The University of Tehran Press

Iranian Journal of Animal Science

Online ISNN: 2008-4773

Homepage: http:// ijas.ut.ac.ir/

Study of the copy number variation on the sex chromosome in some Iranian sheep breeds

Hadi Yazdani[1], Mohsen Gholizadeh [2]✉, Ayoub Farhadi[3], Mohammad Hossein Moradi[4]

1. Department of Animal Science, Faculty of Animal Science and Fisheries, Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University, Sari, Iran. Email: h.yazdani2324@yahoo.com
2. Corresponding author, Department of Animal Science, Faculty of Animal Science and Fisheries, Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University, SARI-IRAN, Iran. Email: m.gholizadeh@sanru.ac.ir
3. Department of Animal Science, Faculty of Animal Science and Fisheries, Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University, Iran. Email: ayoub_farhadi@ymail.com
4. Department of Animal Science, Faculty of Agriculture and Natural Resources, Arak university, ARAK-IRAN, Iran. Email: moradi.hosein@gmail.com

Article Info

Article type:

Research Article

Article history:

Received: 27 July 2022

Received: 17 November 2022

Accepted: 28 November 2022

Published online: 22 June 2023

Keywords:

CNV, Sheep,

SNP,

PennCNV.

ABSTRACT

Copy number variation (CNVs) is one of the most important structural variations in the genome which play an important role in the genetic variance of economic traits. In this study, CNVs and copy number variation regions (CNVRs) on the sex chromosome were investigated in three native Iranian sheep breeds, including fat-tailed Baluchi and Lori-Bakhtiari breeds and thin-tailed Zel breed. 50K genotyped samples were obtained and CNVs were identified for each individual using PennCNV software. After identifying CNVs in each individual, the quality control of CNVs was performed with different filters, and CNVRs were identified by using the overlapping regions of CNVs using CNVRuler software. In total, 37, 11 and 4 CNVs of gain events were identified on the X chromosome of Baluchi, Zel and Lori-Bakhtiari sheep, respectively. The minimum, maximum and average length of identified CNVs were 94477, 1293154 and 447694 bp in Baluchi breed, 271819, 906644 and 674854 bp in Zel breed and 99705, 306525 and 167913 bp in Lori Bakhtiari breed, respectively. After merging the CNVs, 30, 10 and 4 CNVRs were identified in these three breeds, respectively, all of which were of the gain events. The analysis of genes in CNVR regions showed that some of these genes (VEGF, VAM21, TRPC5, NDUFA1, APLN and TNMD) were related to fat metabolism. Annotations of genes for molecular function were significantly enriched in the pathway of arylsulfatase activity, which plays a role in reproduction. Further studies on these CNV regions can help identify genes affecting fat metabolism in sheep.

Cite this article: Yazdani, H., Ghlizadeh, M., Farhadi, A., & Moradi, M. H. (2023). Qualitative Study of the Principles of Interdisciplinary Approach in Curriculum by Looking at the Field of Agricultural Extension and Education. *Iaranian Journal of Animal Science*, 54 (2), 253-266. DOI: http//doi.org10.22059/IJAS.2022.346185.653899

© The Author(s).
Publisher: The University of Tehran Press.
DOI: DOI: http//doi.org10.22059/IJAS.2022.346185.653899

Extended Abstract

Introduction

Copy number variations (CNV), with a minimum size of 50 base-pairs, is one of the most important sources of genetic variation, which together with SNP data provides informative genomic structural data. Several studies have shown that some CNVs play significant role in the phenotypic diversity of economically important traits and the development of disease resistance or susceptibility in sheep. Genome-wide copy-number association studies provide new facilities to identify the genetic mechanisms underlying complex traits in sheep breeds. Since the X chromosome has a remarkable number of genes, it is a valuable study target for the identification of CNVs at the genome level. Several studies have reported the presence of CNVs and selection signatures on the sheep X chromosome. In this study, CNVs and copy number variation regions on the sex chromosome were investigated in three native Iranian sheep breeds, including fat-tailed Baluchi and Lori-Bakhtiari breeds and thin-tailed Zel breed.

Materials and Methods

To identify the copy number variation on the X chromosome, the genomic data of 96 Baluchi sheep, 47 Lori-Bakhtiari sheep and 47 Zel sheep, genotyped using Illumina Ovine SNP50 Bead Chip array, were used. The quality control steps were as follows: animals with more than 5% of missing genotypes, SNPs with MAF of less than 5% and SNPs with genotyping call rate of less than 5% and deviation from Hardy-Weinberg equilibrium ($p<1\times10^{-6}$) were discarded from the further study. To identify CNVs, signal intensity ratios (LRR) and B allele frequencies (BAF) files were obtained for each marker. The population B allele frequency was estimated based on the BAF of each marker in the population. The GC model file was created by considering the GC content of the regions surrounding one million base pairs (500 kb each side). Also, to compare and investigate the effect of considering the GC file, the analyzes were also performed without considering the gcmodel. Finally, CNVs were identified for each individual using PennCNV software. After identifying CNVs in each individual, the quality control and filtering of CNVs were performed: samples with standard deviation of log R ratio (LRR) less than 0.3, BAF drift less than 0.01, wave factor less than 0.05 and confidence score less than 15 (less than 10 for gain events) were excluded. Also, CNVs must had at least 3 consecutive SNPs. To identify CNVs on the X chromosome, lastchr --chrx argument in PennCNV was used. Identification of CNVRs was performed using the overlapping regions of CNVs in different animals using CNVRuler software. The UCSC genome browser tool (version 4) was used to identify the gene content located in CNVRs. Finally, gene ontology (GO) analysis was performed for the identified genes using the DAVID.

Results and discussion

In this study, X chromosome-linked CNVs and CNVRs were investigated in three Iranian breeds including two fat-tailed breeds (Baluchi and Lori-Bakhtiari) and one thin-tailed breed (Zel). The results showed that considering quality control for GC content, as in previous studies, led to a reduction in the number of CNVs. The minimum, maximum and average length of identified CNVs were 94477, 1293154 and 447694 bp in Baluchi breed, 271819, 906644 and 674854 bp in Zel breed and 99705, 306525 and 167913 bp in Lori Bakhtiari breed, respectively. After merging the CNVs, 30, 10 and 4 CNVRs were identified in these three breeds, respectively, all of which were of the gain events. The analysis of genes in CNVR regions showed that some of these genes (VEGF, VAM21, TRPC5, NDUFA1, APLN and TNMD) were related to fat metabolism. Annotations of genes for molecular function were significantly enriched in the pathway of arylsulfatase activity, which plays a role in reproduction. Further studies on these CNV regions can help identify genes affecting fat metabolism in sheep.

Conclusion

In general, more CNVs and CNVRs were identified in the thin- tailed Zell breed compared to the studied fat-tailed breeds. Several genes were identified in the CNVR regions, which were reported to be associated with fat metabolism in previous studies. Therefore, with more detailed studies of these genes, useful information regarding the underlying mechanism of fat metabolism in sheep can be obtained.

