

## بررسی ساختار جمعیت و شناسایی نواحی تحت انتخاب در ژنگان اسب‌های کرد و عرب ایرانی

صابر محمد مقصودی<sup>۱</sup>، حسن مهربانی یگانه<sup>۲\*</sup>، اردشیر نجاتی جوارمی<sup>۳</sup> و نوید یوسفی مشعوف<sup>۴</sup>

۱، ۲، ۳ و ۴. دانشجوی دکتری، دانشیار، استاد و دانشجوی سابق کارشناسی ارشد، گروه علوم دامی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۱۴ - تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۲۹)

### چکیده

اسب عرب از قدیمی‌ترین نژادهای اسب جهان است. این نژاد عملکرد بسیار خوبی در مسابقات استقامتی و به‌طور کلی عملکرد ورزشی داشته و در تشکیل برخی نژادهای مهم جهان نقش داشته است. در مقابل، اسب کرد که بیشتر در زمین‌های ناهموار و مناطق کوهستانی زندگی می‌کند، مناسب سواری در مناطق کوهستانی و مسابقات چوگان است. برای بررسی ساختار جمعیت و شناسایی قطعه‌های کروموزمی تحت انتخاب در این دو جمعیت، از ۳۸ اسب عرب و ۵۸ اسب کرد نمونه خون و مو گرفته شد. نمونه‌ها پس از استخراج DNA، توسط 670K Axiom Equine Genotyping Array تعیین نژادگان (ژنوتیپ) شدند. تحلیل مؤلفه‌های اصلی (PCA) روی داده‌های به‌دست‌آمده از تعیین نژادگان انجام شد؛ سپس آماره Fst برای هر SNP محاسبه و برای جلوگیری از اثر تنوع تصادفی ذاتی Fst محاسبه‌شده برای تک SNP، آن‌ها در طول هر کروموزوم همگن شدند. نتایج به‌دست‌آمده از تحلیل مؤلفه‌های اصلی این دو جمعیت نشان داد اسب‌های عرب ایرانی نسبت به اسب‌های کرد تنوع ژنتیکی بالاتری دارند. در این تحقیق، نشانه‌های انتخاب در شش جایگاه ژنگانی (ژنومی) شناسایی شد که بالاترین میزان آماره Fst در کروموزوم شماره ۸ مشاهده شد. حاشیه‌نویسی جایگاه‌های تحت انتخاب منجر به شناسایی ژن‌هایی همانند ژن‌های CaMKK2، ATP2A2 و MLXIP شد، که به‌احتمال با عملکرد در مسابقات استقامتی و به‌طور کلی عملکرد ورزشی در اسب‌ها مرتبط هستند و برای بررسی‌های بیشتر پیشنهاد می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: تنوع ژنتیکی، نژاد اسب عرب، نژاد اسب کرد، نشانه‌های انتخاب.

## Investigating population structure and identifying signatures of selection in Iranian Kurdish and Arabian horses

Saber Mohammad Maghsoodi<sup>1</sup>, Hassan Mehrabani Yeganeh<sup>2\*</sup>, Ardeshir Nejati Javaremi<sup>3</sup>, Navid Yousefi Mashouf<sup>4</sup>

1, 2, 3, 4. Ph.D. Candidate, Associate Professor, Professor and Former M.Sc. Student, Department of Animal Science, University College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran

(Received: Nov. 5, 2017 - Accepted: Dec. 20, 2017)

### ABSTRACT

The Arab horse breed is one of the most ancient horse breeds. Arabian horses are famous for endurance riding and flat racing. Moreover, this breed has contributed to the formation of some of the most important horse breeds in the world. Kurdish horses are found in rough terrain and hilly regions and they are suitable for riding in hilly areas and Polo tournament. To investigate the population structure and to find the signatures of selection in the genome of Arabian and Kurdish horses, blood and hair samples from 38 Arabian and 58 Kurdish horses were taken and genotyped using the 670K Axiom Equine Genotyping Array. Principal component analysis (PCA) was carried out on the genotypic data and Fst statistic for each SNP was calculated. Fst values were smoothed over each chromosome. PCA showed that the Arabian horse population is more genetically diverse than the Kurdish horses. We identified six genomic regions showing signatures of selection. The strongest signal of selection was found in ECA8. Annotation of the regions of the genome that showed selection signatures revealed candidate genes e.g. CaMKK2, MLXIP and ATP2A2 that may involve in endurance riding and racing. These genes for further studies are proposed.

**Keywords:** Arabian horse breed, genetic diversity, Kurdish horse breed, selection signatures.

\* Corresponding author E-mail: hmehrabani@ut.ac.ir

### مقدمه

از زمان اهلی شدن اسب در منطقه اوراسیا یعنی از حدود ۶۰۰۰ سال پیش، اسبها همیشه برای صفات توان، سرعت و استقامت انتخاب شده‌اند (Gu *et al.*, 2009). انتخاب باعث تغییر در تنوع جایگاه‌های تحت انتخاب و جایگاه‌های مجاور آن می‌شود. ردپای ژنتیکی که انتخاب بر جا می‌گذارد را نشانه‌های انتخاب می‌گویند و می‌توان از آن برای شناسایی جایگاه‌های تحت انتخاب استفاده کرد (De Simoni Gouveia *et al.*, 2014). تاکنون بررسی‌های زیادی برای شناسایی نشانه‌های انتخاب در اسب انجام شده (Gu *et al.*, 2009; Hill *et al.*, 2010; Moon *et al.*, 2015; Petersen *et al.*, 2013) که در آن‌ها برای شناسایی جایگاه‌های تحت انتخاب با استفاده از داده‌های ژنگانی (ژنومیک)، روش‌های مختلفی به کار رفته است. یکی از معمول‌ترین روش‌های شناسایی جایگاه‌های تحت انتخاب از روی داده‌های ژنگانی، استفاده از آماره شاخص تثبیت یا Fst است (Sabeti *et al.*, 2006). آماره شاخص تثبیت یا Fst به‌طور گسترده‌ای برای اندازه‌گیری فاصله بین جمعیت‌ها که ناشی از ساختار ژنتیکی آن‌ها است استفاده می‌شود (Chen *et al.*, 2015). آماره Fst، از تفاوت در فراوانی‌های آلی در بین جمعیت‌ها برای محاسبه فشار انتخاب متفاوت در یک جمعیت نسبت به جمعیت دیگر استفاده می‌کند و به کمک آن می‌توان به رخداد انتخاب‌های بالقوه در ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ نسل پیش پی برد (Cadzow *et al.*, 2014). از روش‌های زیادی برای محاسبه Fst استفاده می‌شود که یکی از آن‌ها، استفاده از روش محاسبه پیشنهاد شده توسط Weir and Cockerham (1984) است که به دلیل توان بالای این روش و سادگی محاسبه آن، به‌طور گسترده‌ای استفاده می‌شود (Holsinger *et al.*, 2009). Fst بالا نشان‌دهنده انتخاب مثبت است درحالی‌که Fst منفی نشان‌دهنده انتخاب خنثی و یا منفی در یک جایگاه است (Zhao *et al.*, 2015).

