



دانشگاه سیرجند

مدیریت تحصیلات تکمیلی

دانشکده کشاورزی

گروه علوم دامی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته اصلاح دام

ارتباط چند شکلی ژن پروتئین پریون با وزن تولد و افزایش وزن روزانه در

گوسفندان بلوچی و کردی شمال خراسان

استاد راهنما:

دکتر محمدباقر منتظر تربتی

استادان مشاور:

دکتر همایون فرهنگ‌فر

دکتر داوود علی ساقی

پژوهشگر:

حمیدرضا ظاهر فریمانی

دی ماه ۱۳۹۱

## پاس خدای را

پاس خدای را که حس بودنش، نیک بودن را در تمام اعناق وجودم زنده نگه می دارد و پلیدی بارامی زواید  
و جاودانگی را الهام می بخشد تا غبار حسرت به خاطر نداشته باشیم بر سلول های وجودم که سرشار از حرکت و امیدند تشبیه

تقدیم به

آنانکه اهل یافتن اند نه اهل بافتن و آنانکه متواضعانه معترفند حقیقتی را یافته اند و نه کل حقیقت را!!!

## شکر و قدردانی

حمد و سپاس یگانگانه کتبه هستی را که با الطاف بیکرانش این توفیق را ارزانی ام داشت تا بتوانم در راه ارتقای دانش خویش کامی بردارم. نکاشتن این پایان نامه داعیه شناخت علم نیست، بلکه نشانه دوست داشتن آن است. در هدف پرستش زیبایی بر سوی کمال بهتر دیدم که در تار و پود علم به جستجویش باشم.

یازمین سپاس تو را که جهت عنایت به این هدف مقدس در انجام پروژه و نکاشتن این پایان نامه در خدمت اساتید کرام آقا یان دکتر محمد باقر منظر تربتی، دکتر

داوود علی ساتی، دکتر یایون فرسنگ فر کسب فیض نمودم که از صمیم قلب کمال سپاس و شکر را از لطف و محبت بی شائبه شان دارم.

و در پایان از مسئولین و پرسنل محترم مراکز اصلاح نژاد عباس آباد مشهد و حسین آباد شیروان آقا یان مهندس صفری و مهندس اشکانی فر، و تمامی افرادی که طی این مدت با سکینه یی تام از ابراز محبت و همکاری دریغ ننموده اند و به عنوان مختلف یار و یاورم بوده اند، پاسکزارم.

حمیدرضا ظاهر فریانی

دی ماه سال یک هزار و سیصد و نود و یک خورشیدی

## فهرست مطالب

فصل اول: دیباچه و اهداف پژوهش.....	۱
۱-۱ اهمیت بیماری‌های پریونی.....	۲
۲-۱ ضرورت پژوهش.....	۴
۳-۱ پریون‌ها.....	۵
۴-۱ فرضیه‌ها.....	۶
فصل دوم: مروری بر ادبیات پژوهش.....	۷
۱-۲ گوسفند و دامپروری.....	۸
۱-۱-۲ مشخصات و رده‌بندی گوسفند.....	۸
۲-۱-۲ تاریخچه پرورش و نگهداری گوسفند.....	۹
۱-۲-۱-۲ در دنیا.....	۹
۲-۲-۱-۲ در ایران.....	۱۰
۳-۲-۱-۲ در استان خراسان رضوی.....	۱۰
۳-۱-۲ اهمیت پرورش گوسفند در جهان و ایران.....	۱۰
۱-۳-۱-۲ قدرت سازش در مقابل شرایط اقلیمی مختلف.....	۱۰
۲-۳-۱-۲ استقامت در برابر استرس‌های تغذیه‌ای و محیطی.....	۱۰
۳-۳-۱-۲ قدرت راهپیمایی و تحرک.....	۱۱
۴-۳-۱-۲ تولید پشم.....	۱۱
۴-۱-۲ هدف پرورش.....	۱۱
۲-۲ ژن و ژنتیک.....	۱۲
۱-۲-۲ ژن.....	۱۲
۲-۲-۲ علم ژنتیک.....	۱۲
۳-۲-۲ علم ژنتیک در ایران.....	۱۳
۴-۲-۲ معرفی ژن PRNP.....	۱۳
۳-۲ بیولوژی پریون‌ها.....	۱۵
۱-۳-۲ اساس مولکولی پریون‌ها.....	۱۵

