نشریه پژوهش در نشخوارکنندگان
جلد نهم، شماره سوم، ۱۴۰۰
http://ejrr.gau.ac.ir
۳۹-۵۸
DOI: 10.22069/ejrr.2021.19036.1787

فراتحلیل مطالعات پویش ژنومی برای صفت نمره سلول‌های بدنی در گاوهای شیری

سمیه بخشعلی‌زاده[۱]، *سعید زره‌داران[۲] و علی جوادمنش[۳]

[۱]دانشجوی دکتری، [۲]استاد و [۳]استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱/۲۳؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۵/۱۲

چکیده

سابقه و هدف: ورم‌پستان یک بیماری التهابی در گاوهای شیری است که در پاسخ به قرار گرفتن در محیطی با عوامل عفونی رُخ می‌دهد. این بیماری التهابی، خسارات اقتصادی فراوانی را بر صنعت گاو شیری وارد می‌کند. در دهه‌های اخیر، از امتیازدهی سلول‌های بدنی به عنوان روشی غیرمستقیم برای کنترل ورم‌پستان استفاده شده است. مقاومت در برابر بیماری‌های عفونت‌زا به صورت توانایی پاسخ ایمنی حیوان در جلوگیری از تکثیر عوامل بیماری‌زا پس از ایجاد عفونت تعریف می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که حیوانات، توانایی ژنتیکی متفاوتی برای ایجاد پاسخ ایمنی در برابر بیماری ورم‌پستان دارند. مقاومت ژنتیکی به ورم‌پستان شامل سازوکارهای بیولوژیکی به هم پیوسته‌ای است که در نتیجه تفاوت‌های موجود در پاسخ به ورم‌پستان ایجاد می‌شود و سطوح مختلف پاسخ ایمنی را فعّال و تنظیم می‌کند. درک بهتر سیستم ایمنی بدن و مسیرهای متابولیکی درگیر در پاسخ به عوامل مختلف بیماری‌زا ممکن است به عنوان روشی مکمل برای کنترل بیماری استفاده شود. تحقیقات متعدّدی سازوکارهای ژنتیکی مؤثر بر امتیازدهی سلول‌های سوماتیک را در گاوهای شیری مورد بررسی و ارزیابی قرار داده‌اند. بسیاری از ژن‌های کاندیدای مؤثّر بر امتیازدهی سلول‌های سوماتیک معرفی شده است، امّا هنوز روابط پیچیده‌ی بین ژن‌ها و مسیرهای مؤثّر بر آن به‌طور کامل مشخص نشده است. هدف اصلی این تحقیق، یکپارچه سازی و فراتحلیل نتایج حاصل از تحقیقات اخیر در زمینه مطالعات پویش ژنومی به منظور دست‌یابی به مجموعه‌ای از ژن‌های مهم و مسیرهای غنی‌شده در ارتباط با بیماری ورم‌پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: جستجو برای مجموعه مطالعات پویش ژنومی در گوگل اسکولار با استفاده از کلید واژه‌های گاوهای شیری، مطالعات پویش ژنومی و امتیازدهی سلول‌های بدنی انجام شد. مجموعه ژن‌های حاصل در جمعیّت‌های مختلفی از نژادهای گاوهای شیری (نژاد هلشتاین و فریزین و گاوهای قرمز رنگ) در ۱۱ مطالعه مستقل از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۹ در دسترس بود. تعداد ۲۱۸ ژن از مطالعات قبلی مطالعات پویش ژنومی، مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از نمودار ون، تعداد ژن‌های مشترک در گاوهای شیری مورد بررسی قرار گرفت. سپس، تمامی ژن‌های قابل دسترس با استفاده از روش فراتحلیل با هم ترکیب و ارزیابی شدند. برای تجزیه و تحلیل هستی‌شناسی ژن‌ها و مسیرهای KEGG از پلاگین ClueGO v2.5.4 و برای تجسّم ژن‌ها و تعاملات پروتئین- پروتئین از پلاگین CluePedia v1.5.4 در نرم‌افزار Cytoscape v3.7.2 استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که ژن‌های U6، DCK و NPFFR2 به‌عنوان اصلی‌ترین ژن‌های کاندیدا، نقش مهمی در مقابله با عفونت و عوامل بیماری‌زا در بروز بیماری ورم‌پستان دارند. فرآیندهای بیولوژیکی، اجزای سلولی، عملکرد مولکولی و مسیرهای مرتبط مورد شناسایی قرار گرفت. مهمترین مسیرهای فرآیند بیولوژیکی، اجزای سلولی و عملکرد مولکولی به ترتیب

*نویسنده مسئول: zerehdaran@um.ac.ir

رشد سلولی مزانشیمی (P=۳/۹۲e-٤)، غشای پلاسمایی آپیکال (P=۲/۸۳e-۳) و املاح: فعالیّت همزمان کاتیونی (P=۳/۷۱e-٤) بودند.

نتیجه‌گیری: در مجموع، نتایج این پژوهش نشان داد که فراتحلیل مبتنی بر ترکیب مطالعات مستقل، مهمترین ژن‌های کاندیدا و مسیرهای مقابله با ورم‌پستان را آشکار می‌نماید. این اطلاعات پایه‌های محکمی را برای توسعه درمان‌های جدید ورم‌پستان فراهم می‌کند. بنابراین، شناسایی ژن‌های مهم و غنی‌سازی عبارات هستی‌شناسی ژن‌ها (با توان و صحّت بالا) می‌تواند نقش مؤثّری در ارزیابی ژنومی و طراحی برنامه‌های اصلاح‌نژادی با هدف کنترل ورم‌پستان در گاوهای شیری داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: امتیازدهی سلول‌های بدنی، فراتحلیل، گاوهای شیری، مطالعات پویش ژنومی

