

تأثیر پروفایل اسیدهای چرب بر بیان ژن در دام و طیور

چکیده:

درک فعالیت و عملکرد بیولوژیکی مواد مغذی و تاثیر آن بر بیان ژن و ارائه راهکارهایی جهت بهره‌گیری بهتر از علم تغذیه برای ارتقای جیره‌های غذایی دام و طیور و افزایش راندمان و بهره‌وری تولید، سلامت و ارتقای کیفیت فرآورده‌های حیوانی و در نهایت افزایش سلامت بیشتر انسان، هدف مطالعات علم نوتریژنومیک می‌باشد. چربی‌ها یکی از بخش‌های مهم و ضروری جیره غذایی دام و طیور می‌باشند که از اهمیت قابل توجهی برخوردارند. چربی‌های جیره دام و طیور بطور کلی از سه منبع علوفه، دانه‌ها و مکمل‌های روغنی تأمین می‌شوند. برخی از نقش‌های عملکردی مهم و کلیدی اسیدهای چرب در حیات موجودات عبارتند از: منبع مهم تأمین انرژی، اجزای غشایی فسفولیپیدی تأثیرگذار بر ویژگی‌های فیزیکی و عملکردی غشا، هم‌ترازکننده کوالانسی ساختار پروتئین‌ها که در موقعیت سلولی و عملکردی پروتئین‌ها نقش دارند، تنظیم‌کننده‌های بیان ژن از طریق اثر بر فعالیت گیرنده‌ها، در فرآیندهای سیگنال‌دهی درون سلولی با فعال‌سازی عامل رونویسی و پیش‌ساز واسطه‌های فعال زیستی نظیر پروستاگلاندین‌ها، کوکوترین‌ها، لیپوکسین‌ها و رزولین‌ها. تفاوت در ترکیب و محتوای اسیدهای چرب در جیره غذایی می‌تواند از طریق تغییر در بیان ژن، موجب تغییر در نحوه عملکرد نقش‌های مذکور و در نتیجه ایجاد کاهش و یا ارتقای سلامت دام و طیور و فرآورده‌های آنها گردد.

هدف از این مطالعه بررسی پروفایل اسیدهای چرب و نقش آنها در بیان ژن‌های متأثر از آنها می‌باشد. در این تحقیق تعداد ... مقاله معتبر از منابع موثق مورد بررسی قرار گرفت و خلاصه یافته‌های آنها در قالب مطالب زیر ارائه گردید.

کلید واژه‌ها: پروفایل اسیدهای چرب، نوتریژنومیک، بیان ژن،

مقدمه:

تنظیم بیان ژن و فرآیند روشن شدن یک ژن برای تولید آر ان ای و پروتئین، اصل حیات و اساس سلامتی موجودات زنده خواه ارگانسیم‌های ساده تک‌سلولی و خواه چند سلولی می‌باشد. بطور کلی میتوان گفت الگوی بیان ژن در سلول توسط عوامل و اطلاعات داخل سلول (درون زا) و خارج سلول (برون زا) تعیین می‌شود:

نمونه‌هایی از اطلاعات و عوامل داخل سلولی عبارتند از:

-پروتئین‌هایی که از سلول مادری به ارث می‌رسند.

-آسیب‌دیدگی دی ان ای سلول

-مقدار ای تی پی موجود در سلول

نمونه‌ایی از عوامل و اطلاعات خارج سلولی عبارتند از:

-سیگنال‌های شیمیایی سلول‌های دیگر

-سیگنال‌های مکانیکی ماتریکس خارج سلولی

-سطح مواد غذایی

-سایر عوامل محیطی

از بین عوامل خارج سلولی، پیوندهای محکمی بین رژیم غذایی (جیره غذایی)، وضعیت متابولیک، مسیر سیگنال دهی و تنظیم بیان ژن وجود دارد.

سه اثر متقابل بین ژنها و مواد غذایی بیان شده است:

۱- اثر متقابل مستقیم

۲- اثر متقابل تحولات پیدایشی

۳- اختلافات ژنتیکی

تاثیرات رژیم غذایی بر ژنوم موجودات شامل:

-تعیین آسیب دی ان ای در هر دو سطح مولکولی و کروموزومی

-اپی ژنوم (متیلاسیون دی ان ای) و تغییرات هیستونی

-بیان آر ان ای ها

-پروتئین ها و متابولیت ها

تغذیه از عناصر مهم و تاثیرگذار در زمینه‌ای اپی ژنتیک است و بسیاری از مواد غذایی نقش خود را از طریق فرایندهای اپی ژنتیک در تنظیم بیان ژن، پیشگیری از بیماری‌ها و درمان نشان می‌دهند.

مطالعات نشان داده است که عوامل تغذیه‌ای موجود در سطح سلولی برخی مواد غذایی از طریق اثرات اپی ژنتیکی باعث فعال شدن ژنهای سرکوب کننده تومور، آپوپتوز، سایتوکین‌هایی مانند اینترلوکین ۶ و ژن‌های سرطانی میشوند.

نوترژنومیک با مطالعه تاثیر مواد غذایی بعنوان یک فاکتور خارج سلولی و یک عامل اپی ژنتیک، با پیشنهاد تغییرات تغذیه‌ای و هیافت‌های جدید در این حوزه، ابزارهای کلیدی برای تاثیرگذاری بر بهبود عملکرد بیان ژن‌ها و ارتقای سلامت موجودات ارائه داده است. به همین خاطر استفاده از مواد مغذی که بتواند با تاثیر بر بیان ژن، باعث بهبود بر عملکرد و راندمان موجودات شود، در جیره‌نویسی بعنوان رهیافتی جدید، در علم تغذیه بسیار ضروری و حیاتی می‌باشد. اثبات شده است که مواد غذایی زیست فعال از جمله درشت مغذی‌ها (پروتئین‌ها و چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها و فیبر)، ریز مغذی‌ها (ویتامین، آنتی‌اکسیدان‌ها و مواد معدنی) و همینطور متابولیت‌های ثانویه گیاهی در نحوه بیان ژن و نیز بیماری‌های ناشی از خطای ژنتیکی و ظهور آنکوژن‌ها بسیار موثرند.

