

ردیابی نشانه‌های انتخاب مثبت در نژادهای گوسفند ایرانی افشاری و مغانی با استفاده از اطلاعات ژنکافی

زهرة یوسفی^۱، محمدتقی بیگی نصیری^{۲*}، محمدحسین مرادی^۳، رستم عبداللهی آرپناهی^۴ و مسعود شیرعلی^۵
۱ و ۲. دانشجوی دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد دام و استاد، گروه علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی رامین خوزستان
۳. استادیار، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه اراک
۴. استادیار، پردیس ابوریحان دانشگاه تهران
۵. پژوهشگر مرکز علوم بالینی مغز، دانشگاه ادینبرو، انگلستان
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۹/۱ - تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۸)

چکیده

شناسایی مناطق ژنکافی (ژنومی) تحت انتخاب مثبت از بحث‌های مهم در حوزه ژنتیک جمعیت است. هدف این تحقیق، شناسایی مناطقی از ژنکان گوسفندان افشاری و مغانی است که تحت تأثیر انتخاب طبیعی یا مصنوعی قرار گرفته‌اند. برای این منظور ۷۵ رأس گوسفند از دو نژاد افشاری (۴۱ رأس) و مغانی (۳۴ رأس)، با استفاده از آرایه‌های ژنکافی Illumina Ovine SNP50K BeadChip تعیین نژادگان (ژنوتیپ) شدند. برای ردیابی نشانه‌های انتخاب مثبت، از آزمون ناریب F_{ST} (تا) در بسته نرم‌افزاری Lokern در محیط R استفاده شد. نتایج این تحقیق منجر به شناسایی ۱۶ منطقه ژنکافی روی کروموزوم‌های ۲، ۳، ۴، ۸، ۹، ۱۳، ۱۵، ۲۲ و ۲۶ شد که هدف انتخاب‌های مثبت در این نژادها قرار گرفته بودند. بیشتر این ژن‌ها در مسیرهای انتقال سیگنال در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای سلولی و بیوشیمیایی نقش داشتند. به‌ویژه، نشانه‌های انتخاب پوشاننده چندین ژن که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم بر فرآیندهای تجمع رنگدانه در پوست (EDN3، BNC2)، ریخت‌شناختی (مورفولوژی) اسکلت یا ساختار و اندازه بدن (BMP2، EXT2، ALX4)، تنظیم سوخت‌وساز (PPP1R3D) و پاسخ ایمنی (IL2RB) مرتبط بودند، شناسایی شدند. مکان‌های ژنی شناسایی شده نشان می‌دهد که انتخاب‌های انجام شده در فرآیند و روند تکامل و سازگار شدن با محیط و شرایط جغرافیایی متفاوت، منجر به تفرق جمعیتی نژادهای افشاری و مغانی شده است. بنابراین، نتایج به‌دست‌آمده از این تحقیق می‌تواند نقش مهمی در ردیابی مناطق ژنکافی مرتبط با صفات پدیدگانی (فنوتیپی) متمایزکننده این دو نژاد بومی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: ژن‌های کاندید، شاخص تمایز جمعیتی، گوسفند افشاری، گوسفند مغانی، نشانه انتخاب.

Tracking signatures of positive selection in Iranian Afshari and Moghani Sheep breeds using genomic data

Zohreh Yousefi¹, Mohammad Taghi Beige Nasiri^{2*}, Mohammad Hossein Moradi³, Rostam Abdollahi Arpanahi⁴ and Masoud Shirali⁵

1, 2. Ph.D. Candidate and Professor, Department of Animal Science, Ramin Agricultural and Natural Resources University, Iran

3. Assistant Professor, Department of Animal Science, College of Agricultural and Natural Resources, Arak University, Iran

4. Assistant Professor, Department of Animal Science, Aburaihan campus University of Tehran, Iran

5. Research Fellow Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, UK

(Received: Nov. 22, 2017 - Accepted: Mar. 9, 2018)

ABSTRACT

The detection of genomic regions under positive selection is one of the important topics in population genetics. The objective of the present study was to identify the genomic regions that have been under natural or artificial selection in Afshari and Moghani sheep breeds. Seventy-five samples from Afshari (N=41) and Moghani (N=34) breeds have been genotyped using the Illumina Ovine SNP50K BeadChip. Unbiased method of population differentiation index (Theta) was used to detect the positive selection signatures using Lokern R package. The results of this study revealed 16 genetic regions on chromosomes 2, 3, 4, 8, 9, 13, 15, 22 and 26 where have been under positive selection in these two Iranian sheep breeds. A majority of the genes were involved in signal transduction pathways in a wide variety of cellular and biochemical processes. In particular, selection signatures were identified spanning several genes that directly or indirectly influenced pigmentation (EDN3, BNC2), skeletal morphology and body size (ALX4, EXT2, BMP2), metabolic regulation (PPP1R3D) and immune response (IL2RB). The results of the present study and identified genomic regions suggest that the selection during the evolution and adaptation to the different environments and geographical conditions led to population differentiation in Afshari and Moghani breeds. In conclusion, finding of this study can play an important role in tracing the genomic regions associated with the distinctive traits of these two indigenous breeds.

Keywords: Afshari sheep, candidate genes, Moghani sheep, population differentiation index, selection signature.

* Corresponding author E-mail: mt_nassiri@yahoo.com

مقدمه

گوسفند، یکی از مهم‌ترین گونه‌های دام اهلی از لحاظ شمار، توزیع جغرافیایی و اهمیت اجتماعی-اقتصادی آن در جهان است. توزیع گسترده این گونه، بازتابی از سازگاری آن به محیط‌های مختلف است و این امر منجر به تنوع ریخت‌شناختی (مورفولوژیکی) بسیار زیاد در این گونه شده است. پس از اهلی شدن، گوسفند برای تولید گوشت، پشم و شیر انتخاب شده است (Kijas *et al.*, 2009).

