

شناسایی مسیرهای بیولوژیکی دخیل در رشد بدن گاو با استفاده از پروفایل های بیان ژن

• مسعود علی پناه (نویسنده مسئول)

دانشیار دانشگاه تربت حیدریه

• زهرا رودباری

استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت.

• علی جواد مش

استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد

• مرتضی ستاپی مختاری

استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت

• حمیدرضا سیدآبادی

استادیار موسسه تحقیقات علوم دامی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی. کرج

• فایزه قراری

مدرس دانشگاه تربت حیدریه

تاریخ دریافت: خرداد ۱۳۹۶ تاریخ پذیرش: آبان ۱۳۹۶

شماره تماس نویسنده مسئول: ۰۹۱۵۳۲۴۳۷۷۶

Email: m.alipanah.torbath.ac.ir

شناسه دیجیتال (DOI): 10.22092/ asj.2017.110826.1460

چکیده

آنچه که در دنیای امروز در حیطه علم اصلاح نژاد به صورت شتابان در حال نیل است توسعه علم بیوانفورماتیک می باشد که حیطه بالادستی آن علم ژنتیک مولکولی می باشد. ارتباط علم بیوانفورماتیک با علم ژنتیک مولکولی می تواند نقش مهمی در بهبود ژنتیکی صفات تولیدی در دامپروری داشته باشند. یکی از مهمترین صفات تولیدی در دامپروری صفت رشد است که تحت تاثیر چندین مسیر بیولوژیکی قرار دارند. شناسایی این مسیرهای بیولوژیکی با استفاده از پروفایل های بیان ژن و اطلاعات ژنومی قابل دسترس امکان پذیر است و می تواند منجر به گسترش دیدگاه سیستمی به این فرایند پیچیده و درک بهتر آن گردد. در این پژوهش، اطلاعات مربوط به بیان ژن در بافت عضله گاو در دو سن شامل یک ماهگی و بیست و چهار ماهگی، از پایگاه داده ArrayExpress جمع آوری شد. در رویکرد اول، ابتدا تفاوت بیان در بین ژنها با استفاده از نرم ArrayAnalysis بررسی شد که ۲۷۳۲ ژن برای شناسایی مسیرهای بیولوژیکی کاندید شدند. تجزیه و تحلیل مسیرهای بیولوژیکی با استفاده از نرم افزار PathVisio انجام گرفت. نتایج بررسی بیان ژن ها نشان داد که بین دو گروه سنی مورد مطالعه ۵۰۳ ژن، افزایش سطح بیان و ۴۱۱ ژن کاهش بیان داشتند. بررسی ریشه شناسی این ژن ها نشان داد که در ۲۳ مسیر بیولوژیکی نقش دارند و اکثر این مسیرها در فرآیندهای سلولی مانند رشد، تکثیر و تمایز، هموستازی و مرگ برنامه ریزی شده سلول نقش دارند. این نتایج منجر به شناسایی نشانگرهای زیستی کاندید برای صفت رشد می شود که می تواند گام موثری در تدوین استراتژی برای بهبود فرایند ارزیابی و انتخاب ژنومی گاو باشد.

واژه‌های کلیدی: بیوانفورماتیک، رشد عضله، مسیرهای بیولوژیکی، اصلاح نژاد گاو

Animal Science Journal (Pajouhesh & Sazandegi) No 119 pp: 59-70

Identification of biological pathways involved in body growth of cattle using gene expression profiles

By: Masoud Alipanah^{1*}, Zahra Rodbari², Ali Javadmanesh³, Morteza Staei Mokhtari², Hamid Reza Seydabadi⁴ and Faeze Gharari⁵

1 Associated Professor, Plant Production Department, University of Torbat Heydarieh

2 Assistant Professor, Animal Science Department, Jiroft University

3 Assistant of Professor, Animal Science Department, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad

4 Assistant of Professor, Animal Science Research Institute of IRAN (ASRI), Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran

5 Lecturer of Plant Production Department, University of Torbat Heydarieh

Received: May 2017

Accepted: October 2017

Today, exiting of high relationship and overlap between bioinformatics science and molecular biotechnology, can be play important role in genetic improvement of production traits. Growth trait is one of important production traits in animal husbandry, it affected via several biological pathways. Identification of the biological pathways is available using expression gene profiles and genomic information, and can cause of expand systemic idea about of the complicated procedure and better understand. In the study, collected data information about of gene expression in muscle tissue in two group cow 1 month and 24 month, from data base of Array Express. In first step investigated difference between expression genes using ArrayAnalysis, candidate 2732 genes for identifying biological pathway. Analysis of biological pathway conducted by PathVision software. Results of study gene expression in two group show that in two treatments, 503 gene had increasing in expression and 411 gene had decrease in expression. Study morphophonemic of the genes show that the genes play role in 23 biological pathways, most of the pathways play role in cellular process as growth, proliferation, differentiation, homeostasis and death was scheduled. The results can be lead to identification biological markers candidate for growth trait, that is a positive step forward to improve of procedure of cattle genomic evaluation and selection.

Key words: bioinformatics, growth of muscle, biological pathways and cattle breeding

مقدمه

GWAS¹ شبکه ی تنظیمی ژنهای مرتبط با صفات پیچیده مانند سن بلوغ در گاو را ارائه نمودند. در برخی مطالعات نتایج بدست آمده از پژوهش های مبتنی بر SNP را جهت استنتاج نتایج بهتر در شبکه های تنظیمی ژن بکار بردند (Reverter and Fortes, 2013). توسعه چنین اطلاعاتی با استفاده از داده های گله های بزرگ مانند شمار زیاد گله های گاو هلشتاین کمک به بهبود صحت ارزش اصلاحی گله های کوچکتر مانند گاوهای نژاد براون سوئیس و آریرشایر می نماید. با این وجود بحث ها و چالش هایی نیز در مورد شبکه ی ژنی با توجه به عدم کیفیت کافی داده

هدف از بکارگیری روشهای سیستم بیولوژی در اصلاح دام تعیین روابط پیچیده بین ژنوتیپ و فنوتیپ می باشد، سیستم بیولوژی مدرن در تلاش است که تنوع نشانگرهای مرتبط با فنوتیپ ها و نقش و ارتباط آنها در سطوح مختلف رونویسی، تولید پروتئین و شبکه های تنظیمی را توضیح دهند (Cole و همکاران، 2013). اخیرا برخی مقالات مانند مقاله Fortes و همکاران (2011) نشان داده اند که تجزیه و تحلیل شبکه فهم و بینش بیشتری را در مورد معماری ژنتیکی فنوتیپ های پیچیده فراهم می نماید. Fortes و همکاران (2011) با استفاده از نتایج حاصل از مطالعات

