ژنتیک نوین
دوره هجدهم، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۲
صفحه ۱۳۷ - ۱۲۵

شناسایی ژن‌های مؤثر در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در دوران آبستنی گوسفند

Identification of effective genes in skeletal muscle development during sheep pregnancy

فاطمه محمدی نژاد[۱]، محمدرضا محمدآبادی*[۱]، زهرا رودباری[۲]، توماس سادکووسکی[۳]

۱- به‌ترتیب دانشجوی دکتری، استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران

۳- استاد، گروه علوم فیزیولوژیکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه علوم زیستی ورشو، ورشو، لهستان

Mohammadi Nejad F[1], MohammadabadI MR*[1] , Roudbari Z[2], Sadkowski T[3]

1- PhD Student, Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran
2- Associate Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Jiroft, Jiroft, Iran
3- Professor, Department of Physiological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences, Warsaw, Poland

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی:mrm@uk.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۷ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۰۳)

چکیده

برنامه رشد و نمو جنینی، پاسخ ارگانیسم پستانداران در زمان رشد بحرانی است که بر روی رشد و نمو از نظر کیفی تأثیر می‌گذارد. مطالعه ژن‌ها راهی برای بهبود برنامه رشد و نمو جنینی و افزایش تولید گوشت ماهیچه اسکلتی است. در این تحقیق داده‌ها از پایگاه داده GEO با شماره دسترسی GSE23563 دانلود شدند. برای کنترل کیفیت داده‌های خام و آنالیز تفاوت بیان ژن‌ها از بسته LIMMA استفاده شد. آنالیز ژن آنتولوژی و مسیرهای زیستی با استفاده از سرور آنلاین Enrichr صورت گرفت. از نرم‌افزار STRING برای یافتن تعاملات بین ژن‌ها و از نرم‌افزار Cytoscape برای آنالیز بیشتر تعاملات و نمایش شبکه آن‌ها استفاده شد. نتایج نشان داد که در بازه زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ روز در دوران آبستنی در مجموع ۴۴۵ ژن و در بازه زمانی ۱۲۰ تا ۱۳۵ روز در دوران آبستنی در مجموع ۸۴ ژن تفاوت بیان داشتند. با استفاده از نمودار مجموعه ۳۴ ژن مشترک بین این بازه‌های زمانی مشخص شد. نتایج ژن آنتولوژی و مسیر نشان داد که در بازه زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ روز تنظیم تکثیر جمعیت سلولی، رشد و نمو بافت ماهیچه‌ای سلولی، تمایز میوبلاست، تنظیم منفی رشد توسعه‌ای، تنظیم منفی فرآیند رشد و نمو، تنظیم مثبت رشد و نمو سلول، تنظیم تکثیر فیبروبلاست، مسیرهای سیگنالینگ (PI3K-Akt، HIF-1، Rap1، PPAR، MAPK) تعامل گیرنده ECM، مقاومت به انسولین و در بازه زمانی ۱۲۰ تا ۱۳۵ روز تنظیم تمایز سلولی، تنظیم تمایز سلول‌های عضلانی، تنظیم مثبت تمایز سلولی، تنظیم مثبت فرآیند رشد و نمو، تنظیم تکثیر جمعیت سلولی، تنظیم منفی رشد، تنظیم منفی تکثیر جمعیت سلولی، رشد و نمو اندام جنینی، مسیرهای سیگنالینگ (MAPK، p53) فعالیت‌های عملکردی و مسیرهای زیستی مهم مربوط به رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در دوران آبستنی گوسفند بودند. ژن‌های هاب *ESR1*، *PTK7*، *TNFSF11* و *CEBPB* در بین ژن‌های مشترک بین دو بازده زمانی مشخص شدند. از این ژن‌ها می‌توان در برنامه‌های اصلاح نژادی برای رفع مشکلات تولد دام‌ها با وزن کم، کاهش تولید گوشت، بیماری‌های ناشی از کم وزنی دام و افزایش مرگ و میر در زمان تولد استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی

رشد و نمو
ژن آنتولوژی
ماهیچه اسکلتی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

مقدمه

گوشت یکی از مغذی‌ترین غذاهایی است که انسان می‌تواند مصرف کند، زیرا تأمین کننده پروتئین با کیفیت بالا (اسیدهای‌آمینه ضروری)، مواد معدنی (به‌ویژه آهن) و ویتامین‌های ضروری می‌باشد. گوشت گوسفند منبع اصلی پروتئین‌های غذایی با کیفیت بالا برای فرآیندهای متابولیکی انسان به‌دلیل اسیدهای‌آمینه تشکیل‌دهنده آن است. علاوه بر این، پپتیدهای مشتق شده در طول فرآیند هضم در انسان دارای عملکردهای بیولوژیکی شناخته شده و همچنین عملکردهای بالقوه ارتقاء سلامت هستند(Udenigwe and Howard 2013; Mohammadinejad et al. 2022) گوشت قرمز همچنین سرشار از مواد معدنی مانند آهن، سلنیوم، روی، مس و منگنز است. همه آن‌ها به‌دلیل داشتن نقش کلیدی در مسیرهای مهم متابولیسم، آنزیمی وآنتی‌اکسیدانی ضروری هستند(Cabrera and Saadoun 2014). ویتامین‌های تأمین شده توسط گوشت قرمز (به‌ویژه محتوای بالای ویتامین‌های B، از جمله B12، B2 و B6) سهم اصلی در تأمین نیازهای تغذیه‌ای برای همه سنین را تشکیل می‌دهند (Bourre 2006). گوشت از ماهیچه‌های اسکلتی حیوانات مزرعه تهیه می‌شود و ماهیچه اسکلتی از فیبرهای زیادی تشکیل شده‌است (Choe 2018). ماهیچه‌های اسکلتی در اواخر بارداری تقریباً ۱۰۵ روز در گوسفند (Du and Zhu 2009)، ۲۱۰ روز در گاو (Du Tong et al. 2010) و ۱۱۴ روز در خوک (Picard et al. 2010) بالغ می‌شوند. تکثیر، تمایز و ادغام سلول‌های ماهواره‌ای تنظیم کننده ضروری رشد فیبرهای عضلانی است (Snijders et al. 2016; Bordbar et al. 2022). واحد عملکردی اساسی عضله اسکلتی مایوفیبر است و رشد آن ارتباط نزدیکی با شناسایی و تمایز میوبلاست‌ها دارد. سلول‌های ماهیچه‌ای و سلول‌های چربی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق می‌شوند که در مراحل اولیه رشد، به‌ویژه در مراحل جنینی و نوزادی، در عضله اسکلتی به وفور یافت می‌شوند، اما با افزایش سن حیوانات کاهش می‌یابند (Du Yin et al. 2010). دو مرحله مجزا از مایوژنز در دوران بارداری، توده ماهیچه اسکلتی جنین را ایجاد می‌کند. پس از ایجاد مایوفیبرهای اولیه در طول دوره جنینی به دنبال آن مایوژنز ثانویه از تکثیر و ادغام میوبلاست‌های جنینی برای افزایش تعداد مایوفیبر در اواسط بارداری رخ می‌دهد (Lee et al. 2013). سرعت پایین مایوژنز و یا تعداد کمتری از میوبلاست‌هایی که در داخل رحم وارد چرخه سلولی می‌شوند، می‌توانند با کاهش تعداد و اندازه مایوفیبرها، اثرات ماندگاری بر توده عضلانی در طول عمر داشته باشند (Chang et al. 2020). اگرچه رشد و نمو ماهیچه فرایندی بسیار پیچیده و حاوی مراحل مختلف تکثیر و تمایز است، لیکن می‌توان با بررسی پروفایل‌های بیان ژنی بین نژادهای متفاوت از نظر سرعت رشد ماهیچه، آن‌را شناسایی نمود (Xu et al. 2012). مهم‌ترین موضوع در پرورش حیوانات اهلی رشد و نمو است، زیرا این فرایند شاخصی است که ارزش حیوان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با توجه به اینکه این فرایند از زمان آبستنی حیوان صورت می‌گیرد و این دوران مرحله حیاتی برای رشد و نمو می‌باشد توجه به این دوره زمانی دارای اهمیت بالایی است. برای بررسی این موضوع شبکه ژن‌های درگیر در فرایند رشد و نمو و عملکرد آن‌ها و مسیرهایی که این ژن‌ها درگیرند گزینه مناسبی است. علاوه بر این، اپی‌ژنوم شامل مکانیسم‌های مختلفی است، به‌عنوان مثال متیلاسیون DNA، بازسازی مجدد، تغییرات دم هیستون، microRNAهای کروماتین و RNAهای بلند غیرکدکننده، با عوامل محیطی مانند تغذیه، عوامل بیماری‌زا، آب و هوا برهمکنش می‌کنند تا بر پروفایل بیان ژن‌ها و ظهور فنوتیپ‌های خاص تأثیر بگذارند (Barazandeh et al. 2019; Masoudzadeh et al. 2020; Mohammadabadi 2020a). تعاملات چند سطحی بین ژنوم، اپی‌ژنوم و عوامل محیطی ممکن است رخ دهد. علاوه بر این، شواهد متعددی حاکی از تأثیر تنوع اپی‌ژنوم بر سلامت و تولید است (Mohammadabadi and Asadollahpour Nanaei 2021; Shahsavari et al. 2022). از سوی دیگر، اطلاعات به‌دست آمده از تحلیل داده‌های زیستی به‌وسیله علم بیوانفورماتیک، در به خط کردن توالی‌ها در بانک‌های اطلاعاتی برای یافتن شباهت‌ها و تفاوت‌های ژنی، پیشگویی ساختار و عملکرد محصولات ژن‌ها و یافتن ارتباط فیلوژنتیک میان ژن‌ها و توالی‌های پروتئینی کمک می‌کند (Barazandeh et al. 2016; Mohammadabadi 2020b; Shahsavari et al. 2021; Safaei et al. 2022). لذا، هدف از تحقیق حاضر بررسی پروفایل‌های بیان ژن و رسم شبکه تعاملی مربوط به این ژن‌ها و