یک ماده مغذی مسیر سیگنال‌هایی که فعال شده‌اند را تعیین می‌کند. تغییرات کوچک در ساختار مولکولی یک ماده مغذی میتواند یک تاثیر عمیق در مسیرهای حساسی که فعال شده‌اند بگذارد. بعنوان مثال اسیده‌های چرب غیر اشباع امگا ۳ اثر مثبتی بر جلوگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی و تصلب شرایین می‌گذارد، در حالیکه با تغییر در یک پیوند امگا ۳، اسیده‌های چرب اشباع ۱۶ و ۱۸ کربنه (اسید استئاریک و اسید پالمیتیک) تولید می‌شود که اثر مثبتی ندارد.

فاکتورهای رونویسی مهمترین عواملی هستند که بر بیان ژن اثر می‌گذارند.

گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای بزرگترین گروه رونویسی هستند که با مواد غذایی و متابولیت‌ها باند شده‌اند شامل رتینوئیک اسید، گیرنده رتینوئید، گیرنده‌های اسیده‌های چرب، گیرنده‌های ایکس کبد، گیرنده ویتامین دی ۱۲، گیرنده اگری استرول، گیرنده نمک‌های صفراوی، گیرنده‌های دیگر اجزای هیدروفوبیک غذا و گیرنده ایکس آبستنی در ارگان‌های مختلف متابولیکی همچون کبد روده و بافت‌های چربی این فاکتورهای رونویسی بعنوان فاکتورهای مواد غذایی برای تغییر در سطح رونویسی "دی ان ای" از ژن‌های بخصوصی در پاسخ به تغییرات مواد مغذی استفاده می‌کنند.

گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای در تنظیم فرایندهای بی‌شماری از جمله متابولیسم مواد مغذی، توسعه جنین و تکثیر و تمایز سلول نقش دارند بنابراین می‌توان گفت مواد غذایی در سطح وسیعی بر فعالیت سلول‌ها تاثیر می‌گذارد. بیان ژن‌های دخیل در التهاب و بیماری‌های عفونی و تضعیف‌کننده سیستم ایمنی نیز از طریق سازوکارهای اپی ژنتیک، کنترل میشود. ترکیبات موجود در جیره غذایی با اثرگذاری بر فرایندهای اپی ژنتیک می‌توانند بیان ژن‌های التهابی و در نتیجه آسیب‌های ناشی از آن را متوقف نمایند. تغییرات اپی ژنتیک می‌تواند منجر به عدم تنظیم بیان طبیعی ژن‌ها و فعالسازی آنکوژن‌ها و مهار ژن‌های سرکوبگر تومور و کارسینوژنز گردیده و موجب به خطر افتادن سلامت موجود زنده شود. بنابراین ترکیبات طبیعی غذایی، بعنوان یکی از عوامل مهم در تنظیم بیان ژن، هم در پیشگیری از بیماری و هم در درمان نقش مهمی را ایفا می‌کند.

دانش جدید نوتریژنومیکس به بررسی و شناسایی و درک تاثیر سطح مولکولی مواد مغذی و سایر فعالیت‌های زیستی جیره غذایی بر ژنوم با استفاده از فن‌آوری‌های با توان بالا از جمله روش‌های ژنومی، اپی ژنومی، پروتئومی و متابولومیکس متمرکز است.

مواد و روش‌ها:

مطالب این مقاله مبتنی بر مطالعه و تلخیص مقالات معتبر با جستجو در پایگاه‌های ساینس دایرکت، رساله‌های دکترا، و با استفاده از کلید واژه‌های بیان ژن، اسیدهای چرب امگا۳، پروفایل اسیدهای چرب، جیره‌نویسی، مواد مغذی، نوتریژنومیکس و... انجام شده است. مقالات استخراج شده پس از بررسی، تلخیص و نتایج برخی از آنها در این نوشتار ارائه گردید.

اثر متقابل پروفایل اسیدهای چرب بر بیان ژن در دام و طیور

چربی‌ها و اسیدهای چرب یکی از مهمترین بخش‌های جیره غذایی و مواد مغذی تشکیل‌دهنده آن می‌باشند که اثرات نوتریژنومیکس متفاوت و گسترده‌ای داشته و فاکتورهای رونویسی، تحت تاثیر آنها بر بیان ژن‌های مختلفی اثر می‌گذارد. چربی‌ها بعنوان منابع تامین‌کننده کالری و اسیدهای چرب ضروری، واحدهای سازنده غشای سلولی و تنظیم‌کننده‌های حیات زیستی موجودات از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. در واقع اسیدهای چرب، مولکول‌های سیگنالینگ می‌باشند که در بسیاری از فعالیت‌های حیاتی بدن مانند هورمون عمل می‌کنند و کنترل‌کننده اعمال سلول می‌باشند و با تنظیم مسیرهای سیگنالینگ سلولی، وظایف مهمی را در بدن بعهده دارند. فاکتورهای رونویسی متأثر از چربی‌ها که بر بیان ژن تاثیر می‌گذارند عبارتند از:

PPARs, SREBPs, LXR, HNR, HNF4, ChREBP, SREBPs, LXR, FXR

امگا۳ از طریق تغییر در بیان ژن و فعالیت پروتئین‌های هسته‌ای مانند گیرنده‌های PUFA بطور مثال اسیدهای چرب پراکسیزومی (PPAR) اثرات خود را اعمال میکنند. خانواده "PPAR" دارای سه ژن PPARα, PPARγ, PPARβ/δ است.