¹ - genome-wide association study

آنالیز پروفایل ترنسکریپتوم گوساله های یک ماه و ۲۴ ماه از نژاد بومی چین موجود در بانک اطلاعاتی GEO با هدف شناسایی مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با افزایش رشد ماهیچه گاو انجام دادند و گزارش کردند که ۱۲ مسیر بیولوژی درگیر در فعالیت های رشد، تکثیر و تمایز و مرگ سلولی در این مجموعه داده بیان ژن معنی دار است. یکی از این مسیرها مدل های پرتروفی بود که ژن های MYOG, ATF3, Ankrd1 ADAM10 که تشکیل دهنده این مسیر هستند افزایش بیان را نشان دادند و این ژن های مربوط به تکثیر سلولهای ماهیچه بودند.

مواد و روش ها

آماده سازی و تهیه اطلاعات

داده های مربوط به پروفایل بیان ژن مورد استفاده در این تحقیق که در جدول ۱ آورده شده است، مربوط به ۶ نمونه بافت عضله پا از گوساله با سن ۱ ماهگی و ۲۴ ماهگی با فرمت cell از پایگاه داده Arrayexpress (<https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/experiments/E-GEOD-21782/>) با شماره دسترسی GEO 21782 یا پایگاه داده GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE21782>) با شماره دسترسی GSE21782 دانلود شدند. بیان ژن ها با استفاده از پلت فرم Affymetrix GeneChip Bovine Genome Array Bovine گیری شده بود.

جدول ۱. شماره دسترسی نمونه بافت های ماهیچه استفاده شده برای تحقیق

شماره دسترسی	زمان نمونه گیری
GSM542646	1 month
GSM542647	1 month
GSM542648	1 month
GSM542649	24 month
GSM542650	24 month
GSM542651	24 month

ها و عدم اطلاع کافی از نقش اساسی ژن ها در گاو هنوز وجود دارد (Rosa and Valent, 2013). در یک پژوهش به بررسی بیولوژی سلولی تنظیم آهن در ماهیچه اسکلتی گاو پرداخته شد، این مطالعه با استفاده از بررسی بیان ژن ها در سطح mRNA و بررسی نقش ژن های کاندید انجام شد. در این مطالعه نقش ژنهای BMP6 و SMAD1 در هموستازی آهن تایید گردید و مسیر SMAD3 به عنوان یک مسیر جدید و دارای پتانسیل قوی در تنظیم هموستازی آهن شناسایی شد (Koltz و همکاران، 2012). با استفاده از آنالیز داده های ریزآرایه مربوط به نژاد Hanwoo بومی کشور کره مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با صفت تری گوشت در گاو شناسایی شد و با شناسایی ژن هایی که در چند مسیر بیولوژیکی مرتبط با صفت تری گوشت نقش دارند. گزارش شد که این ژن ها پتانسیل اینکه به عنوان به نشانگر بیولوژیکی برای محتوی چربی موجود جهت تری گوشت در اوایل دوره رشد باشند، دارند (Lee و همکاران، 2010). کین و همکاران (۲۰۱۱) با استفاده از آنالیز داده های بیان ژن به روش ریزآرایه در گوساله های نر یک ماهگی و ۲۴ ماهگی از نژاد بومی چین نشان دادند که صفت اقتصادی گوشت تحت تاثیر چند ژن کنترل می شود. گزارش کردند که این پروفایل های بیان ژن و آنالیز مسیرهای بیولوژیکی در بافت ماهیچه می تواند در شناسایی ژن هایی که نقش موثر در کیفیت گوشت دارند، ابزاری قوی باشد.

Guifen و همکاران (۲۰۱۲) آنالیز داده های ریزآرایه را در بین گوساله های با سن ۱۲، ۱۸، ۲۴ و ۳۰ ماهگی انجام داد و تعداد ۴۲۱۹ ژن که از نظر بیان متفاوت بودند بین گروهها را گزارش کردند و بیان کردند که اکثر این ژنها در مسیرهای متابولیکی و گیرنده های عصبی نقش داشتند. رودباری و همکاران در سال ۲۰۱۵ با استفاده از آنالیز داده های ریزآرایه برای سه نژاد گاو با اسکور متفاوت تری گوشت (Marbling) ۱۷ مسیر بیولوژیکی شناسایی کردند و دو مسیر MAPK و P38 MAPK که با متابولیسم چربی ارتباط دارند در نژادی که امتیاز تری گوشت بهتری داشت معنا دار شدند. رودباری و همکاران در سال ۲۰۱۵

کنترل کیفی و نرمال سازی داده ها

انجام شد. در این مرحله آزمایش از روش آماری توزیع فوق هندسی استفاده شد و معنی داری آماری برحسب سه معیار شناسایی آماره $Z \text{ Score} > 1.96$ ، $P\text{-value} \leq 0.05$ و حداقل سه عدد از ژن های دخیل در مسیر بیولوژیکی تغییرات بیان شان معنی دار باشد، جهت شناسایی مسیرهای بیولوژیکی انجام شد. جهت آنالیز و ویژوال کردن مسیرهای بیولوژیکی از مجموعه مسیرهای بیولوژیکی ایجاد شده برای گاو در سال ۲۰۱۵ که در دیتابیس WikiPathway ذخیره شده اند با آدرس اینترنتی <http://www.pathvisio.org/downloads/download-pathways> استفاده شد.