انتخاب، یکی از نیروهای اصلی است که در طول زمان منجر به ایجاد نشانه‌هایی در نواحی خاصی در سطح ژنگان (ژنوم) می‌شود. این ردپاهای ژنگانی که در نتیجه انتخاب برجای می‌ماند، نشانه‌های انتخاب نامیده می‌شود و می‌تواند در شناسایی جایگاه‌هایی که تحت انتخاب بوده‌اند، استفاده شوند (Kreitman *et al.*, 2000). در سال‌های اخیر در دسترس بودن اطلاعات ژنگانی گونه‌های دامی اهلی و توسعه ابزارهای آماری، شناسایی این ردپاها را در یک‌گونه خاص امکان‌پذیر کرده است (Dong *et al.*, 2013). انتخاب مثبت هنگامی رخ می‌دهد که یک جهش تازه ایجادشده بیش از جهش‌های دیگر، یک برتری انتخابی داشته باشد و بنابراین فراوانی آن در جمعیت افزایش می‌یابد (Kaplan *et al.*, 1989). شناسایی نشانه‌های انتخاب به‌طور معمول یکی از بحث‌های مورد علاقه متخصصان ژنتیک تکاملی است، زیرا می‌تواند اطلاعات پایه‌ای از فرایندهای تکاملی تشکیل ژنگان‌ها تا اطلاعات عملکردی از نواحی ژنگانی/ژن‌ها در اختیار قرار دهد (Nielsen, 2005). شناسایی مناطق نامزد (کاندید) تحت انتخاب در درک سازوکار مولکولی درگیر در سازگاری به پژوهش‌گران کمک می‌کند و همچنین ممکن است در شناسایی مناطق مرتبط با صفات مهم که تحت انتخاب هستند، مؤثر و سودمند باشد.

گوسفند افشاری یکی از نژادهای سنگین‌وزن و گوشتی در ایران است که ظرفیت رشد مناسب، تولیدمثل و سازگاری با شرایط آب و هوایی سرد دارد. محل اصلی پرورش این نژاد در استان زنجان و در برخی از نقاط آذربایجان شرقی و غربی و کردستان توزیع شده است. بیشترین جمعیت این نژاد در حدود

۱۰۰۰۰۰۰ رأس در استان زنجان در منطقه ماه‌نشان متمرکز شده است. با این حال، گوسفند نژاد افشاری نژاد گوشتی و دنبه‌دار و همچنین قابلیت و ظرفیت (پتانسیل) ژنتیکی باروری بالا دارد. رنگ پوشش بدن در این نژاد به‌طور عموم قهوه‌ای و پشم ضخیم با مدولا برای صنعت فرش مناسب است (Moradi *et al.*, 2017; Khaldari, 2014).

نژاد مغانی با جمعیتی حدود ۵/۵ میلیون رأس یکی از مهم‌ترین نژادهای گوشتی کشور است. محل اصلی پرورش آن استان اردبیل است. این نژاد جزو نژادهای گوشتی کشور دسته‌بندی می‌شود که به قابلیت تحمل و توانایی تولید بره‌های سنگین شناخته شده است (Mokhtari *et al.*, 2015). رنگ گوسفند مغانی شگری یا نخودی است و مقاومت قابل توجهی در برابر بیماری‌ها دارد (Pourbayramian *et al.*, 2012).

دسترسی به داده‌های ژنگانی تولیدشده توسط تجزیه و تحلیل‌های چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) ژنگان-گسترده و مقایسه الگوهای ژنگانی تغییرپذیری SNP بین نژادهای واگرا، سبب شناسایی مناطق ژنگانی مشهور و ژن‌های مرتبط با تفاوت فشار انتخاب در گونه‌های داکی شامل گوسفند (Kijas *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2012)، گاو میش (Qiu *et al.*, 2012)، گاو (Stella *et al.*, 2010) و مرغ (Elferink *et al.*, 2012) شده است. گوسفند نژاد افشاری و مغانی یکی از منابع مهم ژنتیکی در بخش گوسفندداری کشور بوده و صفات و ویژگی‌های تولیدی بالقوه بارزشی به‌ویژه در زمینه تولید گوشت و پشم دارند. هدف از انجام این تحقیق، شناسایی مناطق ژنگانی در معرض انتخاب‌های طبیعی و مصنوعی در دو نژاد شاخص افشاری و مغانی است که برای انجام آن از مجموعه داده پروژه HapMap گوسفندی استفاده شد. این پروژه شامل اطلاعات نژادگانی (ژنوتیپی) ۲۸۱۹ حیوان از ۷۴ نژاد با منشأ متنوع در سراسر جهان است که منابع قابل توجهی برای رمزگشایی اساس ژنتیکی تنوع پدیدگانی (فنوتیپی) در گوسفند فراهم می‌کند. همچنین شناسایی جایگاه‌های ژنگانی نامزد برای بسیاری از صفات پدیدگانی از طریق مقایسه نشانه‌های انتخاب در جمعیت‌هایی با صفات

شاخص تثبیت رایت (F_{ST}) است که واریانس فراوانی آلی را درون و بین جمعیت مقایسه می‌کند (Akey *et al.*, 2002). برای بررسی الگوی ژنگانی انتخاب مثبت در دو جمعیت گوسفند یادشده، آماره F_{ST} در هر جایگاه با استفاده از روش ناریب تتا (Weir & Cockerham, 1984) در محیط نرم‌افزار R محاسبه شد. برتری روش F_{ST} ناریب تتا نسبت به روش پایه‌ای F_{ST} که توسط رایت ارائه شد، در نظر گرفتن تفاوت در اندازه جمعیت و خطای نمونه‌گیری است (Bonhomme *et al.*, 2010). F_{ST} درجه تمایز بین جمعیت‌ها در هر جایگاه ژنی را در دامنه ۰ (بدون تمایز) تا ۱ (تفاوت ثابت بین جمعیت‌ها) نشان می‌دهد. انتخاب منفی و یا متعادل، تمایل به کاهش F_{ST} ولی انتخاب مثبت مکانی، تمایل به افزایش F_{ST} دارد (Barreiro *et al.*, 2008). با توجه به اینکه این روش ناریب است، احتمال به دست آوردن ارزش‌های منفی نیز وجود دارد (Akey *et al.*, 2002). برای شناسایی بهتر نشانه (سیگنال)‌های انتخاب در سطح ژنگان به‌جای در نظر گرفتن ارزش عددی هر SNP میانگین ارزش‌های عددی تتای SNP‌های مجاور با طول ۵ SNP با عنوان Win5 استفاده شد. تنها ۰/۱ درصد از مناطقی از ژنگان که در آن همه نشانگرهای مجاور ارزش بالایی داشتند، به‌عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی و تعیین شدند (Moradi *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2015; Wei *et al.*, 2015).