نشریه علوم دامی ایران، دوره ۵۴، شماره ۲

انتشارات دانشگاه تهران

شاپا الکترونیکی: ۷۹۴۹-۲۴۲۳

Homepage: http://ijas.ut.ac.ir//

مطالعه تنوع تعداد کپی روی کروموزوم جنسی در برخی از نژادهای گوسفند ایرانی

هادی یزدانی[۱] | محسن قلی‌زاده[۲]✉ | ایوب فرهادی[۳] | محمدحسین مرادی[۴]

۱. گروه علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، ساری، ایران. رایانامه: h.yazdani2324@yahoo.com
۲. گروه علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، ساری، ایران. رایانامه: m.gholizadeh@sanru.ac.ir
۳. گروه علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، ساری ، ایران. رایانامه: ayoub_farhadi@ymail.com
۴. گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه اراک، اراک، ایران. رایانامه: moradi.hosein@gmail.com

اطلاعات مقاله

نوع مقاله:

مقالهٔ پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۰۵
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۸/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۷
تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۴/۰۱

کلیدواژه‌ها:
گوسفند، CNV، SNP، PennCNV

چکیده

تنوع تعداد کپی (CNV) یکی از مهمترین تغییرات ساختاری در ژنوم است که نقش مهمی در واریانس ژنتیکی صفات اقتصادی دارند. در این مطالعه CNVها و نواحی تنوع تعداد کپی (CNVR) روی کروموزوم جنسی سه نژاد گوسفند بومی ایرانی شامل نژادهای دنبه دار بلوچی و لری‌بختیاری و نژاد بدون دنبه زل بررسی شدند. ژنوتیپ ۵۰ K نمونه‌ها جمع‌آوری و CNVها برای هر فرد با استفاده از نرم افزار PennCNV شناسایی شدند. سپس کنترل کیفیت CNVها با فیلترهای مختلف انجام شد و CNVRها با استفاده از نواحی همپوشان CNVها با استفاده از نرم افزار CNVRuler v1.5 شناسایی شدند. در مجموع، تعداد ۳۷، ۱۱ و ۴ CNV از نوع اضافه به ترتیب روی کروموزوم X گوسفند بلوچی، زل و لری-بختیاری شناسایی شد. کمترین، بیشترین و میانگین طول CNVهای شناسایی شده، به ترتیب ۹۴۴۷۷، ۱۲۹۳۱۵۴ و ۴۴۷۶۹۴ جفت‌باز در نژاد بلوچی ، ۲۷۱۸۱۹، ۹۰۶۶۴۴ و ۶۷۴۸۵۴ جفت‌باز در نژاد زل و ۹۹۷۰۵، ۳۰۶۵۲۵ و ۱۶۷۹۱۳ جفت‌باز در نژاد لری بختیاری بود. پس از ادغام CNVها به ترتیب تعداد ۳۰، ۱۰ و ۴ CNVR در این سه نژاد شناسایی شد که همگی از نوع اضافه بودند. بررسی عملکرد ژن‌های نواحی CNVR نشان داد که برخی از این ژن‌ها (VEGF، VAM21، TRPC5، NDUFA1، APLN وTNMD) با متابولیسم چربی در ارتباط بودند. حاشیه‌نویسی ژن‌ها برای عملکرد مولکولی، به طور معنی‌داری در مسیر arylsulfatase activity غنی سازی شدند که در تولید مثل نقش دارد. مطالعات بیشتر روی این مناطق CNV می تواند به شناسایی واریانت‌های سببی موثر بر متابولیسم چربی در گوسفند کمک نماید.

استناد: یزدانی، هادی؛ قلی‌زاده، محسن؛ فرهادی، ایوب؛ و مرادی، محمدحسین (۱۴۰۲). مطالعه تنوع تعداد کپی روی کروموزوم جنسی در برخی از نژادهای گوسفند ایرانی. *نشریه علوم دامی ایران*، ۵۴ (۲)، ۲۶۶-۲۵۳. DOI: http//doi.org10.22059/IJAS.2022.346185.653899

ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران.

© نویسندگان.

DOI: http//doi.org10.22059/IJAS.2022.346185.653899

مقدمه

امروزه با گسترش تراشه‌هایی که قادر هستند چند شکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) را در سراسر ژنوم به طور هم‌زمان و در مدت زمان کوتاهی شناسایی کنند، افق‌های جدیدی نیز در زمینه شناسایی مناطق ژنومی مرتبط با صفات مهم اقتصادی در دام‌ها و جایگزینی آن‌ها با روش‌های سنتی ایجاد و معماری چند ژنی صفات پیچیده آشکار شده است. با این حال، چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی تمام تنوع ژنتیکی مشاهده شده را توضیح نمی‌دهند و یکی از راه حل‌های پیشنهادی برای پدیده‌ای که به عنوان وراثت‌پذیری گمشده شناخته می‌شود، سهم انواع دیگری از واریانت‌های ژنتیکی، مانند CNVها است (Manolio *et al*., 2009). CNVها که با حذف یا تکثیر قطعات DNA بزرگتر از ۵۰ جفت‌باز مشخص می شوند، یک کلاس جهشی بسیار متنوع را نشان می دهند که به دلیل اندازه احتمالاً بزرگ آن‌ها، تاثیر شگفتی روی فنوتیپ از طریق حساسیت به دوز ژن، برش یا ادغام ژن‌ها، آشکارسازی آلل‌های مغلوب یا اختلال در عوامل تنظیم کننده دارند (Shaikh, 2017) . بنابراین، برخی CNVها با بسیاری از بیماری‌ها و صفات پیچیده در انسان مانند چاقی و وزن بدن در ارتباط هستند (Macé *et al*., 2017). CNVها تنوع فنوتیپی در گونه‌های دامی را تحت تاثیر قرار می دهند و منجر به تغییرات در صفات اقتصادی می شوند. ارتباط بین CNV و رشد، کارایی و صفات لاشه در گوسفند نژاد Santa Inês مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج ۱۱۶۷ CNV اتوزومی را در ۴۳۸ گوسفند، با ۲۹۴ CNV منحصر به فرد، شناسایی نمود که در ۲۱۶ CNVR ادغام شدند. یک قطعه CNV روی کروموزوم ۳ با تولید لاشه در ارتباط بود، و CNV دیگری روی کروموزوم ۶ با باقی‌مانده مصرف خوراک همراه بود. علاوه بر این ۸ ژن از جمله ژن‌های SPAST، TGFA و ADGRL3 که در تمایز سلولی و متابولیسم انرژی نقش داشتند شناسایی شدند (Ladeira *et al*., 2022). در مطالعه اخیر از داده‌های ژنومی ۱۹۲ دام از ۳ نژاد گوسفند ایرانی شامل ۹۶ راس گوسفند بلوچی و ۴۷ راس گوسفند لری-بختیاری به عنوان نژادهای دنبه‌دار و ۴۷ راس گوسفند زل به عنوان نژاد گوسفند بدون‌دنبه برای شناسایی CNV اتوزومی استفاده شد. نتایج ۵۷۳ و ۲۴۲ CNV و ۳۲۸ و ۱۸۷ CNVR به ترتیب در نژادهای دنبه دار و بدون دنبه شناسایی نمود و نشان داد که یک CNVR از نوع اضافه شدگی روی کروموزوم ۶ حاوی دو ژن کدکننده پروتئین HGFAC و LRPAP1 با صفت داشتن یا نداشتن دنبه در ارتباط است (Taghizadeh *et al*., 2022).

کروموزوم X دریفت بیشتری را نسبت به کروموزوم اتوزومی متحمل می شود زیرا اندازه موثر در کروموزوم X معادل $NeX = 9NfNm/(4Nm + 2Nf)$ است، که در صورت یکسان بودن جمعیت در دو جنس نر و ماده، سه چهارم اندازه موثر در کروموزومهای اتوزومی یا $NeA = 4NfNm/(Nf + Nm)$ می‌باشد (Heyer & Segurel, 2010). کروموزوم X تنوع ژنی بالایی دارد و بنابراین می‌تواند هدف خوبی برای شناسایی CNVها باشد (Zhu *et al*., 2020). شناسایی CNV روی کروموزوم X تاحدودی متفاوت از شناسایی آن‌ها در کروموزوم‌های اتوزومی است (Wang *et al*., 2007). در برنامه PenCNV (Wang *et al*., 2007) توصیه می شود در شناسایی CNVها فایل جنسیت مشخص باشد. اگر فایل جنسیت در دسترس نباشد، جنسیت بر اساس نرخ هتروزیگوس فراوانی آلل B پیش بینی می شود به طوری که بالای یک دهم را ماده و و کمتر از یک دهم را نر پیش بینی می کند. الگوریتمی که برای شناسایی CNV استفاده می شود به طور نرمال تعداد دو کپی را برای هر SNP فرض می‌کند. بنابراین برای اتوزمها و کروموزوم جنسی X در ماده‌ها تعداد کپی برابر صفر یا یک نشاندهنده حذف و بالاتر از ۲ نشاندهنده اضافه شدگی است. برای کروموزوم X در نرها، تعداد کپی برابر یک نرمال و صفر به معنی حذف است (Wang *et al*., 2007). بنابراین در استفاده از این الگویتم‌ها کروموزوم X به صورت مجزا در شناسایی CNVها مورد آزمون قرار می‌گیرد. در مطالعه اخیر برای تشخیص CNV روی کروموزوم X در سه نژاد گوسفند بومی چینی از آرایه‌های گوسفندی ۶۰۰ کا گوسفندی استفاده شد (Zhu *et al*., 2020). نتایج این مطالعه نشان داد که CNVRها روی کروموزوم X گوسفند بومی چینی حاوی چندین ژن مرتبط با صفات مختلف اقتصادی هستند. با توجه به اهمیت CNVها در تنوع فنوتیپی، هدف از مطالعه حاضر شناسایی تنوع تعداد کپی روی کروموزوم X در سه نژاد گوسفند بومی ایرانی شامل بلوچی، زل و لری

