

RESEARCH PAPER

OPEN ACCESS

Genomic scanning of selection signature in Iranian skin and wool sheep using F_{ST} unbiased estimator and hapFLK methods

Z. Patiabadi¹, M. Razmkabir^{2,*}, A. Esmailizadeh Koshkoiyeh³, M. H. Moradi⁴, A.

Rashidi⁵

1. Ph.D. Student, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

2. Associate Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

3. Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

4. Associate Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Arak, Arak, Iran

5. Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

(Received: 06-09-2022 – Revised: 12-03-2023 – Accepted: 19-03-2023)

Introduction: The principal aim of the sheep industry worldwide is to produce high-quality meat. In addition to the meat, milk, and wool production are the economic traits in sheep breeding programs. Wool production is one of the most important economic characteristics of sheep with a complex physiological and biochemical process that is influenced by genetics, environment, and nutrition. Almost all Iranian sheep breeds are double-coated and produce carpet wool. Therefore, considering the role of wool on the country's economy, it is necessary to conduct a study to identify the genetic factors affecting this trait. Identifying the genomic regions under selection is effective in understanding the processes involved in the evolution of the genome and also in identifying the genomic regions involved in the emergence of economic traits. Selective signatures in the whole genome can help us to understand the mechanisms of selection and to identify the genomic regions that have been under natural or artificial selection for many years. Since Selective signatures are usually associated with major effect genes and important economic traits, they can provide suitable information sources to improve the performance of selection programs in the future. The objective of this study was to identify the genomic regions that have been under selection in skin and wool sheep breeds.

Materials and methods: In the present study, Illumina ovine SNP600K BeadChip genomic arrays of 80 sheep from six breeds were used, three breeds were bred for their skin (Karakul, SiahKabud, and Gray Shiraz) and three breeds were bred for their wool (Sanjabi, Kermani and Baluchi). Unbiased methods of Weir and Cockerham's F_{ST} (Theta) and hapFLK were used to detect the selection signatures. Also, to check the genes and QTLs in the selected regions, the Biomart database, OAR 3.1 version of the sheep genome, was used, and the function of the identified genes was analyzed through a wide search in different databases such as Genecards and OMIM. Finally, the list of genes related to the selected regions was reported. For this purpose, the chromosomal position of SNPs with high numerical values of theta and hapFLK, as well as the 250 kbp region around these markers, were further investigated. Then, the DAVID database online search was used to investigate the biological and functional processes of genes and to study the ontology. Finally, Cytoscape software was used to determine gene networks.

Results and discussion: The results of the Theta analysis revealed 26 genomic regions on 1, 2, 6, 19, and 24 chromosomes, and the results of hapFLK revealed seven genomic regions on 6 and 19 chromosomes. Bioinformatics analysis demonstrated that some of these genomic regions overlapped with known genes related to pigment traits and characteristics of wool (*KIT* on chr 6, *MITF* on chr 19, *IGSF10* on chr 1, *PDGFRA* on chr 6), muscles (*MICALL2* on chr 24), vasodilation and immune response (*P2RY* on chr 1) and cancer (*MIR339* on chr 24, *ELFNI* on chr 24, *MAD1L1* on chr 24, *GPR87* on chr 1). The investigation of reported QTLs showed that

* Corresponding author: m.razmkabir@uok.ac.ir



these regions are related to QTLs of important economic traits, including traits related to meat, carcass, milk, body weight, bone density, and the total number of lambs born. Also, the analysis of Gene Ontology and Enriched pathway terms in regions under positive selection were related to the pathways involved in the differentiation of melanocytes and pigments, differentiation of stem cells, cellular processes, development of the immune system, blood system, reproductive and cellular processes. The results of the gene networks with the information obtained from Theta and hapFLK statistics showed that the genes identified were significantly active in the development and morphogenesis networks of the embryonic digestive tract, the networks related to pigment and melanocyte differentiation, and the networks related to Purine and G protein. However, to identify the exact function of the identified genes and QTLs, it is recommended to carry out more investigations.

Conclusions: The results of the present study and the identified genomic regions can play an important role in the study of the effect of the selection on population differentiation in two sheep breeds that bred for skin and sheep production. Subsequently, this would direct us to identify the genomic regions associated with traits that differentiate these groups. However, these areas need to be confirmed in other independent studies with more samples. In general, the data of this research can be used in research related to genomic selection, design of mating systems, and additional reviews and evaluations to improve skin and wool production in sheep.

Keywords: Theta test, hapFLK test, Genomic scanning, Iranian sheep, Selection signature

Ethics statement: This study was conducted with the full consideration of animal welfare and the approval of this study was granted by the Ethics Committee of University of Kurdistan, Iran.

Data availability statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding: The authors received funding from the Science Foundation of Iran (INSF).

Acknowledgments: The Science Foundation of Iran (INSF) is acknowledged for supporting this study under Research Plan no. 98028814.

How to cite this article:

Patiabadi, Z., Razmkabir, M., Esmailizadeh Koshkoiyeh, A., Moradi, M. H., Rashidi, A. (2023). Genomic scanning of selection signature in Iranian skin and wool sheep using F_{ST} unbiased estimator and hapFLK methods. *Animal Production Research*, 12(2), 85-103. doi: 10.22124/AR.2023.22903.1721



مقاله پژوهشی

پویش ژنومی نشانه‌های انتخاب در گوسفندان پوستی و پشمی ایرانی با استفاده از روش‌های برآوردگر نأاریب F_{ST} و hapFLK

زهرآ پتی آبادی^۱، محمد رزم‌کبیر^{۲*}، علی اسمعیلی‌زاده کشکویی^۳، محمدحسین مرادی^۴، امیر رشیدی^۵

۱- دانشجوی دکتری، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه کردستان

۲- دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه کردستان

۳- استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان

۴- دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه اراک

۵- استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه کردستان

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۱۵ - تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۲/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۸)

چکیده

بررسی نشانه‌های انتخاب در کل ژنوم به شناسایی ساز و کارهای انتخاب و تشخیص مناطقی از ژنوم که طی سالیان متمادی به‌صورت طبیعی و یا مصنوعی انتخاب شده‌اند، کمک می‌کند. هدف از این پژوهش، شناسایی نقاطی از ژنوم در گوسفندان پوستی و پشمی بود که طی سال‌های مختلف انتخاب شده‌اند. بدین منظور، ۸۰ رأس گوسفند پوستی (قره‌گل، سیاه‌کبود و کبوده‌شیراز) و پشمی (سنجابی، کرمانی و بلوچی) با استفاده از آرایه‌های گوسفندی ۶۰۰k تعیین ژنوتیپ شدند. برای شناسایی نشانه‌های انتخاب از آزمون نأاریب F_{ST} (تتا) و آزمون hapFLK استفاده شد. نتایج تتا، ۲۶ منطقه ژنومی روی کروموزوم‌های ۱، ۲، ۶، ۱۹ و ۲۴، و نتایج hapFLK، هفت منطقه ژنومی روی کروموزوم‌های ۶ و ۱۹ شناسایی کرد. تجزیه و تحلیل اطلاعات زیستی (بیوانفورماتیکی) نشان داد که برخی از این مناطق ژنومی با ژن‌های مؤثر بر صفات رنگدانه و مشخصات پشم (*MITF*، *KIT*، *IGSF10* و *PDGFRA*)، عضلات (*MICAL2*)، اتساع عروق و پاسخ ایمنی (*P2RY*) و سرطان (*MAD1L1*، *ELFN1*، *MIR339*) و *GPR87*) هم‌پوشانی دارند. بررسی QTL‌های گزارش شده نیز نشان داد که این مناطق با QTL‌های صفات مهم اقتصادی از جمله صفات مرتبط با مشخصات گوشت، لاشه، شیر، وزن بدن، تراکم استخوان و تعداد کل بره‌های متولد شده در ارتباط هستند. همچنین نواحی مورد انتخاب با مسیرهای درگیر در تمایز ملانوسیت و رنگدانه‌ها، تمایز سلول‌های بنیادی، فرآیندهای سلولی، توسعه سیستم ایمنی، سیستم خونی، فرآیندهای باروری و سلولی ارتباط داشتند. به هر حال، برای شناسایی نقش دقیق ژن‌ها و QTL‌های شناسایی شده، لازم است مطالعات تکمیلی انجام گیرد.

واژه‌های کلیدی: آزمون تتا، آزمون hapFLK، پویش ژنومی، گوسفندان ایرانی، نشانه‌های انتخاب

* نویسنده مسئول: m.razmkabir@uok.ac.ir

مقدمه

پرورش گوسفند در بیشتر مناطق جهان با هدف اصلی تولید گوشت و در موارد محدودتری به منظور تولید شیر انجام می‌شود. همچنین در مناطقی مانند استرالیا که تولیدکننده رتبه اول برای تولید پشم گوسفند در جهان است، تحقیقات گسترده‌ای برای بهبود کمیت و کیفیت تولید پشم انجام می‌گیرد. طی زمان، تولید پشم همیشه از صفات اقتصادی مهم در شاخص انتخاب گوسفند بوده است. از پشم تولید شده گوسفندان ایرانی نیز عمدتاً در صنعت فرش‌بافی استفاده می‌شود و تحقیقات برای شناسایی عوامل ژنتیکی تأثیرگذار بر بهبود این صفت، ضروری به نظر می‌رسد (Taherpour and Mirzaei, 2012; Rastifar *et al.*, 2015).