موقعیت ژنگانی SNP‌ها در سطح ژنگان با استفاده از نسخه OAR true chromosome ver.3.1 مرکز CSIRO استرالیا مشخص شد. برای بررسی بیوانفورماتیکی مناطق شناسایی‌شده، در آغاز ژن‌های گزارش شده در سطح ژنگان در ناحیه‌ای به طول ۵۰۰ کیلو جفت باز پیش و پس از نقاط آغاز و پایان توالی مرتبط با مناطق انتخابی با پایگاه اطلاعاتی Biomart (<http://www.ensembl.org/biomart/martview>) شناسایی شدند، سپس عملکرد زیستی (بیولوژیکی) این ژن‌ها با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی Genecards (<http://WWW.genecards.org>) و UniProtKB Gene (<http://www.uniprot.org/help/>) (`gene_name`) بررسی شد. همچنین برای بررسی ژن‌های گزارش‌شده در مناطق ژنگانی متناظر

متمایز به‌ویژه در شرایطی که در کشور ما حاکم است، مانند نداشتن شجره مناسب و رکوردهای دقیق برای صفات اقتصادی، مناسب بوده و ضروری است.

مواد و روش‌ها

در این بررسی برای شناسایی نشانه‌های انتخاب و ساختار ژنتیکی گوسفندان بومی ایران از اطلاعات نژادگانی نژادهای افشاری (۴۱ رأس) و مغانی (۳۴ رأس) موجود در پروژه Hap Map گوسفند استفاده شد. تعیین نژادگان نمونه‌ها با استفاده از آرایه‌های Illumina Ovine SNP 50K BeadChip برای ۵۰۰۰۰ جایگاه نشانگری انجام شد. برای اطمینان از کیفیت داده‌های ناشی از تعیین نژادگان در تجزیه و تحلیل‌های پایانی، مرحله‌های مختلف ویرایش روی داده‌های اولیه اعمال شد. در آغاز دام‌ها با بیش از ۵ درصد نژادگان از دست‌رفته از تجزیه و تحلیل‌های بعدی حذف شدند. آنگاه SNP‌هایی که فراوانی آلی کمینه (MAF) آن‌ها در جامعه دام‌های مورد استفاده کمتر از ۲ درصد بود، شناسایی و از تجزیه و تحلیل‌های بعدی کنار گذاشته شدند. در مرحله بعد، برخی از برای SNP‌های باقیمانده که در هر یک آن‌هایی که در هر کدام از نژادهای مورد بررسی تعادل هاردی-واینبرگ نداشتند، به‌عنوان معیاری از خطای تعیین نژادگان حذف شدند (Teo *et al.*, 2007). برای این منظور سطح احتمال $P < 10^{-6}$ که با استفاده از تصحیح بن فرونی به دست می‌آید، در نظر گرفته شد. در نهایت نشانگرهایی که نژادگان از دست‌رفته داشتند، توسط نرم‌افزار BEAGLE نسخه ۳ ایمپوت شدند (Browning & Browning, 2009). مرحله‌های مختلف ویرایش داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار PLINK نسخه ۱/۹ انجام شد (Purcell *et al.*, 2007). برای داشتن یک دیدگاه کلی در زمینه ساختار جمعیتی نمونه‌های مورد تجزیه مؤلفه‌های اصلی (PCA) بر پایه ماتریس خویشاوندی ژنگانی برای شناسایی دام‌هایی که خارج از گروه نژادی خود قرار گرفته‌اند، در محیط R انجام شد.

رایج‌ترین آماره استفاده‌شده برای تمایز جمعیت

1. Minor allele frequency
2. Principal Component Analysis

گروه‌های به‌طور معمول جداگانه قرار می‌گیرند و در هیچ نقطه‌ای همپوشانی ندارند (شکل ۱). در این تحقیق، برای شناسایی بهتر مناطق ژنگانی تحت انتخاب در کل ژنگان، نگاره منهن^۱ ترسیم شد. در این نگاره بخش‌هایی از ژنگان که ارزش F_{ST} بالایی دارند، نشان‌دهنده تمایز نژادهای افشاری و مغانی در آن مناطق ژنگانی در نتیجه انتخاب مثبت هستند که به دنبال انتخاب‌های طبیعی و مصنوعی در فرآیند نسل‌های مختلف برای جایگاه‌های مورد نظر به وجود آمده است. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد در چند منطقه ژنگانی SNPهای مجاور، تفرق جمعیتی بالایی داشتند، که در نژادهای افشاری و مغانی، ۱۶ منطقه ژنگانی در کروموزوم‌های ۲ (چهار منطقه)، ۳ (دو منطقه)، ۴ (دو منطقه)، ۸، ۹، ۱۳ (دو منطقه)، ۱۵، ۲۲ و ۲۶ (دو منطقه) با ارزش تنای بالاتر از ۰/۲ شناسایی شد (شکل ۲). ارزش‌های تنای ۰/۲ در مقایسه افشاری و مغانی در صدک ۹۹/۹ کل ارزش‌های تنای قرار داشت و از نظر آماری معنی‌دار بود.

(اورتولوگوس) در گونه گاو (Bos Taurus) از جستجوی BLAT در پایگاه <http://gbrowse-ext.bioinformatics.csiro.au/gb2/gbrowse/oarv3> استفاده شد.

نتایج و بحث

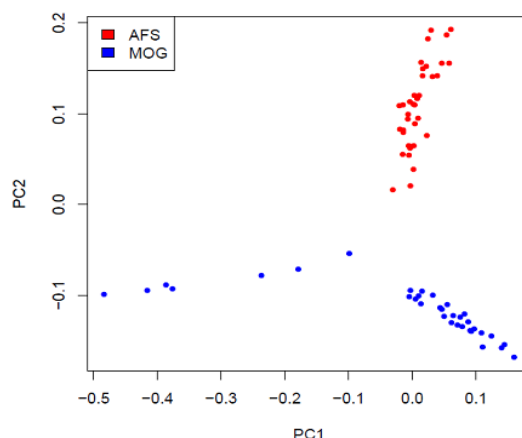
پس از مرحله ویرایش داده‌ها، در نهایت ۴۶۹۶۶ نشانگر SNP مربوط به ۷۱ دام (۳۷ نمونه افشاری و ۳۴ نمونه مغانی) برای تجزیه و تحلیل‌های بعدی انتخاب شدند. مرحله‌های مختلف ویرایش داده‌ها در جدول ۱ نشان داده ارائه شده است.

