

کنکاشی تحلیلی بر ابزارها و سازوکارهای فراژنتیک: با تأکید بر اهمیت در اصلاح نژاد دام

زهرا بیرانوند^۱، مصطفی قادری-زفره‌ای^{۲*}، فرجاد رفیعی^۳، علی جعفری^۲، کیانوش زرین کاویانی^۴، سعید کدخدایی^۵، علی نقی کشتکاران^۲

شماره صفحات

۳۹-۵

(۱) دکتری ژنتیک و اصلاح دام، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

(۲) گروه علوم دامی، دانشگاه یاسوج، کهگیلویه و بویراحمد، یاسوج، ایران.

(۳) گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم کشاورزی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

(۴) دانشکده کشاورزی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.

(۵) پژوهشگاه بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

*نویسنده مسئول: mghaderi@yu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۱۱

چکیده

در اصلاح نژاد دام، وجود توزیع نرمال صفات کمی و همچنین بهر مندی از اطلاعات مبتنی بر ساختار DNA، نقشی بنیادین در ایجاد و گسترش مدل‌هایی مناسب ارزیابی ژنومی را در پی داشته است. در این راستا، در حال حاضر، ثابت شده است که حوزه فراژنتیک در بروز صفات مختلف نقشی اساسی بازی می‌کند. علم فراژنتیک به بررسی تغییرات قابل وراثت در بیان ژن‌ها که مستقل از تغییرات در توالی نوکلئوتیدی DNA است، می‌پردازد. بنابراین، فراژنتیک می‌تواند با روح حاکم بر توسعه مدل‌های ژنتیکی در تباین باشد، زیرا، مبتنی بر فرضیه‌های ژنتیکی به کار رفته در اصلاح نژاد نیست. برای اولین بار، سعی شد که سازوکارهای فراژنتیک به طور موجز تقسیم بندی شوند و به صورت قابل فهم کاربرد آن در اصلاح نژاد، بررسی شود. از میان سازوکارها و ابزارهای فراژنتیک، متیلاسیون DNA و نشانه‌گذاری ژنومی در دامنه نسبتاً وسیعی از گونه‌های حیوانات اهلی مورد کنکاش قرار گرفته‌اند. نشانه‌گذاری ژنومی به طور عملی، در مدلسازی‌های ژنتیکی در نظر گرفته شده‌اند. اما، تغییرات هیستونی، که روی چگونگی جای‌گیری نوکلئوزوم‌ها اثرگذار است، سهم ناچیزی از پژوهش‌ها را به خود اختصاص داده است. چنین به نظر می‌رسد که آینده پژوهش‌های اصلاح نژادی تا حدی زیادی به درک فراژنتیک صفات وابسته باشد. انتظار می‌رود که فراژنتیک شاید بیشترین اثر خود را در روشن ساختن اثر متقابل محیط و ژنتیک، نشان دهد. از آنجاییکه، فراژنتیک سطح انتقال اطلاعات محیطی به ژنوم موجود است، این امکان در آینده وجود خواهد داشت که با کنکاش این سطح بتوان صفات نامطلوب - مثل دنبه‌های بزرگ در بعضی نژادهای گوسفند ایرانی را به روش فراژنتیکی مدیریت کرد. این مدیریت به درک کامل فراژنتیک نیاز خواهد داشت.

کلمات کلیدی: اصلاح نژاد، فراژنتیک، متیلاسیون، مدل‌های اصلاح نژادی، نشانه‌گذاری ژنومی.

تعریف واژه فراژنتیک

واژه فراژنتیک^۱ اولین بار، در سال ۱۹۳۹ توسط یک زیست‌شناس تکاملی^۲ به نام گونارد وادینگتون برای توصیف تعامل‌های تصادفی بین ژن‌ها و محصولات آن‌ها که موجب ایجاد فنوتیپ می‌شود، بکار گرفته شد (Waddington, 1942). اما، تعریف کنونی آن به صورت بررسی تغییرات قابل وراثت در بیان ژن‌ها که مستقل از تغییرات در توالی نوکلئوتیدی DNA رخ می‌دهد، ارایه شده است (Sharma *et al*, 2010). در حال حاضر، معمول‌ترین تعریفی که از فراژنتیک ارائه می‌شود عبارت است از سازوکارهایی که علاوه بر اثرگذاری بر بیان ژنی، قادرند به نسل بعدی سلول (وراثت اتوزمی) و بعضاً به نسل دیگر به ارث برسند، در حالیکه، در چیدمان نوکلئوتیدی DNA هیچ تغییری ایجاد نمی‌کنند. برگشت‌پذیر بودن در عین وراثت‌پذیری و انعطاف‌پذیری در عین حفظ پایداری در طول تقسیم سلولی و نیز در طی نسل‌های سازواره جلوه منحصر به فردی به فراژنتیک بخشیده است (Kubota, 2008; Iwata *et al*, 2010)

سازوکارها و ابزارهای فراژنتیک

فراژنتیک از ابزارهایی برخوردار است که آن را در انجام سازوکارهای ویژه یاری می‌رساند. مهم‌ترین ابزارهای فراژنتیک عبارتند از: متیلاسیون DNA^۳، تغییرات هیستونی^۴، RNAهای نامزگر^۵، ساختارهای سطح عالی کروماتینی^۶، کمپلکس‌های ریمدلینگ کروماتینی^۷، طیف‌های بخصوصی از فاکتورهای رونویسی^۸، کمپلکس‌های تری‌تراکس/پلی‌کمب^۹. همچنین مهم‌ترین سازوکارها و یا فرایندهای فراژنتیک که توسط این ابزارها هدایت می‌شوند عمدتاً عبارتند از: تمایز سلولی^{۱۰}، پاراموتاسیون^{۱۱}، بوک‌مارکینگ^{۱۲}، نشانه‌گذاری ژنومی^{۱۳}، تنوع اثر مکانی^{۱۴}، غیرفعال‌سازی کروموزوم X^{۱۵}، برنامه‌ریزی مجدد ژنومی^{۱۶}، ترانسوکشن^{۱۷}، اثرات مادری^{۱۸}، سرکوبی عناصر قابل تحرک در ژنوم (TEs)، زمان‌بندی همانندسازی^{۱۹} (Migicovsky *et al*, 2011). نگاهی فهرست‌وار به این سازوکارها و ابزارهای یاد شده نشان می‌دهد که فراژنتیک پیچیدگی زیادی را در دنیای

¹ Epigenetics

² Evolutionary Biologist

³ DNA Methylation

⁴ Histone Modification

⁵ Noncoding RNA

⁶ High-Order Chromatin Structures

⁷ Chromatin-Remodeling Complexes

⁸ Transcription Factors

⁹ PCG/TRX Complexes

¹⁰ Cell Differentiation

¹¹ Paramutation

¹² Bookmarking

¹³ Genomic Imprinting

¹⁴ Position Effect Variants

¹⁵ X-chromosome inactivation

¹⁶ Genomic Reprogramming

¹⁷ Transvection

¹⁸ Maternal Effects

¹⁹ Replication Timing

زیست شناسی به خود اختصاص داده است. در اینجا، به بعضی از این سازوکارها و ابزارها که توجه پژوهشگران ژنتیک و اصلاح نژاد را بیشتر به خود اختصاص داده و یا انتظار می‌رود که سهم بیشتری از پژوهش‌های آینده اصلاح نژادی را به خود اختصاص دهد، پرداخته می‌شود.

متیلاسیون DNA

متیلاسیون DNA، مهم‌ترین نشانگر فراژنتیک به شمار می‌رود و تنها تغییر فراژنتیکی است که به طور مستقیم روی DNA تاثیر می‌گذارد. الگوی متیلاسیون از فردی به فرد دیگر و از بافتی به بافت دیگر متفاوت است. متیلاسیون DNA شامل، اضافه شدن گروه متیل روی باز سیتوزین، پس از ساخته شدن DNA است و در نتیجه این انتقال آنزیمی یک گروه متیل (-CH₃) از S-آدنوزیل متیونین (دهنده متیل) به کربن موقعیت ۵ سیتوزین موجود در دی‌نوکلئوتید CpG منتقل می‌شود. این فرآیند، برگشت‌پذیر است. این واکنش آنزیمی توسط DNA متیل ترانسفرازها^{۲۰} انجام می‌شود. DNA متیل ترانسفرازها، که آنزیم‌های انتقال دهنده‌ی گروه متیل روی دی‌نوکلئوتیدهای CpG^{۲۱} هستند، هماهنگ با همانندسازی DNA عمل کرده تا الگوی متیلاسیون DNA را حفظ کنند. DNA متیل ترانسفرازها دی‌نوکلئوتیدهای CpG متیله شده روی رشته‌ی مادری را شناخته و دی‌نوکلئوتیدهای CpG مرتبط روی رشته‌ی دختری را متیله می‌کنند و این الگو را طی فرایند تمایز^{۲۲} حفظ و به نسل بعدی سلول منتقل می‌کنند (Bestor *et al*, 1988). در پستانداران، پنج عضو از خانواده DNMT شناسایی شده است: DNMT1، DNMT2، DNMT3a، DNMT3b، DNMT3L که از بین آن‌ها فقط DNMT3a، DNMT3b و DNMT1 فعالیت متیل ترانسفرازی دارند. الگوی وراثت متیلاسیون DNA همانند، الگوهای تغییرات هسیتونی، توسط ماشین فراژنتیکی واسطه‌گری می‌شود. الگوی متیلاسیون طی تکامل بافت ایجاد می‌شود و زمانی که این الگو در یک سلول ایجاد شد، به شکل پایداری طی همانندسازی DNA در هر تقسیم سلولی، حفظ می‌شود (Sakashita *et al*, 2001). بنابراین وقتی سلول‌ها دارای اطلاعات ژنتیکی یکسانی باشند، ماهیت متمایز خود را حفظ می‌کنند. طی تکامل و در قالب برنامه‌ریزی مجدد ژنومی^{۲۳}، سیتوزین متیله‌ی یک دی‌نوکلئوتید CpG طی دامیناسیون به تیمین تبدیل می‌شود. نواحی کوچکی از DNA (۱ تا ۲٪) که جزایر CpG نامیده می‌شوند و عمدتاً در نواحی راه‌انداز^{۲۴} ژن‌ها قرار دارند، شدیداً از متیلاسیون محافظت می‌شوند و با نقاط آغاز رونویسی در حدود ۷۰ درصد از ژن‌های انسانی مرتبط هستند. توزیع CpG در ژنوم مهره داران همگن نبوده و بیشتر ژنوم خالی از CpG است. بیشتر جزایر CpG در ژنوم پستانداران و انسان غیرمتیله است تا مانعی در راه رونویسی از ژن ایجاد نکند. سازمان‌بندی ژنوم، به واسطه‌ی یک الگوی فراژنتیکی تنها در یوکاریوت‌های عالی مثل پستانداران و انسان تسهیل می‌شود و در

²⁰ DNA Methyl-Transpherase

²¹ '3 Cytosin-Phosphate-Guanin'

²² Differentiation Process

²³ Genomic Reprogramming

²⁴ Promoter

مگس سرکه و کرم لوله‌ای *C. elegans* چنین الگویی وجود ندارد (Baylin *et al*, 1997). الگوهای متیلاسیون به طور نزدیکی با الگوهای بیان ژن مرتبط هستند. نواحی شدیداً متیله شده‌ی ژنوم با نحوه‌ای از سازمان‌بندی کروماتین که موجب مهار رونویسی می‌شود، مرتبط است. در انسان، چنین نواحی متیله شده‌ای اغلب حاوی توالی‌های تکراری است. همچنین متیلاسیون مانع از رونویسی توالی‌های مزاحم می‌شود و از جابجایی آنها در ژنوم جلوگیری می‌کند. این توالی‌ها طی تکامل، توسط توالی‌های ترانسپوزونی و DNA ویروسی، به ژنوم انسان وارد شده‌اند (Slotkin *et al*, 2007). در مقابل، جزایر CpG غیرمتیله‌ی ژن‌ها با نواحی فعال کروماتین که شدیداً رونویسی می‌شوند، مرتبط است. معمولاً در تمامی بافت‌های طبیعی این جزایر غیرمتیله بوده و غالباً انتهای ۵' تعدادی از ژن‌ها را پوشش می‌دهند. زمانی که جزایر CpG ناحیه راه‌انداز فاقد متیلاسیون بوده و عوامل نسخه‌برداری مناسب به آن دسترسی دارند، بیان ژن میسر می‌شود؛ در مقابل متیلاسیون جزایر CpG راه‌انداز با ساختار بسته کروماتین و در نتیجه عدم نسخه‌برداری ژن‌های مربوط همراه خواهد بود. الگوی متیلاسیون در ژنوم پستانداران به این صورت است که دی‌نوکلئوتیدهای CpG در جزایر CpG به صورت غیرمتیله و در بدنه ژنوم متیله می‌باشند و تغییر این الگو یعنی هایپومتیلاسیون وسیع بدنه ژنومی منجر به ناپایداری کروموزومی و تغییر بیان ژن‌ها شده و یا هایپرمتیلاسیون جزایر CpG منجر به بروز ژن‌های دخیل در سرطان‌ها و یا بیماری‌های دیگر می‌شود. متیلاسیون DNA در فرآیندهای تمایز سلولی، نشانه‌گذاری ژنومی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، سرطان‌ها، پیری، غیرفعال شدن تصادفی کروموزوم X و نظایر آن نقش تعیین‌کننده‌ای دارد. (Mathers, 2008). آنزیم‌هایی که قادر هستند گروه‌های متیل را از توالی‌های DNA بردارند، دمتیلازها نامیده می‌شوند. با اینکه متیل ترانسفرازهای DNA نسبتاً خوب بررسی شده‌اند، اما، پیدا کردن آنزیم‌های مسئول دمتیلاسیون DNA بسیار وقت‌گیر بوده است و تاکنون نیز با موفقیت انجام نشده است. حتی برای انسان و موش، سازوکارهای دمتیلاسیون DNA هنوز نامشخص است. چندین ژن، از جمله MBD2 و GADD45a، در ابتدا به عنوان دمتیلاز در فرآیند دمتیلاسیون گزارش شدند. اما، بعداً معلوم شد که آن‌ها فاقد فعالیت دمتیلاسیون هستند (Cedar *et al*, 2009). جدول ۱ نشان می‌دهد که اخیراً، پژوهشگران به کمک داده‌های حاصل از فناوری‌های پروبرونداد زیستی، تمرکز ویژه‌ای روی کنکاش متیلاسیون داشته‌اند.

تغییرات هیستونی

هیستون‌ها، به عنوان واحدهای تشکیل‌دهنده ساختار نوکلئوزوم، نقش اساسی در فراژنتیک دارند. وزن مولکولی هیستون‌ها ۶ تا ۲۳ کیلودالتون بوده و شامل هیستون‌های H1، H2A، H2B، H3 و H4 هستند. هیستون‌های H2A، H2B، H3 و H4 در گونه‌های مختلف تشابه بسیاری از نظر ساختمانی دارند. اما هیستون H1 از یک سازواره به سازواره دیگر متفاوت است. به عنوان مثال، H1 در گلبول قرمز پرندگان، در اکتامرهای^{۲۵} هیستونی وجود نداشته و گفته می‌شود بین اکتامرهای هیستونی و

در محل ورود و خروج DNA به هر اکتامر هیستونی قرار دارد. به همین دلیل به این نوع هیستون، هیستون اتصال دهنده گفته می‌شود.

جدول ۱: شماری از نرم افزارهای پرکاربرد در بررسی متیلاسیون

نرم افزار	کاربرد	منبع
RnBeads	Whole-genome bisulfite sequencing, reduced representation bisulfite sequencing, Infinium microarrays and any other protocol that produces high-resolution DNA methylation data	Assenov et al, 214
Minfi	Illumina Infinium DNA methylation arrays	Aryee et al, 2014
CpGassoc	Association Between Methylation and a Phenotype of Interest	Barfield et al, 2017
MethLAB	Array-based DNA methylation data	Kilaru et al, 2012
IMA	Ian R package for high-throughput analysis of Illumina's 450K Infinium methylation data	Wang et al, 2012
Methylkit	DNA methylation analysis from high-throughput bisulfite sequencing results	Akalin et al, 2012
MethylDMV	An R package that performs simultaneous detection of differential methylation	Kuan et al, 2016
D3M	Differential DNA-methylation sites based on underlying distributions	Matsui et al, 2016
NIMBL	MATLAB code to quality control and prioritize differentially methylated markers from illumina infinium arrays	Wessely et al, 2012
PyMAP	A Python package for small and large scale analysis of Illumina 450k methylation platform	Mahpour et al, 2017
ADMIRE	Analysis of DNA methylation in genomic regions	et al, 2015Preussner
Charm	Comprehensive high-throughput arrays for relative methylation	et al, 2008Irizarry

هیستون‌ها به عنوان واحدهای تشکیل دهنده ساختار نوکلئوزوم، در شکل‌گیری ساختار کروماتین و در نتیجه تنظیم بیان ژن نقش اساسی دارند. پروتئین‌های هیستونی که هسته‌ی نوکلئوزومی را در بردارند، حاوی یک دم Ct کربنی و یک دم Nt آمینی فاقد ساختار هستند (Marinowich *et al.*, 2003). دم‌های Nt هیستون‌ها در معرض یک سری تغییرات پساترجمه قرار می‌گیرند که به آن‌ها تغییرات هیستونی گفته می‌شود (Lawrence *et al.*, 2016). تغییرات هیستونی یاد شده شامل موارد ذیل است:

• استیلاسیون

این فرآیند، شامل اضافه شدن گروه استیل به گروه ۳ آمینوی زنجیره جانبی اسید آمینه‌ی لایزین است. این واکنش به وسیله آنزیم هیستون استیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود. واکنش معکوس استیلاسیون، داستیلاسیون نامیده می‌شود که در آن گروه استیل از روی هیستون‌های تغییر یافته برداشته می‌شود. این واکنش توسط آنزیم هیستون داستیلاز انجام می‌شود. استیلاسیون منجر به فعال شدن ژن و داستیلاسیون منجر به خاموشی ژن می‌شود. استیلاسیون و داستیلاسیون بر روی هر چهار هیستون H4, H3, H2B, H2A انجام شده و با ایجاد سلسله واکنش‌هایی موجب باز شدن ساختار کروماتین می‌شوند (Liang *et al.*, 2004).