تمام (PPAR)ها توسط اسیدهای چرب و برخی لیگاندهای شیمیایی و سنتزی فعال می‌شوند. این عوامل دارای پراکنش، کار و عملکردهای گسترده‌ای هستند. بطور مثال (PPARα) در ماکروفاژها نقش بسیار مهمی دارد. (PPARα) بیشتر در بافت‌های درگیر در اکسیداسیون اسیدهای چرب من جمله کبد، چربی قهوه‌ای، قلب، سلول‌های دیواره عروق، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال بیان شده و بیان ژن‌های دخیل در انتقال و بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری را کنترل می‌کند. بهترین لیگاندهای اندوژن (PPARα) (اسیدهای چرب (PUFA) مانند اسید لینولنیک (EPA)، اسید دوگوزاهگزااینونیک (DHA) و اسید

ایکوزاپنتانویک (EIA) هستند که نقش قابل توجهی در محافظت اندام‌های حیاتی به ویژه قلب و عروق دارند. اینها بخشی از مکانیسم‌های دقیق و آثار محافظتی اسیدهای چرب امگا ۳ در سطح سلولی-مولکولی در درون سلول‌های ماکروفاژ است.

-آراشیدونیک اسید: پیش نیاز برای پروستاگلاندین‌هاست. بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیکی بدن با فعال شدن پروستاگلاندین‌ها و آغاز واکنش‌های آبخاری آنها آغز و کنترل می‌گردد.

-ایکوزانوتیدها: مشتق شده از اسیدهای چرب امگا ۶، اعمال ضد التهابی انجام می‌دهند. اسیدهای چرب خوراکی و نیز اسیدهای چرب متابولیکی دارای اثرات متقابل گسترده‌ای با فاکتورهای رونویسی داشته و مستقیماً بر بیان ژن تاثیر می‌گذارند. علاوه بر این آنها دارای نقش میانجی‌گری در نفوذ لیپید جیره بر بیان ژن‌های مختلف بوده و یا سیگنال‌رسانی به سلول را تغییر داده، موجب تغییر در رونویسی می‌گردند که موجب فعال شدن و یا توقف فعالیت‌های درون سلولی نظیر رشد، فعالیت، تمایز و تکامل سلول گردند.

همچنین اسیدهای چرب جیره به همراه فاکتورهای رونویسی با حساسیت‌های غذایی بسیار در ارتباط هستند. التهاب و متابولیسم چربی ارتباط تنگاتنگی با هم دارند. واسطه‌های لیپیدی، محصولات و کنترل‌کننده‌های التهابی هستند. التهاب، متابولیسم چربی را تغییر می‌دهد. همچنین متابولیسم اسیدهای چرب می‌تواند اثرات التهابی و یا ضد التهابی داشته باشد. اسیدهای چرب غیر اشباع مانند امگا ۳، از طریق تحریک فعال‌کننده‌های پرولیفراسیون پروکسیزوم، خاصیت ضد التهابی دارند.

-پروفایل اسیدهای چرب علاوه بر نقش موثر در اعمال حیاتی بدن، با اعمال تغییرات در سیگنالینگ سلولی نقش مستقیم بر بیان ژن‌های موثر بر تولید و کیفیت فراورده‌های دام و طیور دارند.

بطور مثال در پرورش سویه‌های گوشتی دام و طیور، امروزه تولیدکنندگان بدنبال تولید گوشت "ترد و با بافت رگه‌ها و لایه‌های نازک لیپید هستند و هم اصلاح بافت پروفایل لیپیدی گوشت به نحوی که سطح اسیدهای چرب لینولئیک کونزوگه (CLA)، اسیدهای چرب اولئیک و همچنین نسبت اسیدهای چرب امگا ۶ به امگا ۳ غیر اشباع (PUFA) را بهبود ببخشد. پروفایل اسیدهای چرب می‌تواند با تاثیر بر فاکتورهای رونویسی دخیل بر بیان ژن‌های موثر در فعالسازی فرایندهای آدیپوژنز و میوژنز، منجر به تولید گوشت با پروفایل لیپیدی مطلوب و بافت ترد گردند.

-بافت‌های عضلانی و چربی‌ها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) حاصل می‌شود که توسط مسیر سیگنالینگ $\text{int(wnt)/B-Catenin, wingless}$ کنترل می‌شود.

افزایش مسیر سیگنالینگ wint باعث افزایش میوژنز و تولید گوشت ترد و رگه‌های مناسب چربی می‌گردد.

ژن های گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم گاما (PPARG) یک فاکتور رونویسی کلیدی درگیر در ساخت چربی را کد می کند.

-افزایش رونویسی ژن انتقال دهنده اسیدهای چرب (FATP1) در بافت چربی و کاهش میزان عملکرد آن، یکی از ویژگی های مهم اقتصادی کیفیت لاشه و گوشت گاو است.

میزان بیان ژن های دخیل در متابولیسم لیپیدها مانند SCD,PPAPA,FABP4,ACACA,LPL و GPX1, در بافت ماهیچه گاوهایی که دچار سوتغذیه بودند تغییر کرد.

-نشان داده شده است که بافت عضله بیان ژن های درگیر در چربی تحت عناوین آدیپوجنسیز، پروکسیزوم فعال -کننده گیرنده پرولیفرایتوگاما ۱ آلفا (PFARGC1A)، پروتئین فعال کننده آکتین رو فعال (ABRA) و بسته فورکهدا (FOXO1) را تنظیم می کند.