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

یافتن ژن‌های موثر در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در دوره آبستنی گوسفند بود.

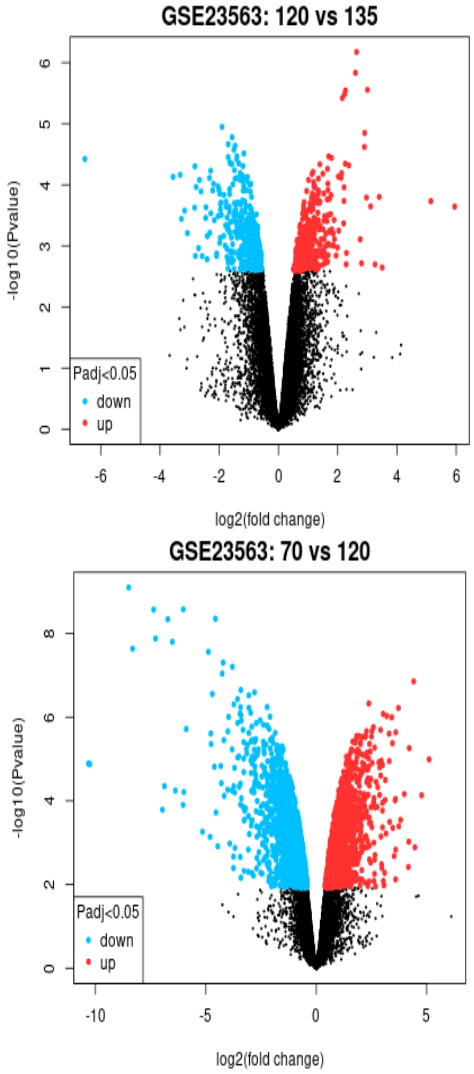
مواد و روش‌ها

در این تحقیق برای یافتن ژن‌های مؤثر در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی دو بازه زمانی ۱۲۰-۷۰ و ۱۳۵-۱۲۰ مربوط به زمان آبستنی گوسفند مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های خام مربوط به بازه‌های زمانی فوق‌الذکر در سه تکرار بیولوژیکی مربوط به پروفایل‌های بیان گوسفند که در پایگاه آنلاین GEO با کد GSE23563 ثبت شده بودند مورد استفاده قرار گرفت. GEO یک پایگاه حاوی داده‌های ژنومی و داده‌ها در آن به سه صورت Platform، Sample و Series در دسترس قرار می‌گیرند (Barrett 2013). کد دستیابی نمونه‌ها در جدول ۱ آورده شده‌است.

جدول ۱- شماره دسترسی نمونه‌های مورد استفاده در تحقیق با سه تکرار در پایگاه آنلاین GEO

نمونه‌ها با سه تکرار	کد دستیابی
۷۰ روز در دوران آبستنی	GSM578026 GSM578028 GSM578029
۱۲۰ روز در دوران آبستنی	GSM578040 GSM578043 GSM578044
۱۳۵روز در دوران آبستنی	GSM578053 GSM578054 GSM578055

قبل از آنالیز بیان متفاوت ژن‌ها کنترل کیفیت و نرمال‌سازی داده‌های خام نیاز است. در این تحقیق برای این منظور ازبسته limma مربوط به نرم‌افزار R استفاده شد (شکل ۱). برای کنترل کیفیت داده‌ها از روش تحلیل مؤلفه‌های اصلی، برای نرمال‌سازی داخل ریزآرایه‌ها از روشloess و برای نرمال‌سازی بین نمونه‌ها از روش Quantile استفاده شد. همچنین برای یافتن ژن‌های متفاوت بیان در بازه‌های مذکور از بسته limma استفاده شد. دو شاخص مهم برای یافتن ژن‌ها با بیان متفاوت یا افتراقی |Fold Change| > و ۰/۰۵ > adjusted p-Value در نظر گرفته شد و برای یافتن ژن‌های مشترک بین دو بازه زمانی از نمودار مجموعه (Heberle et al. 2015) استفاده شد.



شکل ۱- نمودار آتشفشان تولید شده با استفاده از limma که برای تجسم ژن‌های متفاوت بیان شده.

سرور آنلاین Enrichr یک پایگاهی است که امکان بررسی عملکردی و مسیرهای متابولیکی ژن‌ها را فراهم می‌کند. Enrichr یک ابزار مبتنی بر وب برای آنالیز غنی‌سازی است که انواع مختلفی از خلاصه‌های از عملکردهای جمعی لیست‌های ژنی را ارائه می‌دهد (Chen et al. 2013).

Enrichr منبع باز است و به‌صورت آنلاین با آدرس (http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr) در دسترس است (Chen et al. 2013). تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مجموعه ژن به‌طور کلی روش‌های آماری که تعیین می‌کند آیا مجموعه‌ای از ژن‌های تعیین شده در شرایط مختلف بیولوژیکی اهمیت آماری را نشان می‌دهند در این مطالعه از نسخه ۲۰۲۱ سرور Enrichr برای

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

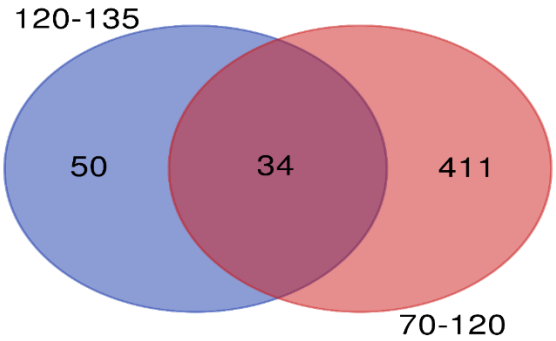
ژن آنتولوژی و آنالیز مسیرهای زیستی برای ژن‌هایی با بیان متفاوت استفاده شد. ژن‌های متفاوت بیان برای ورودی این سرور به‌کار برده شدند. دراین تحقیق فعالیت‌های عملکردی و مسیرهای زیستی مربوط به رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در دو بازه زمانی ۱۲۰-۷۰ و ۱۳۵-۱۲۰ به‌صورت جداگانه و همچنین با ژن‌های مشترک بین این دو بازه زمانی با استفاده از ابزار آنلاین فوق با p-Value<۰/۰۵ شناسایی شدند. تا درک بهتری از فعالیت عملکردی و مسیرهای زیستی دخیل در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در زمان بارداری گوسفند به‌دست آید.

عملکرد ژن‌ها و پروتئین‌ها و مسیرهای زیربنایی آن‌ها نقش مهمی در درک بهتر فرآیند صفات پیچیده مانند رشد و نمو ماهیچه اسکلتی دارد. به‌منظور تحقیق در مورد تعاملات بین هم‌پوشانی‌های ژن‌ها با بیان متفاوت، شبکه تعامل پروتئین-پروتئین (PPI) با نرم‌افزار STRING به‌صورت آنلاین شناسایی شد (Szklarczyk et al. 2011). تعاملات با اطمینان ۰/۱۵ در نظر گرفته شدند. نسخه STRING ۱۱,۵ در این تحقیق استفاده شد. اطلاعات شبکه PPI به‌عنوان ورودی نرم‌افزار Cytoscape به‌کار برده شد. از نسخه Cytoscape ۳,۹,۱ استفاده شد. با استفاده از پلاگین CytoNCA این نرم‌افزار ژن‌های هاب مشخص شدند که معیار انتخاب این ژن‌ها در شبکه PPI بر اساس درجه، مرکزیت میانی و مرکزیت درونی بود.