مقدمه

ورم‌پستان یک بیماری التهابی در غدد پستانی است که در پاسخ به آسیب فیزیکی یا عفونت با میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا مانند *اشریشیاکلی*[1]، *استرپتوکوکوس اوبریس*[2] و *استافیلوکوکوس اورئوس*[3] رُخ می‌دهد (٦١). پس از عفونت غدد پستانی، ماکروفاژها و سلول‌های اپیتلیال سایتوکین‌هایی را آزاد می‌کنند که سبب می‌شوند نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئار[4]، مونوسیت‌ها و سایر لوکوسیت‌ها از خون به محل عفونت در بافت پستان مهاجرت کنند (٥٢). هجوم لکوسیت‌ها به بافت پستان منجر به افزایش سطح سلول‌های سوماتیک در شیر می‌شود. ورم‌پستان بالینی در گله‌های شیری شایع است، بر اساس مطالعه مروری که در مورد شیوع ورم‌پستان در گاوهای شیری در کشورهای نوردیک در سال ۲۰۰۰ انجام شده است، سالانه ۲۰-۳۰ درصد از گاوهای شیری به بیماری ورم‌پستان مبتلا می‌شوند (۲۸). بنابراین، با استفاده از امتیازدهی سلول‌های سوماتیک[5] به عنوان یک صفت شاخص می‌توان از بیماری ورم‌پستان رکوردگیری کرد. این عارضه یکی از مهم‌ترین و پرهزینه‌ترین بیماری‌ها در صنعت گاو شیری و به تبع آن در صنعت لبنیات است (٤٦). ظهور آرایه‌های ژنوتیپی با توان بالا[6]، محقّقان را قادر به انجام مطالعاتی با مقیاس ژنومی گسترده کرده است (٤٠، ٦٨) قبلاً تعدادی از مطالعات مرتبط با پویش ژنومی[7] برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای شیری تشخیص داده شده است (٤٦، ٧٨). این ارتباطات کمک می‌کند تا سازوکارهای اساسی مقاومت به ورم‌پستان را درک کنیم و ژن‌های کاندیدای احتمالی را شناسایی کرده و ماهیت پیچیده فنوتیپ سلول‌های سوماتیک را مشخص کنیم (١٤). انتخاب روش‌هایی برای بهبود تولید شیر و امتیازدهی سلول‌های سوماتیک که نشان‌دهنده افزایش مقاومت به ورم‌پستان در حیوان است، به طور بالقوّه‌ای می‌تواند از طریق شناسایی تفسیر عملکردی ژن‌ها به متخصصان علم ژنتیک برای استنباط و درک سازوکارهای ژنتیکی و مولکولی کمک کند (٤٥).

فراتحلیل یک روش آماری است که نتایج حاصل از مطالعات مستقل امّا مرتبط را با یکدیگر ترکیب می‌کند (٥٧). شناسایی ژن‌هایی با بیان متفاوت به‌دلیل اندازه های کوچک نمونه، کیفیت پایین نمونه، تفاوت در پروتکل و پلت‌فرم‌های آزمایشگاهی و روش‌های تجزیه و تحلیل آماری مختلف با نرم‌افزارهای متعدد ناسازگاری‌های زیادی را در نتایج مطالعات مختلف

1. *Escherichia coli*
2. *Streptococcus uberis*
3. *Staphylococcus aureus*
4. Polymorphonuclear neutrophils
5. Somatic cells score
6. Genotyping arrays with high power
7. Genome-wide association studies

نشـان مـی‌دهـد (٤١). روش فراتحلیـل بـر ایـن محـدودیّت‌هـا غلبـه مـی‌کنـد و تـوان آمـاری را در مطالعاتی با اندازه نمونه کوچک افزایش می دهد. ایـن روش، با ترکیب اطّلاعات حاصل از چندین مطـالعه مرتبط، صـحّت و قابلیـت اطمینـان نتـایج را افـزایش می دهد (٥٧، ٥٨). روش فراتحلیل برای درک شـرایط پیچیده پاتوفیزیولوژیک، از جمله بیماری‌هـای عفـونی (١٨، ٥٥) و سرطان (٨١) بـه طـور گسـترده‌ای مـورد استفاده قرار گرفته است. همچنین، فراتحلیل داده‌هـای بیان ژن بافت پستان آلوده شده با باکتری *اشریشیاکلی* در گاوهای شیری در ایران مورد بررسی قـرار گرفـت (٦٤). نتـایج تحقیقـات نشـان داد کـه بـا شناسـایی مسیرهای مرتبط با سامانه‌های ایمنی ذاتـی و اکتسـابی می‌توان از آلودگی ورم‌پستان با *اشریشیاکلی* جلوگیری کرد.

هـدف اصـلی ایـن تحقیـق، یکپارچـه‌سـازی و فراتحلیل نتایج حاصل از تحقیقات اخیر در زمینـه مطالعات پویش ژنومی به منـظور دسـت‌یـابـی به مجموعه‌ای از ژن‌های مهم و مسیرهای غنی‌شده در ارتباط با بیماری ورم‌پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

اسـتخراج داده‌هـا: در ایـن مطالعـه، بـرای درک سـازوکارهای بیولـوژیکی و مسـیرهای درگیـر در امتیازدهی سـلول‌هـای سـوماتیک از روش فراتحلیـل استفاده شد. بررسی منابع برای پیـدا کـردن مجموعـه مطالعات پویش ژنومی مربوط به امتیازدهی سلول‌های سوماتیک انجام شد. جستجو برای مجموعه داده هـای مطالعات پویش ژنومی در گوگل اسکولار[1] با اسـتفاده از کلید واژه‌های گاوهـای شـیری[2]، مطالعـات پـویش ژنومی و امتیازدهی سلول‌های سوماتیک انجام شد. در نهایت، ١١ مطالعه مستقل از سـال ٢٠١١ تـا ٢٠١٩ بـا بیان افتراقی ژن‌ها (بـا معنـی داری بـالا) بـرای صـفت امتیازدهی سلول‌های بدنی در مراحـل مختـلفی از شیردهی انتخاب شد (جدول ١). نحوه انجـام مطالعـه (به اختصـار) و تعـداد نمونـه‌هـا در مطالعـات مـورد استفاده به شرح زیر است:

کول و همکاران (٢٠١١) مطالعات پـویش ژنـومی را برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در ١٦٥٤ گـاو هلشتایـن فریزین تعیین ژنوتیپ شـده در ایـالـت متحده آمریکا انجام دادنـد (٢٠). اسـتخراج دئوکسـی ریبونوکلئیک اسید و تعیین چندشـکلی ژنوتیـپ تـک نوکلئوتیدی[3] در آزمایشگاه ژنومیک گاوی انجام شد و و ژنوتیـپ‌هـای نشـانگر بـا اسـتفاده از نـرم‌افـزار GenomeStudio v1.1.9امتیـازدهی شـدند. مردیـت و همکـاران (٢٠١٢) مطالعـات پـویش ژنـومی را بـرای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای هلشتـاین فریزین در ایرلند بررسی کردنـد (٤٦). در مجـموع، ٥٤٠٠١ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی برای ١٩٥٧ گاو تعیین ژنوتیپ شد، و از یک مدل رگرسیـون و روش بیزی برای تشخیص مناطق مرتبط با ژنـوم استفـاده کردند. مردیت و همکاران (٢٠١٣) یک مطالعه پـویش ژنومی را برای امتیازدهی سلول‌های سومـاتیـک بـا استفاده از تراشه‌های پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی بـا تراکم بالا انجام دادند که چندین جایگاه بالقّوه صفات کمی[4] حساسیّت به ورم‌پستان را تشخیص دادند (٤٥). (٤٥). ٧٠٤٧ گاو هلشتاین فریزین با تراکم بـالا تعیـین ژنوتیپ شدند. همچنـین، از نـرم‌افـزار BEAGLE بـه عنوان مرجع برای تجزیه و تحلیـل ژنوتیـپ هـایی بـا تـراکم بـالا اسـتفاده کردنـد. اسـتریلاچی و همکـاران (٢٠١٤) مطالعات پویش ژنومی مربوط بـه امتیـازدهی سلول‌های سوماتیک را در گاوهای قرمـز رنـگ مـورد

1. Google Scholar
2. Dairy cows
3. Single-nucleotide polymorphism
4. Quantitative trait locus

بررسی قرار دادند (۷۱). در کل، ۱۷۱ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی با اهمیت را شناسایی کردند، که ۵۲ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در داخل ژن‌ها تفسیر شده بود. این محققین از نرم افزار R و بسته BLUPF90 برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده کرده بودند. عبدالشفی و همکاران (۲۰۱٤) اثرات نشانگر و هاپلوتایپ های مرتبط با امتیازدهی سلول‌های سوماتیک را در گاوهای هلشتاین آلمانی بررسی کردند (۱). داده‌ها از ۲٤۰۲ گاو نر هلشتاین با انحراف عملکرد دختران[1] برای صفت مورد نظر به‌دست آمده و تعیین ژنوتیپ شدند. وانگ و همکاران (۲۰۱۵) مطالعه پویش ژنومی را برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای هلشتاین چینی به عنوان شاخصی برای اندازه‌گیری ورم‌پستان مورد بررسی قرار دادند (۷۸). برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزارهای ROADTRIPs و RUNGEاستفاده شد. در این مطالعه، آنها ٤۸ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی مرتبط را برای مقاومت به بیماری ورم‌پستان شناسایی کردند. ایبقا آمو و همکاران (۲۰۱٦) مطالعات پویش ژنومی با تراکم بالایی را برای شناسایی پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی متداول و با فراوانی کم، و شناسایی ژن های کاندیدای جدید مرتبط با صفات تولید شیر و امتیازدهی سلول‌های سوماتیک انجام دادند (۳۳). ۱۲٤٦ گاو هلشتاین کانادایی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. از ابزار VCF v0.1.8 برای جمع‌بندی و فیلتر کردن داده‌ها و از نرم افزار PLINK برای ایجاد داده های ورودی استفاده کردند. دوران و همکاران (۲۰۱۷) مطالعه پویش ژنومی را برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در ۲٤۲ گاو هلشتاین مکزیکی انجام دادند (۲۲). به منظور شناسایی ژن-های مورد بررسی در این مطالعه از نرم‌افزار BEDTOOLS استفاده کردند. یو و همکاران (۲۰۱۷) مطالعات پویش ژنومی را برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک را برای شناسایی ژن‌های کاندیدای جدید در گاوهای هلشتاین چینی مطالعه کردند (۸۲). ٤٤۱ گاو با ۲۰۳۲٦ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی برای تجزیه و تحلیل مطالعات پویش ژنومی استفاده شدند. مریت و همکاران (۲۰۱۸) مطالعات پویش ژنومی را برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای هلشتاین فرانسه بررسی کردند (٤٤). داده‌ها از پایگاه داده جایگاه صفات کمی به دست آمده بود و ۳۲٤۹۱ گاو با چیپ‌های مختلفی از پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی تعیین ژنوتیپ شدند. فنوتیپ‌های مورد بررسی انحراف عملکرد[2] بودند و تجزیه و تحلیل‌های مطالعات پویش ژنومی با نرم‌افزار GCTA انجام شد. جیانگ و همکاران (۲۰۱۹) یک مطالعه پویش ژنومی را در مقیاس بزرگ در گاوهای هلشتاین آمریکا انجام دادند (۳۵). نمونه ها برای تجزیه و تحلیل مطالعات پویش ژنومی شامل ۲۹٤۰۷۹ گاو شیرده با مشخصات فنوتیپی برای صفت تولید شیر و امتیازدهی سلول‌های سوماتیک بود. تجزیه و تحلیل مطالعات پویش ژنومی شامل دو روش تقریبی، حداقل مربعات تعمیم یافته و یک مدل خطی بیزی مختلط بود، که توسط برنامه BOLT-LMM اجرا شد.

همانطور که اشاره شد، مجموعه ژن‌های حاصل از مطالعات در جمعیّت‌های مختلفی از نژادهای گاوهای شیری (نژاد هلشتاین و فریزین و گاوهای قرمز رنگ) موجود بود. ژن‌های موجود در هر مطالعه به‌طور کامل جمع‌آوری و در نرم‌افزار اکسل ذخیره شدند. تعداد ژن‌های مشترک از مطالعات مختلف پویش ژنومی در گاوهای شیری با استفاده از نمودار ون مورد بررسی قرار گرفت. سپس، تمام ژن‌های موجود از همه

1. Daughter yield deviations

2. Yield deviations

مطالعات پویش ژنومی در نرم‌افزار اکسل مورد بررسی قرار گرفتند و برای تجزیه و تحلیل بعدی آماده شدند.