نژادهای اسب ایرانی را با توجه به منشأ و محل پرورش آن‌ها می‌توان به چهار گروه اصلی اسب‌های دشت‌های آبرفتی شمال (مانند نژاد کاسپین)،

اسب‌های منطقه شمال شرق (مانند نژاد ترکمن)، اسب‌های مناطق کوهستانی غرب (مانند نژاد کرد) و اسب‌های جنوب غرب و فلات مرکزی (مانند نژاد عرب) تقسیم کرد (Rafeie *et al.*, 2011).

اسب عرب یکی از قدیمی‌ترین (به نظر برخی قدیمی‌ترین) نژادهای جهان است. منشأ اسب عرب به کشورهای اردن، سوریه و ایران در منطقه خاورمیانه و مناطق شمالی آسیای صغیر باز می‌گردد (Kelley, 2002). این نژاد در پایه‌گذاری بسیاری از نژادهای دیگر مانند تاروبرد و لاپیزان دخیل بوده است (Khanshour *et al.*, 2013). در ایران اسب‌های عرب بیشتر در مناطق جنوب غربی کشور زندگی می‌کنند (Moridi *et al.*, 2013). این اسب یکی از نژادهای مناسب برای مسابقات استقامتی (Petersen *et al.*, 2013) و اجراهای نمایشی است (Sobczyńska, 2010). اسب نژاد عرب این توانایی را دارد که فاصله تا ۱۶۰ کیلومتر را با سرعت ۲۰ کیلومتر در ساعت بتازد. این سطح از عملکرد بدنی ناشی از سوخت‌وساز به‌شدت هوازی، سازگاری سامانه قلبی عروقی، دفع کارآمد گرمای بدن و نگهداری هموستاز بدن است (Ricard *et al.*, 2017). اسب‌های کرد در ایران بیشتر در نواحی غربی ایران و در زمین‌های ناهموار و مناطق کوهستانی یافت می‌شوند (Moridi *et al.*, 2013). اسب کرد، صورت عریض‌تر، قد کوتاه‌تر و وزن بیشتری نسبت به اسب عرب دارد (Mosapour Kaleibar *et al.*, 2007). درحالی‌که بیشتر اسب‌هایی که در مسابقات استقامتی زمین‌های هموار استفاده می‌شوند، اسب‌های عرب یا تلاقی (کراس)‌های اسب عرب (Arabian crosses) هستند (Ricard *et al.*, 2007). نژاد کرد بیشتر مناسب اسب‌سواری در مناطق صعب‌العبور و کوهستانی بوده و نیز یکی از بهترین نژادها برای مسابقات چوگان است (Vafaei Sayah *et al.*, 2005).

هدف از این بررسی، ارزیابی ساختار جمعیتی و تنوع ژنتیکی دو نژاد کرد و عرب با استفاده از تحلیل مؤلفه‌های اصلی است که افزون بر آن جایگاه‌های ژنگانی که به‌احتمال بر عملکرد در مسابقات استقامتی و به‌طور کلی عملکرد ورزشی در اسب‌ها مؤثر هستند،

دستور *ibs* در بسته (پکیج) GenABEL نرم‌افزار R محاسبه شد تا یکی از دو نمونه‌ای که در آن‌ها خویشاوندی نزدیک وجود دارد، یعنی نمونه‌ها با  $IBS > 0.8$  (Pérez O'Brien *et al.*, 2014) به‌طور تصادفی از محاسبه‌های بعدی حذف شوند.

برای بررسی ساختار کلی دو جمعیت اسب کرد و اسب عرب، روی داده‌های نژادگانی، تحلیل مؤلفه‌های اصلی (Principal Component Analysis) با استفاده از ماتریس IBS که توسط بسته نرم‌افزاری GenABEL در نرم‌افزار R انجام شد (Aulchenko *et al.*, 2007). برای تحلیل مؤلفه‌های اصلی ضریب خویشاوندی ژنگانی به مربع فاصله اقلیدسی تبدیل شد که به کمک فاصله اقلیدسی، فاصله بین افراد از طریق مقیاس‌بندی چندبعدی کلاسیک (classical multidimensional scaling) با استفاده از تابع *cmdscale* در بسته نرم‌افزاری "stats" نرم‌افزار R محاسبه شد.

به کمک دستوری که در نرم‌افزار R نوشته شد، آماره Fst (Weir *et al.*, 1984) از رابطه زیر محاسبه شد.

$$\widehat{Fst} = \frac{a}{a + b + c}$$

که در آن  $a$ ،  $b$  و  $c$  از رابطه‌های زیر به دست می‌آیند:

$$a = \frac{\bar{n}}{n_c} \left\{ s^2 - \frac{1}{\bar{n}-1} \left[ \bar{p}(1-\bar{p}) - \frac{r-1}{r} s^2 - \frac{1}{4} \bar{h} \right] \right\}$$

$$b = \frac{\bar{n}}{\bar{n}-1} \left[ \bar{p}(1-\bar{p}) - \frac{r-1}{r} s^2 - \frac{2\bar{n}-1}{4\bar{n}} \bar{h} \right]$$

$$c = \frac{1}{2} \bar{h}$$

در این رابطه‌ها  $\bar{n} = \sum_i n_i / r$  با رابطه  $n_i$  اندازه جمعیت نام  $r$  شمار کل جمعیت‌ها ( $r$  در این بررسی برابر ۲) است.  $n_c$  نیز از رابطه  $n_c = (r\bar{n} - \sum_i n_i^2 / r\bar{n}) / (r-1)$  به دست می‌آید.

$\bar{p}$  میانگین فراوانی آلل A در نمونه بوده و رابطه آن برابر  $\bar{p} = \sum_i n_i \bar{p}_i / r\bar{n}$  است. در این رابطه  $\bar{p}_i$  فراوانی آلل A در اندازه نمونه ( $n_i$ ) از جمعیت نام است.  $s^2$  یا واریانس فراوانی‌های آلل A در جمعیت‌های با رابطه محاسبه می‌شود.

$$s^2 = \sum_i n_i (\bar{p}_i - \bar{p})^2 / (r-1) \bar{n}$$

$\bar{h}$  که میانگین فراوانی ناخالصی (هتروزیگوت)ها برای آلل A است نیز از رابطه  $\bar{h} = \sum_i n_i \bar{h}_i / r\bar{n}$  به دست

از طریق محاسبه شاخص Fst در طول کروموزوم و یافتن نشانه‌های انتخاب در این دو نژاد بررسی خواهد شد.

