

فرا تحلیل ارتباطات ژنومی کروموزوم X با مصرف و بهره‌وری خوراک و رشد در گاوهای گوشتی

شماره صفحات

۵-۲۲

احسان معظمی^۱، علی اسمعیلی زاده^{۲*}، محمدرضا محمدآبادی^۳ و ایمان معظمی^۴

۱، ۲، ۳ و ۴) گروه علوم دامی، دانشگاه شهیدباهنر، کرمان، ایران.

نویسنده مسئول: aliesmaili@uk.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۱۳

چکیده

این مطالعه با استفاده از رویکرد فرا تحلیل، به شناسایی نواحی ژنومی مرتبط با صفات رشد و مصرف خوراک در کروموزوم X گاوهای گوشتی پرداخت. داده‌های ژنومی از ۱۴ مطالعه GWAS منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵ انتخاب گردید و با استفاده از دو روش فیشر و استوفر تحلیل شدند، که معیار ورود آن‌ها شامل وجود داده‌های استاندارد ژنومی نسخه (UMD3.1)، صفات مرتبط با رشد و کارایی خوراک، و اندازه نمونه مناسب بود. مطالعات تکراری یا فاقد اطلاعات کافی حذف شدند. ناهمگنی بین مطالعات و اثر احتمالی نژاد و جنس با استفاده از روش وزنی استوفر کنترل گردید تا برآوردهای دقیق‌تری از اثرات ژنتیکی ارائه شود. نتایج سه ناحیه کلیدی، ۱۸۹۱۵-۱۸۹۱۰ کیلوباز، ۲۸۹۶۰-۳۵۶۶۸ کیلوباز، و ۱۲۳۸۷۵-۱۲۳۸۷۷ کیلوباز را در کروموزوم X شناسایی کرد که با صفات رشد ارتباط معنی‌داری دارند. ژن‌های نامزدی شناسایی شده شامل TMLHE، CLIC2، ZNF75D، FAM122A و PIP5K1B بودند که نقش‌های حیاتی در متابولیسم انرژی، بیوسنتز کارنیتین، تنظیم سلولی و رشد ایفا می‌کنند. تحلیل شبکه تعامل پروتئینی نشان داد که این ژن‌ها در سه خوشه عملکردی اصلی شامل متابولیسم انرژی (TMLHE و CLIC2)، تنظیم عصبی-رفتاری (MAOA و MAOB) و تنظیم سلولی و رشد (ژن‌های خانواده MAGE و PRRG1) سازمان یافته‌اند. ژن TMLHE به‌عنوان ژن محوری کلیدی در بیوسنتز کارنیتین و اکسیداسیون چربی شناسایی شد که برای بهره‌وری خوراک و متابولیسم انرژی حیاتی است. این فرا تحلیل با افزایش قدرت آماری، امکان شناسایی اثرات ژنتیکی کوچک‌تری را، که در مطالعات منفرد قابل تشخیص نبودند، فراهم کرد. نتایج این مطالعه پایه‌ای برای مطالعات عملکردی بیشتر و کاربردهای عملی در برنامه‌های اصلاح نژاد گاوهای گوشتی فراهم می‌کند و می‌تواند به بهبود بهره‌وری اقتصادی و زیست‌محیطی صنعت گاوداری گوشتی کمک کند.

کلمات کلیدی: پویش کل ژنوم (GWAS)، ژن نامزد، شبکه‌های ژنی، فرا تحلیل و گاو گوشتی.

مقدمه

موضوع خوراک و تأمین مواد غذایی از جمله دغدغه‌های بنیادینی است که ذهن بشر را درگیر خود کرده و با اینکه انسان در دوران معاصر توانسته در بخش‌های گوناگون زندگی دستاوردهای قابل توجهی کسب کند، هنوز هم مبحث تأمین غذا و تغذیه از منظر اقتصادی و اجتماعی در اولویت‌های اصلی جوامع بشری قرار دارد. در دنیای امروز، تغذیه آنقدر حائز اهمیت است که به عنوان یکی از شاخص‌های کلیدی میزان تمدن و رشد هر اجتماعی به شمار می‌آید. در فرآیند توسعه جامع یک جامعه، میزان سلامت جسمانی و روانی اعضای آن جامعه نقش تعیین‌کننده‌ای در پرورش دام ایفا می‌کند (Eghtedari et al., 2025). صنعت دامپروری در ساختار اقتصادی هر کشوری جزو مهم‌ترین بخش‌های اقتصادی به حساب می‌آید و از اهمیت خاصی برخوردار است. دامداری فعالیتی بسیار سودده بوده و ابزاری برای رونق اقتصادی کشورها محسوب می‌گردد. اکثریت مردم جهان به فعالیت‌های دامپروری مشغول هستند و از فرآورده‌های آن بهره‌مند می‌شوند. ضمن اینکه، صنعت گاوداری نیز جایگاه مهمی دارد (Eghtedari et al., 2024). در این راستا، صفات مرتبط با بهره‌وری خوراک و رشد از اهمیت اقتصادی بالایی برخوردار بوده و به عنوان اهداف اصلی برنامه‌های اصلاح نژاد گاوهای گوشتی محسوب می‌شوند (Berry & Crowley, 2013). هزینه خوراک به عنوان بزرگ‌ترین بخش هزینه‌های تولید در سیستم‌های پرورش گاو گوشتی، معادل ۶۰ تا ۷۵ درصد کل هزینه‌های تولیدی را تشکیل می‌دهد (Arthur et al., 2001). بنابراین، بهبود بهره‌وری خوراک می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر سودآوری و پایداری این صنعت داشته باشد (Nkrumah et al., 2006). صفات مرتبط با بهره‌وری خوراک شامل مصرف خوراک روزانه (DMI)، نسبت تبدیل خوراک (FCR) و مصرف خوراک باقیمانده (RFI) هستند که هر یک جنبه‌های مختلف کارایی استفاده از خوراک را منعکس می‌کنند (Koch et al., 1963). صفات بهره‌وری خوراک و رشد در گاوهای گوشتی دارای ماهیت پلی‌ژنیک و پیچیده بوده و تحت تأثیر تعداد زیادی از ژن‌ها و مکان‌های کروموزومی (QTL) قرار دارند (Sherman et al., 2009). در دو دهه اخیر، پیشرفت‌های چشمگیر در فناوری‌های ژنومیک، به ویژه توسعه تراشه‌های SNP با تراکم بالا، امکان شناسایی دقیق‌تر نواحی ژنومی مرتبط با این صفات را فراهم کرده است (Goddard & Hayes, 2009). در حالی که اکثر مطالعات ژنتیک کمی و مطالعات ارتباطات ژنوم گسترده (GWAS) بر روی کروموزوم‌های اتوزومی متمرکز بوده‌اند، نقش کروموزوم X در تنوع ژنتیکی صفات کمی اغلب نادیده گرفته شده است (Wise et al., 2013). با این حال، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که کروموزوم X می‌تواند نقش مهمی در کنترل صفات پیچیده از جمله رشد، متابولیسم و بهره‌وری خوراک ایفا کند (Guo et al., 2012). کروموزوم X دارای ویژگی‌های منحصر به فردی است که آن را از کروموزوم‌های اتوزومی متمایز می‌کند، از جمله الگوی وراثت وابسته به جنس، غیرفعال‌سازی تصادفی X در جنس ماده و نسبت مؤثر متفاوت جمعیت؛ به گونه‌ای که این ویژگی‌ها موجب الگوهای خاص بیان ژن، تنوع ژنتیکی متمایز و دینامیک تکاملی متفاوت نسبت به کروموزوم‌های اتوزومی می‌شوند. (Sandor et al., 2015). با توجه به تعداد فزاینده مطالعات GWAS انجام شده بر روی گاوهای گوشتی، استفاده از روش‌های فراتحلیل برای ترکیب و تلخیص

یافته‌های مطالعات مستقل ضروری به نظر می‌رسد (de los Campos *et al.*, 2013). فراتحلیل نه تنها قدرت آماری را برای شناسایی ارتباطات ژنتیکی افزایش می‌دهد، بلکه امکان بررسی سازگاری یافته‌ها در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف را نیز فراهم می‌کند (Evangelou & Ioannidis, 2013). علاوه بر این، فراتحلیل می‌تواند به شناسایی ژن‌های نامزد و مسیرهای بیولوژیکی مشترک مرتبط با صفات مورد نظر کمک کند (Littlejohn *et al.*, 2016). با توجه به اهمیت بهره‌وری خوراک و رشد در گاوهای گوشتی و نقش بالقوه کروموزوم X در این صفات، هدف از این مطالعه انجام یک فراتحلیل جامع از مطالعات ارتباطات ژنومی منتشر شده برای شناسایی نواحی ژنومی معنی‌دار و ثابت بر روی کروموزوم X مرتبط با مصرف خوراک، بهره‌وری خوراک و صفات رشد، تعیین ژن‌های نامزد و مسیرهای بیولوژیکی درگیر در این صفات، بررسی سازگاری یافته‌ها در نژادها و جمعیت‌های مختلف گاو گوشتی و ارائه بینش‌هایی برای بهبود استراتژی‌های انتخاب ژنومی در برنامه‌های اصلاح نژاد است. نتایج این مطالعه می‌تواند به درک بهتر پایه‌های ژنتیکی صفات اقتصادی مهم در گاوهای گوشتی کمک کرده و زمینه را برای توسعه رویکردهای دقیق‌تر در انتخاب و اصلاح نژاد فراهم کند.