-کاهش میزان بیان ژن پروتئین اتصال دهنده اسیدهای چرب ۱ (FABP1) و ۳ هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز ۱ (BDH1) در کبد به میزان کاهش احتمالی کاتابولیسم لیپید کبدی در حیوانات تغذیه شده با مکمل آمیلاز ارتباط داده شده است.

پژوهشگران در سال ۲۰۱۴، دریافتند که میزان بیان ژن های دخیل در متابولیسم لیپیدها - مانند، PPARA، SCD، ACACA، FABP4، لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) ۱ (در بافت ماهیچه گاوهایی که مکمل سویا را دریافت کرده بودند تغییر یافت.

-تأثیر افزودن روغن در رژیم غذایی گاوهای شیری توسط Choi و همکاران در سال ۲۰۱۶ مورد بررسی قرار گرفت به طوری که رژیم غذایی آن ها با (روغن سویا) سرشار از (PUFA و روغن پالم) اسید اولئیک زیاد با این فرض که روغن پالم باعث بیان بیشتر ژن های چربی در بافت های چربی زیر پوستی و عضلانی شود، مکمل سازی گردید.

در حیوانات تغذیه شده با روغن پالم، بیان پروتئین کیناز فعال شده با AMP آلفا (AMPKd) در بافت چربی زیر جلدی کاهش یافت، در حالی که سطح mRNA پروتئین بتا اتصال دهنده تقویت کننده (CCAAT) (CEBP) در هر دو بافت چربی زیر پوستی و عضلانی کاهش یافت.

روغن سویا نسبت به روغن پالم منجر به کاهش بیشتر سطح رونوشت SCD در چربی زیر جلدی شد و این فرض که روغن پالم در توزیع چربی بدن نقش اساسی ایفا می کند را تضعیف کرد.

رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ PUFA n ۳ - با روغن ماهی در گاوها نیز بیان ژنهای SCD و SREBF1 در ماهیچه‌ها را کاهش داد، اگرچه بیان هر دو ژن با میزان اسیدهای چرب امگا ۶ PUFA n ۶ - در ماهیچه همبستگی مثبت داشت.

- تفاوت در میزان اسیدهای چرب در رژیم غذایی توسط محققین در سال ۲۰۱۱ مورد آزمایش قرار گرفت به طوری که رژیم غذایی حاوی سیلو علف و اسیدهای چرب امگا ۳ با رژیم غذایی مبتنی سیلو ذرت و اسیدهای چرب امگا ۶ مقایسه کرد.

آنها الگوهای بیان ژنهای متابولیسم لیپید در بافت عضله و چربی را در گاوهای نر آلمانی Holstein بررسی کردند.

در هر دو بافت، نسبت اسیدهای چرب امگا ۶ به امگا ۳ به همراه مقادیر SREBP ۱، ACACA، سنتز اسیدهای چرب (FAS) و ژنهای SCD در ماهیچه‌ها کاهش یافت و همچنین سطح mRNA ژن ACACA و FAS را در بافت چربی کاهش داد.

میزان رونویسی در بافت عضلانی گاوهای Brahman - cross با استفاده از روش microarray تعیین شد.

حیوانات از رژیم‌های غذایی یونجه لوسرن تغذیه می‌کنند که از نظر میزان رشد متفاوت هستند.

رژیم‌های غذایی مورد استفاده شامل زیاد (سرعت رشد از ۰٫۸ تا ۱ کیلوگرم در روز)، متوسط (افزایش وزن ۰٫۳، کیلوگرم در روز) و کم (کاهش وزن ۰٫۳ کیلوگرم در روز) بود.

رژیم غذایی محدود باعث تنظیم مجدد ۲۹ ژن درگیر در پروتئین، ساختار اسکلت سلولی و فرآیندهای هموستاز متابولیک شد، در حالی که سطح رونویسی ۲۸ ژن را کاهش داد.

این ژن‌ها از ماتریکس خارج سلولی و همچنین مسیرهای ساختار اسکلتی عبور می‌کردند.

-تغذیه گاو شیری پس از زایمان: منبع چربی

رژیم‌های غذایی می‌توانند تأثیر بسزایی بر عملکرد تولید شیر و همچنین پروتئین و ترکیب چربی آن داشته باشند.

گزارش شد که کاهش چربی شیر تحت تاثیر رژیم غذایی (MFD)، و در نتیجه کاهش سنتز چربی شیر در غدد پستانی، می تواند ناشی از اسیدهای چرب حاضر در رژیم غذایی، به خصوص اسید چرب لینوئیک کونژوگه ترانس ۱۰ و سیس-۱۲ باشد.

در سندرم MFD، بیان ژن های مهم لیپوژنیک تغییر می یابد، از جمله FAS، LPL، ACACA، SREBF^۱ و ژن کدکننده پروتئین کبدی ناشی از هورمون تیروئید (THRSP).

نتایج مشابهی در میش های شیری با وقوع سندرم MFD مشاهده شد، درست در جایی که بیان ژن های لیپوژنیک پستان تغییر یافته بود.

به تازگی، مطالعاتی بر روی گاو و بزها، با مکمل کردن رژیم بوسیله روغن های مختلف مانند روغن ماهی و روغن آفتابگردان با افزودنی نشاسته انجام شده است.

در ادامه بیان ژن های لیپوژنیک پستان و همچنین ترکیب اسیدهای چرب شیر تعیین شد.

اختلاف معنی داری در محتوای چربی شیر و عملکرد هر دو نوع دام مشاهده شد. در مطالعه ای در سال ۲۰۱۸ روغن بذر کتان، به تنهایی یا با اضافه کردن روغن ماهی، در خوراک بزهای شیری استفاده شد.

- هر دو رژیم غذایی [ترکیب اسیدهای چرب شیر](#) را تغییر دادند.