## مواد و روش‌ها

نمونه خون یا نمونه موی یال و یا نمونه دم ۹۶ رأس اسب نژاد کرد از استان‌های کرمانشاه، کردستان، آذربایجان غربی و تهران (انتخاب‌شده بر پایه تیپ ظاهری، منشأ منطقه پرورش و نظر کارشناسان خبره) و ۵۹ رأس اسب نژاد عرب از استان‌های خوزستان و تهران (دارای شناسنامه اسب عرب) گرفته شد (Yousefi Mashouf, 2016). در هنگام نمونه‌گیری سعی بر این بود که با بررسی شجره، در حد امکان نمونه‌ها رابطه خویشاوندی نزدیک نداشته باشند. DNA نمونه‌ها به روش فنول-کلروفرم استخراج شد. پس از بررسی ساختار شجره اسب‌ها، ۵۸ نمونه DNA نژاد کرد (۱۵ مادپان و ۴۳ نریان) و ۳۸ نمونه DNA نژاد عرب (۲۵ مادپان و ۱۳ نریان) برای تعیین نژادگان (ژنوتیپ) به آزمایشگاه Neogen GeneSeek واقع در شهر Lincoln در ایالات متحده آمریکا ارسال و تعیین نژادگان نمونه‌ها توسط کیت ۶۷۰ هزار نشانگری Axiom MNEC670 انجام شد.

پس از دریافت اطلاعات، پالایش داده‌ها روی کل نمونه‌ها انجام گرفت. در آغاز حذف افرادی که نسبت تعیین نژادگان آن‌ها کمتر از ۹۰ درصد بود بررسی شد. پس از آن آلل‌ها با فراوانی نادر (minor allele frequency) و نسبت تعیین نژادگان برای هر SNP در کل نمونه‌ها محاسبه شد. SNPهایی که فراوانی آللی آن‌ها کمتر از ۰/۰۱ بودند (هر فرد ۲ آلل دارد)، حذف شدند، همچنین جایگاه‌هایی که نسبت نژادگان شدن آن‌ها کمتر از ۰/۹۵ بودند حذف شدند. برای جلوگیری از به وجود آمدن مثبت کاذب (DeGiorgio *et al.*, 2014)، SNPهایی که در کل نمونه‌ها به شدت ( $p < 10^{-4}$ ) در نداشتن تعادل هاردی واینبرگ بودند از محاسبه‌ها حذف شدند.

برای جلوگیری از اشتباه‌های احتمالی در ثبت شجره، ماتریس ضریب خویشاوندی ژنگانی جفتی (pairwise genomic kinship coefficient) به کمک

Assembly از طریق وبسایت <http://www.ensembl.org> (Retrieved August 26, 2017) استخراج شدند.

در ادامه QTLهای واقع در نواحی کروموزومی تحت انتخاب از پایگاه اطلاعاتی موجود روی وبسایت <http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/EC> / index (Retrieved August 29, 2017) استخراج شدند.

تحلیل عملکردی ژن‌های موجود در جایگاه‌های تحت انتخاب با استفاده از ابزار حاشیه‌نویسی عملکردی و خوشه‌بندی ژن‌ها در نرم‌افزار بر خط (DAVID) (Dennis et al., 2003) و ابزار جستجوی مسیرهای زیستی در نرم‌افزار تحت وب (KEGG) (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) انجام شد.

### نتایج و بحث

در مرحله پالایش داده‌ها، هیچیک از نمونه‌ها نسبت تعیین نژادگان کمتر از ۹۰ درصد نداشتند، لذا هیچ نمونه‌ای در این مرحله حذف نشد. شمار ۸۲۳۲۱ SNP با فراوانی مینور کمتر از ۰/۰۱ و شمار ۸۰۸۳۷ SNP که نسبت نژادگان شدن آن‌ها کمتر از ۰/۹۵ بودند از محاسبات نهایی حذف شدند. شمار ۷۰۰۹ SNP نیز به دلیل این که به شدت در نبود تعادل هاردی واینبرگ ( $p < 10^{-4}$ ) بودند از محاسبات بعدی حذف شدند. در ادامه با توجه به این که در هیچ کدام از نمونه‌ها  $IBS > 0.8$  (Pérez O'Brien et al., 2014) نبود، لذا هیچ نمونه‌ای به علت خویشاوندی نزدیک ( $IBS > 0.8$ ) حذف نشد. در نهایت همه ۹۶ نمونه نژادگان شده، در تجزیه استفاده شدند.

تحلیل مؤلفه‌های اصلی نشان داد PC (Principal Component) اول ۱۵/۶ درصد و PC دوم ۲/۶ درصد از واریانس کل را توجیه می‌کردند. پیش‌ازین در بررسی نشانه‌های انتخاب PCهای همسان گزارش شده است، همانند بررسی در گاو که PC اول و دوم به ترتیب ۶/۱ و ۳/۷ درصد (Barendse et al., 2009) و در گاو میش که PC اول و دوم به ترتیب ۱۲ و ۲/۲ درصد (Mokhber et al., 2015) و از واریانس کل را شامل می‌شدند و از این داده‌ها برای بررسی نشانه‌های انتخاب استفاده شد.

می‌آید. در این رابطه  $\hat{h}_i$  نسبت مشاهده شده افراد ناخالص (هتروزیگوس) برای آلل A است (Weir et al., 1984).  $F_{st}$  در هنگامی که میزان تفرق نزدیک صفر باشد و یا اندازه نمونه‌ها کوچک باشد می‌تواند منفی باشد (Kullo et al., 2007) برخی از  $F_{st}$ ها در این بررسی نیز اعداد منفی بودند (در مجموع ۱۸۱۲۶۰ SNP) و از آنجا که  $F_{st}$  منفی تفسیر زیستی (بیولوژیک) ندارد، همه اعداد منفی به عنوان صفر در نظر گرفته شدند (Zhao et al., 2015).

از آنجایی که آماره  $F_{st}$  محاسبه شده برای تک جایگاه ژنی (لوکوس) تنوع تصادفی ذاتی دارد، بهتر است برای جلوگیری از خطا به جای گزارش  $F_{st}$  محاسبه شده برای تک جایگاه ژنی،  $F_{st}$ های همگن شده برای برآوردها استفاده شوند لذا  $F_{st}$ های محاسبه شده برای هر SNP در طول هر کروموزوم با استفاده از برآوردکننده پهنای نوار (باند) هسته‌ای متغیر ناحیه‌ای (local variable bandwidth kernel estimator) (Herrmann, 1997) با بسته نرم‌افزاری "loker" در نرم‌افزار R همگن شد. در این روش همگن‌سازی برای برآورد تابع رگرسیون نافراسنجه‌ای از میانگین ناحیه‌ای مشاهده‌ها ( $F_{st}$ ) استفاده می‌شود (Brito et al., 2017).

پس از محاسبه  $F_{st}$ های همگن شده، کل  $F_{st}$ ها رتبه‌بندی شدند و قطعه‌هایی از کروموزوم که میزان آماره  $F_{st}$  در SNPهای آن‌ها جزء ۰/۱ درصد بالای توزیع کل  $F_{st}$ ها قرار داشتند، به عنوان جایگاه‌های تحت انتخاب برگزیده شدند (Kijas et al., 2012; Zhao et al., 2015). در این بررسی قطعه‌های کروموزومی انتخاب شدند که SNPهای آن‌ها  $F_{st}$  بالای ۰/۴۸ دارند.