شناسایی مناطق ژنومی مورد انتخاب به درک فرآیندهای دخیل در تکامل ژنوم و همچنین در شناسایی نواحی ژنومی موثر در بروز صفات اقتصادی کمک می‌کند (Sabati *et al.*, 2006). زمانی که یک آلل سودمند طی سالیان متمادی هدف انتخاب قرار می‌گیرد باعث ایجاد نشانه‌هایی بر سطح ژنوم از جمله تغییر الگوی تنوع ژنتیکی، افزایش فراوانی آلل مطلوب، افزایش عدم تعادل پیوستگی (LD) و توسعه ساختار هاپلوتاپی می‌شود (Biswas and Akey, 2006; Qanbari *et al.*, 2014; Simianer *et al.*, 2014). یکی از روش‌های شناسایی نشانه‌های انتخاب در سطح ژنوم استفاده از اطلاعات آرایه‌های SNP و انجام آزمون‌ها و محاسبات پیچیده است. آزمون‌های آماری برآوردگر نالریب تتا (Weir and Cockerham, 1984) و hapFLK (Fariello *et al.*, 2013) بر پایه تمایز ژنومی جمعیت‌ها انجام می‌شود و به شناسایی جایگاه‌های متمایز مورد انتخاب مثبت می‌پردازند و در نهایت منجر به شناسایی نشانه‌های انتخاب در جمعیت‌ها می‌شود (de Simoni Gouveia *et al.*, 2017). از آنجایی که جایگاه‌های مورد انتخاب معمولاً با ژن‌های عمده اثر و صفات مهم اقتصادی همراه هستند، بنابراین می‌توانند منابع اطلاعاتی مناسبی برای بهبود عملکرد برنامه‌های انتخاب در آینده فراهم آورند (Hayes *et al.*, 2008; MacEachern *et al.*, 2009).

شناسایی ژن‌های مرتبط با صفات پشم به دلیل پیچیده و پرهزینه بودن داده‌های فنوتیپی بسیار مهم هستند (Wang *et al.*, 2014). رنگ پوشش بدن یک ویژگی مهم اقتصادی و تولیدی به حساب می‌آید که به میزان رنگدانه و

نسبت اوملانی به فئوملانی که به وسیله ملانوسیت تولید می‌شود، مرتبط است (Ito and Wakamatsu, 2003). می‌توان بیان کرد که ارزش اقتصادی گوسفندان پشمی را کیفیت و کمیت تولید پشم تعیین می‌کند. بنابراین شناسایی ژن‌های مرتبط با پشم نقش مهمی در اصلاح نژاد گوسفندان دارد (Purvis and Franklin, 2005).

تاکنون طبق بررسی‌های صورت گرفته، تحقیقات اندکی در جهت شناسایی ژن‌ها و QTL‌های مؤثر بر پشم و پوست انجام گرفته است که این تحقیقات عمدتاً روی صفات کیفی مانند رنگ پشم تمرکز یافته‌اند. برخی از این تحقیقات، تعدادی از ژن‌های مؤثر بر رنگ پشم همانند *MC1R* و *ASIP* را گزارش نموده‌اند (Smit *et al.*, 2002; Purvis and Franklin, 2005; Fontanesi *et al.*, 2011).

در سال‌های اخیر بررسی‌هایی برای شناسایی نشانه‌های انتخاب در گوسفندان ایرانی صورت گرفته است. در تحقیقی، مناطق ژنومی مؤثر بر صفت ذخیره چربی در دو نژاد گوسفند ایرانی زل و لری بختیاری بررسی شد و هفت منطقه ژنومی روی سه کروموزوم برای این صفت شناسایی شد (Moradi *et al.*, 2012). در تحقیقی دیگر که به منظور شناسایی نشانه‌های انتخاب در گوسفندان زندی انجام شد، ۱۱ منطقه ژنومی روی ۱۰ کروموزوم شناسایی شد که این مناطق به‌طور مستقیم و غیرمستقیم با ژن‌های مؤثر بر سازگاری به آب و هوای گرم و خشک، پاسخ ایمنی، توسعه و ساختار بدن، سوخت و ساز و انرژی هم‌پوشانی داشتند و همچنین QTL‌هایی شناسایی شد که با رشد، لاشه و پشم مرتبط بودند (Mohammadi *et al.*, 2018). جایگاه‌های مورد انتخاب در گوسفندان بلوچی و زل نیز به وسیله Manzari *et al.* (2017) بررسی شد. نتایج این تحقیق، ۱۷ جایگاه ژنی روی ۱۱ کروموزوم را شناسایی نمود که با ژن‌های مؤثر بر گسترش نظام استخوان‌بندی و دم، ایمنی و یاخته‌شناسی، سوخت و ساز قند، انرژی و تولیدمثل هم‌پوشانی داشتند.

در این پژوهش از گوسفندان پوستی-گوشتی نژادهای قره-گل، سیاه‌کبود و کبوده‌شیراز و گوسفندان پشمی-گوشتی نژادهای سنجابی، کرمانی و بلوچی (شکل ۱) استفاده شد. با توجه به تحقیقات اندک انجام شده در زمینه پوستی و پشمی بودن گوسفندان ایرانی، هدف از این تحقیق، بررسی ژنومی نشانه‌های انتخاب در گوسفندان پوستی و پشمی ایرانی و شناسایی مناطقی از ژنوم است که در این دو گروه

این منظور، با توجه به اطلاعات موجود از هر نژاد، از دام-هایی با ویژگی‌های خاص نمونه‌برداری انجام شد و همچنین هر دو حیوان ماده و نر به‌طور تصادفی از چند گله نمونه-برداری شدند.

کنترل کیفیت داده‌های اولیه: داده‌های حاصل از تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها جهت کنترل کیفیت مورد بررسی قرار گرفتند. به‌طور کلی، کنترل کیفیت داده‌ها با نرم‌افزار PLINK نسخه ۱/۹ (Purcell et al., 2007) در سه مرحله انجام شد. ابتدا نشانگرهایی که فراوانی آلل نادر (Minor Allele Frequency) در آنها کمتر از یک درصد بود، شناسایی و حذف شدند (Edea et al., 2017). سپس بر اساس درصدی از نمونه‌ها که برای آن نشانگر، تعیین ژنوتیپ شده‌اند (Call rate) فیلتراسیون انجام گرفت و SNPهایی که نرخ تعیین ژنوتیپ برای آنها کمتر از ۹۵ درصد بود، حذف شدند (Mastrangelo et al., 2019). در نهایت، SNPهای با موقعیت ژنومی ناشناخته نیز از داده‌ها حذف شدند (Moradi et al., 2012). سپس برای داشتن یک دیدگاه کلی درباره ساختار جمعیتی نمونه‌های مورد مطالعه و شناسایی حیواناتی که خارج از گروه نژادی خود قرار گرفته‌اند، PCA یا تجزیه مولفه‌های اصلی با استفاده از دستور prcomp در محیط نرم‌افزار R نسخه 3.6.1 انجام شد.

مورد انتخاب قرار گرفته‌اند که جزء مناطق ژنومی نامزد برای صفات اقتصادی از جمله پشم است.

مواد و روش‌ها

نمونه‌گیری: جهت انجام این تحقیق و شناسایی نشانه‌های انتخاب در سطح ژنوم، گوسفندان به دو دسته پوستی شامل نژادهای قره‌گل، سیاه‌کبود و کبوده‌شیراز، و پشمی شامل نژادهای سنجابی، کرمانی و بلوچی تقسیم‌بندی شدند که جزئیات مربوط به هر نژاد در جدول ۱ ارائه شده است.

تعیین ژنوتیپ حیوانات: داده‌های ژنومی مورد استفاده در این تحقیق از نمونه خون ۸۰ راس گوسفند ایرانی به‌دست آمد (جدول ۱). استخراج DNA در آزمایشگاه ژنتیک مولکولی، گروه علوم دامی، دانشگاه شهید باهنر کرمان انجام گرفت. کمیت و کیفیت DNA استخراج شده به وسیله اسپکتروفتومتر و الکتروفورز ژل آگارز یک درصد بررسی شد. سپس نمونه‌ها با استفاده از آرایه‌های گوسفندی ۶۰۰k در موسسه AgrResearch در نیوزلند و به وسیله یک شرکت چینی به نام Berry Genomics ژنوتیپ شدند. این آرایه‌ها امکان تعیین ژنوتیپ همزمان ۶۰۶۰۰۶ جایگاه نشانگری را فراهم می‌کنند. در انتخاب حیوانات سعی شد از انتخاب حیوانات دورگه در یک نمونه جلوگیری شود. برای



Fig. 1. Pictures and places of distribution for skin and wool sheep

شکل ۱- تصاویر و محل پراکنش گوسفندان پوستی و پشمی

جدول ۱- خلاصه ویژگی‌های فنوتیپی و محیطی گوسفندان پوستی و پشمی

Table 1. Summary of phenotypic characteristics and environmental variables in wool and skin sheep breeds

Breed	Sampling location	Abbreviation	n	Phenotypic and environmental variables			Group
				Coat colour	Agro-ecology	Use	
Karakul	Sarakhs	KAR	15	Coloured	Tropical	Skin- Meat	skin
SiahKabud	Qom	SKD	15	Coloured	Tropical	Skin- Meat	
Gray Shiraz	Shiraz	GRS	9	Coloured	Tropical	Skin- Meat	
Sanjabi	Kermanshah	SAN	14	White	Cold	Wool- Meat	wool
Kermani	Kerman	KER	15	White	Tropical	Wool- Meat	
Baluchi	Kahnootj	BAL	12	White	Tropical	Wool- Meat	

(Moradi *et al.*, 2022) و توزیع آن در سطح ژنوم مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت تنها ۰/۰۱ درصد از ژنوم که در آن تمام SNPهای مجاور دارای ارزش بالای تتا و hapFLK بودند، به عنوان نشانه‌های انتخاب تعیین شدند و بر اساس آماره حاصل، نمودار منتهن برای شناسایی مناطق انتخاب با استفاده از نرم‌افزار Haploview (Barrett, 2005) رسم شد.

شناسایی ژنهای گزارش شده در مناطق مورد انتخاب و مطالعه هستی‌شناسی: برای بررسی ژن‌ها و QTLهای موجود در مناطق مورد انتخاب از پایگاه اطلاعاتی Biomart (<http://www.ensembl.org/biomart/>) نسخه ژنومی OAR 3.1 ژنوم گوسفند استفاده شد و عملکرد ژن‌های شناسایی شده به صورت جستجوی گسترده در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف همچون Genecards (<https://www.genecards.org/>) و OMIM (<https://www.omim.org/>) مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت، لیست ژن‌های مرتبط با مناطق مورد انتخاب گزارش شد. بدین منظور، موقعیت کروموزومی SNPهایی که ارزش عددی تتا و hapFLK بالایی داشتند به علاوه ۲۵۰ کیلو جفت باز ناحیه اطراف این نشانگرها مورد بررسی بیشتر قرار گرفت. سپس برای بررسی فرآیندهای زیستی و عملکردی ژن‌ها و مطالعه هستی‌شناسی از جستجوی برخط پایگاه اطلاعاتی DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) استفاده شد. در نهایت، جهت تعیین شبکه‌های ژنی از نرم افزار Cytoscape نسخه 3.5.1 نیز استفاده شد.