مواد و روش‌ها

گردآوری و گزینش داده‌ها

در تحقیق حاضر، جهت کشف نواحی ژنومی تأثیرگذار بر صفات مصرف و بهره‌وری خوراک و رشد در گاوهای گوشتی، رویکرد فراتحلیلی با استفاده از داده‌های ژنومی برگرفته از پژوهش‌های پیشین مورد استفاده قرار گرفت. در آغاز، جستجوی فراگیری در بانک‌های اطلاعاتی علمی معتبر شامل PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با کاربرد واژگان کلیدی مرتبط نظیر ("feed efficiency", "growth", "GWAS", "cattle") صورت پذیرفت. در مجموع ۱۹ مقاله شناسایی شد که پس از حذف موارد تکراری و بررسی ارتباط موضوعی و کامل بودن داده‌ها، ۱۴ مطالعه برای متاآنالیز انتخاب شدند. داده‌های تکراری با استفاده از اطلاعات مربوط به نژاد، جمعیت و شناسه‌ی مطالعات شناسایی و حذف گردید تا تنها داده‌های مستقل و باکیفیت در متاآنالیز به کار گرفته شوند. ملاک‌های پذیرش در مطالعه شامل مقالات بنیادین منتشرشده در محدوده زمانی ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵؛ تأکید بر نژادهای متنوع گاوهای گوشتی؛ ارائه ارتباط میان چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNP) و ویژگی‌های اقتصادی مرتبط با مصرف و بهره‌وری خوراک و رشد، و ارائه اطلاعات دقیق مانند اندازه نمونه، جایگاه ژنومی و مقادیر p-value بود. در نهایت ۱۴ مطالعه برای این صفت مورد بررسی قرار گرفت، همچنین کشورهایی که در مورد این نژادها تحقیقات انجام داده‌اند و نمونه ساختار داده‌ها در مقالات، در (جدول ۱ و ۲) آمده است.

جدول ۱. خلاصه کشور و نژادهای مورد بررسی در مطالعه کروموزوم X مرتبط با مصرف و بهره‌وری خوراک و رشد در گاوهای گوشتی.

Table 1. Summary of countries and breeds studied in the study of X chromosomes related to feed intake, feed efficiency and growth in beef cattle.

کشور	نژاد
China	Huaxi (Simmental+ Charolais+ Sanhe+ Mongolian)
United States	Hereford
United States	Hereford
United States	SimAngus(Simmental+Angus)

جدول ۲. ساختار داده‌ها در مقالات مورد استفاده.**Table 2. Data structure in articles.**

مقدار p	ژن نامزد	اندازه نمونه	طبقه بندی	صفت	پایان (کیلو باز)	شروع (کیلو باز)	کروموزم
2.309×10^{-7}	<i>KIAA1210, PGRMC1</i>	202	growth	24-month weight	3551	3550	x
3.034×10^{-10}	<i>ZNF75D</i>	202	growth	6-month weight	18915	18911	x
4.355×10^{-8}	<i>LOC100296529, LOC100848052(ncRNA)</i>	202	growth	6-month weight	28965	28960	x
1.074×10^{-9}	<i>TMLHE, CLIC2</i>	202	growth	6-month weight	35670	35668	x
8.390×10^{-10}	<i>PRRG1</i>	202	growth	12-month weight	106205	106201	x
3.2×10^{-2}	<i>MAOA, MAOB</i>	849	Feed efficiency	mid-test metabolic weight	105010	105000	x
4.6×10^{-2}	<i>MAGEB16, LOC786694</i>	849	Feed efficiency	mid-test metabolic weight	113002	113000	x
1.103×10^{-18}	<i>LOC112445136, LOC784741(ncRNA)</i>	202	growth	6-month weight	123879	123875	x
2×10^{-2}	<i>ANOS1</i>	849	Feed efficiency	mid-test metabolic weight	145001	145000	x
1.6×10^{-2}	<i>NLGN4X</i>	1238	Feed efficiency	mid-test metabolic weight	148006	148000	x

استخراج و استانداردسازی اطلاعات

پس از غربالگری و گزینش مقالات واجد شرایط، اطلاعات بنیادی شامل صفت تحت مطالعه، شناسه SNP، شماره کروموزوم، جایگاه ژنومی، حجم نمونه، ژن‌های نامزد و مقادیر p-value استخراج گردیدند. این اطلاعات در چارچوب فرم استاندارد در نرم‌افزار Microsoft Excel ثبت شدند. نمودارهایی که داده‌های عددی مستقیم ارائه نداده بودند، ابزار WebPlotDigitizer (نسخه ۴/۶) برای استخراج دقیق مقادیر استفاده شد. به‌منظور تقویت قابلیت مقایسه و صحت آنالیزها، اطلاعات استخراج‌شده استانداردسازی شدند. این فرآیند شامل موارد ذیل بود:

تبدیل جایگاه‌های ژنومی به نگارش مرجع گاو [UMD3.1](#)؛ یکنواخت‌سازی نامگذاری صفات برای پیشگیری از ناهماهنگی؛ و محاسبه دوباره مقادیر p-value در مواردی که به‌صورت $-\log_{10}(p\text{-value})$ گزارش شده بودند. داده‌های ناتمام یا غیرقابل

استانداردسازی (مانند مواردی با اطلاعات ناکافی درباره جایگاه ژنومی یا حجم نمونه) از تحلیل‌ها کنار گذاشته شدند تا کیفیت داده‌های ورودی حفظ گردد.

سازمان‌دهی و خوشه‌بندی اطلاعات

در این متآنالیز، داده‌های خام ژنومی در دسترس نبود و تحلیل‌ها بر اساس آماره‌های استانداردشده‌ی گزارش‌شده در مقالات اولیه انجام شد. در تمامی مطالعات مورد استفاده، پردازش داده‌های کروموزوم X شامل حذف SNP‌های چندآلی و نگهداری تنها SNP‌های دوآلی (biallelic) با فراوانی آل فرعی (MAF) بیش از ۰/۰۵ انجام شده بود. همچنین در آن مطالعات، مدل‌های آماری ویژه برای جبران اثر جنس (sex effect) و تصحیح دوز کروموزوم (dosage compensation) X به کار گرفته شده‌اند تا تفاوت طبیعی بین ژنوتیپ‌های XX و XY تعدیل گردد. بنابراین در این متآنالیز، ما از نتایج آماری نهایی که از پیش در مقالات اولیه تعدیل شده و نرمال‌سازی شده بودند استفاده کردیم و ترکیب آن‌ها به صورت وزنی و استاندارد شده انجام گرفت. این رویکرد اطمینان می‌دهد که اثرات مشاهده‌شده در نتایج نهایی صرفاً مرتبط با تفاوت‌های ژنتیکی واقعی است و نه ناشی از تفاوت تعداد نسخه ژنی میان دو جنس باشد. برای تعیین خوشه‌های ژنومی، فاصله فیزیکی بین SNP‌های مجاور برابر با ۵ مگاباز در نظر گرفته شد. انتخاب این آستانه با استناد به مطالعات قبلی در جمعیت‌های گاو صورت گرفت که در آن‌ها طول بلوک‌های عدم تعادل پیوستگی (LD) تا چند مگاباز گزارش شده است. هدف از این انتخاب، گروه‌بندی نشانگرهایی بود که احتمالاً در یک ناحیه عملکردی یا ژنومیک مشترک قرار دارند. به منظور بررسی دقت این انتخاب، تحلیل حساسیت با آستانه‌های کوچک‌تر (۲ و ۳ مگاباز) نیز انجام شد که نتایج مشابهی ارائه داد و اعتبار آستانه مورد استفاده را تأیید کرد. اطلاعات استانداردشده ابتدا براساس شماره کروموزوم و سپس براساس جایگاه ژنومی مرتب‌سازی شدند. جهت تشخیص مناطق متمرکز SNP‌های معنی‌دار، بازه‌های ژنومی (intervals) براساس نزدیکی موقعیتی SNP‌ها و تشابه مقادیر p-value تعریف شدند. برای هر بازه، اطلاعات ذیل ثبت شد:

- جایگاه آغاز و پایان بازه؛
- شمار SNP‌های موجود در بازه؛
- متوسط p-value برای SNP‌های داخل بازه.