فاصله بین SNPها با یکدیگر اندکی تفاوت داشت ولی میانگین آن‌ها در سراسر ژنگان ۵۵ kb بود. در این تحقیق، ساختار جمعیتی نژادهای گوسفند افشاری و مغانی بررسی شد. برای بررسی شیوه قرار گرفتن دام‌ها در گروه‌های نژادی، تجزیه و تحلیل PCA با استفاده از اطلاعات تعیین نژادگان نمونه‌ها انجام شد. نتایج نشان داد، با استفاده از دو مؤلفه PC1 و PC2 این دو نژاد در

جدول ۱. توصیف مرحله‌های نظارت بر کیفیت داده‌های به‌دست‌آمده از تعیین نژادگان در گوسفند نژاد افشاری و مغانی

Table 1. Description of quality control steps of the genotyping data in Afshari and Moghani sheep breeds

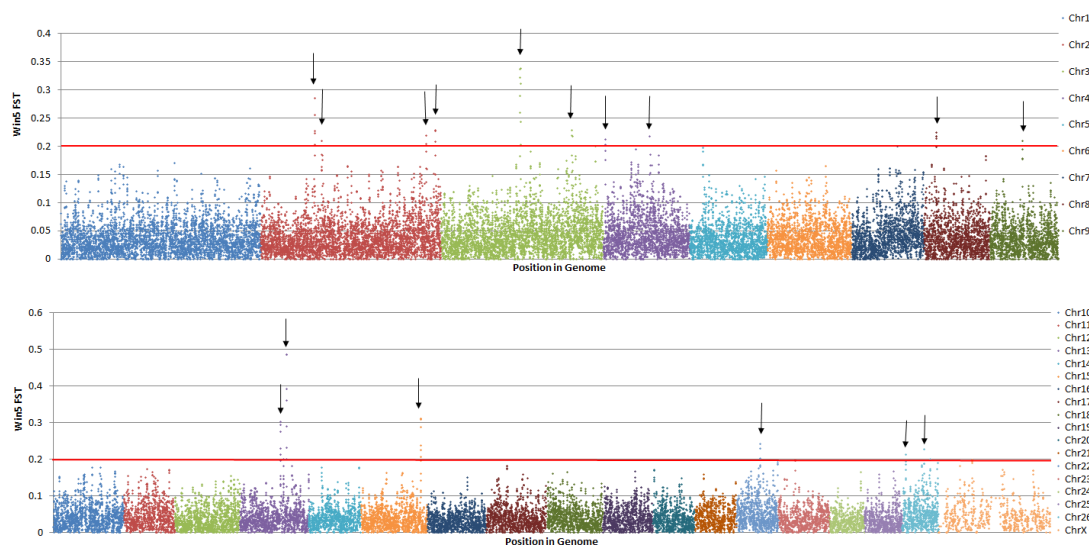
Quality control in Afshari-Moghani data set	
Number of Animals	75 (41 Afshari samples and 34 Moghani samples)
Excluding Animals with 95% Call rate	4 Afshari samples
Number of SNPs	49018
Excluding SNPs $\leq 2\%$ MAF over all animals	1419
Excluding SNPs with deviation from HW (< 0.000001)	411 (19 Afshari samples and 392 Moghani samples)
Excluding SNPs with unknown chromosomal position	221
Remained SNPs	46966



شکل ۱. پلات PCA با استفاده از نژادگان افراد، نمایانگر میزان خویشاوندی بین نژادهای مورد تجزیه و تحلیل.

AFS: نژاد افشاری و MOG: نژاد مغانی

Figure 1. PCA plot showing the relationship between the analyzed breeds using individual genotypes. (AFS: Afshari and MOG: Moghani breeds)



شکل ۲. توزیع ارزش‌های Win5 تنها در سطح ژنگان نژاد افشاری و مغانی: موقعیت ژنگانی SNPها روی محور X و ارزش تنها آنها روی محور Y نمایش داده شده است. خط ترسیم‌شده نشان‌دهنده ۹۹/۹ صدک کل ارزش‌های تنها است.

Figure 2. Distribution of windowed theta values for Afshari versus Moghani breeds by chromosome: SNP position in the genome is shown on the X-axis, and win5 theta values are plotted on the Y-axis. The values above the line are in the 99.99 percentile of all Theta values.

موقعیت ژنگانی (۵۶۵۰۲۲۶۸-۵۶۲۲۲۱۶۲) در گسترش و انتقال ملانوسیت‌ها و تجمع رنگ‌دانه‌ها در بافت‌ها تأثیرگذار است. این جایگاه نقش مهمی در طول توسعه اولیه ملانوسیت‌ها در پاسخ به اشعه فرابنفش و در شرایط بیماری‌شناختی (پاتولوژیک) از جمله ملانوم دارد (Qanbari *et al.*, 2014). همچنین ژن BNC2 روی کروموزوم ۲، عضو خانواده Zinc Finger پروتئین‌ها نیز با رنگی شدن پوست در انسان مرتبط است (Jacobs *et al.*, 2013)، که هر دو جایگاه ژنی، در گوسفندان پروژه HapMap نیز هدف انتخاب قرار گرفته بودند (Fariello *et al.*, 2014). همچنین جایگاه ژنی EDN3 در بررسی گوسفندان بلوچی و زل به‌عنوان جایگاه تحت انتخاب معرفی شد (Manzari *et al.*, 2016).

بنا بر گزارش‌ها ژن BMP2 در منطقه ژنگانی (۴۸۸۳۲۹۶۶-۴۸۹۶۸۳۳۲) روی کروموزوم ۱۳ ریخت‌شناختی ساختار و اندازه بدن را در گاو و گوسفند تحت تأثیر قرار می‌دهد (Xu *et al.*, 2015; Kijas *et al.*, 2012). ذخیره چربی پاسخ‌سازگاری دام‌های به شرایط محیطی پرخطر و منبع انرژی نگهداری ارزشمندی برای حیوان در طول مهاجرت و زمستان است. (Moioli *et al.*, 2015)، در یک بررسی

در این بخش برخی از ژن‌هایی که تحت انتخاب بودند، مورد بحث و تحلیل قرار گرفتند. شماری از ژن‌ها که در این بررسی به‌عنوان نشانه‌های انتخاب گزارش شده‌اند، با نتایج بررسی‌های گذشته همخوانی داشت (Fariello *et al.*, 2014; Qanbari *et al.*, 2014; Fariello *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2016; Moioli *et al.*, 2015). فهرست ژن‌هایی که درون یا نزدیک این جایگاه‌های کروموزومی قرار دارند در جدول ۲ ارائه شده است.