بختیاری بود. همچنین با توجه به اینکه در این مطالعه از نژادهای دنبه‌دار و نژاد بدون دنبه زل استفاده شد، سعی نمودیم ساز و کار مولکولی کنترل ذخیره چربی را نیز مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روش ها

نمونه و کنترل کیفیت

برای شناسایی تنوع تعداد کپی روی کروموزوم X از داده‌های ژنومی ۹۶ گوسفند نژاد بلوچی (۹۳ ماده و ۳ نر) (Gholizadeh *et al*., 2014)، ۴۷ داده‌ی ژنومی (۳۹ ماده و ۸ نر) مربوط به میش‌های نژاد لری-بختیاری (Moradi *et al*., 2012) و ۴۷ داده‌ی ژنومی (۴۰ ماده و ۷ نر) نژاد زل (Moradi *et al*., 2012) که با استفاده از آرایه‌های گوسفندی ۵۰ کا گوسفندی شرکت ایلومینا تعیین ژنوتیپ شده بودند استفاده شد. کنترل کیفیت ژنوتیپ‌ها به این صورت بود که حیوانات با بیش از ۵ درصد ژنوتیپ از دست رفته، SNPهای با MAF کمتر از ۵ درصد و SNPهای با تعیین ژنوتیپ کمتر از ۵ درصد و انحراف از تعادل‌هاردی-واینبرگ ($p<1\times10^{-6}$) حذف شدند. مراحل مختلف کنترل کیفیت با نرم‌افزار Purcell Plink 1.07 (Purcell *et al*., 2007) انجام شد.

شناسایی CNV و CNVR

برای شناسایی CNV، فایل‌های نسبت‌های شدت سیگنال (LRR) و فراوانی‌های آللی B (BAF) برای هر نشانگر به دست آمد. فراوانی آلل B جمعیت بر اساس BAF هر نشانگر در جمعیت برآورد شد. فایل مدل GC با در نظر گرفتن محتوی GC نواحی احاطه کننده یک میلیون جفت باز (هر طرف ۵۰۰ کیلو باز) تشکیل شد. همچنین برای مقایسه و بررسی تأثیر تشکیل فایل مدل GC، آنالیزها بدون در نظر گرفتن gcmodel نیز انجام شد. در نهایت CNVها برای هر فرد با استفاده از نرم افزار PennCNV (Wang *et al*., 2007) بر اساس اسمبلی OAR4 شناسایی شدند. بعد از شناسایی CNVها در هر فرد، تعیین کیفیت و فیلتراسیون CNVها با استفاده از نرم افزار PennCNV (Wang *et al*., 2007) به این صورت انجام شد: نمونه‌های با انحراف استاندارد (SD) مربوط با LRR کمتر از ۰/۳ ، رانش BAF کمتر از ۰/۰۱، فاکتور موجی کمتر از ۰/۰۵ و امتیاز اطمینان کمتر از ۱۵ (کمتر از ۱۰ برای رخدادهای اضافه (Whitman *et al*., 2020) حذف شدند. همچنین CNVها باید حداقل دارای ۳ اسنیپ پشت سر هم (consecutive SNPs) باشند. برای شناسایی CNVهای روی کروموزوم X از آرگیومنت lastchr --chrx استفاده شد. شناسایی CNVRها با استفاده از نواحی همپوشان CNVها در حیوانات مختلف با استفاده از نرم افزار CNVRuler v1.5 (Kim *et al*., 2012) انجام شد. از ابزار مرورگر ژنوم UCSC (نسخه ۴) برای شناسایی محتوای ژن واقع در CNVRها استفاده کردیم. با این حال، به دلیل اینکه ژنوم گوسفند به طور کامل حاشیه نویسی نشده است ما از ارتولوگ‌های گاو نیز استفاده کردیم. در نهایت تجزیه و تحلیل هستی شناسی ژن (GO) برای ژن های شناسایی شده با استفاده از پایگاه DAVID (https://david.ncifcrf.gov) انجام شد.

نتایج و بحث

در مجموع تعداد ۵۹ CNV خام در گوسفند بلوچی روی کروموزوم X شناسایی شد. بعد از ویرایش CNVهای شناسایی شده بر اساس معیارهای کنترل کیفیت، تعداد ۳۷ CNV روی کروموزوم X گوسفند بلوچی باقی ماند. تمامی CNVهای شناسایی شده از نوع اضافه بودند. کمترین طول CNV شناسایی شده ۹۴۴۷۷ جفت باز بود و بیشترین طول CNV شناسایی شده ۱۲۹۳۱۵۴ جفت باز بود (جدول ۱). همچنین مجموع طول CNVها، ۱۶۵۶۴۶۶۰ جفت باز و میانگین طول CNVها ۴۴۷۶۹۴ جفت باز بود. نواحی CNV از ادغام CNVها که دارای حداقل یک جفت باز مشترک هستند به دست آمدند. پس از

ادغام CNVها تعداد ۳۰ CNVR روی کروموزوم X گوسفند بلوچی شناسایی شد که همگی از نوع اضافه بودند. کمترین طول CNVR شناسایی شده ۱۳۸۳۶۸ جفت‌باز بود و بیشترین طول CNVR شناسایی شده ۱۶۲۲۳۷۲ جفت‌باز بود (جدول ۱). همچنین مجموع طول CNVRها، ۱۴۹۵۵۱۰۴ جفت‌باز و میانگین طول CNVRها ۴۹۸۵۰۳ جفت‌باز بود. تعداد CNVRهای با طول کمتر از ۵۰۰ کیلو باز بیشترین تعداد CNVRهای شناسایی شده را به خود اختصاص دادند (۲۰ مورد، ۶۶/۶۷ درصد). بررسی پایگاه داده نشان داد که در مجموع تعداد ۳۱ ژن شناخته شده در این نواحی وجود دارند. بررسی هستی‌شناسی ژن‌های شناسایی‌شده در نواحی CNVR کروموزوم X در نژاد بلوچی نشان داد که ژن‌های کاندیدا برای فرایند زیستی در مسیرهای protein ubiquitination و positive regulation of protein catabolic process غنی شدند. همچنین برای اجزای سلولی ژن‌های کاندیدا در مسیر integral component of membrane و برای عملکرد مولکولی حاشیه‌نویسی ژن‌ها به طور معنی داری در مسیر arylsulfatase activity غنی شدند (جدول ۲).