نتایج و بحث

پس از مراحل مختلف کنترل کیفیت داده‌ها، ۵۵۸۲۴۲ نشانگر SNP مربوط به ۸۰ راس گوسفند (۳۹ راس پوستی

تجزیه‌های آماری: برای تعیین نشانه‌های انتخاب در گوسفندان پوستی و پشمی، ارزش‌های F_{ST} برای هر نشانگر SNP به روش برآوردگر ناریب تتا (Weir and Cockerham, 1984) در محیط نرم‌افزار R نسخه 3.6.1 به صورت کدنویسی محاسبه شد. F_{ST} با استفاده از رابطه زیر برآورد می‌شود (MacEachern *et al.*, 2009):

$$F_{ST} = \frac{H_T - H_S}{H_S}$$

در این رابطه، H_T و H_S به ترتیب هتروزایگوسیتی مورد انتظار در کل جمعیت و هتروزایگوسیتی داخل زیر جمعیت-ها است. F_{ST} یک روش ارزیابی تفرق جمعیتی بر پایه داده‌های چندشکلی ژنتیکی است. ارزش‌های به دست آمده از تجزیه و تحلیل این آماره می‌توانند بین ۰ (بدون تفاوت) تا ۱ (تفاوت کامل، که هر جمعیت برای آلل متفاوتی تثبیت شده‌اند) متغیر باشند. در روش تتا، تفاوت اندازه جمعیت و خطای نمونه‌گیری در نظر گرفته می‌شود و به این دلیل نسبت به روش F_{ST} دارای دقت بیشتری است (Bonhomme *et al.*, 2010). همچنین به منظور شناسایی نشانه‌های انتخاب در نژادهای مورد مطالعه از روش‌های آماری بسط هاپلوتاپی روش FLK Single Marker (Bonhomme *et al.*, 2010) با عنوان آزمون hapFLK (Fariello *et al.*, 2013) نیز استفاده شد. این آماره به وسیله اسکریپت پایتون ارائه شده در صفحه وب hapFLK (<https://forge-dga.jouy.inra.fr/projects/hapflk>)

محاسبه شد. استفاده از این روش تا حد زیادی قدرت تشخیص نشانه‌های انتخاب را با استفاده از داده‌های حاصل از تراشه‌های با تراکم بالا افزایش می‌دهد (Fariello *et al.*, 2013). جهت شناسایی بهتر نشانه‌های انتخاب به جای در نظر گرفتن ارزش عددی هر SNP، میانگین ارزش‌های عددی ده SNP مجاور، زیر عنوان Win10 در نظر گرفته شد

این منطقه با مشخصات پشم در ارتباط هستند. رنگ پوشش نژادهای گوسفندی که برای پوست و پشم نگهداری می‌شوند، یک ویژگی مهم اقتصادی است. رنگ پوشش سفید، ارزش اقتصادی بالایی دارد و وجود الیاف رنگی در پشم سفید به‌طور قابل توجهی کیفیت و ارزش الیاف را کاهش می‌دهد. ژن *KIT* در تشکیل این رنگدانه‌ها نقش دارد و روی رنگ پوشش تاثیر می‌گذارد (Peñagaricano et al., 2012; Signer-Hasler et al., 2019). *KIT* یک پروتئین گیرنده تیروزین کیناز III هست که نقش اساسی در رشد ملانوسیت دارد (Saravanaperumal et al., 2021). *MITF* نیز یک فاکتور رونویسی است که در تنظیم مسیر انواع سلول‌ها از جمله ملانوسیت، استئوکلاست‌ها و ماست سل‌ها نقش دارد. جهش در این ژن می‌تواند منجر به کاهش رنگدانه پوست و چشم، تحلیل استخوان‌ها و ناشنوایی شود (*MITF* gene). به‌طور کلی، *MITF* بیان ژن‌های مختلفی که برای ساخت طبیعی ملانین در ملانوسیت ضروری هستند را کنترل می‌کند و در رنگدانه نقش داشته و روی رنگ پوشش تاثیر می‌گذارد (Koseniuk et al., 2018). ژن *IGSF10* نیز در مشخصات فولیکول و ضخامت پشم نقش دارد و بخش‌های پوست را در طول مورفوژنز اولیه تنظیم می‌کند (Li et al., 2020). همچنین ژن *PDGFRA* نیز در رنگدانه مو نقش ایفا می‌کند (García-Gámez et al., 2011). نتایج پژوهش‌های متعدد نشان داده است که بیش از ۳۰۰ ژن در رنگدانه‌سازی پستانداران شناسایی شده است ولی چند ژن اصلی مسئول رنگدانه‌سازی در حیوانات اهلی گزارش شده‌اند (Liu et al., 2009; Suzuki, 2013). همچنین نتایج پژوهش‌ها نشان داده است که رنگ پوست و پوشش بیشتر گوسفندان جهان به وسیله ژن‌های *KIT*، *ASIP* و *MITF* تعیین می‌شود (Kijas et al., 2012). در تحقیق Fariello et al. (2014) که روی گوسفندان جهان انجام شد، نیز ژن‌های *KIT* و *MITF* به عنوان ژن‌های موثر بر رنگ پوست و پشم نیز شناسایی شدند. ژن *MICAL2* نقش مهمی در توسعه الیاف عضلانی دارد. در تحقیقی روی گاوهای چینی نشان داده شد که CNVهای این ژن به‌طور قابل توجهی با قد و طول مرتبط بودند (Xu et al., 2013). این ژن می‌تواند با پروتئین‌های متصل شونده به اکتین تعامل داشته باشد و اتصال متقابل اکتین را تنظیم کند. خاموش کردن این ژن، تکثیر سلولی سرطان تخمدان، مهاجرت و تهاجم را نیز سرکوب می‌کند

و ۴۱ راس پشمی) برای تجزیه و تحلیل بعدی انتخاب شدند (جدول ۲).

تجزیه مولفه‌های اصلی به منظور بررسی نحوه کلاسه‌بندی حیوانات بر اساس نژاد در دو گروه پوستی و پشمی انجام شد. حیوانات پوستی با رنگ قرمز و حیوانات پشمی با رنگ مشکی نشان داده شده است (شکل ۲). بر اساس این نمودار، PC1 و PC2 به ترتیب ۴/۸۲ و ۳/۱۵ درصد از کل واریانس را به خود اختصاص می‌دهند. در مطالعه‌ای که Kijas et al. (2012) روی گوسفندان سراسر دنیا انجام دادند، PC1 به مقدار ۲/۹۸ درصد از کل واریانس و PC2 حدود ۱/۴۴ درصد از واریانس را توجیه کردند. همچنین در مطالعه Barendes et al. (2009)، واریانس توجیهی برای PC1 و PC2 به ترتیب ۶/۱ و ۳/۷ درصد از کل واریانس بود. بنابراین، با همین مقادیر می‌توان امیدوار به یافتن مناطقی از ژنوم بود که به‌صورت معنی‌دار مورد انتخاب قرار گرفته‌اند. البته می‌توان بیان کرد که بخشی از واریانس پایین می‌تواند به دلیل تنوع بالای نمونه‌گیری باشد. همچنین نتایج PCA نشان داد که هیچ حیوانی خارج از دسته خود قرار نگرفته است.

نشانه‌های انتخاب شناسایی شده با استفاده از روش ناآریب *F_{ST}* (تتا) و بررسی بیوانفورماتیکی این مناطق ژنومی: نتایج همبستگی بین آماره *F_{ST}* و تتا در شکل ۳ نشان داده شده است. به دلیل تعداد تقریباً یکسان نمونه‌ها در هر گروه، همبستگی بالایی بین این دو آماره (۰/۹۵) وجود داشت. بنابراین در ادامه متن، نتایج آزمون تتا که همان شاخص تثبیت تصحیح شده برای اندازه نمونه است و نتایج دقیق-تری را ارائه می‌دهد، گزارش می‌شود.

نمودار منهن در شکل ۴ بر اساس آماره تتا نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود جمعاً ۲۶ جایگاه ژنی روی کروموزوم‌های ۱ (یک جایگاه)، ۲ (یک جایگاه)، ۶ (۱۴ جایگاه)، ۱۹ (پنج جایگاه) و ۲۴ (پنج جایگاه)، حد آستانه را رد کرده و به عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی شدند. بالاترین سیگنال انتخاب روی کروموزوم ۶ مشاهده شد.

ژن‌های شناسایی شده در مناطق مورد انتخاب در جدول ۳ ارائه شده است. ژن‌های *IGSF10* (کروموزوم ۱)، *PDGFRA* (کروموزوم ۶)، *KIT* (کروموزوم ۶) و *MITF* (کروموزوم ۱۹) با رنگدانه و مشخصات پشم در ارتباط بودند. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است اوج آماره آزمون روی کروموزوم ۶ مشاهده می‌شود که ژن‌های شناسایی شده در

(Zhu *et al.*, 2015). *P2RY* ها تقریباً در تمام بافت‌ها وجود دارند و پاسخ‌هایی از جمله اتساع عروق، لخته شدن خون و پاسخ ایمنی را در پی دارند (Erlinge, 2011; Janicki *et al.*, 2018). *GPER* ها نیز در سیستم عصبی، تولید مثل، سوخت و ساز، استخوان و سیستم قلبی عروقی و ایمنی نقش دارند (Olde and Leeb-Lundberg, 2009).