دستورکار کیفی برای تفسیر  $F_{st}$  به این صورت است که در دامنه ۰-۰/۰۵ نشان‌دهنده تمایز ژنتیکی کم، در دامنه ۰/۰۵-۰/۱۵ نشان‌دهنده تمایز ژنتیکی متوسط، در دامنه ۰/۱۵-۰/۲۵ نشان‌دهنده تمایز ژنتیکی بالا و هنگامی که  $F_{st}$  بالای ۰/۲۵ باشد، نشان‌دهنده تمایز ژنتیکی بسیار بالا است (Li et al., 2014).

پس از شناسایی نواحی کروموزومی تحت انتخاب، ژن‌های نامزد (کاندیدای) موجود در آن‌ها با استفاده از مقایسه طول پنجره با توالی ژنگان EquCab2.0

یک ناحیه ۰/۷۶ میلیون جفت بازی از کروموزوم X مشاهده شد. بالا بودن میزان عددی Fst در کروموزوم X ممکن است به علت کوچکتر بودن اندازه مؤثر جمعیت در این کروموزوم در مقایسه با کروموزومهای اتوزومی باشد (Akey et al., 2002). چون در دیگر بررسی‌های همسان در هنگامی که ۰/۱ درصد بالای کل Fstها انتخاب می‌شدند، مرز معنی‌داری در کروموزوم X تغییر (Zhao et al., 2012; Kijas et al., 2015) نکرد در این بررسی نیز در مرز معنی‌داری در این کروموزوم تغییری داده نشد.

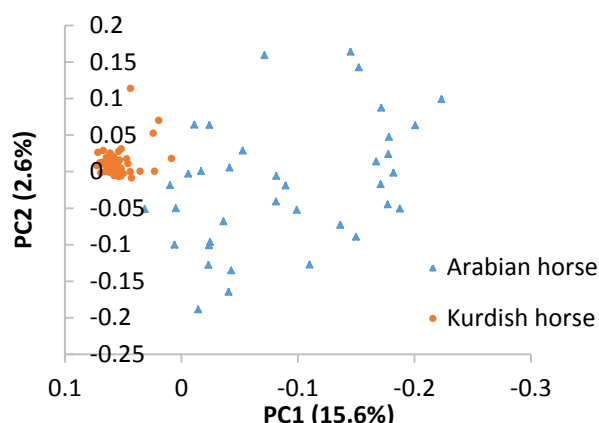
در یک بررسی روی پروفایل ترانسکریپتوم خون اسب‌های عرب در طول برنامه‌های آموزشی نشان داده شد که تمرین‌های بدنی، بیان ژن‌های مرتبط با مسیرهای مختلفی را افزایش می‌دهد که یکی از آنها مسیر سیگنالینگ کلسیم است (Ropka-Molik et al., 2017). در این بررسی حاشیه‌نویسی عملکردی ژن‌ها و تحلیل عملکرد آنها با نرم‌افزار برخط DAVID (Dennis et al., 2003) و تحلیل مسیرهای زیستی با نرم‌افزار KEGG نشان داد که از میان کل ژن‌های تحت انتخاب، مسیرهای زیستی که بیشترین شمار ژن از ژن‌های تحت انتخاب را داشتند شامل مسیر سیگنالینگ کلسیم با چهار ژن (ATP2A2, ORAI1, P2RX4, P2RX7) و مسیر اندوسیتوز با ۳ ژن (ARPC3, VPS29, VPS37B) هستند.

ژن ATP2A2 کدکننده ایزوفورم پروتئین SERCA2 است که در انسان به‌طور عمده در قلب و ماهیچه‌های ساختار بدنی (اسکلتی) بیان می‌شود (Momke et al., 2007a). این پروتئین نوعی پمپ کلسیم است که متعلق به خانواده نوع P (P-type) پمپ‌های کاتیونی است که در تنظیم چرخه (سیکل)‌های انقباض و انبساط نقش دارد (Momke et al., 2007b). ژن ATP2A2 (مرتبط با مسیر سیگنالینگ کلسیم) که در این بررسی، نشانه انتخاب در آن مشاهده شده، پیش‌ازین در بررسی تأثیر انتخاب در گاو نیز به‌عنوان ژن نامزد انتخاب، برگزیده شده بود (Rothhammer et al., 2013). این ژن جزء ژن‌هایی بود که میزان بیان آن پس از آموزش دادن اسب‌های عرب به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد (Ropka-Molik et al., 2017).

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده، در تحلیل مؤلفه‌های اصلی اسب‌های عرب تنوع ژنتیکی بسیار بالایی از خود نشان دادند، درحالی‌که تنوع ژنتیکی در اسب‌های کرد کمتر بود. نتایج این بررسی همسان تحقیقی است که روی توالی DNA میتوکندری اسب‌های عرب انجام شد و در آن نیز تنوع بسیار زیادی را در این اسب‌ها مشاهده کردند (Bowling et al., 2000). بررسی دیگری نیز تنوع در توالی DNA میتوکندری اسب‌های عرب را تأیید کرده است و این تنوع را نشان‌دهنده تنوع بالا در جمعیت پایه‌گذار این نژاد دانسته است (Głazewska, 2010). بررسی روی نشانگرهای میکروستلایت‌ها نیز نشان داده است که در بین کل اسب‌های عرب جهان، اسب‌های عرب خاورمیانه به‌ویژه اسب‌های عرب ایرانی میزان بسیار بالای ناخالصی دارند (Khanshour et al., 2013). همچنین نتایج این بررسی با نتایج بررسی توالی DNA D-Loop میتوکندری که روی پنج نژاد اسب ایرانی شامل اسب‌های عرب ایرانی، کرد، سیستانی، کاسپین و ترکمن انجام شده، همخوانی دارد. در آن بررسی نشان داده شد که اسب‌های عرب به دلیل قدمت بیشتر، هدف‌های متفاوت انتخابی در دوره‌های مختلف و شمار زیاد مادیان‌های جمعیت پایه، تنوع ژنتیکی بیشتری دارند درحالی‌که اسب‌های کرد، حالت محدود و بسته (ایزوله)‌تری داشته و تنوع کمتری را نشان دادند (Moridi et al., 2013).

با توجه به نتایج تحلیل مؤلفه‌های اصلی و نزدیکی مکانی محل زندگی این دو نژاد، ممکن است اسب‌های عرب و اسب‌های کرد جد مشترکی داشته باشند و یا این که احتمال دارد اسب‌های عرب در به وجود آمدن اسب‌های کرد نقش داشته باشند. بررسی روی DNA میتوکندری اسب‌های عرب پیشتر نشان داده است که اسب‌های عرب با بسیاری از نژادهای اسب منشأ مشترک دارند (Głazewska, 2010).