- ۲-۳-۲ تکثیر یا همانندسازی ..... ۱۷
- ۳-۳-۲ ساختمان مولکولی ..... ۱۸
- ۴-۳-۲ معرفی و اهمیت عامل عفونی پریون ..... ۱۹
- ۱-۴-۳-۲ معرفی و اهمیت عامل عفونی پریون ..... ۱۹
- ۲-۴-۳-۲ اهمیت عامل عفونی پریون ..... ۲۳
- ۳-۴-۳-۲ زمینه پژوهش‌های پریونی، کشف و همه‌گیر شناسی ..... ۲۴
- ۴-۴-۳-۲ همه‌گیر شناسی بیماری‌های حیوانی پریونی ..... ۲۵
- ۵-۴-۳-۲ بیماری‌های پریونی انسان ..... ۲۶
- ۱-۵-۴-۳-۲ بیماری کروتزفیلد - جاکوب (Cerutzfeldt Jacob Disease) C.J.D ..... ۲۶
- ۲-۵-۴-۳-۲ بیماری کورو (Kuru) ..... ۲۶
- ۳-۵-۴-۳-۲ بیماری (Gerstman - Straussler - scheinker) G.S.S ..... ۲۷
- ۴-۵-۴-۳-۲ بیماری بیماری بی‌خوابی فامیلی کشنده (Fetal Familial Insomnia) FFI ... ۲۷
- ۶-۴-۳-۲ بیماری‌های پریونی حیوانی ..... ۲۷
- ۱-۶-۴-۳-۲ بیماری جنون گاوی B.S.E ..... ۲۷
- ۲-۶-۴-۳-۲ آنسفالوپاتی اسفنجی گربه (Feline spongiform encephalopathy) F.S.E ..... ۲۸
- ۳-۶-۴-۳-۲ آنسفالوپاتی مسری مینک (Transmissible mink encephalopathy) T.M.E ..... ۲۸
- ۴-۶-۴-۳-۲ بیماری مرگ مزمن در گوزن (Chronic wasting disease of ELK & ) C.W.D ..... ۲۸
- (DEER) ..... ۲۸
- ۵-۶-۴-۳-۲ بیماری اسکرابی ..... ۲۹
- ۴-۶-۴-۳-۲ ارتباط ژن PRNP با صفات عملکردی گوسفند (تولیدی، ..... ۲۹
- ۱-۴-۴-۳-۲ انتخاب بر اساس آلل‌های ژن PRNP مؤثر بر صفات عملکردی ..... ۳۰
- ۱-۱-۴-۴-۳-۲ ارتباط بین چند شکلی ژن PRNP و صفات تولید مثل ..... ۳۰
- ۱-۱-۱-۴-۴-۳-۲ میزان تخمک‌گذاری ..... ۳۰
- ۲-۱-۱-۴-۴-۳-۲ زنده ماندن بره ..... ۳۰
- ۳-۱-۱-۴-۴-۳-۲ باروری ..... ۳۱
- ۴-۱-۱-۴-۴-۳-۲ چندقلوزایی ..... ۳۱

۳۲	۲-۴-۱-۲ ارتباط بین ژن PRNP و صفات لاشه
۳۲	۱-۴-۱-۲ ساختار و ترکیب لاشه
۳۳	۲-۴-۱-۲ ترکیب گوشت، عمق عضله و چربی
۳۳	۳-۴-۱-۲ ارتباط بین ژنوتیپ PRNP و صفات وزن بره در سنین مختلف
۳۵	۴-۴-۱-۲ ارتباط ژن PRNP و صفات تولید شیر
۳۵	۵-۴-۱-۲ ارتباط بین ژن PRNP و کیفیت پشم
۳۶	۶-۴-۱-۲ ارتباط بین ژن PRNP و صفت مقاومت به بیماری‌ها
۳۶	۱-۴-۱-۶ ورم پستان
۳۶	۲-۴-۱-۶ مقاومت به سالمونلا
۳۶	۳-۴-۱-۶ مقاومت به نماتودهای دستگاه گوارش
۳۶	۵-۲ نشانگرهای ژنتیکی
۳۶	۱-۵-۲ تاریخچه استفاده از نشانگرهای ژنتیکی
۳۷	۲-۵-۲ تعریف نشانگر ژنتیکی
۳۷	۳-۵-۲ صفات مهمی که به یاری انتخاب بر اساس نشانگرها بهبود می‌یابند
۳۸	۴-۵-۲ مهمترین ویژگی‌های یک نشانگر برتر
۳۸	۵-۵-۲ انواع نشانگرهای ژنتیکی
۳۸	۱-۵-۵-۲ نشانگرهای ریخت‌شناختی
۳۹	۲-۵-۵-۲ نشانگرهای فیزیولوژیکی
۳۹	۳-۵-۵-۲ نشانگرهای سیتوژنتیکی
۳۹	۴-۵-۵-۲ نشانگرهای پروتئینی
۴۰	۶-۵-۲ نشانگرهای DNA یا نشانگرهای مولکولی
۴۱	۱-۶-۵-۲ انواع نشانگرهای مولکولی
۴۱	۱-۱-۶-۵-۲ چندشکلی طول قطعات حاصل از هضم آنزیم‌های محدودگر (RFLP)
۴۲	۲-۱-۶-۵-۲ تکثیر تصادفی DNA چند شکل (RAPD)
۴۳	۱-۲-۱-۶-۵-۲ مراحل روش RAPD
۴۴	۲-۲-۱-۶-۵-۲ مهمترین مزایای نشانگرهای RAPD

۴۴	..... ۳-۲-۱-۶-۵-۲ مهمترین معایب نشانگرهای RAPD
۴۵	..... ۳-۱-۶-۵-۲ چندشکلی طول قطعات تکثیر شده (AFLP)
۴۵	..... ۴-۱-۶-۵-۲ چندشکلی، شکل فضایی رشته‌های منفرد
۴۶	..... ۵-۱-۶-۵-۲ الکتروفورز ژلی همراه با روند واسرشته سازی (DGGE)
۴۶	..... ۶-۱-۶-۵-۲ چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNP)
۴۷	..... ۷-۱-۶-۵-۲ موقعیت توالی نشاندار (STS)
۴۷	..... ۸-۱-۶-۵-۲ ردیف‌های بیان شده نشاندار (EST)
۴۷	..... ۹-۱-۶-۵-۲ تعداد متغیر تکرارهای متوالی (VNTR)
۴۸	..... ۱۰-۱-۶-۵-۲ ماهوارک‌ها
۴۹	..... ۱۱-۱-۶-۵-۲ ریزماهواره‌ها
۷-۵-۲	روش‌های مولکولی برای تشخیص گونه، بررسی ساختار جمعیت‌ها و رسم
۵۰	..... فیلوژنی
۵۰	..... ۱-۷-۵-۲ روش PCR-RFLP
۵۰	..... ۲-۷-۵-۲ روش PCR-Sequence
۵۱	..... ۳-۷-۵-۲ واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)
۵۴	..... فصل سوم: داده‌ها و روش‌شناسی پژوهش
۵۵	..... ۱-۳ معرفی
۵۵	..... ۲-۳ نمونه‌گیری و مراحل استخراج DNA
۵۵	..... ۱-۲-۳ خون‌گیری
۵۶	..... ۲-۲-۳ تهیه ماده ضد انعقاد EDTA
۵۶	..... ۳-۲-۳ استخراج DNA
۵۶	..... ۱-۳-۲-۳ تهیه محلول‌های لازم جهت استخراج DNA
۵۷	..... ۲-۳-۲-۳ روش و مراحل استخراج DNA با استفاده از پروتئیناز K
۵۸	..... ۳-۳-۲-۳ استخراج DNA با استفاده از کلروفرم (برای نمونه‌های خون بی کیفیت)
۶۰	..... ۴-۳-۲-۳ تعیین کیفیت DNA استخراج شده
۶۱	..... ۳-۳ واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)