جدول ۱. فهرست ژن‌های مورد بررسی در مطالعات پویش ژنومی برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای شیری

Table 1. The investigated genes list in the genome-wide association studies for somatic cells score in dairy cows

منابع References	ژن‌ها Genes
(20)	ALX1, BTBD3, KCTD12, LRP1B, MGC152575, RANBP17, STK39
(46)	C10H15orf41, ANKRD55
(45)	ALCAM, ANKRD33B, C20ORF96, CMBL, CTNND2, DDX4, DEFB117, DEFB119, DEFB122, DEFB122A, DEFB123, DEFB129, DNAH5, EGFLAM, FNDC3B, IL31RA, ISPD, MC4R, PRKCSH, REM1, ROPN1L, SFMBT1, SLC38A9, SNORA18, SNORD123, SOX10, TAS2R1, TMEM110, TMEM212, U2, U6, ZBTB20, ZCCHC3
(71)	ACSS3, ALG6, C6H4orf19, CAMK1G, CCDC73, CEP170, CORO1C, DDR2, DEPDC5, FAM19A1, HSD17B4, KCNB1, LPHN2, MEGF11, MTMR3, NEK11, NR3C2, NUP98, PIK3C2A, PLXDC2, PLXNA4, RBM19, REEP1, ROBO1, RPH3A, SHISA9, SLCO3A1, SORBS1, SP140L, STIM1, TADA1, THY1, TRPM7, TUBB2B, VNN1, ZNF683
(1)	DCK, DOK5, ETV6, FOXK2, GCGR, GPRC5A, KCNG1, MANSC1, NFATC2, RGS9BP, RPTOR, SLC9A8, snoU2_19, TDRD12, TMPRSS11F, U6
(78)	ARHGAP39, BCL2A1, BMPR1A, C1D, CD180, CHRNA7, ETAA1, F9, G2E3, GLRX, GRIA3, GRIK2, IDO1, IGF1, ILDR2, ITPK1, LUZP2, MAGEF1, MAPK15, MEMO1, NCOR1, PLEKHA2, PTK2, RAB3A, RWDD3, SAA2, SIDT1, TBXAS1, TRAPPC9, TSPYL5
(33)	CHPF2, MZT2B, SSPO
(22)	C9orf69, LHX3, QSOX2, INPP5E, SEC16A, NOTCH1, EGFL7, AGPAT2, FAM69B, MRPL36, LPCAT1, SLC6A3, CLPTM1L, TERT, SLC6A18, SLC6A19, SLC12A7, NKD2, TRIP13, BRD9, DEGS2, CHCHD6, TXNRD3, C3orf22, CHST13, UROC1, ZXDC, SLC41A3, ALDH1L1, KLF15, CCDC37, LPIN2
(82)	SYTL4
(44)	ACOT7, ACTL6B, C1H21ORF56, CCER1, CFAP221, HMGCS1, KIAA1217, ME3, NPFFR2, NSMCE2, SEC23A, TNFSF11, TPCN1, ZBTB7C
(35)	ADAMTS12, ADGRA3, AGXT2, ANKRD17, ANO6, ARF3, ART3, BANP, C1QTNF3, C20H5orf42, CNOT6L, CXCL9, DCK, FRS2, GC, NPFFR2, GXYLT1, KAZN, KIF1B, KLHL20, KMT2D, NELL2, NFIB, NPR3, OSMR, PCED1B, PDZD2, PRLR, PTPRR, RABGAP1L, RBP7, RUFY3, SCN8A, SHROOM3, SLC2A13, SLC38A1, SLC4A4, SOWAHB, SPEF2, SPSB1, TTC23L, UBE4B, UGT2A1, VPS13D

تجزیه و تحلیل هستی‌شناسی ژن و شبکه‌ژنی: از پلاگین ClueGO v2.5.4 (۱۲) در نرم‌افزار Cytoscape v3.7.2 (۶۳) برای غنی‌سازی هستی‌شناسی ژنی[1] به منظور شناسایی عبارات بیولوژیکی (فرآیند بیولوژیکی، اجزای سلولی و عملکرد مولکولی) و مسیرهای درگیر مرتبط با مناطق ژنومی استفاده گردید. غنی‌سازی و خوشه‌بندی عبارات هستی‌شناسی ژنی مرتبط با مسیرها برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک انجام شد. با استفاده از پلاگین CluePedia v1.5.4 (۱۱) در نرم‌افزار Cytoscape فعل و انفعالات عملکردی پروتئین-پروتئین و تجسّم ژن‌های کاندیدا بررسی شد. همچنین، P<۰/۰۵ و ضریب کاپا> ۰/۳ به عنوان مقادیر آستانه معنی‌داری در نظر گرفته شدند.

نتایج و بحث

فراتحلیل مطالعات پویش ژنومی برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک: با احتساب همپوشانی ژن‌ها بین مطالعات پویش ژنومی برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک، کل ژن‌های جمع‌آوری شده از مقالات مورد مطالعه، ۲۱۸ ژن بود (شکل ۱). ژن U6[2] در دو

1. Gene ontology

2. U6 small nuclear RNA

مطالعه از امتیازدهی سلول‌های بدنی شناسایی شد (۱، ٤٥). قبلاً، محقّقان برای بیان میکرو آر ان آ[1] در غدد پستانی گاوهای شیری برای شیردهی و سنتز چربی شیر از ژن U6 استفاده کرده بودند (۷۷، ۸٤). ژن DCK[2] در دو مطالعه بررسی شد (۱، ۳۵). این ژن روی کروموزوم ٦ قرار داشته و به عنوان مهمترین ژن در سیستم ایمنی بدن برای پاسخگویی به امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای هلشتاین (٤٨) و ژن کاندیدای مهم در مقاومت به ورم‌پستان در گاوهای شیری (١٦) شناخته شده است. در مطالعه دیگری، نقش مهم این ژن در مقاومت به دارو و حساسیّت در گاوهای شیری بیان شده است (٧٤). ژن NPFFR2[3] نیز در دو مطالعه شناسایی شد (۳۵، ٤٤). جهش در این ژن می‌تواند باعث فعّال شدن غیرطبیعی ماکروفاژها شود، که در پاسخ ایمنی نقش دارند (١٦). قبلاً، ژن NPFFR2 به‌عنوان ژن کاندیدای ورم‌پستان در گاو پیشنهاد شده بود (۵۹، ۸۰). در نتیجه، این ژن ها با صحّت و توان بالا به عنوان اصلی‌ترین ژن های کاندیدا نقش مهمی در مقابله با عفونت و عوامل بیماری‌زا در بروز بیماری ورم‌پستان ایفا می‌کنند.