جدول ۱ ژن‌ها و تنها QTL موجود در جایگاه‌های تحت انتخاب، یا نواحی از کروموزوم‌ها که در شکل ۲ بالاتر از مرز ۰/۴۸ هستند (جایگاه‌هایی که Fst آن‌ها در ۰/۱ درصد بالای کل Fstها قرار دارند) را نشان می‌دهد. بالاترین میزان عددی Fst در یک ناحیه ۱/۶۴ میلیون جفت بازی، غنی از ژن در کروموزوم شماره ۸ و



شکل ۱. نتایج تحلیل مؤلفه‌های اصلی بر پایه اطلاعات SNPهای ژنگان اسب‌های عرب و کرد  
Figure 1. Principal component analysis (PC1 vs PC2) of SNP genotypes from Arabian and Kurdish horses

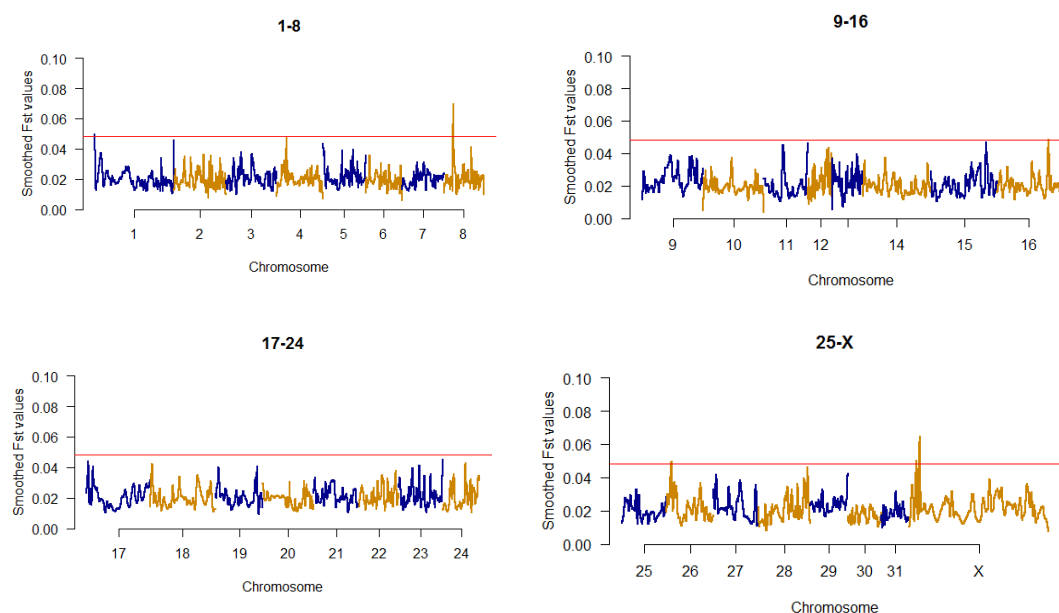
جدول ۱. ژن‌ها و QTL‌های شناسایی شده در جایگاه‌های تحت انتخاب  
Table 1. Detected genes and QTL in the regions under selection

Chromosome	Position (Mbp)	Genes	QTL ID and trait names	The average Fst for the SNPs in the region
1	0.01-0.07	SYCE1	-	0.049
8	21.31-22.95	PPTC7, RAD9B, VPS29, FAM216A, GPN3, ARPC3, ANAPC7, ATP2A2, IFT81, P2RX7, P2RX4, CAMKK2, RNF34, ANAPC5, KDM2B, U6, ORAI1, MORN3, TMEM120B, RHOF, SETD1B, HPD, WDR66, BCL7A, MLXIP, IL31, LRRC43, B3GNT4, DIABLO, CLIP1, ZCCHC8, SNORA9, KNTC1, HCAR1, DENR, CCDC62, HIP1R, VPS37B	37914 (Jumping test scores)	0.061
16	70.65-70.75		-	0.048
26	4.33-4.6	CADM2	-	0.049
X	6.05-6.51	SHROOM2, CLDN34, WWC3, CLCN4	-	0.049
X	8.85-9.61	U6, EGFL6, TCEANC, RAB9A, OFD1, GPM6B	-	0.059

میزان  $F_{st}$  قرار دارد، ژن  $CaMKK2$  است که پیش‌ازاین در بررسی تأثیر انتخاب در گاو به‌عنوان ژن نامزد انتخاب گزارش شده بود (Rothammer *et al.*, 2013). ژن  $CaMKK2$  مسئول ساخت آنزیم  $CaMKK2$  است که در آبشار کیناز وابسته به کلسیم/کالمودیلین نقش دارد. بافت‌های ساختار بدنی  $Ca^{+2}$  ذخیره می‌کنند و  $Ca^{+2}$  درون‌یاخته‌ای یک پیام‌رسان ثانویه است که با گیرنده‌های  $Ca^{+2}$  کالمودیلین احساس می‌شود. سیگنالینگ که بواسطه  $Ca^{+2}/CaM$  است، نقش مهمی در تمایز، افزونش و سوخت‌وساز (متابولیسم) دارد (Colomer *et al.*, 2007). نشان داده شده است که سطح بیان ژن  $CaMKK2$  در هنگام تشکیل ماهیچه در زمان پس از زایمان (تمایز و افزونش میوبلاست) و ترمیم ماهیچه پس از جراحی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (Ye *et al.*, 2016).

ژن  $MLXIP$  در کروموزوم شماره ۸ که در این بررسی از جمله ژن‌های کاندیدای انتخاب است، پیش‌ازاین به‌عنوان ژن تحت انتخاب در اسب گزارش نشده، اما با توجه به نقش این ژن در تحریک تشکیل ماهیچه پس از تمرین‌های بدنی (Hunt *et al.*, 2015) می‌تواند از ژن‌های مهم برای بررسی‌های بیشتر باشد. این ژن در تنظیم پاسخ به سطوح مختلف گلوکز نقش دارد و به‌طور عمده در ماهیچه‌ها و کبد بیان می‌شود و باعث افزایش سطح لاکتات در پاسخ به گرسنگی کوتاه‌مدت و تمرین‌های بدنی می‌شود (Imamura *et al.*, 2014). این ژن با همکاری دیگر ژن‌های مرتبط با  $MLX$  در پاسخ به تغییر سطح گلوکز ماهیچه، در نهایت باعث تحریک فرآیند ماهیچه سازی می‌شوند (Hunt *et al.*, 2015).