نتایج و بحث

ژن‌ها با بیان متفاوت

بیان ژن فرایند تبدیل اطلاعات ژن‌ها به تولید یک محصول مهم است. بیان ژن یک راه مهم تبدیل ژنوتیپ به فنوتیپ است، در واقع با تفسیر اطلاعات DNA توسط فرایند بیان ژن فنوتیپ ایجاد می‌شود که فنوتیپ در موجود زنده به تفسیر بیان ژن وابسته است (Gottesfeld and Barbas III 2003). با اینکه در سلول تعداد زیادی ژن وجود دارد ولی ژن‌های آن به‌طور همزمان بیان نمی‌شوند و آن ژن‌هایی که بیان می‌شوند باعث تولید پروتئین یا آنزیم‌های مورد نیاز سلول می‌شوند (Tohidi Nezhad et al. 2015). نتایج بیان متفاوت ژن‌ها به این صورت بود که در بازه زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ روز در دوران آبستنی در مجموع ۴۴۵ ژن متفاوت بیان شدند که ۲۵۴ ژن افزایش و ۱۹۱ از این ژن‌ها کاهش بیان داشتند و در بازه زمانی ۱۲۰ تا ۱۳۵ روز در دوران آبستنی در مجموع ۸۴ ژن متفاوت بیان شدند که ۳۸ ژن افزایش و ۴۶ ژن کاهش بیان نشان دادند. با استفاده از نمودار دایره‌ای مشخص شد که بین این دو بازه زمانی ۳۴ ژن مشترک وجود دارد (شکل ۲) که نام این ژن‌ها در جدول ۲ ذکر شده است.



شکل ۲- تعداد ژن‌های مشترک بین بازه‌های زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ و ۱۲۰ تا ۱۳۵روز در دوران آبستنی

جدول ۲- نام ژن‌های مشترک بین بازه‌های زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ و ۱۲۰ تا ۱۳۵روز در دوران آبستنی

نام ژن‌های مشترک	LOC101107119, GSTA1, MITF, GSTA1-1, SLC2A5, MMP-1, KCNK3, IL1A, LOC100101232, LMNB1, FCER1A, PTK7, CYP2D6, LOC101108520, CCND2, POSTN, CALML4, IFN1, GPX3, LOC101113211, TNFSF11, CLCN5, IGFBP2, ESR1, CSN2, TYMS, PYGM, BCAT1, BARX2, CEBPB, AGTR2, AQP4, PTGER4, ASPN

نتایج فعالیت عملکردی و مسیرهای زیستی

نتایج حاصل از فعالیت عملکردی و مسیرهای زیستی نشان داد که در بازه زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ روز در دوران آبستنی ۹۱۷ فعالیت عملکردی و ۱۳۷ مسیر زیستی معنی‌دار با p-Value <۰/۰۵ به‌دست آمد و خلاصه‌ای از آن‌ها در جدول ۳ آورده شده است. در این بازه زمانی مهم‌ترین فعالیت‌های عملکردی و مسیرهای زیستی مربوط به رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در دوران آبستنی گوسفند تنظیم تکثیر جمعیت سلولی، تنظیم مثبت تکثیر جمعیت سلولی، تنظیم منفی تکثیر جمعیت، رشد و نمو بافت ماهیچه‌ای سلولی، تمایز میوبلاست، تنظیم منفی رشد توسعه‌ای، تنظیم منفی فرآیند رشد و نمو، تنظیم مثبت رشد و نمو سلول، تنظیم تکثیر فیبروبلاست مسیر سیگنال‌دهی PI3K-Akt، مسیر سیگنال‌دهی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

HIF-1، تعامل گیرنده ECM، مسیر سیگنال‌دهی Rap1، مسیر سیگنال‌دهی PPAR، مقاومت به انسولین، مسیر سیگنال‌دهی MAPK بود. تکثیر، تمایز و همجوشی سلول‌های ماهواره‌ای، سلول‌های چند هسته‌ای (میوتوب‌ها) را با ویژگی‌های مشابه فیبرهای تشکیل‌دهنده عضله تولید می‌کنند (Mancinelli et al. 2021). با این حال، تعداد فیبرهای تشکیل‌دهنده هر عضله مستقیم به فعالیت سلول‌های بنیادی بالغ، به نام سلول‌های ماهواره‌ای، موجود در آن عضله مرتبط است (Forcina et al. 2019). رشد و نمو ماهیچه اسکلتی فرآیند چندمرحله‌ای کاملاً تنظیم شده است که در آن میوبلاست‌های پیش‌ساز مزودرمی به میوبلاست‌ها تمایز می‌یابند و سپس برای تشکیل مایوفیبرهای چندهسته‌ای ترکیب می‌شوند (Roberts et al. 2017). تمایز میوبلاست یک فرآیند چندمرحله‌ای منظم است که شامل خروج از چرخه سلولی و بیان عوامل کلیدی مایوژنیک است که منجر به تمایز میوبلاست و همجوشی مایوتوب‌های چند هسته‌ای می‌شود (Langlois and Cowan 2017). مایوژنز ماهیچه‌های اسکلتی و هایپرتروفی عضلانی نیز مشخص شده است به شدت توسط سیگنالینگ PI3K/Akt تنظیم می‌شود (Sun et al. 2018). *HIF-1α* رونویسی ژن‌های متعددی را فعال می‌کند که پروتئین‌های مؤثر در متابولیسم گلوکز، رگ‌زایی، تکثیر، بقای سلولی و تهاجم را فعال می‌کند (Semenza 2003). یافته‌های قبلی نشان داد که برخی از مسیرهای غنی شده به‌طور قابل‌توجهی که نزدیک به رشد عضلات اسکلتی هستند. عبارتند از مسیر سیگنال‌دهی کلسیم، تعامل گیرنده ECM (Wu et al. 2021). Ling et al. (2020) بیان کردند که مسیرهای سیگنال‌دهی Rap1، مسیر سیگنال‌دهی PI3K-Akt، تنظیم اسکلت سلولی اکتین با تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای عضلانی و ساختار فیبر عضلانی مرتبط هستند. تخریب ECM[1] منجر به آسیب عضلانی ناشی از تغییرات ساختاری و عملکردی مایوسیت‌ها می‌شود (Stearns-Reider et al. 2017). بر اساس نتایج قبلی مسیر سیگنال‌دهی PPAR، سیستم سیگنال‌دهی فسفاتیدیلینوزیتول، و مسیر سیگنال‌دهی آتوفاژی، به‌طور متفاوتی بین پیش‌سازهای چربی‌زایی و میوژنیک تنظیم می‌شود که نقش مهمی در تمایز سلولی ایفا می‌کند (Qiu et al. 2018). Roudbari et al. (2020) زمانی‌که بیان ژن را در گاوهایی با ماربلینگ کم و گاوهایی با ماربینگ زیاد مقایسه می‌کردند، گزارش کردند که مسیر سیگنال‌دهی MAPK و مسیر سیگنال‌دهی انسولین نقش مهمی در رشد بافت ماهیچه دارد.

[1] Extracellular Matrix

جدول ۳- خلاصه‌ای از فرآیندهای بیولوژی و مسیر مربوط به ژن‌های متفاوت بیان در بازه زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ روز در دوران آبستنی در گوسفند

دسته	ماهیت شناسی	p-Value	نام ژن
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت فرآیند ارگانیسم چند سلولی	۱۵E-۲/۶۱	*PTGER4;OXTR;FOXC1;CEBPB;EPAS1;PDGFB;OXT;AGPAT1;TSKU;LOXL2;GHR;SHH;TERT;APOE;PPARGC1A;ACSL1;IL15;CAV1;IL13;NOG;ADIPOQ;IL2;TSHR;VEGFA;TGFBR2;COL1A1;IL1A;ADCYAP1;GATM;FABP5;SMO;BAMBI;CLEC6A;LEP;BMPR1B;GAPDH;EZH2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت فرآیند سلولی	۱۱E-۶/۲۴	*CD86;PTGFR;FLT1;PRKAA2;PDGFB;CHRD;HBB;AGPAT1;ETS1;EGFR;NEUROD1;DPP4;SHH;ZFP36;CCND2;CLEC7A;NAMPT;IL12A;TGM2;EDN1;AHSG;IL15;CAV1;FN1;FLT3LG;RAB27A;NRG1;ISL1;MT3;PGF;IL2;TSHR;VEGFA;TGFBR2;ACLY;KITLG;CXCL12;BAMBI;IL7;FCGR2B;BMPR1B;EZH2;EIF4G1*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف	۰۸E-۳/۰۲	*CNN1;CDKN1A;NDRG4;IGFBP3;ADIPOQ;IL12A;PPARG;SOD2;TRIB1*
فرایند بیولوژی	تنظیم تکثیر جمعیت سلولی	۰۷E-۲/۱۰	*CD86;PTGFR;CDKN1A;FLT1;CXCL8;CDCA7;PDGFB;CXCL1;GATA3;ETS1;EGFR;DPP4;SHH;CCND2;CLEC7A;NAMPT;TFAP2A;JUN;EDN1;IL15;NOS3;IGFBP3;FN1;FLT3LG;NRG1;SOD2;PGF;IL2;TSHR;VEGFA;TGFBR2;SQLE;IL1A;KITLG;WT1;BAMBI;IL7;IRF1;IRF6;EZH2;HSPA1A*
فرایند بیولوژی	تنظیم فعالیت MAP کیناز	۰۷E-۲/۴۱	*CD40;EDN1;FLT1;ADIPOQ;PDGFB;BMP7;EGFR;VEGFA;RGS2;TNFSF11;APOE;TRIB1;EZH2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت تکثیر جمعیت سلولی	۰۶E-۱/۰۴	*CD86;PTGFR;CDKN1A;FLT1;PDGFB;CHRD;EGFR;DPP4;SHH;CCND2;TERT;CLEC7A;NAMP*