تجزیه و تحلیل هستی‌شناسی ژن و شبکه ژنی: تجزیه و تحلیل غنی‌سازی عبارت هستی‌شناسی ژن با استفاده از پلاگین‌های ClueGO و CluePedia روی ۲۱۸ ژن کاندیدا انجام شد. نتایج غنی سازی عبارت هستی‌شناسی ژن برای فرآیند بیولوژیکی در جدول ۲ نشان داده شده است. از میان ۲۱۸ ژن تفسیر شده برای فرآیند بیولوژیکی، ۱۸٤ ژن با ۱٤۱۲ تعامل (ارتباط ژنی) در این پلاگین ها اجراء شدند، که ٤۹ ژن در مسیرهای فرآیند بیولوژیکی معنی‌دار شناخته شدند.

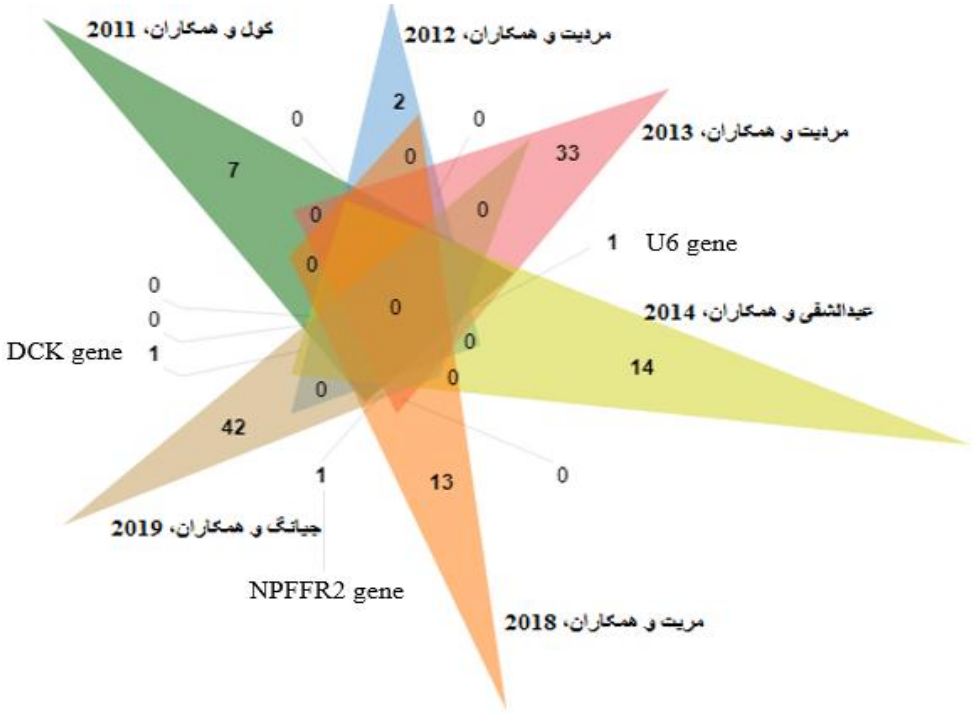
مهمترین عبارات هستی‌شناسی ژنی غنی‌شده در محدوده ١٦ بود. رشد سلولی مزانشیمی (GO:0014031، P=۳/۹۲e-٤) معنی دارترین عبارت بیولوژیکی غنی‌شده در امتیازدهی سلول‌های سوماتیک بود. *استافیلوکوکوس اورئوس* از متداول‌ترین عوامل بیماری‌زای مرتبط با بیماری ورم‌پستان است که مبارزه با این عامل پاتوژن دشوار است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های مولّد پر قدرتی هستند که مانع رشد عوامل مختلف از جمله باکتری‌ها می‌شوند (۱۵). مسیر پاسخ التهابی حاد[4] (GO:0002526، P=۷/۰۷e-٤) در بیماری‌های التهابی حاد مانند ورم‌پستان مشاهده می‌شود. این پاسخ توسّط تعدادی از تغییرات فیزیولوژیکی از جمله تب، لکوسیتوز، تغییرات در سطوح خونی، تغییرات در سطوح فلزی پلاسما و تغییرات در سطوحی از پروتئین‌های پلاسمایی مشتق شده از سلول‌های کبدی و پروتئین‌های فاز حادی رُخ می‌دهد (۲۳، ٤۷). همچنین، تغییر در نفوذپذیری غشاء منجر به افزایش نشت اجزای خون در پستان، تغییر در غده و ترکیبات شیر می‌شود (٦٠).

گزارش شده است که افزایش سطح آمینواسیدها در گاوهای مبتلا به بیماری ورم‌پستان به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. همچنین، تعداد سلول‌های سوماتیک با سطح یون سدیم ارتباط مستقیم دارد و می‌تواند به عنوان شاخص بالقوّه‌ای برای تشخیص ورم‌پستان در گاوهای شیری عمل کند (۲۷). بنابراین، مسیر حمل و نقل غشایی یون سدیم (GO:0035725، P=۱/۸۸e-۳) تا حدی می‌تواند در امتیازدهی سلول‌های سوماتیک مؤثر باشد.

با ورود عفونت و عوامل بیماری‌زا به پستان یک سری پیام‌هایی به مغز ارسال می‌شود و انتقال‌دهنده‌های عصبی فعال می‌شوند و آن‌ها نیز

1. Micro RNA
2. Deoxycytidine kinase
3. Neuropeptide FF receptor 2
4. Acute inflammatory response

پیام‌هایی را به ماکروفاژها و مونوسیت‌ها می‌فرستند که با عوامل بیماری‌زا مقابله کنند. مسیر انتقال‌دهنده‌های عصبی (GO:0006836، P=۲/۲۸e-۳) به‌عنوان سازوکارهای کنترل‌کننده سلول‌های اپیتلیال شناخته شده‌اند (٦٥، ٦٦). مسیر متابولیسم پروتئوگلیکان (GO:0006029، P=۲/۵۳e-۳) هم به عنوان مولکول گیرنده در سطح سلول‌های اپیتلیال پستانی برای چسبندگی *استافیلوکوکوس اورئوس* در مقابل حمله عمل می‌کند (۲۱).