متیلاسیون پروتئین

این فرآیند، شامل اضافه شدن گروه متیل به انتهای زنجیره‌ی جانبی اسید آمینه‌های لیزین و آرژنین است و با حالت‌های مختلف اتصال، یک واحد متیل (مونومتیلاسیون)، دو واحد متیل (دی متیلاسیون) و سه واحد متیل (تری متیلاسیون) به گروه آمین انتهای این اسیدهای آمینه انجام می‌شود. دمتیلاسیون منجر به فعال شدن ژن شده و متیلاسیون منجر به خاموشی ژن می‌شود (Hu et al, 2013; Tachibana et al, 2008).

• فسفریلاسیون پروتئین

اثر این فرآیند به این صورت است که اضافه شدن گروه فسفات به زنجیره‌های جانبی اسید آمینه‌های سرین و ترئونین باعث افزایش بار منفی این نواحی و تغییر الگوی واکنش هیستون DNA می‌شود (Martinowich et al, 2003).

• یوبیکویتیناسیون

این فرآیند شامل اضافه شدن یک مولکول پروتئینی به نام یوبی کویتین به زنجیره جانبی اسید آمینه لیزین است. عکس این واکنش دیوبی کویتیناسیون نامیده می‌شود و هردو فرآیند یوبی کویتیناسیون و دیوبی کویتیناسیون در فعال شدن ژن نقش دارند (Venkatesh et al, 2015).

• سومو بلاسیون

این فرآیند، شامل اضافه شدن یک مولکول پروتئینی به نام (SUMO) به پروتئین هدف است. پروتئین‌های کوچک تغییر دهنده وابسته به یوبی کویتین (SUMO) که دارای کنفورماسیون و اتصال با پروتئین‌های هدف هستند بسیار مشابه یوبی کویتین بوده و در تنظیم رونویسی و جنبه‌های دیگر آن نقش دارند. در زمینه تأثیر تغییرات مختلف هیستونی روی ساختار و عملکرد کروماتین واژه‌ای به نام رمز هیستونی^{۲۶} مطرح می‌شود که به معنی تلفیق چندین تغییر مختلف و وجود ارتباط متقابل بین آن‌ها در ایجاد یک عملکرد زیستی خاص است. به عنوان مثال فسفریله شدن سرین شماره ۱۰ در هیستون H3 به همراه استیله شدن این هیستون در لیزین شماره ۱۲ و همچنین استیله شدن لیزین شماره هشت در هیستون H4 باعث فعال شدن رونویسی در آن ناحیه می‌شود (Song et al, 2005). برخلاف متیلاسیون DNA، تصحیحات هیستونی بسته به اینکه کدام هیستون تغییر می‌کند و همچنین بسته به نوع تغییر هیستونی، می‌تواند موجب فعال‌سازی یا سرکوب بیان ژن شود. به عنوان مثال، استیلاسیون لیزین با فعال‌سازی رونویسی بسته به اینکه کدام ریشه تغییر می‌کند و نیز بسته به میزان متیلاسیون رخ داده، می‌تواند با فعال‌سازی یا سرکوب رونویسی مرتبط باشد (Hebbes et al, 1988; Herrmann et al 2013) به طور مثال، تری متیلاسیون لیزین شماره چهار (Lys4) روی هیستون شماره سه (H₃K₄me₃) در راه‌انداز ژن‌های فعال رخ می‌دهد

²⁶ Histone Code

(Liang *et al*, 2004) و تری‌متیلاسیون لیزین شماره نه روی هیستون شماره سه ($H_3K_9me_3$) و تری‌متیلاسیون لیزین شماره ۲۷ روی هیستون شماره سه ($H_3K_{27}me_3$) در راه‌انداز یک ژن موجب سرکوب رونویسی آن ژن می‌شود (Kouzarides *et al*, 2007). تغییرات هیستونی فعال‌کننده و سرکوب‌کننده‌ی متنوعی شناخته شده‌اند که یک شبکه‌ی تنظیم ژنی بسیار پیچیده را تشکیل داده و برای فعالیت‌های زیستی سلول‌ها ضروری هستند (Cedar *et al*, 2009).

• وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم

DNA در محل‌هایی حدود دو دور در اطراف هشت مولکول هیستون می‌پیچد و ساختاری را به وجود می‌آورد که نوکلئوزوم نام دارد. نوکلئوزوم واحد ساختمانی کروماتین است. در مرکز هر نوکلئوزوم چهار جفت پروتئین هیستون وجود دارد که رشته‌های DNA تقریباً دو دور در اطراف آن گردش می‌کنند. نوکلئوزوم‌های همه سلول‌های یوکاریوت شامل ۱۴۷ باز DNA است. با بررسی مارپیچ دو رشته ای DNA مشخص شده است که در نواحی از DNA که نوکلئوزوم قرار دارد، متیلاسیون DNA بیشتر از دیگر نواحی مارپیچ دو رشته‌ای اتفاق می‌افتد. همچنین، مشخص شده است که نوکلئوزوم‌ها به ترتیب در نواحی اگزون، ناحیه اینترون - اگزون و ناحیه اگزون - اینترون بیشترین مقدار را دارند (Portella *et al*, 2013). نوکلئوزوم‌ها دسترسی فعال‌کننده‌ها و فاکتورهای رونویسی به جایگاه هدف را مهار می‌کنند. موقعیت قرارگیری نوکلئوزوم‌ها نسبت به جایگاه شروع رونویسی تأثیر زیادی روی شروع فرآیند رونویسی دارد. موقعیت قرارگیری نوکلئوزوم در اطراف جایگاه شروع رونویسی، اتصال RNA Polymerase II را تحت تأثیر قرار می‌دهد (Xi *et al*, 2010). در جدول ۲، فهرستی از نرم‌افزارهایی که در پیش‌بینی نوکلئوزوم مورد استفاده قرار می‌گیرند، ارائه شده است. نگاهی ساده به این جدول نشان می‌دهد که انقلاب‌های اخیر در فن‌آوری‌های جدید زیستی، داده‌هایی را ایجاد کرده‌اند که تحلیل و پیش‌بینی جای‌گیری نوکلئوزوم در هسته سلول را امکان‌پذیر کرده‌اند.

نشانه‌گذاری ژنومی

در موجودات دیپلوئید هر کدام از سلول‌های بدن دو نسخه از ژنوم را دارند که یکی از مادر و دیگری از پدر به ارث می‌رسد. در اکثر ژن‌های بدنی بیان هر دو آلل ژن به طور همزمان صورت می‌گیرد. ولی تعداد کمی از ژن‌ها (حدود ۱۰۰ الی ۲۰۰ ژن در پستانداران) بر خلاف اصول مندلی تحت تأثیر پدیده‌ای به نام نشانه‌گذاری ژنومی قرار می‌گیرند. این گونه ژن‌ها از وراثت مندلی تبعیت نمی‌کنند و نتایج آمیزش معکوس در آن‌ها مانند وراثت مندلی یکسان نیست. یعنی با عوض شدن ژنوتیپ والدین با یکدیگر فنوتیپ فرزندان عوض می‌شود. در حالیکه در وراثت مندلی تعویض ژنوتیپ والدین روی فنوتیپ فرزند تأثیری ندارد

(Hirasawa *et al*, 2010). نشانه‌گذاری ژنومی فرایند فراژنتیکی است که به وسیله متیلاسیون و تغییر و تحول هیستون‌ها به منظور کسب بیان تک آلی بدون تغییر توالی DNA عمل می‌کند.

جدول ۲: نرم افزارهای مورد استفاده برای پیش‌بینی نوکلئوزوم

نرم افزار	توالی‌یابی	منبع
F-seq	DNA sequence	2008, Boyle, et al
TemplateFilter	Single-end NGS sequencing	Weiner et al, 2017
DANPOS	Whole genome sequencing	Chen et al, 2013
BINOCh	Single and paired-end sequencing	He et al, 2010
PING	MNase-based or sonicated short-read data	Zhang et al, 2012
NUCwave	MNase-seq, ChIP-seq and CC-seq	Quintales et al, 2014
NucPosSimulator	MNase-seq data	Schopflin et al, 2013
NucHunter	ChIP-seq data	Mammana et al, 2013
DiNuP	Identify regions of differential nucleosome positioning	Fu et al, 2012
NucTools	High-throughput sequencing data	Vainshtein et al, 2017
Dimnp	Identifying differential nucleosome regions in multiple samples(Liu et al, 2017
ArchAlign	Next-generation sequencing	Lai et al, 2010
SANEFALCON	Single end sequencing of cell-free DNA	Straver et al, 2016
NucDe	MNase-ChIP-seq and MNase-seq data	Kuan et al, 2009
NucleR	NGS and Tiling Arrays	Flores and Orozco, 2011
NSeq	Sequencing data	Nellore et al, 2012
ArchTEx	Single-end next-generation sequencing	Lai et al, 2012
PuFFIN	Paired-end sequencing data	Polishko et al, 2014
NPS	Single-end NGS sequencing	Zhang et al, 2008
ChIPseqR	CHIP seq data	Humburg et al, 2011
Skyline nucleosome browser	Web-based application for the identification of Nucleosome peaks over the genome	Belch et al, 2010

در پدیده نشانه‌گذاری ژنومی، یکی از دو نسخه یک ژن، غیرفعال شده و نسخه دیگر به صورت فعال رونویسی می‌شود. در چنین حالتی آلل غیرفعال در تمامی سلول‌های جاندار به صورت پایدار غیرفعال باقی خواهد ماند. پدیده غیرفعال شدن کروموزوم X، رخدادی تصادفی است که در آن در برخی از سلول‌ها کروموزوم X پدری و در برخی از سلول‌ها کروموزوم X مادری غیرفعال می‌شود. به عبارت دیگر، در نشانه‌گذاری ژنومی بیان یک ژن یا یک ناحیه کروموزومی طی تکامل موجب تفاوت بین آلی که از پدر یا مادر به ارث می‌رسد، می‌شود. یعنی بیان ژن بستگی به این دارد که آلل به ارث رسیده از پدر باشد یا از مادر (وابسته به والد منشاء^{۲۷}). طی این پدیده فقط یک آلل بیان می‌شود و آلل دیگر خاموش می‌ماند (بیان تک‌آلی^{۲۸}). چنین ژن‌هایی را ژن‌های نشانه‌گذاری شده^{۲۹} می‌گویند (Lawson *et al*, 2013). فرآیند نشانه‌گذاری ژنومی اطلاعات ژنتیکی در دوره شکل‌گیری سلول تخم یا اسپرماتوزوئید اتفاق می‌افتد و به این ترتیب تنها یک نسخه از این ژن‌ها فعال می‌شود. به همین دلیل ژن‌های نشانه‌گذاری شده ژنومی نسبت به فشارهای محیطی بسیار حساس هستند و اگر عملکرد تنها نسخه این ژن‌ها خراب شود و یا از بین برود، نسخه دیگری برای جایگزینی آن وجود ندارد (Barlow *et al*, 2014). در مورد بعضی از ژن‌های نشانه‌گذاری شده

²⁷ Parent of Origin Dependent

²⁸ Monoallelic Expression

²⁹ Imprinted Genes

ممکن است اثرات نشانه‌گذاری کامل نباشد. در بعضی از موارد سرکوب رونویسی از آلل پدری ژن نشانه‌گذاری شده ناقص است. در حالی که بیان تک آلی در مرحله یا بافت بخصوصی می‌تواند توسعه پیدا کند. بنابراین، می‌توان گفت بعضی از ژنگاه‌های نشانه‌گذاری شده نقش چندشکلی دارند. در نتیجه یک ژنگاه نشانه‌گذاری شده می‌تواند در میان افراد بعضی از گونه‌ها بسیار متغیر باشد (Magee *et al*, 2014). در بین پستانداران، نخستین بار این گونه ژن‌ها قبل از سال ۱۹۸۰ در موش مورد بررسی قرار گرفتند (Khatib *et al*, 2004). اگر ژن‌های نشانه‌گذاری شده روی کروموزوم‌های بدنی قرار داشته باشند روی هر دو نوع جنسیت فرزند (نر یا ماده) حاصل اثرگذار است. پژوهش‌های تکاملی در پستانداران نشان می‌دهد که ژن‌های نشانه‌گذاری شده محافظت شده هستند. به عنوان مثال از بین ۷۹ ژن نشانه‌گذاری شده در انسان که در پایگاه داده MetaImprint^{۳۰} گزارش شده است تنها تعداد ۴۰ ژن (۵۱٪) در بین ۱۳۲ ژن نشانه‌گذاری شده‌ای که در موش گزارش شده است، دیده می‌شود (Sharman *et al.*, 2007). مدارک و مستندات نشان می‌دهد که کشف پدیده‌ی نشانه‌گذاری ژنومی به بیش از ۳۰ سال قبل باز می‌گردد. حدود یک درصد از کل ژن‌های پستانداران نشانه‌گذاری شده است. اولین ژن نشانه‌گذاری شده شناخته شده در انسان ژن H19 با بیان مادری بوده و اولین ژن نشانه‌گذاری شده شناخته شده در گاو ژن IGF2R با بیان مادری است (O'Doherty *et al*, 2015). بسیاری از این ژن‌های نشانه‌گذاری شده به صورت خوشه‌ای روی کروموزوم‌های مختلف ژنوم هستند و هر خوشه تحت کنترل یک ناحیه کنترلی به نام ناحیه مرکزی نشانه‌گذاری ICR^{۳۱} قرار می‌گیرد. بیان مناسب این ژن‌ها به طور کلی برای رشد، تکامل و توانایی زیست موجود مثل رشد جفت و جنین، تکثیر سلولی، تکامل مغز و سامانه عصبی و ایجاد ساختارهای احشایی لازم است.

ریز RNA ها

در پژوهش‌های مختلف مشخص شده است که RNA های نارمزگر کوچک و طویل از طریق توالی‌های ویژه‌ای با نواحی تنظیم کننده بر هم کنش داشته و به این ترتیب این RNA های نارمزگر در تنظیم بیان ژن دخیل هستند (Quan *et al*, 2017). این RNA های نارمزگر بر اساس تعداد نوکلئوتید و عملکردی که در بدن دارند در دسته های مختلفی قرار می‌گیرند. RNA های نارمزگر را می‌توان به سه دسته اصلی تقسیم بندی نمود (Santosh *et al*, 2015).

الف: RNA های مرتبط با ترجمه^{۳۲} که شامل دو زیر گروه هستند:

۱. tRNA-derived RNA شامل RNA های کوچکی هستند که به وسیله فرایند آنژیوژنین به tRNA تبدیل می‌شوند و می‌توانند فرایند ترجمه را سرکوب کنند (Santosh *et al*, 2015).

³⁰ <http://202.97.205.76:8080/MetaImprint/>

³¹ Imprinting Center Region

³² Translation relateds RNA

۲. RNA ریبوزومی (rRNA) جایگاهی را در ریبوزوم فراهم می‌سازد که در فرایند رمزخوانی و تبدیل mRNA (RNA پیام‌بر) به اسیدهای آمینه نقش دارد. همچنین در جایگاهی که RNA ریبوزومی در ریبوزوم پدید آورده است، به برهم‌کنش mRNA با tRNA در فرایند رمزخوانی کمک می‌شود.

ب: RNA های نارمزگر طولی^{۳۳} (lncRNA) هستند که نارمزگر بوده و حدود بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید طول داشته و به مولکولهای RNA کوچک‌تر شکسته نمی‌شوند. تولید lncRNA ها تحت تنظیم رونویسی است و با فرایندهای پردازش و پلی‌آدنیلایسیون و کلاهک‌گذاری ساخته می‌شوند. پس از پردازش، تعدادی از این مولکول‌ها از هسته به سیتوپلاسم انتقال می‌یابند. lncRNA ها در تنظیم ژن‌های رمزگر پروتئین نقش داشته و این نقش به سطوح رونویسی و پسا‌رونویسی و مسیرهای رشد و تمایز در سلول‌های مختلف مربوط می‌شود (Santosh *et al*, 2015). انواع مختلف lncRNA ها عبارتند از: H19 که در نشانه‌گذاری ژنومی نقش دارد، RepA که در غیرفعال‌سازی کروموزوم X نقش ایفا می‌کند، HOTAIR در فراخواندن و متصل کردن مجموعه‌های بازآرایی کروماتین HOXD نقش دارد، lincRNA-p21 در سرکوب ژن‌های زیادی که به واسطه P53 تنظیم می‌شوند نقش ایفا می‌کند (Santosh *et al*, 2015)، Gas5 در به دام انداختن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی نقش دارد PANDA در محدود کردن آپوپتوز از طریق اتصال به فاکتور رونویسی NFYA نقش ایفا می‌کند، 1/2-sbsRNA میانجی-گری تخریب mRNA را بر عهده دارد، BACE1-AS در افزایش پایداری mRNA نقش دارد، MALTA^۱ در کنترل پیشرفت چرخه‌ی سلولی به واسطه‌ی تنظیم B-MYB نقش ایفا می‌کند، LALR^۱ تسریع تکثیر سلول‌های کبدی به واسطه فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی بتا کانتین را برعهده دارد، slincRAD عامل تجمع لیپیدی است، xiRNA ها در غیرفعال کردن کروموزوم X نقش دارند، sdRNA ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های فرایند ترجمه نقش ایفا می‌کنند، RNA-crasi ها در تغییرات کروماتین نقش دارند (Zho *et al*, 2013) ج: دسته سوم RNA های نارمزگر کوتاه^{۳۴} می‌باشند که شامل سه زیرگروه miRNA و siRNA و piRNA می‌باشند (Santosh *et al*, 2015).