جدول ۲- توصیف کنترل کیفیت در گوسفندان پوستی و پشمی

Table 2. Description of the quality control steps in wool and skin sheep breeds

Number of Animals	80 (41 male, 39 female)
Number of SNPs	606006
Excluding animals with more than 5% of the lost genotype	0
Excluding SNPs $\leq 1\%$ MAF over all animals	31507
Excluding SNPs $\leq 95\%$ Call rate over all animals	15844
Excluding SNPs with unknown location	143
Remaining SNPs	558242

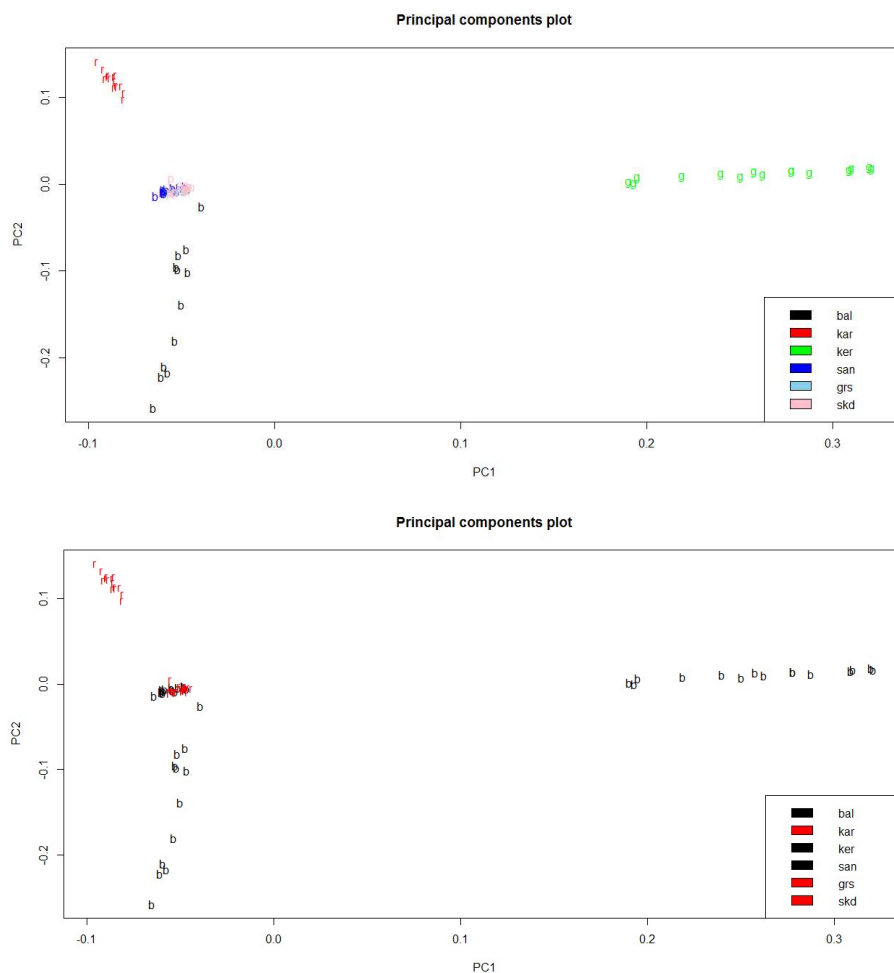
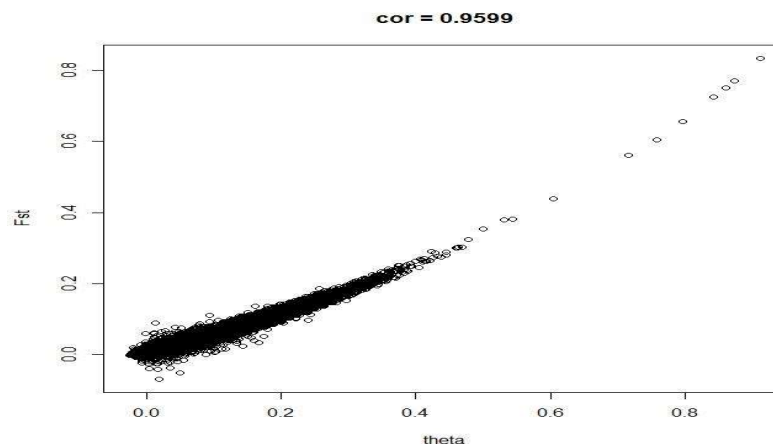


Fig. 2. PCA plot for wool and skin sheep breeds: In the top figure, each breed is shown with one color, and in the bottom figure, wool and skin sheep are shown with black and red colors, respectively

شکل ۲- خوشه‌بندی حیوانات براساس تجزیه مولفه‌های اصلی (PCA) با استفاده از داده‌های SNP کل ژنوم: در شکل بالا، هر نژاد با یک رنگ و در شکل پایین، گوسفندان پشمی و پوستی به ترتیب با رنگ مشکی و قرمز نشان داده شده است

Fig. 3. Correlation between F_{ST} and Theta values

شکل ۳- همبستگی بین ارزش‌های F_{ST} و θ

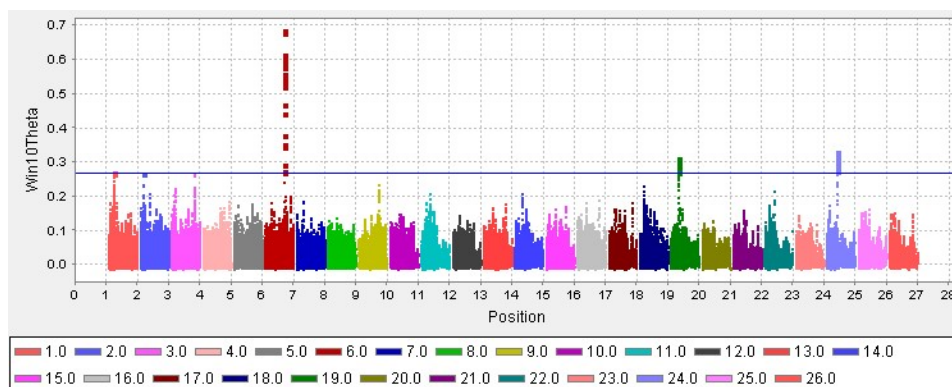


Fig. 4. Distribution of win10 theta values for wool and skin sheep breeds by chromosome: SNP positions in the genome (bp) are shown on the X-axis for different chromosomes, and windowed F_{ST} (Theta) are plotted on the Y-axis

شکل ۴- توزیع ارزش‌های Win10 θ در سطح ژنوم گروه پوستی و پشمی: موقعیت ژنومی SNP ها روی محور X و ارزش θ آنها روی محور Y نشان داده شده است. مناطقی که بالای خط آستانه قرار دارند، مناطقی هستند که در صدک ۹۹/۹۹ کل ارزش‌های θ قرار دارند و در مقایسه گروه پوستی-پشمی به صورت متمایز (واگرا) هدف انتخاب قرار گرفته‌اند

فریتین نیز در پاسخ به تنش‌هایی مانند آنکسی افزایش می‌یابد (Larade and Storey, 2004; Ong *et al.*, 2005). ژن *MED12L* در رونویسی تمام ژن‌های وابسته به RNA پلیمراز II نقش دارد و مسئول ناتوانی ذهنی مرتبط با نقص رونویسی است و همچنین در ویژگی‌های سلامت نیز نقش ایفا می‌کند (Nizon *et al.*, 2019; Crespo-Piazuelo *et al.*, 2021).

GPR146 روی کروموزوم ۱۴ با سطوح لیپید پلازما در ارتباط است و سطح کلسترول خون را تنظیم می‌کند (Yu *et al.*, 2019; Wilkins *et al.*, 2022). ژن *MAD1L1* نیز در کنترل چرخه سلولی و سرکوب تومور نقش ایفا می‌کند

زنجیره سبک فریتین پروتئینی است که به وسیله ژن *FTL* کدگذاری می‌شود که مسئول ذخیره آهن درون سلولی در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها است. آهن در توسعه نورون‌ها، زنجیره انتقال الکترون و ساخت و تجزیه انتقال دهنده‌های عصبی بسیار مهم است. *FTL* به عنوان یک مخزن آهن عمل می‌کند و نیز آهن اضافی را از بدن خارج می‌کند (Vidal *et al.*, 2008; FTL ferritin, 2009). غلظت فریتین در حضور عفونت یا سرطان به شدت افزایش می‌یابد. اندوتوکسین‌ها تنظیم‌کننده ژن کدکننده فریتین هستند و در نتیجه باعث افزایش غلظت فریتین می‌شوند. غلظت

QTL‌هایی که در مناطق مورد انتخاب شناسایی شدند نیز بررسی شدند (جدول ۳). این QTL‌ها بیشتر با صفات مرتبط با مشخصات گوشت، لاشه و شیر، تغییر هماتوکریت، وزن بدن، تراکم استخوان، تعداد کل بره‌های متولد شده و تعداد تخم مدفوع در ارتباط بودند. وجود این QTL‌ها و نیز ژن‌های مرتبط در این دو دسته وجود تفاوت و تنوع در صفات بین دو گروه را تایید می‌کند.

(Entrez Gene). *ELFNI* در سرطان کولون نقش دارد و جهش در این ژن سبب تشنج، ناهنجاری‌های حرکتی و پیش فعالی می‌شود (Dolan and Mitchell, 2013; Lei *et al.*, 2020). ژن‌های *MIR339* و *GPR87* نیز در سرطان نقش ایفا می‌کنند (Li *et al.*, 2019; Ceylan *et al.*, 2020; Bai *et al.*, 2022). همچنین *GPR87* تولید شیر را افزایش می‌دهد (Yu *et al.*, 2019).