نتایج و بحث

پیشرفت های حاصل در علوم زیستی و تولید انبوه اطلاعات مستخرج از فرآیندهای زیستی، دانش ما را در مورد واحدهای تشکیل دهنده حیات از جمله ژنها و پروتئین ها افزایش داده است. اما داشتن همه اطلاعات مربوط به ژن ها یا همه پروتئین ها به تنهایی کافی نیست، بلکه مستلزم نگرش سیستمی به موضوع است (Kitano, 2000). با وجود توسعه دانش سیستم بیولوژی، شناسایی شبکه های زیستی به ما این اجازه را می دهند تا یک بینش عمیق به مکانیزم های مولکولی ارگانیزم خاص پیدا کنیم لذا در تحقیق حاضر، شناسایی مسیرهای بیولوژیکی دخیل در فرایند رشد با پروفایل بیان ژن اندازه گیری شده با تکنیک ریزآرایه از نمونه های بافت عضله پا انجام شد، عملکرد یک سلول با روشهای مختلفی، تنظیم و کنترل می گردد که یکی از این روشها تغییرات در میزان بیان ژنها می باشد. غالباً میزان رونویسی ژنها بصورت mRNA، مستقیماً با میزان محصول ژنی ارتباط دارد. یعنی میزان محصول ژنها، نقش اساسی در تنظیم بسیاری از پروسه های سلولی دارد. چون این محصول ژنی با القاء سیگنال (signal transduction)، فعال کردن رونویسی ژنها و کاهش رونویسی برخی ژنهای دیگر در تنظیم پروسه های سلولی نقش دارند. بنابراین سطح بیان یک ژن، اغلب بر روی فعالیت یک یا چند ژن موثر بوده و به این ترتیب می توان اثر متقابل ژنها را در یک شبکه

قبل از آنالیز بیان ژن های اندازه گیری شده توسط تکنیک ریزآرایه در این تحقیق داده های خام موجود در جدول ۱ با استفاده پلاگین Affymetrix QC & pre-processing از نرم افزار Arrayanalysis (<http://www.arrayanalysis.org/>) در ابتدا کنترل کیفیت داده ها با استفاده روش تحلیل مولفه های اساسی (PCA^۲) و سپس فرآیند نرمال سازی داده ها با استفاده از روش استاندارد نرمال سازی داده های ریزآرایه (RMA^۳) انجام شد.

بررسی تفاوت بیان ژن در بین دو گروه آزمایشی

در این تحقیق از پلاگین Statistical Analysis که جزئی از نرم افزار ArrayAnalysis است، برای بررسی میزان تفاوت بیان ژن های مربوط به بافت عضله پا در بین دو گروه سنی گوساله روش های کلاسترینگ و همبستگی پیرسون استفاده شد. به طور کلی این پلاگین بر اساس نرم افزار بسیار مفید Limma که به صورت بسته در نرم افزار R می باشد و برای بررسی تفاوت بیان ژن بین دو گروه آزمایشی می باشد، به وجود آمده است. معمولاً بعد از این مرحله ژن هایی مشخص می شوند که در گروه ها یا تیمارهای مورد مطالعه به شکل متفاوتی بیان می شوند که این ژن ها کاندید بررسی بیشتر در مطالعات زیست سامانه و برای شناسایی مسیرهای بیولوژی که ژن های مربوطه در آنها دخیل هستند، می باشند. معیار انتخاب ژنهای با بیان متفاوت $> 2 \text{ foldchange} > 2$ - در این تحقیق بود و معیار انتخاب ژنها علاوه بر انتخاب براساس میزان تغییر بیان، با سطح اطمینان ۵ درصد هم انتخاب شدند.

آنالیز مسیرهای بیولوژیکی

شناسایی مسیرهای بیولوژیکی دخیل در فرایند رشد با استفاده از نرم افزار PathVisio نسخه ۳.۲.۲ (Van Iersel et al., 2008; Kutmon et al., 2015) که برای شناسایی و ترسیم مسیرهای بیولوژیکی و در آدرس اینترنتی (<http://www.pathvisio.org>) قابل دسترسی آزاد است،