جدول ۱. CNVRهای شناسایی‌شده روی کروموزوم جنسی در نژاد بلوچی

CNVR	موقعیت آغاز (bp)	موقعیت پایان (bp)	طول(bp)	ژن
CNVR_1	۸۱۲۵۱۲۸۷	۸۱۳۸۹۶۵۵	۱۳۸۳۶۸	
CNVR_2	۱۲۶۸۲۳۷۶	۱۲۸۲۸۰۶۴	۱۴۵۶۸۸	VEGFD, ASB11, ASB9,
CNVR_3	۸۵۹۸۱۷۴۸	۸۶۱۴۴۵۹۵	۱۶۲۸۴۷	
CNVR_4	۸۹۴۶۵۴۲۸	۸۹۶۳۶۴۲۵	۱۷۰۹۹۷	
CNVR_5	۲۰۸۷۲۰	۳۸۶۱۱۸	۱۷۷۳۹۸	
CNVR_6	۴۲۳۰۱۴۹۸	۴۲۴۸۵۷۸۲	۱۸۴۲۸۴	
CNVR_7	۳۴۰۳۵۷۹۸	۳۴۲۴۰۶۶۹	۲۰۴۸۷۱	LOC523631
CNVR_8	۷۹۴۸۵۴۱۸	۷۹۷۳۱۹۹۶	۲۴۶۵۷۸	VMA21
CNVR_9	۱۰۵۵۹۰۴۶	۱۰۸۴۲۳۴۹	۲۸۳۳۰۳	
CNVR_10	۲۶۲۰۰۸۸۹	۲۶۴۹۲۴۸۹	۲۹۱۶۰۰	
CNVR_11	۱۳۰۵۱۸۷۷۳	۱۳۰۸۱۵۲۲۷	۲۹۶۴۵۴	
CNVR_12	۱۰۰۲۶۳۱۹۲	۱۰۰۵۶۳۲۱۲	۳۰۰۰۲۰	
CNVR_13	۱۱۹۶۷۴۶۱۲	۱۱۹۹۸۲۴۳۴	۳۰۷۸۲۲	VSIG1, ATG4A, PSMD10
CNVR_14	۵۳۲۷۶۲۴۸	۵۳۶۰۱۸۲۰	۳۲۵۵۷۲	SPACA5, ZNF182, SSX5, SLC38A5
CNVR_15	۱۲۳۳۹۸۳۱۸	۱۲۳۷۵۲۲۲۸	۳۵۳۹۱۰	
CNVR_16	۶۳۶۸۹۷۸	۶۷۴۶۵۹۳	۳۷۷۶۱۵	
CNVR_17	۱۱۶۴۰۸۲۴۷	۱۱۶۸۱۴۰۷۳	۴۰۵۸۲۶	TRPC5, NDUFA1
CNVR_18	۲۲۸۳۲۰۰۲	۲۳۲۵۱۸۴۳	۴۱۹۸۴۱	
CNVR_19	۹۱۷۲۴۹۹۷	۹۲۱۶۷۴۰۸	۴۴۲۴۱۱	

CNVR	موقعیت آغاز (bp)	موقعیت پایان (bp)	طول(bp)	ژن
CNVR_20	۵۱۰۸۶۴۷۵	۵۱۵۵۲۲۹۳	۴۶۵۸۱۸	
CNVR_21	۱۲۶۷۴۶۶۷۶	۱۲۷۲۹۲۵۸۹	۵۴۵۹۱۳	
CNVR_22	۳۱۵۳۰۱۲۰	۳۲۱۸۹۹۰۱	۶۵۹۷۸۱	TMEM47, LOC785287
CNVR_23	۸۱۵۸۲۸۱۶	۸۲۳۱۰۶۱۱	۷۲۷۷۹۵	
CNVR_24	۴۰۴۸۸۷۳	۴۷۹۸۸۹۵	۷۵۰۰۲۲	STS, PUDP
CNVR_25	۱۰۰۷۹۰۱۵۱	۱۰۱۷۲۶۵۹۶	۹۳۶۴۴۵	GRIA3
CNVR_26	۳۹۰۳۲۳۰۵	۳۹۹۷۲۸۶۲	۹۴۰۵۵۷	
CNVR_27	۱۹۲۸۳۵۲۶	۲۰۲۲۷۳۹۴	۹۴۳۸۶۸	PHEX
CNVR_28	۹۳۸۷۱۰۲۶	۹۴۹۰۸۵۸۷	۱۰۳۷۵۶۱	MOSPD1, ZNF449, RTL8C, MMGT1
CNVR_29	۱۲۰۷۹۰۳	۲۲۹۷۴۷۰	۱۰۸۹۵۶۷	ARSL, CD99
CNVR_30	۷۷۷۸۱۶۵۹	۷۹۴۰۴۰۳۱	۱۶۲۲۳۷۲	CNGA2, MIR767, CETN2, KIR2DS1, BGN

در نژاد زل بعد از فیلتراسیون و کنترل کیفیت در مجموع تعداد ۱۱ CNV روی کروموزوم X شناسایی شد. تمامی CNVهای شناسایی شده از نوع اضافه شدگی بودند. کمترین و بیشترین طول CNVهای شناسایی‌شده به ترتیب ۲۷۱۸۱۹ جفت‌باز و ۹۰۶۶۴۴ جفت‌باز بود (جدول ۱). همچنین مجموع طول CNVها، ۷۴۲۳۳۹۹ جفت‌باز و میانگین طول CNVها ۶۷۴۸۵۴ جفت‌باز بود. پس از ادغام CNVها تعداد ۱۰ CNVR روی کروموزوم X گوسفند زل شناسایی شد که همگی از نوع اضافه بودند. کمترین طول CNVR شناسایی شده ۲۷۱۸۱۸ جفت باز بود و بیشترین طول CNVR شناسایی شده ۹۰۶۶۴۳ جفت باز بود (جدول ۱). همچنین مجموع طول CNVRها، ۷۱۰۹۸۰۴ جفت باز و میانگین طول CNVRها ۷۱۰۹۸۰ جفت‌باز بود. تعداد CNVRهای با طول کمتر از ۵۰۰ کیلو باز کمترین تعداد CNVRهای شناسایی شده را به خود اختصاص دادند (۲ مورد، ۱۸ درصد). بررسی پایگاه داده نشان داد که در مجموع تعداد ۳۲ ژن شناخته شده در این نواحی وجود دارند.

جدول ۲. آنالیز هستی شناسی ژن برای ژن‌های شناسایی شده در نواحی دربرگیرنده CNV در سه نژاد گوسفند بومی

طبقه	نژاد	ترم	تصحیح شده p-value
GOTERM_BP	بلوچی	protein ubiquitination, positive regulation of protein catabolic process	۰/۰۲
GOTERM_CC_DIRECT	بلوچی	integral component of membrane	
	زل	extracellular region, membrane	۰/۰۲
GOTERM_MF_DIRECT	بلوچی	arylsulfatase activity	
	زل	arylsulfatase activity, metalloendopeptidase inhibitor activity	۰/۰۲

آنالیز داده‌ها در نژاد لری بختیاری ۴۷ CNV خام را شناسایی کرد. بعد از فیلتراسیون و کنترل کیفیت در مجموع تعداد ۴ CNV روی کروموزوم X شناسایی شد. تمامی CNVهای شناسایی شده از نوع اضافه بودند. کمترین طول CNV شناسایی

شده ۹۹۷۰۵ جفت باز بود و بیشترین طول CNV شناسایی شده ۳۰۶۵۲۵ جفت باز بود (جدول ۳). همچنین مجموع طول CNVها، ۶۷۱۶۵۱ جفت باز و میانگین طول CNVها ۱۶۷۹۱۳ جفت باز بود. پس از ادغام CNVها تعداد ۴ CNVR روی کروموزوم X گوسفند نژاد لری بختیاری شناسایی شد که همگی از نوع اضافه بودند. کمترین طول CNVR شناسایی شده ۹۹۷۰۴ جفت باز بود و بیشترین طول CNVR شناسایی شده ۳۰۶۵۲۴ جفت باز بود (جدول ۲). همچنین مجموع طول CNVRها، ۶۷۱۶۴۷ جفت باز و میانگین طول CNVRها ۱۶۷۹۱۱ جفت باز بود. بررسی پایگاه داده نشان داد که در مجموع تعداد ۳ ژن شناخته شده در این نواحی وجود دارند.