۶۱	۳-۳-۱ مشخصات آغازگرهای مورد استفاده.....
۶۱	۳-۳-۲ تکثیر ژن PRNP.....
۶۲	۳-۳-۳ تعیین کیفیت محصولات PCR.....
۶۳	۳-۴ مواد ونحوه ساخت ژل و الکتروفورز نمونه‌ها.....
۶۳	۳-۵ مراحل انجام SSCP برای پرایمرهای مورد استفاده در ژن PRNP.....
۶۳	۳-۵-۱ آماده سازی ژل پلی اکریل آمید.....
۶۳	۳-۵-۲ ریختن ژل و نصب آن.....
۶۴	۳-۵-۳ بارگذاری محصولات PCR و الکتروفورز آن‌ها.....
۶۴	۳-۶ رنگ آمیزی ژل.....
۶۶	۳-۷ پیشنهاد مدل آماری و نرم افزار جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها.....
۶۸	فصل چهارم: یافته های پژوهش و بحث و نتیجه گیری.....
۶۹	۴-۱ نتیجه استخراج DNA.....
۶۹	۴-۲ تعیین غلظت و کیفیت DNA استخراج شده.....
۷۰	۴-۳ بررسی شاخص های ژنتیکی.....
۷۰	۴-۳-۱ ژنوتیپ.....
۷۰	۴-۳-۲ فراوانی ژنی و ژنوتیپی.....
۷۱	۴-۳-۳ تنوع ژنتیکی.....
۷۲	۴-۴ تجزیه و تحلیل آماری.....
۷۲	۴-۴-۱ ارتباط چند شکلی ژن PRNP با صفات مختلف مرتبط با رشد.....
۷۳	۴-۴-۱-۱ ارتباط چند شکلی ژن PRNP با صفت وزن در سنین مختلف.....
۷۴	۴-۴-۱-۱-۱ جمعیت بلوچی.....
۷۵	۴-۴-۱-۱-۲ جمعیت کردی.....
۷۶	۴-۴-۱-۱-۳ جمعیت توأم.....
۷۶	۴-۴-۱-۲ ارتباط چند شکلی ژن PRNP با افزایش وزن روزانه در مقاطع مختلف.....
۷۶	۴-۴-۱-۲-۱ جمعیت بلوچی.....
۷۷	۴-۴-۱-۲-۲ جمعیت کردی.....



۷۸	۴-۴-۱-۲-۳ جمعیت توأم
۴-۴-۲	بررسی و مقایسه میانگین‌های کلیه صفات مربوط به رشد
۴-۴-۲-۱	میانگین‌های صفات مربوط به وزن دام در سنین مختلف
۴-۴-۲-۲	میانگین افزایش وزن روزانه در سنین مختلف
۴-۵	نتیجه گیری
۴-۶	پیشنهادات
۸۲	فهرست منابع

## فهرست جداول

۱	فصل اول: مقدمه و اهداف پژوهش
۷	فصل دوم: مروری بر ادبیات پژوهش
۱۷	جدول ۱-۲ تفاوت پریون طبیعی (Prpc) با پریون عفونت‌زای اسکرایی (Prpsc)
۲۶	جدول ۲-۲ منبع آلودگی در برخی از گونه‌های گوشتخواران یا علفخواران
۳۱	جدول ۲-۳ ارتباط بین ژنوتیپ PRNP و چندقلوزایی
۳۲	جدول ۲-۴ ارتباط بین ژنوتیپ PRNP و صفات ترکیب لاشه
۳۳	جدول ۲-۵ ارتباط بین ژنوتیپ PRNP و صفات ترکیب گوشت، عمق عضله و چربی
۳۴	جدول ۲-۶ ارتباط بین ژنوتیپ PRNP و صفات وزن بره در سنین مختلف
۳۵	جدول ۲-۷ ارتباط بین ژنوتیپ PRP و صفات تولید شیر
۵۴	فصل سوم: داده‌ها و روش‌شناسی پژوهش
۵۶	جدول ۳-۱ مواد لازم برای ساخت بافر A (لیز کننده گلوبول‌های قرمز)
۵۷	جدول ۳-۲ مواد لازم برای ساخت بافر B (لیز کننده دیواره‌ی گلوبول‌های سفید)
۵۷	جدول ۳-۳ مواد لازم برای ساخت محلول TE (جهت نگهداری DNA استخراج شده)
۵۷	جدول ۳-۴ سایر مواد و محلولها مورد نیاز برای استخراج DNA از نمونه‌های خون
۶۱	جدول ۳-۵ زمان و دمای لازم برای واکنش زنجیره ای پلیمراز ژن PRNP
۶۲	جدول ۳-۶ ترکیبات مخلوط نهایی، جهت انجام واکنش PCR
۶۲	جدول ۳-۷ برنامه، دما و زمان مورد استفاده دستگاه ترموسایکلر جهت واکنش PCR