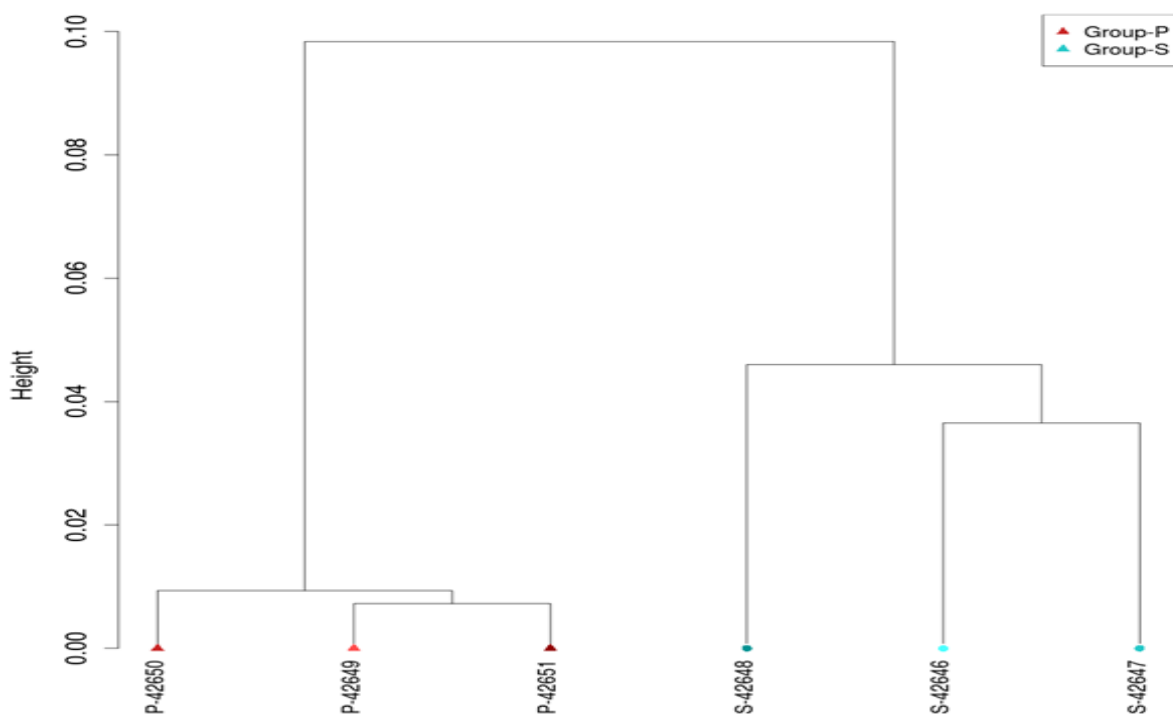
² - Principle component analysis

³ - Robust Multi-Array Average

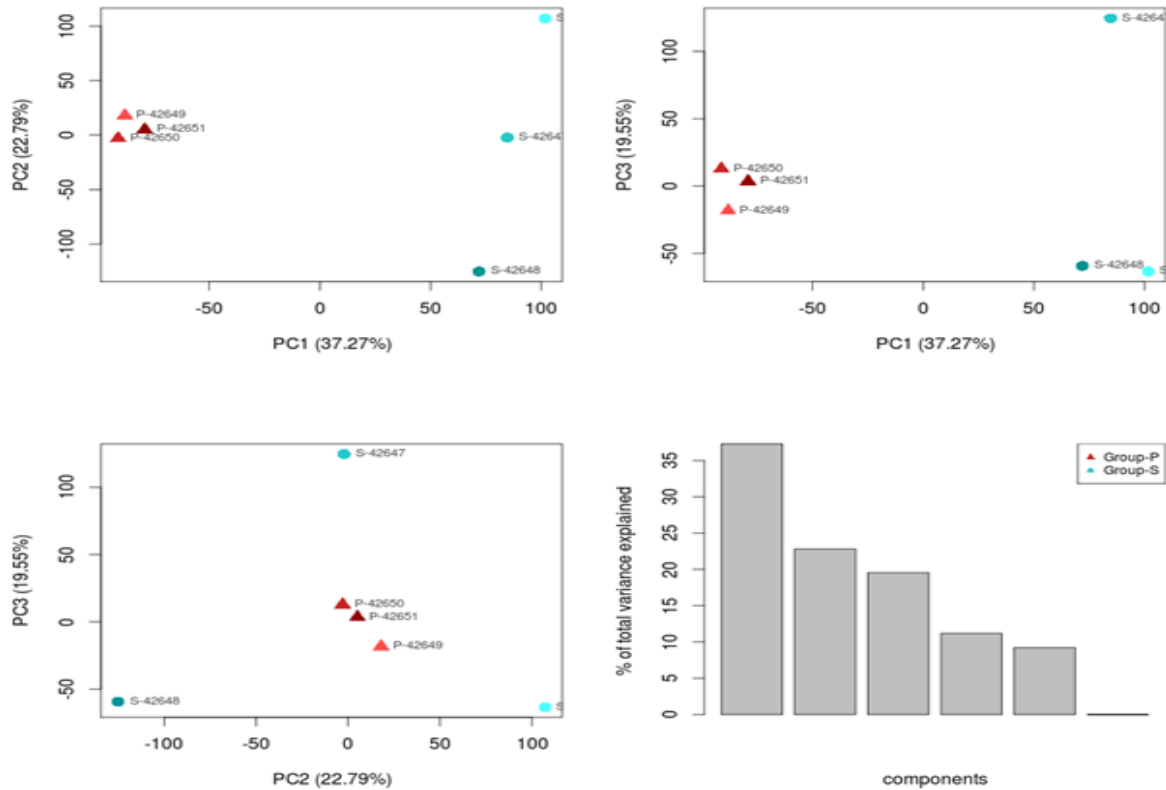
همبستگی بالایی با همدیگر دارند. این ژنها اولین سرخه‌هایی هستند که نشان می‌دهند کدام گروه از ژنها احتمالاً با هم اثر متقابل دارند (Nguyene و همکاران، 2009).

در این تحقیق، بعد از دانلود پروفایل‌های بیان ژن تولید شده توسط تکنیک ریزآرایه، بررسی کیفیت داده‌ها و نرمال‌سازی داده‌ها برای دو گروه آزمایشی سن ۱ ماهگی و ۲۴ ماهگی با استفاده از روش PCA انجام شد که در این روش کل واریانس مجموعه داده‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. شکل‌های ۱ و ۲ که دندروگرام و نمودارهای PCA بین نمونه‌های سن ۱ ماهگی و ۲۴ ماهگی است و نشان‌دهنده نتایج آنالیز کنترل کیفیت داده‌ها بعد از نرمال‌سازی می‌باشند.

و یا مسیر بیوشیمیایی مورد بررسی قرار داد. این قبیل شبکه‌ها با اثرات متقابل ژنها، می‌تواند تغییرات در سطح فیزیولوژیکی سلول، بافت و کل موجود زنده را توجیه نمایند. بنابراین با شناخت اثر متقابل ژنها و اینکه چگونه این ژنها بر هم اثر می‌کنند، می‌توان به تشریح فنوتیپ‌های پیچیده کمک کرده و با استفاده از این اطلاعات، نسبت به دستکاری فنوتیپ اقدام نمود (Snelling و همکاران، 2013). با استفاده از تکنولوژی ریزآرایه که در آن، اندازه‌گیری میزان بیان هزاران ژن بطور همزمان انجام می‌گیرد، امکان ایجاد شبکه ژنی فراهم شده است. برای ترسیم این شبکه ژنی، فرض می‌شود که ژنهایی که همزمان با هم بیان می‌شوند، تنظیم‌کننده مشترکی (Co-regulator) داشته و یک مسیر ژنتیکی مشترکی دارند. ژنهای همزمان بیان شده آنهایی هستند که سطوح بیان آنها،

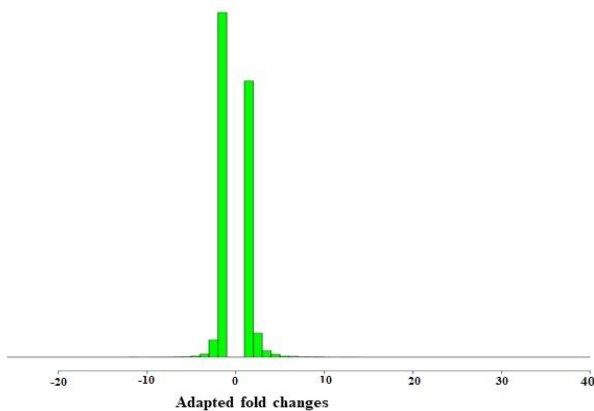


شکل ۱- دندروگرام بررسی تنوع در بین دو گروه آزمایشی ۱ ماهگی (آبی) و ۲۴ ماهگی (قرمز)

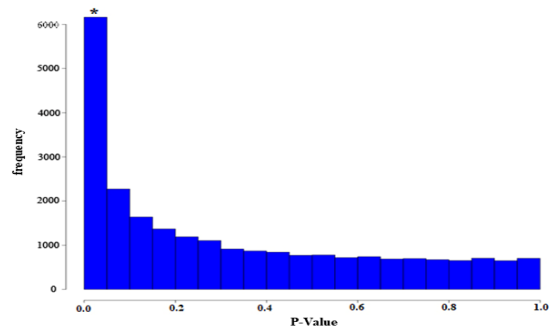


شکل ۲- نتایج آنالیز PCA در بین دو گروه آزمایشی ۱ ماهگی (آبی) و ۲۴ ماهگی (قرمز)

تعداد ۵۰۲ ژن افزایش بیان و ۴۱۱ ژن کاهش بیان داشتند. شکل ۴ نشان دهنده ژنها با تفاوت بیان بر اساس Fold Change می باشد.