با این حال، بیان ژن های لیپوژنیک غده پستانی تغییر نکرد.

در مقابل، میزان رونویسی ژن های درگیر در متابولیسم پروتئین و حمل و نقل آن در پاسخ به [مکمل رژیم غذایی](#) تفاوت معنی داری را نشان داد.

- دانشمندان (۲۰۱۶)، روغن رژیم غذایی را در سه نوع مورد مطالعه قرار دادند.

الف) رژیم غذایی با سویا کامل (غنی از PUFA ۶ N -

ب) رژیم غذایی با بذر کتان (غنی از PUFA ۳ n -

ج) رژیم غذایی با روغن نخل

سپس سطح هورمون رشد ۱ A کبد (GHRIA)، گیرنده انسولین (INSR)، فاکتورهای رشد شبه انسولین ۱ (IGF) و پروتئین پیوندی به فاکتور رشد شبه انسولین تعیین شد (IGFBP2)

مشخص شد که روغن بذر کتان بطور معنی داری سطح mRNA ژنهای INSR و GHRIA را نسبت به سایر گروه‌ها افزایش می‌دهد، در حالی که همان رژیم غذایی غلظت IGF1 پلاسما را افزایش داده، که نقش مهم PUFA 3- N را در تنظیم ژنهای محور سوماتوتروپیک را نشان می‌دهد.

در سال ۲۰۱۷ اثر افزودن روغن آفتابگردان به رژیم غذایی مورد بررسی قرار گرفت تا این سوال مورد بررسی قرار گیرد که آیا تغییر در میزان بیان میکرو RNA های غیر کدکننده (microRNA) در غده پستانی گاوهای شیرده رخ می‌دهد یا خیر.

میکرو RNA ها در مکانیسم تنظیم فعالیت ژن پس از رونویسی نقش دارند و منجر به سکوت ژنهای هدف می‌شوند.

بطوریکه در انتهای این آزمایش نتیجه‌گیری شد که در میان ۲۷۲ مورد شناسایی شده، فقط دو مورد (Sp) -miR ۱۶۲ و -miR ۲۰ op) توسط مکمل روغن آفتابگردان تنظیم شد.

همچنین مشخص شد که ژنهای هدف برای این میکرو RNA ها شامل ژنهای مرتبط با متابولیسم لیپیدها، مانند ژنهای لیپین ۱ (LPIN ۱)، (استیل CoA - استیل ترانسفراز ۱ (PPARA)، (ACAT، PPARG)، ۱ و اسیدهای چرب elongase ۶ (ELOVL6) می‌باشد.

این نتایج نشان می‌دهد که در تجزیه و تحلیل بیان ژن نه تنها باید روی سطح رونوشت ژن متمرکز شود، بلکه باید سازوکارهای دیگری مانند سطح میکرو RNA ها را نیز شامل شود که ممکن است در تنظیم پروفایل بیان ژن دخیل باشند.

در آزمایشی دیگر در اواسط شیردهی، حیوانات با روغنهای کتان یا گلرنگ تغذیه شدند و مشخصات microRNA در بافت غده پستانی آنها مورد مطالعه قرار گرفت.

با روش RNAseq ۳۲۱ میکرو RNA گاو شناسایی شد که ۱۷۶ مورد جدید بودند.

روغن کتان باعث تغییر بیان ژن ۱۴ میکرو RNA شد و روغن گلرنگ ۲۲ مورد را تغییر داد.

از این میان، هفت میکرو، ۹۸- bta - miR - 199c RNA (bta - miR - 199a - 3p , bta - miR . bta - miR - 378 , bta - miR - 148b , bta - miR - 21 - 5p , bta - miR - 200a) و توسط هر دو نوع روغن تغییر یافت.

بیشترین تغییرات در هر دو تیمار برای پنج ژن فروکتوز -۱۶- بیس فسفاتاز (FBP۲) ۲ (، پروتئین جفت نشده ۲ (UCP) ۲ (، فاکتور رشد تغییر دهنده بتا TIEG) TGFB (۲ (، پروتئین شبه آنژیوپوئیتین ۴ (ANGPTL۴) ۶ (و آلدئید دهیدروژناز ۱ عضو خانواده L۲ ALDH \ L۲ (۲ (مشاهده شد.

اینها را می توان کاندیدای مرتبت با تغییر صفات چربی شیر دانست.

بررسی مقایسه اثرات روغن ماهی و روغن پالم بر بیان ژن های موثر بر رشد بافت پستانی گاوهای هلشتاین هدف از این مطالعه ارزیابی تغییر پذیری ژن های درگیر در رشد و نمو بافت پستان در گاوهای شیری هلشتاین، با مصرف مکمل چربی غیر اشباع و اشباع می باشد.

عوامل رشد پستان، علاوه بر استروژن و هورمون رشد که نقش اصلی در تحریک رشد پستان را بر عهده دارد، عوامل رشد شبه انسولینی IGFII,IGFI, عامل رشد اپیدرمی EGF, عوامل رشد یاخته بافت همبند یا فیبروپلاستی bFGF,FGF و عوامل رشد تغییردهنده IGF beta,TGFa عامل رشد مشتق از پستان - MDGF-1۱ بسته به نوع بافت و یافته، میزان حساسیت گیرنده ها و نیز مسیرهای سیگنالینگ، اثرگذاری های گوناگونی را ایجاد می کنند. اسیدهای چرب بلند زنجیر با چند پیوند غیر اشباع PUFA بعنوان کلیدهای میانجی مهار یاخته ای در التهاب، حساسیت های ایمنی، تنش اکسیداتیو، انقباض نایژه ها، پاسخ های عروقی و ترومبوز عمل می کنند.