جدول ۳-۸ نوع و مقدار مواد لازم برای تهیه ژل آکریلامید ۱۰ درصد..... ۶۴

جدول ۳-۹ نوع و مقدار مواد لازم برای تهیه SSCP dye..... ۶۵

جدول ۳-۱۰ محلول ثابت کننده باندها بر روی ژل (محلول A)..... ۶۵

جدول ۳-۱۱ محلول لازم برای رنگ آمیزی باندها (محلول B)..... ۶۶

جدول ۳-۱۲ محلول لازم جهت ظاهر سازی باندها (محلول C)..... ۶۶

فصل چهارم: یافته های پژوهش و بحث و نتیجه گیری..... ۶۸

جدول ۴-۱: فراوانی ژنی و ژنوتیپی در جمعیت جداگانه و توأم..... ۷۱

جدول ۴-۲: تعداد آلل های واقعی، موثر و شاخص شانون در دو جمعیت مجزا و توأم... ۷۲

جدول ۴-۳: ارتباط چندشکلی ژن PRNP با صفت وزن در نژاد بلوچی ..... ۷۵

جدول ۴-۴: ارتباط چندشکلی ژن PRNP با صفت وزن در نژاد کردی..... ۷۵

جدول ۴-۵: ارتباط چندشکلی ژن PRNP با صفت وزن در هر دو نژاد.....

جدول ۴-۶: ارتباط چندشکلی ژن PRNP با میانگین افزایش وزن روزانه نژاد بلوچی.....

جدول ۴-۶: ارتباط چندشکلی ژن PRNP با میانگین افزایش وزن روزانه نژاد کردی.....

جدول ۴-۷: ارتباط چندشکلی ژن PRNP با میانگین افزایش وزن روزانه هر دو نژاد.....

## فهرست اشکال

فصل اول: مقدمه و اهداف پژوهش..... ۱

فصل دوم: مروری بر ادبیات پژوهش..... ۷

شکل ۱-۲ نحوه تبدیل پریون سالم Prpc به پریون عفونت زا Prpsc..... ۱۸

شکل ۲-۲ تصویر شماتیک پریون سالم Prpc ..... ۱۹

شکل ۲-۳ ساختار فضایی تبدیل پریون طبیعی (Prpc) به پریون عفونت زای (Prpsc) .... ۲۱

شکل ۲-۴ واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) ..... ۵۱

فصل سوم: داده ها و روش شناسی پژوهش..... ۵۴

شکل ۳-۱ غلظت DNA استخراج شده توسط دستگاه نانودراپ..... ۶۰

فصل چهارم: یافته های پژوهش و بحث و نتیجه گیری..... ۶۸

شکل ۱-۴ عکس DNA استخراج شده.....۶۹

شکل ۲-۴ الگوهای بانندی حاصل از ژل آکريل آميد و رنگ آميزی با نيترات نقره.....۷۳

فهرست فرمول ها.....

فرمول ۱-۳ مدل آماری پیشنهادی.....

فرمول ۱-۴ محاسبه غلظت DNA.....

# فصل اول

## مقدمہ

## ۱- اهمیت بیماری‌های پریونی

هرچند که مسائل سیاسی، اقتصادی و اجتماعی پیرامون بیماری اسکرابی بسیار است، اما در حقیقت میزان سرایت به انسان آنقدر نبوده که خطر جدی در شرایط حاضر به حساب آید و قضاوت به آینده موکول شده است، زیرا تا کنون با این همه تبلیغات فقط ۹۲ نمونه از بیماری کروتزفیلد جاکوب (CJD) منجر به مرگ، در جهان با منشأ پریونی مشخص شده است (Hiendleder *et al.*, 2000; Baylis and Goldman., 2004). اما از نظر بیولوژی نظری چرا بحث اینقدر مهم است؟

اول؛ آن که اگر چه بحث ایدز بر امور سیاسی چندان تأثیر نگذاشت، ولی عامل عفونی جدید پریون به حوزه مسائل سیاسی (اتحادیه اروپا) و مسائل اقتصادی (تجارت آزاد) نیز کشیده شد. کافی است که توجه کنید در سال ۱۹۸۵، سال شروع اپیدمی جنون گاوی در انگلیس حداقل ۱۷۶ هزار رأس گاو و گوساله آلوده بودند و تخمین آلودگی چند سال بعد حداقل باید حدود یک میلیون رأس باشد و واردات گوشت از انگلستان ممنوع می‌شود. در سال ۱۹۹۶ بعد از آنکه احتمال انتقال پریون‌ها از دام‌های آلوده به خصوص خطر انتقال جنون گاوی به انسان و بروز بیماری کروتزفیلد جاکوب (CJD) مطرح شد، بیش از یک میلیون و سیصد و پنجاه هزار رأس گاو را در انگلیس از بین بردند. با تخمین بسیار خوش بینانه خسارت ناشی از این کار به دامداران و شرکت‌های بیمه حدود سه میلیارد و پانصد میلیون پوند یا ۵/۶ میلیارد دلار برآورد شده است (Slate, 2005).

دوم؛ آثار مخرب مغزی (انسفالیت اسفنجی شکل بدون التهاب) ناشی از بیماری‌های پریونی بسیار آهسته و خاموش پیش می‌رود. بنابراین اگر جامعه انسانی هنوز در ابتدای موج جدید بیماری‌های پریونی در سال‌های اخیر باشد چه بسا در سال‌های بعد آثار مخرب آن را شاهد باشیم، پس علم بیولوژی باید پیشگیرانه عمل کند و از هم اکنون با شناخت سازوکارهای بیماری‌زایی عوامل عفونی جدید یا «پریون‌ها» روش‌های پیشگیری یا درمان را معرفی کند (Check, E., 2005; Vaccari *et al.*, 2009).