شکل ۴. نمودار مقایسه تفاوت بیان ژن بر اساس fold change در گروه سنی ۲۴ ماهگی نسبت به گروه سنی ۱ ماهگی.



شکل ۳. نمودار توزیع فراوانی P-value بررسی تفاوت بیان ژن بین دو گروه آزمایشی سن ۱ ماهگی و سن ۲۴ ماهگی.

نتایج آنالیز بیان نشان داد که از ۹۱۰۷ ژن اندازه گیری شده در پروفایل بیان تعداد ۲۷۳۲ از ژن ها در سطح ۵ درصد تفاوت معنی داری داشتند. شکل ۳ نشان دهنده نتایج معنی داری ژن ها در سطح ۵ درصد می باشد. در بین ژنهای معنی دار در تفاوت بیان

جدول ۲ ذکر شده اند.

نتایج شناسایی مسیرهای بیولوژیکی نشان داد که ژنهای با بیان متفاوت با ۲۳ مسیر بیولوژیکی ارتباط معنی دار داشتند که در

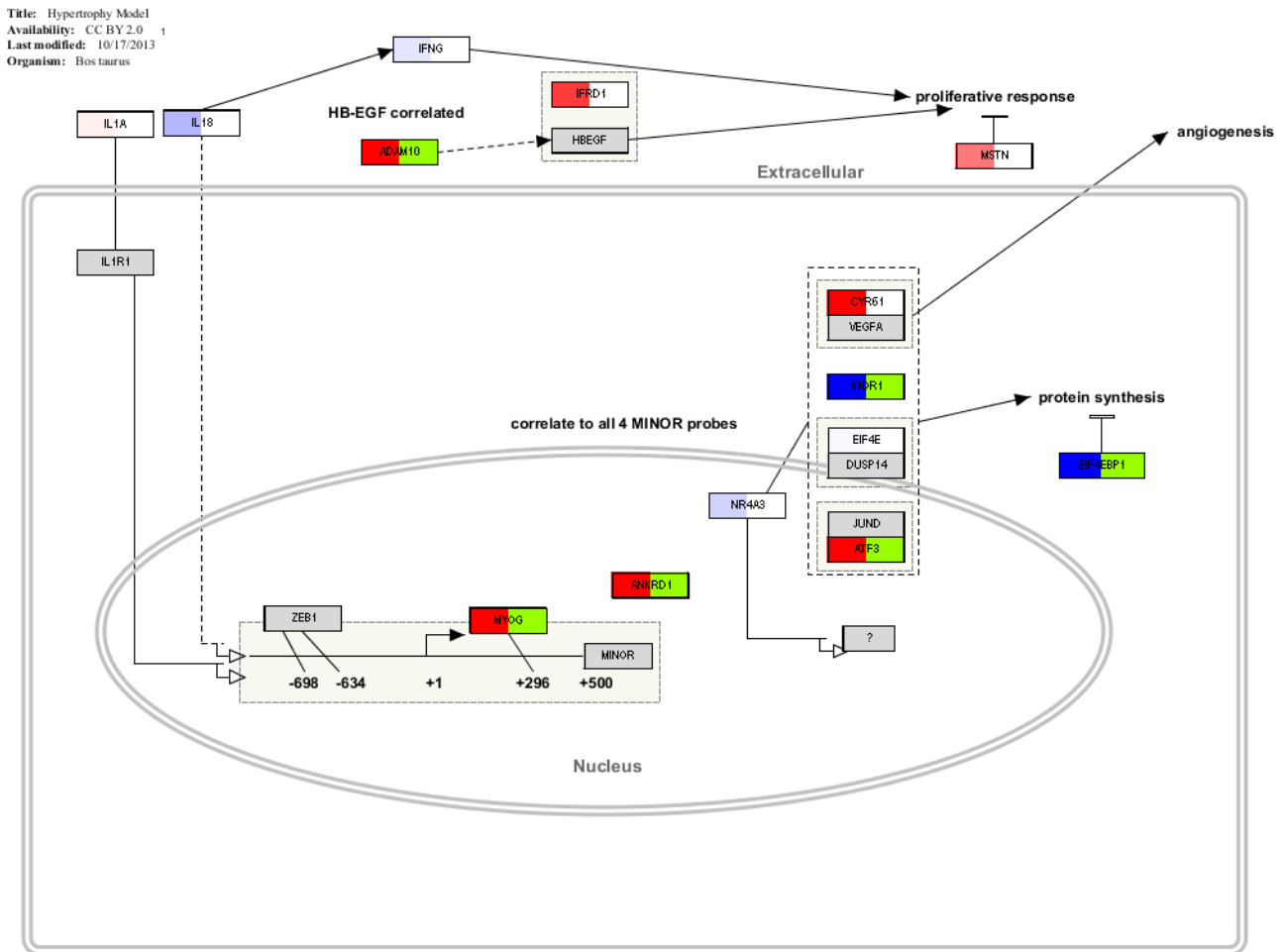
جدول ۲. مسیرهای بیولوژیکی شناخته شده مرتبط با ژن های معنی دار در پروفایل بیان ژن مورد مطالعه