۱. Small interacting RNA ها گروهی از RNA های نارمزگر ۲۱ تا ۲۲ نوکلئوتیدی هستند که از تقسیم دایسر مکمل شده با RNA دو رشته‌ای ایجاد شده و وظایف آن‌ها شامل تنظیم بیان ژن، کنترل جابجایی و دفاع سلولی در مقابل ویروس‌ها است (Carthew *et al*, 2009).

۲. piRNA ها گروهی از RNA های نارمزگر ۲۱ تا ۳۶ نوکلئوتیدی هستند که از سلول‌های زایا و سوماتیک مشتق می‌شوند و وظایف آن‌ها عبارتند از تنظیم جابجایی و فعالیت و موقعیت کروماتین (Carthew *et al*, 2009).

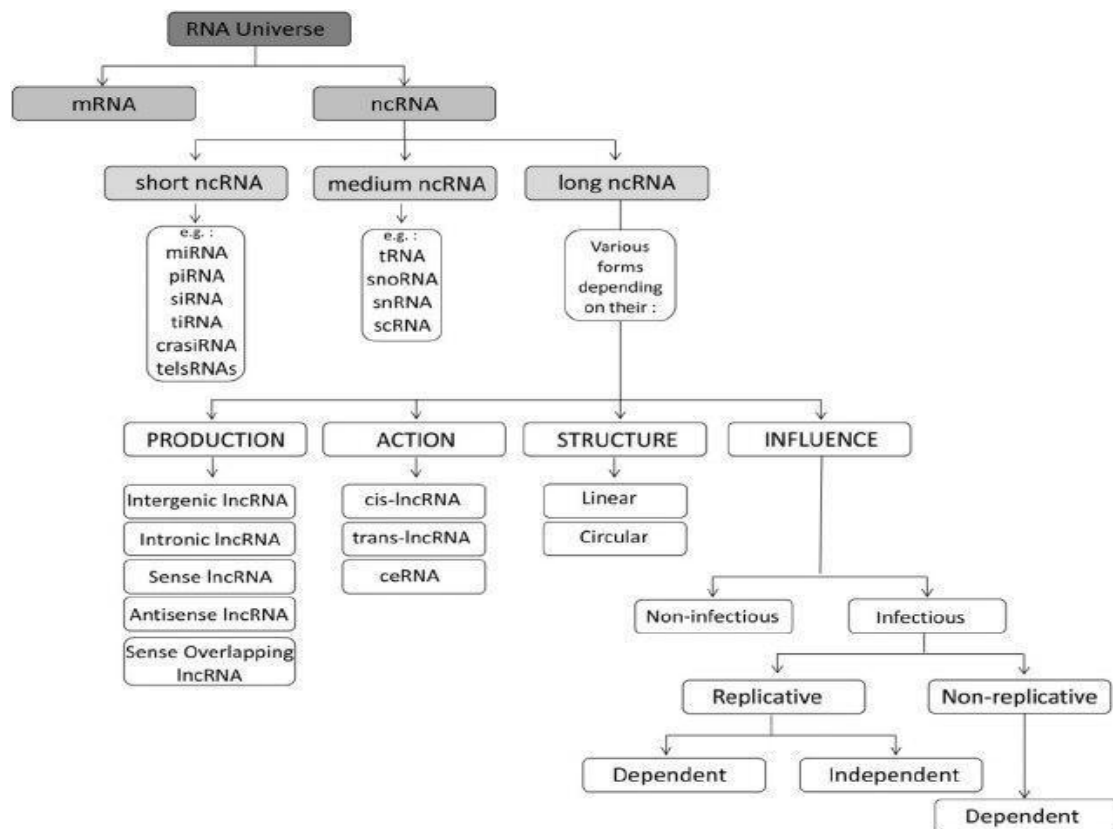
۳. miRNA ها زیر گروهی از RNA های نارمزگر ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتیدی هستند که نقش مهمی در بسیاری از فرایندهای سلولی مانند: رشد، تمایز، توسعه و تکامل ارگان‌ها، پاسخ به عوامل استرس‌زا و آنکوژنی و آنکومیری نقش دارند. همچنین مشخص شده است که miRNA ها نقش بسیار مهمی در تنظیم رونویسی و فرایندهای پسا‌رونویسی، خاموشی ژن‌ها و دمتیلایسیون RNA بر عهده دارند. بررسی‌ها نشان داده است که مناطق اینترژنیک با

³³ Long non coding RNAs (lncRNAs)

³⁴ Short non-Coding RNAs

بیان RNA های نارمزگر بیماری‌های پیچیده در ارتباط بوده و استفاده از miRNA ها به عنوان نشانگر در تشخیص بیماری و درمان بیماری‌ها منطقی به نظر می‌رسد (Maurin *et al*, 2012, Santosh *et al*, 2015).

زیست‌زایی ریز RNA ها در هسته و سیتوپلاسم صورت می‌گیرد و پس از آن Pri-miRNA که محصول رونویسی RNA polIII بوده، ابتدا در هسته توسط Dicer پردازش نهایی صورت می‌گیرد و به صورت کمپلکس با miRISC در آمده و منتقل شده و در سیتوپلاسم توسط Dicer پردازش نهایی صورت می‌گیرد و به صورت کمپلکس با miRISC در آمده و mRNA ای که مکمل ها در اصلاح نژاد حیوانات اهلی را می‌توان در موارد زیر خلاصه کرد: ۱. حیوانات بدون ریز RNA ها قادر به ادامه حیات نیستند. ۲. ریز RNA ها نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌ها و به ویژه در تغییرات پس از ترجمه به واسطه شناسایی mRNA های هدف و تجزیه و یا ترجمه آن‌ها برعهده دارند. ۳. ریز RNA ها یک مجموعه بزرگ از RNA های نارمزگر حفاظت شده هستند. ۴. ریز RNA ها بسیار زیاد بوده و دارای خاصیت بیان در یک بافت خاص هستند (Liu *et al*, 2010).



شکل ۱: تقسیم بندی RNA های نارمزگر

همکاری ابزارهای مختلف فراژنتیکی در راستای اهداف مشترک زیستی - محیطی

متیلاسیون DNA و تصحیحات هیستونی علاوه بر عملکردهای مجزا، به منظور تعیین وضعیت بیان ژن، سازماندهی کروماتین و ماهیت سلولی، در سطوح متعددی با همدیگر همکاری و برهم‌کنش دارند (Cedar *et al*, 2009). دو تغییر

هیستونی ($H_3K_9me_3$ و $H_3K_{27}me_3$) که نوعی سازوکار خاموشی را در سلول‌های پستانداران القا می‌کند، هماهنگ با متیلاسیون DNA عمل می‌نمایند. به علاوه یک هیستون متیل ترانسفراز (HMT)^{۳۵} می‌تواند از طریق جذب DNA متیل ترانسفرازها به ژن‌های خاموش، موج‌متیلاسیون DNA در نواحی خاص شود (Tachibana *et al*, 2008)، و یک هیستون دمتیلاز^{۳۶} (HDM) با پایدار کردن و ثبات DNA متیل ترانسفراز شماره ۱ (DNMT1) موجب حفظ متیلاسیون DNA شود (Wang *et al*, 2009). DNA متیل ترانسفرازها می‌توانند با جذب پروتئین‌های اتصال‌ی به متیل (MBD)^{۳۷} و داستیلازهای هیستونی^{۳۸} موجب خاموشی ژن و تراکم کروماتین شوند (Nan *et al*, 1998; Jones *et al*, 2002). همچنین متیلاسیون DNA می‌تواند از طریق یک پروتئین اتصال‌ی به متیل (MeCP₂) موجب متیلاسیون هیستونی ($H_3K_9me_3$) و در نتیجه سرکوب یوکروماتین شود (Fuks *et al*, 2003). تأثیر این تغییرات یک چشم‌انداز فراژنتیکی ایجاد می‌کند که نحوه‌ی بیان ژنوم پستانداران در سلول‌های مختلف، مراحل تکامل و حالات سلامت و بیماری را تنظیم می‌کند. الگوهای مجزای این تغییرات در حالات مختلف سلولی حضور دارد و محافظ محتویات سلولی است (Sharma *et al*, 2012). فراژنتیک، به دلیل ماهیت دینامیک و در عین حال قابلیت وراثت‌پذیری، قادر است نه تنها در یک نسل، بلکه در طی چندین نسل حیات سازواره (فراژنتیک بین نسلی)^{۳۹}، پیامدهای مختلف اثرات این عوامل را تبیین کند. برخی عوامل محیطی به طور مستقیم (همچون مکمل‌های غذایی فولات جهت تأمین منبع گروه متیل بدن) و اکثر عوامل محیطی به طور غیرمستقیم و از طریق فعال‌سازی مسیرهای متابولیکی داخل سلولی باعث ریمدلینگ^{۴۰} فراژنوم و نهایتاً بروز تغییرات در الگوهای بیان ژنی و عملکردهای عصبی می‌گردند (Zhang *et al*, 2010). در حقیقت آشفستگی‌های فراژنتیکی (جهش‌های فراژنومی)، هم به جهش‌های ژنتیکی و هم به شرایط نامساعد محیطی قابل انتساب هستند. برای مثال طیف وسیعی از اختلالات فیزیکی همچون آسم، دیابت و اختلالات ایمنی، هم می‌توانند توسط جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های بخصوصی ایجاد شوند و هم می‌توانند به واسطه مواجهه با استرس‌های روحی - روانی در ایام بارداری و پس از تولد پدید آیند. به نظر می‌رسد عامل تنش قادر است این بیماری‌ها را در طیف گسترده‌تری از بیماران توجیه کند (Kofman *et al*, 2002; Wong *et al*, 2012). از این رو هم به دلیل ارتباط بنیادینی که فراژنوم با عوامل محیطی دارد و هم به دلیل تنوع و گستردگی عوامل مضر محیطی، توجه اغلب متفکرین این حوزه به این موضوع معطوف شده و از این رو سؤالات بسیاری در این زمینه هنوز بی‌پاسخ مانده‌اند. پژوهش‌های مختلف به ویژه در چند سال اخیر، نقش فاکتورهای فراژنتیکی را در بیماری‌زایی اوتیسم مسلم کرده‌اند (Iwata *et al*, 2010). در واقع

³⁵ Histone Methyl-Transferase

³⁶ Histone Demethylase

³⁷ Methyl Binding Domain

³⁸ Histone Deacetylase

³⁹ Transgenerational Epigenetics

⁴⁰ Remodeling

عملکرد اصلی اپی ژنوم (مجموعه نشانگرهای فراژنتیک در یک زمان خاص و در یک سلول معین)، ایجاد تعادل بین اثرات عوامل ژنتیکی و محیطی بر فنوتیپ است.

تغییرات فراژنتیکی نابه‌جا و بیماری‌های مرتبط با برخی خطاهای فراژنتیکی ارثی

وضعیت فراژنتیکی طبیعی می‌تواند در شرایط خاص بیماری مختل شود. مثلاً اپی ژنوم سرطان از طریق هیپومتیلاسیون گسترده و هایپرمتیلاسیون اختصاصی جایگاه جزایر CpG1 راه‌اندازها، مشخص می‌شود (Jones *et al*, 2002). هایپرمتیلاسیون سراسری DNA نقش مهمی در ایجاد تومور دارد و در توالی‌های متنوعی از ژنوم از جمله، توالی‌های تکراری، رتروترانسپوزون‌ها، راه‌اندازها و اینترون‌ها رخ می‌دهد (Rodriguez *et al*, 2006). فعال شدن رتروترانسپوزون‌ها در اثر هایپرمتیلاسیون سبب افزایش ناپایداری ژنومی از طریق بازآرایی‌های کروموزومی می‌شود (Eden *et al*, 2002; Jones *et al*, 2002; Howard *et al*, 2008). به علاوه، متیلاسیون سبب پایداری توالی‌های تکراری متعدد می‌شود. به عنوان مثال، هایپومتیلاسیون تکرارهای سه‌تایی CAG در یک موش فاقد DNA متیل ترانسفراز شماره ۱ سبب افزایش ناپایداری توالی‌های تکراری شد (Dion *et al*, 2008). بر خلاف متیلاسیون که سبب افزایش ناپایداری ژنومی و فعال شدن پروتوآنکوژن‌ها^{۴۱} می‌شود، هایپرمتیلاسیون اختصاصی یک ناحیه از طریق خاموشی ژن‌های سرکوبگر تومور نظیر RB، BRCH1 و P16 با ایجاد تومور در ارتباط است (Sharma *et al*, 2010). این ژن‌ها در فرآیندهای سلولی دخیل در پیشرفت و توسعه‌ی سرطان از جمله ترمیم DNA، تنظیم چرخه‌ی سلولی، چسبندگی سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و رگزایی دخالت دارند. خاموشی ژن‌های ترمیم DNA، موجب تجمع آسیب‌های ژنتیکی در سلول و در نتیجه پیشرفت سریع سرطان می‌شود. هایپرمتیلاسیون در جایگاه اتصالی فاکتور اتصالی به CCCTC (CTCF)، نوعی محافظ کروماتینی بوده که مانع از گسترش ساختارهای کروماتینی شده و با مهار اتصال CTCF موجب ناپایداری‌های توالی‌های تکراری می‌شود. این سازوکار عامل بیماری‌های نورودژنراتیو متعدد است (Castel *et al*, 2010). متیلاسیون و دمتیلاسیون هیستونی نابجا در سلول‌های سرطانی مشاهده شده است. این تغییرات با افزایش بیان داستیلازهای هیستونی و اختلال در تنظیم هیستون متیل ترانسفرازها مرتبط است (Halkidou *et al*, 2004; Song *et al* 2005). تغییرات در الگوهای متیلاسیون H3K9 و H3K27 با خاموشی نابه‌جای ژن‌ها در سرطان‌ها ارتباط دارد. اخیراً مشخص شده که جای‌گیری نابه‌جای نوکلئوزومی که توسط یک کمپلکس کورپرسور به نام Nerd^{۴۲} رخ می‌دهد، با جذب و فراخوانی PML-Para (یک فاکتور رونویسی آنکوژن) Polycomb Repressor Complex2، DNMT3A و MBD2 صورت گرفته و سبب خاموشی نابه‌جای ژن‌ها در لوسمی می‌شود (Feng *et al*, 2001., Morey *et al*, 2008). پژوهش‌های نقشه‌یابی فراژنتیک پتانسیل بالقوه‌ای برای تقویت سه حوزه‌ی اصلی علم شامل فرآیندهای پایه‌ی

⁴¹ Protooncogenes

⁴² Nucleosome Remodeling & Deacetylase

تنظیم بیان ژن، تمایز سلولی، برنامه‌ریزی مجدد و نقش تنظیم فراژنتیکی در بیماری‌ها دارد (Satterlee *et al*, 2010). کنترل فراژنتیکی ژن‌ها، یک سازوکار ذاتی برای تکامل طبیعی بافت است و ناهنجاری در مولکول‌های مرتبط با این سازوکار، بیماری‌های ارثی متنوعی ایجاد می‌کند. این بیماری‌ها بیشتر در انسان گزارش شده‌اند که به اختصار بررسی می‌شوند. بیماری‌های نشانه‌گذاری ژنومی که نمونه‌ای از این بیماری‌ها در تکامل نورونی نظیر پرادر ویلی و آنجلمن^{۴۳} مشاهده می‌شود. بیماری‌های مرتبط با غیرفعال شدن کروموزوم X نیز از جمله این بیماری‌ها است. کروموزوم X تعداد ژن‌های بیشتری در مقایسه با کروموزوم Y دارد. برای ایجاد تعادل ژنتیکی بین زنان و مردان، یکی از دو کروموزوم X از طریق سازوکار فراژنتیکی در زنان غیرفعال می‌شود (Kubota *et al*, 1999). غیرفعال شدن نادرست X یک شرایط کشنده‌ی جنینی است. اگر یکی از X ها به دلیل یک حذف انتهایی بزرگ، به شدت کوچک شده باشد، تأثیر میزان بالای ژن‌های وابسته به X به حداقل می‌رسد و این فرد تأخیر ارثی شدیدی در تکامل نورونی خود نشان می‌دهد (Kubota *et al*, 2002). بنابراین، سرکوب مناسب ژن توسط سازوکار فراژنتیکی، برای تکامل طبیعی ضروری است. یکی دیگر از این بیماری‌ها، بیماری‌های مرتبط با پروتئین‌های متیله کننده DNA است. نقص در یک نوع DNA متیل ترانسفراز (مثل DNMT3B) می‌تواند موجب سندرم ICF شود. خصوصیات این بیماری عبارت است از: نقص ایمنی، ناپایداری سانترومیری، ناهنجاری‌های صورت و عقب‌ماندگی ذهنی خفیف (Okano *et al*, 1999; Ehrlich *et al* 2008). پروتئین‌های اتصال به متیل، مولکول‌های مهم در کنترل بیان ژن نیز هستند. جهش در یک پروتئین اتصال به متیل مهم (مثل MeCP2) موجب ایجاد این سندرم می‌شود که از جمله مشخصات بالینی آن می‌توان به صرع، راه رفتن بی‌قاعده، اختلال در زبان و رفتارهای اوتیسمی اشاره کرد (Amir *et al*, 1999; Chunshu *et al* 2006). بنابراین اختلال در عملکرد MeCP2 سبب بیان نابه‌جای ژن در مغز می‌شود که با خصوصیات عصب‌شناسی این بیماری مرتبط است. MeCP2 گروهی از ژن‌های عصبی را کنترل می‌کند (Chen *et al*, 2003; Eden *et al* 2003) و اختلال در تنظیم فراژنتیکی ژن‌های نورونی، خصوصیات عصب‌شناسی این بیماری را ایجاد می‌کند.