شکل ۱: همپوشانی تعدادی از ژن‌های شناسایی شده در مجموعه داده‌های مطالعات پویش ژنومی برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای شیری. همچنین، مطالعات ۷، ۸، ۹، ۱۰ و ۱۱ به‌دلیل عدم همپوشانی با سایر مطالعات از نمودار ون دیاگرام حذف شدند.

Figure 1. The overlap of a number of genes identified in the genome-wide association studies datasets for somatic cells score in dairy cows. Also, studies 7, 8, 9, 10, and 11 were removed from the van diagram due to non-overlap with other studies.

مهاجرت نوتروفیل‌ها از خون محیطی (از طریق بافت پستانی) به ترشحات پستانی، کموتاکسی نامیده می‌شود (٥٦). محققان دریافته‌اند که سازوکارهایی مانند اتصال گیرنده‌های سایتوکین و یا مهار تولید کموکین‌ها توسط سلول می‌تواند بر فعالیّت شیمیایی نوتروفیل‌ها به سمت عوامل کموتاکتیک اثر منفی بگذارد و مسیر متابولیسم کموتاکسی را تنظیم کند (۹). به‌عنوان مثال، نشان داده شده است که تغییر فاکتور رشد β (۷)، اینترلوکین ۱۰ (IL-10) (۳۸) و اینترلوکین ٤ (IL-4) در برخی از شرایط کموتاکسی را مهار می کنند (٣٦). در این مطالعه ملاحظه شد که ژن‌های ANO6، CXCL9، NOTCH1، PLXNA4، ROBO1 و TUBB2B در مسیر تنظیم کموتاکسی (GO:0050920، P=۳/٦۰e-۳) نقش دارند. تنظیم مثبت انتقال فاز چرخه سلولی میتوزی[1] (GO:1901992، P=۱/۱۲e-۲) یکی از فرآیندهای بیولوژیکی است که نقش مهمی در امتیازدهی سلول‌های سوماتیک دارد. بختیاری‌زاده و همکاران

1. Positive regulation of mitotic cell cycle phase transition

(۲۰۲۰) تنظیم مثبت انتقال فاز چرخه سلولی میتوزی را به عنوان معنی‌دارترین عبارت هستی‌شناسی ژن برای مقاومت به بیماری ورم‌پستان معرفی کرده‌اند (۸).

توسعه، نگهداری و انعطاف‌پذیری مدارهای عصبی و معماری سیناپسی برای عملکرد مناسب مغز در حیوانات بسیار حائز اهمیت است. نقص در یک یا چند ژن درگیر در سیستم عصبی یا تشکیل سیناپس، توسعه، تمایز و انتقال به‌عنوان دلایل بسیار مهم اختلالات عصبی است (۷۳). آستروسیت‌ها یکی از مکانیسم‌های اساسی در مسیر تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی[1] (GO:0048167، P=۲/۱۶e-۲) ساختاری و عملکردی هستند (۳۲). بنابراین، این فاکتورها با چندین ژن (CHRNA7، GRIK2، KCNB1 و RAB3A) می‌توانند امتیازدهی سلول‌های سوماتیک را تحت‌تأثیر قرار دهند.

قبلاً، گزارش شده است که گاوهای شیری در طول دوره انتقال (از اواخر آبستنی به شیردهی) در ۱۰ روز اول زایمان با بیشترین میزان تولید شیر در معرض خطر ابتلا به اختلالات عفونی و متابولیکی قرار می‌گیرند. تولید بیش از حد انواع اکسیژن واکنش‌پذیر[2] منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود که به عنوان یک عامل اساسی در پاسخ‌های التهابی شناخته شده است (۲). استرس اکسیداتیو نه تنها بر بیماری ورم‌پستان تأثیر می‌گذارد، بلکه باعث ایجاد سایر اختلالات در سلامت گاوها می‌شود. قرار گرفتن گاوها در شرایط استرس‌زا برای افزایش تولید شیر در مزارع، حساسیّت گاوها به تنش متابولیک و بیماری‌های مرتبط با آن را افزایش می‌دهد. این امر منجر به افزایش تقاضا برای آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود. با این حال، درک جامع‌تری از رابطه بین وضعیّت هموستاز ردوکس سلولی[3] (GO:0045454، P=۲/۳٤e-۲) موجود در ارگانیسم می‌تواند با تدوین راهبرد مؤثّرتری برای پیشگیری از این بیماری کمک کند (۳۷).

مسیریابی فرآیند متابولیک پلیول[4] (GO:0019751، P=۳/٦٦e-۲) در سلول‌های سوماتیک گزارش شده است. در شرایط طبیعی فیزیولوژیکی، در طی دو مرحله حدود ۳ درصد از گلوکز داخل سلول به فروکتوز تبدیل می‌شود. مرحله اول شامل کاهش گلوکز به سوربیتول با استفاده از معادل‌های کاهنده و آنزیم NADPH آلدوز ردوکتاز است. مرحله دوم شامل اکسیداسیون سوربیتول به فروکتوز از طریق سوربیتول دهیدروژناز و تبدیل NAD^+ به NADH است (۲٦). افزایش غیرطبیعی این فرآیند متابولیکی منجر به کاهش گلوکز و در نتیجه کاهش ذخیره گلیکوژنی سلول‌ها می‌شود. غلظت‌های بالای گلوکز می‌تواند باعث افزایش ذخیره گلیکوژن گردد. این مسیر با تأمین گلوکز بدن می‌تواند سیستم ایمنی بدن را تقویت کند و با عوامل بیماری‌زا مقابله کند (۸۳).

پاسخ ایمنی می‌تواند شامل تولید آنتی‌بادی و تکثیر سلولی باشد که هر دو نیازمند اسیدهای آمینه هستند. با این حال، در مقایسه با مقدار پروتئین شیر تولید شده روزانه توسّط گاوهای شیرده، نیازهای اسیدآمینه‌ای سیستم ایمنی بدن اندک است. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش مسیر متابولیک اسیدهای آمینه سلولی[5] (GO:0009063، P=٤/۰۸e-۲) می‌تواند سبب افزایش عملکرد سیستم ایمنی و مقاومت به بیماری ورم‌پستان شود (۷۹). علاوه بر این، مسیر متابولیک پیروات[6] (GO:0006090، P=٤/۲۲e-۲) (پس از تبدیل گلوکز به پیروات، مسیر گلیکولیتیک به چرخه کربس مرتبط می‌شود که در آنجا آدنوزین تری فسفات[7]

1. Regulation of synaptic plasticity
2. Reactive oxygen species
3. Cell redox homeostasis
4. Polyol metabolic process
5. Cellular amino acid catabolic process
6. Pyruvate metabolic process
7. Adenosine triphosphate

بیشتری برای تأمین انرژی سلول تولید می‌شود) با افزایش پاسخ ایمنی می‌تواند باعث افزایش مقاومت به ورم‌پستان شود (۳٤).