مبنای فیزیکی تنوع در رنگ (الگو) پوشش بدن گوسفندان اهلی (*Ovis aries*)، نسبت و میزان رنگ‌دانه‌های ملانین تولیدشده در سلول‌های فولیکول پشم و انتقال به مو، پوست و پشم است (Cockett *et al.*, 2001; Deng *et al.*, 2009). به‌طور کلی، پوشش استاندارد در گوسفندان نوع وحشی، رنگ بدن تیره با شکم کم‌رنگ است (Sponenberg, 1997) که در گوسفندان اهلی به نسبت کمیاب است. رنگ پوشش یک ویژگی نژادی کلیدی و صفت تولیدی اقتصادی مهم در گوسفندان اهلی، برخلاف اجداد موفولون وحشی (*Ovis aries orientalis*) آنها است که به خاطر عدم انتخاب مصنوعی برای رنگ پوشش اجازه می‌دهد تا انواع مختلف ظاهر و جدا شوند (Norris & Whan, 2008). ژن EDN3 روی کروموزوم ۱۳ در

ژن IL2RB که در این بررسی به‌عنوان نشانه انتخاب شناسایی شد، در پاسخ‌های ایمنی بدن با واسطه T-Cellها مؤثر است و با توجه به توانایی اتصال به IL2 در سه شکل مولکولی وجود دارد. شکل IL2RB روی کروموزوم ۳ در ناحیه ژنی (۱۸۰۸۳۹۸۵۸-۱۸۲۱۴۵۵۶۸) در اندوسیتوز با واسطه گیرنده و انتقال سیگنال‌های میتوژنیک IL2 دخیل است (GeneCards).

ژن PPP1R3D روی کروموزوم ۱۳ در موقعیت ژنگانی (۵۶۲۲۲۱۶۲-۵۶۵۰۲۲۶۸) در تنظیم سوخت‌وساز، فرایند زیست‌ساخت (بیوسنتز) و کاتابولیسم کربوهیدرات‌ها به‌ویژه گلیکوژن نقش دارد (UniProtKB). این جایگاه ژنی در بررسی Qanbari *et al.* (2012) در مرغ‌های تخم‌گذار به‌عنوان نامزد نشانه انتخاب شناسایی شد. همچنین در پژوهش Manzari *et al.* (2016) در گوسفندان بلوچی و زل نیز این جایگاه ژنی تحت انتخاب بوده است.

ژن SLC19A3 از خانواده ژنی SLC با ۲۳ عضو که جزء پروتئین‌های غشایی هستند به‌عنوان نشانه‌های انتخاب روی کروموزوم ۲ در ناحیه ژنگانی (۲۲۸۷۸۹۰۸۱) قرار گرفته‌اند که در حمل‌ونقل مولکول‌های مختلف (گلوکز، الکترولیت‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی، اسیدآمینو و ...) در سراسر غشاء یاخته‌ای نقش دارند (Lim *et al.*, 2012). افزون بر این در بررسی‌های دیگر ارتباط این خانواده ژنی با عامل‌های تنظیمی و آنزیم‌های گوارشی نیز گزارش شده است (Fredriksson *et al.*, 2008). ژن SLC19A3 به‌طور اختصاصی در انتقال غشایی تیامین و فرایند سوخت‌وساز ترکیب‌های حاوی تیامین نقش دارد (UniProtKB).

ژن CD82 در ناحیه ژنی (۷۲۸۳۶۶۰۱) روی کروموزوم ۱۵ قرار دارد. CD82 عضوی از خانواده تتراسپانین است. پروتئین‌های این خانواده بر پایه توانایی‌شان برای تشکیل کمپلکس‌های مولتیمر بزرگ که شامل طیف گسترده‌ای از پروتئین‌های غشایی و سیتوزولی است، مشخص شده‌اند. بر پایه بررسی‌های انجام‌شده تتراسپانین CD82 ارتباط میکرومومین‌های وابسته به کلاسترول با ساختار سلولی اکتین در لنفوسیت‌های T را مهار می‌کند.

برای شناسایی نواحی ژنگانی مرتبط با ذخیره چربی در گوسفند، با توجه به نقش مهم ژن BMP2 در توسعه استخوان و غضروف، آن را به‌عنوان محتمل‌ترین ژن مؤثر در پدیدگان دنبه گزارش کردند. این جایگاه ژنی در بررسی Kim *et al.* (2016) نیز به‌عنوان نشانه انتخاب در گوسفندان برکی^۱ مصری شناسایی شد و در گوسفندان پروژه HapMap هم هدف انتخاب قرار گرفته بود (Fariello *et al.*, 2014).

بررسی‌های پیشین نشان می‌دهد ژن‌های ALX4 و EXT2 که در این تحقیق روی کروموزوم ۱۵ به‌عنوان نشانه‌های انتخاب شناسایی شده‌اند، در توسعه اندام‌ها و ساختار بدنی دخیل هستند. جهش‌های عملکردی با نبود ALX4 از طریق عدم تنظیم عامل سیگنال‌دهی ژن سونیک هجهاک^۲ (SHH) باعث پلی‌داکتیلی در موش می‌شود (Kuijper *et al.*, 2005; Qu *et al.*, 1998). افزون بر این، گزارش شده است که پروتئین ALX4 به پروتئین‌هایی از خوشه (کلاستر)های HOXA (HOXA11 و HOXA3) و HOXC (HOXC4 و HOXC5) متصل می‌شود (Ravasi *et al.*, 2010). EXT2 که در همین ناحیه در کنار ALX4 قرار دارد، مسئول توسعه آگروستوز^۳ در موش است (Stickens *et al.*, 2005). این دو جایگاه ژنی در گوسفندان پروژه HapMap نیز به‌عنوان نشانه انتخاب گزارش شدند (Fariello *et al.*, 2014).

ژن RUNX3 روی کروموزوم ۲ در موقعیت ژنگانی (۲۴۰۸۳۳۲۴۷-۲۴۰۷۷۷۶۴۶) در تشکیل استخوان و تمایز غضروف نقش دارد (UniProtKB) که توسط Fariello *et al.* (2014) در گوسفندان پروژه HapMap نیز شناسایی شد.

ژن AGFG1 روی کروموزوم ۲ در ناحیه ژنگانی (۲۲۸۷۸۹۰۸۱) در سامانه تولیدمثلی و در تمایز هسته اسپرماتید اثرگذار است. موش‌های نر خالص (هموزیگوت) به خاطر اختلال در این ژن نابارور می‌شوند که نتیجه اختلال در اسپرماتوزن است (Kang-Decker *et al.*, 2001).