ژن مهم دیگر شناسایی شده در این بررسی که در ناحیه تحت انتخاب کروموزوم شماره ۸ با بالاترین



شکل ۲. Fst همگن شده که در هر کروموزوم‌های مختلف. خط قرمز افقی نشان‌دهنده سطح معنی‌داری ۰/۰۴۸ است.  
Figure 2. The smoothed Fst in different chromosomes. The horizontal red line is the significance level 0.048

برای صفت مرتبط با ویژگی‌های ماهیچه و استعداد مسابقه در ژن‌های MSTN (Petersen *et al.*, 2012) و PDK4 (پیروات دهیدروژناز کیناز ایزیم ۴) (Hill *et al.*, 2010) و برای صفت تعیین رنگ پوشش در ژن MC1R (Petersen *et al.*, 2013) نشان‌های انتخاب مشاهده می‌شود. در این بررسی در این ژن‌ها، نشان‌های انتخاب مشاهده نشد که می‌تواند به دلیل فشار انتخاب همسان روی این صفات در هر دو نژاد باشد (Petersen *et al.*, 2013).

بر پایه نتایج این بررسی، در کروموزوم شماره ۱۶ جایگاه تحت انتخابی وجود دارد که هنوز هیچ ژنی در این ناحیه شناسایی نشده است. با توجه به این که بررسی‌های دیگر نشان داده که نواحی غیر کدکننده، می‌توانند عملکرد معنی‌دار در تعیین میزان بیان ژن‌ها داشته باشند (Maurano *et al.*, 2012; Vernot *et al.*, 2012)، این ناحیه می‌تواند در میزان بیان ژن خاصی اثر داشته باشد و پیشنهاد می‌شود که در بررسی‌های آینده بررسی شود.

#### نتیجه‌گیری کلی

در این بررسی که با استفاده از تحلیل مؤلفه‌های اصلی و

بنابر جدول ۱، در نواحی تحت انتخاب تنها یک QTL (۲۱/۵-۲۱/۵Mb) (۸) شناخته شده وجود داشت، که مرتبط با امتیاز پرش اسب (Schroder *et al.*, 2012) بود که می‌تواند به دلیل عملکرد خوبی نژاد عرب در مسابقات پرش با اسب (Sobczyńska, 2010) باشد.

شماری از ژن‌های نامزد انتخاب مرتبط با سوخت‌وساز ماهیچه و یا ماهیچه‌سازی نبودند، مانند ژن SYCE1 که در میوز نقش دارد و اثبات شده که این ژن برای باروری نرها و ماده‌ها ضروری است (Bolcun-Filas *et al.*, 2009)، همچنین ژن CADM2 که کدکننده مولکول متصل‌کننده یاخته‌های سیناپسی بوده و مرتبط با عملکرد مغز و رفتار است (Freedman *et al.*, 2016). بررسی روی هاپلوتیپ‌های DNA بیماران اوتیسم نشان داده است که ناخالصی ناحیه اطراف ژن CADM2 در این بیماران کاهش می‌یابد (Casey *et al.*, 2012). بررسی‌های پیشین، نشان‌های انتخاب در این ژن را در سگ‌های اهلی (Freedman *et al.*, 2016) و گاوهای هلشتاین ایالات متحده آمریکا (Kim *et al.*, 2013) گزارش کرده‌اند.

بررسی‌های پیشین روی اسب نشان داده، برای صفت اندازه بدن در ژن LASP1 (Makvandi-Nejad *et al.*, )

در آن‌ها مشاهده می‌شود. به احتمال در این قطعه‌های کروموزومی، ژن‌های مرتبط با عملکرد در مسابقات استقامتی و به‌طور کلی عملکرد ورزشی (همانند ژن‌های CaMKK2، MLXIP و ATP2A2) وجود دارند که می‌توان از آن‌ها برای بررسی‌های ژن‌های نامزدی عملکرد ورزشی و یافتن QTL‌های مرتبط با آن استفاده کرد.

محاسبه آماره Fst از داده‌های SNP‌های دو نژاد کرد و عرب انجام و مشخص شد که این دو نژاد از لحاظ ژنتیکی به هم نزدیک هستند و اسب‌های عرب تنوع ژنتیکی بیشتری نسبت به اسب‌های کرد دارند. در این بررسی قطعه‌های کروموزومی و چندین ژن (به‌ویژه روی کروموزوم شماره ۸ شناسایی شدند که نشانه‌های انتخاب

## REFERENCES

1. Akey, J. M., Zhang, G., Zhang, K., Jin, L. & Shriver, M. D. (2002). Interrogating a high-density SNP map for signatures of natural selection. *Genome Research*, 12(12), 1805-1814.
2. Aulchenko, Y. S., Ripke, S., Isaacs, A. & van Duijn, C. M. (2007). GenABEL :an R library for genome-wide association analysis. *Bioinformatics*, 23(10), 1294-1296.
3. Barendse, W., Harrison, B. E., Bunch, R. J., Thomas, M. B. & Turner, L. B. (2009). Genome wide signatures of positive selection: the comparison of independent samples and the identification of regions associated to traits. *BMC Genomics*, 10, 178.
4. Bolcun-Filas, E., Hall, E., Speed, R., Taggart, M., Grey, C., de Massy, B., Benavente, R. & Cooke, H. J. (2009). Mutation of the mouse Syce1 gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair. *PLoS Genetics*, 5(2), e1000393.
5. Bowling, A. T., Del Valle, A. & Bowling, M. (2000). A pedigree-based study of mitochondrial D-loop DNA sequence variation among Arabian horses. *Animal Genetics*, 31(1), 1-7.
6. Brito, L. F., Kijas, J. W., Ventura, R. V., Sargolzaei, M., Porto-Neto, L. R., Canovas, A., Feng, Z., Jafarikia, M. & Schenkel, F. S. (2017). Genetic diversity and signatures of selection in various goat breeds revealed by genome-wide SNP markers. *BMC Genomics*, 18(1), 229.
7. Cadzow, M., Boocock, J., Nguyen, H. T., Wilcox, P., Merriman, T. R. & Black, M. A. (2014). A bioinformatics workflow for detecting signatures of selection in genomic data. *Frontiers in Genetics*, 5, 293.
8. Casey, J. P., Magalhaes, T., Conroy, J. M., Regan, R., Shah, N., Anney, R., Shields, D. C., Abrahams, B. S., Almeida, J., Bacchelli, E., Bailey, A. J., Baird, G., Battaglia, A., Berney, T., Bolshakova, N., Bolton, P. F., Bourgeron, T., Brennan, S., Cali, P., Correia, C., Corsello, C., Coutanche, M., Dawson, G., de Jonge, M., Delorme, R., Duketis, E., Duque, F., Estes, A., Farrar, P., Fernandez, B. A., Folstein, S. E., Foley, S., Fombonne, E., Freitag, C. M., Gilbert, J., Gillberg, C., Glessner, J. T., Green, J., Guter, S. J., Hakonarson, H., Holt, R., Hughes, G., Hus, V., Iglizios, R., Kim, C., Klauck, S. M., Kolevzon, A., Lamb, J. A., Leboyer, M., Le Couteur, A., Leventhal, B. L., Lord, C., Lund, S. C., Maestrini, E., Mantoulan, C., Marshall, C. R., McConachie, H., McDougle, C. J., McGrath, J., McMahon, W. M., Merikangas, A., Miller, J., Minopoli, F., Mirza, G. K., Munson, J., Nelson, S. F., Nygren, G., Oliveira, G., Pagnamenta, A. T., Papanikolaou, K., Parr, J. R., Parrini, B., Pickles, A., Pinto, D., Piven, J., Posey, D. J., Poustka, A., Poustka, F., Ragoussis, J., Roge, B., Rutter, M. L., Sequeira, A. F., Soorya, L., Sousa, I., Sykes, N., Stoppioni, V., Tancredi, R., Tauber, M., Thompson, A. P., Thomson, S., Tsiantis, J., Van Engeland, H., Vincent, J. B., Volkmar, F., Vorstman, J. A., Wallace, S., Wang, K., Wassink, T. H., White, K., Wing, K., Wittmeyer, K., Yaspan, B. L., Zwaigenbaum, L., Betancur, C., Buxbaum, J. D., Cantor, R. M., Cook, E. H., Coon, H., Cuccaro, M. L., Geschwind, D. H., Haines, J. L., Hallmayer, J., Monaco, A. P., Nurnberger, J. I., Jr., Pericak-Vance, M. A., Schellenberg, G. D., Scherer, S. W., Sutcliffe, J. S., Szatmari, P., Vieland, V. J., Wijsman, E. M., Green, A., Gill, M., Gallagher, L., Vicente, A. & Ennis, S. (2012). A novel approach of homozygous haplotype sharing identifies candidate genes in autism spectrum disorder. *Human Genetics*, 131(4), 565-579.
9. Chen, G., Yuan, A., Shriner, D., Tekola-Ayele, F., Zhou, J., Bentley, A. R., Zhou, Y., Wang, C., Newport, M. J., Adeyemo, A. & Rotimi, C. N. (2015). An Improved F(st) Estimator. *PLoS One*, 10(8), e0135368.
10. Colomer, J. & Means, A. R. (2007). Physiological roles of the Ca<sup>2+</sup>/CaM-dependent protein kinase cascade in health and disease. *Subcell Biochem*, 45, 169-214.
11. De Simoni Gouveia, J. J., da Silva, M. V., Paiva, S. R. & de Oliveira, S. M. (2014). Identification of selection signatures in livestock species. *Genetics and Molecular Biology*, 37(2), 330-342.
12. DeGiorgio, M., Lohmueller, K. E. & Nielsen, R. (2014). A model-based approach for identifying signatures of ancient balancing selection in genetic data. *PLoS Genetics*, 10(8), e1004561.