محقّقان دریافته‌اند که ویروس‌ها با استفاده از اجزای سلولی میزبان، یک ارگانیسم را آلوده کرده و تکثیر می‌شوند. اولین مرحله در این فرآیند حمله به سلول های هدف در بافت میزبان است که به‌طور معمول شامل یک لایه از سلول های اپیتـــلیال است. اتصال یک ویروس به غشای سلول میزبان می‌تواند پروتئین‌های اتّصالی را تغییر داده یا از بین ببرد و منجر به عفونت سلول شود. مسیر اتصالات سلول-سلول (GO:0034332، P=٤/٢٢e-٢) اتصالات تائید شده ای است که ساختارهای بسیار پویایی دارند. این اتّصالات امکان انتقال اطّلاعات بین سلول ها و محیط اطراف را فراهم کرده و به‌عنوان سدی محافظ در برابر محرک‌های مضر عمل می‌کنند (۳۰، ٤۲، ۷٦، ۸۵).

جدول ۲: فهرستی از غنی‌سازی عبارات هستی‌شناسی ژنی برای فرآیند بیولوژیکی در شبکه ژنی برای امتیازدهی سلول‌های سوماتیک

Table 2. List of gene ontology term enrichment for biological process in gene network for somatic cells score

Gene ontology ID شماره هستی‌شناسی ژن	Gene ontology terms عبارات هستی‌شناسی ژن	Number of genes تعداد ژن‌ها	Genes ژن‌ها	P-value مقادیر-P
GO:0014031	mesenchymal cell development رشد سلولی مزانشیمی	5	ALX1, BMPR1A, CORO1C, NOTCH1, SOX10	3.92e-04
GO:0002526	acute inflammatory response پاسخ التهابی حاد	5	ANO6, IL31RA, SAA2, TNFSF11, VNN1	7.07e-04
GO:0035725	sodium ion transmembrane transport حمل و نقل غشایی یون سدیم	6	ANO6, GRIK2, IGF1, SCN8A, SLC4A4, SLC9A8	1.88e-03
GO:0006836	neurotransmitter transport انتقال‌دهنده‌های عصبی	7	RAB3A, RPH3A, SLC6A18, SLC6A19, SLC6A3, SYTL4, TNFSF11	2.28e-03
GO:0006029	proteoglycan metabolic process فرآیند متابولیسم پروتئوگلیکان	4	ADAMTS12, CHST13, EGFLAM, IGF1	2.53e-03
GO:0050920	regulation of chemotaxis تنظیم کموتاکسی	6	ANO6, CXCL9, NOTCH1, PLXNA4, ROBO1, TUBB2B	3.60e-03
GO:1901992	positive regulation of mitotic cell cycle phase transition تنظیم مثبت انتقال فاز چرخه سلولی میتوزی	3	ANKRD17, NSMCE2, RPTOR	1.12e-02
GO:0048167	regulation of synaptic plasticity تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی	4	CHRNA7, GRIK2, KCNB1, RAB3A	2.16e-02
GO:0045454	cell redox homeostasis هموستاز ردوکس سلولی	3	GLRX, QSOX2, TXNRD3	2.34e-02
GO:0019751	polyol metabolic process فرآیند متابولیک پلیول	3	DEGS2, INPP5E, ITPK1	3.66e-02
GO:0009063	cellular amino acid catabolic process فرآیند متابولیک اسیدهای آمینه سلولی	3	AGXT2, IDO1, UROC1	4.08e-02
GO:0006090	pyruvate metabolic process فرآیند متابولیک پیروات	3	IGF1, ME3, NCOR1	4.22e-02
GO:0034332	adherents junction organization اتّصالات سلول - سلول	3	CORO1C, PTK2, THY1	4.22e-02
GO:0007569	cell aging پیری سلول	3	BMPR1A, NSMCE2, TERT	4.36e-02
GO:0036294	cellular response to decreased oxygen levels پاسخ سلولی به کاهش سطوح اکسیژن	3	NOTCH1, RWDD3, TERT	4.51e-02