رشد یاخته های پستانی توسط اسیدهای چرب غیر اشباع و مشتقات آن تحریک می شود. اسیدهای چرب ناشی از تجزیه بافت چربی استرومائی پستان، می تواند با سازکارهای مستقیم و غیرمستقیم، رشد اپیتلیوم پستان و احتمالاً ریخت زایی آن را تنظیم کند. در مطالعات انجام شده و نمونه برداری از بافت پستانی در مراحل مختلف رشد پستانی، تغذیه گاوهای شیری با منابع مختلف اسیدهای چرب غیر اشباع، نشان داد که نسخه برداری از تعدادی از ژن ها، تحت تاثیر مصرف مکمل چربی قرار گرفته اند. مجموعه ژن های مرتبط با رشد یاخته ای، چرخه یاخته، بازسازی و مرحله آپوپتوز و نیز مسیرهای سیگنالینگ mTOR (کنترل کننده سوخت و ساز، رشد و افزایش یاخته) و JAK/STAT (سازوکارهای سیگنالینگ اصلی برای شمار زیادی از سایتوکین ها و عوامل رشد که موجب افزایش، تمایز، مهاجرت و آپوپتوز یاخته می شود) تنظیم کاهشی داشتند. این موضوع به احتمال زیاد نشان دهنده تغییر در ویژگی های بافت غده پستانی با مصرف جیره های غنی از اسیدهای چرب غیر اشباع است. دوره خشکی که بازسازی غدد پستانی در فرایند آن رخ می دهد یکی از مراحل بحرانی در رشد پستان و در بر

گیرنده مراحل آپوپتوز و افزایش و تمایز یاخته‌های پستانی است. هرگونه تغییر در روند بازسازی غدد پستانی که منجر به افزایش زنده مانی یاخته‌های پستانی در طول دوره خشکی گردد، شکل منحنی شیردهی را افزایشی و صعودی خواهد کرد و عکس آن نیز صادق است. افزایش یاخته‌های اپیتلیال پستان و فعالیت ترشحی آنها، موجب افزایش تولید شیر تا اوج شیردهی خواهد داشت.

در مطالعه‌ای که در همین خصوص تاثیر تغذیه گاوهای شیری هلشتاین با منابع مختلف اسیده‌های چرب غیر اشباع بر بیان ژن‌های موثر در رشد بافت‌های پستانی انجام گرفت نشان داد با تغذیه گاوهای شیری با روغن ماهی، بیان نسبی ژن های IGF-I و TNF- α (TNF- α سایتوکینی است که در ایجاد التهاب، آپوپتوز، سوخت‌وساز چربی و مقاومت به انسولین نقش دارد و عامل نکروز-بافت مردگی- می‌باشد). کاهش یافت و با مصرف روغن پالم بیان ژن Bcl-2 افزایش و بیان ژن Bcl-2/BAX با نزدیک شدن به اوج تولید شیر کاهش یافت. بنابراین احتمال می‌رود که مصرف روغن ماهی در جیره گاوهای شیری هلشتاین از نیمه‌های دوره خشکی تا اوج شیردهی سبب به تعویق انداختن روند آپوپتوزیس پستان می‌شود.

بیان ژن TNF- α در گروه دریافت‌کننده روغن پالم تمایل به افزایش داشت ($P=0/06$) ولی اثر زمان و اثر متقابل تیمار و زمان معنی‌دار نشد ($P>0/05$) با توجه به نگاره (B1) ملاحظه می‌شود میزان بیان این ژن در هر دو نوبت نمونه‌گیری از بافت پستان در گروه دریافت‌کننده روغن پالم بیشتر از گروه دریافت‌کننده روغن ماهی بوده و با گذشت زمان در هر دو گروه روند افزایشی داشت، ولیکن شدت این افزایش در گروه دریافت‌کننده روغن پالم بیشتر از گروه دریافت‌کننده روغن ماهی بود. عامل بافت مردگی (نکروز) غده آلفا TNF- α سایتوکینی است که در ایجاد التهاب، پسرقت، سوخت‌وساز چربی و مقاومت به انسولین نقش دارد (Fernyhough et al., 2009). اسیده‌های چرب امگا-3 با چند پیوند غیراشباع در گونه‌های حیوانی مختلف قادر به کاهش تولید TNF- α هستند. این اسیده‌های چرب احتمال دارد بیان TNF- α با فعال‌سازی یک یا چند عامل رونویسی مانند PPAR γ تنظیم کنند (Huang et al., 2008) اگرچه TNF- α بیشتر از لنفوسیت‌ها و درشت‌خوار (ماکروفاژ)ها منشأ می‌گیرد، اکنون روشن شده است که سایتوکین‌ها، توسط یاخته‌هایی که به طور معمول بخشی از سامانه ایمنی به شمار نمی‌آیند نیز تولید می‌شود. این یاخته‌ها شامل یاخته‌های چربی و یاخته‌های عضلانی هستند که منابع تولید و هدف‌های سایتوکین‌ها هستند. نتایج بسیاری از بررسی‌ها گزارش داده‌اند، فعال-کننده‌های PPAR γ (مانند اسید لینولنیک، اسید لینولئیک، اسید اولئیک و پروستاگلاندین J2 و غیره)، بازدارنده فعال‌سازی ژن‌های التهابی شامل TNF- α می‌شوند. بررسی‌های کشت یاخته‌ای نشان داده‌اند، EPA و DHA می‌توانند تولید سایتوکین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-1b، IL-6 و IL-8 تولید شده از مونوسیده‌ها، درشت‌خوارها و یاخته‌های پوششی (اندوتلیالی) را مهار کنند. مصرف روغن ماهی، تولید خارج از بدن موجود زنده TNF- α ، IL-1b، IL-6 توسط درشت‌خوارهای جوندگان را کاهش داد (Calder, 2008). بر پایه این نتایج مصرف