جدول ۳. CNVRهای شناسایی شده روی کروموزوم جنسی در نژادهای زل و لری بختیاری

	CNVR	موقعیت آغاز (bp)	موقعیت پایان (bp)	طول(bp)	ژن
زل	CNVR_1	۱۲۶۴۹۵۵۱۰	۱۲۶۷۶۷۳۲۸	۲۷۱۸۱۸	TSPAN6, TNMD
	CNVR_2	۹۷۲۳۸۶۳۸	۹۷۶۴۹۹۵۲	۴۱۱۳۱۴	MBNL3, STK26, RAP2C
	CNVR_3	۴۱۷۲۹۶۹۷	۴۲۳۹۸۱۹۵	۶۶۸۴۹۸	KDM6A, DUSP21
	CNVR_4	۱۰۷۲۵۱۷۰۳	۱۰۷۹۷۲۹۰۹	۷۲۱۲۰۶	OCRL, XPNPEP2, LOC505600, APLN
	CNVR_5	۱۰۸۲۶۲۴	۱۸۶۷۱۴۷	۷۸۴۵۲۳	CD99, ARSL
	CNVR_6	۵۳۲۷۶۲۴۸	۵۴۰۶۵۶۵۱	۷۸۹۴۰۳	FTSJ1, ZNF182, SPACA5, CSNK1B, UXT, ELK1, TIMP1, ARAF
	CNVR_7	۷۸۹۲۴۴۵۳	۷۹۷۳۱۹۹۶	۸۰۷۵۴۳	MIR452, FATE1, CNGA2, VMA21
	CNVR_8	۴۵۸۳۵۱۷	۵۴۵۵۲۸۸	۸۷۱۷۷۱	STS, PNPLA4
	CNVR_9	۱۳۳۹۷۶۲۹۹	۱۳۴۸۵۳۳۸۴	۸۷۷۰۸۵	
	CNVR_10	۱۶۵۶۷۹۵۱	۱۷۴۷۴۵۹۴	۹۰۶۶۴۴	MGC134232, LOC784741, PDHA1, SH3KBP1, RPL17
لری-بختیاری	CNVR_1	۱۱۲۹۳۴۲۰	۱۱۳۹۳۱۲۴	۹۹۷۰۴	
	CNVR_2	۱۰۹۰۰۰۰۰۰	۱۰۹۰۰۰۰۰۰	۱۰۰۵۳۳	
	CNVR_3	۸۴۱۱۰۴۴۵	۸۴۲۷۵۳۳۱	۱۶۴۸۸۶	
	CNVR_4	۷۴۸۲۸۶۰۷	۷۵۱۳۵۱۳۱	۳۰۶۵۲۴	LOC768323, LOC526488, GAB3

در این مطالعه CNVها و CNVR در سه نژاد ایرانی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در نظر گرفتن ویرایش برای محتوی GC منجر به کاهش تعداد CNVها شد که همانند مطالعات قبلی (Diskin *et al*., 2008; Xu *et al*., 2013)، تاثیر ویرایش برای محتوی GC را بر تعداد کل CNVها نشان داد. در مطالعه حاضر، در مجموع، تعداد ۳۷، ۱۱ و ۴ CNV به ترتیب روی کروموزوم X گوسفند بلوچی، زل و لری بختیاری شناسایی شدند که همگی از نوع اضافه بودن و هیچ رخداد CNV از نوع حذف مشاهده نشد. تصور می‌شود که تکرارهای ژنی و قطعه‌ای نقش مهمی در تکامل ژن و ژنوم دارند و اغلب تحت انتخاب مثبت هستند، در حالی که حذف‌ها به دور از دسته‌بندی‌های خاص هستند و به احتمال زیاد باعث ایجاد بیماری یا تغییر سازگاری می‌شوند (Redon et al., 2006; Uddin et al., 2014). اگرچه CNVها می توانند منبع تنوع گسترده ای در یک مکان ژنومی باشند، احتمال تکرار کپی در CNVهای بزرگ بیشتر از حذف‌ها رخ می دهد، زیرا ژنوم، آنها را بیشتر تحمل می کند به این علت که فقدان ماده ژنتیکی رخ نمی دهد (Redon et al., 2006). این مسأله ممکن است به این دلیل باشد که تکرارها برای مدت طولانی نگهداری می شوند و مناطق حذف شده شامل مناطق کدنویسی یا تنظیم کننده به دلیل وجود انتخاب منفی در طول نسل‌ها پاک می شوند (Conrad et al., 2006). به همین دلیل، تکرارهای واقع در توالی‌های کدکننده یا تقویت‌کننده می تواند تنوع ژنتیکی را افزایش دهند، بنابراین به تنوع فنوتیپی و توانایی احتمالی برای رشد در محیط‌های نامطلوب کمک می کنند (Bekaert and Conant, 2014). در یک مطالعه، از آرایه‌های SNP با تراکم بالا (K ۶۰۰) برای تشخیص CNV در دو لاین سنتتیک گوسفند و یک نژاد محلی استفاده شد و تعداد رخداد افزایش تعداد کپی حدود ۴/۳ برابر

تعداد رخدادهای کاهش تعداد کپی بود (Wang et al., 2020). تعداد بیشتر رخدادهای CNVهای اضافه نسبت به حذف در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (Sole et al., 2019; Laseca et all., 2022). از طرف دیگر، وجود تعداد بیشتر رخدادهای CNV از نوع حذف نسبت به اضافه در طول ژنوم در مطالعات بسیاری گزارش شده است (Bae et al., 2010; Fontanesi et al., 2011; Hou et al., 2011; Liu et al., 2013). این ممکن است به دلیل حساسیت بالاتر الگوریتم‌های فراخوانی CNV به رویدادهای حذف باشد، زیرا در صورت وجود تعداد محدودی از خوانش‌های توالی شناسایی یک بخش از دست رفته ژنوم نسبت به یک قطعه تکرار شده آسان‌تر است (Kommadath et al., 2019)، زیرا داده های شدت سیگنال نمایی به صورت خطی با تعداد کپی همبستگی دارند (Wang et al., 2020). باید توجه داشت که تعداد و نسبت رخدادهای اضافه به حذف در طول کروموموزوم‌ها ممکن است متغیر باشد (Bae et al., 2010; Laseca et all., 2022). در یک مطالعه، ویژگی‌های توزیع CNV در سطح ژنوم سه نژاد گوسفند پشم ظریف با استفاده از توالی‌یابی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت، در سطح ژنوم رویدادهای حذف بیشتر از رویدادهای تکرار کپی یا هر دو گزارش شد، در حالیکه، برای کروموزوم جنسی تعداد رخدادهای اضافه دو برابر تعداد حذف بود (Yuan et al., 2021). در یک مطالعه روی گوسفندان بومی چین که از نرم افزار PennCNV برای شناسایی CNV استفاده شد، تعداد ۷۸، ۴۵ و ۲۸ CNV در گوسفند دنبه دارهان، گوسفند آلتای و گوسفند دم دار تبتی شناسایی شد (Zhu *et al*., 2016). تفاوت در تعداد CNVهای شناسایی شده می تواند به دلیل تعداد نمونه‌های تعیین ژنوتیپ شده، ساختار ژنتیکی نژادهای ایرانی و چینی، معیارهای کنترل کیفیت و همچنین تراکم پنل نشانگری باشد. استفاده از آرایه‌های SNP یک روش استاندارد برای شناسایی CNVها است، اما این آرایه‌ها در گوسفند از نظر تراکم و تعداد نشانگرها، از ۵۰کا تا ۶۰۰کا متفاوت هستند و می توانند نتایج شناسایی CNV و بنابراین CNVR را تحت تأثیر قرار دهند. به عنوان مثال، تجزیه و تحلیل ۴۸ گوسفند چینی با آرایه K ۶۰۰ (Ma *et al*., 2017) تعداد بیشتری CNVR (۱۲۹۶) با اندازه کوچکتر (حدود ۹۶ کیلوبایت) در مقایسه با آرایه ۵۰کا (Ma *et al*., 2015) با ۱۱۱ CNVR از ۱۶۰ گوسفند چینی با اندازه متوسط ۱۲۳/۷۸کیلوباز شناسایی کردند که اهمیت تراکم نشانگری را در این مورد نشان می دهد که حتی کمبود تعداد نمونه را نیز پوشش داد.