فراتحلیل و ادغام یافته‌ها

به منظور تقویت توان آماری، مقادیر p-value هر بازه با استفاده از دو روش فراتحلیلی فیشر (Fisher's method) و استوفر (Stouffer's method) با استفاده از نرم‌افزار R (نسخه ۴،۴،۳) ادغام شدند (Hong & Park, 2012).
روش فیشر: مسیرهای عملکردی که حاوی ژن‌های معنی‌دار بودند با استفاده از رابطه زیر تحلیل شدند.

رابطه ۱:

$$p_value = 1 - \sum_{i=1}^{k-1} \frac{\binom{s}{i} - \binom{N-s}{m-i}}{\binom{N}{m}}$$

در این رابطه، k برابر با تعداد ژن‌های معنی‌دار در طبقه عملکردی، S برابر با تعداد کل ژن‌های معنی‌دار مرتبط با صفت مورد بررسی، N برابر با کل تعداد ژن‌هایی که در این مطالعه آنالیز شدند و m برابر با تعداد کل ژن‌های موجود در مسیر عملکردی است. تحلیل غنی‌سازی مجموعه ژنی با استفاده از بسته goseq در محیط R انجام شد (Young et al., 2010).

روش استوفر: در این شیوه، مقادیر p -value ژن‌های موجود در هر مسیر عملکردی به مقادیر Z تبدیل شدند و Z کلی مسیر با استفاده از رابطه زیر محاسبه شد:

رابطه ۲:

$$Z_{combined} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i Z_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^k w_i^2}}$$

در این رابطه، Z_i معکوس نرمال مقدار p ژن i ام، w_i وزن مورد استفاده برای هر ژن (معمولاً برابر با ۱ فرض می‌شود)، و k تعداد ژن‌های موجود در مسیر عملکردی است. مقدار نهایی p -value هر مسیر عملکردی با توجه به Z کلی ترکیب‌شده براساس توزیع نرمال محاسبه می‌گردد:

رابطه ۳:

$$p_{pathway} = 1 - \Phi Z_{combined}$$

که در آن Φ تابع توزیع تجمعی نرمال استاندارد است (Whitlock, 2005). خروجی‌های این مرحله شامل p -value ترکیبی و مقدار $-\log_{10}(p\text{-value})$ برای هر روش بود. این رویکرد امکان شناسایی اثرات ژنتیکی کوچک‌تر را که در مطالعات منفرد قابل تشخیص نبودند، فراهم کرد. در این پژوهش برای ترکیب داده‌های به‌دست‌آمده از مطالعات مختلف و افزایش توان آماری، ابتدا دو روش فیشر و استوفر مورد ارزیابی قرار گرفتند. روش استوفر به دلیل در نظر گرفتن وزن بر اساس اندازه نمونه در هر مطالعه، دقت و قدرت آماری بیشتری نسبت به روش فیشر نشان داد. بنابراین نتایج نهایی متاآنالیز بر مبنای ترکیب داده‌ها با استفاده از روش استوفر گزارش گردید.

تحلیل ژن‌های نامزد و تعاملات ژنی

ژن‌های نامزد واقع در بازه‌های ژنومی معنی‌دار شناسایی و فهرست شدند. این ژن‌ها با استفاده از بانک اطلاعاتی STRING (نسخه ۱۲/۰) و با تمرکز بر گونه *Bos taurus* تحلیل شدند. در این تحلیل، تعاملات ژنی با حداقل امتیاز تعامل متوسط (medium confidence) بررسی شدند (Szklarczyk et al., 2025). این اطلاعات به درک بهتر شبکه‌های ژنی مرتبط با مصرف و بهره‌وری خوراک و رشد کمک کرد.

رسم نتایج

برای رسم توزیع مناطق ژنومی معنی‌دار، نمودارهای منهن با استفاده از نرم‌افزار R (نسخه ۴،۴،۳) و بسته ggplot2

ترسیم شدند. این نمودارها مقادیر $-\log_{10}(p\text{-value})$ برای $p\text{-value}$ های اصلی و ترکیبی به روش استوفر را در محور عمودی و جایگاه‌های ژنومی را در محور افقی نمایش دادند. خط آستانه معنی‌داری در مقدار $-\log_{10}(p\text{-value}) = 8$ تنظیم شد. مقایسه این نمودارها تأثیر فراتحلیل را در افزایش حساسیت و شناسایی مناطق ژنومی جدید نشان داد.

تحلیل حساسیت

برای ارزیابی پایداری یافته‌ها، تحلیل حساسیت با تغییر آستانه‌های معنی‌داری مانند ۹ و $-\log_{10}(p\text{-value}) = 7$ و پارامترهای بازه‌یابی انجام شد. به‌منظور کاهش اثرات احتمالی عدم تعادل پیوستگی (LD) و تفکیک دقیق‌تر جایگاه‌های QTL، SNP‌هایی که فاصله آن‌ها کمتر از ۵۰۰۰ کیلوباز بوده و دارای الگوی معناداری مشابه در مقادیر $p\text{-value}$ بودند، در بازه‌های ژنومی (intervals) گروه‌بندی شدند. این دسته‌بندی تا حد زیادی از اثرات تجمع SNP‌های همبسته جلوگیری کرده و استنباط‌های فراتحلیل را دقیق‌تر ساخت. هرچند حذف کامل SNP‌های در پیوستگی بالا به دلیل پیچیدگی‌های ساختاری و محدودیت‌های داده‌ها امکان‌پذیر نبود، این رویکرد مهم باعث کنترل اثر LD محسوب می‌شود. تحقیقات آتی با استفاده از داده‌های توالی‌یابی کل‌ژنوم و روش‌های دقیق‌تر کنترل LD امکان پیشرفت بیشتر در این زمینه را فراهم خواهند کرد. همچنین، درصد افزایش قدرت آماری و میانگین افزایش $-\log_{10}(p\text{-value})$ در مقایسه با مطالعات منفرد محاسبه شد تا تأثیر فراتحلیل بر دقت نتایج ارزیابی گردد.

نتایج و بحث

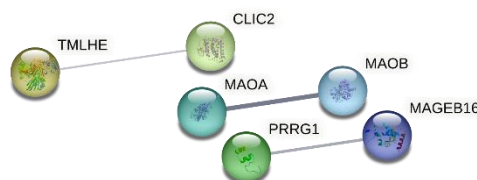
اهمیت کروموزوم X و تحلیل شبکه تعاملات ژنی

کروموزوم X به‌عنوان یکی از کروموزوم‌های جنسی، نقش مهمی در کنترل صفات اقتصادی گاوهای گوشتی از جمله مصرف خوراک، بهره‌وری خوراک و رشد ایفا می‌کند (Berry et al., 2017). این کروموزوم حاوی ژن‌های متعددی است که در مسیرهای متابولیکی، تنظیم هورمونی و رشد دخیل هستند. این رویکرد سیستمی، برخلاف بررسی ژن‌های منفرد، امکان شناسایی تعاملات پیچیده ژنتیکی و ژن‌های محوری (Hub Genes) مرتبط با مصرف و بهره‌وری خوراک را فراهم می‌کند (Zhang & Horvath, 2005). چنین تحلیلی برای توسعه استراتژی‌های اصلاح نژادی هدفمند که به بهبود عملکرد تولیدی منجر می‌شود، ضروری است (Berry et al., 2017). با استفاده از سایت STRING (https://string-db.org/cgi/input?sessionId=bSqHqoN1vHWp&input_page_active_form=multiple_identifiers)، شبکه برهم‌کنش پروتئینی مرتبط با ژن‌های نامزد کروموزوم X رسم شد (شکل ۱).