جدول ۳- ژن‌ها و QTL‌های شناسایی شده مورد انتخاب در نژادهای پشمی و پوستی گوسفندان برای نتایج آماره تتا
Table 3. The identified genes and QTLs published under selection in wool and skin sheep breeds for Theta test results

Chromosome	Signal position	Gene name	QTL
1	234707836- 234708164	<i>FTL- IGSF10- MED12L- P2RY12- P2RY13- GPR87- P2RY14- WSP251</i>	Meat docosapentaenoic acid content, Bone weight in carcass, Carcass fat percentage, Reproductive seasonality, Trichostrongylus colubriformis FEC, Meat eicosapentaenoic acid content, Meat polyunsaturated fatty acid content
2	172882634	-	Meat docosapentaenoic acid content, Milk protein percentage, Milk fat percentage, milk lactose yield, Milk Yield, Meat arachidonic acid content, Meat eicosapentaenoic acid content, Hot carcass weight, Body weight (slaughter), Meat linolenic acid content
6	69885142- 70058429	<i>PDGFRA- KIT</i>	Fecal egg count, Total lambs born, Body weight (slaughter)
19	31589131- 31646295	<i>MDFIC2-MITF</i>	-
24	41189919- 41246710	<i>GPR146-MAD1L1- ELFNI- PSMG3- TMEM184A- INTS1- MICALL2- GPER1- MIR339</i>	Milk fat percentage, milk capric acid content, milk myristic acid content, Milk pentadecylic acid content, milk palmitic acid content, Milk cis-10 heptadecenoic acid content, milk conjugated linoleic acid content, bone density, Milk Yield, milk lactose yield, Fecal egg count, Milk protein yield, Milk fat yield

اوملانین (eumelanin)، فئوملانین (pheomelanin) و نئوملانین (neuromelanin) وجود دارد که بیشترین نوع، اوملانین است که مسئول تولید رنگ سیاه و قهوه‌ای است. فئوملانین در تولید رنگ قهوه‌ای و قرمز نقش دارد و نئوملانین نیز در مغز وجود دارد که تاکنون عملکرد دقیق آن مشخص نشده است (Fedorow *et al.*, 2005; Haining and Achat-Mendes, 2017; Cao *et al.*, 2021). پوست و موی تیره دارای ملانوزوم‌هایی با مقادیر بیشتر ملانین هستند، بنابراین مرگ این سلول‌ها منجر به ایجاد پوست و موی روشن یا کاملاً سفید می‌شود. به‌طور کلی، ملانین یک رنگدانه تیره است که رنگ پوست و پوشش بدن به خاطر وجود این ماده است. ملانوسیت‌ها از راه فرآیندی به نام ملانوتوز، ملانین تولید می‌کنند که رنگدانه‌ای است که در

نتایج تجزیه هستی‌شناسی به منظور درک بهتر عملکردهای ژن‌های مورد انتخاب در جدول ۴ بررسی شده است. برخی از مسیرهای شناسایی شده در این تحقیق به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم با پوشش بدن در ارتباط هستند. مسیرها نشان داد که ژن‌ها در مسیرهای فرآیندهای سلولی (Regulation of cell) و تمایز ملانوسیت‌ها (Melanocyte differentiation) دخیل هستند. ملانین از اسید آمینه تیروزین مشتق شده است و واژه‌ای است برای گروهی از رنگدانه‌های طبیعی که در بیشتر موجودات زنده یافت می‌شود. ملانین به وسیله ملانوسیت‌ها که گروه تخصصی از سلول‌های شناخته شده هستند، تولید می‌شود. ملانوسیت‌ها، سلول‌های مشتق شده از تاج عصبی هستند که مسئول تولید ملانین هستند. به‌طور کلی، سه نوع ملانین به نام‌های

نژادهای مختلف می‌شود (Agar and Young, 2005; Hirobe, 2011). به‌طور کلی، رنگ پوست و پشم در گوسفندان با توجه به مقدار و نوع پلیمرهای ملانین که در فولیکول‌های مو و در لایه پایه پوست قرار دارند، تعیین می‌شود (Tobin and Bystry, 1996; Rees, 2003). همان‌طور که قبلاً اشاره شد رنگ پوشش بدن یک ویژگی اقتصادی مهم در گوسفندان است که هر چه پشم و پوست دارای رنگدانه‌های کمتری باشند، ارزش اقتصادی بالاتری دارند. مسیر تمایز ملانوسیت به وسیله دو ژن *KIT* و *MITF* کنترل می‌شوند که در قسمت ژن‌ها درباره عملکرد آنها توضیح داده شد.

شبکه‌های ژنی با اطلاعات بدست آمده از آماره تتا در شکل ۵ نشان داده شده است که می‌توان به شبکه‌های توسعه و مورفوژنز دستگاه گوارش جنینی و شبکه‌های مرتبط با پورین و پروتئین G اشاره کرد.

جدول ۴- تجزیه هستی‌شناسی و مسیرهای شناسایی شده در مناطق مورد انتخاب مثبت برای نتایج آماره تتا

Table 4. Analysis of gene ontology and enriched pathway terms in regions under positive selection for Theta test results

GO Term	Biological process	P-value	Genes
GO:0016477	cell migration	0.005	<i>KIT-IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0030818	negative regulation of cAMP biosynthetic process	0.008	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0030815	negative regulation of cAMP metabolic process	0.008	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0007194	negative regulation of adenylate cyclase activity	0.008	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0030800	negative regulation of cyclic nucleotide metabolic process	0.009	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0030803	negative regulation of cyclic nucleotide biosynthetic process	0.009	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0031280	negative regulation of cyclase activity	0.009	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0051674	localization of cell	0.009	<i>KIT-IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0048870	cell motility	0.009	<i>KIT-IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0051350	negative regulation of lyase activity	0.009	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0030334	regulation of cell migration	0.01	<i>IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0030809	negative regulation of nucleotide biosynthetic process	0.01	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:1900372	negative regulation of purine nucleotide biosynthetic process	0.01	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0045595	regulation of cell differentiation	0.01	<i>KIT-IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:2000145	regulation of cell motility	0.01	<i>IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0040011	locomotion	0.01	<i>KIT-IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0051270	regulation of cellular component movement	0.01	<i>IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0040012	regulation of locomotion	0.01	<i>IGSF10-MITF-PDGfra-P2RY12</i>
GO:0030318	melanocyte differentiation	0.01	<i>KIT-MITF</i>
GO:0030817	regulation of cAMP biosynthetic process	0.01	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0030814	regulation of cAMP metabolic process	0.01	<i>GPR87-W5P251</i>
GO:0045761	regulation of adenylate cyclase activity	0.01	<i>GPR87-W5P251</i>

پوست، چشم، مو، حفره بینی و گوش داخلی یافت می‌شود. از نظر عملکردی نیز ملانین در برابر اشعه ماوراء بنفش محافظت می‌کند. ملانوسیت‌ها همچنین در سیستم ایمنی نقش دارند. پس از ساخت، ملانین در اندامک‌های خاصی به نام ملانوزوم ذخیره می‌شود که با انتقال به کراتینوسیت‌های مجاور، رنگدانه ایجاد می‌کند. بنابراین پوست‌های تیره‌تر نسبت به پوست‌های روشن‌تر دارای ملانوزوم بیشتری هستند. تفاوت رنگ پوشش بدن بین دام‌های دارای رنگدانه‌های روشن و تیره به دلیل تعداد (کمیت) ملانوسیت‌ها در پوست آنها نیست، بلکه به دلیل سطح فعالیت ملانوسیت‌ها است. می‌توان گفت که بین نژادهای مختلف تراکم ملانوسیت‌ها در پوست و مو برابر است، بنابراین تفاوت در میزان تولید رنگدانه به وسیله ملانوسیت‌ها که به نژاد، عوامل ژنتیکی، عوامل هورمونی و تماس با آفتاب ارتباط دارد، باعث تفاوت رنگ پوست در

می‌کنند و سیگنال‌هایی که از محرک‌های خارج از سلول ایجاد می‌شود را به داخل سلول منتقل می‌کنند. عواملی که توانایی این پروتئین‌ها را برای اتصال و هیدرولیز گوانوزین تری فسفات (GTP) به گوانوزین دی فسفات (GDP) کنترل می‌کنند، می‌توانند عملکرد و فعالیت آنها را تنظیم کنند. هنگامی که آنها به GTP محدود می‌شوند، روشن هستند و زمانی که به GDP محدود می‌شوند، خاموش هستند. پروتئین‌های G متعلق به گروه بزرگتری از آنزیم‌ها به نام GTPases هستند. پروتئین G با فعال کردن مجموعه‌ای از رویدادهای سیگنالینگ باعث تغییر در عملکرد سلول می‌شود. سیگنال‌های بسیاری از هورمون‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و دیگر فاکتورهای سیگنالینگ، به وسیله پروتئین‌های G که با هم کار می‌کنند و گیرنده جفت شده با پروتئین G، منتقل می‌شوند (Reece, 2002). می‌توان بیان کرد که نقش پروتئین‌های G، تنظیم آنزیم‌های متابولیک، کانال‌های یونی، پروتئین‌های ناقل و دیگر بخش‌های ماشین سلولی و کنترل رونویسی، تحرک، انقباض و ترشح است که در تنظیم عملکردهای گسترده‌ای همانند رشد جنینی، یادگیری و حافظه و هموستاز نقش ایفا می‌کنند (Neves et al., 2002).

گیرنده پورینی که به عنوان گیرنده‌های پورینرژیک نیز شناخته می‌شوند، خانواده‌ای از مولکول‌های غشای سلولی هستند که تقریباً در تمام بافت‌های پستانداران یافت می‌شوند (North, 2002). این گیرنده‌ها در یادگیری و حافظه، رفتار حرکتی و تغذیه‌ای و خواب نقش دارند (Burnstock, 2013). به‌طور خاص، آنها در چندین عملکرد سلولی، از جمله تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی عصبی، واکنش‌پذیری عروقی، آپوپتوز و ترشح سیتوکین نقش دارند (Ulrich et al., 2012; Burnstock, 2013). جزئیات نقش آنها و اینکه محیط بیرونی چه تأثیری بر نحوه عملکردشان می‌گذارد، در دست بررسی است. برای اولین بار، اصطلاح گیرنده پورینرژیک هنگام توصیف گیرنده‌های خاصی که مسئول شل‌شدگی ماهیچه‌های جدار روده‌ها در پاسخ به آندوزین تری فسفات یا آندوزین بودند استفاده شد. گیرنده‌های پورینرژیک در اوایل تکامل ظاهر شدند و عمدتاً عملکردهای سلولی را تنظیم می‌کنند و می‌توان بیان کرد که از عمده‌ترین گیرنده‌ها در موجودات زنده هستند (Cao et al., 2014).