بررسی متیلاسیون DNA از جنبه اصلاح نژادی

با استفاده از فناوری نوین MeDIP-seq^{۴۴} تعداد ۱۴۵۲۱۸ ناحیه دارای متیلاسیون بالا در بافت جفت ژنوم گاو گزارش شد (Su *et al*, 2014) در این پژوهش حدود ۸۹/۵ درصد از ژنوم توسط متیلاسیون بالا پوشش داده می‌شود. اکثر متیلاسیون بالا دارای تعداد ۵ تا ۲۵ دی نوکلئوتید CpG بوده و نشان داده شد که بیشترین تعداد CpG متیله شده به ترتیب در ناحیه اینترون (۶/۳۶ درصد)، نواحی بین ژنی (۲/۳۲ درصد) و پس از آن نواحی رمزگر ژنی (۵۱/۲۱ درصد) وجود داشتند (Su *et al*, 2014). در پژوهش هوو و همکاران روی ژنوم جوجه‌های گوشتی مشخص شد که کمترین تراکم متیلاسیون در جزایر CpG

⁴³ Prader-Willi and Angelman syndrome

⁴⁴ Methylated DNA Immunoprecipitation Sequencing

واقع در راهانداز ژن‌ها است و در بدنه ژن‌ها تراکم متیلاسیون جزایر واقع در اینترون بیشتر از اگزون و UTR ها است و جزایر CpG متیله شده در نواحی بین ژنی توزیع شده نیز قابل توجه هستند (Hu *et al*, 2013). همچنین، کوواک و همکاران در پژوهشی روی نمایه متیلاسیون در ژنوم خوک، نتایج مشابه با نتایج هو و همکاران به دست آوردند (Kwak *et al*, 2014). کلدری و همکاران در پژوهش روی گوسفند نشان دادند که نواحی نزدیک TSS ژن‌ها دارای متیلاسیون پایین‌تری هستند (Couldrey *et al*, 2014). وانگ و همکاران با بررسی سطح متیلاسیون راهانداز جزایر CpG از ژن CD4 در نژاد هولشتاین چینی و ارتباط آن با ورم پستان بالینی نشان دادند که در راهانداز ژن CD4، گروه‌های متیل در گاوهای مبتلا به ورم پستان در مقایسه با گروه کنترل به مقدار ۱۶ درصد بیشتر است. سطح بیان ژن CD4 در گاو مبتلا به ورم پستان بالینی با افزایش سطح متیلاسیون DNA در راهانداز ژن CD4 کاهش یافت (Wang *et al*, 2013). والکر و همکاران بیان کردند که متیلاسیون DNA با بیان ژن در مراحل اولیه آبستنی‌های گاو رابطه دارد. محیط ناپذیرای رحم ممکن است یک نقش کلیدی در سقط جنین داشته باشد. متیلاسیون DNA می‌تواند عاملی در تنظیم رویدادها در اوایل بارداری در رحم محسوب شود. این محققین این فرضیه را مورد آزمایش قرار دادند که متیلاسیون DNA بیان ژن‌های کلیدی در رحم در دوران بارداری را تنظیم می‌کند. لذا ارتباط بین متیلاسیون DNA و بیان ژن مورد آزمایش قرار گرفته و نشان داده شد که متیلاسیون DNA با بیان ژن در چند مسیر دخیل در رخدادهای اوایل حاملگی در ارتباط است (Walker *et al*, 2013). لو و همکاران بیماری مارک در طیور را مورد مطالعه قرار دادند. عامل بیماری مارک آنکوویروس است که باعث تومورهای لنفاوی در جوجه‌های حساس می‌شود و ممکن است روی ثبات فراژنتیک در ژن CD4 تاثیر بگذارد. نتایج این مطالعه نشان داد که متیلاسیون راهانداز ژن CD4 در در جوجه‌های سویه L72 پس از آلودگی به ویروس مارک در سطح پایینی تنظیم می‌شود. همچنین نشان داده شد که متیلاسیون DNA که در سطح پایین راهانداز CD4 تنظیم می‌شود، همبستگی منفی با تنظیم بیان ژن CD4 در طحال در سویه L72 دارد (Luo *et al*, 2011). آنچه از بررسی نمایه متیلاسیون CpG در این پژوهش و سایر پژوهش‌های بررسی شده حاصل می‌شود این است که نمایه کلی متیلاسیون در اکثر پستانداران و حتی پرندگان مشابه هم بوده و به نظر می‌رسد که بین گونه‌های مختلف به صورت محافظت شده است.

بررسی نشانه گذاری ژنومی از جنبه اصلاح نژادی

اخیراً، مشخص شده است که در گاو حذف یک ناحیه پروگزیمال ۱۱۰ کیلو بازی در ICR بیان پدری یا مادری ژن نشانه‌گذاری شده PEG3، موجب حذف بیان پدری ژن نشان گذاری شده MIMT1 در مغز و کوتیلدون همه جنین‌های حامل می‌شود. به نظر می‌رسد که نقش این جهش در مرگ و میر در هنگام تولد باشد. از میان کل جمعیت نتاج، ۸۵ درصد نتاج حاصل، این جهش را از والد پدری به ارث می‌برند و ۱۵ درصد باقیمانده جمعیت که این جهش را به ارث می‌برند، از طریق خاموش شدن ناقص آلل مربوط به ژن MIMT1 که بیان مادری دارد، در جمعیت باقی می‌مانند (Flisikowski *et al*,

(2012). در پژوهش دیگری مشخص شده است که در جنین منحصراً نسخه پدری ژن فاکتور رشد شبه انسولینی IGF2 فعال بوده و نسخه مادری این ژن به علت نشانه‌گذاری ژنومی غیرفعال است. آزمایش‌ها نشان داده‌اند که جنینی با دو نسخه مادری از ژن IGF2 به علت فقدان ژن فعال، بقا نخواهد داشت. همچنین جنین‌هایی که فاقد عملکرد DNA متیل ترانسفراز هستند نشانه‌گذاری ژنومی در آنها رخ نخواهد داد و محکوم به مرگ می‌شوند. بنابراین متیلاسیون اختصاصی یکی از دو نسخه ژن، جهت نشانه‌گذاری ضروری است (Giannoukakis et al, 1993). در پژوهشی روی نشانه‌گذاری جایگاه‌های صفات کمی به وسیله اسکن کل ژنوم گاو برای صفات مربوط به رشد و وزن لاشه در گاو، از بین مجموع ۱۴۴۲ ژن، ۳۲ ژن به عنوان مناطق QTL شناسایی شدند. اگر چه تعدادی از این ۳۲ ژن با صفات کمی در گاو همبستگی داشتند ولی از میان آن‌ها تنها دو ژن PEG3 و GNAS دچار نشانه‌گذاری ژنومی بودند (Imumorin et al, 2011). جدول‌های ۳ و ۴ فهرستی از ژن‌های نشانه‌گذاری شده ژنومی شناخته شده به ترتیب در گاو و گوسفند را نشان می‌دهند (Szabo et al, 2004). در طیور نیز در زمینه ژن‌های نشانه‌گذاری ژنومی و نشانه‌گذاری QTL، پژوهش‌های زیادی انجام شده است. در این مطالعات سلول‌های گلبول قرمز گوسفند (SRBC) برای ایجاد پاسخ آنتی‌بادی در طیور مورد استفاده قرار گرفته و مشاهده شد که طیور مورد آزمایش مقاومت بالایی را در ابتلا به بعضی از عفونت‌ها مثل مارک، نیوکاسل و کوکسیدیوز به دست آوردند. در مرغ‌های تخم‌گذار یک QTL نشانه‌گذاری شده با بیان پدری برای پاسخ ایمنی به سلول‌های گلبول قرمز گوسفند (SRBC) روی کروموزوم شماره ۱ مرغ بین نشانگر ADL0191 و LEI0101 گزارش شده است (Siwek et al, 2013). همچنین برای یافتن QTL های مهم برای صفات مربوط به اسکلت در نتاج حاصل از تلاقی جوجه‌های گوشتی با مرغ تخم‌گذار، نشان داده شد که از ۶۱ QTL که مرتبط با صفات مربوط به اسکلت بودند، ۱۲ QTL به صورت QTL نشانه‌گذاری شده بودند ولی بیشتر QTL های نشانه‌گذاری شده اثر معنی‌داری اندکی داشتند (Sharman et al, 2007). فهرست این QTL های نشانه‌گذاری شده نیز در جدول ۵ آمده است. ژنگاه‌های صفات کمی (QTL) مناطقی هستند که شامل ژن‌هایی برای صفات کمی هستند. اثرات نشانه‌گذاری ژنومی روی QTL ها زمانی که اثرات پدری آلل‌ها شناسایی شود، می‌تواند تخمین زده شود (Zhang et al, 2004). با توجه به این امر، نیاز مبرمی برای ترکیب اثرات با منشا پدری در مدل‌های QTL احساس می‌شود. راه‌های مختلفی برای مدل‌سازی اثرات QTL وجود دارد. دو نمونه از مدل‌های استفاده شده در شکل‌های ۱ و ۲ ارائه شده است. به عنوان مثال همان‌طور که در شکل نیز ۱ مشخص شده است، مدل افزایشی همبستگی خطی با سه گروه ژنوتیپی QTL (شامل: QQ، Qq، qq) دارد. در بسیاری از موارد فنوتیپ هتروزایگوت از میانگین دو هموزایگوت متفاوت است. در این موارد فنوتیپ هتروزایگوت به یکی از فنوتیپ‌های هموزایگوت نزدیک تر است که این اثر را اثرات غالبیت نامند و آللی که اثرات فنوتیپی آن غالب‌تر است آلل غالب نامیده می‌شود.

جدول ۳: فهرست ژن‌های نشانه‌گذاری شده ژنومی شناخته شده در گاو

ژن‌ها	بیان آلی	مکان کروموزومی	پژوهش
MEG9	مادری	۲۱	Zhang et al, 2004
MEST	پدری	۴	O'Doherty et al, 2015
PEG10	پدری	۴	Khatib et al, 2007
NAP1L5	پدری	۶	Zaitoun et al, 2006
PLAGL1	پدری	۹	Zaitoun et al, 2006
IFG2R	مادری	۹	O'Doherty et al, 2015
NNAT	پدری	۱۳	Zaitoun et al, 2006
GNAS	مادری	۱۳	Sikora et al, 2012
USP29	پدری	۱۸	Kim et al, 2007
PEG3	پدری	۱۸	Kim et al, 2004
MIMT1	پدری	۱۸	Kim et al, 2007
APEG3	پدری	۱۸	Choo et al, 2008
SNRPN	پدری	۲۱	O'Doherty et al, 2015
MEG3	مادری	۲۱	O'Doherty et al, 2015
TSSC4	مادری	۲۹	Zaitoun et al, 2007
H19	مادری	۲۹	Zaitoun et al, 2006
ASCL2	مادری	۲۹	Arnold et al, 2006
PHLDA2	مادری	۲۹	Sikora et al, 2012
IGF2	پدری	۲۹	Dindot et al, 2004
XIST	پدری	X	Dindot et al. 2004
PPP1R9A	مادری	۴	Chen et al, 2016
LOC508098	مادری	۱۸	Chen et al, 2016
PON3	مادری	۴	Chen et al, 2016

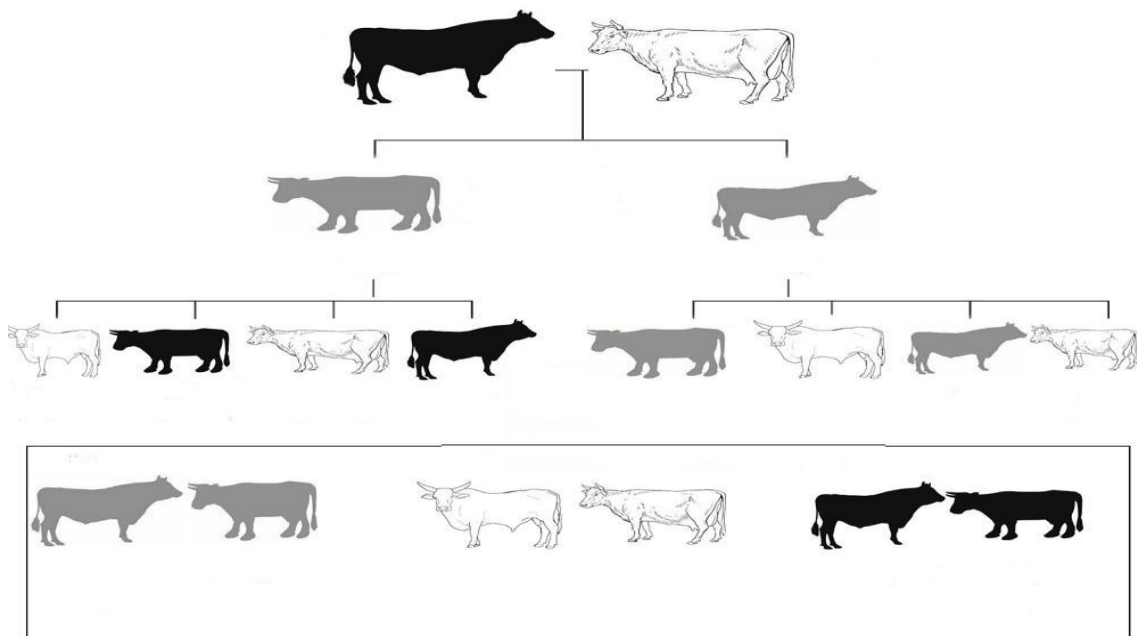
جدول ۴: فهرست ژن‌هایی نشانه‌گذاری شده ژنومی شناخته شده در گوسفند

ژن‌ها	بیان آلی	مکان کروموزومی	پژوهش
BEGAIN	پدری	۱۸	Smith et al, 2005
MEST	پدری	۸	Thurston et al, 2008
DIO3	پدری	۴	Colosimo et al, 2009
GRB10	پدری	۴	Thurston et al, 2008
MEG8	مادری	۱۸	Hagan et al, 2009
IFG2R	مادری	۸	Young et al, 2003
MIRG	مادری	۱۸	Hagan et al, 2009
GNAS	مادری	۱۳	Thurston et al, 2008
AK053394	مادری	۱۸	Hagan et al, 2009
PEG11	پدری	۱۸	Hagan et al, 2009
DLK1	پدری	۱۸	Colosimo et al, 2009
AK050713	مادری	۱۸	Hagan et al, 2009
PEG3	پدری	۱۸	Hagan et al, 2009
DAT	پدری	۱۸	Charlier et al, 2001
MEG3	مادری	۱۸	Charlier et al, 2001
H19	مادری	۲۱	Young et al, 2003
PEG11-AS	مادری	۱۸	Charlier et al, 2001
ASCL2	مادری	۲۱	Thurston et al, 2008
IGF2	پدری	۲۱	Young et al, 2003
CDKN1C	مادری	۲۱	Thurston et al, 2008

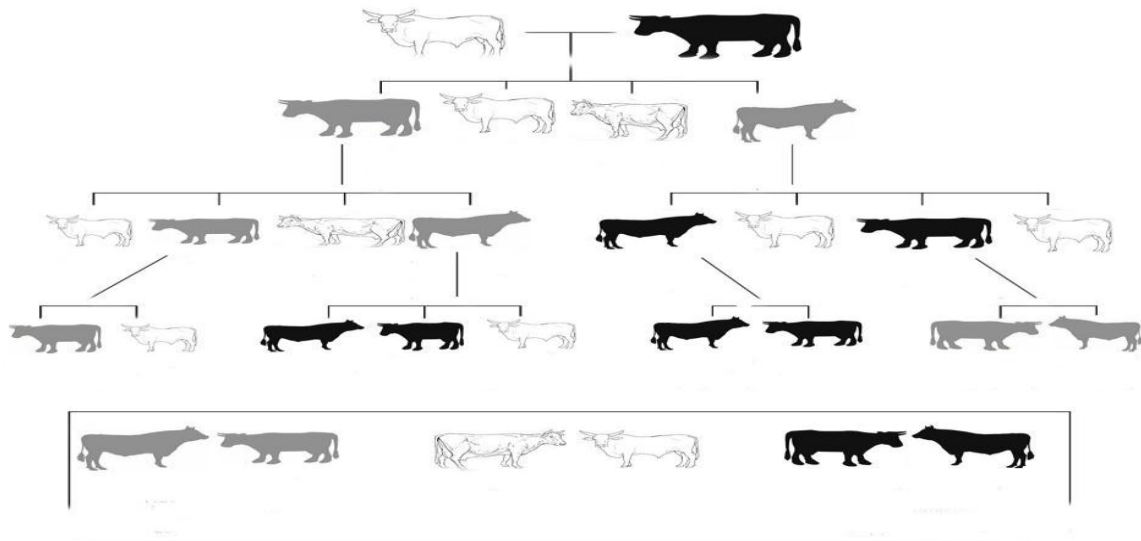
اثرات افزایشی و غالبیت هر دو در نقشه‌یابی QTL استفاده می‌شوند. نشانه‌گذاری ژنومی می‌تواند به وسیله آلل‌های پدری و مادری به صورت جداگانه، مدل‌سازی شود. اخیراً، مدل‌های ژنتیکی شامل نشانه‌گذاری ژنومی برای نقشه‌یابی QTL نیز استفاده می‌شوند (Carlborg *et al*, 2002).