1. Barki
2. Sonic hedgehog
3. Exostose

جدول ۲. ژن‌های شناسایی شده مرتبط با مناطق تحت انتخاب در نژادهای افشاری و مغانی

Table 2. The identified genes under selection in Afshari and Moghani breeds			
Chromosome- Region	Physical Position (kb)	Gene name	Distance (kb)
2-1	2: 74700075-74785937	TMEM261	389
2-2	2: 84732669	BNC2	44
2-3	2: 228789081	AGFG1	Within
		SLC19A3	135
2-4	2: 240777646-240833247	RUNX3	54
3	3: 180860403- 182145568	SYT10, PKP2, DNM1L, FGD4	Within
		IL2RB	466
		CARD10	121
4-1	4:2725291	7SK	477
4-2	4: 64328408	PDE1C	30
8	8: 17014826-17052479	TBC1D32	Within
9	9: 45099304	PREX2	Within
13-1	13: 48832966- 48968332	BMP2	360
13-2	13: 56222162-56502268	EDN3, ZNF831	Within
		PPP1R3D	298
15	15: 72520678-72836601	EXT2, ALX4, U6	Within
		CD82	1
22	22: 29035618-29116134	SNORD88	70
		XPNPEP1	262
26	26: 4794698	ANGPT2	452

عصبی وابسته است. به‌تازگی سازوکار مهمی برای ترشح IGF1 گزارش شده است. بررسی انتقال سیناپسی در پیاز بویایی موش ناک‌اوت^۱ نشان داد، SYT10 برای آزادسازی IGF1 ضروری است. در موش‌های ناک‌اوت SYT10، سلول‌های عصبی میتراک و گرانول، کوچک‌تر هستند و آرایش درختی دندریتها کمتر گسترده شده و در نتیجه اتصال‌های سیناپسی نیز کمتر است. نکته مهم این است که درمان با IGF1 اگزوزن، به‌طور کامل پدیدگان ناک‌اوت SYT10 را بر عکس می‌کند. روی‌هم‌رفته این اطلاعات نشان می‌دهد IGF1 در سلول‌های عصبی تولید و در ریزکیسه‌های حاوی SYT10 ذخیره‌شده که باعث برون‌رانی از ریزکیسه‌ها می‌شود (Cao *et al.*, 2011).

ژن PKP2 در ناحیه ژنی (۱۸۲۱۴۵۵۶۸-۱۸۲۱۴۵۵۶۸) روی کروموزوم ۳ قرار دارد. ژن PKP2 اطلاعات لازم برای ساخت پروتئینی به نام پلاکوفیلین ۲ را فراهم می‌کند. پروتئین کدشده توسط این ژن به‌طور عمده در سلول‌های میوکارد در دیواره عضلانی قلب شناسایی شده است. در این سلول‌ها پلاکوفیلین ۲ ساختارهای پروتئینی به نام دسموزوم^۲ را تشکیل می‌دهند. این ساختارها اتصال‌هایی را تشکیل می‌دهند که سلول‌ها را به یکدیگر وصل می‌کند. دسموزوم توان

شبه‌تتراسپانین در بویایی (دینامیک) غشا که برای سیگنالینگ مناسب سلول T مورد نیاز است، شرکت می‌کنند. برهمکنش تتراسپانین‌ها با دومین‌های شناور و ساختار سلولی اکتین می‌تواند در ارتباط با نقش آن‌ها در بسیاری از عملکردهای سلولی به‌عنوان سازمان‌دهنده‌های غشاء باشد (Delaguillaumie *et al.*, 2004). یافته‌ها نشان می‌دهد عملکرد CD82 ممکن است برای عملکرد سلول‌های بنیادی عضلانی در اختلال‌های عضلانی مهم باشد (Alexander *et al.*, 2016).

ژن‌های FGD4 در ناحیه ژنی (۱۸۲۱۴۵۵۶۸-۱۸۲۱۴۵۵۶۸) و ژن CARD10 در ناحیه ژنی (۱۸۰۸۳۹۸۵۸-۱۸۰۸۳۹۸۵۸) روی کروموزوم ۳ قرار دارند. ژن FGD4 در تنظیم ساختار سلولی اکتین و شکل سلول و ژن CARD10 در تنظیم مثبت آپوپتوسیز سلولی در ماهیچه ساختار بدنی نقش دارد (GeneCards).

ژن SYT10 روی کروموزوم ۳ منطقه ژنی (۱۸۰۸۳۹۸۵۸-۱۸۲۱۴۵۵۶۸) در تنظیم اگزوسیتوز وابسته به یون کلسیم ریزکیسه (ویزیکول)‌های ترشحی حاوی IGF1 در نورون‌های پیاز بویایی عمل می‌کند (GeneCards). بنابر گزارش‌ها ۷۰ درصد از گردش IGF1 تحت مهار هورمون رشد است. جالب توجه است تولید و ترشح IGF1 توسط CNS هم مشاهده‌شده و IGF1 مشتق‌شده از مغز به فعالیت‌های

1. Knockout
2. Desmosome

ژن PDE1C در موقعیت ژنگانی (۶۴۳۲۸۴۰۸) روی کروموزوم ۴ کدکنندهٔ آنزیمی متعلق به خانوادهٔ نوکلئوتید فسفودی استراز ۳ ۵- حلقوی است. اعضای این خانوادهٔ ژنی، آبکافت (هیدرولیز) نوکلئوتیدهای حلقوی، آدنوزین منوفسفات و گوانوزین منوفسفات به نوکلئوزید ۵- منوفسفات متناظر کاتالیز می‌کنند. پیامبرهای ثانویه cAMP و cGMP تنظیم‌کننده‌های اصلی بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی مهم هستند (GeneCards).

نتیجه‌گیری کلی

در این تحقیق پویس ژنگانی برای شناسایی نشانه‌های انتخاب در نژادهای گوسفند ایرانی افشاری و مغانی با استفاده از آرایه‌های ژنگانی 50K انجام شد. نتایج به‌دست‌آمده منجر به شناسایی ۱۶ منطقهٔ ژنگانی شد که به‌صورت متمایز در این دو نژاد هدف انتخاب‌های مثبت طبیعی یا مصنوعی قرار گرفته‌اند. همان‌طور که در بخش نتایج و بحث نیز ارائه شد، ژن‌های مربوط به نواحی انتخابی به‌احتمال با صفات مختلف از جمله رنگی شدن پوست، ریخت‌شناختی ساختار و اندازهٔ بدن، سوخت‌وساز متابولیت‌های اولیه (قند و انرژی)، تولیدمثل و سامانهٔ ایمنی هم‌پوشانی داشته باشند. البته یک‌چند از این مسیرهای زیستی در بررسی‌های پیشین مشخص شده‌اند و تأثیر ژن‌های انتخابی نیز اثبات شده است. شناسایی نواحی نامزد تحت انتخاب می‌تواند به درک سازوکارهای مولکولی دخیل در سازگاری تکاملی این دو نژاد به شرایط آب و هوایی ویژه‌ای که با آن سازگاری یافتند، کمک کند و همچنین ممکن است در شناسایی نواحی مرتبط با صفات مهم که تحت انتخاب هستند، سودمند باشد.