13. Dennis, G., Jr., Sherman, B. T., Hosack, D. A., Yang, J., Gao, W., Lane, H. C. & Lempicki, R. A. (2003). DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biology*, 4(5), P3.
14. Freedman, A. H., Schweizer, R. M., Ortega-Del Vecchyo, D., Han, E., Davis, B. W., Gronau, I., Silva, P. M., Galaverni, M., Fan, Z., Marx, P., Lorente-Galdos, B., Ramirez, O., Hormozdiari, F., Alkan, C., Vila, C., Squire, K., Geffen, E., Kusak, J., Boyko, A. R., Parker, H. G., Lee, C., Tadisotla, V., Siepel, A., Bustamante, C. D., Harkins, T. T., Nelson, S. F., Marques-Bonet, T., Ostrander, E. A., Wayne, R. K. & Novembre, J. (2016). Demographically-Based Evaluation of Genomic Regions under Selection in Domestic Dogs. *PLoS Genetics*, 12(3), e1005851.
15. Głażewska, I. (2010). Speculations on the origin of the Arabian horse breed. *Livestock Science*, 129(1), 49-55.
16. Gu, J., Orr, N., Park, S. D., Katz, L. M., Sulimova, G., MacHugh, D. E. & Hill, E. W. (2009). A genome scan for positive selection in thoroughbred horses. *PLoS One*, 4(6), e5767.
17. Herrmann, E. (1997). Local bandwidth choice in kernel regression estimation. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 6(1), 35-54.
18. Hill, E. W., Gu, J., McGivney, B. A. & MacHugh, D. E. (2010). Targets of selection in the Thoroughbred genome contain exercise-relevant gene SNPs associated with elite racecourse performance. *Animal Genetics*, 41 Suppl 2, 56-63.
19. Holsinger, K. E. & Weir, B. S. (2009). Genetics in geographically structured populations: defining, estimating and interpreting F(ST). *Nature Reviews Genetics*, 10(9), 639-650.
20. Hunt, L. C., Xu, B., Finkelstein, D., Fan, Y., Carroll, P. A., Cheng, P. F., Eisenman, R. N. & Demontis, F. (2015). The glucose-sensing transcription factor MLX promotes myogenesis via myokine signaling. *Genes & Development*, 29(23), 2475-2489.
21. Imamura, M., Chang, B. H., Kohjima, M., Li, M., Hwang, B., Taegtmeier, H., Harris, R. A. & Chan, L. (2014). MondoA deficiency enhances sprint performance in mice. *Biochemical Journal*, 464(1), 35-48.
22. Kelley, B. P. (2002). *Horse breeds of the world*. Philadelphia: Chelsea House Publishers.
23. Khanshour, A., Conant, E., Juras, R. & Cothran, E. G. (2013). Microsatellite analysis of genetic diversity and population structure of Arabian horse populations. *Journal of Heredity*, 104(3), 386-398.
24. Kijas, J. W., Lenstra, J. A., Hayes, B., Boitard, S., Porto Neto, L. R., San Cristobal, M., Servin, B., McCulloch, R., Whan, V., Gietzen, K., Paiva, S., Barendse, W., Ciani, E., Raadsma, H., McEwan, J., Dalrymple, B. & International Sheep Genomics Consortium, M. (2012). Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biology*, 10(2), e1001258.
25. Kim, E. S., Cole, J. B., Huson, H., Wiggans, G. R., Van Tassell, C. P., Crooker, B. A., Liu, G., Da, Y. & Sonstegard, T. S. (2013). Effect of artificial selection on runs of homozygosity in U.S. Holstein cattle. *PLoS One*, 8(11), e80813.
26. Kullo, I. J. & Ding, K. (2007). Patterns of population differentiation of candidate genes for cardiovascular disease. *BMC Genetics*, 8, 48.
27. Li, X., Yang, S., Tang, Z., Li, K., Rothschild, M. F., Liu, B. & Fan, B. (2014). Genome-wide scans to detect positive selection in Large White and Tongcheng pigs. *Animal Genetics*, 45(3), 329-339.
28. Makvandi-Nejad, S., Hoffman, G. E., Allen, J. J., Chu, E., Gu, E., Chandler, A. M., Lored, A. I., Bellone, R. R., Mezey, J. G., Brooks, S. A. & Sutter, N. B. (2012). Four loci explain 83% of size variation in the horse. *PLoS One*, 7(7), e39929.
29. Maurano, M. T., Humbert, R., Rynes, E., Thurman, R. E., Haugen, E., Wang, H., Reynolds, A. P., Sandstrom, R., Qu, H., Brody, J., Shafer, A., Neri, F., Lee, K., Kutayavin, T., Stehling-Sun, S., Johnson, A. K., Canfield, T. K., Giste, E., Diegel, M., Bates, D., Hansen, R. S., Neph, S., Sabo, P. J., Heimfeld, S., Raubitschek, A., Ziegler, S., Cotsapas, C., Sotoodehnia, N., Glass, I., Sunyaev, S. R., Kaul, R. & Stamatoyannopoulos, J. A. (2012). Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science*, 337(6099), 1190-1195.
30. Mokhber, M., Moradi Shahrababak, M., Sadeghi, M., Moradi Shahrababak, H. & Williams, J. (2015). Genome-Wide Survey of signature of positive selection in Khuzestani and Mazandrani buffalo breeds. *Iranian Journal of Animal Science*, 46(2), 119-131. (in Farsi)
31. Momke, S. & Distl, O. (2007a). Molecular characterization of the equine ATP2A2 gene. *Cytogenet Genome Research*, 116(4), 256-262.
32. Momke, S. & Distl, O. (2007b). Molecular genetic analysis of the ATP2A2 gene as candidate for chronic pastern dermatitis in German draft horses. *Journal of Heredity*, 98(3), 267-271.
33. Moon, S., Lee, J. W., Shin, D., Shin, K. Y., Kim, J., Choi, I. Y., Kim, J. & Kim, H. (2015). A Genome-wide Scan for Selective Sweeps in Racing Horses. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 28(11), 1525-1531.