ژن‌های محوری کلیدی

تحلیل شبکه هم‌بیانی ژن‌ها منجر به شناسایی چندین ژن محوری کلیدی با نقش تنظیمی برجسته در کنترل مصرف خوراک و رشد شد. ژن *TMLHE* (Trimethyllysine Hydroxylase Epsilon) به‌عنوان یکی از ژن‌های محوری شبکه شناسایی شد

که با ژن *CLIC2* (Chloride Intracellular Channel 2) تعامل مستقیم دارد. ژن *TMLHE* نقش کلیدی در بیوسنتز کارنیتین ایفا می کند که برای انتقال اسیدهای چرب به درون میتوکندری جهت اکسیداسیون بتا و تولید انرژی ضروری است (Vaz & Wanders, 2002). این فرآیند برای بهره‌وری خوراک و متابولیسم انرژی در گاوهای گوشتی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. ژن *CLIC2* نیز به عنوان ژن محوری ثانویه شناسایی شد که یک کانال کلرید داخل سلولی است و در تنظیم هموستاز سلولی، انتقال سیگنال و تنظیم تمایز سلولی نقش دارد (Ponsioen et al., 2007). در خوشه دیگری از شبکه، ژنهای *MAOA* (Monoamine Oxidase A) و *MAOB* (Monoamine Oxidase B) به عنوان ژنهای محوری شناسایی شدند که با ژنهای *MAGEB16*، *PRRG1* و سایر اعضای خانواده *MAGE* تعامل دارند. این ژنها در متابولیسم نوروترانسمیترها و تنظیم رفتار تغذیه‌ای نقش دارند (Shih et al., 1999).



شکل ۱. تحلیل ارتباطات پروتئینی و شبکه تعامل ژنی مرتبط با ژنهای نامزد کروموزوم X در گاوهای گوشتی.
Figure 1. Analysis of protein interactions and gene interaction network associated with candidate genes on the X chromosome in beef cattle.

خوشه‌های عملکردی ژنها

تحلیل شبکه ژنی نشان داد که ژنهای مرتبط با مصرف خوراک و رشد در چند خوشه عملکردی اصلی سازمان یافته‌اند که هر کدام مسئولیت‌های متمایزی در تنظیم این صفات دارند. خوشه متابولیسم انرژی شامل ژنهایی مانند *CLIC2* و *TMLHE* است که مستقیماً در فرآیندهای متابولیسم اسیدهای چرب و تولید انرژی دخیل هستند، به طوری که *TMLHE* به عنوان آنزیم کلیدی در سنتز کارنیتین، نقش حیاتی در اکسیداسیون چربی و تولید ATP ایفا می کند (Vaz & Wanders, 2002). در ارتباط با این خوشه، خوشه تنظیم عصبی-رفتاری شامل ژنهای *MAOA* و *MAOB* عمل می کند که در متابولیسم مونوآمینها و تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای نقش دارند (Shih et al., 1999)، در حالی که خوشه تنظیم سلولی و رشد شامل ژنهای خانواده *MAGE* و *PRRG1* در تنظیم چرخه سلولی، تمایز و رشد دخیل است (Simpson et al., 2005). این خوشه‌ها از طریق چهار مسیر بیولوژیکی کلیدی عمل می کنند: متابولیسم انرژی و چربی که توسط *TMLHE* و *CLIC2* کنترل شده و در بهره‌وری انرژی و بهره‌وری خوراک نقش دارد (Vaz & Wanders, 2002)، تنظیم رفتار تغذیه‌ای که توسط *MAOA* و *MAOB* هدایت

می‌شود و بر میزان مصرف خوراک تأثیر می‌گذارد (Shih *et al.*, 1999)، تنظیم رشد و توسعه سلولی که شامل ژن‌های خانواده MAGE بوده و در رشد عضلانی و افزایش وزن دخیل است (Simpson *et al.*, 2005)، و در نهایت سیگنال‌دهی و هموستاز سلولی که توسط *CLIC2* و *PRRG1* هدایت شده و ارتباطات درون‌سلولی را تنظیم می‌کند (Ponsioen *et al.*, 2007).

توپولوژی شبکه

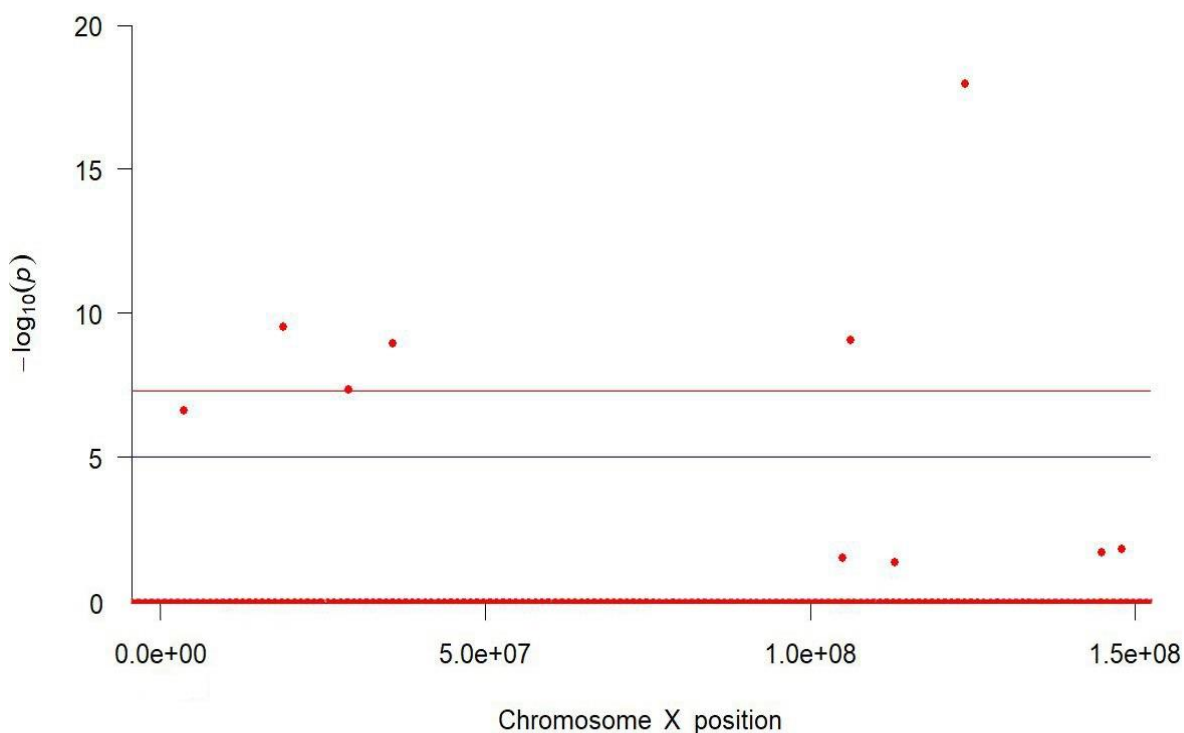
ساختار شبکه ژنی از الگوی بدون مقیاس (Scale-Free) تبعیت می‌کند که مشخصه شبکه‌های بیولوژیکی پیچیده است (Barabási & Oltvai, 2004). در این ساختار، تعداد محدودی از ژن‌ها مانند *MAOA*، *TMLHE* و *MAOB* دارای اتصالات متعدد هستند و به‌عنوان ژن‌های محوری عمل می‌کنند، در حالی که اکثر ژن‌ها اتصالات کمتری دارند. این الگو، سازمان‌دهی سلسله‌مراتبی شبکه را نشان می‌دهد که در آن سیگنال‌ها از ژن‌های محوری به ژن‌های هدف از طریق آبشارهای تنظیمی منتقل می‌شوند. این ساختار، پایداری و انعطاف‌پذیری شبکه را در پاسخ به تغییرات تغذیه‌ای و متابولیکی تضمین می‌کند (Barabási & Oltvai, 2004).

مفاهیم بیولوژیکی برای مصرف خوراک و رشد

شبکه ژنی شناسایی شده، مکانیسم‌های مولکولی پیچیده‌ای را آشکار کرد که مصرف و بهره‌وری خوراک را در گاوهای گوشتی تنظیم می‌کنند. مسیرهای متابولیسم انرژی، که توسط این شبکه کنترل می‌شوند، کارایی استفاده از مواد مغذی را هدایت کرده و به بهبود ضریب تبدیل غذایی منجر می‌شوند (Vaz & Wanders, 2002). تنظیم رفتار تغذیه‌ای، که توسط ژن‌های متابولیسم مونوآمین‌ها کنترل می‌شود، میزان مصرف خوراک روزانه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (Shih *et al.*, 1999). همچنین، هماهنگی بین متابولیسم انرژی و رشد عضلانی توسط این شبکه تضمین می‌شود و به بهبود عملکرد تولیدی کمک می‌کند (Berry *et al.*, 2017). خصوصیات آماری شبکه ژنی مورد مطالعه، ویژگی‌های ساختاری مهمی را نشان می‌دهد که عملکرد بیولوژیکی بهینه را تضمین می‌کند. تراکم متوسط شبکه، نشان‌دهنده تعاملات انتخابی و هدفمند بین ژن‌ها است که از تداخل غیرضروری جلوگیری می‌کند (Zhang & Horvath, 2005). این ویژگی با ضریب خوشه‌بندی بالای شبکه تقویت می‌شود که وجود ماژول‌های عملکردی مشخص را تأیید کرده و تنظیم مستقل فرآیندهای بیولوژیکی را ممکن می‌سازد (Barabási & Oltvai, 2004). علاوه بر این، کوتاه بودن میانگین طول مسیرهای بین ژن‌ها، انتقال سریع و کارآمد سیگنال‌ها را در شبکه تضمین می‌کند که برای پاسخ‌دهی به موقع به تغییرات تغذیه‌ای ضروری است (Watts & Strogatz, 1998)، بنابراین این پارامترهای آماری در مجموع نشان‌دهنده ساختار شبکه‌ای هستند که قابلیت تنظیم دقیق و کارآمد فرآیندهای مرتبط با مصرف خوراک و رشد را دارد.