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

T;CCN1;EDN1;IL15;FN1;FLT3LG;NRG1;PGF;IL2;TSHR;VEGFA;TGFBR2;KITLG;BAMBI;IL7;EZH2;LTF			
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت تمایز سلولی	۰۶E-۱/۵۲	*FOXC1;CEBPB;IGFBP3;SUCO;LPL;ISL1;BMP7;LOXL2;TGFBR2;COL1A1;NEUROD1;KITLG;ZFP36;BAMBI;PPARG;CCN1;BMPR1B;EZH2;MYF5;LTF*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی تکثیر جمعیت سلولی	۰۶E-۵/۰۲	*TFAP2A;CDKN1A;NDRG4;CXCL8;NOS3;IGFBP3;NOG;GATA6;FBLN1;CXCL1;GATA3;SOD2;ETS1;PARP10;IL1A;WT1;IRF1;IL12A;PPARG;IRF6;TRIB1;BMPR1B;B2M;HSPA1A*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی تکثیر سلول‌های اندوتلیال	۰۵E-۱/۵۱	*FLT1;CAV1;TNMD;IL12A;PPARG;APOE;XDH*
فرایند بیولوژی	تنظیم تکثیر سلول‌های اندوتلیال	۰۵E-۳/۸۸	*TNMD;CAV1;TIE1;LEP;PDGFB;APOE;TEK;XDH;PGF;VEGFA*
فرایند بیولوژی	توسعه بافت ماهیچه صاف	۰۵E-۴/۶۱	*SHH;SMO;PTCH1;MYLK*
فرایند بیولوژی	تنظیم تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف	۰۴E-۱/۰۰	*EDN1;NDRG4;IGFBP3;PDGFB;IL12A;PPARG;TRIB1*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت فعالیت MAP کیناز	۰۴E-۱/۴۶	*CD40;EDN1;FLT1;PDGFB;TNFSF11;EGFR;VEGFA;EZH2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت فرآیند رشد	۰۴E-۱/۷۷	*CEBPB;PDGFB;ISL1;BMP7;AURKA;VEGFA;NEUROD1;SHH;WT1;LEP;APOE;BMPR1B;RAPGEF3*
فرایند بیولوژی	آبشارMAPK	۰۴E-۴/۹۳	*PTGER4;ACTN2;PDGFB;FLT3LG;NRG1;MT3;EGFR;PSMB8;IL2;PSMB9;KITLG;ZFP36;CDK1;MBP;TEK;MARK3;MET*
فرایند بیولوژی	پاسخ سلولی به محرک فاکتور رشد	۰۴E-۲/۲۸	*EEF1A1;ZFP36;FOXC1;CXCL8;FLT1;PDGFB;NR3C1;BMPR1B;BMP7;EGFR;TGFBR2;VEGFA*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت تکثیر سلول‌های مزانشیمی	۰/۰۰۱	*SHH;CHRD;TGFBR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت آبشارMAPK	۰/۰۰۱	*CD40;EDN1;NDRG4;FLT1;LPAR1;PDGFB;MT3;EGFR;VEGFA;ADCYAP1;LEP;TNFSF11;APOE;TEK;EZH2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت رشد و نمو بافت زیست معدنی	۰/۰۰۲	*TFAP2A;CEBPB;CCN1;BMPR1B;BMP7*
فرایند بیولوژی	رشد و نمو بافت عضلانی	۰/۰۰۳	*SHH;SMO;PTCH1*
فرایند بیولوژی	مسیر سیگنال دهی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی	۰/۰۰۳	*FOXC1;PGF;VEGFA*
فرایند بیولوژی	تغییر مسیر سیگنال دهی گیرنده بتا فاکتور رشد	۰/۰۰۴	*CDH5;JUN;COL1A2;BAMBI;FOS;F11R;TGFBR2*
فرایند بیولوژی	پاسخ سلولی به محرک‌های تبدیل کننده فاکتور رشد بتا	۰/۰۰۴	*CDH5;JUN;COL1A2;BAMBI;FOS;F11R;NR3C1;TGFBR2*
فرایند بیولوژی	تمایز میوبلاست	۰/۰۰۴	*EPAS1;SDC1;NRG1*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی تمایز سلول‌های اپیتلیال	۰/۰۰۵	*CAV1;IL13;XDH*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی رشد توسعه‌ای	۰/۰۰۵	*CDKN1A;PTCH1;OSTN;MT3*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی فرآیند توسعه‌ای	۰/۰۰۷	*SHH;FOXC1;BCL11A;NOS3;RAPGEF3;LOXL2*
فرایند بیولوژی	فیلامنت اکتین-میوزین	۰/۰۱	*MYL4;MYH2;ACTN2;NEB*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت رشد و نمو سلولی	۰/۰۱	*CLEC7A;ADIPOQ;TGM2;MYF5*
فرایند بیولوژی	تنظیم مسیر سیگنال دهی متعارفWnt	۰/۰۱	*COL1A1;UBE2B;PTK7;BAMBI;CAV1;NOG;IGFBP2;APOE;EGFR;PSMB8;DKK3;PSMB9*
فرایند بیولوژی	تنظیم آبشارMAPK	۰/۰۱	*FLT1;CAV1;LEP;LPAR1;PDGFB;FN1;TEK;CCN1;EGFR*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی توسعه بافت بیومینال	۰/۰۱	*AHSG;NOS3;ASPN*
فرایند بیولوژی	تنظیم طول رشته اکتین	۰/۰۱	*CXCL12;NEB*
فرایند بیولوژی	پاسخ به فاکتور رشد	۰/۰۱	*GATA6;PDGFB;BMPR1B;TGFBR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت آبشار p38MAPK	۰/۰۲	*LEP;XDH;VEGFA*
فرایند بیولوژی	تنظیم تکثیر سلول‌های اپیتلیال	۰/۰۲	*ZFP36;TIE1;LEP;B2M;EGFR;VEGFA*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی آبشار MAPK	۰/۰۲	*RGS2;CAV1;ADIPOQ;FBLN1;APOE;BMP7*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف	۰/۰۲	*EDN1;JUN;MMP2;PDGFB*
فرایند بیولوژی	تنظیم تکثیر فیبروبلاست	۰/۰۲	*PARP10;CDKN1A;PDGFB;FN1*
فرایند بیولوژی	رشد سلول‌های اندوتلیال	۰/۰۲	*TNMD;MET;RAPGEF3*
فرایند بیولوژی	تنظیم توسعه بافت بیومینال	۰/۰۲	*CEBPB;AHSG;NOS3*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت تمایز سلول‌های ماهیچه‌ای مخطط	۰/۰۲	*EDN1;NRG1;MYF5*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی فعالیت MAP کیناز	۰/۰۲	*RGS2;ADIPOQ;APOE;BMP7*
فرایند بیولوژی	تنظیم تکثیر سلول‌های مزانشیمی	۰/۰۲	*CHRD;TGFBR2*