اسیدهای چرب امگا-۳ به احتمال توانسته است سبب کاهش التهاب در غده پستان شود. تأثیر زمان تنها بر ژن Bcl-2 معنی‌دار شد ($P < 0.05$). تغییر بیان نسبی ژن BCL-2 در بافت پستان در نگاره C1 نشان داده شده است. مشاهده می‌شود، بین گروه‌های آزمایشی در هیچ یک از دوره‌های نمونه‌گیری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$). اما بیان ژن با گذشت زمان در هر دو گروه آزمایشی افزایش یافت ($P = 0.06$) که میزان این افزایش در گروه دریافت‌کننده روغن ماهی به لحاظ عددی از گروه دریافت‌کننده روغن پالم بیشتر بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نشد. بیان نسبت ژن BCL-2 (به عنوان عامل ضد پسرقت یا آنتی‌آپوپتوتیک) به ژن BAX (به عنوان عامل آغاز پسرقت یا پروآپوپتوتیک) با گذشت زمان و نزدیک شدن به اوج تولید در گروه روغن ماهی افزایش یافت. نسبت BCL-2/BAX برای گروه دریافت‌کننده روغن پالم در همین دوره کاهش یافت. Colliti & Farinacci (2009) در نتایج بررسی‌های خود نشان دادند، پروتئین‌های خانواده BCL-2 بر مرحله پسرقت یاخته‌های بافت پوششی پستان در فرآیند پسرقت و شیردهی اثر می‌گذارند. مهار (کنترل) تعادل بین مرگ و افزایش یاخته در چرخه رشد یاخته در بافت پستان می‌تواند کاربرد عملی در تنظیم نمو غده پستان شیردهی موفق و تولید شیر داشته باشد. Norgaard et al. (2008) در نتایج بررسی‌های خود مشاهده کردند، در غده پستان بز، سطح پروتئین BAX در اوج شیردهی پایین بوده و در اواخر شیردهی و در فرآیند زمان خشکی افزایش یافت. همچنین مشاهده شده است، DAH با جلوگیری از مرحله پسرقت موجب سرکوب انحطاط گیرنده‌های نوری در شبکه چشم موش‌های آزمایشگاهی بزرگ می‌شود. همچنین DHA بیان پروتئین ضد پسرقت BCL-2 را تحریک می‌کند. این اسید چرب همانند دیگر عامل‌های تغذیه‌ای یک یا چندین مسیر داخل یاخته‌ای را فعال کرده و تنظیم افزایشی بیان BCL-2 احتمال دارد در میان نخستین مراحل تأثیر ضد پسرقتی آن قرار داشته باشد (Politi et al., 2001). بیان ژن‌های خانواده Bcl-2 و COX-2 می‌توانند پسرقت را مهار کنند تا یاخته‌ها در زمان نامناسب از بین نروند. اسیدهای چرب امگا-۳ با تنظیم کاهشی NFkB که به نوبه خود موجب تنظیم کاهشی بیان COX-2 می‌شود و نیز با تنظیم افزایشی بیان ژن‌های خانواده BCL-2، می‌توانند موجب بازیابی عملکرد پسرقت و کاهش آن شوند (Hardman, 2004). اگرچه تغییرپذیری دو ژن BAX و BCL-2 و نسبت BAX، BCL-2 در این پژوهش به لحاظ آماری معنی‌دار نشد ولیکن با توجه به جدول ۴ و نگاره ۱ (C و D) می‌توان روند افزایشی را برای ژن‌های ضد پسرقت و روند کاهشی بیان ژن‌های آغاز پسرقت را در گروه مصرف‌کننده روغن ماهی مشاهده کرد. بنابراین می‌توان احتمال داد که با مصرف روغن ماهی و به تعویق افتادن روند پسرقت که به طور طبیعی در یاخته‌های بافت پوششی پستان با نزدیک شدن به اوج شیردهی رخ می‌دهد، ساختارهای آلوئولی تولیدکننده شیر حفظ شده و در نتیجه برای مدت زمان طولانی‌تری تولید شیر بالاتری را برای گروه مصرف‌کننده روغن ماهی (Barfourrooshi et al., 2014 Javaheri) شاهد خواهیم بود. بیان ژن IGF-I تحت تأثیر مصرف روغن ماهی کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه دریافت‌کننده روغن پالم