تحلیل نمودارهای منهتن

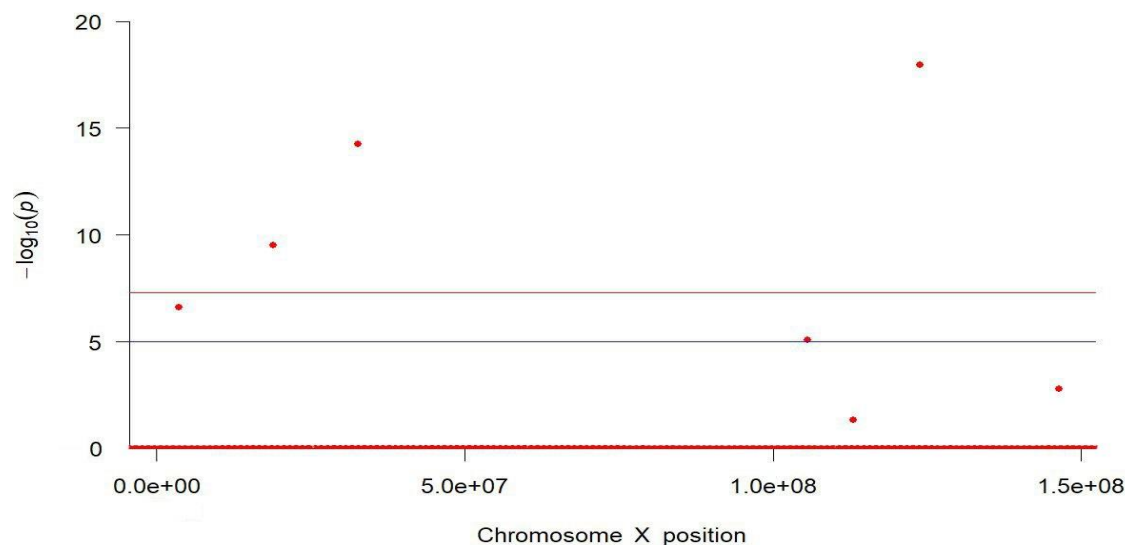
نمودارهای منهتن (Manhattan Plots) به عنوان ابزاری کلیدی در پویش کل ژنوم (GWAS) برای نمایش نتایج آماری ژنوتایپینگ کروموزوم X استفاده شدند. این نمودارها مقادیر $-\log_{10}(p\text{-value})$ را در برابر موقعیت‌های کروموزومی نشان می‌دهند، به طوری که نقاط بالاتر، نشان‌دهنده ارتباطات آماری قوی‌تر هستند. برای کنترل خطاهای چندگانه و افزایش دقت تفسیر نتایج، دو سطح آستانه معنی‌داری براساس معیارهای مطالعات GWAS تعیین شد. مقدار $-\log_{10}(p\text{-value}) = 5$ به عنوان آستانه‌ی پیشنهادی (suggestive) برای شناسایی ارتباط‌های بالقوه در مطالعه انتخاب شد و مقدار سخت‌گیرانه‌تر $-\log_{10}(p\text{-value}) = 8$ به عنوان آستانه‌ی معنی‌داری (genome-wide significance) برای تأیید ارتباط‌های قوی در نظر گرفته شد. این رویکرد امکان تفکیک نتایج با سطوح مختلف اطمینان آماری را فراهم ساخت و از تفسیر نادرست داده‌ها ناشی از آزمون‌های متعدد جلوگیری کرد (شکل ۲).



شکل ۲. نمودار منهتن نتایج $-\log_{10}(p\text{-value})$ های گزارش شده از مطالعات قبلی برای کروموزوم X.
Figure 2. Manhattan plot of $\log_{10}$ results (p-value) reported from previous studies for the X chromosome.

در شکل ۲، الگوی توزیع مشخصی از سیگنال‌های معنی‌دار در کروموزوم X مشاهده شد. بیشترین سیگنال‌های معنی‌دار در ناحیه ابتدایی کروموزوم (۱۸-۱۹ مگاباز) و ناحیه میانی (۳۵-۴۰ مگاباز) با مقادیر $-\log_{10}(p\text{-value})$ در محدوده ۹ تا ۹/۵ قرار داشتند. همچنین در ناحیه انتهایی کروموزوم (۱۲۰-۱۲۴ مگاباز) پیک قابل توجهی با مقدار تقریبی $-\log_{10}(p\text{-value}) = 18$ مشاهده شد.

$\log_{10}$ مشاهده شد. اکثر نواحی کروموزوم X دارای نقاط پراکنده‌ای بودند که زیر آستانه معنی‌داری $(p\text{-value}) = 5$ قرار داشتند (Berry et al., 2017).



شکل ۳. نمودار منهتن نتایج تحلیل ترکیبی فراتحلیل برای کروموزوم X.

Figure 3. Manhattan plot of the results of the combined meta-analysis for the X chromosome.

تحلیل ترکیبی (فراتحلیل) در شکل ۳ تفاوت‌های چشمگیری را نسبت به شکل ۲ نشان داد. در این تحلیل، پیک‌های قوی‌تری مشاهده شد که بالاترین آن‌ها در ناحیه انتهایی کروموزوم X محدوده (۱۲۳-۱۲۴ مگاباز) با مقدار $-\log_{10}(p\text{-value}) = 18$ ثبت شد. ناحیه میانی (۲۹-۳۶ مگاباز) نیز پیک معنی‌داری در حدود $-\log_{10}(p\text{-value}) = 15$ ارائه داد. این تحلیل منجر به شناسایی تعداد بیشتری از نواحی ژنومی معنی‌دار شد و با کاهش نویز، دقت تشخیص جایگاه‌های کنترل‌کننده صفات (QTL) واقعی را افزایش داد (Goddard & Hayes, 2009).

موقعیت‌های ژنومی کلیدی

تحلیل فراتحلیل داده‌های GWAS منجر به شناسایی هفت ناحیه معنی‌دار در کروموزوم X شد که با صفات رشد و بهره‌وری خوراک مرتبط هستند (جدول ۳). این نواحی با استفاده از روش استوفر برای ترکیب مقادیر $p\text{-value}$ شناسایی شدند و شامل ژن‌های نامزدی هستند که نقش‌های مهمی در متابولیسم، رشد و تنظیم سلولی ایفا می‌کنند.

ناحیه ۱۸۹۱۰-۱۸۹۱۵ کیلوباز: *ZNF75D*

این ناحیه با $-\log_{10}(p\text{-value}) = 9.52$ شناسایی شد و شامل ژن *ZNF75D* (Zinc Finger Protein 75D) است که یک فاکتور رونویسی از خانواده پروتئین‌های انگشت روی است. این ژن در تنظیم بیان ژن‌های متعدد نقش دارد و می‌تواند بر رشد و

متابولیسم تأثیر بگذارد (Lupo *et al.*, 2013; Stubbs *et al.*, 2011) فاکتورهای رونویسی از نوع KRAB-ZNF معمولاً به عنوان سرکوب کننده های رونویسی عمل می کنند و در تنظیم دقیق بیان ژن ها نقش دارند.

جدول ۳. موقعیت های ژنومی به دست آمده در کروموزوم X، مرتبط با مصرف و بهره وری خوراک و رشد در گاوهای گوشتی.
Table 3. Genomic positions obtained on the X chromosome, associated with feed intake and efficiency and growth in beef cattle.