پس از ادغام CNVها به ترتیب تعداد ۳۰، ۱۰ و ۴ CNVR روی کروموزوم جنسی گوسفندان بلوچی، لری بختیاری و زل با مجموع طول ۱۴۹۵۵۱۰۴، ۷۱۰۹۸۰۴ و ۶۷۱۶۴۷ جفت‌باز شناسایی شدند. در گوسفند دنبه‌دار هان، گوسفند آلتای و گوسفند دم‌دار تبتی پس از ادغام CNVهای همپوشان، به ترتیب در مجموع ۶، ۴ و ۲۲ CNVR با طول‌های ۱/۲۳، ۰/۹۳ و ۷/۰۲ مگاباز بر روی کروموزوم‌های X این نژادهای گوسفند شناسایی شدند (Zhu *et al*., 2016). CNVRهای شناسایی شده در نژادهای ایرانی احتمالا به دلیل تراکم کمتر آرایه SNP بیشتر و طویل تر برآورد شده اند به طوری که احتمالاً می‌توان با استفاده از آرایه پرتراکم تر K ۶۰۰ که می‌تواند وضوح و حساسیت بالاتری را برای تشخیص CNV و تجزیه و تحلیل جمعیت نسبت به آرایه SNP با تراکم کم ارائه کند، از این اشکال اجتناب کرد (Di Gerlando *et al*., 2022). بنابراین، تراکم آرایه عامل مهمی است که بر شناسایی CNV و در نتیجه استفاده از آنها در تجزیه و تحلیل ژنتیکی جمعیت تأثیر می گذارد (Yang *et al*., 2018).

کاوش در نواحی CNVR ژن‌های متعددی را در نژادهای مورد مطالعه شناسایی کرد که با برخی از آن‌ها با تولید مثل و ذخیره چربی در ارتباط بود. به طور مثال در نژاد دنبه‌دار بلوچی ژن VEGF (خانواده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) شناسایی شد که شامل VEGF-A، VEGF-B، VEGF-C، VEGF-D، VEGF-E و فاکتور رشد جفتی (PlGF) می باشد (Holmes & Zachary, 2005). افزایش سطح سرمی VEGF-A، C و D در افراد دارای اضافه وزن و در افراد چاق گزارش شده است. همچنین VEGF-D در میانجی‌گری التهاب بافت چربی مرتبط با سندرم متابولیک نقش دارند، مسدود کردن VEGF-C و VEGF-D التهاب بافت چربی را تعدیل می کند و پارامترهای متابولیک را تحت رژیم غذایی پرچرب بهبود میبخشد و انسداد این عوامل لنفانژیوژنیک ممکن است یک استراتژی درمانی جدید برای پیشگیری از مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی باشد

(Karaman *et al*., 2015). سطح VEGF-D در بافت چربی در بیماران چاق به طور قابل توجهی کمتر از افراد لاغر است، که نشان دهنده همبستگی مثبت با درجه مقاومت به انسولین است (Tinahones *et al*., 2012) .

ژن VAM21 در CNVR شناسایی شده در نژاد زل و بلوچی دیده شد. واریانت‌های بیماری‌زای VMA21 در انسان با گلیکوزیلاسیون غیرطبیعی پروتئین گزارش شده است که منجر به افزایش کلسترول (لیپوپروتئین با چگالی کم) و استئاتوز در سلول‌های کبدی می‌شود. انواع VMA21 منجر به مونتاژ نادرست V-ATPase می‌شود. در نتیجه، اسیدی شدن لیزوزومی و تخریب مواد فاگوسیتوز شده مختل می شود و باعث تجمع قطرات لیپید (LD) در اتولیزوزوم‌ها می شود. علاوه بر این، کمبود VMA21 باعث جداسازی کلسترول استری نشده در لیزوزوم‌ها می‌شود، در نتیجه مسیرهای سنتز کلسترول را فعال می‌کند (Cannata Serio *et al*., 2020).

ژن TRPC5 در نژاد بلوچی آدیپونکتین را تنظیم می کند که یک هورمون پپتیدی است که در انسان از بافت چربی ترشح می‌شود و بر متابولیسم چربی و گلوکز مؤثر است. گزارش شده است که نفوذ کانال یونی TRPC5 باعث افزایش وزن در موش‌های‌هایپرکلسترولمی می شود (Rode *et al*., 2019). ژن SPACA5 در نژاد بلوچی، شبه لیزوزیم 5(LYZL) نیز نامیده می شود، یک پروتئین لیزوزیم مانند مرتبط با آکروزوم اسپرم است. مطالعات نشان می دهد این ژن ممکن است در اسپرم‌زایی مهم باشد (Zhang *et al*., 2016).

ژن NDUFA1 در نژاد بلوچی به عنوان پروتئین حامل آسیل میتوکندری شناخته می شود و نقش چندعملکردی در میتوکندری ایفا می کند. این ژن یک جزء ضروری از مسیر سنتز اسیدهای چرب میتوکندری (mtFAS) است، که اسید لیپوئیک را سنتز می کند، نشان داده شده است که NDUFA1 برای هموستاز سیستمیک گلوکز و سیگنال‌دهی انسولین مورد نیاز است و بیان بیش از حد آن از موش‌ها در برابر چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب (HFD) و مقاومت به انسولین محافظت می‌کند (Zhang *et al*., 2019).

ژن KDM6A که در CNVR در نژاد زل شناسایی شد، در مطالعه‌ای با استفاده از تجزیه و تحلیل کل ژنوم برای مقایسه گروه‌های باروری بالا و پایین در بز شیری به‌طور بالقوه با باروری در ارتباط بود (Lai *et al*., 2016). (Lai *et al*., 2016) همچنین گزارش شده است که اضافه یا حذف شدگی در ژن KDM6A به طور قابل توجهی با چندقلوزایی در بز مرتبط است (Cui *et al*., 2018). ژن KDM6A پروتئینی را کد می‌کند که لیزین ۲۷ تری و دی متیله هیستون H3 را متیله می‌کند و می‌تواند بر رشد گامتوفیت تأثیر بگذارد. در جوندگان، غیرفعال سازی ژن KDM6A باعث اختلال در رشد سلول‌های زایای اولیه می‌شود (Mansour *et al*., 2012). در موش‌های ماده، کلاستر ژن‌های Rhox، که حاوی ژن‌های هومئوباکس مرتبط با تولید مثل است، توسط KDM6A نیز تنظیم می‌شود (Berletch *et al*., 2013). علاوه بر این، KDM6A بلوغ تخمک موش را تنظیم می کند (Xu *et al*., 2017).

در نژاد زل، ژن APLN و گیرنده آن در کنترل رفتار تغذیه، هموستاز انرژی و عملکردهای عصبی غدد نقش دارند. در مطالعه انسانی نشان داده شده است که غلظت APLN با چاقی و پارامترهای متابولیک قلبی مرتبط است. علاوه بر این، چندشکلی APLN T-1860C ممکن است بر حساسیت به چاقی تأثیر بگذارد (Suriyaprom *et al*., 2020).

در نژاد زل، ژن TNMD با CNVR شناسایی شده در این نژاد همپوشانی داشت. این ژن در بافت چربی بیان می شود و بیان آن در پاسخ به کاهش وزن تنظیم می‌شود. نشان داده شده است که بیان ژن TNMD در بافت چربی به شدت تحت تاثیر چاقی، محل بافت چربی و کاهش وزن قرار می گیرد، که نشان می دهد TNMD ممکن است در عملکرد بافت چربی نقش داشته باشد (Saiki *et al*., 2009).

بررسی هستی شناسایی ژن نشان داد که در نژاد بدون دنبه زل و دنبه دار بلوچی برای عملکرد مولکولی، حاشیه نویسی ژن‌ها به طور معنی داری در مسیر arylsulfatase activity غنی سازی شدند. سولفاتازها یک خانواده بسیار حفاظت شده از آنزیم‌ها در بین گونه‌های یوکاریوتی و پروکاریوتی هستند (Hanson *et al*., 2004). انواع مختلف آریل سولفاتاز ، از A تا K،