سوم؛ گفتیم آثار مخرب مغزی پریون‌ها در نتیجه پدیده التهاب نیست، یعنی پاسخ‌های سیستم ایمنی را بر نمی‌انگیزند چرا که پروتئین‌هایی که عامل بروز بیماری‌های پریونی هستند نوع تغییر یافته از

پروتئین‌های خودی هستند که سیستم دفاعی بدن آنها را بیگانه تلقی نکرده و علیه شان پاسخی نمی‌دهد.

چهارم؛ آیا احتمال دارد که پریون‌ها عوامل عفونی باشند که در نتیجه دستکاری‌های مولکولی و ژنتیکی انسان ایجاد شده باشند؟

برخی محققین هنوز معتقدند که در شرایط جنگ اقتصادی دو احتمال برای این مسئله وجود دارد. احتمال اول اینکه هیاهوی رسانه‌ای در مورد انتقال عامل جنون گاوی یا اسکرایی گوسفندان به انسان به نوعی آلودگی اطلاعاتی برای قرنطینه کردن اروپاست. کاری که غرب در مقابل شرق در قرن ۱۷ و ۱۸ با حربه طاعون انجام داد و با قرنطینه کردن شرق امکان تجارت و بازرگانی را از آنها گرفت و فرصت توسعه را ربود (Vollmert *et al.*, 2006; Weissmann, 1996).

احتمال دوم آن که این خطر حداقل برای صنایع دامپروری و مواد غذایی جدی بوده و جنگی است که از طرف کشورهای ناحیه آمریکای شمالی علیه نفوذ اروپا راه افتاده است. استدلال این محققین آن است که بیماری‌های پریونی کمابیش در هم‌نوع خواران گینه‌نو، مهاجران لیبیایی مقیم اسرائیل و انواع تک‌گیر بیماری‌های کروتزفیلد جاکوب وجود داشته‌اند و پدیده‌ای جدید نیست. هنوز بسیاری از محققان به بیماری‌های فوق واژه تک‌گیر فامیلی اتلاق می‌کنند. زمینه ژنتیکی در آن اهمیت بیشتری دارد، یعنی باید زمینه ژنتیکی یا استعداد ابتلا وجود داشته باشد که افراد بدان مبتلا شوند، یا جهش‌هایی در ژن مربوط به پروتئین طبیعی اتفاق بیافتد که بیماری ایجاد شود. اما بروز چند مورد آنسفالوپاتی اسفنجی شکل در افراد جوان در انگلستان و فرانسه این خطر را ایجاد کرد که همه فرضیه‌های فوق صددرصد صحیح نیست، زیرا انواع فامیلی و تک‌گیر در سنین بالا بروز می‌کردند. بنابراین عقل سلیم حکم می‌کند که افراد این بیماری‌ها را جدی گرفته و حداقل در پی رعایت بهداشت دام و بهداشت فردی و عمومی باشند زیرا سال-ها قبل از آنکه جنون گاوی<sup>۱</sup> در نتیجه تغذیه دام‌ها با فرآورده‌های دامی از قبیل پودراستخوان و ضایعات گوشت گوسفند، چنین اپیدمی شود، دانشمندان هشدار داده بودند که این نوع تغذیه (هم‌نوع خواری در دام‌ها) به بیماری‌های جدی منجر خواهد شد. اگر همان موقع به این هشدارهای زیست‌شناسان توجه می‌شد، شاید چنین خسارات جبران‌ناپذیری ایجاد نمی‌شد. پس هرچند که هنوز هم امکان انتقال بیماری جنون گاوی به انسان صددرصد نیست، اما به دلیل گرایش به قاچاق گاوهای آلوده به کشورهای

---

<sup>۱</sup>. Bovine Spongiform Encephalopathy-BSE

شرقی باید مسئولان بهداشتی یا دامپزشکی با وضع قوانین مربوط به ورود فرآورده‌های دامی و دام زنده، لوازم آرایشی، داروهای تولیدی از عصاره غدد درون ریز اجساد انسان ها و داروهای تهیه شده در محیط- های کشت سلولی را تحت کنترل داشته باشند. همچنین با برنامه های متناسب - نه هیاهوگونه و اهمال گرانه - آگاهی عمومی را بوجود آورند زیرا در شرایط فعلی، ارتباطات بهترین راه مقابله با گسترش بیماری‌های عفونی می‌باشد. پس آنچه اهمیت خواهد داشت، نگرشی سیستمی به مسائلی از این قبیل خواهد بود یعنی باید با کمک همه عوامل ذیربط بهداشتی، درمانی، اجتماعی، پژوهشی و سیاسی و با نگاهی عقلانی و علم گرایانه به آنها پرداخت، زیرا براساس نظر بنیاد بیماری‌های پریونی همه خطرها و کابوس‌هایی که در مورد بیماری‌های پریونی وجود دارد مربوط به نوع آماده سازی خوراک ، نوع تهیه داروها و واکسن‌ها و تجارت بین‌المللی مواد غذایی و آرایشی می‌شود. بالاخره همه دانشمندان به این هشدار خانم راشل لودیز کارسون<sup>۱</sup> (۱۹۶۴-۱۹۰۷) و جان لیل<sup>۲</sup> باید بطور جدی توجه کنند که هر نوع دخالت در چرخه‌های طبیعی بالاخره به ضد حمله‌ای علیه انسان منجر خواهد شد و حتی بالاتر از آن در عصر گسترش مهندسی ژنتیک، شبیه‌سازی حیوانات (یا توانائی بالقوه برای انسان) و انتشار نقشه ژنوم انسان که هم دلهره‌آور است و هم نویدی برای اهلی کردن ژن‌ها ( Weissmann *et al.*, 2002; Van ) (Keulen *et al.*, 2002).

باید این گفته آنتوان دوسنت اگزوپری<sup>۳</sup> را به نقل از رمان شازده کوچولو همیشه در خاطر داشته باشیم که روباه خطاب به شازده می‌گوید: "انسان ها این حقیقت را از یاد برده‌اند اما تو همیشه به یاد داشته باش که در مقابل چیزی که اهلی کرده‌ای مسئولی!!!"، و آن "چیز" در شرایط فعلی "ژن‌ها" هستند (محمودی، ۱۳۸۰).