34. Moridi, M., Masoudi, A. A., Vaez Torshizi, R. & Hill, E. W. (2013). Mitochondrial DNA D-loop sequence variation in maternal lineages of Iranian native horses. *Animal Genetics*, 44(2), 209-213.
35. Mosapour Kaleibar, P., Aghazade, A. M., Hassanpour, A., Mahpeikar, H. A. & Ebrahimi Hamed, M. (2007). A study on some phenotypic characteristics of the Karabakh horse in comparison with the Kurdish and Arabian horses. *J. Spe. Vet. Sci. Islam. Azad. Uni. Tabriz.*, 1(1), 27-33. (in Farsi)
36. Pérez O'Brien, A. M., Utsunomiya, Y. T., Mészáros, G., Bickhart, D. M., Liu, G. E., Van Tassell, C. P., Sonstegard, T. S., Da Silva, M. V., Garcia, J. F. & Sölkner, J. (2014). Assessing signatures of selection through variation in linkage disequilibrium between taurine and indicine cattle. *Genetics Selection Evolution*, 46(1), 19.
37. Petersen, J. L., Mickelson, J. R., Rendahl, A. K., Valberg, S. J., Andersson, L. S., Axelsson, J., Bailey, E., Bannasch, D., Binns, M. M., Borges, A. S., Brama, P., da Camara Machado, A., Capomaccio, S., Cappelli, K., Cothran, E. G., Distl, O., Fox-Clipsham, L., Graves, K. T., Guerin, G., Haase, B., Hasegawa, T., Hemmann, K., Hill, E. W., Leeb, T., Lindgren, G., Lohi, H., Lopes, M. S., McGivney, B. A., Mikko, S., Orr, N., Penedo, M. C., Piercy, R. J., Raekallio, M., Rieder, S., Roed, K. H., Swinburne, J., Tozaki, T., Vaudin, M., Wade, C. M. & McCue, M. E. (2013). Genome-wide analysis reveals selection for important traits in domestic horse breeds. *PLoS Genetics*, 9(1), e1003211.
38. Rafeie, F., Amirinia, C., Nejati Javaremi, A., Mirhoseini, S. Z. & Amirmozafari, N. (2011). A study of patrilineal genetic diversity in Iranian indigenous horse breeds. *African Journal of Biotechnology*, 10(75), 17347-17352.
39. Ricard, A., Robert, C., Blouin, C., Baste, F., Torquet, G., Morgenthaler, C., Riviere, J., Mach, N., Mata, X., Schibler, L. & Barrey, E. (2017). Endurance Exercise Ability in the Horse: A Trait with Complex Polygenic Determinism. *Frontiers in Genetics*, 8, 89.
40. Ricard, A. & Touvais, M. (2007). Genetic parameters of performance traits in horse endurance races. *Livestock Science*, 110(1), 118-125.
41. Ropka-Molik, K., Stefaniuk-Szmukier, M., Zukowski, K., Piorkowska, K., Gurgul, A. & Bugno-Poniewierska, M. (2017). Transcriptome profiling of Arabian horse blood during training regimens. *BMC Genetics*, 18(1), 31.
42. Rothhammer, S., Seichter, D., Forster, M. & Medugorac, I. (2013). A genome-wide scan for signatures of differential artificial selection in ten cattle breeds. *BMC Genomics*, 14, 908.
43. Sabeti, P. C., Schaffner, S. F., Fry, B., Lohmueller, J., Varilly, P., Shamovsky, O., Palma, A., Mikkelsen, T. S., Altshuler, D. & Lander, E. S. (2006). Positive natural selection in the human lineage. *Science*, 312(5780), 1614-1620.
44. Schroder, W., Klostermann, A., Stock, K. F. & Distl, O. (2012). A genome-wide association study for quantitative trait loci of show-jumping in Hanoverian warmblood horses. *Animal Genetics*, 43(4), 392-400.
45. Sobczyńska, M. (2010). Genetic parameters of racing performance indices in Polish Arabian horses. *Livestock Science*, 131(2), 245-249.
46. Vafaei Sayah, G. & Mehrannezhad, R. (2005). Cytogenetical study of Kurd horse. *Pajouhesh & Sazandegi*, 66, 75-79. (in Farsi)
47. Vernot, B., Stergachis, A. B., Maurano, M. T., Vierstra, J., Neph, S., Thurman, R. E., Stamatoyannopoulos, J. A. & Akey, J. M. (2012). Personal and population genomics of human regulatory variation. *Genome Research*, 22(9), 1689-1697.
48. Weir, B. S. & Cockerham, C. C. (1984). Estimating F-statistics for the analysis of population structure. *Evolution*, 38, 1358-1370.
49. Ye, C., Zhang, D., Zhao, L., Li, Y., Yao, X., Wang, H., Zhang, S., Liu, W., Cao, H., Yu, S., Wang, Y., Jiang, J., Wang, H., Li, X. & Ying, H. (2016). CaMKK2 Suppresses Muscle Regeneration through the Inhibition of Myoblast Proliferation and Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10): 1695.
50. Yousefi Mashouf, N. (2016). *Phenotypic and genetic characterization of the Iranian Kurdish horse*. MSc Thesis, College of Agriculture & Natural Resources, University of Tehran, Iran.
51. Zhao, F., McParland, S., Kearney, F., Du, L. & Berry, D. P. (2015). Detection of selection signatures in dairy and beef cattle using high-density genomic information. *Genetics Selection Evolution*, 47(1), 49.