پروتئین‌های G خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که به عنوان پروتئین‌های متصل به نوکلئوتید گوانین شناخته می‌شوند، که به عنوان محرک‌های مولکولی در داخل سلول نقش ایفا

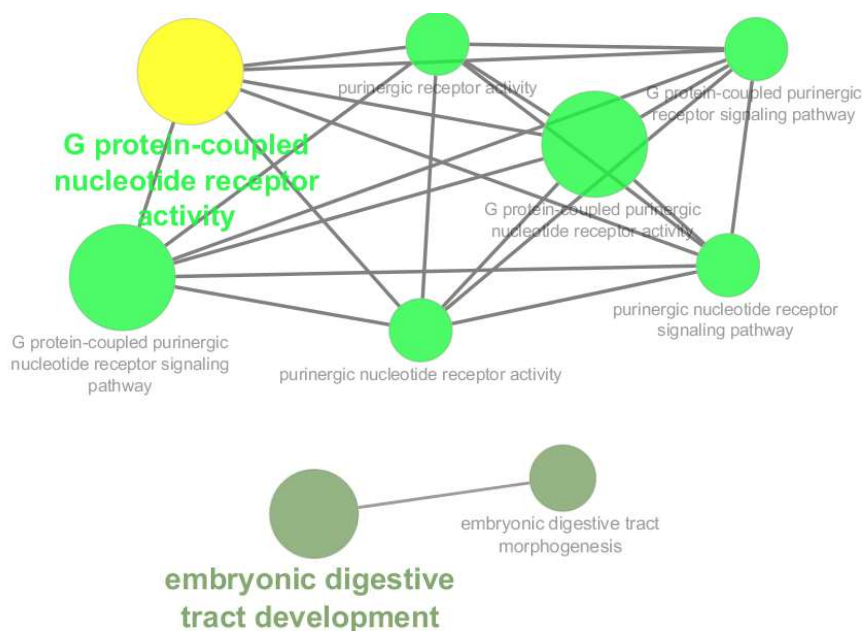


Fig. 5. Gene networks for Theta test results: In this figure, it is shown that the identified genes are significantly active in which networks and the interactions of the networks with each other are shown

شکل ۵- نتایج شبکه ژنی آماره تتا: در این شکل نشان داده شده است که ژن‌های شناسایی شده به‌طور معنی‌دار در چه شبکه‌هایی فعالیت می‌کنند و تعاملات شبکه‌ها با یکدیگر نشان داده شده است

مشخصات پشم بود، توضیح داده شده است. نتایج بررسی QTL حاکی از آن است که QTLها بیشتر با صفات مرتبط با وزن بدن، تعداد تخم در مدفوع و کل بره‌های متولد شده در ارتباط بودند. QTLها و ژن‌های مرتبط نشان‌دهنده وجود تفاوت و تنوع در صفات بین دو گروه پوستی و پشمی است.

تجزیه هستی‌شناسی برای درک بهتر عملکردهای ژن‌های مورد انتخاب انجام شد و نتایج آن در جدول ۶ نشان داده شده است. بر اساس نتایج، ژن‌ها در مسیرهای تمایز ملانوسیت‌ها و رنگدانه‌ها (Pigment cell differentiation)، تمایز سلول‌های بنیادی (Stem cell differentiation)، توسعه سیستم ایمنی بدن (Immune system development)، توسعه دستگاه گوارش (Digestive tract development)، سیستم خونی (Hemopoiesis)، سیستم جنسی (System sexual)، فرآیندهای باروری (Regulation of fertility) و فرآیندهای سلولی (Regulation of cell) دخیل هستند. مسیر تمایز ملانوسیت با نتایج تتای یکسان بود که توضیحات مرتبطه در قسمت قبل ارائه شده است.

شناسایی نشانه‌های انتخاب با استفاده از روش hapFLK و بررسی بیوانفورماتیکی این مناطق ژنومی: نمودار منتهن بر اساس ضرایب hapFLK در شکل ۶ نشان داده شده است. بر اساس این آماره، هفت ناحیه ژنومی به عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی شدند. این مناطق روی کروموزوم‌های ۶ (شش ناحیه) و ۱۹ (یک ناحیه) واقع شده‌اند که همانند نتایج تتای، بالاترین سیگنال انتخاب روی کروموزوم ۶ مشاهده شد.

روش‌های آماری مختلف برای شناسایی نشانه‌های انتخاب از جمله آماره تتای و hapFLK که در تحقیق حاضر استفاده شدند، دارای پیش فرض‌های آماری متفاوتی هستند که هر آماره و روش ممکن است مناطق ژنومی متفاوتی را به عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی کنند (Pavlidis and Alachiotis, 2017). نتایج تحقیقات پیشین نشان داده است هنگامی که با استفاده از روش‌های آماری مختلف، مناطق ژنومی و ژن‌های مشترکی شناسایی شوند، این مناطق کاندیدای معتبری برای صفت مورد مطالعه هستند (Grossman et al., 2010; Moradi et al., 2022). همان‌طور که در جدول ۵ مشاهده می‌شود، ژن‌های شناسایی شده در آماره hapFLK با آماره تتای مشترک هستند که در قسمت‌های قبل درباره عملکرد آنها که روی رنگدانه و

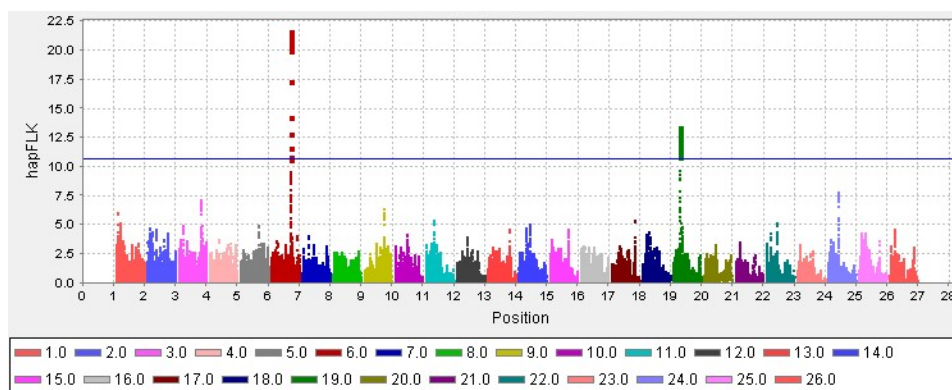


Fig. 6. Distribution of hapFLK values for wool and skin sheep breeds by chromosome: SNP positions in the genome (bp) are shown on the X-axis for different chromosomes, and windowed hapFLK are plotted on the Y-axis

شکل ۶- توزیع ارزش‌های hapFLK در سطح ژنوم گوسفندان پوستی و پشمی بر حسب کروموزوم: موقعیت ژنومی SNPها روی محور X و ارزش تتای آنها روی محور Y نشان داده شده است

جدول ۵- ژن‌ها و QTL‌های شناسایی شده مورد انتخاب در نژادهای پشمی و پوستی گوسفندان برای نتایج آماره hapFLK

Table 5. The identified genes and QTLs published under selection in wool and skin sheep breeds for hapFLK test results

Chromosome	Signal position	Gene name	QTL
6	69897813-70059320	<i>KIT-PDGFR</i>	Fecal egg count, Total lambs born, Body weight (slaughter)
19	31569754-31666785	<i>MIFT</i>	-

جدول ۶- تجزیه هستی‌شناسی و مسیرهای شناسایی شده در مناطق مورد انتخاب مثبت برای نتایج آماره hapFLK

Table 6. Analysis of gene ontology and enriched pathway terms in regions under positive selection for hapFLK test results

GO Term	Biological process	P-value	Genes
GO:0030097	hemopoiesis	0.001	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0048534	hematopoietic or lymphoid organ development	0.001	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0002520	immune system development	0.002	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0030318	melanocyte differentiation	0.002	<i>KIT-MITF</i>
GO:0050931	pigment cell differentiation	0.004	<i>KIT-MITF</i>
GO:0016477	cell migration	0.004	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0042127	regulation of cell proliferation	0.004	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0048066	developmental pigmentation	0.005	<i>KIT-MITF</i>
GO:0051674	localization of cell	0.005	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0048870	cell motility	0.005	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0022602	ovulation cycle process	0.006	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0045595	regulation of cell differentiation	0.006	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0042698	ovulation cycle	0.006	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0040011	locomotion	0.007	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0008585	female gonad development	0.008	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0046545	development of primary female sexual characteristics	0.008	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0006928	movement of cell or subcellular component	0.009	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0043473	pigmentation	0.009	<i>KIT-MITF</i>
GO:0046660	female sex differentiation	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0008584	male gonad development	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0046546	development of primary male sexual characteristics	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0048565	digestive tract development	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0002244	hematopoietic progenitor cell differentiation	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0055123	digestive system development	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0007166	cell surface receptor signaling pathway	0.01	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0046661	male sex differentiation	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0050793	regulation of developmental process	0.01	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0002376	immune system process	0.01	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0031325	positive regulation of cellular metabolic process	0.01	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0010604	positive regulation of macromolecule metabolic process	0.01	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0022607	cellular component assembly	0.01	<i>KIT-MITF-PDGFR</i>
GO:0008406	gonad development	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0045137	development of primary sexual characteristics	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>
GO:0048863	stem cell differentiation	0.01	<i>KIT-PDGFR</i>

بنیادی بود. سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که قابلیت تبدیل و تمایز به انواع سلول‌ها را دارند.