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

فرایند بیولوژی	تنظیم تقسیم سلولی	۰/۰۳	*SHH;PLK1;CDK2AP2;TXNIP;AURKA*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی مسیر سیگنالینگ Wnt	۰/۰۳	*CAV1;IGFBP2;NOG;APOE;TSKU;MDFI;PSMB8 ;DKK3;PSMB9*
فرایند بیولوژی	تمایز سلول‌های ماهیچه صاف	۰/۰۳	*EDNRB;GATA6*
فرایند بیولوژی	تنظیم رشد توسعه‌ای	۰/۰۳	*GHR;LEP;APOE*
فرایند بیولوژی	رشد ونمو اندام عضلات اسکلتی	۰/۰۳	*WT1;CAV1;MYF5*
فرایند بیولوژی	رشد و نمو سلول‌های عضلانی	۰/۰۴	*SDC1;NEB;VEGFA*
فرایند بیولوژی	تنظیم مسیر سیگنالینگ Wnt	۰/۰۴	*TCF7L1;TERT;PTK7;ESR1;TSKU;MDFI*
فرایند بیولوژی	توسعه بافت ماهیچه‌ای مخطط	۰/۰۴	*CAV1;BMP7;MYF5*
فرایند بیولوژی	پاسخ به انسولین	۰/۰۴	*LEP;ADIPOQ;PPARG;SLC2A4;LPIN2*
فرایند بیولوژی	تمایز سلول‌های عضلانی	۰/۰۴	*GATA6;NEB;MYF5*
فرایند بیولوژی	تنظیم آبشار p38MAPK	۰/۰۵	*LEP;XDH;VEGFA*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت ترشح انسولین	۰/۰۵	*NNAT;GCG;ISL1*
مسیر KEGG	مسیر سیگنالینگ cAMP	۱۰E-۱/۰۹	*GRIA1;GRIA2;OXTR;JUN;EDN1;PTCH1;LHB;A DCY4;GCG;ATP2A1;OXT;CALML4;FOS;ATP1A 1;ATP1B1;TSHR;ADCYAP1;NPY;PPARA;MYL9; RAPGEF3;GRIA3;TSHB;GRIA4*
مسیرKEGG	مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt	۰۷E-۱/۲۰	*CDKN1A;FLT1;PRKAA2;LPAR1;PDGFB;TNC;T HBS2;EGFR;GHR;CCND2;ITGA4;VWF;NOS3;F N1;FLT3LG;GNG11;PGF;IL2;VEGFA;COL1A1; KITLG;COL1A2;COL2A1;IL7;TEK;MET*
مسیرKEGG	مسیر سیگنالینگ HIF-1	۰۶E-۵/۷۹	*LDHA;CDKN1A;EDN1;FLT1;NOS2;NOS3;SLC2 A1;TEK;ENO3;GAPDH;EGFR;VEGFA*
مسیرKEGG	مسیر سیگنالینگ PPAR	۰۵E-۳/۸۵	*FABP5;ACSL1;ADIPOQ;ME1;LPL;PPARG;PPA RA;CPT1B;PLIN5*
مسیرKEGG	مسیر سیگنالینگ Rap1	۰۵E-۷/۸۸	*FLT1;LPAR1;PDGFB;ADCY4;CALML4;ITGAL;A CTB;EGFR;PGF;VEGFA;KITLG;CDH1;TEK;ME T;RAPGEF3*
مسیرKEGG	تعامل گیرنده:ECM	۰۴E-۱/۵۱	*COL1A1;COL2A1;COL1A2;ITGA4;VWF;TNC;F N1;SDC1;THBS2*
مسیرKEGG	ترشح انسولین	۰۴E-۶/۶۷	*CHRM3;SNAP25;ADCYAP1;SLC2A1;ADCY4;GC G;ATP1A1;ATP1B1*
مسیرKEGG	مقاومت به انسولین	۰/۰۰۳	*PRKAA2;NOS3;SLC2A1;PYGM;SLC2A4;PPARA; CPT1B;PPARGC1A*
مسیرKEGG	مسیر سیگنالینگ AMPK	۰/۰۰۵	*CCNA2;PRKAA2;LEP;ADIPOQ;PPARG;SLC2A4 ;CPT1B;PPARGC1A*
مسیرKEGG	مسیر سیگنالینگMAPK	۰/۰۰۶	*JUN;FLT1;PDGFB;FLT3LG;FOS;EGFR;PGF;V EGFA;TGFBR2;IL1A;KITLG;TEK;MET;HSPA1A*
مسیرKEGG	مسیر سیگنالینگ FoxO	۰/۰۰۹	*CDKN1A;CCND2;PRKAA2;PLK1;SLC2A4;SOD2 ;EGFR;TGFBR2*

در بازه زمانی ۱۲۰تا ۱۳۵روز در دوران آبستنی ۳۵۳ فعالیت عملکردی و ۶۲ مسیر زیستی معنی‌دار با p-Value<۰/۰۵ شناسایی شد و خلاصه‌ای از آن‌ها در جدول ۴ ذکر شده است. تنظیم تمایز سلولی، تنظیم تمایز سلول‌های عضلانی، تنظیم مثبت تمایز سلولی، تنظیم مثبت فرآیند رشد و نمو، تنظیم تکثیر جمعیت سلولی، تنظیم منفی رشد، تنظیم منفی تکثیر جمعیت سلولی، رشد و نمو اندام جنینی، مسیر سیگنالینگ MAPK مسیر سیگنالینگ p53 مرتبط‌ترین فعالیت‌های عملکردی و مسیرهای زیستی بودند. تکثیر و تمایز سلول‌های عضلانی اسکلتی فرآیندهای بسیار مهمی هستند که برای رشد مناسب ماهیچه‌های اسکلتی در طول جنینی و همچنین برای بازسازی ماهیچه‌های اسکلتی پس از تولد که برای ترمیم عضله پس از آسیب یا ورزش ضروری است لازم است (Langlois and Cowan 2017). برنامه تمایز شبیه فرآیند رشد عضلات اسکلتی جنینی است (von Maltzahn et al. 2014; Schmidt et al. 2019). تعداد فیبرهای ماهیچه‌ای حیوان عموماً در مرحله جنینی ثابت است. رشد ماهیچه‌های اسکلتی پس از تولد عمدتا بر اساس تکثیر، تمایز و ادغام سلول‌های ماهواره‌ای ماهیچه‌های اسکلتی فعال می‌شود (Yin et al. 2014). اعضای خانواده مسیر سیگنالینگ پروتئین‌کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) شامل خانواده c-Jun NH2 ترمینال‌کیناز (JNK)،

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

خانواده کیناز تنظیمی خارج سلولی (ERK) و خانواده p38 می‌باشد (Xie et al. 2018). مسیر سیگنالینگ MAPK نقش مهمی در رشد و نمو ماهیچه‌های اسکلتی ایفا می‌کند (Yin et al. 2020). مسیر سیگنالینگ MAPK یکی از مهم‌ترین مسیرهای انتقال سیگنال در موجودات است و واسطه فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک مانند رشد، توسعه و تمایز موجودات است (Xu et al. 2020). یافته‌های قبلی نشان داد که *SESN1* می‌تواند p53 را با مکانیسم بازخورد تنظیم کند، در نتیجه در تنظیم مسیر سیگنالینگ p53 شرکت می‌کند، که نشان می‌دهد این بازخورد برای تکثیر میوبلاست و آپوپتوز ضروری است. در مجموع، miR-16-5p مستقیماً *SESN1* را برای تنظیم مسیر سیگنالینگ p53 هدف قرار می‌دهد و بنابراین بر تکثیر میوبلاست و آپوپتوز تأثیر می‌گذارد (Cai et al. 2018).

سپس در بین این بازه‌های زمانی ۳۴ ژن مشترک مشخص شد و آنالیز ژن آنتولوژی و مسیر برای ژن‌های مشترک بین دو بازده زمانی انجام شد نتایج به این صورت بود که ۱۶۱ فعالیت عملکردی و ۲۹ مسیر زیستی معنی‌دار بودند (p-Value<۰/۰۵). که خلاصه‌ای از آن‌ها در جدول زیر مشخص شده است (جدول ۵). فرآیندها و مسیرهای مهم و مرتبط با رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در دوران آبستنی گوسفند با استفاده از ژن‌های متفاوت بیان مشترک عبارتند از تنظیم مسیر سیگنال‌دهی Wnt، تنظیم مسیر سیگنال‌دهی گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین و مسیر سیگنالینگ انسولین. یافته‌های قبلی نشان داد که سیگنال‌دهی Wnt در طول رشد ماهیچه‌های جنینی و در حفظ هموستاز ماهیچه‌های اسکلتی در بزرگسالان نقش اساسی دارد (von Maltzahn et al. 2012). در طول رشد جنینی، سیگنال‌های Wnt بیان عوامل تنظیم‌کننده مایوژنز را کنترل می‌کند که برای پیشرفت مایوژنز ضروری هستند (von Maltzahn et al. 2012). انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین نقش کلیدی را در طول رشد جنینی، تنظیم فرآیندهای تکثیر سلولی و بقا دارند (Díaz del Moral et al. 2022).