جدول ۵: فهرست QTL‌های نشانه‌گذاری شده ژنومی شناخته شده در طیور

پژوهش	مکان کروموزومی	بیان آلی	ها QTL
Siwek et al, 2003	۱	پدری	QTL for immune response
Sharman et al, 2007	۱	پدری	Femur weight
Sharman et al, 2007	۱	پدری	Tibia weight
Sharman et al, 2007	۱	پدری	Plateau angle QTL
Sharman et al, 2007	۱	پدری	Leg bowing score QTL
Sharman et al, 2007	۲	پدری	Plateau angle QTL
Siwek et al, 2003	۳	پدری	QTL for immune response
Sharman et al, 2007	۴	پدری	Tibia radiodensity QTL
Buitenhuis et al, 2003	۵	پدری	QTL for corticosterone response
Sharman et al, 2007	۵	پدری	Crooked digit score QTL
Siwek et al, 2003	۶	پدری	QTL for immune response
Sharman et al, 2007	۹	پدری	Leg bowing score QTL
Sharman et al, 2007	۱۱	پدری	Tibia marrow diameter QTL
Sharman et al, 2007	۱۱	پدری	Tibia diameter QTL
Sharman et al, 2007	۲۸	پدری	Tibia cortex width QTL



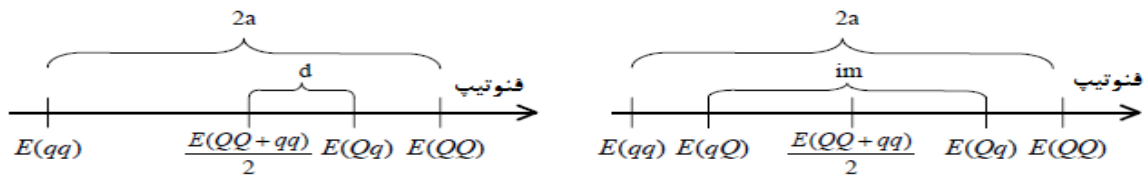
شکل ۱: مدل‌سازی اثرات QTL با فرض اینکه آلی که از والد مادری به ارث می‌رسد، غیرفعال است.



شکل ۲: مدل سازی اثرات QTL با فرض اینکه آلی که از والد پدری به ارث می رسد، غیرفعال است.

در شکل ۳ دو سناریو به تصویر کشیده شده است. در سمت چپ اثر جایگزینی آلی نمایش داده شده است. این همان سنگ بنای ژنتیک جمعیت است که توسط فیشر بنیان نهاده شد. *Santure et al* (2011) مفهوم نشانه گذاری ژنومی را در قالب مدل استاندارد ژنتیک کمی به خوبی توضیح داده اند. این محققین تصحیحاتی که بایستی در مدل استاندارد ژنتیکی ایجاد شود و ارتباط آن با میزان و نحوه محاسبه همخوانی و تاثیر آن در پیشرفت ژنتیکی در صورت وجود نشانه گذاری ژنومی را توصیف کرده اند (*Santure et al, 2011*). انتخاب ژنومی همانند پیشینه اش یعنی نقشه یابی ژنگاه های موثر بر صفات کمی (QTL) مبحث جدیدی در آمار نیست. در علم آمار نوع داده و نحوه و نوع تخمین زننده فراسنجه و ناهمگنی داده از مهم ترین چالش ها محسوب می شود. به همین دلیل نیز از دیدگاه یک متخصص علم آمار، مبحث جدیدی مطرح نشده است. با وجود این ماهیت داده و حجم وسیع آن معمولاً باعث می شود که محقق از روش های مرسوم آماری فاصله گرفته و به روش هایی نظیر یادگیری ماشین روی آورد. یکی از دلایل این موضوع مواجه شدن با مفهومی به نام مصیبت دامنه^{۴۵} است. این مفهوم بیانگر این است که هرگاه تعداد فراسنجه های یک سامانه از تعداد مشاهدات آن بیشتر باشد آنگاه امکان محاسبه مقدار هر فراسنجه وجود ندارد. به عبارت دیگر و از دیدگاه آماری، همگرایی تخمین زننده فراسنجه در فضای هزاران بعدی یا وجود ندارد و یا اینکه به ندرت اتفاق می افتد. مثلاً اگر فرض شود ۱۰۰۰ SNP روی ۱۰۰ فرد اندازه گیری شده باشد و این SNP ها دو آلی باشند آنگاه بایستی فقط برای همین SNP ها ۲۰۰۰ فراسنجه محاسبه می شود. این کار با روش های معمول آماری امکان پذیر نیست. به خاطر نوع و نگاهی که الگوریتم های یادگیری ماشین برای حل مسایل با ساختار درست نمایی پیچیده دارند، می توانند به راحتی در این حوزه و در انواع تصحیحات و FDR و بنفرونی به کار گرفته شوند (*Weiner et al, 2011*)

⁴⁵ Curse of Dimensionality



شکل ۳: اثرات ژنتیکی افزایشی، غالبیت و نشانه‌گذاری ژنومی استفاده شده برای نقشه یابی QTL

به عنوان مثال، اجزای مدل ساده $y_i = \mu + \sum_{j=1}^p x_{ij} b_j + e_i$ عبارتند از: y_i مقدار صفت، μ عوامل ثابت (میانگین کلی صفت)، x_{ij} ماتریس ضرایبی که اثر j آمین SNP را به i آمین فرد مرتبط می‌سازد، b_j اثر ژنتیکی افزایشی j آمین SNP و e_i اثرات باقیمانده. p تعداد SNP ها و n نیز تعداد افراد می‌باشد. هرگاه رابطه $p < n$ برقرار باشد، با فرض اینکه اثرات باقیمانده به صورت مستقل و مشابه و نرمال توزیع می‌شوند، هیچ‌گاه نمی‌توان مقدار اثر j آمین SNP را روی صفت مورد نظر (حتی اگر دارای بهترین شکل توزیع (یعنی نرمال) باشد) محاسبه کرد. باید توجه نمود که اگر روی این مدل علاوه بر اثرات افزایشی هر ژن، اثرات دیگری نیز برای هر SNP برآزش داده شود (نظیر اثرات انحراف غالبیت یا اپیستازی)، آنگاه تعداد فراسنجه‌هایی که باید برآورد شوند بسیار بیشتر خواهد شد. از طرف دیگر اگر به تعداد فراسنجه‌های یاد شده، اثرات نشانه‌گذاری ژنومی نیز افزوده گردند، تعداد فراسنجه در حد بسیار وسیعی افزایش می‌یابد. در گذشته، افزایش افراد کار راحتی بوده و به دست آوردن اطلاعات ژنومی آن‌ها بسیار سخت بود. ولی امروزه این امر برعکس شده است. در سطح ملی نیز به خاطر هزینه‌های بسیار زیاد، امکان داشتن n نزدیک به p بسیار دشوار است. از طرف دیگر، در توسعه نظری انتخاب ژنومی تاکید شده است که داشتن مقدار بالای n بسیار مهم‌تر از مقدار بالای p است. به عنوان مثال، در مطالعات درون نژادی در گاو شیری، به ازای مقدار ثابت n ، دقت انتخاب حاصل از $p = 50000$ با حالتی که $p = 777000$ است، برابری می‌کند. اما چنانچه از $n = 1000$ به $n = 3000$ افزایش یابد، دقت انتخاب ارتقا می‌یابد. در این بین علم بیوانفورماتیک می‌تواند با ارایه لیستی از ژن‌هایی که اثرات آن‌ها و نوع وراثت آن‌ها مشخص شده باشد، به موثر واقع شدن روش‌های بی‌زی کمک کند (Santure et al, 2011). البته باید توجه نمود که اساساً در انتخاب ژنومی، نوکلئوتیدها نه ژن‌ها. زیرا در انتخاب ژنومی تصور می‌شود که کل ژنوم دارای اثر باشد. با این حال می‌توان نوکلئوتیدهای آن ژن را مشخص کرده و در مدل لحاظ نمود. در شکافتن واریانس فنوتیپی برای صفات اقتصادی در ایران که بیشتر بر پایه روش درست‌نمایی و تا حد کمی بر پایه روش بی‌زی استوار است، هدف پیدا نمودن اثر یا اثرات ژنتیکی افزایشی بوده و معمولاً پیدا نمودن مولفه‌های دیگر نظیر انحراف غالبیت در درجه بعدی اهمیت قرار دارد. زیرا یکی از مواردی که عموماً از انحراف غالبیت استفاده می‌شود در برنامه‌هایی آمیخته‌گری و آمیزش‌های بین‌نژادی است. عملاً در ایران این‌گونه برنامه‌ها وجود نداشته و اگر هم وجود داشته باشد، بسیار محدود است. جدای از مطالعات بیوانفورماتیکی که تعداد زیادی از سازوکارهای فراژنتیکی در آنها مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرند، در ژنتیک کمی و اصلاح

نژاد، به غیر از مطالعه روی نشانه‌گذاری ژنومی، از سایر سازوکارهای فراژنتیکی استفاده نمی‌شود. به عبارت دیگر، مدل ریاضی که این سازواره‌ها را مورد پژوهش و آزمایش قرار دهد، توسعه نیافته است. بنابراین بعد از معرفی فراژنتیک، بحث تنها معطوف به کنکاش نشانه‌گذاری ژنومی در انتخاب ژنومی و محدوده فعالیت آن خواهد شد. همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد، طبق تعریف، نشانه‌گذاری ژنومی عبارت است از: بیان یا عدم بیان آلل یک ژن خاص بسته به اینکه از چه جنسی به نسل بعد منتقل شده باشد. بیان ژنی که نشانه‌گذاری شده باشد، تک آلی بوده و از وراثت غیرمندی پیروی می‌کند. اگر آلل ژن انتقال یافته به فرزند در والد نر دچار نشانه‌گذاری شده باشد، آنگاه در فرزند آن آلی از ژن بیان می‌شود که از مادرش به ارث رسیده باشد. بنابراین وقتی نشانه‌گذاری والد نر^{۴۶} رخ می‌دهد، به معنای بیان آلل مادری^{۴۷} در نتاج بوده و هرگاه نشانه‌گذاری والد ماده^{۴۸} اتفاق بیفتد، به معنای بیان آلل پدری^{۴۹} خواهد بود. بنابراین در هر صورت کل بروز صفت ناشی از بیان یک آلل بوده و طبیعتاً این وضعیت با قانون مندل در تضاد است (Weiner et al, 2011).

علی‌رغم اینکه آنالیز ژنوم پستانداران نشان می‌دهد که کمتر از یک درصد از کل تعداد ژن‌ها تحت نشانه‌گذاری ژنومی قرار دارند، ولی در چندین مورد اثرات QTL نشانه‌گذاری شده ژنومی برای این ژن‌ها گزارش شده است. به عنوان مثال، در پژوهش‌های مختلفی که روی موش صورت گرفته است، مشخص شد که ژن‌های نشانه‌گذاری شده ژنومی با صفات مختلفی نظیر وزن بدن و صفات مربوط به عضله و متابولیسم و حساسیت به بیماری و مقاومت به بیماری‌های عفونی همبستگی دارند (Leighton et al, 1995; York et al, 1997; Clapcott et al, 2000; Lawson et al., 2011). بنابراین رفتار می‌تواند از لحاظ اقتصادی مهم باشد و در نتیجه مطالعه روی آن منطقی به نظر می‌رسد. در این زمینه محققین چندین QTL را برای صفت رفتار گاو شناسایی کرده‌اند. از جمله این QTL ها می‌توان به یک QTL نشانه‌گذاری شده ژنومی با بیان پدری در فاصله صفر سانتی‌مورگان روی کروموزوم شماره هشت گاو اشاره کرد. این ناحیه از کروموزوم شماره هشت در گاو با یک ناحیه از کروموزوم شماره هشت انسان که با بیماری اسکیزوفرنی مرتبط است، همپوشانی دارد (Wegenhoft, 2005). علاوه بر این مطالعه، در پژوهش دیگری محققین به بررسی QTL های مربوط به صفت رفتار روی کروموزوم شماره هشت گاو پرداختند. در ابتدا دو ژن BMP1 و BIN3 که مسئول ایجاد بیماری اسکیزوفرنی در انسان بودند به دلیل اینکه در مطالعات پیشین به عنوان ژن‌های نشانه‌گذاری شده ژنومی در انسان و موش گزارش شده بودند، انتخاب شدند. علاوه بر این دو ژن CTSB و FDFT1 هم به دلیل نقش آن‌ها بر صفت رفتار و نزدیکی به موقعیت QTL پیش بینی شده انتخاب شدند. در این پژوهش برای ژن BMP1 هیچ SNP شناسایی نشده ولی برای ژن‌های

⁴⁶ Paternal Imprinting

⁴⁷ Maternal Expression

⁴⁸ Maternal Imprinting

⁴⁹ Paternal Expression

BIN3 و CTBSB و SNP.FDFT1 های شناسایی شدند. با جمع‌آوری نمونه‌های کبد بعد از کشتار و انجام آنالیز SNP برای این سه ژن مشخص شد که هیچ شواهدی مبنی بر نشانه‌گذاری ژنومی برای این سه ژن وجود ندارد (Boldt *et al.*, 2008). در پژوهش دیگری محققین به بررسی QTL های نشانه‌گذاری شده ژنومی برای صفات مربوط به رشد در خوک پرداختند. نتایج این پژوهش که با اسکن بخشی از ژنوم خوک انجام شد، یافتن چهار QTL مرتبط با صفات مربوط به رشد بوده که از بین آنها دو QTL نشانه‌گذاری ژنومی شده بودند (Magee *et al.*, 2014). در چندین پژوهش که روی ژن IGF2 در گاو انجام شده بود مشخص شده است که ژن IGF2 با صفات مربوط به گوشت و وزن بدن در گاوهای گوشتی همبستگی دارد (Williams, 2008; Imumorin *et al.*, 2011; Wright, 2015). همچنین در بررسی دیگری مشخص شد که بین ژن IGF2 و تخمین ارزش اصلاحی QTL های صفات تولید شیر و تولید چربی و پروتئین شیر در گاوهای نر نژاد هلشتاین فریزین همبستگی وجود دارد (Haile *et al.*, 2015). مطالعات محدودی روی QTL های نشانه‌گذاری شده ژنومی در طیور انجام شده است که نتایج حاصل از این مطالعات با هم در تضاد هستند. در پژوهشی دیگر، QTL های نشانه‌گذاری شده ژنومی برای صفات وزن تخم مرغ، سن مرغ هنگام گذاشتن اولین تخم، مصرف غذا، کیفیت تخم مرغ و وزن بدن شناسایی شدند (Tuiskula *et al.*, 2004). همچنین محققین در پژوهشی اثرات نشانه‌گذاری ژنومی را برای صفات مربوط به سیستم ایمنی و صفات مربوط به تخم‌گذاری در طیور شناسایی کردند (Siwek *et al.*, 2003). محققین در پژوهشی دیگر به بررسی QTL های نشانه‌گذاری شده ژنومی مرتبط با صفات درصد گوشت سفید و صفات مربوط به رشد و وزن لاشه در جوجه های گوشتی تجاری پرداختند. در این مطالعه ۶۸ مورد QTL شناسایی شد که از میان آنها شش QTL مربوط به صفت درصد گوشت سفید بوده است. از بین ده QTL که در ناحیه پنج درصد مهم ژنوم قرار گرفته بودند، تنها یک QTL که روی Gga2 قرار داشت، با صفت درصد گوشت سفید همبستگی داشته است. پیدا کردن SNP هایی که در وراثت نشانه‌گذاری ژنومی اثرگذار باشند، یکی از محورهای احتمالی پژوهش‌های آینده در اصلاح نژاد خواهد بود (McElroy *et al.*, 2006).