همان‌طور که ذکر شد یکی از مسیرهای شناسایی شده مهم در گروه‌بندی پوستی و پشمی، مسیر تمایز سلول‌های

شکل ۷- نتایج شبکه ژنی آماره hapFLK در این شکل نشان داده شده است که ژن‌های شناسایی شده به‌طور معنی‌دار در چه شبکه‌هایی فعالیت می‌کنند و تعاملات شبکه‌ها با یکدیگر نشان داده شده است

فهرست منابع

- Agar, N., & Young, A. R. (2005). Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage?. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 571(1-2), 121-132. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.11.016
- Bai, R., Zhang, J., He, F., Li, Y., Dai, P., Huang, Z., Han, L., Wang, Z., Gong, Y., & Xie, C. (2022). GPR87 promotes tumor cell invasion and mediates the immunogenomic landscape of lung adenocarcinoma. *Communications Biology*, 5(1), 663. doi: 10.1038/s42003-022-03506-6
- Baksh, D., Davies, J. E., & Zandstra, P. W. (2003). Adult human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells are capable of adhesion-independent survival and expansion. *Experimental hematology*, 31(8), 723-732. doi: 10.1016/S0301-472X(03)00106-1
- Barendse, W., Harrison, B. E., Bunch, R. J., Thomas, M. B., & Turner, L. B. (2009). Genome wide signatures of positive selection: the comparison of independent samples and the identification of regions associated to traits. *BMC Genomics*, 10(1), 1-15. doi: 10.1186/1471-2164-10-178
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J. D. M. J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, 21(2), 263-265. doi: 10.1093/bioinformatics/bth457
- Biswas, S., & Akey, J. M. (2006). Genomic insights into positive selection. *Trends in Genetics*, 22(8), 437-446.
- Bonhomme, M., Chevalet, C., Servin, B., Boitard, S., Abdallah, J., Blott, S., & SanCristobal, M. (2010). Detecting selection in population trees: the Lewontin and Krakauer test extended. *Genetics*, 186(1), 241-262. doi: 10.1534/genetics.110.117275
- Burnstock, G. (2013). Introduction to purinergic signalling in the brain. *Glioma Signaling*, 986, 1-12. doi: 10.1007/978-3-030-30651-9
- Cao, W., Zhou, X., McCallum, N. C., Hu, Z., Ni, Q. Z., Kapoor, U., Heil, C. M., Cay, K. S., Zand, T., Mantanona, A. J., Jayaraman, A., Dhinojwala, A., Deheyn, D. D., Shawkey, M. D., Burkart, M. D., Rinehart, J. D., & Gianneschi, N. C. (2021). Unraveling the structure and function of melanin through synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 143(7), 2622-2637. doi: 10.1021/jacs.0c12322
- Cao, Y., Tanaka, K., Nguyen, C. T., & Stacey, G. (2014). Extracellular ATP is a central signaling molecule in plant stress responses. *Current Opinion in Plant Biology*, 20, 82-87. doi: 10.1016/j.pbi.2014.04.009
- Ceylan, S., Bahadori, F., & Akbas, F. (2020). Engineering of siRNA loaded PLGA Nano-Particles for highly efficient silencing of GPR87 gene as a target for pancreatic cancer treatment. *Pharmaceutical Development and Technology*, 25(7), 855-864. doi: 10.1080/10837450.2020.1745232
- Crespo-Piazuelo, D., Ramayo-Caldas, Y., González-Rodríguez, O., Pascual, M., Quintanilla, R., & Ballester, M. (2021). A co-association network analysis reveals putative regulators for health-related traits in pigs. *Frontiers in Immunology*, 12, 784978. doi: 10.3389/fimmu.2021.784978
- de Simoni Gouveia, J. J., Paiva, S. R., McManus, C. M., Caetano, A. R., Kijas, J. W., Faco, O., Azevedo, H. C., de Araujo A. M., de Souza, C. J. H., Yamagishi, M. E. B., Carneiro, P. L. S., Lôbo, R. N. B., de Oliveira, S. M. P., & da Silva, M. V. G. (2017). Genome-wide search for signatures of selection in three major Brazilian locally adapted sheep breeds. *Livestock Science*, 197, 36-45. doi: 10.1016/j.livsci.2017.01.006
- Dolan, J., & Mitchell, K. J. (2013). Mutation of *Elfn1* in mice causes seizures and hyperactivity. *PloS One*, 8(11), e80491. doi: 10.1371/journal.pone.0080491
- Edea, Z., Dessie, T., Dadi, H., Do, K. T., & Kim, K. S. (2017). Genetic diversity and population structure of Ethiopian sheep populations revealed by high-density SNP markers. *Frontiers in Genetics*, 8, 218. doi: 10.3389/fgene.2017.00218
- Entrez Gene: MAD1L1 MAD1 mitotic arrest deficient-like 1 (yeast).
- Erlinge, D. (2011). P2Y receptors in health and disease. *Advances in Pharmacology*, 61, 417-439. doi: 10.1016/B978-0-12-385526-8.00013-8
- Fariello, M. I., Boitard, S., Naya, H., SanCristobal, M., & Servin, B. (2013). Detecting signatures of selection through haplotype differentiation among hierarchically structured populations. *Genetics*, 193(3), 929-941. doi: 10.1534/genetics.112.147231
- Fariello, M. I., Servin, B., Tosser-Klopp, G., Rupp, R., Moreno, C., International Sheep Genomics Consortium, San Cristobal, M., & Boitard, S. (2014). Selection signatures in worldwide sheep populations. *PloS One*, 9(8), e103813. doi: 10.1371/journal.pone.0103813
- Fedorow, H., Tribl, F., Halliday, G., Gerlach, M., Riederer, P., & Double, K. L. (2005). Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 75(2), 109-124. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.02.001
- Fontanesi, L., Dall'Olio, S., Beretti, F., Portolano, B., & Russo, V. (2011). Coat colours in the Massese sheep breed are associated with mutations in the agouti signalling protein (ASIP) and melanocortin 1 receptor (MC1R) genes. *Animal*, 5(1), 8-17. doi: 10.1017/S1751731110001382
- FTL ferritin, light polypeptide. (2009). National Center for Biotechnology Information.

- Garcia-Gamez, E., Reverter, A., Whan, V., McWilliam, S. M., Arranz, J. J., International Sheep Genomics Consortium, & Kijas, J. (2011). Using regulatory and epistatic networks to extend the findings of a genome scan: identifying the gene drivers of pigmentation in merino sheep. *PLoS One*, 6(6), e21158. doi: 10.1371/journal.pone.0021158
- Grossman, S. R., Shylakhter, I., Karlsson, E. K., Byrne, E. H., Morales, S., Frieden, G., Hostetter, E., Angelino, E., Garber, M., Zuk, O., Lander, E. S., Schaffner, S. F., & Sabeti, P. C. (2010). A composite of multiple signals distinguishes causal variants in regions of positive selection. *Science*, 327(5967), 883-886. doi: 10.1126/science.1183863
- Haining, R. L., & Achat-Mendes, C. (2017). Neuromelanin, one of the most overlooked molecules in modern medicine, is not a spectator. *Neural Regeneration Research*, 12(3), 372. doi: 10.4103/1673-5374.202928
- Hayes, B. J., Lien, S., Nilsen, H., Olsen, H. G., Berg, P., MacEachern, S., Potter, S., & Meuwissen, T. H. E. (2008). The origin of selection signatures on bovine chromosome 6. *Animal Genetics*, 39(2), 105-111. doi: 10.1111/j.1365-2052.2007.01683.x
- Hirobe, T. (2011). How are proliferation and differentiation of melanocytes regulated?. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 24(3), 462-478. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00845.x
- Ito, S., & Wakamatsu, K. (2003). Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: a comparative review. *Pigment Cell Research*, 16(5), 523-531. doi: 10.1034/j.1600-0749.2003.00072.x
- Janicki, P. K., Eyileten, C., Ruiz-Velasco, V., Sedeek, K. A., Pordzik, J., Czlonkowska, A., Kurkowska-Jastrzebska, I., Sugino, S., Imamura-Kawasawa, Y., Mirowska-Guzel, D., & Postula, M. (2017). Population-specific associations of deleterious rare variants in coding region of P2RY1-P2RY12 purinergic receptor genes in large-vessel ischemic stroke patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2678. doi: 10.3390/ijms18122678
- Karcz, T., Nakano, H., Jacobson, K., & Cook, D. (2018). The P2Y purinoceptor, P2Y14R, promotes AHR in an animal model of asthma. *The Journal of Immunology*, 200(Supplement 1), 44-19. doi: 10.4049/jimmunol.200.Supp.44.19
- Kijas, J. W., Lenstra, J. A., Hayes, B., Boitard, S., Porto Neto, L. R., San Cristobal, M., Servin, B., McCulloch, R., Whan, V., Gietzen, K., Paiva, S., Barendse, W., Ciani, E., Raadsma, H., McEwan, J., Dalrymple, B., & International Sheep Genomics Consortium. (2012). Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biology*, 10(2), e1001258. doi: 10.1371/journal.pbio.1001258
- Koseniuk, A., Ropka-Molik, K., Rubiś, D., & Smołucha, G. (2018). Genetic background of coat colour in sheep. *Archives Animal Breeding*, 61(2), 173-178. doi: 10.5194/aab-61-173-2018
- Larade, K., & Storey, K. B. (2004). Accumulation and translation of ferritin heavy chain transcripts following anoxia exposure in a marine invertebrate. *Journal of Experimental Biology*, 207(8), 1353-1360. doi: jeb/article/207/8/1353/15077
- Lei, R., Feng, L., & Hong, D. (2020). ELFN1-AS1 accelerates the proliferation and migration of colorectal cancer via regulation of miR-4644/TRIM44 axis. *Cancer Biomarkers*, 27(4), 433-443. doi: 10.3233/CBM-190559
- Li, H., Zhang, G. Y., Pan, C. H., Zhang, X. Y., & Su, X. Y. (2019). LncRNA MAFG-AS1 promotes the aggressiveness of breast carcinoma through regulating miR-339-5p/MMP15. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 23(7), 2838-2846. doi: 10.26355/eurev_201904_17561
- Li, S., Chen, W., Zheng, X., Liu, Z., Yang, G., Hu, X., & Mou, C. (2020). Comparative investigation of coarse and fine wool sheep skin indicates the early regulators for skin and wool diversity. *Gene*, 758, 144968. doi: 10.1016/j.gene.2020.144968
- Liu, L., Harris, B., Keehan, M., & Zhang, Y. (2009). Genome scan for the degree of white spotting in dairy cattle. *Animal Genetics*, 40(6), 975-977. doi: 10.1111/j.1365-2052.2009.01936.x
- MacEachern, S., Hayes, B., McEwan, J., & Goddard, M. (2009). An examination of positive selection and changing effective population size in Angus and Holstein cattle populations (*Bos taurus*) using a high density SNP genotyping platform and the contribution of ancient polymorphism to genomic diversity in Domestic cattle. *BMC Genomics*, 10(1), 1-19. doi: 10.1186/1471-2164-10-181
- Manzari, Z., Mehrabani-Yeghaneh, H., Nejati-Javaremi, A., Moradi, M. H., & Gholizadeh, M. (2017). Detection of loci under positive selection in Iranian Baluchi and Zel sheep breeds. *Iranian Journal of Animal Science*, 47(3), 389-398. [In Persian]
- Mastrangelo, S., Bahbahani, H., Moioli, B., Ahbara, A., Al Abri, M., Almathen, F., da Silva, A., Belabdi, I., Portolano, B., Mwacharo, J. M., Hanotte, O., Pilla, F., & Ciani, E. (2019). Novel and known signals of selection for fat deposition in domestic sheep breeds from Africa and Eurasia. *PLoS One*, 14(6), e0209632. doi: 10.1371/journal.pone.0209632
- MITFgene. Genetics Home Reference. National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.