جدول ۴- خلاصه‌ای از فرآیندهای بیولوژی و مسیر مربوط به ژن‌های متفاوت بیان در بازه زمانی ۱۲۰ تا ۱۳۵ روز در دوران آبستنی در گوسفند

دسته	ماهیت شناسی	p-Value	نام ژن
فرایند بیولوژی	تنظیم تمایز سلولی	۰/۰۰۰۶	*AR;CEBPB;SRF;IGF2;TNF;FGFR2*
فرایند بیولوژی	رشد جنینی رحم	۰/۰۰۰۲	*ARNT2;IGF2;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم تمایز سلول‌های ماهیچه صاف	۰/۰۰۰۴	*SRF;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم تمایز سلول‌های عضلانی	۰/۰۰۰۵	*SRF;IGF2;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت تمایز سلولی	۰/۰۰۰۹	*AR;CEBPB;SRF;LEF1;PDPN;TMEM119*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت فرآیند رشد	۰/۰۰۱	*AR;CEBPB;SRF;TMEM119;TNF*
فرایند بیولوژی	تنظیم تکثیر جمعیت سلولی	۰/۰۰۶	*IL1A;AR;EGLN3;CCND2;LEF1;PDPN;IGF2;INHBA;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت آبشار MAPK	۰/۰۰۷	*CCL25;IGF2;TNFSF11;TNF;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تمایز سلول‌های اپیتلیال	۰/۰۱	*GSTA1;VDAC1;FGFR2*
فرایند بیولوژی	آبشار MAPK	۰/۰۱	*PTGER4;PEA15;APOA1;TNF;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مسیر سیگنالینگ Wnt	۰/۰۱	*PTK7;ESR1;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی فرآیند ارگانیسم چند سلولی	۰/۰۱	*PTGER4;SRF;APOA1;TNF*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی رشد	۰/۰۲	*FHL1;AGTR2;INHBA*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی تکثیر جمعیت سلولی	۰،۰۲	*IL1A;AR;MAGED1;PDPN;INHBA*
فرایند بیولوژی	رشد و نمو اندام جنینی	۰/۰۳	*TNF;FGFR2*
فرایند بیولوژی	تنظیم مثبت فعالیت MAP کیناز	۰/۰۴	*TNFSF11;TNF*
فرایند بیولوژی	تنظیم حرکت مبتنی بر رشته اکتین	۰/۰۴	*PDPN*
مسیر KEGG	مسیر سیگنالینگ MAPK	۰/۰۰۹	*IL1A;SRF;IGF2;TNF;FGFR2*
مسیر KEGG	مسیر سیگنالینگ p53	۰/۰۴	*CCND2;BAX*

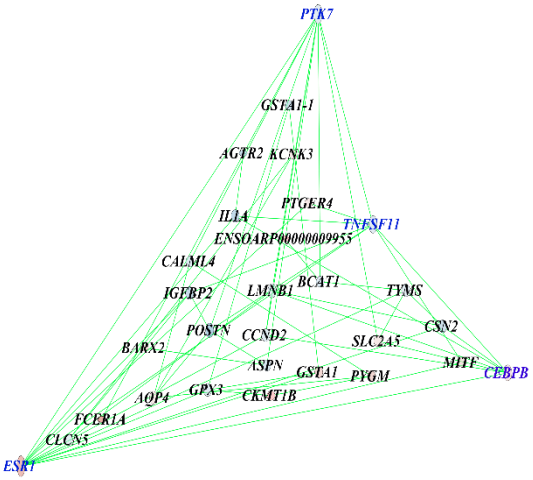
[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

جدول ۵- خلاصه‌ای از فرایندهای بیولوژی و مسیر مربوط به ژن‌های مشترک با تفاوت بیان در بین بازه‌های زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ و ۱۲۰ تا ۱۳۵ روز در دوران آبستنی در گوسفند

ژن	درجه (تعداد کل لبه‌های اتصال)	مرکزیت میانی (تعداد کوتاه‌ترین مسیرهایی که از یک گره می‌گذرد)	مرکزیت درونی (میانگین کوتاه‌ترین طول مسیر از گره)
ESR1	۱۲	۲۷۳/۴۳۸۱	۰/۵۷۱۴۲۸۶
PTK7	۱۰	۲۷۵/۴۶۱۹	۰/۵۶
TNFSF11	۸	۸۷/۵۵۴۷۶	۰/۵۱۸۵۱۸۵
CEBPB	۷	۳۲/۹۸۳۳۳۴	۰/۴۴۴۴۴۴۵

جدول ۶- ژن‌های هاب در بین ژن‌های مشترک با تفاوت بیان

دسته	ماهیت شناسی	p-Value	نام ژن
فرایند بیولوژی	تنظیم مسیر سیگنالینگWnt	۰,۰۱	*PTK7;ESR1*
فرایند بیولوژی	تنظیم سازمان ساختار اکتومیوزین	۰,۰۲	*PTGER4*
فرایند بیولوژی	تنظیم مسیر سیگنالینگ گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین	۰,۰۳	*IGFBP2*
فرایند بیولوژی	تنظیم منفی توسعه بافت زیست معدنی	۰,۰۴	*ASPN*
فرایند بیولوژی	تنظیم مجموعه دسته فیلامنت اکتین	۰/۰۴	*PTGER4*
فرایند بیولوژی	تنظیم توسعه بافت بیومینال	۰,۰۴	*CEBPB*
مسیر KEGG	مسیر سیگنالینگ انسولین	۰/۰۲	*PYGM;CALML4*



شکل ۳- شبکه تعامل پروتیئن-پروتئین با استفاده از ژن‌های مشترک دارای تفاوت بیان بین بازه‌های زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ و ۱۲۰ تا ۱۳۵ روز در دوران آبستنی که اندازه ژن‌ها نشان‌دهنده مرکزیت درجه است. اندازه بزرگ‌تر ژن‌هایی با درجه بزرگ‌تر و اندازه کوچک‌تر نشان‌دهنده ژن‌هایی با درجه کمتر است. رنگ نودها میزان بیان (رنگ قرمزپرنگ: ژن‌هایی با بیشترین بیان و رنگ آبی پرنگ: ژن‌هایی با کمترین بیان) را نشان می‌دهد. نام ژن‌های هاب با رنگ آبی نشان داده شده است.

مسیر سیگنال‌دهی فاکتور رشد شبه انسولین یک سیستم بسیار حفاظت شده است که فرآیندهای سلولی متعدد از جمله تکثیر، تمایز، متابولیسم و هموستاز گلوکز را تنظیم می‌کند (Smith-Vikos and Slack 2012; Jung and Suh 2015). سیگنال‌دهی انسولین ماهیچه‌های اسکلتی یک عامل تعیین‌کننده اصلی رشد ماهیچه‌ها و هموستاز گلوکز است (Jaiswal et al. 2019). شبکه PPI[1] با ژن‌های مشترک بین دو بازه زمانی ۷۰ تا ۱۲۰ و ۱۲۰ تا ۱۳۵ در دوران آبستنی شبکه PPI برای بررسی بیشتر تعامل بین ژن‌های متفاوت بیان از طریق نرم‌افزار Cytoscape، بر اساس

[1] Protein-Protein Interaction

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

پایگاه آنلاین STRING رسم شد (شکل ۳). چهار ژن هاب (*ESR1*، *PTK7*، *TNFSF11* و *CEBPB*) مربوط به رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در زمان آبستنی گوسفند مشخص شد (جدول۶). مهم‌ترین آن‌ها گیرنده استروژن ۱ (*ESR1*) بود که بیشترین مرکزیت درجه (۱۲) را نشان داد.

گیرنده استروژن ۱ (*ESR1*) به‌عنوان اولین ژن هاب با بالاترین درجه (۱۲) شناسایی شد. این ژن در فرآیند و مسیر تنظیم مسیر سیگنال‌دهی Wnt نقش دارد. برای انتقال گیرنده‌های *GLUT-4* به غشای پلاسمایی برای جذب گلوکز مورد نیاز است.

نقش آن در ایجاد مقاومت به انسولین در موش‌های حذفی *ESR1* نشان داده شده است (Simon et al. 2015). *ESR1* همچنین برای تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای مورد نیاز است. بنابراین، کاهش بیان این ژن به‌طور بالقوه باعث اختلال در هموستاز گلوکز و رشد سلول‌های ماهواره‌ای می‌شود (Simon et al. 2015). این ژن در مطالعات قبلی نشان داده شده که در تنظیم رشد عضلات اسکلتی نقش دارد (Shen et al. 2022). یافته‌های قبلی نتایج ما را مبنی بر تأثیر این ژن در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در زمان جنینی تایید می‌کنند.