## ۱-۲ ضرورت پژوهش

سلامتی یکی از مهمترین نیازهای بشری است که بسیاری از نیازهای دیگر انسان، بر اساس آن تعریف می‌گردد. علوم همچون پزشکی، تغذیه، کشاورزی و ... بر اساس پاسخگویی به این نیاز مهم بشری بنا گردیده اند. در این میان توجه به تغذیه و کمیت و کیفیت مواد غذایی مورد استفاده انسان، از اهمیت بالایی برخوردار است. بطوری که اغلب محققان بخش تغذیه، به دنبال یافتن مناسب‌ترین ترکیب غذایی

<sup>1</sup> Rachel Louise Carson

<sup>2</sup> J., Lale

<sup>3</sup> Antoni De Saint - Exupery

برای حفظ سلامتی انسان و سایر جانداران می باشند. یکی از مهمترین مواد غذایی طبیعی که از دیر باز مورد توجه ویژه قرار داشته است پروتئین حیوانی می باشد و از آن به عنوان مکمل غذایی ضروری یاد می گردد. از دلایل عمده اهمیت گوشت می توان به وجود منابع مهم اسید آمینه ای و انواع ویتامین ها و مواد معدنی ضروری موجود در آن اشاره نمود. کند بودن روند ژنتیکی برای افزایش مقاومت به بیماری-ها، فاصله نسل زیاد حیواناتی مانند گاوها، هزینه بالای خرید و نگهداری دامها و همبستگی منفی بین بسیاری از بیماریها و سایر صفات تولیدی، استفاده از نشانگرهای ژنتیکی و ملکولی را جهت کاهش احتمال بروز برخی بیماریهای خطرناک از جمله بیماری اسکرابی را بسیار ضروری نشان می دهد (جلالی زنور، ۱۳۸۲).

با توجه به افزایش جمعیت، نیاز روز افزون به پروتئین و محدود بودن سطح زیر کشت و تولید غلات، و از طرفی توجه به این موضوع که گوشت گوسفند سهم بسزایی در تأمین پروتئین مورد نیاز خانوار ایرانی دارد، پرورش دامهایی با تولید بالا اجتنابناپذیر است. بنابراین استفاده از نشانگرهای ژنتیکی و ملکولی جهت بهبود رشد و افزایش وزن سریع دام بیش از پیش مورد توجه قرار می دهد (پشمی، ۱۳۸۴).

### ۳-۱ پرویونها

پرویونها از پروتئینهایی هستند که بطور عادی در سلولهای عصبی بیان می شوند. جهش در این پروتئین می تواند باعث تغییر ساختار این پروتئین شده بطوری که پروتئین جهش یافته می تواند مجتمع شده و پلاکهای پروتئینی را در سلولهای عصبی ایجاد کند. این پلاکها باعث انسفالوپاتیهای اسفنجی شکل در مغز می شوند. ساختمان پرویونها فقط از پروتئین ساخته شده و فاقد اسیدنوکلئیک است. بیماریهای ناشی از پرویون در انسان به علت اینکه به صورت بیماریهای ژنتیکی و عفونی پدیدار می شوند کاملاً اختصاصی هستند (Wadsworth *et al*; Dawson *et al.*, 1998). شایان ذکر است که بر ضد پرویونها در بدن پاسخ ایمنی مصونیتزا ایجاد نمی شود، بنابراین تشخیص آلودگی یا بیماری با بررسی پادتنها غیرممکن است. تنها راه شناسایی عامل بیماری در بافت آسیب دیده می باشد. بنابراین گرچه بهترین راه تشخیص بیماریهای پرویونی علایم بالینی می باشد ولی برای تشخیص قطعی بایستی بافت یا مایع مغزی نخاعی مورد آزمایشهای پیشرفتهای قرار گیرد (محمودی، ۱۳۸۰).

### ۴-۱ فرضیهها



- برای ژن PRNP در گوسفندان نژاد بلوچی و کردی خراسان شمالی چند شکلی قابل شناسایی یافت می شود.
- تنوع آلی و فراوانی‌های ژنی بین دو نژاد با یکدیگر متفاوت است.
- ژنوتیپهای مختلف ژن PRNP بر وزن تولد و میزان افزایش وزن روزانه در گوسفندان نژاد بلوچی و کردی خراسان شمالی تأثیرگذار است .

### ۱- اهمیت بیماری‌های پریونی

هرچند که مسائل سیاسی، اقتصادی و اجتماعی پیرامون بیماری اسکرابی بسیار است، اما در حقیقت میزان سرایت به انسان آنقدر نبوده که خطر جدی در شرایط حاضر به حساب آید و قضاوت به آینده موکول شده است، زیرا تا کنون با این همه تبلیغات فقط ۹۲ نمونه از بیماری کروتزفیلد جاکوب (CJD) منجر به مرگ، در جهان با منشأ پریونی مشخص شده است (Hiendleder *et al.*, 2000; Baylis and Goldman., 2004). اما از نظر بیولوژی نظری چرا بحث اینقدر مهم است؟

اول؛ آن که اگر چه بحث ایدز بر امور سیاسی چندان تأثیر نگذاشت، ولی عامل عفونی جدید پریون به حوزه مسائل سیاسی (اتحادیه اروپا) و مسائل اقتصادی (تجارت آزاد) نیز کشیده شد. کافی است که توجه کنید در سال ۱۹۸۵، سال شروع اپیدمی جنون گاوی در انگلیس حداقل ۱۷۶ هزار رأس گاو و گوساله آلوده بودند و تخمین آلودگی چند سال بعد حداقل باید حدود یک میلیون رأس باشد و واردات گوشت از انگلستان ممنوع می‌شود. در سال ۱۹۹۶ بعد از آنکه احتمال انتقال پریون‌ها از دام‌های آلوده به خصوص خطر انتقال جنون گاوی به انسان و بروز بیماری کروتزفیلد جاکوب (CJD) مطرح شد، بیش از یک میلیون و سیصد و پنجاه هزار رأس گاو را در انگلیس از بین بردند. با تخمین بسیار خوش بینانه خسارت ناشی از این کار به دامداران و شرکت های بیمه حدود سه میلیارد و پانصد میلیون پوند یا ۵/۶ میلیارد دلار برآورد شده است (Slate, 2005).