عضلهٔ قلبی را فراهم می‌کند و در سیگنالینگ بین سلول‌های مجاور دخالت دارد (UniProtKB).

ژن DNMI1 روی کروموزوم ۳ در ناحیهٔ ژنی (۱۸۰۸۳۹۸۵۸-۱۸۲۱۴۵۵۶۸) واسطهٔ تقسیم پراکسیزومی و میتوکندریایی است. جهش در این جایگاه ژنی برای تقسیم میتوکندری حیاتی است، چنانچه نقص در این ژن در بازسازی میتوکندری دخیل است و می‌تواند باعث بروز کاردیومیوپاتی شود که نشان می‌دهد عملکرد این ژن برای حفظ عملکرد سلولی عادی (نرمال) در قلب مهم است (Ashrafian *et al.*, 2010).

ژن ANGPT2 روی کروموزوم ۲۶ در ناحیهٔ ژنی (۴۷۹۴۶۹۸) قرار دارد. پروتئین کدشده توسط این ژن ناهمسازی (آنتاگونیست) آنژیوپوتین ۱ (ANGPT1) و اندوتلیال تیروزین کیناز (TEK) است. جفت اندام تبادل برای همهٔ گازهای تنفسی، مواد مغذی و ضایعات بین بافت‌های جنین و مادر است. عروق در هر دو جفت جنین و مادر یک عامل مهم در حفظ و مراقبت بارداری است. گسترش عروق جفت جنین که در نتیجهٔ تشکیل از نو رگ‌های خونی است، در دوران بارداری خیلی زود آغاز می‌شود. گسترش عروق به شدت توسط عامل‌های آنژیوژنیک و عامل‌های دیگر تنظیم می‌شود. افزایش بیان چندین عامل‌های آنژیوژنیک در اوایل بارداری در میش‌ها نشان می‌دهد که این عامل‌ها در تنظیم توسعهٔ عروقی، بازسازی آن و عملکرد تروفوبلاست دخالت دارند. بنابراین، کاهش بیان عامل‌های گسترش‌دهنده عروق با کاهش توسعهٔ عروقی جفت همراه خواهد بود، که می‌تواند منجر به اختلال عملکرد جفت شود و رشد و توسعهٔ جفت و جنین به خطر افتد (Grazul-Bilska *et al.*, 2011).

REFERENCES

1. Ashrafian, H., Docherty, L., Leo, V., Towlson, C., Neilan, M., Steeples, V. & *et al.* (2010). A mutation in the mitochondrial fission gene *Dnm1l* leads to cardiomyopathy. *PLoS Genetics*, 6(6), e1001000.
2. Akey, J. M., Zhang, G., Zhang, K., Jin, L. & Shriver, M. D. (2002). Interrogating a high density SNP map for signatures of natural selection. *Genome Research*, 12(12), 1805-1814.
3. Alexander, M. S., Rozkalne, A., Colletta, A., Spinazzola, J. M. & *et al.* (2016). CD82 is a marker for prospective isolation of human muscle satellite cells and is linked to muscular dystrophies. *Cell Stem Cell*, 19(6), 800-807.
4. Barreiro, L.B., Laval, G., Quach, H., Patin, E. & Quintana-Murci, L. (2008). Natural selection has driven population differentiation in modern humans. *Nature Genetics*, 40, 340-345.
5. Bonhomme, M., Chevalet, C., Servin, B., Boitard, S., Abdallah, J. & *et al.* (2010). Detecting selection in population trees: the Lewontin and Krakauer test extended. *Genetics*, 186(1), 241-262.

6. Browning, B. L. & Browning, S. R. (2009). A unified approach to genotype imputation and haplotype-phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals. *American Journal of Human Genetics*, 84, 210-223.
7. Cao, P., Maximov, A. & Sudhof, T. C. (2011). Activity-dependent IGF-1 exocytosis is controlled by the Ca²⁺-sensor synaptotagmin-10. *Cell*, 145(2), 300-311.
8. Cockett, N. E., Shay, T. L. & Smit, M. (2001). Analysis of the sheep genome. *Physiol Genomics*, 7, 69-78.
9. Delaguillaumie, A., Harriague, J., Kohanna, S., Bismuth, G., Rubinstein, E., Seigneuret, M. & Conjeaud, H. (2004). Tetraspanin CD82 controls the association of cholesterol-dependent microdomains with the actin cytoskeleton in T lymphocytes: relevance to co-stimulation. *Journal of Cell Science*, 117, 5269-5282.
10. Deng, W., Tan, Y., Wang, X., Xi, D., He, Y., Yang, S. & et al. (2009). Molecular cloning, sequence characteristics, and polymorphism analyses of the tyrosinase-related protein 2/DOPAchrome tautomerase gene of black-boned sheep (*Ovis aries*). *Genome*, 52, 1001-1011.
11. Dong, Y., Xie, M., Jiang, Y., Xiao, N., Du, X., Zhang, W., Tosser-Klop, G., Wang, J., Yang, S., Liang, J. & et al. (2013). Sequencing and automated whole-genome optical mapping of the genome of a domestic goat (*Capra hircus*). *Nature Biotechnology*, 31, 135-141.
12. Elferink, M. G., Megens, H. J., Vereijken, A., Hu, X., Crooijmans, R. P. M. A. & Groenen, M. A. M. (2012). Signatures of selection in the genomes of commercial and non-commercial chicken breeds. *PLoS ONE*, 7(2), e32720.
13. Fariello, M. I., Servin, B., Tosser-Klopp, G., Rupp, R., Moreno, C., San Critobal, M., Boitard, S. & Consortium, I. S. G. (2014). Selection signatures in worldwide sheep populations. *PLoS ONE*, 9(8), e103813.
14. GeneCards. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STAT>
15. Grazul-Bilska, A. T., Johnson, M. L., Borowicz, P. P., Minten, M., Bilski, J. J. & et al. (2011). Placental development during early pregnancy in sheep: cell proliferation, global methylation, and angiogenesis in the fetal placenta. *Reproduction*, 141, 529-540.
16. Jacobs, L. C., Wollstein, A., Lao, O., Hofman, A., Klaver, C. C. & et al. (2013). Comprehensive candidate gene study highlights UGT1A and BNC2 as new genes determining continuous skin color variation in Europeans. *Human Genetics*, 132, 147-158.
17. Kaplan, N. L., Hudson, R. R. & Langley, C. H. (1989). The "Hitchhiking Effect" revisited. *Genetics*, 123, 887-899.
18. Kang-Decker, N., Mantchev, G. T., Juneja, S. C., McNiven, M. A. & van Deursen, J. M. A. (2001). Lack of acrosome formation in hrb-deficient mice. *Science*, 294(5546), 1531-1533.
19. Kijas, J. W., Townley, D., Dalrymple, B. P., Heaton, M. P., Maddox, J. F. & et al. (2009). A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. *PLoS One*, 4, e4668.
20. Kijas, J. W., Lenstra, J. A., Hayes, B., Boitard, S., Porto Neto, L. R. & et al. (2012). Genome wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biology*, 10, e1001258.
21. Kim, E. S., Elbeltagy, A. R., Aboul-Naga, A. M., Rischkowsky, B., Sayre, B., Mwacharo, J. M. & Rothschild, M. F. (2016). Multiple genomic signatures of selection in goats and sheep indigenous to a hot arid environment. *Heredity*, 116, 255-264.
22. Khaldari, M. (2014). *Sheep and goat husbandry*. (5th Ed.). Jahade-daneshgahi publisher. (In Farsi).
23. Kreitman, M. (2000). Methods to detect selection in populations with applications to the human. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1, 539-559.
24. Kuijper, S., Feitsma, H., Sheth, R., Korving, J., Reijnen, M. & et al. (2005). Function and regulation of Alx4 in limb development: complex genetic interactions with Gli3 and Shh. *Developmental Biology*, 285, 533-544.
25. Lim, C. H., Jeong, W., Lim, W., Kim, K., Song, G. & Bazer, F. W. (2012). Differential expression of select members of the SLC family of genes and regulation of expression by microRNAs in the chicken oviduct. *Biology of Reproduction*, 87(6), 1-9.
26. Manzari, Z., Mehrabani- Yeghaneh, H., Nejati- Javaremi, A., Moradi M. H. & Gholizadeh, M. (2016). Detection of loci under positive selection in Iranian Baluchi and Zel sheep breeds. *Iranian Journal of Animal Science*, 47(3), 389-398.
27. Moioli, B., Pilla, F. & Ciani, E. (2015). Signatures of selection identify loci associated with fat tail in sheep. *Journal of Animal Science*, 93, 4660-4669.
28. Mokhtari, M. S., Miraei-Ashtiani, S. R., Jafaroghli, M. & Gutiérrez, J. P. (2015). Studying genetic diversity in Moghani sheep using pedigree analysis. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 17, 1151-1160.