بررسی اهمیت ریز RNA ها در اصلاح نژاد

در این زمینه در پژوهشی برای اولین بار وجود ریز RNA در شیر گاو تشخیص، و پروفایل بیانی ریز RNA های خاص شیر به عنوان یک نشانگر استاندارد برای کنترل کیفیت شیر خام و همچنین محصولات تجاری مرتبط با آن پس از فرآوری توسط کارخانه‌های شیر گزارش شد. در این مطالعه ابتدا با استفاده از روش توالی‌یابی Solexa و پس از آن ویرایش داده‌های حاصل از توالی‌یابی تعداد ۲۴۵ ریز RNA در شیر خام شناسایی شد که هفت مورد از آنها شامل: miR-26b, miR-26a, miR-200c, miR-21, miR-30d, miR-99a و miR-148 برخلاف نشانگرهای معمول بیان پایداری در تمام دوره‌های شیردهی داشتند. بنابراین می‌توان از این ریز RNA ها به عنوان یک نشانگر زیستی جهت تشخیص شیر با کیفیت پایین یا دستکاری شده و نیز جهت کنترل کیفیت محصولات تجاری شیر نظیر شیرهای خشک استفاده کرد (Chen *et al.*, 2010). در

پژوهش دیگری با استفاده از تکنیک ریزآرایه و آنالیز PCR کمی به بررسی تفاوت میان آغوز و شیر در گاو شیری پرداخته شد. یافته‌های این پژوهش نشان داد که از میان ۱۰۲ ریز RNA ها موجود در شیر، ریز RNA های miR-15b ، miR-27b ، miR-34a ، miR-106b ، miR-130a ، miR-155 و miR-223 مرتبط با سیستم ایمنی در شیر گاو بودند. حضور این ریز RNA ها در شیر و بالاتر بودن غلظت آن در آغوز در ارتباط با سامانه ایمنی بوده و از طریق مصرف شیر مادر توسط نوزاد و جذب آن در دستگاه گوارش بیان ژن‌های مرتبط با سیستم ایمنی نوزاد را تنظیم می‌کنند (Izumi *et al*, 2012). در این زمینه Jafari و همکاران (۲۰۱۶) نمونه‌های شیر گاوهای سالم و آلوده در طی ۱۲، ۳۶، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از آلودگی را جمع‌آوری کردند. سپس داده‌های miRNA-seq از نمونه‌های شیر را به دست آورده و با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی پیشرفته، ریز RNA های جدید، ژن‌های هدف و عملکرد احتمالی آن‌ها و همچنین ایزومیرها را شناسایی کردند. نتایج این پژوهش منجر به شناسایی ۹۲ ریز RNA جدید شد که تعداد ۲۶ ریز RNA دارای ژن همولوگ و ۶۶ ریز RNA فاقد ژن همولوگ در دیگر گونه‌ها بودند. بررسی گروه‌های کارکردی ژن‌های هدف، مؤید نقش ریز RNA های جدید در بسیاری از مکانیسم‌های مقابله با التهاب و آلودگی از جمله، پاسخ به تحریکات داخلی و خارجی، مرگ سلولی و تولید ایمنوگلوبین بود. علاوه بر این، ۱۳۵ ریز RNA جدید نیز شناسایی شدند. در این مطالعه ۴۹۳ ایزومیر جدید شناسایی شدند که در گونه‌هایی نظیر انسان و موش دارای عملکردهای مرتبط با ایمنی بودند. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه ژن‌های هدف ریز RNA های جدید در مسیرهای مرتبط با بیماری ورم پستان از جمله ایمنی، مرگ سلولی و التهاب نقش داشته و این مطلب می‌تواند مؤید نقش احتمالی و تنظیمی ریز RNA های جدید شناسایی شده در بروز ورم پستان باشد (Jafari *et al*, 2016).

بررسی اهمیت تغییرات هیستونی در اصلاح نژاد

تغییرات هیستونی تغییراتی هستند که به طور غیرمستقیم بر DNA اثر می‌کنند. سازوکار اثر تصحیحات هیستونی به دو صورت است: (۱) تأثیر تغییرات مستقیم روی ساختار کروماتین و (۲) تنظیم تغییرات (مثبت یا منفی) اتصال به مولکول‌های تاثیرگذار (Cairns, 2009). در این زمینه محققین نقشه H3K27me3 را از لنفوسیت‌های خون گاوهای شیری تهیه کردند. نتایج این آزمایش‌ها نشان داد که تغییرات در H3K27me3 با خاموشی ژن در لنفوسیت‌های گاوها همبستگی دارد. پنج ناحیه تغییر یافته در H3K27me3 شناسایی شد که این نواحی شامل ناحیه راه‌انداز و نقطه شروع رونویسی و نقطه پایان رونویسی و روبروی منطقه بدنه ژن و منطقه سه بودند. حاصل این پژوهش نشان داد که تغییرات H3K27me3 بیان ژن را در لنفوسیت‌ها خون تنظیم می‌کند (He *et al*, 2012). مشخص شده است که تغییرات هسته هیستون نه تنها مستقیماً روی تنظیم رونویسی اثر می‌گذارند بلکه روی فرایندهایی نظیر تعمیر DNA و همانندسازی و تغییرات در مراحل سلولی نیز اثر گذار هستند (Lawrence *et al*, 2016). علاوه بر این، تغییرات هیستونی ژن‌های ویژه ای در بلاستوسیت‌های گاو در شرایط آزمایشگاهی

بررسی شده است. ژن‌های انتخاب شده شامل IGF و SLC2A3, GAPDH, INFT, NANOG, POU5F1 (OCT4) بودند. با استفاده از روش ایمن‌سازی کروماتین^{۵۰} از مخازن بلاستوسیست‌های گاوی استفاده شده و تعدادی از تغییرات هیستون H3 در رابطه با پروتئین بیان mRNA شناسایی شدند. در این پژوهش روی دو بخش سلول بلاستوسیست، توده سلولی داخلی (ICM) و تروفکتودرم (TE) تمرکز شد. نتایج حاصل نشان داد که الگوهای بیان ژن در ICM و TE بلاستوسیست گاو با الگوهای تغییرات هیستونی در پروموتور ژن‌های ذکر شده منطبق بودند. نتایج این پژوهش نشان‌دهنده یک الگوی پیچیده اپی‌ژنتیکی اشغال پروموتور به وسیله تغییرات سرکوبگرانه هیستون H3 بود (Hebbes *et al*, 1988). در پژوهشی دیگر، داده‌های ژنومیک تحت دو نوع آنالیز جداگانه قرار گرفتند: (۱) ایمن‌سازی کروماتین (ChIP) برای جداسازی کروماتین فعال و کروماتین خاموش که با توالی‌های DNA مرتبط بودند. برای این منظور تغییرات هیستون‌های H3K9me3 / H3K4me3 / H3K36me3 و H3K27me3 به ترتیب به عنوان ویژگی‌های دُمین‌های فعال و خاموش کروماتین در نظر گرفته شدند. (۲) توالی‌یابی بی-سولفیت برای شناسایی سیتوزین‌های متیله شده در ژنوم. حاصل این پژوهش شناسایی متیلاسیون DNA و تهیه نقشه ای با کیفیت بالا از تغییرات هیستونی در سراسر ژنوم گاو بود (He *et al*, 2012).

بررسی اهمیت وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم‌ها از جنبه اصلاح نژادی

شواهد نشان داده است که توالی DNA ژنومی می‌تواند در موارد بسیاری برای پیش‌بینی موقعیت نوکلئوزوم ژنوم به طور گسترده مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین دسترسی به یک ابزار سریع نرم‌افزاری برای پیش‌بینی موقعیت نوکلئوزوم می‌تواند کمک شایانی به درک چگونگی سازمان‌دهی نوکلئوزوم‌ها در یک ژنوم داشته باشد. NuPoP یک نرم‌افزار کارآمد برای پیش‌بینی نوکلئوزوم و محتمل‌ترین نوکلئوزوم است که نقشه موقعیت نوکلئوزوم در توالی ژنومی را ارائه می‌دهد (Xi *et al*, 2010). موقعیت قرارگیری نوکلئوزوم بر سرکوب رونویسی توسط هایپرمتیلاسیون راه‌انداز موثر است (Lin *et al*, 2012). متیلاسیون سیتوزین یک فرآیند اپی‌ژنتیکی است که در تنظیم بیان ژن نقش مهمی ایفا می‌کند. محققین اثر اپی‌ژنتیکی متیلاسیون DNA را روی ثبات نوکلئوزوم و با استفاده از مدل‌ها و شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که متیلاسیون جزایر CpG یک عامل مهم در بی‌ثباتی نوکلئوزوم به شمار می‌رود (Chen *et al*, 2016). تغییرات متیلاسیون موقعیت و فاز DNA نوکلئوزومی، باعث تغییر در دسترسی به پروتئین‌های تنظیمی و متعاقب آن تاثیر بر بیان ژن می‌شود. در این زمینه ارتباط بین موقعیت نوکلئوزوم روی DNA و متیلاسیون DNA بررسی شده است. محققین با بررسی مارپیچ دو رشته‌ای DNA دریافتند که در نواحی از DNA که نوکلئوزوم قرار دارد متیلاسیون DNA بیشتر از دیگر نواحی مارپیچ دو رشته‌ای اتفاق می‌افتد. همچنین مشاهده شد که نوکلئوزوم‌ها به ترتیب در نواحی اگزون، نواحی اینترون-اگزون و نواحی اگزون-اینترون بیشترین مقدار را دارند. نتایج این پژوهش نشان داد که موقعیت نوکلئوزوم کاملاً روی متیلاسیون DNA

^{۵۰} Chromatin Immunoprecipitation

تاثیر دارد (Chodavarapu *et al*, 2010). به دلیل ضعیف بودن سیستم‌های پیش‌بینی نوکلئوزوم در سلول‌های سوماتیک، از روشی استفاده شد که در آن نقشه‌های نوکلئوزوم ژنوم فیبروبلاست‌های جنینی خوک (PEF) توسط انتقال هسته سلول‌های سوماتیک (SCNT) و سلول‌های تخم بارور (FZ) با استفاده از توالی MNase و با تنها ۱۰۰۰ سلول بازسازی شد. نتایج نشان داد که کروماتین فیبروبلاست‌های جنینی خوک (PEF) به ویژه کروموزوم X بعد از انتقال به درون اووسیت‌های خوک بیشتر باز شده و در نتیجه اشباع نوکلئوزوم در پروموتورها کاهش ولی در مناطق ژنتیکی افزایش می‌یابد. توالی‌های نوکلئوزومی در اطراف نقاط شروع رونویسی ژن‌های با سطوح بیان مختلف در سلول‌های سوماتیک تمایل به رونویسی خاموش در (SCNT) دارند (Tao *et al*, 2017). در ایران در پژوهشی احتمال همبستگی بین سطح بیان ژن اینترلوکین ۱۰ در خون و شیر ۲۵ نمونه دام سالم و ۲۵ نمونه ورم پستانی در گاوهای منطقه فارس با استفاده از تکنیک Real Time PCR انجام شد. تقسیم‌بندی گروه‌های آزمایشی بر اساس تعداد گوساله‌زایی گاوها بوده است. نتایج نشان داد که میزان بیان IL10 در نمونه‌های خون و شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان به طور معنی‌داری بیشتر از گاوهای سالم است. همزمان با افزایش تعداد گوساله‌زایی، افزایش کمی بیان IL10 نیز در خون مشاهده شد ($P < 0.05$). علاوه بر این تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی ژن IL10 برای پیش‌بینی نوکلئوزوم در ناحیه پروموتور و ناحیه اگزون-اینترن انجام شد. نتایج این پژوهش نشان داد که نواحی نوکلئوزومی در راه‌انداز قرار ندارند. این موضوع به نوبه خود به پیش‌بینی موقعیت و بیان ژن IL10 در گاوهای مبتلا به ورم پستان کمک می‌کند (Varzandian *et al*, 2017). نقشه نوکلئوزومی ژن بتا لاکتوگلوبولین در گوسفند نیز با استفاده از تکنیک توالی‌یابی پُربروندا برون‌تنی تهیه شد. در این رابطه محققین به دنبال روشی برای توصیف توالی ژنوم از نظر موقعیت نوکلئوزوم بودند که بر روش‌های قبلی از نظر پوشش، دقت وضوح و مهم‌تر از همه، سادگی، سرعت و ارزانی نسبی، برتری داشته باشد. حاصل بررسی این محققین ارتباط یکنواختی را بین پژوهش‌های درون‌تنی و برون‌تنی در اطراف راه‌انداز ژن نشان داد (Fraser *et al*, 2009). همچنین با استفاده از روش توالی‌یابی پُربروندا، موقعیت نوکلئوزوم‌ها در شرایط آزمایشگاهی در چهار پلاسمید DNA حاوی اجزای DNA مشتق شده از ژنوم گوسفند، دزوفیلا، انسان و مخمر بررسی شد. کروماتین‌ها به وسیله بازسازی با استفاده از هسته هیستون‌های مرغ، قورباغه و مخمر تهیه شدند. همچنین کروماتین مخمر جمع‌آوری شده و در آن هیستون ^3H را با هیستون اختصاصی ^4Cse سانترومر جایگزین شد. نتایج نشان داد که موقعیت‌های اشغال شده نوکلئوزوم توسط قورباغه‌های نوترکیب و هیستون‌های مرغ بومی بسیار مشابه بود (Allan *et al*, 2013).

بحث و نتیجه‌گیری

انجام کارهای مولکولی در زمینه اصلاح دام روی تعداد محدودی ژن به تنهایی نمی‌تواند موجب پیشبرد حداکثری برنامه‌های اصلاح نژادی شود و استفاده از دانش فراژنتیک در این زمینه می‌تواند به دانش اصلاح دام کمک شایان توجهی کند.

فراژنتیک چالشی جدید در عصر پساژنومیک حیوانات اهلی است. بهبود ژنتیکی مهم‌ترین روش افزایش سودآوری و عملکرد حیوانات اهلی در سال‌های گذشته بوده است. در سال‌های اخیر روش‌های ژنومیک نیز علاوه بر فنوتیپ و شجره جهت ارزیابی حیوانات استفاده می‌شوند و افزایش روزافزون اطلاعات ژنومی سبب تغییرات مهمی در اصلاح نژاد حیوانات اهلی شده است. فنوتیپ نتیجه اثر متقابل بین ژنوتیپ و محیط است. اکنون مشخص شده است که تاثیرگذاری بخش زیادی از عوامل محیطی موثر بر فنوتیپ از طریق فراژنتیک است. فراژنتیک سبب واریانس فنوتیپی در سطح بیوشیمیایی سلولی و فردی می‌شود. بنابراین توجه به فراژنوم در کنار ژنوم موجب می‌شود تا پیش‌بینی فنوتیپ در سطح افراد با دقت بیشتری صورت گیرد. در مطالعات فراژنتیکی به دنبال کشف و شناسایی عوامل بیرونی بر بیان ژن‌ها و نقش آن در بیماری‌های مختلف و در واقع درصد کشف نشانگرهایی هستند که بتوانند این تغییرات را در زمان کوتاه شناسایی نمایند. واریانس فنوتیپی ناشی از فراژنتیک در سطح بیوشیمیایی سلولی و فردی تحت عنوان واریانس نامشهود نامیده می‌شود. بنابراین توجه به اپی‌ژنوم در کنار ژنوم موجب می‌شود تا پیش‌بینی فنوتیپ در سطح افراد با دقت بیشتری صورت گیرد. ضرورت به‌کارگیری فراژنتیک در مطالعات مربوط به اصلاح نژاد تا حدی است که به جرات می‌توان گفت بدون استفاده از دانش اپی‌ژنتیک تحقیقات دارویی و زیست‌شناسی مدرن متوقف خواهد شد. تمرکز بر انتخاب ژنومی دامنه وسیعی از فعالیت‌های علمی را در گستره اصلاح نژاد به خود اختصاص داده است و چون اولین بار یک نظریه ژنتیک کمی، انقلابی شگرفی در صنعت اصلاح نژاد ایجاد نمود، لذا توجه متخصصین اصلاح نژاد و تولیدکنندگان را به شدت به خود معطوف داشته است. در این میان تنها تمرکز روی این رهیافت بدون نگاه جامع‌گرا به نوع وراثت نشانگرها که انتخاب ژنومی روی آن‌ها بنا شده است (از جمله وراثت فراژنتیک) می‌تواند از دیدگاه نظری و در دراز مدت به صورت عملی مشکل‌ساز باشد. عمده منابع ژنتیکی که ناشی از انتخاب ژنومی هستند، به صورت اسپرم وارد ایران می‌شود. سوگمندان این مقاله بعد از تحلیل نظری و آماری فراژنتیک، که تاکنون حتی یک مقاله در باب روشن کردن اثرات یکی از زیرمجموعه‌های این فراروایت در اصلاح نژاد ایران چاپ نشده است، باید به این نکته ظریف تاکید نماید که تکیه بر ذخایر ژنتیکی خارجی که در شکل واردات اسپرم صورت می‌گیرد، موجب نادیده انگاشتن اثرات فراژنتیک در صفات اقتصادی می‌شود. اثراتی که چون روی آن تدبیر نشده است، متأسفانه به ضرر بدنه اصلاح نژاد دام ایران تمام می‌شود. همان‌طور که اشاره شد، اثر آلی ناشی از جنس (نشانه‌گذاری ژنومی) می‌تواند در مدل‌های ژنومی که برای راستی‌آزمایی گاوهای نر برتر توسعه یافته‌اند، ورود پیدا کند. تا آنجا که نگارنده‌گان بررسی کرده‌اند، اساس محاسبات و مفروضات و مدل‌های به کار رفته در فرایند انتخاب ژنومی بر وراثت مندلی نشانگرهای ژنتیکی استوار بوده و وراثت فراژنتیکی در آن دخیل نبوده است (Baylin, 1997). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که برای استفاده از اثرات فراژنتیکی در ارزیابی‌های ژنتیکی، بایستی مدل‌ها و روش‌هایی توسعه یابند که مکان‌ها و ژنگاه‌هایی که اثرات و وراثت فراژنتیکی آن‌ها به اثبات رسیده را در خود بگنجانند. از میان خیل عظیم سازوکارهای فراژنتیکی، تنها نشانه‌گذاری ژنومی به طور عمده در مطالعات تکاملی و به طور جزئی در اصلاح نژاد دام مورد

استفاده قرار گرفته است. در این مقاله سازوکارهای فراژنتیکی فهرستوار و به طور موجز برشمرده شده‌اند. هدف از نگارش این مقاله این بوده است که متخصصین اصلاح نژاد، بالاخص آن‌هایی که روی توسعه مدل‌های آماری ژنتیکی کار می‌کنند به این نکته توجه داشته باشند که با رشد سریع فن‌آوری چه بسا داده‌های حاصل از سازوکارهای یاد شده به زودی قابل دسترس شوند و فصل جدیدی از محاسبات و رهیافت‌های محاسباتی گشوده شود. به عبارت دیگر آینده فراژنتیک نقش پُر رنگی را در شکل‌دهی محاسباتی اصلاح نژاد بازی خواهد کرد. با این حال با توجه به اینکه صفات اقتصادی مهم درجه‌ای از واریانس فنوتیپی خود را از ماهیت نشانه‌گذاری ژنومی دارند، مدل‌سازی این تنوع و سنجیدن میزان آن در شرایط مختلف طرح‌های اصلاح نژادی اهمیت دارد. یک دلیل برای این مدعا که آینده اصلاح نژاد به طور حتم توسط داده‌های فراژنتیک تحت تاثیر قرار خواهد گرفت، بالا رفتن سطح استاندارد میزان سلامت حیوانات است. به عبارت دیگر، چون یکی از اهداف اصلاح نژاد بالا بردن ماندگاری حیوانات است و از آنجا که فراژنتیک و ابزارها و سازوکارهای آن نقشی بنیادین در بروز انواع ناهنجاری‌ها (نظیر بیماری‌های متابولیک، سرطان‌ها و غیره) بازی می‌کنند، بنابراین سمت و سوی اصلاح نژاد جهت‌ی پیش خواهد رفت که بتواند به طور سامانه‌ای با این بیماری‌ها مبارزه کند.