پروتئین تیروزین‌کیناز ۷ (*Ptk7*) دومین ژن هاب با درجه ۱۰ شناسایی شده در این تحقیق است. بر اساس نتایج ما این ژن در تنظیم مسیر سیگنال‌دهی متعارف Wnt و تنظیم مسیر سیگنال‌دهی Wnt نقش دارد. Ptk7 یک شبه غشایی است که در انتقال سیگنال Wnt در طول رشد جنینی نقش دارد (Hayes 2014)، که سیگنال‌دهی Wnt نقش مهمی در طول رشد جنینی و هموستازی بافت بالغ دارد (Perttilä 2021). تیروزین–پروتئین کیناز ۷ غیرفعال (*PTK7*) همچنین در نقش‌های مهم دیگری مانند چسبندگی سلولی، مهاجرت سلولی، قطبیت سلولی، تکثیر، سازماندهی مجدد اسکلت سلولی اکتین و آپوپتوز نقش دارد (Piovesana et al. 2016). بر اساس نتایج ما این ژن به‌طور مسقیم و غیرمستقیم در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی نقش دارد که تحقیقات قبلی این موضوع را نشان می‌دهد.

ژن هاب بعدی شناخته شده در این تحقیق عضو بالای خانواده لیگاند فاکتور نکروز تومور ۱۱ (*TNFSF11*) با درجه ۸ است. که در فرایندهای بیولوژی و مسیرهای تنظیم فعالیت MAP کیناز، تنظیم مثبت فعالیت MAP کیناز، تنظیم مثبت آبشار MAPK، تنظیم مثبت آبشار MAPK فعالیت دارد. فعال‌کننده گیرنده لیگاند NF-κB (RANKL) نام دیگراین ژن هاب است. یافته‌های قبلی نشان داد که استئوپروتگرین (OPG)، با سه حوزه اتصال متفاوت خود (*RANKL*، *TRAIL*، و *HEPARIN*)، می‌تواند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم بر تولید مایوفیبرها تأثیر بگذارد (Bouredji et al. 2021). آخرین ژن هاب شناخته شده در این تحقیق CCAAT تقویت‌کننده پروتئین متصل بتا (*CEBPB*) با درجه ۷ است. طبق یافته‌های ما این ژن در فرآیندها و مسیرهای تنظیم مثبت فرآیند ارگانیسم چند سلولی، تنظیم مثبت تمایز سلولی، تنظیم مثبت فرآیند رشد، تنظیم مثبت توسعه بافت بیومینال، تنظیم توسعه بافت بیومینال، تنظیم تمایز سلولی، تنظیم مثبت تمایز سلولی و تنظیم مثبت فرآیند رشد نقش دارد. ژن*CEBPB* به سرکوب مایوژنز و فعال کردن چربی‌زایی معروف است (Wiper-Bergeron et al. 2007; Marchildon et al. 2012). بیان بالای ژن *CEBPB* و بیان کم ژن *DLK1* با افزایش چربی‌زایی باعث رشد و نمو ماهیچه اسکلتی می‌شوند (Albrecht et al. 2015). چربی‌زایی باعث افزایش رشد و نمو ماهیچه اسکلتی می‌شود یافته‌های پیشین هم نتایج ما را تایید می‌کنند.

نتیجه‌گیری کلی

در این مطالعه با بررسی پروفایل‌های بیان گوسفند در بازه‌های زمانی فوق‌الذکر با استفاده از ژن‌های مشترک بین این بازه‌های زمانی چهار ژن هاب به‌عنوان ژن‌هایی که در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در زمان آبستنی گوسفند نقش ویژه‌ای دارند، شناسایی شدند. این ژن‌ها با نقش مؤثرشان در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی در جنین گوسفند به ما در ایجاد برنامه‌های اصلاحی در زمان آبستنی گوسفند کمک می‌کنند و باعث افزایش سود دامدار با تولید دام‌هایی با رشد بیشتر می‌شود. زیرا زمان جنینی زمان حساس و تأثیرگذار برای تولید بره‌هایی با وزن بیشتر است. البته این تحقیق ارتباط بین ژن‌ها با فرایندهای بیولوژی و مسیرهای زیستی که در رشد و نمو ماهیچه اسکلتی نقش دارند را فراهم کرده است، با این کار فهم و درک ما از این ژن‌ها بیشتر می‌شود و طراحی برنامه‌های اصلاحی با تأثیر بیشتر امکان‌پذیر می‌شود و همچنین زمان رسیدن به هدف کاهش می‌یابد.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

منابع

Albrecht E, Kuzinski J, Komolka K, Gotoh T, Maak S (2015) Localization and abundance of early markers of fat cell differentiation in the skeletal muscle of cattle during growth—Are DLK1-positive cells the origin of marbling flecks? Meat Science 100:237-245.

Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi-Zefrehei M, Nezamabadipour H (2016) Predicting CpG islands and their relationship with genomic feature in cattle by hidden markov model algorithm. Iranian Journal of Applied Animal Science 6:571-579.

Barazandeh A, Mohammadabadi M, Ghaderi-Zefrehei M, Rafeie F, Imumorin IG (2019) Whole genome comparative analysis of CpG islands in camelid and other mammalian genomes. Mammalian Biology 98:73-79.

Barrett T (2013) NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update Nucleic Acids Res. 41. D991–D995(101093/Nar/Gks1193)[Europe PMC Free Article][Abstract][CrossRef][Google Scholar].

Bordbar F, Mohammadabadi M, Jensen J, Xu L, Li J, Zhang L (2022) Identification of candidate genes regulating carcass depth and hind leg circumference in simmental beef cattle using Illumina Bovine Beadchip and next-generation sequencing analyses. Animals 12:1103.

Bouredji Z, Hamoudi D, Marcadet L, Argaw A, Frenette J (2021) Testing the efficacy of a human full-length OPG-Fc analog in a severe model of cardiotoxin-induced skeletal muscle injury and repair. Molecular Therapy-Methods & Clinical Development 21:559-573.

Bourre J-M (2006) Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. Journal of Nutrition Health and Aging 10:377.

Cabrera MC, Saadoun A (2014) An overview of the nutritional value of beef and lamb meat from South America. Meat Science 98:435-444.

Cai B, Ma M, Chen B, Li Z, Abdalla BA, Nie Q, Zhang X (2018) MiR-16-5p targets SESN1 to regulate the p53 signaling pathway, affecting myoblast proliferation and apoptosis, and is involved in myoblast differentiation. Cell Death & Disease 9:367.

Chang EI, Rozance PJ, Wesolowski SR, Nguyen LM, Shaw SC, Sclafani RA, Bjorkman KK, Peter AK, Hay WW, Brown LD (2020) Rates of myogenesis and myofiber numbers are reduced in late gestation IUGR fetal sheep. Journal of Endocrinology 244:339-352.

Chen EY, Tan CM, Kou Y, Duan Q, Wang Z, Meirelles GV, Clark NR, Ma'ayan A (2013) Enrichr: interactive and collaborative *HTML5* gene list enrichment analysis tool. BMC Bioinformatics 14:1-14.

Choe J (2018) Overview of muscle metabolism, muscle fiber characteristics, and meat quality. Korean Journal of Agricultural Science 45:50-57.

Díaz del Moral S, Benaouicha M, Muñoz-Chápuli R, Carmona R (2022) The insulin-like growth factor signalling pathway in cardiac development and regeneration. International Journal of Molecular Sciences 23:234.

Du M, Tong J, Zhao J, Underwood KR, Zhu M, Ford SP, Nathanielsz PW (2010) Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. Journal of Animal Science 88:E51-2010) Cellular signaling pathways regulating the initial stage of adipogenesis and marbling of skeletal muscle. Meat Science 86:103-109.

Du M, Zhu MJ (2009) Fetal programming of skeletal muscle development. Applied Muscle Biology and Meat Science 81-96.

Forcina L, Miano C, Pelosi L, Musarò A (2019) An overview about the biology of skeletal muscle satellite cells. Current Genomics 20:24-37.

Gottesfeld JM, Barbas III CF (2003) RNA as a Transcriptional Activator. Chemistry & Biology 10:584-585.

Hayes M (2014) 'Characterization of Protein Tyrosine Kinase 7 (Ptk7) in development and disease.' (University of Toronto (Canada))

Heberle H, Meirelles GV, da Silva FR, Telles GP, Minghim R (2015) InteractiVenn: a web-based tool for the analysis of sets through Venn diagrams. BMC Bioinformatics 16:1-7.

Jaiswal N, Gavin MG, Quinn III WJ, Luongo TS, Gelfer RG, Baur JA, Titchenell PM (2019) The role of skeletal muscle Akt in the regulation of muscle mass and glucose homeostasis. Molecular Metabolism 28:1-13.

Jung HJ, Suh Y (2015) Regulation of IGF-1 signaling by microRNAs. Frontiers in Genetics 5:472.

Langlois S, Cowan KN (2017) Regulation of skeletal muscle myoblast differentiation and proliferation by pannexins. Protein Reviews: Volume 17:57-73.

Lee ASJ, Harris J, Bate M, Vijayraghavan K, Fisher L, Tajbakhsh S, Duxson M (2013) Initiation of primary myogenesis in amniote limb muscles. Developmental Dynamics 242:1043-1055.