نشان داد ($P < 0.05$). نگار ۱ (A) روند تغییرپذیری این ژن را نشان می‌دهد. بیان نسبی این ژن در گروه دریافت-کننده روغن پالم در هر دو نوبت نمونه‌گیری از بافت پستان نسبت به گروه مصرف‌کننده روغن ماهی بالاتر بود و با گذشت زمان (دو ماه پس از زایش) در هر دو گروه کاهش یافت، ولیکن این تغییر به لحاظ آماری معنی‌دار نبودند ($P > 0.05$). اگرچه غلظت‌های در گردش IGF-I ممکن است بر غده پستان اثر اندوکرینی داشته باشند، مدارک زیادی مبنی بر اثر پاراکرین یا اتوکرینی IGF-I بر رشد غده پستان وجود دارد. به نظر می‌رسد قسمت‌های استرومایی غده پستان مسئول ساخت (سنتر) موضعی IGF-I باشند (Cohick et al., 2005; Flint et al., 1998). برهمکنش بخش‌های استرومایی و بافت پوششی غده پستان اثرهای چشمگیری بر رشد و ریخت‌زایی یاخته‌ای دارد، لذا پیشنهاد شده است که اپیتلیوم در حال افزایش، احتمال دارد با آزادسازی موضعی عامل‌های قابل انتشار، بازخورد مثبتی بر استرومای احاطه‌کننده‌اش اعمال کند تا بیان IGF-I و IGF-II را افزایش دهد (Hovey et al., 1999). اسیدهای چرب غیراشباع رشد یاخته‌های بافت پوششی پستان را تحریک کرده و می‌توانند تأثیر برون‌تنی دیگر عامل‌های رشد مانند EGF و IGF-I را افزایش دهند (Hurlby & Ford, 2002). بررسی‌های اندکی به بررسی تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر پروتئین‌های مسیر IGF پرداخته‌اند و همگی بر تأثیر کاهشی این اسیدهای چرب بر پروتئین‌های مرتبط با سرطان‌زایی و رشد و اثر افزایشی آن‌ها بر پروتئین‌های مرتبط با تنظیم منفی بر مسیر IGF مانند IGF3-BP3 تأکید داشته‌اند (Calviello & Serini, 2010). اما Plath-Gabler et al (2001) با بررسی روند بیان ژن‌های خانواده IGF در مراحل مختلف رشد پستان در گاو چنین فرض کرده‌اند که IGF-I در غده پستان به طور عمده توسط یاخته‌های چربی بیان می‌شود و به همین دلیل میزان بیان آن در بافت پستان تلیسه‌ها در اواخر آبستنی بالاتر بوده و طی شیردهی (لاکتوزن) و استمرار شیردهی (گالاکتوپوز) به پایین‌ترین میزان بیان خود می‌رسد. شایان یادآوری است در بررسی‌های بافت شناختی (نتایج در حال انتشار) نشان داده شد، در گروه روغن ماهی در هر دو نوبت نمونه‌گیری نسبت به گروه روغن پالم، درصد یاخته‌های بافت پوششی بیشتر، در حالیکه درصد بافت استرومایی کمتر بود. با توجه به نتایج بررسی‌های بیان شده و این آزمایش احتمال می‌رود بافت استرومای بیشتر در گروه دریافت‌کننده روغن پالم، عامل تولید بالاتر IGF-I باشد. شاید بتوان چنین گفت که روغن ماهی به دلیل غنی بودن از اسیدهای چرب غیراشباع با چند اتصال دوگانه امگا-۳ به احتمال موجب پیشبرد بیان و تولید زودهنگام IGF-I در بافت شده و بدین‌وسیله افزایش و نمو یاخته‌های بافت پوششی پستان را شتاب بخشیده است. همچنین بالا بودن IGF-I در کل دوره برای گروه دریافت‌کننده روغن پالم می‌تواند به حتم دلیل بر بالاتر بودن تأثیر آن بر بافت پستان نباشد، چرا که پروتئین‌های اتصال‌ی زیادی (IGFBPs) بر اثر IGF-I تأثیر می‌گذارند. به دلیل محدودیت منابع بررسی‌هایی که تأثیر این اسیدهای چرب را بر بافت سالم پستان گاوهای آبستن و شیرده بررسی کرده باشند، اظهار نظر در این زمینه و بیان دقیق سازوکارهای دخیل در این امر مشکل است و نیاز به تحقیقات بیشتر دارد. برهمکنش تیمار و زمان برای دیگر ژن‌های باقی‌مانده aFGF, bFGF, TGF- α , TGF- β , COX-2, BAX, پلاسمینوژن و

فیبرونکتین معنی دار نبود. با سنجش هورمون‌های سرم خون مشخص شد که مقادیر استرادیول و پروژسترن بین دو گروه آزمایشی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P > 0.05$ ، جدول ۵ و نگاره ۲). نتایج مربوط به تولید و ترکیب‌های شیر که در بررسی Javaheri Barfourooshi et al (2014) گزارش شده، نشان داد مصرف روغن ماهی موجب افزایش معنی‌دار تولید شیر از هفته ششم شیردهی به بعد شد، اما درصد و میزان چربی شیر با مصرف روغن ماهی کاهش یافت ($P < 0.05$) و تأثیر مصرف روغن ماهی بر شمار یاخته‌های بدنی (سوماتیک) شیر نیز به صورت کاهشی نمایان شد ($P < 0.05$). این نتایج همراه با داده‌های ارائه شده در این مقاله بیانگر آن است که تأثیر سودمند اسیدهای چرب امگا-۳، روغن ماهی بر تولید شیر در رشد و تکامل و مرحله پسرفت غده پستان میانجی‌گری شود.

-بررسی اثر پروفایل اسیدهای چرب جیره بر عملکرد بیان ژن PPARy در بافت چربی جوجه های گوشتی

در این مطالعه اثر منابع و سطوح مختلف چربی شامل روغن سویا، روغن قنادی (روغن سوخته حاصل از سرخ کردن شیرینی) و روغن کشتارگاهی (روغن حاصل از قسمت رندرینگ در کشتارگاه) در جیره بر عملکرد بیان ژن متاثر از تکثیرکننده‌های پروکسیزومی نوع گاما PPARy در بافت چربی جوجه های گوشتی مورد بررسی قرار گرفت. PPARy بعنوان اصلی‌ترین تنظیم کننده میزان ذخیره چربی و مهم‌ترین عامل در روند تمایز این بافت می‌باشد. نتایج حاصله نشان داد که جیره های حاوی روغن سویا و روغن کشتارگاهی که حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع و اسیدهای چرب بلند زنجیر، باعث القای بیشتر بیان ژن PPARy در بافت چربی محوطه بطنی گردید. بیان این ژن در ماده‌ها بیشتر از نرها بود. این مطالعه نشان داد که نوع چربی جیره از طریق پروفایل اسیدهای چرب بواسطه هورمون های جنسی می تواند متابولیسم انرژی در بافت چربی را از طریق اثر بر بیان ژن PPARy ، بعنوان کلیدی‌ترین ژن کنترل کننده میزان چربی، تحت تاثیر قرار دهد.