منابع

- Akalin, A., Kormaksson, M., Li, S., Garrett-Bakelman, F. E. and Figueroa, M. E. (2012). MethylKit: a comprehensive R package for the analysis of genome-wide DNA methylation profiles. *Journal of Genome Biology*, 13: 10.R87.
- Allan, J., Fraser, R M., Owen-Hughes, T., Docherty, K. and Singh, V. (2013). A comparison of in vitro nucleosome positioning mapped with chicken, frog and a variety of yeast core histones. *Journal of Molecular Biology*, 425:4206-4222.
- Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U. and Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23 (2): 185-188.
- Arnold, D., Lefebvre, R. and Smith, L. (2006). Characterization of the placenta specific bovine mammalian achaete scute-like homologue 2 (Mash2) gene. *Journal of Placenta*, 27:1124-1131.
- Aryee, M. J., Jaffe, A. E., Corrada-Bravo, H., Ladd-Acosta, C. and Feinberg, A. P. (2014). Minfi: a flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays. *Journal of Bioinformatics*, 30:1363-1369.
- Assenov, Y., Müller, F., Lutsi, k. P., Walter, J., Lengauer, T. and Bock, C. (2014). Comprehensive analysis of DNA methylation data with RnBeads. *Nature Methods*, 11:1138-1140.
- Barfield, R. T., Kilaru, V., Smith, A. K. and Conneely, K. N. (2012). CpGassoc: an R function for analysis of DNA methylation microarray data. *Journal of Bioinformatics*, 28:1280-1281.
- Barlow, D. P. and Bartolomei, M. S. (2014). Genomic imprinting in mammals. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6:a018382.
- Baylin, S. B. (1997). Tying it all together: epigenetics, genetics, cell cycle, and cancer. *Journal of Science*, 277:1948-1949.
- Belch, Y., Yang, J., Liu, Y., Malkaram, S. A. and Liu, R. (2010). Weakly positioned nucleosomes enhance the transcriptional competency of chromatin. *Journal of Plos One*, 5:e12984.
- Bestor, T., Laudano, A., Mattaliano, R. and Ingram, V. (1988). Cloning and Sequencing of a cDNA encoding DNA methyltransferase of mouse cells: the carboxyl-terminal domain of the mammalian enzymes is related to bacterial restriction methyltransferases. *Journal of Molecular Biology*, 203:971-983.

- Boldt, C. R. (2008). A study of cattle disposition: Exploring QTL associated with temperament.
- Boyle, A. P., Guinney, J., Crawford, G. E. and Furey, T. S. (2008). F-Seq: a feature density estimator for high-throughput sequence tags. *Journal of Bioinformatics*, 24:2537-2538.
- Buitenhuis, A., Rodenburg, T., Van Hierden, Y., Siwek, M. and Cornelissen, S. (2003). Mapping quantitative trait loci affecting feather pecking behavior and stress response in laying hens. *Journal of Poultry Science*, 82:1215-1222.
- Cairns, B. R. (2009). The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. *Nature*, 461: 193-201.
- Carlborg, Ö. (2002). New methods for mapping quantitative trait loci .
- Carthew, R. W. and Sontheimer, E. J. (2009). Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Journal of Cell*, 136:642-655.
- Castel, A. L., Cleary, J. D. and Pearson, C. E. (2010). Repeat instability as the basis for human diseases and as a potential target for therapy. *Nature reviews. Journal of Molecular Cell Biology*, 11:165.
- Cedar, H. and Bergman, Y. (2009). Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nature Reviews Genetics*, 10:295-303.
- Charlier, C., Segers, K., Wagenaar, D., Karim, L. and Berghmans, S. (2001). Human-ovine comparative sequencing of a 250-kb imprinted domain encompassing the callipyge (clpg) locus and identification of six imprinted transcripts: DLK1, DAT, GTL2, PEG11, antiPEG11, and MEG8. *Journal of Genome Research*, 11:850-862.
- Chen, K., Xi, Y., Pan, X., Li, Z. and Kaestner, K. (2013). DANPOS: dynamic analysis of nucleosome position and occupancy by sequencing. *Journal of Genome Research*, 23:341-351.
- Chen, W. G., Chang, Q., Lin, Y., Meissner, A. and West, A. E. (2003). Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Journal of Science*, 302:885-889.
- Chen, X., Gao, C., Li, H., Huang, L. and Sun, Q. (2010). Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products. *Journal of Cell Research*, 20:1128-1137.
- Chen, Z., Hagen, D. E., Wang, J., Elsik, C. G. and Ji, T. (2016). Global assessment of imprinted gene expression in the bovine conceptus by next generation sequencing. *Journal of Epigenetics*, 11:501-516.
- Chodavarapu, R. K., Feng, S., Bernatavichute, Y. V., Chen, P. Y. and Stroud, H. (2010). Relationship between nucleosome positioning and DNA methylation. *Nature*, 466:388
- Choo, J. H., Do Kim, J. and Kim, J. (2008). Imprinting of an evolutionarily conserved antisense transcript gene APeg3. *Journal of Gene*, 409:28-33.
- Chunshu, Y., Endoh, K., Soutome, M., Kawamura, R. and Kubota, T. (2006). A patient with classic Rett syndrome with a novel mutation in MECP2 exon 1. *Journal of Clinical Genetics*, 70:530-531.
- Clapcott, S. J., Teale, A. J. and Kemp, S. J. (2000). Evidence for genomic imprinting of the major QTL controlling susceptibility to trypanosomiasis in mice. *Journal of Parasite Immunology*, 22:259-263.
- Colosimo, A., Di Rocco, G., Curini, V., Russo, V. and Capacchietti, G. (2009). Characterization of the methylation status of five imprinted genes in sheep gametes. *Journal of Animal Genetics*, 40:900-908.
- Couldrey, C., Brauning, R., Bracegirdle, J., Maclean, P., Henderson, H. V. and McEwan, J. C. (2014). Genome-wide DNA methylation patterns and transcription analysis in sheep muscle. *Journal of Plos One*, 9:e101853.
- Dindot, S. V., Farin, P. W., Farin, C. E., Romano, J. and Walke, S. (2004). Epigenetic and genomic imprinting analysis in nuclear transfer derived Bos gaurus/Bos taurus hybrid fetuses. *Journal of Biology of Reproduction*, 71:470-478.
- Dion, V., Lin, Y., Hubert, Jr. L., Waterland, R. A. and Wilson, J. H. (2008). Dnmt1 deficiency promotes CAG repeat expansion in the mouse germline. *Journal of Human Molecular Genetics*, 17:1306-1317.

- Eden, A., Gaudet, F., Waghmare, A. and Jaenisch, R. (2003). Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Journal of Science*, 300:455-463.
- Ehrlich, M., Sanchez, C., Shao, C., Nishiyama, R. Kehrl, J. (2008). ICF, an immunodeficiency syndrome: DNA methyltransferase 3B involvement, chromosome anomalies, and gene dysregulation. *Journal of Autoimmunity*, 41:253-271.
- Feng, Q. and Zhang, Y. (2001). The MeCP1 complex represses transcription through preferential binding, remodeling, and deacetylating methylated nucleosomes. *Journal of Genes and Development*, 15(7): 827-832 .
- Flisikowski, K., Venhoranta, H., Bauersachs, S., Hänninen, R., Fürst, R. W., Saalfrank, A. and Wolf, E. (2012). Truncation of MIMT1 gene in the PEG3 domain leads to major changes in placental gene expression and stillbirth in cattle. *Journal of Biology of Reproductio*, 87(6): 141-147.
- Flores, O. and Orozco, M. (2011). nucleR: a package for non-parametric nucleosome positioning. *Journal of Bioinformatics*, 27:2149-2150
- Fraser, R. M., Keszenman-Pereyra, D., Simmen, M. W. and Allan, J. (2009). High-resolution mapping of sequence-directed nucleosome positioning on genomic DNA. *Journal of Molecular Biology*, 390(2): 292-305.
- Fu, K., Tang, Q., Feng, J., Liu, X. S. and Zhang, Y. (2012). DiNuP: a systematic approach to identify regions of differential nucleosome positioning. *Journal of Bioinformatics*, 28:1965-1971.
- Fuks, F., Hurd, P. J., Wolf, D., Nan, X., Bird, A. P. and Kouzarides, T. (2003). The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *Journal of Biological Chemistry*, 278(6): 4035-4040.
- Giannoukakis, N., Deal, C., Paquette, J., Goodyer, C. G. and Polychronakos, C. (1993). Parental genomic imprinting of the human IGF2 gene. *Nature Genetics*, 4(1): 98-101.
- Hagan, J. P., O'Neill, B. L., Stewart, C. L., Kozlov, S. V. and Croce, C. M. (2009). At least ten genes define the imprinted Dlk1-Dio3 cluster on mouse chromosome 12qF1. *Journal of Plos One*, 4(2): e4352.
- Haile-Mariam, M. and Pryce, J. (2015). Variances and correlations of milk production, fertility, longevity, and type traits over time in Australian Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*, 98:7364-7379.
- Halkidou, K., Gaughan, L., Cook, S., Leung, H. Y., Neal, D. E. and Robson, C. N. (2004). Upregulation and nuclear recruitment of HDAC1 in hormone refractory prostate cancer. *The Prostate*, 59(2): 177-189 .
- He, C., Chen, X., Huang, H. and Xu, L. (2012). Reprogramming of H3K27me3 is critical for acquisition of pluripotency from cultured Arabidopsis tissues. *Journal of Plos Genetics*, 8(8): e1002911.
- Hebbes, T. R., Thorne, A. W. and Crane-Robinson, C. (1988). A direct link between core histone acetylation and transcriptionally active chromatin. *The EMBO Journal*, 7(5): 1395-1402.
- Herrmann, D., Dahl, J. A., Lucas-Hahn, A., Collas, P. and Niemann, H. (2013). Histone modifications and mRNA expression in the inner cell mass and trophectoderm of bovine blastocysts. *Journal of Epigenetic*, 8:281-289.
- Hirasawa, R. and Feil, R. (2010). Genomic imprinting and human disease. *Journal of Essays in Biochemistry*, 48: 187-200 .
- Howard, G., Eiges, R., Gaudet, F., Jaenisch, R. and Eden, A. (2008). Activation and transposition of endogenous retroviral elements in hypomethylation induced tumors in mice. *Oncogene*, 27(3): 404-410.
- Hu, Y., Xu, H., Li, Z., Zheng, X., Jia, X., Nie, Q. and Zhang, X. (2013). Comparison of the genome-wide DNA methylation profiles between fast-growing and slow-growing broilers. *Journal of Plos One*, 8(2): e56411 .
- Humburg, P., Helliwell, C. A., Bulger, D. and Stone, G. (2011). ChIPseqR: analysis of ChIP-seq experiments. *Journal of BMC Bioinformatics*, 12:39-45.
- Imumorin, I. G., Kim, E.-H., Lee, Y.-M., De Koning, D.-J., van Arendonk, J. A., De Donato, M. and Kim, J.-J. (2011). Genome scan for parent-of-origin QTL effects on bovine growth and carcass traits. *Journal of Frontiers in Genetics*, 2.(10):321-329.

Irizarry, R. A., Ladd-Acosta, C., Carvalho, B., Wu, H., Brandenburg, S. A., Jeddelloh, J. A., Wen, B. and Feinberg, A. P. Comprehensive high-throughput arrays for relative methylation (CHARM). *Journal of J Genome Res*, 18(5):780-790.

Iwata, K., Matsuzaki, H., Takei, N., Manabe, T. and Mori, N. (2010). Animal models of autism: an epigenetic and environmental viewpoint. *Journal of Central Nervous System Disease*, 2: 37-44. .

Izumi, H., Kosaka, N., Shimizu, T., Sekine, K., Ochiya, T. and Takase, M. (2012). Bovine milk contains microRNA and messenger RNA that are stable under degradative conditions. *Journal of Dairy Science*, .95:4831-4841.

Jafari, E., Bakhtiarizade, M. R. and Salehi, A. R. (2016). Identification and analysis of new miRNAs and isomirs and their targets in cows exposed to mastitis. *Journal of Animal Production*, 18(4): 647-659.

Jones, P. A. and Baylin, S. B. (2002). The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Journal of Nature Reviews. Genetics*, 3(6): 415-421.

Khatib, H. (2004). Imprinting of Nesp55 gene in cattle. *Journal of Mammalian Genome*, 15(8): 663-667 .

Khatib, H., Zaitoun, I. and Kim, E. S. (2007). Comparative analysis of sequence characteristics of imprinted genes in human, mouse, and cattle. *Journal of Mammalian Genome*, 18(6-7): 538-547.

Kilaru, V., Barfield, R. T., Schroeder, J. W., Smith, A. K. and Conneely, K. N. (2012). MethLAB: a graphical user interface package for the analysis of array-based DNA methylation data. *Journal of Epigenetics*, 7:225-229.

Kim, J., Bergmann, A., Choo, J. H. and Stubbs, L. (2007). Genomic organization and imprinting of the Peg3 domain in bovine. *Journal of Genomics*, 90(1): 85-92 .

Kim, J., Bergmann, A., Lucas, S., Stone, R. and Stubbs, L. (2004). Lineage-specific imprinting and evolution of the zinc-finger gene ZIM2. *Journal of Genomics*, 84(1): 47-58.

Kofman, O. (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Journal of Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(4): 457-470.

Kubota, T. (2008). Epigenetics in congenital diseases and pervasive developmental disorders. *Journal of Environmental Health and Preventive Medicine*, 13(1): 3-7.

Kubota, T., Nonoyama, S., Tonoki, H., Masuno, M., Imaizumi, K., Kojima, M. and Fukushima, Y. (1999). A new assay for the analysis of X-chromosome inactivation based on methylation-specific PCR. *Journal of Human genetics*, 104(1): 49-55 .

Kubota, T., Wakui, K., Nakamura, T., Ohashi, H., Watanabe, Y., Yoshino, M. and Muroya, K. (2002). The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Journal of Cytogenetic and Genome Research*, 99(1-4): 276-284.

Kuan, P. F., Huebert, D., Gasch, A. and Keles, S. (2009). A non-homogeneous hidden-state model on first order differences for automatic detection of nucleosome positions. *Journal of Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 8:1-45.

Kuan, P. F., Song, J. and He, S. (2017). methylDMV: Simultaneous detection of differential DNA methylation and variability with confounder adjustment. *Journal of Pac Symp Biocomput*, 22: 461-472.

Kwak, W., Kim, J. n., Kim, D., Hong, J. S., Jeong, J. H., Kim, H. and Kim, Y. Y. (2014). Genome-wide DNA methylation profiles of small intestine and liver in fast-growing and slow-growing weaning piglets. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 27(11): 1532-1540.

Lai, W. K. and Buck, M. J. (2010). ArchAlign: coordinate-free chromatin alignment reveals novel architectures. *Journal of Genome Biology*, 11:R126.

Lai, W. K., Bard, J. E. and Buck, M. J. (2012). ArchTEEx: accurate extraction and visualization of next-generation sequence data. *Journal of Bioinformatics*, 28:1021-1023.

Lawrence, M., Daujat, S. and Schneider, R. (2016). Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression. *Journal of Trends in Genetics*, 32(1): 42-56.