p-value	Z Score	تعداد ژنهای معنی دار در مسیر	مسیر بیولوژیکی
۰.۰۰۰۱	۶.۴۱	۱۶	Cytoplasmic Ribosomal Proteins
۰.۰۰۰۳	۴.۵۱	۹	Diurnally Regulated Genes with Circadian Orthologs
۰.۰۰۰۷	۴.۰۹	۵	Quercetin and Nf-kB/ AP-1 Induced Cell Apoptosis
۰.۰۰۱	۳.۹۷	۶	Hypertrophy Model
۰	۳.۶۴	۹	Translation Factors
۰.۰۰۰۶	۳.۱۸	۳	Arylamine metabolism
۰.۰۰۰۴	۳.۰۹	۵	Cholesterol Biosynthesis
۰.۰۰۰۶	۲.۹۴	۱۶	TGF beta Signaling Pathway
۰.۰۰۰۷	۲.۸	۳	SRF and miRs in Smooth Muscle Differentiation and Proliferation
۰.۰۰۰۴	۲.۷۹	۱۹	Insulin Signaling
۰.۰۰۰۸	۲.۷۷	۹	IL-1 signaling pathway
۰.۰۰۱۶	۲.۶	۱۸	Myometrial Relaxation and Contraction Pathways
۰.۰۰۱۷	۲.۵۸	۲	Metastatic brain tumor
۰.۰۰۱۶	۲.۵۲	۷	IL-2 Signaling Pathway
۰.۰۰۲۲	۲.۳۴	۶	IL-5 Signaling Pathway
۰.۰۰۲۸	۲.۲۷	۱۱	Signaling Pathways in Glioblastoma
۰.۰۰۲۱	۲.۲۲	۶	Trans-sulfuration and one carbon metabolism
۰.۰۰۴۵	۲.۱۶	۲	Growth Hormone (GH) Signaling
۰.۰۰۱۷	۲.۱۲	۷	Notch Signaling Pathway
۰.۰۰۳۸	۲.۱۲	۷	Structural Pathway of Interleukin 1 (IL-1)
۰.۰۰۲۱	۲.۰۵	۴	Physiological and Pathological Hypertrophy of the Heart
۰.۰۰۴۴	۲.۰۴	۱۷	MAPK Signaling Pathway
۰.۰۰۴۶	۲.۰۲	۳	Alanine and aspartate metabolism
۰.۰۰۴	۲.۰۲	۳	IL-9 Signaling Pathway
۰.۰۰۳۵	۲.۰۲	۳	Transcriptional activation by NRF2

نتایج بررسی بیان این ژن ها در این تحقیق همانطور که در شکل ۵ مشاهده می شود با گزارشات ارائه شده در مورد این ژنها در یک راستا می باشند (Roudbari و همکاران، ۲۰۱۵) و همچنین ژن های EIF4EBP1 و WDR1 کاهش بیان داشتند که گزارش شده با افزایش سن تعداد کپی های این ژن ها کاهش می یابد. مهمترین عملکرد ژن EIF4EBP1 در هنگام افزایش بیان ممانعت از سنتز پروتئین می باشد که این سنتز پروتئین یکی از مهمترین فاکتورهای درگیر در فرآیند هایپرتروفی می باشد. بنابراین همانطور که در ویژوال این مسیر در شکل ۵ مشاهده می کنید سطح بیان این ژن با افزایش سن گوساله کاهش یافته است.

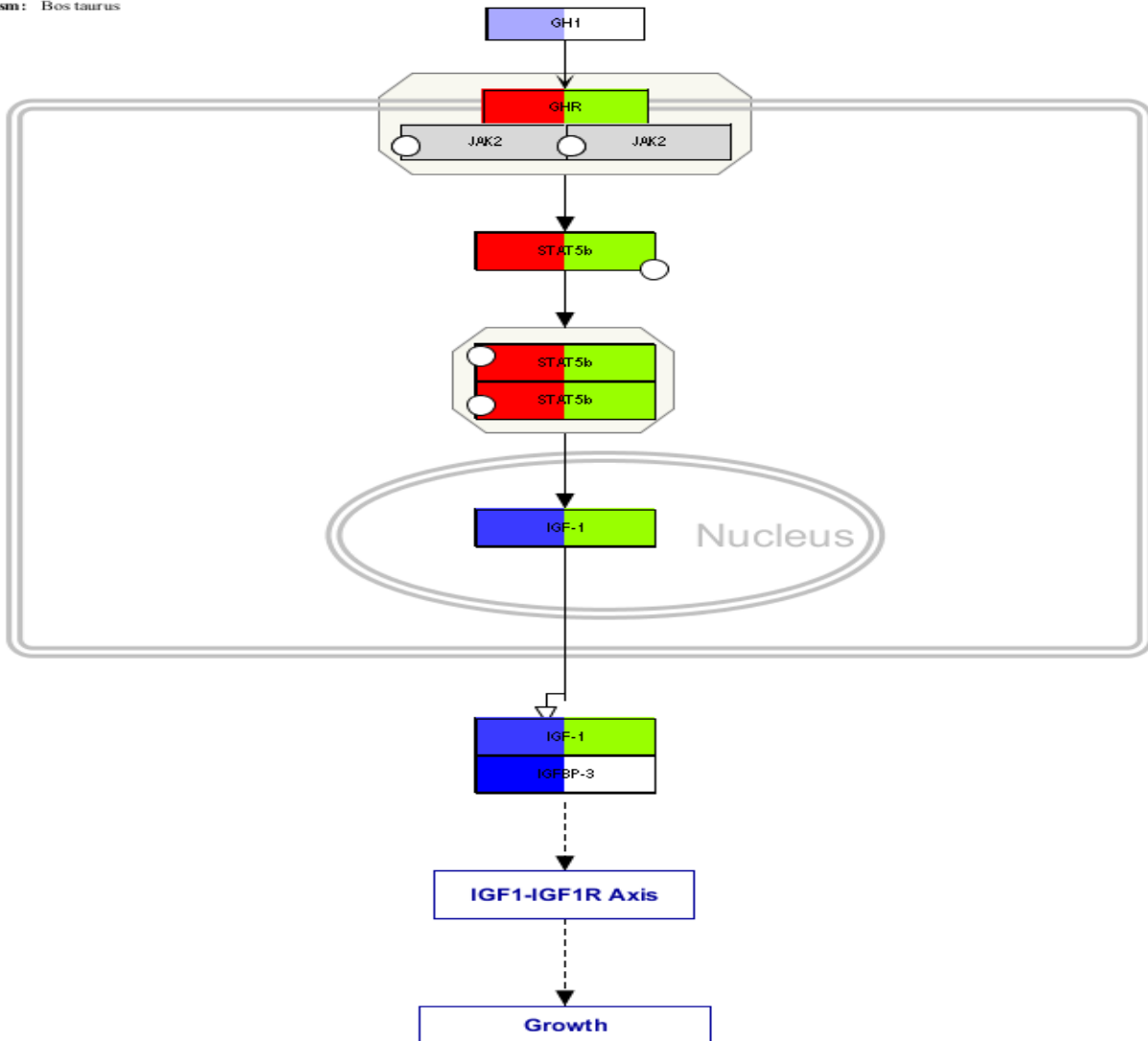
در بین این مسیرها، مسیرهای Hypertrophy Model، Growth hormone Signal، TGF beta Signal و MAPK signal با فرایندهای رشد، تکثیر و تمایز، هموستازی و مرگ برنامه ریزی شده سلول ارتباط تنگاتنگی دارند (Sadkowski و همکاران، ۲۰۱۴).