کروموزم	شروع (کیلو باز)	پایان (کیلو باز)	صفت	ژن نامزد	لوگاریتم های ترکیب شده به روش استوفر
x	18910	18915	رشد	ZNF75D	9.52
x	28960	35668	رشد	TMLHE, CLIC2	15.27
x	123875	123877	رشد	LOC112445136, LOC784741	17.96

ناحیه ۲۸۹۶۰-۳۵۶۶۸ کیلوباز: TMLHE و CLIC2

با $-\log_{10}(p\text{-value}) = 15/27$ ، این ناحیه یکی از قوی ترین سیگنال های ژنومی در کروموزوم X را نشان می دهد. ژن TMLHE (Trimethyllysine Hydroxylase Epsilon) در اولین مرحله بیوسنتز کارنیتین نقش دارد که برای اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید انرژی ضروری است (Vaz & Wanders, 2002). این ژن به طور مستقیم بر کارایی استفاده از انرژی و متابولیسم چربی تأثیر می گذارد، که هر دو برای رشد بهینه اهمیت دارند (Stephens *et al.*, 2007).

ژن CLIC2 (Chloride Intracellular Channel 2) در تنظیم کانال های یونی و هموستاز سلولی نقش دارد (Littler *et al.*, 2007; Ponsioen *et al.*, 2010). این ژن در تمایز سلولی، آپوپتوز و سیگنال دهی سلولی مؤثر است و می تواند بر رشد و توسعه بافت های عضلانی تأثیر بگذارد.

ناحیه ۱۲۳۸۷۵-۱۲۳۸۷۷ کیلوباز: LOC112445136 و LOC784741

با $-\log_{10}(p\text{-value}) = 17/96$ ، این ناحیه قوی ترین سیگنال در کروموزوم X را نشان می دهد. ژن های LOC112445136 و LOC784741 که در این ناحیه قرار دارند، ممکن است نقش های مهمی در رشد داشته باشند. با توجه به موقعیت ژنومی، این ناحیه ممکن است شامل ژن هایی باشد که در مطالعات قبلی با عنوان FAM122A یا PIP5K1B شناخته شده اند که در متابولیسم و سیگنال دهی سلولی نقش دارند (Di Paolo & De Camilli, 2006).

تحلیل شبکه تعامل ژنی با توجه به موقعیت های ژنی

تحلیل شبکه تعامل پروتئینی با استفاده از پایگاه STRING نشان داد که برخی از ژن های شناسایی شده تعاملات مستقیم یا غیرمستقیم با یکدیگر دارند. به ویژه، TMLHE و CLIC2 که در یک ناحیه ژنومی نزدیک به هم قرار دارند، ممکن است از نظر عملکردی نیز مرتبط باشند. همچنین، MAOA و MAOB که هر دو در متابولیسم نوروترانسمیترها نقش دارند، احتمالاً در یک مسیر بیولوژیکی مشترک عمل می کنند. نتایج این فرا تحلیل با مطالعات قبلی که بر اهمیت کروموزوم X در صفات اقتصادی گاوهای گوشتی تأکید کرده اند، همخوانی دارد. مطالعات GWAS قبلی نیز نواحی مشابهی در کروموزوم X را برای صفات مرتبط

با رشد و بهره‌وری خوراک شناسایی کرده‌اند (Berry *et al.*, 2017; Lindholm-Perry *et al.*, 2012) با این حال، این مطالعه با استفاده از رویکرد فراتحلیل، توانست دقت و قدرت آماری شناسایی این نواحی را افزایش دهد و ژن‌های نامزد جدیدی مانند *PIP5K1B*، *FAM122A*، *CLIC2*، *TMLHE* را به‌عنوان نقاط کانونی مرتبط با این صفات معرفی کند. مطالعات عملکردی قبلی نیز نقش این ژن‌ها در متابولیسم و رشد را تأیید کرده‌اند. به‌عنوان مثال، نقش *TMLHE* در سنتز کارنیتین و متابولیسم انرژی در مطالعات متعددی روی انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است (Vaz & Wanders, 2002; Stephens *et al.*, 2007). همچنین، نقش *PIP5K1B* در تنظیم سیگنال‌دهی انسولین و متابولیسم گلوکز در مطالعات مختلف گزارش شده است (Carricaburu *et al.*, 2003; Di Paolo & De Camilli, 2006). یکی از مزایای مهم این فراتحلیل، افزایش قدرت آماری در شناسایی ارتباطات ژنومی است. با ترکیب داده‌های چندین مطالعه GWAS، توانستیم اثرات ژنتیکی کوچک‌تری را که در مطالعات منفرد قابل تشخیص نبودند، شناسایی کنیم (Goddard & Hayes, 2009). این امر منجر به شناسایی ناحیه ۲۸۹۶۰-۳۵۶۶۸ کیلوباز با مقدار $-\log_{10}(p\text{-value}) = 15/27$ شد که در مطالعات منفرد ممکن بود نادیده گرفته شود.

تعاملات ژنی و مسیرهای مولکولی

تحلیل شبکه تعامل پروتئینی (شکل ۱) نشان داد که ژن‌های شناسایی‌شده در کروموزوم X از طریق مسیرهای مولکولی مرتبط عمل می‌کنند. تعامل بین *TMLHE* و *CLIC2* نشان می‌دهد که متابولیسم انرژی و تنظیم سلولی به‌صورت هماهنگ کنترل می‌شوند. همچنین، تعامل بین *MAOA*، *MAOB* و ژن‌های خانواده MAGE نشان‌دهنده ارتباط بین تنظیم نوروترانسمیترها و رشد سلولی است که می‌تواند بر رفتار تغذیه‌ای و رشد تأثیر بگذارد (Shih *et al.*, 1999). این تعاملات ژنی از طریق چند مسیر مولکولی کلیدی عمل می‌کنند که شامل مسیر متابولیسم کارنیتین و اکسیداسیون چربی است که توسط *TMLHE* تنظیم می‌شود و منجر به تولید ATP و بهبود کارایی انرژی می‌شود (Vaz & Wanders, 2002). مسیر سیگنال‌دهی فسفوایینوزیتید که توسط *PIP5K1B* کنترل می‌شود، در تنظیم حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز و عملکرد سلولی نقش دارد (Van den Bout & Divecha, 2009). مسیر تنظیم کانال‌های یونی و هموستاز سلولی که توسط *CLIC2* هدایت می‌شود، در حفظ عملکرد بهینه سلول‌های عضلانی و تنظیم رشد مؤثر است (Ponsioen *et al.*, 2007). در نهایت، مسیر تنظیم رونویسی ژن که توسط *ZNF75D* و سایر فاکتورهای رونویسی کنترل می‌شود، در هماهنگی بیان ژن‌های متعدد مرتبط با متابولیسم و رشد نقش دارد (Stubbs *et al.*, 2011).

نقش کروموزوم X در تنوع فنوتیپی

کروموزوم X به‌دلیل الگوی وراثت خاص خود (X-linked inheritance)، نقش ویژه‌ای در تنوع فنوتیپی دارد. در نرها، که تنها یک کپی از کروموزوم X دارند، اثرات ژن‌های واقع در این کروموزوم به‌صورت مستقیم‌تر ظاهر می‌شود، در حالی که در ماده‌ها، که دو کپی از کروموزوم X دارند، فرآیند غیرفعال‌سازی (X-inactivation) می‌تواند منجر به تنوع بیشتری در بیان

ژن‌ها شود (Carrel & Willard, 2005). این ویژگی‌های منحصر به فرد کروموزوم X می‌تواند توضیح‌دهنده تفاوت‌های جنسیتی در صفات مرتبط با مصرف خوراک و رشد باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گاوهای نر و ماده در بهره‌وری خوراک و الگوی رشد تفاوت‌هایی دارند که بخشی از این تفاوت‌ها می‌تواند به اثرات ژن‌های واقع در کروموزوم X مرتبط باشد (Berry *et al.*, 2009; Johnston *et al.*, 2017).

نقش اپی‌ژنتیک در تنظیم ژن‌های کروموزوم X

علاوه بر تغییرات توالی DNA، تغییرات اپی‌ژنتیکی نیز می‌توانند بر بیان ژن‌های کروموزوم X تأثیر بگذارند. متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و فرآیند غیرفعال‌سازی X از جمله مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مهم در تنظیم بیان ژن‌ها هستند (Carrel & Willard, 2005). این مکانیسم‌ها می‌توانند تحت تأثیر عوامل محیطی مانند تغذیه، استرس و شرایط پرورشی قرار گیرند و منجر به تنوع فنوتیپی بیشتری شوند (Ibeagha-Awemu *et al.*, 2022). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند به صورت میان‌نسلی منتقل شوند و بر عملکرد نسل‌های بعدی تأثیر بگذارند (Jirtle & Skinner, 2007). این یافته‌ها اهمیت در نظر گرفتن اثرات اپی‌ژنتیکی در برنامه‌های اصلاح نژادی را نشان می‌دهند، به‌ویژه برای ژن‌هایی که در کروموزوم X قرار دارند.