Ling Y, Zheng Q, Zhu L, Xu L, Sui M, Zhang Y, Liu Y, Fang F, Chu M, Ma Y (2020) Trend analysis of the role of circular RNA in goat skeletal muscle development. BMC Genomics 21:1-12.

von Maltzahn J, Bentzinger CF, Rudnicki MA (2014) Characteristics of satellite cells and multipotent adult stem cells in the skeletal muscle. Stem Cells and Cancer Stem Cells, Volume 12: Therapeutic Applications in Disease and Injury 63-73.

von Maltzahn J, Chang NC, Bentzinger CF, Rudnicki MA (2012) Wnt signaling in myogenesis. Trends in Cell Biology 22:602-609.

Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F, Gigliotti P, Fulle S, Fanò-Illic G (2021) Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: focus on aging. International Journal of Molecular Sciences 22:8520.

Marchildon F, Lala N, Li G, St-Louis C, Lamothe D, Keller C, Wiper-Bergeron N (2012) CCAAT/enhancer binding protein beta is expressed in satellite cells and controls myogenesis. Stem Cells 30:2619-2630.

Masoudzadeh SH, Mohammadabadi MR, Khezri A, Kochuk-Yashchenko OA, Kucher DM, Babenko OI, Bushtruk M V, Tkachenko S V, Stavetska R V, Klopenko

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

NI (2020) Dlk1 gene expression in different Tissues of lamb. Iranian Journal of Applied Animal Science 10:669-677.
Mohammadabadi M (2020a) Expression of *ESR1* gene in Raini Cashmere goat using Real Time PCR. Agricultural Biotechnology Journal 12:177-192.
Mohammadabadi M (2020b) Expression of calpastatin gene in Raini Cashmere goat using Real Time PCR. Agricultural Biotechnology Journal 11:219-235.
Mohammadabadi M, Asadollahpour Nanaei H (2021) Leptin gene expression in Raini Cashmere goat using Real Time PCR. Agricultural Biotechnology Journal 13:197-214.
Mohammadinejad F, Mohammadabadi M, Roudbari Z, Sadkowski T (2022) Identification of Key Genes and Biological Pathways Associated with Skeletal Muscle Maturation and Hypertrophy in Bos taurus, Ovis aries, and Sus scrofa. Animals 12:3471.
Perttilä R (2021) New insights into Ror1, Ror2, and Ptk7 mediated Wnt signaling.
Picard B, Berri C, Lefaucheur L, Molette C, Sayd T, Terlouw C (2010) Skeletal muscle proteomics in livestock production. Briefings in Functional Genomics 9:259-278.
Piovesana S, Capriotti AL, Colapicchioni V, Ferraris F, La Barbera G, Ventura S (2016) Membrane proteome functional characterization of breast cancer-initiating cells subjected to bone morphogenetic protein signaling inhibition by dorsomorphin. Medicinal Chemistry Research 25:1971-1979.
Qiu K, Zhang X, Wang L, Jiao N, Xu D, Yin J (2018) Protein expression landscape defines the differentiation potential specificity of adipogenic and myogenic precursors in the skeletal muscle. Journal of Proteome Research 17:3853-3865.
Roberts TC, Etxaniz U, Dall'Agnese A, Wu S-Y, Chiang C-M, Brennan PE, Wood MJA, Puri PL (2017) BRD3 and BRD4 BET bromodomain proteins differentially regulate skeletal myogenesis. Scientific Reports 7:6153.
Roudbari Z, Coort SL, Kutmon M, Eijssen L, Melius J, Sadkowski T, Evelo CT (2020) Identification of biological pathways contributing to marbling in skeletal muscle to improve beef cattle breeding. Frontiers in Genetics 10: 1370.
Safaei SMH, Dadpasand M, Mohammadabadi M, Atashi H, Stavetska R, Klopenko N, Kalashnyk O (2022) An Origanum majorana Leaf Diet Influences Myogenin Gene Expression, Performance, and Carcass Characteristics in Lambs. Animals 13:14.
Schmidt M, Schüler SC, Hüttner SS, von Eyss B, von Maltzahn J (2019) Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle. Cellular and Molecular Life Sciences 76:2559-2570.
Semenza GL (2003) Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nature Reviews Cancer 3:721-732.
Shahsavari M, Mohammadabadi M, Khezri A, Asadi Fozi M, Babenko O, Kalashnyk O, Oleshko V, Tkachenko S (2021) Correlation between insulin-like growth factor 1 gene expression and fennel (*Foeniculum vulgare*) seed powder consumption in muscle of sheep. Animal Biotechnology 1-11.
Shahsavari M, Mohammadabadi M, Khezri A, Borshch O, Babenko O, Kalashnyk O, Afanasenko V, Kondratiuk V (2022) Effect of Fennel (*Foeniculum Vulgare*) Seed Powder Consumption on Insulin-like Growth Factor 1 Gene Expression in the Liver Tissue of Growing Lambs. Gene Expression 21:21-26.
Shen L, Liao T, Chen J, Ma J, Wang J, Chen L, Zhang S, Zhao Y, Niu L, Zeng C (2022) Genistein Promotes Skeletal Muscle Regeneration by Regulating miR-221/222. International Journal of Molecular Sciences 23:13482.
Simon L, Hollenbach AD, Zabaleta J, Molina PE (2015) Chronic binge alcohol administration dysregulates global regulatory gene networks associated with skeletal muscle wasting in simian immunodeficiency virus-infected macaques. BMC Genomics 16:1-16.
Smith-Vikos T, Slack FJ (2012) MicroRNAs and their roles in aging. Journal of Cell Science 125:7-17.
Snijders T, Smeets JSJ, Van Kranenburg J, Kies AK, van Loon LJC, Verdijk LB (2016) Changes in myonuclear domain size do not precede muscle hypertrophy during prolonged resistance-type exercise training. Acta Physiologica 216:231-239.
Stearns-Reider KM, D'Amore A, Beezhold K, Rothrauff B, Cavalli L, Wagner WR, Vorp DA, Tsamis A, Shinde S, Zhang C (2017) Aging of the skeletal muscle extracellular matrix drives a stem cell fibrogenic conversion. Aging Cell 16:518-528.
Sun Y, Sun X, Liu S, Liu L, Chen J (2018) The overlap between regeneration and fibrosis in injured skeletal muscle is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway-A bioinformatic analysis based on lncRNA microarray. Gene 672:79-87.
Szklarczyk D, Franceschini A, Kuhn M, Simonovic M, Roth A, Minguez P, Doerks T, Stark M, Muller J, Bork P (2011) Mering Cv. 2011. The STRING Database In.
Tohidi Nezhad F, Mohammad Abadi MR, Esmaeili Zadeh A, Najmi Nouri O (2015) Comparison of different levels of Rheb gene expression in different tissues of Raini Cashmir goat. Agricultural Biotechnology Journal 6:37-50.
Udenigwe CC, Howard A (2013) Meat proteome as source of functional biopeptides. Food Research International 54:1021-1032.
Wiper-Bergeron N, Salem HA, Tomlinson JJ, Wu D, Haché RJG (2007) Glucocorticoid-stimulated preadipocyte differentiation is mediated through acetylation of C/EBPβ by GCN5. Proceedings of the National Academy of Sciences 104:2703-2708.
Wu P, Zhou K, Zhang L, Li P, He M, Zhang X, Ye H, Zhang Q, Wei Q, Zhang G (2021) High-throughput sequencing reveals crucial miRNAs in skeletal muscle development of Bian chicken. British Poultry Science 62:658-665.
Xie S-J, Li J-H, Chen H-F, Tan Y-Y, Liu S-R, Zhang Y, Xu H, Yang J-H, Liu S, Zheng L-L (2018) Inhibition of the JNK/MAPK signaling pathway by myogenesis-associated miRNAs is required for skeletal muscle development. Cell Death & Differentiation 25:1581-1597.
Xu Y, Qian H, Feng X, Xiong Y, Lei M, Ren Z, Zuo B, Xu D, Ma Y, Yuan H (2012) Differential proteome and

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

transcriptome analysis of porcine skeletal muscle during development. Journal of Proteomics 75:2093-2108.
Xu W, Tang M, Wang J, Wang L (2020) Identification of the active constituents and significant pathways of Cangfu Daotan decoction for the treatment of PCOS based on network pharmacology. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2020.
Yin HD, Li DY, Zhang L, Yang MY, Zhao XL, Wang Y, Liu YP, Zhu Q (2014) Housing system influences abundance of Pax3 and Pax7 in postnatal chicken skeletal muscles. Poultry Science 93:1337-1343.
Yin H, Zhao J, He H, Chen Y, Wang Y, Li D, Zhu Q (2020) Gga-miR-3525 targets PDLIM3 through the MAPK signaling pathway to regulate the proliferation and differentiation of skeletal muscle satellite cells. International Journal of Molecular Sciences 21:5573.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]