29. Moradi, M. H., Phua, S. H., Hedayat, N., Khodaei-Motlagh, M. & Razmkabir, M. (2017). Haplotype and genetic diversity of mtDNA in indigenous Iranian sheep and an insight into the history of sheep domestication. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 19(3), 591-601.
30. 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, e10.
31. Nielsen, R., Williamson, S., Kim, Y., Hubisz, M. J., Clark, A. G. & Bustament, C. (2005). Genomic scans for selective sweeps using SNP data. *Genome Research*, 15, 1566-1575.
32. Norris, B. J. & Whan, V. A. (2008). A gene duplication affecting expression of the ovine ASIP gene is responsible for white and black sheep. *Genome Research*, 18, 1281-1293.
33. Pourbayramian, F., Ghaderzadeh, M., Deljoo Isaloo, H. A., Biabani, P., Shams Borhan, M. B. & Barenj Foroush, P. (2012). Association study between some of biometric traits and IGF-I gene exon 1 polymorphism in Moghani sheep. *Journal of Animal Production*. 14(2), 21-23. (in Farsi)
34. Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D. & et al. (2007). PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *The American Journal of Human Genetics*, 81, 559-575.
35. Qanbari, S., Strom, T. M., Haberer, G., Weigend, S., Gheyas, A. A. & et al. (2012). A high resolution genome-wide scan for significant selective sweeps: An application to pooled sequence data in laying chickens. *PLoS ONE*, 7(11), e49525.
36. 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.
37. Qiu, Q., Zhang, G., Ma, T., Qian, W., Wang, J., Ye, Z. & et al. (2012). The yak genome and adaptation to life at high altitude. *Nature Genetics*, 44, 946-949.
38. Qu, S., Tucker, S. C., Ehrlich, J. S., Levorse, J. M., Flaherty, L. A., et al. (1998). Mutations in mouse *Aristaless-like4* cause Strong's luxoid polydactyly. *Development*, 125, 2711-2721.
39. Ravasi, T., Suzuki, H., Cannistraci, C. V., Katayama, S., Bajic, V. B. & et al. (2010). An atlas of combinatorial transcriptional regulation in mouse and man. *Cell*, 140,744-752.
40. Sponenberg, D. P. (1997). Genetics of colour and hair texture. In: Piper LR, Ruvinsky A (eds) *The Genetics of Sheep*. CAB International: Wallingford, UK, pp. 51-85.
41. Stella, A., Ajmone-Marsan, P., Lazzari, B. & Boettcher, P. (2010). Identification of selection signatures in cattle breeds selected for dairy production. *Genetics*, 185, 1451-1461.
42. Stickens, D., Zak, B. M., Rougier, N., Esko, J. D. & Werb, Z. (2005). Mice deficient in Ext2 lack heparan sulfate and develop exostoses. *Development*, 132, 5055-5068.
43. Teo, Y. Y., Fry, A. E., Clark, T. G., Tai, E. S. & Seielstad, M. (2007). On the usage of HWE for identifying genotyping errors. *Annals of Human Genetics*, 71, 701-703.
44. The R project for statistical computing: Free software environment for statistical computing and graphics. [http:// www.r-project.org/](http://www.r-project.org/).
45. UniProtKB Gene. http://www.uniprot.org/help/gene_name.
46. Wang, H., Zhang, L., Cao, J., Wu, M., Ma, X., Liu, Z. & et al. (2015). Genome-wide specific selection in three domestic sheep breeds. *PLoS ONE*, 10(6), e0128688.
47. Wei, C. H., Wang, H. H., Liu, G., Wu, M. M., Cao, J. X. V., Liu, Z. & et al. (2015). Genome-wide analysis reveals population structure and selection in Chinese indigenous sheep breeds. *BMC Genomics*, 16, 194.
48. Weir, B. S. & Cockerham, C. C. (1984). Estimating F-Statistics for the analysis of population structure. *Evolution*, 38(6), 1358-1370.
49. Xu, L., Bickhart, D. M., Cole, J. B., Schroeder, S. G., Song, J., Tassell, C. P. & et al. (2015). Genomic signatures reveal new evidences for selection of important traits in domestic cattle. *Molecular Biology and Evolution*, 32, 711-725.