کاربردهای عملی در اصلاح نژاد

نتایج این فراتحلیل کاربردهای مهمی در برنامه‌های اصلاح نژادی گاوهای گوشتی دارد. ژن‌های شناسایی شده می‌توانند به عنوان نشانگرهای ژنتیکی (genetic markers) برای انتخاب دام‌های با بهره‌وری خوراک بهتر و رشد سریع‌تر استفاده شوند (Goddard & Hayes, 2009). انتخاب به کمک نشانگر MAS (Marker-Assisted Selection) و انتخاب ژنومی (Genomic Selection) می‌توانند سرعت پیشرفت ژنتیکی را افزایش دهند و به بهبود اقتصادی صنعت گاوداری گوشتی کمک کنند (Hayes *et al.*, 2009). به طور خاص، SNP‌های واقع در نواحی ژنومی شناسایی شده (۱۸۹۱۰-۱۸۹۱۵ کیلوباز، ۲۸۹۶۰-۳۵۶۶۸ کیلوباز و ۱۲۳۸۷۵-۱۲۳۸۷۷ کیلوباز) می‌توانند در پانل‌های ژنوتایپینگ گنجانده شوند و برای ارزیابی ارزش اصلاحی ژنومی (Genomic Breeding Value) GEBV دام‌ها استفاده شوند (VanRaden, 2008). این رویکرد به‌ویژه برای صفاتی که اندازه‌گیری آن‌ها دشوار یا پرهزینه است، مانند بهره‌وری خوراک، مفید است. همچنین، درک مکانیسم‌های مولکولی این ژن‌ها می‌تواند به توسعه استراتژی‌های تغذیه‌ای و مدیریتی بهتر کمک کند. به عنوان مثال، با توجه به نقش TMLHE در سنتز کارنیتین، ممکن است مکمل‌سازی جیره با کارنیتین یا پیش‌سازهای آن بتواند عملکرد دام‌هایی که دارای واریانت‌های کمتر مطلوب این ژن هستند را بهبود بخشد (Stephens *et al.*, 2007).

محدودیت‌های مطالعه و جهت‌گیری‌های آینده

با وجود یافته‌های مهم این مطالعه، محدودیت‌هایی نیز وجود دارد که باید در نظر گرفته شوند. یکی از محدودیت‌های اصلی، ناهمگنی داده‌های استفاده‌شده در فراتحلیل است. مطالعات مورد بررسی از نژادهای مختلف، جمعیت‌های متفاوت و پلتفرم‌های ژنوتایپینگ متنوع استفاده کرده‌اند که می‌تواند منبع تنوع اضافی باشد (Goddard & Hayes, 2009). هرچند تلاش شد با استانداردسازی داده‌ها این اثرات کاهش یابد، اما ممکن است همچنان تأثیری باقی مانده باشد. محدودیت دیگر، عدم دسترسی به داده‌های توالی‌یابی کل ژنوم (Whole Genome Sequencing) است. استفاده از داده‌های SNP array محدودیت‌هایی در پوشش ژنومی دارد و ممکن است واریانت‌های نادر یا جدیدی که اثرات مهمی دارند، شناسایی نشوند (Meuwissen *et al.*, 2016). مطالعات آینده با استفاده از داده‌های توالی‌یابی می‌توانند این محدودیت را برطرف کنند و دقت شناسایی واریانت‌های علی را افزایش دهند. همچنین، این مطالعه بر شناسایی ارتباطات ژنومی متمرکز بوده و مطالعات عملکردی برای تأیید نقش دقیق هر یک از ژن‌های نامزد در صفات مورد نظر ضروری است. مطالعات بیان ژن (gene expression studies)، ویرایش ژنوم (genome editing) و تحلیل‌های پروتئومیک می‌توانند اطلاعات ارزشمندی درباره مکانیسم‌های مولکولی این ژن‌ها ارائه دهند (Georges *et al.*, 2019).

برای مطالعات آینده، پیشنهاد می‌شود که تحلیل‌های چندصفتی (multi-trait analyses) انجام شود تا ارتباطات ژنتیکی بین صفات مختلف مرتبط با مصرف خوراک، رشد و سایر صفات اقتصادی بررسی شود (Bolormaa *et al.*, 2014). همچنین، مطالعه اثرات متقابل ژن-محیط (gene-environment interactions) می‌تواند به درک بهتر تأثیر عوامل محیطی بر بیان ژن‌ها و عملکرد دام‌ها کمک کند (Hayes *et al.*, 2016).

علاوه بر این، استفاده از رویکردهای یادگیری ماشین و هوش مصنوعی می‌تواند به بهبود پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومی و شناسایی الگوهای پیچیده تعاملات ژنی کمک کند (Gonzalez-Recio *et al.*, 2014). ادغام داده‌های اومیکس (omics) از جمله ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس نیز می‌تواند درک جامع‌تری از مکانیسم‌های مولکولی ارائه دهد (Suravajhala *et al.*, 2016).

نتیجه‌گیری

این فراتحلیل توانست سه ناحیه کلیدی در کروموزوم X (۱۸۹۱۵-۱۸۹۱۰ کیلوباز، ۲۸۹۶۰-۳۵۶۶۸ کیلوباز و ۱۲۳۸۷۵-۱۲۳۸۷۷ کیلوباز) را که با صفت رشد در گاوهای گوشتی مرتبط هستند، شناسایی کند. ژن‌های نامزد شامل *ZNF75D*، *TMLHE*، *CLIC2*، *FAM122A* و *PIP5K1B* نقش‌های مهمی در متابولیسم انرژی، تنظیم سلولی و رشد ایفا می‌کنند و می‌توانند اهداف مناسبی برای برنامه‌های اصلاح نژادی و مدیریت تغذیه باشند. تحلیل شبکه تعامل پروتئینی نیز ارتباط این ژن‌ها در مسیرهای مشترک مولکولی را تأیید کرد و نشان داد که آن‌ها می‌توانند در یک چارچوب عملکردی هماهنگ عمل کنند. به‌کارگیری رویکرد متاآنالیز موجب افزایش توان آماری و شناسایی اثرات ژنتیکی کوچک‌تر شد. هرچند نتایج حاضر صرفاً جنبه

اکتشافی دارند، اما می‌توانند مبنایی ارزشمند برای انجام مطالعات عملکردی، تحلیل ارزش اصلاحی ژنومی (GEBV) و اعتبارسنجی‌های تجربی در آینده باشند. این یافته‌ها ظرفیت آن را دارند که در تحقیقات بعدی جهت توسعه ابزارهای انتخاب ژنتیکی و بهبود بهره‌وری خوراک در برنامه‌های اصلاح نژادی گاوهای گوشتی مورد استفاده قرار گیرند

منابع

- Arthur, P. F., Archer, J. A., Johnston, D. J., Herd, R. M., Richardson, E. C., & Parnell, P. F. (2001). Genetic and phenotypic variance and covariance components for feed intake, feed efficiency, and other postweaning traits in Angus cattle. *Journal of Animal Science*, 79(11), 2805–2811. <https://doi.org/10.2527/2001.79112805x>
- Barabási, A. L., & Oltvai, Z. N. (2004). Network biology: Understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics*, 5(2), 101–113. <https://doi.org/10.1038/nrg1272>
- Berry, D. P., & Crowley, J. J. (2013). Cell Biology Symposium: genetics of feed efficiency in dairy and beef cattle. *Journal of Animal Science*, 91(4), 1594–1613. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5862>
- Berry, D. P., Conroy, S., Pabiou, T., & Cromie, A. R. (2017). Animal breeding strategies can improve meat quality attributes within entire populations. *Meat Science*, 132, 6–18. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.04.019>
- Bolormaa, S., Pryce, J. E., Reverter, A., Zhang, Y., Barendse, W., Kemper, K., Tier, B., Savin, K., Hayes, B. J., & Goddard, M. E. (2014). A multi-trait, meta-analysis for detecting pleiotropic polymorphisms for stature, fatness and reproduction in beef cattle. *PLoS Genetics*, 10(3), e1004198. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004198>
- Carrel, L., & Willard, H. F. (2005). X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*, 434(7031), 400–404. <https://doi.org/10.1038/nature03479>
- Carricaburu, V., Lamia, K. A., Lo, E., Favereaux, L., Payrastre, B., Cantley, L. C., & Rameh, L. E. (2003). The phosphatidylinositol (PI)-5-phosphate 4-kinase type II enzyme controls insulin signaling by regulating PI-3,4,5-trisphosphate degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(17), 9867–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.1734038100>
- De Los Campos, G., Sorensen, D., & Gianola, D. (2015). Genomic heritability: what is it?. *PLoS Genetics*, 11(5), e1005048. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005048>
- Di Paolo, G., & De Camilli, P. (2006). Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature*, 443(7112), 651–657. <https://doi.org/10.1038/nature05185>
- Eghtedari, M., Khezri, A., Kazemi-Bonchenari, M., Mohammadabadi, M., Esmaeili Mahani, S., & Aschenbach, J. R. (2025). Phosphorus has a crucial role in growth performance of calves fed starters with incorporated forage. *Animal Nutrition*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2025.01.012>
- Eghtedari, M., Khezri, A., Kazemi-Bonchenari, M., Yazdanyar, M., Mohammadabadi, M., Esmaeili Mahani, S., & Ghaffari, M. H. (2024). Effects of corn grain processing and phosphorus content in calf starters on intake, growth performance, nutrient digestibility, blood metabolites, and urinary purine derivatives. *Journal of Dairy Science*, 107(11), 9334–9346. <https://doi.org/10.3168/jds.2024-25079>
- Evangelou, E., & Ioannidis, J. P. (2013). Meta-analysis methods for genome-wide association studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 14(6), 379–389. <https://doi.org/10.1038/nrg3472>
- Georges, M., Charlier, C., & Hayes, B. (2019). Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nature Reviews Genetics*, 20(3), 135–156. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0082-2>
- Goddard, M. E., & Hayes, B. J. (2009). Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. *Nature Reviews Genetics*, 10(6), 381–391. <https://doi.org/10.1038/nrg2575>
- Gonzalez-Recio, O., Rosa, G. J. M., & Gianola, D. (2014). Machine learning methods and predictive ability metrics for genome-wide prediction of complex traits. *Livestock Science*, 166, 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.05.036>