انسانی و الگوهای بیان در بافت‌های مختلف گزارش شده است (Parenti *et al*., 1997). کمبود آریل سولفاتازهای مختلف باعث ذخیره لیزوزومی ترکیبات سولفاته و در نتیجه بیماری‌های جدی می شود (Parenti *et al*., 1997). در انسان، گزارش شده است که کمبود ارثی آریل سولفاتاز A (ArsA) منجر به لوکودیستروفی متاکروماتیک (MLD) می شود، یک بیماری شامل دمیلیناسیون در سیستم عصبی مرکزی و محیطی، با فراوانی تخمینی ۱ در ۴۰۰۰۰ تولد (Gustavson & Hagberg, 1971). یک اسفنگولیپید سربرازید-۳-سولفات (سولفاتید)، که جزء لیپیدی اصلی غلاف‌های میلین است و به عنوان سوبسترای آریل سولفاتازA در نظر گرفته شده است، در انواع مختلف بافت‌های بیماران MLD، به ویژه در غلاف‌های میلین، تجمع می یابد. در بیماران MLD، دمیلیناسیون پیشرونده در سیستم عصبی رخ می دهد (Kolodny *et al*., 1995). سولفاتازها در لیزوزوم‌ها، شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی موضعی شناسایی شده اند (Hanson *et al*., 2004). هپاران سولفات ۶-O-اندوسولفاتاز (Sulf) موجود در ناحیه خارج سلولی عملکرد حذف سولفات ۶-O از پروتئوگلیکان سولفات هپاران (HSPG) را دارد و در تنظیم فعالیت اتصال HSPG به لیگاندها و گیرنده‌های متعددی از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)، فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی و نوگین نقش دارد (Viviano *et al*., 2004). آریل سولفاتازA پستانداران نیز بر روی سطح اسپرم شناسایی شده است، جایی که تصور می شود به گلیکوپروتئین‌های سولفاته تخم می‌چسبد و مراحل فرآیند لقاح را تعدیل می کند (Wu *et al*., 2007). با استفاده از جنین خارپشت دریایی، نشان داده شده است که پروتئین‌های آریل سولفاتازA با پلی ساکاریدهای سولفاته، که عمدتاً در سطح آپیکال سلول‌های اپیتلیال تجمع می یابند و نقش مهمی به عنوان جزئی از ماتریکس خارج سلولی در ریخت زایی جنین‌های توتیای دریایی دارند، همکاری می کند (Mitsunaga-Nakatsubo *et al*., 2009).

نتیجه گیری کلی

در این تحقیق اطلاعات CNV کروموزوم جنسی در نژاد بدون دنبه زل و دو نژاد دنبه‌دار لری بختیاری و بلوچی به دست آمد. در این تحقیق تعداد CNVها و CNVRهای بیشتری در نژاد زل شناسایی شد. با توجه به شناسایی ژن‌های متعدد در نواحی CNVR که ارتباط آن‌ها با متابولیسم چربی گزارش شده است، می توان با مطالعات دقیق‌تر این نواحی و این ژن‌ها، اطلاعات سودمندی در ارتباط با مکانیسم کنترل متابولیسم چربی در گوسفند به دست آورد.

REFERENCES

Bae, J. S., Cheong, H. S., Kim, L. H., NamGung, S., Park, T. J., Chun, J.-Y., Kim, J. Y., Pasaje, C. F. A., Lee, J. S., & Shin, H. D. (2010). Identification of copy number variations and common deletion polymorphisms in cattle. *BMC Genomics*, 11, 1–10.

Bekaert, M., & Conant, G. C. (2014). Gene Duplication and Phenotypic Changes in the Evolution of Mammalian Metabolic Networks. *PLoS ONE*, 9, e87115

Berletch, J. B., Deng, X., Nguyen, D. K., & Disteche, C. M. (2013). Female bias in Rhox6 and 9 regulation by the histone demethylase KDM6A. *PLoS genetics*, 9, e1003489.

Cannata Serio, M., Graham, L. A., Ashikov, A., Larsen, L. E., Raymond, K., Timal, S., & *et al*. (2020). Mutations in the V-ATPase Assembly Factor VMA21 Cause a Congenital Disorder of Glycosylation With Autophagic Liver Disease. *Hepatology*, 72, 1968–1986.

Conrad, D. F., Andrews, T. D., Carter, N. P., Hurles, M. E., & Pritchard, J. K. A. (2006). high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nature Genetics*, 38, 75–81.

Cui, Y., Yan, H., Wang, K., Xu, H., Zhang, X., Zhu, H., Liu, J., Qu, L., Lan, X., & Pan, C. (2018). Insertion/Deletion Within the KDM6A Gene Is Significantly Associated With Litter Size in Goat. *Frontiers in Genetics*, 9, 1664-8021

Di Gerlando, R., Mastrangelo, S., Tolone, M., Rizzuto, I., Sutera, A. M., Moscarelli, A., Portolano, B., & Sardina, M.T, (2022). Identification of Copy Number Variations and Genetic Diversity

in Italian Insular Sheep Breeds. *Animals*, 12, 217.

Diskin, S. J., Li, M., Hou, C., Yang, S., Glessner, J., Hakonarson, H., Bucan, M., Maris, J. M., & Wang, K. (2008). Adjustment of genomic waves in signal intensities from whole-genome SNP genotyping platforms. *Nucleic acids research, 36,* e126–e126.

Fontanesi, L., Beretti, F., Martelli, P. L., Colombo, M., Dall'Olio, S., Occidente, M., Portolano, B., Casadio, R., Matassino, D., & Russo, V. (2011). A first comparative map of copy number variations in the sheep genome. *Genomics,* 97, 158–165

Gholizadeh, M., Rahimi-Mianji, G., Nejati-Javaremi, A., De Koning, D. J., & Jonas, E., (2014). Genomewide association study to detect QTL for twinning rate in Baluchi sheep. *Journal of genetics*, 93(2), 489-493.

Gustavson, K., & Hagberg, B. (1971). The incidence and genetics of metachromatic leucodystrophy in northern Sweden. *Acta Paediatrica,* 60, 585–590.

Hanson, S. R., Best, M. D., & Wong, C. (2004). Sulfatases: structure, mechanism, biological activity, inhibition, and synthetic utility. *Angewandte Chemie International Edition,* 43, 5736–5763.

Heyer, E., Segurel, L. (2010). Looking for signatures of sex-specific demography and local adaptation on the X chromosome. *Genome biology,* 11, 1–3.

Holmes, D. I. R., & Zachary, I. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome biology,* 6, 1–10.

Hou, Y., Liu, G. E., Bickhart, D. M., Cardone, M. F., Wang, K., Kim, E., Matukumalli, L. K., Ventura, M., Song, J., & VanRaden, P.M. (2011). Genomic characteristics of cattle copy number variations. *BMC Genomics*, 12, 1–11.

Karaman, S., Hollmén, M. Robciuc, M. R., Alitalo, A., Nurmi, H., Morf, B., Buschle, D., Alkan, H. F., Ochsenbein, A. M., Alitalo, K., Wolfrum, C., & Detmar, M. (2015). Blockade of VEGF-C and VEGF-D modulates adipose tissue inflammation and improves metabolic parameters under high-fat diet. *Molecular Metabolism*, 4, 93–105.

Kim, J. H., Hu, H. J., Yim, S. H., Bae, J.S., Kim, S. Y., & Chung, Y. J. (2012). CNVRuler: a copy number variation-based case–control association analysis tool. *Bioinformatics*, 28, 1790–1792.

Kolodny, E. H., Fluharty, A. L., Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., & Valle, D. (1995). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 2693–2739

Kommadath, A., Grant, J. R., Krivushin, K., Butty, A. M., Baes, C.F., Carthy, T. R., Berry, D. P., & Stothard, P. (2019). A large interactive visual database of copy number variants discovered in taurine cattle. *Gigascience*, 8, giz073.

Laseca, N., Molina, A., Valera, M., Antonini, A., & Demyda-Peyrás, S. (2022). Copy Number Variation (CNV): A New Genomic Insight in Horses. *Animals*, 12, 1435.

Ladeira, G. C., Pilonetto, F., Fernandes, A. C., Bóscollo, P.P., Dauria, B. D., Titto, C. G., Coutinho, L. L., e Silva, F. F., Pinto, L. F. B., & Mourão, G. B. (2022). CNV detection and their association with growth, efficiency and carcass traits in Santa Inês sheep. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 139: 476-487.

Lai, F.N., Zhai, H.L., Cheng, M., Ma, J. Y., Cheng, S. F., Ge, W., Zhang, G. L., Wang, J. J., Zhang, R. Q., & Wang, X. (2016). Whole-genome scanning for the litter sizetrait associated genes and SNPs under selection in dairy goat (Capra hircus), *Scientific Reports*, 6, 38096.

Liu, J., Zhang, L., Xu, L., Ren, H., Lu, J., Zhang, X., Zhang, S., Zhou, X., Wei, C. & Zhao, F. (2013). Analysis of copy number variations in the sheep genome using 50K SNP BeadChip array. *BMC Genomics* 14, 1–11.