در مسیر Hypertrophy Model بیان ژنهای MyoG، ATF3، Ankrd1 و ADAM10 در گروه سنی ۲۴ ماهگی نسبت به گروه سنی یک ماهگی افزایش داشت که این نشان می دهد این ژنها در رشد، تکثیر و مرگ سلولی نقش دارند و سبب افزایش اندازه سلول و در نتیجه بزرگ شدن بافت عضله می شوند.



شکل ۵. نتایج آنالیز و ویژوال مسیر بیولوژیکی Hypertrophy Model

Title: Growth Hormone (GH) Signaling 1
Organism: Bos taurus

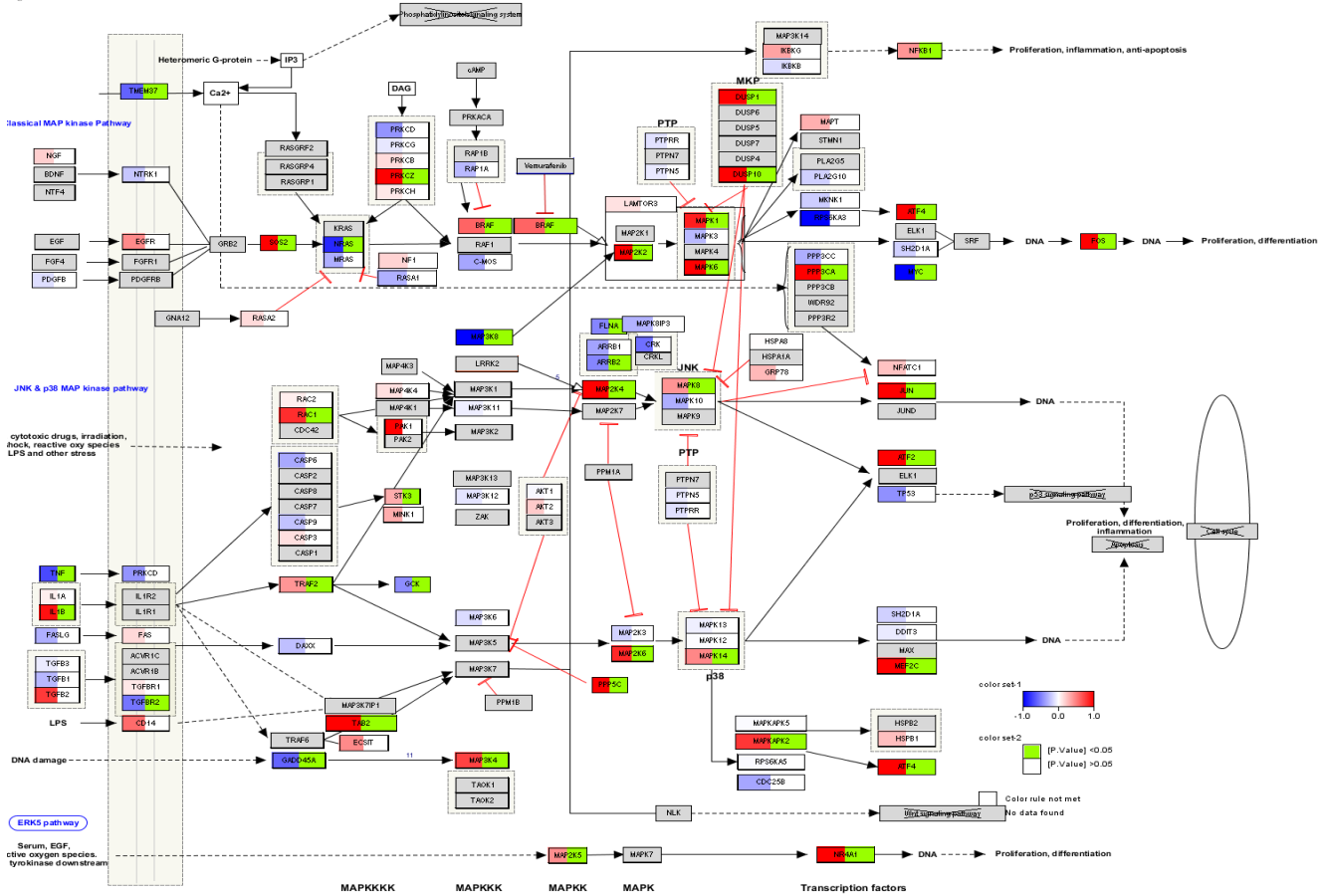


شکل ۷. نتایج آنالیز و ویژگی‌های مسیریولوژیکی Growth Hormone Signaling

آنالیز بیان ژن نشان داد که در این مطالعه ۱۷ ژن از مسیر MAPK تفاوت معنی دار داشتند که سطح بیان ۱۱ تا از این ژنها افزایش پیدا کرده است و ۶ تا از آنها کاهش نموده است.

مسیر MAPK Signaling معروف به مسیر Ras-Raf-MEK-ERK می باشد. این مسیر زنجیره ای از پروتئین ها است که مسئول برقراری ارتباط یک سیگنال از یک گیرنده در سطح سلول به DNA در هسته سلول می باشد. نتایج تجزیه و تحلیل

Title: MAPK Signaling Pathway
 Availability: CC BY 2.0 14, 6, 10
 Organism: Bos taurus



شکل ۸. نتایج آنالیز و ویژوال مسیر بیولوژیکی MAPK Signaling

نتیجه گیری

در بررسی پرو فایل بیان ژن بافت عضله پا در گاو مشخص شد که سطح بیان ۹۱۳ ژن در دو گروه سنی ۲۴ ماهگی و یک ماهگی متفاوت است. که اکثر این ژنهای بیش بیان در گروه سنی ۲۴ ماهگی در فرایندهای بیولوژیکی و فعال سلولی مانند رشد و تکثیر سلول نقش دارند و ژن های کم بیان در فرایندهای بیولوژیکی عدم سنتز پروتئین ارتباط دارند. با توجه به اینکه برخی از مسیرهای بیولوژیکی ارتباط مستقیمی با صفات افزایش وزن و لاشه دارند به نظر می رسد با بررسی و انتخاب ژنومی براساس ژن های موثر در این مسیرهای بیولوژیکی بتوان به بهبود موثرتر گاو گوشتی اقدام نمود. بطور خلاصه نتایج این مطالعه، دیدگاه وسیع تر و فهم کامل تری در مورد مکانیسم ژنتیکی پیچیده فنوتیپ