دوم؛ آثار مخرب مغزی (انسفالیت اسفنجی شکل بدون التهاب) ناشی از بیماری های پریونی بسیار آهسته و خاموش پیش می‌رود. بنابراین اگر جامعه انسانی هنوز در ابتدای موج جدید بیماری‌های پریونی در سال‌های اخیر باشد چه بسا در سال‌های بعد آثار مخرب آن را شاهد باشیم، پس علم بیولوژی باید پیشگیرانه عمل کند و از هم اکنون با شناخت سازوکارهای بیماری‌زائی عوامل عفونی جدید یا «پریون‌ها» روش‌های پیشگیری یا درمان را معرفی کند (Check, E., 2005; Vaccari *et al.*, 2009).

سوم؛ گفتیم آثار مخرب مغزی پریون‌ها در نتیجه پدیده التهاب نیست، یعنی پاسخ‌های سیستم ایمنی را بر نمی‌انگیزند چرا که پروتئین‌هایی که عامل بروز بیماری‌های پریونی هستند نوع تغییر یافته از پروتئین‌های خودی هستند که سیستم دفاعی بدن آنها را بیگانه تلقی نکرده و علیه شان پاسخی نمی‌دهد.

چهارم؛ آیا احتمال دارد که پریون‌ها عوامل عفونی باشند که در نتیجه دستکاری‌های مولکولی و ژنتیکی انسان ایجاد شده باشند؟

برخی محققین هنوز معتقدند که در شرایط جنگ اقتصادی دو احتمال برای این مسئله وجود دارد. احتمال اول اینکه هیاهوی رسانه‌ای در مورد انتقال عامل جنون گاوی یا اسکرابی گوسفندان به انسان به نوعی آلودگی اطلاعاتی برای قرنطینه کردن اروپاست. کاری که غرب در مقابل شرق در قرن ۱۷ و ۱۸ با حربه طاعون انجام داد و با قرنطینه کردن شرق امکان تجارت و بازرگانی را از آنها گرفت و فرصت توسعه را ربود (Vollmert *et al.*, 2006; Weissmann, 1996).

احتمال دوم آن که این خطر حداقل برای صنایع دامپروری و مواد غذایی جدی بوده و جنگی است که از طرف کشورهای ناحیه آمریکای شمالی علیه نفوذ اروپا راه افتاده است. استدلال این محققین آن است که بیماری‌های پریونی کمابیش در هم‌نوع خواران گینه‌نو، مهاجران لیبیایی مقیم اسرائیل و انواع تک‌گیر بیماری‌های کروئزفیلد جاکوب وجود داشته‌اند و پدیده‌ای جدید نیست. هنوز بسیاری از محققان به بیماری‌های فوق واژه تک‌گیر فامیلی اطلاق می‌کنند. زمینه ژنتیکی در آن اهمیت بیشتری دارد، یعنی باید زمینه ژنتیکی یا استعداد ابتلا وجود داشته باشد که افراد بدان مبتلا شوند، یا جهش‌هایی در ژن مربوط به پروتئین طبیعی اتفاق بیافتد که بیماری ایجاد شود. اما بروز چند مورد آنسفالوپاتی اسفنجی شکل در افراد جوان در انگلستان و فرانسه این خطر را ایجاد کرد که همه فرضیه‌های فوق صددرصد صحیح نیست، زیرا انواع فامیلی و تک‌گیر در سنین بالا بروز می‌کردند. بنابراین عقل سلیم حکم می‌کند که افراد این بیماری‌ها را جدی گرفته و حداقل در پی رعایت بهداشت دام و بهداشت فردی و عمومی باشند زیرا سال-ها قبل از آنکه جنون گاوی<sup>۱</sup> در نتیجه تغذیه دام‌ها با فرآورده‌های دامی از قبیل پودراستخوان و ضایعات گوشت گوسفند، چنین اپیدمی شود، دانشمندان هشدار داده بودند که این نوع تغذیه (هم‌نوع خواری در دام‌ها) به بیماری‌های جدی منجر خواهد شد. اگر همان موقع به این هشدارهای زیست‌شناسان توجه