- Mohammadi, H., Rafat, S. A., Moradi Shahrehabak, H., Shodja, J. & Moradi, M. H. (2018). Genome-wide analysis for detection of loci under positive selection in Zandi sheep breed. *Iranian Journal of Animal Science*, 48(4), 533-548. DOI: 10.22059/ijas.2017.229950.653520 [In Persian]
- Moradi, M. H., Khaltabadi-Farahani, A. H., Khodaei-Motlagh, M., Kazemi-Bonchenari, M., & McEwan, J. (2022). Genome-wide selection of discriminant SNP markers for breed assignment in indigenous sheep breeds. *Annals of Animal Science*, 21(3), 807-831. doi: 10.2478/aoas-2020-0097
- Moradi, M. H., Nejati-Javaremi, A., Moradi-Shahrbabak, M., Dodds, K. G., & McEwan, J. C. (2012). Genomic scan of selective sweeps in thin and fat tail sheep breeds for identifying of candidate regions associated with fat deposition. *BMC Genetics*, 13(1), 1-15. doi: 10.1186/1471-2156-13-10
- Musina, R. A., Egorov, E. E., & Beliaevskii, A. V. (2004). Stem cells: properties and perspectives of therapeutic use. *Molekuliarnai Biologiya*, 38(4), 563-577. doi: med/15456128
- Neves, S. R., Ram, P. T., & Iyengar, R. (2002). G protein pathways. *Science*, 296(5573), 1636-1639. doi: 10.1126/science.1071550
- Nizon, M., Laugel, V., Flanigan, K. M., Pastore, M., Waldrop, M. A., Rosenfeld, J. A., Marom, R., Xiao, R., Gerard, A., Pichon, O., Le Caignec, C., Gérard, M., Dieterich, K., Truitt Cho, M., McWalter, K., Hiatt, S., Thompson, M. L., Bézieau, S., Wadley, A., Wierenga, K. J., Egly, J. M., & Isidor, B. (2019). Variants in MED12L, encoding a subunit of the mediator kinase module, are responsible for intellectual disability associated with transcriptional defect. *Genetics in Medicine*, 21(12), 2713-2722. doi: 10.1038/s41436-019-0557-3
- North, R. A. (2002). Molecular physiology of P2X receptors. *Physiological Reviews*, 82(4), 1013-1067. doi: 10.1152/physrev.00015.2002
- Olde, B., & Leeb-Lundberg, L. F. (2009). GPR30/GPER1: searching for a role in estrogen physiology. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 20(8), 409-416.
- Ong, D. S. T., Wang, L., Zhu, Y., Ho, B., & Ding, J. L. (2005). The response of ferritin to LPS and acute phase of *Pseudomonas* infection. *Journal of Endotoxin Research*, 11(5), 267-280. doi: 10.1177/09680519050110050301
- Pavlidis, P., & Alachiotis, N. (2017). A survey of methods and tools to detect recent and strong positive selection. *Journal of Biological Research-Thessaloniki*, 24, 1-17. doi: 10.1186/s40709-017-0064-0
- Peñagaricano, F., Zorrilla, P., Naya, H., Robello, C., & Urioste, J. I. (2012). Gene expression analysis identifies new candidate genes associated with the development of black skin spots in Corriedale sheep. *Journal of Applied Genetics*, 53, 99-106. doi: 10.1007/s13353-011-0066-9
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559-575. doi: 10.1086/519795
- Purvis, I. W., & Franklin, I. R. (2005). Major genes and QTL influencing wool production and quality: a review. *Genetics Selection Evolution*, 37(Suppl. 1), S97-S107. doi:10.1051/gse:2004028
- Qanbari, S., Pausch, H., Jansen, S., Somel, M., Strom, T. M., Fries, R., Nielsen, R., & Simianer, H. (2014). Classic selective sweeps revealed by massive sequencing in cattle. *PLoS Genetics*, 10(2), e1004148. doi: 10.1371/journal.pgen.1004148
- R Development Core Team. (2015). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: the R Foundation for Statistical Computing. <https://www.Rproject>.
- Rastifar, M., Nejati-Javaremi, A., Moradi, M. H. & Abdollahi-Arpanahi, R. (2015). Identification of genomic regions associated with wool diameter in Iranian sheep breeds. *Iranian Journal of Animal Science*, 46(1), 65-72. doi: 10.22059/IJAS.2015.54592 [In Persian]
- Reece, J. (2002). *Biology*. San Francisco: Benjamin Cummings. ISBN 0-8053-6624-5.
- Rees, J. L. (2003). Genetics of hair and skin color. *Annual Review of Genetics*, 37(1), 67-90. doi: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143233
- Saravanaperumal, S. A., Pallotti, S., Pediconi, D., Renieri, C., & La Terza, A. (2021). Exon-1 skipping and intron-1 retaining by alternative splicing of the c-KIT gene encodes a novel splice variant in the skin of Merino sheep (*Ovis aries*). *Molecular Biology Reports*, 48(5), 4987-4994. doi: 10.1007/s11033-021-06486-8
- Signer-Hasler, H., Burren, A., Ammann, P., Drögemüller, C., & Flury, C. (2019). Runs of homozygosity and signatures of selection: a comparison among eight local Swiss sheep breeds. *Animal Genetics*, 50(5), 512-525. doi: 10.1111/age.12828
- Simianer, H., Ma, Y., & Qanbari, S. (2014). Statistical problems in livestock population genomics. In *Proceedings of the 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*. Pp. 17-22.
- Smit, M. A., Shay, T. L., Beever, J. E., Notter, D. R., & Cockett, N. E. (2002). Identification of an agouti-like locus in sheep. *Animal Genetics*, 33(5), 383-385. doi: 10.1046/j.1365-2052.2002.00896_5.x
- Suzuki, H. (2013). Evolutionary and phylogeographic views on Mc1r and Asip variation in mammals. *Genes & Genetic Systems*, 88(3), 155-164. doi: 10.1266/ggs.88.155

- Taherpour, N., & Mirzaei, F. (2012). Wool characteristics of crossbred Baghdadi wild ram and Iran native sheep. *Agricultural Sciences*, 3(2), 184-186. doi: 10.4236/as.2012.32021
- Tobin, D. J., & Bystry, J. C. (1996). Different populations of melanocytes are present in hair follicles and epidermis. *Pigment Cell Research*, 9(6), 304-310. doi: 10.1111/j.1600-0749.1996.tb00122.x
- Ulloa-Montoya, F., Verfaillie, C. M., & Hu, W. S. (2005). Culture systems for pluripotent stem cells. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 100(1), 12-27. doi: 10.1263/jbb.100.12
- Ulrich, H., Abbraccio, M. P., & Burnstock, G. (2012). Extrinsic purinergic regulation of neural stem/progenitor cells: implications for CNS development and repair. *Stem Cell Reviews and Reports*, 8, 755-767. doi: 10.1007/s12015-012-9372-9
- Vidal, R., Miravalle, L., Gao, X., Barbeito, A. G., Baraibar, M. A., Hekmatyar, S. K., Widel, M., Bansal, N., Delisle, M. B., & Ghatti, B. (2008). Expression of a mutant form of the ferritin light chain gene induces neurodegeneration and iron overload in transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, 28(1), 60-67. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3962-07.2008
- Wang, Z., Zhang, H., Yang, H., Wang, S., Rong, E., Pei, W., Li, H., & Wang, N. (2014). Genome-wide association study for wool production traits in a Chinese Merino sheep population. *PloS One*, 9(9), e107101. doi: 10.1371/journal.pone.0107101
- Weir, B. S., & Cockerham, C. C. (1984). Estimating F-statistics for the analysis of population structure. *Evolution*, 38(6), 1358-1370.
- Wilkins, B. P., Finch, A. M., Wang, Y., & Smith, N. J. (2022). Orphan GPR146: an alternative therapeutic pathway to achieve cholesterol homeostasis?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(7), 481-492. doi: 10.1016/j.tem.2022.04.008
- Xu, Y., Zhang, L., Shi, T., Zhou, Y., Cai, H., Lan, X., Zhang, C., Lei, C., & Chen, H. (2013). Copy number variations of MICAL-L2 shaping gene expression contribute to different phenotypes of cattle. *Mammalian Genome*, 24, 508-516. doi: 10.1007/s00335-013-9483-x
- Yar Ahmadi, B., Islami, M. & Tahirpour Dariyo, N. (2008). The effect of age and sex on some properties of Lori sheep's wool. *Journal of Agricultural Sciences*, 13(1), 203-210. [In Persian]
- Yu, H., Rimbart, A., Palmer, A. E., Toyohara, T., Xia, Y., Xia, F., Ferreira, L. M. R., Chen, Z., Chen, T., Loaiza, N., Horwitz, N. B., Kacergis, M. C., Zhao, L., BIOS Consortium, Soukas, A. A., Kuivenhoven, J. A., Kathiresan, S., & Cowan, C. A. (2019). GPR146 deficiency protects against hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Cell*, 179(6), 1276-1288. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.034
- Yu, M., Wang, Y., Wang, Z., Liu, Y., Yu, Y., & Gao, X. (2019). Taurine promotes milk synthesis via the GPR87-PI3K-SETD1A signaling in BMECs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(7), 1927-1936. doi: 10.1021/acs.jafc.8b06532
- Zhao, R., Liu, N., Han, F., Li, H., Liu, J., Li, L., Wang, G., & He, J. (2020). Identification and characterization of circRNAs in the skin during wool follicle development in Aohan fine wool sheep. *BMC Genomics*, 21(1), 1-14. doi: 10.1186/s12864-020-6599-8
- Zhu, L. Y., Zhang, W. M., Yang, X. M., Cui, L., Li, J., Zhang, Y. L., Wang, Y. H., Ao, J. P., Ma, M. Z., Lu, H., Ren, Y., Xu, S. H., Yang, G. D., Song, W. W., Wang, J. H., Zhang, X. D., Zhang, R., & Zhang, Z. G. (2015). Silencing of MICAL-L2 suppresses malignancy of ovarian cancer by inducing mesenchymal-epithelial transition. *Cancer Letters*, 363(1), 71-82. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.002