صفت رشد ایجاد می کند که می تواند قدم مفیدی در ارائه راهبرد پرورش و اصلاح نژاد دام به همراه اثر بخشی در تکنولوژی مرتبط با کیفیت و کمیت غذایی تولید گوشت باشد. برای مطالعات آینده پیشنهاد می گردد شناسایی واریانت های ژنی از جمله SNP ها مربوط به ژن های کاندید شناسایی شده و احتمال ارتباط تفاوت بیان ژن با واریانت های مربوطه مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت مالی مدیریت پژوهشی دانشگاه تربت حیدریه انجام گرفت.

منابع

- Lee, S.H., Gondro, C., Van der Werf, J., Kim, N.K., Lim, D., Park, E.W., et al. (2010). Use of a bovine genome array to identify new biological pathways for beef marbling in Hanwoo (Korean Cattle). *BMC Genomics*. 11(1):1–11.
- Nguyen, H.T., Ramstein, G., Leray, P. and Jacques, Y. (2009). Reconstruction of gene regulation networks from microarray data by Bayesian networks. *Journées Ouvertes en Biologie, Informatique et Mathématiques (JOBIM)*. 1: 42-46.
- Reverter, A., and M. R. S. Fortes. 2013. Building single nucleotide polymorphism-derived gene regulatory networks: Towards functional genome wide association studies. *Journal of Animal Science*. 91:530–536.
- Rosa, G. J. M., and B. D. Valente. 2013. Inferring causal effects from observational data in livestock. *Journal of Animal Science*. 91:553–564.
- Roudbari, Z., Coort, S.L., Kutmon, M., Eijssen, L., Melius, J., Nassiri, M.M. et al. (2015). Pathway analysis of transcriptomics profiling as a key tool to improve beef cattle breeding in the meat-producing industry. In: Proceeding of Bioscience conference. Lunteren, Netherlands.
- Roudbari, Z., Coort, S.L., Kutmon, M., Eijssen, L., Nassiri, M.M., Evelo, C. (2015). Cellular signaling pathway analysis of transcriptomics profiling as a key tool to improve marbling in beef cattle. A possible approach for artificial meat quality improvement. In: 1st International Symposium on Cultured Meat. Maastricht, Netherlands.
- Sadkowski, T., Ciecierska, A., Majewska, A., Oprzadek, J., Dasiewicz, K., Ollik, M., Wicik, Z. and Motyl, T. (2014). Transcriptional background of beef marbling - Novel genes implicated in intramuscular fat deposition, *Meat Science*. 97(1): 32–41.
- Shlomi, T., Cabili, M.N., Herrgard, M.J., Palsson, B., Rupp, E. (2008). Network-based prediction of human tissue-specific metabolism. *Nature Biotechnology*. 26:1003–1010.
- Snelling, W.M., Cushman, R.A., Keele, J.W., Maltecca, C., Thomas, M.G., Fortes, M.R.S. and Reverter, A. (2013). Networks and pathways to guide genomic selection. *Journal of Animal Science*. 91:537–552.
- Van Iersel, M.P., Kelder, T., Pico, A.R., Hanspers, K., Coort, S., Conklin, B.R., and Evelo, C. (2008). Presenting and exploring biological pathways with PathVisio. *BMC Bioinformatics*. 9(1): 1–9.
- Bachelot, A. and Binart, N. (2007). Reproductive role of prolactin. *Reproduction Review*. 133: 361-369.
- Cole, J.B., Lewis, R.M., Maltecca, C., Newman, S., Olson, K.M. and Tait, R.G. (2013). Breeding and genetics symposium: Systems biology in animal breeding: Identifying relationships among markers, genes, and phenotypes. *Journal of Animal Science*. 91(2): 521–522.
- Fortes, M.R.S., Reverter, A., Nagaraj, S.H., Zhang, Y., Jonsson, N.N., Barris, W. et al. (2011). A single nucleotide polymorphism-derived regulatory gene network underlying puberty in 2 tropical breeds of beef cattle. *Journal of Animal Science*. 91:1669–1683.
- Fortes, M.R., Reverter, A., Zhang, Y., Collis, E., Nagaraj, S.H., Jonsson, N., et al. (2010). Association weight matrix for the genetic dissection of puberty in beef cattle. In: Proceeding of National Academic Science. USA 107:13642–13647.
- Froman, D.P. and D.D. Rhoads. (2013). A systems biology definition for chicken semen quality. *Journal of Animal Science*. 91:523–529.
- Guifen, L., Xiaomu, L., Fachun, W., Xiuwen, T., Haijian, C. and Enliang, S. (2012). Use of a bovine genome chip to identify new biological pathways for beef quality in cattle. *Molecular Biology and Reproduction*. 39(12):10979–86.
- Hobert, O. (2008). Gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Science*. 319:1630-1635.
- Horbelt, D., Denkis, A. and Knaus, P. (2012). A portrait of Transforming Growth Factor beta superfamily signalling: Background matters. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 44(3): 469–474.
- Jiang, H. and Ge, X. (2013). Mechanism of growth hormone stimulation of skeletal muscle growth in cattle. *Journal of animal science*. 92(10): 21-29.
- Kitano, H. (2000). Perspectives on systems biology. *New Generation Computing*. 18:199–216.
- Koltes, J.E., Tait, R. G, Fritz, E.R., Mishra, B.P., Van Eenennaam, A.L., Mateescu, R.G., et al. (2012). A systems-genetics analysis of bovine skeletal muscle iron content. *Journal of Animal Science*. 90(Suppl. 3):163 (Abstr.).
- Kutmon, M., Van Iersel, M.P., Bohler, A., Kelder, T., Nunes, N., Pico, A.R. and Evelo, C.T. (2015). PathVisio 3: An Extendable Pathway Analysis Toolbox. *PLoS Computational Biology*. 11(2): e1004085.