polymorphism, lactation stage and breed on milk traits in Chios and Karagouniko sheep breeds. *Annals of Animal Science* 17:371-384.
- Vajed Ebrahimi MT, Mohammadabadi MR, Esmailzadeh AK (2017) Using microsatellite markers to analyze genetic diversity in 14 sheep types in Iran. *Archives of Animal Breeding* 60:183-189.
- Wang Z, Zhang H, Yang H (2014) Genomewide association study for wool production traits in a Chinese Merino sheep population. *PLoS One* 9:e107101.

Wickramasinghe S, Rincon G, Islas-Trejo A, Medrano JF (2012) Transcriptional profiling of bovine milk using RNA sequencing. *BMC Genomics* 13:e45.

Yang D, Chen H, Wang X (2007) Association of Polymorphisms of Leptin Gene with Body Weight and Body Sizes Indexes in Chinese Indigenous Cattle. *Journal of Genetics and Genomics* 34: 400-405.

Yang GL, Fu DL, Lang X (2013) Mutations in MC1R gene determine black coat color phenotype in Chinese sheep. *The Scientific World Journal* 2013:e675382.

Yousefi S, Azari MA, Zerehdaran S (2013) Effect of  $\beta$ -lactoglobulin and  $\kappa$ -casein genes polymorphism on milk composition in indigenous Zel sheep. *Archives of Animal Breeding* 56:216-224.

Zamani P, Akhondi M, Mohammadabadi MR, Banabazi MH, Abdolmohammadi AR (2011) Genetic variation of

mehraban sheep using two intersimple sequence repeat (ISSR) markers. *African Journal of Biotechnology* 10:1812-1817.

Zhang H, Wang Z, Wang S, Li H (2012) Progress of genome wide association study in domestic animals. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 3:e26.

Zhao H, Guo T, Lu Z (2021) Genome-wide association studies detects candidate genes for wool traits by resequencing in Chinese fine-wool sheep. *BMC Genomics* 22:e127.