---

<sup>۱</sup>. Bovine Spongiform Encephalopathy-BSE

می‌شد، شاید چنین خسارات جبران ناپذیری ایجاد نمی‌شد. پس هرچند که هنوز هم امکان انتقال بیماری جنون گاوی به انسان صددرصد نیست، اما به دلیل گرایش به قاچاق گاوهای آلوده به کشورهای شرقی باید مسئولان بهداشتی یا دامپزشکی با وضع قوانین مربوط به ورود فرآورده‌های دامی و دام زنده، لوازم آرایشی، داروهای تولیدی از عصاره غدد درون ریز اجساد انسان ها و داروهای تهیه شده در محیط- های کشت سلولی را تحت کنترل داشته باشند. همچنین با برنامه های متناسب - نه هیاهوگونه و اهمال گرانه - آگاهی عمومی را بوجود آورند زیرا در شرایط فعلی، ارتباطات بهترین راه مقابله با گسترش بیماری‌های عفونی می‌باشد. پس آنچه اهمیت خواهد داشت، نگرشی سیستمی به مسائلی از این قبیل خواهد بود یعنی باید با کمک همه عوامل ذیربط بهداشتی، درمانی، اجتماعی، پژوهشی و سیاسی و با نگاهی عقلانی و علم گرایانه به آنها پرداخت، زیرا براساس نظر بنیاد بیماری‌های پرיוنی همه خطرها و کابوس‌هایی که در مورد بیماری‌های پرיוنی وجود دارد مربوط به نوع آماده سازی خوراک، نوع تهیه داروها و واکسن‌ها و تجارت بین‌المللی مواد غذایی و آرایشی می‌شود. بالاخره همه دانشمندان به این هشدار خانم راشل لودیز کارسون<sup>۱</sup> (۱۹۶۴-۱۹۰۷) و جان لیل<sup>۲</sup> باید بطور جدی توجه کنند که هر نوع دخالت در چرخه‌های طبیعی بالاخره به ضد حمله‌ای علیه انسان منجر خواهد شد و حتی بالاتر از آن در عصر گسترش مهندسی ژنتیک، شبیه‌سازی حیوانات (یا توانائی بالقوه برای انسان) و انتشار نقشه ژنوم انسان که هم دلهره‌آور است و هم نویدی برای اهلی کردن ژن‌ها (Weissmann *et al.*, 2002; Van Keulen *et al.*, 2002).

باید این گفته آنتوان دوستن اگزوپری<sup>۳</sup> را به نقل از رمان شازده کوچولو همیشه در خاطر داشته باشیم که روباه خطاب به شازده می‌گوید: "انسان‌ها این حقیقت را از یاد برده‌اند اما تو همیشه به یاد داشته باش که در مقابل چیزی که اهلی کرده‌ای مسئولی!!!"، و آن "چیز" در شرایط فعلی "ژن‌ها" هستند (محمودی، ۱۳۸۰).

## ۱-۲ ضرورت پژوهش

سلامتی یکی از مهمترین نیازهای بشری است که بسیاری از نیازهای دیگر انسان، بر اساس آن تعریف می‌گردد. علمی همچون پزشکی، تغذیه، کشاورزی و ... بر اساس پاسخگویی به این نیاز مهم بشری بنا

<sup>۱</sup> Rachel Louise Carson

<sup>۲</sup> J., Lale

<sup>۳</sup> Antoni De Saint - Exupery

گردیده اند. در این میان توجه به تغذیه و کمیت و کیفیت مواد غذایی مورد استفاده انسان، از اهمیت بالایی برخوردار است. بطوری که اغلب محققان بخش تغذیه، به دنبال یافتن مناسب‌ترین ترکیب غذایی برای حفظ سلامتی انسان و سایر جانداران می‌باشند. یکی از مهمترین مواد غذایی طبیعی که از دیر باز مورد توجه ویژه قرار داشته است پروتئین حیوانی می‌باشد و از آن به عنوان مکمل غذایی ضروری یاد می‌گردد. از دلایل عمده اهمیت گوشت می‌توان به وجود منابع مهم اسید آمینه ای و انواع ویتامین‌ها و مواد معدنی ضروری موجود در آن اشاره نمود. کند بودن روند ژنتیکی برای افزایش مقاومت به بیماری‌ها، فاصله نسل زیاد حیواناتی مانند گاوها، هزینه بالای خرید و نگهداری دام‌ها و همبستگی منفی بین بسیاری از بیماری‌ها و سایر صفات تولیدی، استفاده از نشانگرهای ژنتیکی و ملکولی را جهت کاهش احتمال بروز برخی بیماری‌های خطرناک از جمله بیماری اسکرابی را بسیار ضروری نشان می‌دهد (جلالی زنور، ۱۳۸۲).

با توجه به افزایش جمعیت، نیاز روز افزون به پروتئین و محدود بودن سطح زیر کشت و تولید غلات، و از طرفی توجه به این موضوع که گوشت گوسفند سهم بسزایی در تأمین پروتئین مورد نیاز خانوار ایرانی دارد، پرورش دام‌هایی با تولید بالا اجتناب‌ناپذیر است. بنابراین استفاده از نشانگرهای ژنتیکی و ملکولی جهت بهبود رشد و افزایش وزن سریع دام بیش از پیش مورد توجه قرار می‌دهد (پشمی، ۱۳۸۴).

### ۳-۱ پریون‌ها

پریون‌ها از پروتئین‌هایی هستند که بطور عادی در سلول‌های عصبی بیان می‌شوند. جهش در این پروتئین می‌تواند باعث تغییر ساختار این پروتئین شده بطوری که پروتئین جهش یافته می‌تواند مجتمع شده و پلاک‌های پروتئینی را در سلول‌های عصبی ایجاد کند. این پلاک‌ها باعث انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل در مغز می‌شوند. ساختمان پریون‌ها فقط از پروتئین ساخته شده و فاقد اسیدنوکلئیک است. بیماری‌های ناشی از پریون در انسان به علت اینکه به صورت بیماری‌های ژنتیکی و عفونی پدیدار می‌شوند کاملاً اختصاصی هستند (Wadsworth *et al*; Dawson *et al.*, 1998). شایان ذکر است که بر ضد پریون‌ها در بدن پاسخ ایمنی‌مصونیت‌زا ایجاد نمی‌شود، بنابراین تشخیص آلودگی یا بیماری با بررسی پادتن‌ها غیرممکن است. تنها راه شناسایی عامل بیماری در بافت آسیب دیده می‌باشد. بنابراین گرچه بهترین راه تشخیص بیماری‌های پریونی علایم بالینی می‌باشد ولی برای تشخیص قطعی بایستی بافت یا مایع مغزی نخاعی مورد آزمایش‌های پیشرفته‌ای قرار گیرد (محمودی، ۱۳۸۰).