Lawson, H. A., Cheverud, J. M. and Wolf, J. B. (2013). Genomic imprinting and parent-of-origin effects on complex traits. *Journal of Nature Reviews Genetics*, 14(9): 609-617.

Leighton, P. A., Ingram, R. S., Eggenschwiler, J., Efstratiadis, A. and Tilghman, S. M. (1995). Disruption of imprinting caused by deletion of the H19 gene region in mice. *Nature*, 375:34-39.

Lewandowska-Sabat, A., Günther, J., Seyfert, H. and Olsaker, I. (2012). Combining quantitative trait loci and heterogeneous microarray data analyses reveals putative candidate pathways affecting mastitis in cattle. *Journal of Animal Genetics*, 43(6): 793-799.

Liang, G., Lin, J. C., Wei, V., Yoo, C., Cheng, J. C., Nguyen, C. T. and Gonzales, F. A. (2004). Distinct localization of histone H3 acetylation and H3-K4 methylation to the transcription start sites in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(19): 7357-7362.

Lin, S., Hsieh, S., Lin, Y., Lee, C., Tsai, M., Lai, L. and Chen, L. (2012). A whole genome methylation analysis of systemic lupus erythematosus: hypomethylation of the IL10 and IL1R2 promoters is associated with disease activity. *Journal of Genes and Immunity*, 13(3): 214-221.

Liu, H. C., Hicks, J., Trakooljul, N. and Zhao, S. H. (2010). Current knowledge of microRNA characterization in agricultural animals. *Journal of Animal Genetics*, 41:225-231.

Liu, L., Xie, J., Sun, X., Luo, K., Qin, Z. S. and Liu, H. (2017). An approach of identifying differential nucleosome regions in multiple samples. *Journal of BMC Genomics*, 18:135-144.

Luo, J., Yu, Y., Zhang, H., Tian, F., Chang, S., Cheng, H. H. and Song, J. (2011). Down-regulation of promoter methylation level of CD4 gene after MDV infection in MD-susceptible chicken line. Paper presented at the BMC proceedings, 9:23-31.

Magee, D., Spillane, C., Berkowicz, E., Sikora, K. and MacHugh, D. (2014). Imprinted loci in domestic livestock species as epigenomic targets for artificial selection of complex traits. *Journal of Animal Genetics*, 45(1): 25-39.

Mahpoor, A. (2017). pyMAP: a Python package for small and large scale analysis of Illumina 450k methylation platform. *Journal of bioRxiv*, 078048.

Mammana, A., Vingron, M. and Chung, H. R. (2013). Inferring nucleosome positions with their histone mark annotation from CHIP data. *Journal of Bioinformatics*, 29:2547-2554.

Martinowich, K., Hattori, D., Wu, H., Fouse, S., He, F., Hu, Y. and Sun, Y. E. (2003). DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Journal of Science*, 302(5646): 890-893.

Mathers, J. C. (2008). Session 2: Personalised nutrition Epigenomics: a basis for understanding individual differences? *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(4): 390-394.

Matsui, Y., Mizuta, M., Ito, S., Miyano, S. and Shimamura, T. (2016). D3M: detection of differential distributions of methylation levels. *Journal of Bioinformatics*, 32(15): 2248-2255.

McElroy, J., Kim, J. J., Harry, D., Dekkers, J. Lamont, S. (2006). Identification of trait loci affecting white meat percentage and other growth and carcass traits in commercial broiler chickens. *Journal of Poultry Science*. 85:593-605.

Migicovsky, Z. and Kovalchuk, I. (2011). Epigenetic memory in mammals. *Journal of Frontiers in genetics*, 2(28):1-7.

Morey, L., Brenner, C., Fazi, F., Villa, R., Gutierrez, A., Buschbeck, M. and Di Croce, L. (2008). MBD3, a component of the NuRD complex, facilitates chromatin alteration and deposition of epigenetic marks. *Journal of Molecular and Cellular Biology*, 28(19): 5912-5923.

Nan, X., Ng, H.-H., Johnson, C. A. and Laherty, C. D. (1998). Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*, 393(6683): 386-393.

Nellore, A., Bobkov, K., Howe, E., Pankov, A., Diaz, A. and Song, J. S. (2013). NSeq: a multithreaded Java application for finding positioned nucleosomes from sequencing data. *Journal of Frontiers in Genetics*, 3:320-327.

O'Doherty, A. M., MacHugh, D. E., Spillane, C. and Magee, D. A. (2015). Genomic imprinting effects on complex traits in domesticated animal species. *Journal of Frontiers in Genetics*. 6: 18-26.

Okano, M., Bell, D. W., Haber, D. A. and Li, E. (1999). DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Journal of Cell*, 99(3): 247-257.

Polishko, A., Bunnik, E. M., Le, Roch, K. G. and Lonardi, S. (2014). PuFFIN-a parameter-free method to build nucleosome maps from paired-end reads. *Journal of BMC bioinformatics*, 15:S11.

- Portella, G., Battistini, F. and Orozco, M. (2013). Understanding the connection between epigenetic DNA methylation and nucleosome positioning from computer simulations. *Journal of Plos Computational Biology*, 9(11): e1003354.
- Preussner, J., Bayer, J., Kuenne, C. and Looso, M. (2015). ADMIRE: analysis and visualization of differential methylation in genomic regions using the Infinium HumanMethylation450 Assay. *Journal of Epigenetics Chromatin*, 1(8): 51-58.
- Quan, Z., Zheng, D. and Qing, H. (2017). Regulatory roles of long non-coding RNAs in the central nervous system and associated neurodegenerative diseases. *Journal of Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11:175-183.
- Quintales, L., Vázquez, E. and Antequera, F. (2014). Comparative analysis of methods for genome-wide nucleosome cartography. *Journal of Briefings in Bioinformatics*, 16:576-587.
- Rodriguez, J., Frigola, J., Vendrell, E., Risques, R.-A., Fraga, M. F., Morales, C. and Ribas, M. (2006). Chromosomal instability correlates with genome-wide DNA demethylation in human primary colorectal cancers. *Journal of Cancer Research*, 66(17): 8462-9468.
- Santosh, B., Varshney, A. and Yadava, P. K. (2015). Non-coding RNAs: biological functions and applications. *Journal of Cell Biochemistry and Function*, 33:14-22.
- Sakashita, K., Koike, K., Kinoshita, T., Shiohara, M., Kamijo, T., Taniguchi, S. i. and Kubota, T. (2001). Dynamic DNA methylation change in the CpG island region of p15 during human myeloid development. *Journal of Clinical Investigation*, 108(8): 1195-1202.
- Satterlee, J. S., Schübeler, D. and Ng, H. H. (2010). Tackling the epigenome: challenges and opportunities for collaboration. *Journal of Nature Biotechnology*, 28(10): 1039-1044.
- Schöpflin, R., Teif, V. B., Müller, O., Weinberg, C., Rippe, K. and Wedemann, G. (2013). Modeling nucleosome position distributions from experimental nucleosome positioning maps. *Journal of Bioinformatics*, 29:2380-2386.
- Sharma, S., Kelly, T. K. and Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Journal of Carcinogenesis*, 31(1): 27-36 .
- Sharman, P., Morrice, D., Law, A., Burt, D. and Hocking, P. (2007). Quantitative trait loci for bone traits segregating independently of those for growth in an F2 broiler× layer cross. *Journal of Cytogenetic and Genome Research*, 117(1-4): 296-304.
- Sikora, K., Magee, D., Berkowicz, E., Lonergan, P., Evans, A., Carter, F. and Spillane, C. (2012). PHLDA2 is an imprinted gene in cattle. *Journal of Animal Genetics*, 5(3): 587-590.
- Siwek, M., Cornelissen, S., Nieuwland, M., Buitenhuis, A., Bovenhuis, H., Crooijmans, R. and Van Der Poel, J. (2003). Detection of QTL for immune response to sheep red blood cells in laying hens. *Journal of Animal Genetics*, 34(6): 422-428.
- Slezak-Prochazka, I., Durmus, S., Kroesen, B. J. and van den Berg, A. (2010). MicroRNAs, macrocontrol: regulation of miRNA processing. *Journal of Rna*, 16:1087-1095.
- Slotkin, R. K. and Martienssen, R. (2007). Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Journal of Nature Reviews Genetics*, 8(4): 272-280.
- Smit, M. A., Tordoir, X., Gyapay, G., Cockett, N. E., Georges, M. and Charlier, C. (2005). BEGAIN: a novel imprinted gene that generates paternally expressed transcripts in a tissue- and promoter-specific manner in sheep. *Journal of Mammalian Genome*, 16(10): 801-814.
- Song, J., Noh, J. H., Lee, J. H., Eun, J. W., Ahn, Y. M., Kim, S. Y. and Lee, J. Y. (2005). Increased expression of histone deacetylase 2 is found in human gastric cancer. *Journal of Apmis*, 113(4): 264-268.
- Straver, R., Oudejans, C., Sistermans, E. A. and Reinders, M. J. (2016). Calculating the fetal fraction for noninvasive prenatal testing based on genome-wide nucleosome profiles. *Journal of Prenatal diagnosis*, 36: 614-621.
- Su, J., Wang, Y., Xing, X., Liu, J. and Zhang, Y. (2014). Genome-wide analysis of DNA methylation in bovine placentas. *Journal of BMC genomics*, 15(1): 12-19.
- Szabó, P. E., Tang, S. H. E., Silva, F. J., Tsark, W. M. and Mann, J. R. (2004). Role of CTCF binding sites in the Igf2/H19 imprinting control region. *Journal of Molecular and Cellular Biology*, 24(11): 4791-4800 .

- Tachibana, M., Matsumura, Y., Fukuda, M., Kimura, H. and Shinkai, Y. (2008). G9a/GLP complexes independently mediate H3K9 and DNA methylation to silence transcription. *The EMBO Journal*, 27(20):2681-2690.
- Tao, C., Li, J., Zhang, X., Chen, B., Chi, D., Zeng, Y. and Wu, W. (2017). Dynamic Reorganization of Nucleosome Positioning in Somatic Cells after Transfer into Porcine Enucleated Oocytes. *Stem Cell Reports*, 9(2): 642-653.
- Thurston, A., Taylor, J., Gardner, J., Sinclair, K. D. and Young, L. E. (2008). Monoallelic expression of nine imprinted genes in the sheep embryo occurs after the blastocyst stage. *Journal of Reproduction*, 135(1): 29-40.
- Tuiskula, H. M., De Koning, D. J., Honkatukia, M., Schulman, N. F., Mäki, T. A. and Vilkki, J. (2004). Quantitative trait loci with parent-of-origin effects in chicken. *Journal of Genetics Research*, 84:57-66.
- Vainshtein, Y., Rippe, K. and Teif, V. B. (2017). NucTools: analysis of chromatin feature occupancy profiles from high-throughput sequencing data. *Journal of BMC Genomics*, 18:158-165.
- Varzandian, B., Ghaderi-Zefrehei, M., Hosseinzadeh, S., Sayyadi, M., Taghadosi, V., & Varzandian, S. (2017). An Investigation on the Expression Level of Interleukin 10 (IL-10) in the Healthy and Mastitic Holstein Cows and the Bioinformatics Analysis of Nucleosome Profile. *Journal of Animal Biotechnology*, 1-7.
- Venkatesh, S. and Workman, J. L. (2015). Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nature reviews. Journal of Molecular Cell Biology*, 16(3): 187-195.
- Waddington, C. H. (1942). Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 150(3811): 563-565.
- Walker, C. G., Littlejohn, M. D., Meier, S., Roche, J. R. and Mitchell, M. D. (2013). DNA methylation is correlated with gene expression during early pregnancy in *Bos taurus*. *Journal of Physiological Genomics*, 45(7): 276-286.
- Wang, D., Yan, L., Hu, Q., Sucheston, L. E., Higgins, M. J., Ambrosone, C.B., Johnson, C. S., Smiraglia, D. J. and Liu, S. (2012). IMA: an R package for high-throughput analysis of Illumina's 450K Infinium methylation data. *Journal of Bioinformatics*, 28(5):729-730.
- Wang, X., Zhang, Y., He, Y., Ma, P., Fan, L., Wang, Y. and Wang, C. (2013). Aberrant promoter methylation of the CD4 gene in peripheral blood cells of mastitic dairy cows. *Journal of Genet Mol Res*, 12: 6228-6239.
- Wegenhoft, M. A. (2005). Locating quantitative trait loci associated with disposition in cattle. University Undergraduate Research Fellows, Texas A&M University, College Station, TX
- Weiner, A., Hughes, A., Yassour, M., Rando, O. J. and Friedman, N. (2010). High-resolution nucleosome mapping reveals transcription-dependent promoter packaging. *Journal of Genome research*, 20:90-100.
- Wessely, F. and Emes, R. D. (2012). Identification of DNA methylation biomarkers from Infinium arrays. *Journal of Front Genet*, 25(3): 161-169.
- Williams, J. L. (2008). Genetic control of meat quality traits. *Journal of In Meat Biotechnology*, 21-60
- Wong, D. L., Tai, T., Wong-Faull, D. C., Claycomb, R., Meloni, E. G., Myers, K. M. and Kvetnansky, R. (2012). Epinephrine: A short-and long-term regulator of stress and development of illness. *Journal of Cellular and Molecular Neurobiology*, 32(5): 737-748.
- Wright, D. (2015). The genetic architecture of domestication in animals. *Journal of Bioinformatics and Biology Insights*, 9:11-18.
- Xi, L., Fondufe-Mittendorf, Y., Xia, L., Flatow, J., Widom, J. and Wang, J. P. (2010). Predicting nucleosome positioning using a duration Hidden Markov Model. *Journal of BMC Bioinformatics*, 11(1): 346-354.
- York, B., Lei, K. and West, D. B. (1997). Inherited non-autosomal effects on body fat in F2 mice derived from an AKR/J × SWR/J cross. *Journal of Mammalian Genome*, 8:726-730.
- Young, L. E., Schnieke, A. E., McCreath, K. J., Wieckowski, S., Konfortova, G., Fernandes, K. and Loi, P. (2003). Conservation of IGF2-H19 and IGF2R imprinting in sheep: effects of somatic cell nuclear transfer. *Journal of Mechanisms of Development*, 120(12): 1433-1442.

Zaitoun, I. and Khatib, H. (2006). Assessment of genomic imprinting of SLC38A4, NNAT, NAPIL5, and H19 in cattle. *Journal of BMC Genetics*, 7(1): 49-58.

Zhang, S., Kubota, C., Yang, L., Zhang, Y., Page, R., O'Neill, M. and Tian, X. C. (2004). Genomic imprinting of H19 in naturally reproduced and cloned cattle. *Journal of Biology of Reproduction*, 71(5): 1540-1544 .

Zhang, T.-Y. and Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Journal of Annual Review of Psychology*, 61: 439-466.

Zhang, Y., Shin, H., Song, J. S., Lei, Y. and Liu, X. S. (2008). Identifying positioned nucleosomes with epigenetic marks in human from ChIP-Seq. *Journal of BMC Genomics*, 9:537-545.

Zhang, X., Robertson, G., Woo, S., Hoffman, B. G. and Gottardo, R. (2012). Probabilistic inference for nucleosome positioning with MNase-based or sonicated short-read data. *Journal of Plos One*, 7:e32095.

An Analytical Exploration of Epigenetic Tools and Mechanisms: With Emphasizing the Importance in Animal Breeding

Z. Biranvad¹, M. Ghaderi-Zefrehei^{2*}, F. Rafiei³, A. Jafari², K. Zarrin Kaviani⁴, S. Kadkhodai⁵, A., N. Keshtkaran²

- 1) PhD in Genetics and Animal Breeding, University of Guilan, Rasht, Iran.
- 2) Department of Animal Sciences, Yasouj University, Yasouj, Iran.
- 3) Department of Biotechnology, Faculty of Agricultural Sciences, Rasht, Iran.
- 4) Faculty of Agriculture, Ilam University, Ilam, Iran.
- 5) Agricultural Biotechnology Research Institute, Isfahan, Iran.

Correspondence Author: mghaderi@yu.ac.ir

Accepted: 2022, 03, 02

Received: 2021, 12, 14

Abstract

Normal distribution and DNA structure-based data, have paramount role in constructing and extending animal and plant breeding models. Nowadays, it has been proven that epigenetics plays an essential role in the appearance of different traits. Epigenetics examines acceptable changes in the expression of genes those are independent of changes in the nucleotide DNA. Thus, the epigenetics with the spirit of the development of genetic models can be contrasted, because it is not based on genetic assumptions used in animal breeding. For the first time, attempts have been made to divide and explain the epigenetic mechanisms and tools in a succession and to return to the comprehension of its application in animal breeding. Through the mechanism and tools of epigenetics, DNA methylation and genomic imprinting have been identified in a relatively large range of domestic animal species. Genomic imprinting is considered to be practical in genetic modeling. But histone corrections, which affect the way the nucleosomes are located, have a relatively small contribution to researches. It seems that the future of breeding research depends to a large extent on the epigenetic understanding of traits. epigenetics is expected to have perhaps the greatest effect in elucidating the interaction between environment and genetics. Since the transgenic is the level of environmental information transmission to the available genome, there will be a possibility in the future that, by examining this epigenetic level, undesirable traits, such as the great tail fat in some Iranian sheep breeds, can be managed. This management will require a full understanding of the transgenic.

Keywords: Animal Breeding, Animal Breeding Models, Epigenetics, Genomic imprinting, Methylation.