Ma, Q., Liu, X., Pan, J., Ma, L., Ma, Y., He, X., Zhao, Q., Pu, Y., Li, Y., & Jiang, L. (2017). Genome-wide detection of copy number variation in Chinese indigenous sheep using an ovine high-density 600 K SNP array. *Scientific Reports,* 7, 912.

Ma, Y., Zhang, Q., Lu, Z., Zhao, X., & Zhang, Y. (2015). Analysis of copy number variations by SNP50 BeadChip array in Chinese sheep. *Genomics*, 106, 295–300.

Macé, A., Tuke, M.A., Deelen, P., Kristiansson, K., Mattsson, H., Nõukas, M., & *et al.* (2017). CNV-association meta-analysis in 191,161 European adults reveals new loci associated with

anthropometric traits. *Nature Communications*, 8, 744.

Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N.J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., McCarthy, M. I., Ramos, E. M., Cardon, L. R., & Chakravarti, A. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461, 747–753.

Mansour, A. A., Gafni, O., Weinberger, L., Zviran, A., Ayyash, M., Rais, Y., Krupalnik, V., Zerbib, M., Amann-Zalcenstein, D., & Maza, I. (2012). The H3K27 demethylase Utx regulates somatic and germ cell epigenetic reprogramming. *Nature*, 488, 409–413.

Mitsunaga-Nakatsubo, K., Akimoto, Y., Kawakami, H., & Akasaka, K., (2009). Sea urchin arylsulfatase, an extracellular matrix component, is involved in gastrulation during embryogenesis. *Development genes and evolution*, 219, 281–288.

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.

Parenti, G., Meroni, G., & Ballabio, A. (1997). The sulfatase gene family. C*urrent opinion in genetics & development*, 7, 386–391.

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., De Bakker, P. I. W., & Daly, M. J. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. T*he American journal of human genetics* 81, 559–575.

Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K.R., Feuk, L., & Perry, G.H., Andrews, T.D., Fiegler, H., Shapero, M.H., Carson, A.R., Chen, W. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 444, 444–454.

Rode, B., Yuldasheva, N. Y., Baxter, P. D., Sedo, A., Ainscough, J.F., Shires, M., Kearney, M. T., Bailey, M. A., Wheatcroft, S.B., Beech, D. J. (2019). TRPC5 ion channel permeation promotes weight gain in hypercholesterolaemic mice. *Scientific Reports*, 9, 773.

Saiki, A., Olsson, M., Jernås, M., Gummesson, A., McTernan, P. G., Andersson, J., Jacobson, P., Sjöholm, K., Olsson, B., Yamamura, S., Walley, A., Froguel, P., Carlsson, B., Sjöström, L., Svensson, P. A., & Carlsson, L. M. S. (2009). Tenomodulin Is Highly Expressed in Adipose Tissue, Increased in Obesity, and Down-Regulated during Diet-Induced Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94, 3987–3994.

Shaikh, T. H. (2017). Copy number variation disorders. Current genetic medicine reports 5, 183–190.

Sole, M., Ablondi, M., Binzer-Panchal, A., Velie, B. D., Hollfelder, N., Buys, N., Ducro, B.J., Francois, L., Janssens, S., Schurink, A., & et al. (2019). Inter- and intra-breed genome-wide copy number diversity in a large cohort of European equine breeds. *BMC Genom*ics, 20, 759.

Suriyaprom, K., Pheungruang, B., Tungtrongchitr, R., & Sroijit, O.Y. (2020). Relationships of apelin concentration and APLN T-1860C polymorphism with obesity in Thai children. *BMC Pediatrics*, 20, 455.

Taghizadeh, S., Gholizadeh, M., rahimi-Mianji, G., Moradi, M. H., Costilla, R., Moore, S., & Di Gerlando, R. (2022). Genome-wide identification of copy number variation and association with fat deposition in thin and fat-tailed sheep breeds. *Scientific Reports*, 12, 8834.

Tinahones, F. J., Coín-Aragüez, L., Mayas, M. D., Garcia-Fuentes, E., Hurtado-del-Pozo, C., Vendrell, J., Cardona, F., Calvo, R. M., Obregon, M. J., & El Bekay, R. (2012). Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels. B*MC Physiology*, 12, 4.

Uddin, M., Tammimies, K., Pellecchia, G., Alipanahi, B., Hu, P., Wang, Z., Pinto, D., Lau, L., Nalpathamkalam, T., & Marshall, C.R. (2014). Brain-expressed exons under purifying selection are enriched for de novo mutations in autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, 46, 742–747

Viviano, B.L., Paine-Saunders, S., Gasiunas, N., Gallagher, J., & Saunders, S. (2004). Domain-specific modification of heparan sulfate by Qsulf1 modulates the binding of the bone morphogenetic protein antagonist Noggin. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 5604–5611.

Wang, K., Li, M., Hadley, D., Liu, R., Glessner, J., Grant, S.F.A., Hakonarson, H., & Bucan, M.

(2007). PennCNV: an integrated hidden Markov model designed for high-resolution copy number variation detection in whole-genome SNP genotyping data. *Genome research*, 17, 1665–1674.

Wang, Z., Guo, J., Guo, Y., Yang, Y., Teng, T., Yu, Q., Wang, T., Zhou, M., Zhu, Q., & Wang, W. (2020). Genome-wide detection of CNVs and association with body weight in sheep based on 600K SNP arrays. *Frontiers in Genetics*, 11, 558.

Whitman, M. C., Di Gioia, S. A., Chan, W.-M., Gelber, A., Pratt, B. M., Bell, J. L., et al. (2020). Recurrent Rare Copy Number Variants Increase Risk for Esotropia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61, 22.

Wu, A., Anupriwan, A., Iamsaard, S., Chakrabandhu, K., Santos, D. C., Rupar, T., Tsang, B. K., Carmona, E., & Tanphaichitr, N. (2007). Sperm surface arylsulfatase A can disperse the cumulus matrix of cumulus oocyte complexes. *Journal of cellular physiology*, 213, 201–211.

Xu, K., Chen, X., Yang, H., Xu, Y., He, Y., Wang, C., Huang, H., Liu, B., Liu, W., & Li, J. (2017). Maternal Sall4 is indispensable for epigenetic maturation of mouse oocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 292, 1798–1807.

Xu, L., Hou, Y., Bickhart, D. M., Song, J., & Liu, G.E. (2013). Comparative Analysis of CNV Calling Algorithms: Literature Survey and a Case Study Using Bovine High-Density SNP Data. Microarrays.

Yang, L., Xu, L., Zhou, Y., Liu, M., Wang, L., Kijas, J.W., Zhang, H., Li, L., & Liu, G. E. (2018). Diversity of copy number variation in a worldwide population of sheep. *Genomics*, 110, 143–148.

Yuan, C., Lu, Z., Guo, T., Yue, Y., Wang, X., Wang, T., Zhang, Y., Hou, F., Niu, C., & Sun, X. (2021). A global analysis of CNVs in Chinese indigenous fine-wool sheep populations using whole-genome resequencing. *BMC Genomics*, 22, 1–10.

Zhang, R., Hou, T., Cheng, H., & Wang, X. (2019). NDUFAB1 protects against obesity and insulin resistance by enhancing mitochondrial metabolism. *The FASEB Journal*, 33, 13310–13322.

Zhang, X., Yan, Q., Guo, X., Chen, C., Chen, R., Cai, Z., & Tang, A. (2016). Expression profile of SPACA5/Spaca5 in spermatogenesis and transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncology Letters*, 12, 3731–3738.

Zhu, C., Fan, H., Yuan, Z., Hu, S., Ma, X., Xuan, J., Wang, H., Zhang, L., Wei, C., Zhang, Q., Zhao, F., & Du, L. (2016). Genome-wide detection of CNVs in Chinese indigenous sheep with different types of tails using ovine high-density 600K SNP arrays. *Scientific Reports*, 6, 27822.

Zhu, C., Li, M., Qin, S., Zhao, F., & Fang, S. (2020). Detection of copy number variation and selection signatures on the X chromosome in Chinese indigenous sheep with different types of tail. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 33, 1378.