- Guo, J., Jorjani, H., & Carlborg, Ö. (2012).** A genome-wide association study using international breeding-evaluation data identifies major loci affecting production traits and stature in the Brown Swiss cattle breed. *BMC Genetics*, 13, 82. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-13-82>
- Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlain, A. J., & Goddard, M. E. (2009).** Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science*, 92(2), 433-443. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1646>
- Hayes, B. J., Daetwyler, H. D., & Goddard, M. E. (2016).** Models for genome $\times$ environment interaction: Examples in livestock. *Crop Science*, 56(5), 2251-2259. <https://doi.org/10.2135/cropsci2015.07.0451>
- Hong, E. P., & Park, J. W. (2012).** Sample size and statistical power calculation in genetic association studies. *Genomics & Informatics*, 10(2), 117-122. <https://doi.org/10.5808/GI.2012.10.2.117>
- Ibeagha-Awemu, E. M., Kiefer, H., McKay, S., & Liu, G. E. (2022).** Editorial: Epigenetic Variation Influences on Livestock Production and Disease Traits. *Frontiers in Genetics*, 13, 942747. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.942747>
- Jirtle, R. L., & Skinner, M. K. (2007).** Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*, 8(4), 253-262. <https://doi.org/10.1038/nrg2045>
- Johnston, D. J., Barwick, S. A., Corbet, N. J., Fordyce, G., Holroyd, R. G., Williams, P. J., & Burrow, H. M. (2009).** Genetics of heifer puberty in two tropical beef genotypes in northern Australia and associations with heifer- and steer-production traits. *Animal Production Science*, 49(6), 399-412. <https://doi.org/10.1071/EA08276>
- Koch, R. M., Swiger, L. A., Chambers, D., & Gregory, K. E. (1963).** Efficiency of feed use in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 22(2), 486-494. <https://doi.org/10.2527/jas1963.222486x>
- Littlejohn, M. D., Tiplady, K., Fink, T. A., Lehnert, K., Lopdell, T., Johnson, T., Couldrey, C., Keehan, M., Sherlock, R. G., Harland, C., Scott, A., Snell, R. G., Davis, S. R., & Spelman, R. J. (2016).** Sequence-based Association Analysis Reveals an MGST1 eQTL with Pleiotropic Effects on Bovine Milk Composition. *Scientific Reports*, 6, 25376. <https://doi.org/10.1038/srep25376>
- Lupo, A., Cesaro, E., Montano, G., Zurlo, D., Izzo, P., & Costanzo, P. (2013).** KRAB-zinc finger proteins: A repressor family displaying multiple biological functions. *Current Genomics*, 14(4), 268-278. <https://doi.org/10.2174/13892029113149990002>
- Meuwissen, T., Hayes, B., & Goddard, M. (2016).** Genomic selection: A paradigm shift in animal breeding. *Animal Frontiers*, 6(1), 6-14. <https://doi.org/10.2527/af.2016-0002>
- Nkrumah, J. D., Okine, E. K., Mathison, G. W., Schmid, K., Li, C., Basarab, J. A., Price, M. A., Wang, Z., & Moore, S. S. (2006).** Relationships of feedlot feed efficiency, performance, and feeding behavior with metabolic rate, methane production, and energy partitioning in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 84(1), 145-153. <https://doi.org/10.2527/2006.841145x>
- Ponsioen, B., van Zeijl, L., Moolenaar, W. H., & Jalink, K. (2007).** Direct measurement of cyclic AMP diffusion and signaling through connexin43 gap junctional channels. *Experimental Cell Research*, 313(2), 415-423. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2006.10.029>
- Sandor, C., Li, W., Coppieters, W., Druet, T., Charlier, C., & Georges, M. (2012).** Genetic variants in REC8, RNF212, and PRDM9 influence male recombination in cattle. *PLoS Genetics*, 8(7), e1002854. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002854>
- Sherman, E. L., Nkrumah, J. D., Murdoch, B. M., Li, C., Wang, Z., Fu, A., & Moore, S. S. (2008).** Polymorphisms and haplotypes in the bovine neuropeptide Y, growth hormone receptor, ghrelin, insulin-like growth factor 2, and uncoupling proteins 2 and 3 genes and their associations with measures of growth, performance, feed efficiency, and carcass merit in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 86(1), 1-16. <https://doi.org/10.2527/jas.2006-799>
- Shih, J. C., Chen, K., & Ridd, M. J. (1999).** Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 197-217. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.197>
- Simpson, A. J., Caballero, O. L., Jungbluth, A., Chen, Y. T., & Old, L. J. (2005).** Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5(8), 615-625. <https://doi.org/10.1038/nrc1669>
- Stephens, F. B., Constantin-Teodosiu, D., & Greenhaff, P. L. (2007).** New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 581(2), 431-444. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.125799>

- Stubbs, L., Sun, Y., & Caetano-Anolles, D. (2011). Function and Evolution of C2H2 Zinc Finger Arrays. *Sub-cellular Biochemistry*, 52, 75–94. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9069-0_4
- Suravajhala, P., Kogelman, L. J., & Kadarmideen, H. N. (2016). Multi-omic data integration and analysis using systems genomics approaches: Methods and applications in animal production, health and welfare. *Genetics Selection Evolution*, 48(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0217-x>
- Szklarczyk, D., Nastou, K., Koutrouli, M., Kirsch, R., Mehryary, F., Hachilif, R., Hu, D., Peluso, M. E., Huang, Q., Fang, T., Doncheva, N. T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2025). The STRING database in 2025: protein networks with directionality of regulation. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D730–D737. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1113>
- Van den Bout, I., & Divecha, N. (2009). PIP5K-driven PtdIns(4,5)P2 synthesis: Regulation and cellular functions. *Journal of Cell Science*, 122(21), 3837–3850. <https://doi.org/10.1242/jcs.056127>
- VanRaden, P. M. (2008). Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*, 91(11), 4414–4423. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0980>
- Vaz, F. M., & Wanders, R. J. (2002). Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochemical Journal*, 361(Pt 3), 417–429. <https://doi.org/10.1042/bj3610417>
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393(6684), 440–442. <https://doi.org/10.1038/30918>
- Whitlock, M. C. (2005). Combining probability from independent tests: The weighted Z-method is superior to Fisher’s approach. *Journal of Evolutionary Biology*, 18(5), 1368–1373. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2005.00917.x>
- Wise, A. L., Gyi, L., & Manolio, T. A. (2013). eXclusion: toward integrating the X chromosome in genome-wide association analyses. *American Journal of Human Genetics*, 92(5), 643–647. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.03.017>
- Young, M. D., Wakefield, M. J., Smyth, G. K., & Oshlack, A. (2010). Gene ontology analysis for RNA-seq: Accounting for selection bias. *Genome Biology*, 11(2), R14. <https://doi.org/10.1186/gb-2010-11-2-r14>
- Zhang, B., & Horvath, S. (2005). A general framework for weighted gene co-expression network analysis. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 4(1), Article 17. <https://doi.org/10.2202/1544-6115.1128>