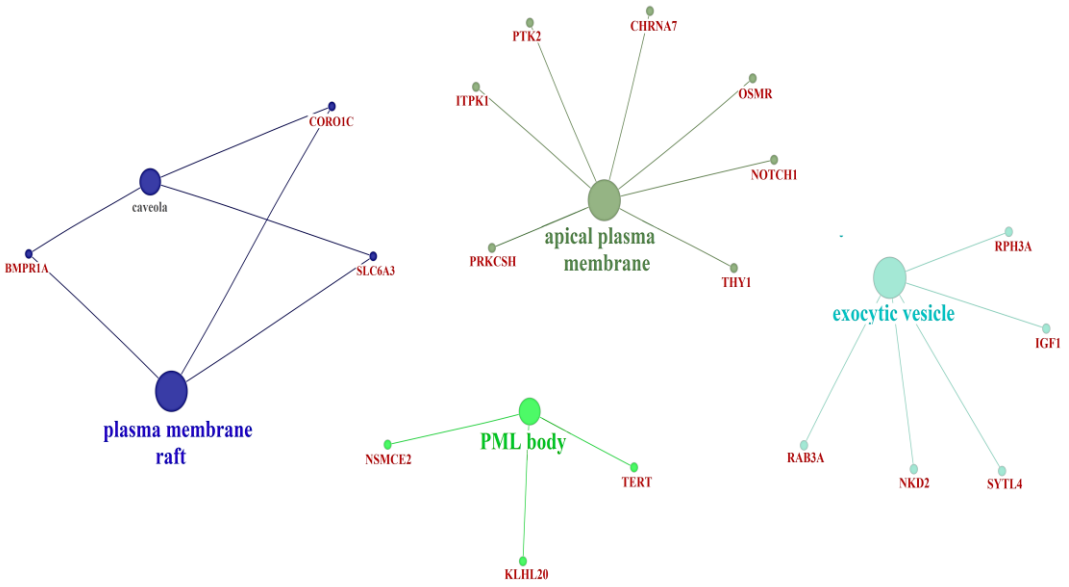
کاملاً مشهود است که با افزایش سن، مقاومت در برابر عفونت‌ها کاهش می‌یابد و عملکرد سیستم ایمنی تضعیف می‌شود که به طور غیرمستقیم سبب مرگ می‌شود (٦٧). به‌عنوان مثال، در انسان پیری سلول T به دلیل آتروفی تیموس ناشی از پیری رُخ می دهد (٢٤). اگرچه تعداد سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها کاهش نمی‌یابد، اما با افزایش سن، عملکرد چنین سلول هایی (به‌عنوان مثال فاگوسیتوز) کاهش می‌یابد (٢٥). با توجه به سیستم ایمنی اکتسابی، تعداد لکوسیت های خون محیطی با افزایش سن در گاوها کاهش می‌یابد (٥٠) و حساسیّت آن‌ها به بیماری‌های عفونی مانند ورم‌پستان و آندومتریت نیز افزایش می‌یابد (١٧). ژن‌های درگیر در مسیر پیری سلول[1] (GO:0007569، P=٤/٣٦e-٢) شامل ژن‌های BMPR1A، NSMCE2 و TERT می‌باشد. بنابراین این ژن‌ها با تغییر در عملکرد سلول می‌توانند از بروز ورم‌پستان جلوگیری کنند. همچنین، محقّقان دریافته‌اند که در سطوح اکسیژن پایین میزان رشد و تکثیر عفونت و عوامل بیماری‌زا افزایش می‌یابد و وقوع ورم‌پستان را تشدید می‌کند (٣٩). بنابراین مسیر پاسخ سلولی به کاهش سطوح اکسیژن[2] (GO:0036294، P=٤/٥١e-٢) با ژن‌های درگیر NOTCH1، RWDD3 و TERT می‌تواند با این فاکتورها مبارزه کند.

معنی‌دارترین مسیرهای زیستی برای اجزای سلولی در شکل ٢ نشان داده شده است. از میان ٢١٨ ژن تفسیر شده برای اجزای سلولی، ٢٣ ژن با ٢٣ تعامل در پلاگین‌های ClueGO و CluePedia اجراء شدند، که ١٨ ژن معنی‌دار شناخته شدند. مهمترین عبارات هستی‌شناسی ژن برای اجزای سلولی در محدوده ٥ بود. مسیر غشای پلاسمایی آپیکال[3] (GO:0016324، P=٢/٨٣e-٣) به‌عنوان معنی‌دارترین عبارت هستی شناسی ژن برای اجزای سلولی شناخته شد. غشای پلاسمایی آپیکال به عنوان اجزای انتگرال در دانه‌های بزرگ نوتروفیل‌ها هستند که نقش مهمی را در تنظیم سیستم ایمنی ایفا می‌کنند (١٩). بر اساس مطالعه آلبرتس و همکاران (٢٠٠٢b) مسیر وزیکول برون‌ریز[4] برون ریز[4] (GO:0070382، P=٨/٥٦e-٣) واسطه حمل حمل و نقل از یک محفظه درون سلولی به غشای پلاسمایی است و با غشای پلاسمایی در هم آمیخته و مولکول‌های مختلف مانند پروتئین‌ها یا هورمون‌ها را با برون‌ریزسازی آزاد می‌کند (٤).

قبلاً، گزارش شده است که *استرپتوکوکوس اوبریس* دارای سازوکارهای مختلفی است که احتمال ایجاد عفونت را افزایش می‌دهد و شامل کپسولی است که با چسبندگی و حمله به سلول‌های اپیتلیال پستانی از فاگوسیتوز فرار می‌کند (٦، ٥١). *استرپتوکوکوس اوبریس* با تشکیل پایه و پل به سلول‌های اپیتلیال می‌چسبد (٥١). این عامل بیماری‌زا گیرنده‌ای در سطح سلول اپیتلیال دارد که با پیوستگی به سلول‌های اپیتلیال پستانی و داخلی شدن از طریق اندوسیتوز، وابستگی آن به حفره‌های غشایی افزایش می‌یابد و به طور بالقوّه اجازه می‌یابد تا از مکانیسم های دفاعی میزبان فرار کند. بنابراین، این عوامل بیماری‌زا میزان ورم‌پستان را افزایش می‌دهد (٥، ٥٣). ژن‌های درگیر در مسیر حفره‌های غشایی[5] (GO:0005901، P=٢/٣٣e-٢) با تغییر در عملکرد این حفره‌ها، می‌توانند وابستگی عوامل بیماری‌زا را نسبت به سلول‌های اپیتلیال پستانی کاهش دهند و از بروز ورم پستان جلوگیری کنند. ژن‌های درگیر در این مسیر BMPR1A، CORO1C و SLC6A3 می‌باشند. اجسام هسته‌ای لوسمی پرومیلوسیتیک[6] (GO:0016605، e-٢

1. Cell aging
2. Cellular response to decreased oxygen levels
3. Apical plasma membrane
4. Exocytic vesicle
5. Caveola
6. PML body

(P=۳/۰۲e-۲) طبقه‌ای از اجسام هسته‌ای هستند که در برابر آنتی بادی های خودکار SP100 واکنش نشان می دهند. سلول‌ها معمولاً شامل ۱۰ تا ۳۰ جسم لوسمی پرومیلوسیتیک در هر هسته هستند. تغییرات در محلی‌سازی اجسام لوسمی پرومیلوسیتیک پس از عفونت ویروسی رُخ می‌دهد (۱۳). گزارش های اخیر نشان داده است که مسیر اجسام لوسمی پرومیلوسیتیک نقش زیادی در سایر تنظیمات فیزیولوژیکی و آسیب شناسی بازی می کنند. این موارد شامل تجدید سلول های بنیادی و سلول های بنیادی سرطانی، مقاومت به دارو، متابولیسم، پاسخ‌های التهابی، رشد عصبی و پستانی و رگزایی است. این یافته ها نه تنها راه جدیدی را برای درک زیست‌شناسی لوسمی پرومیلوسیتیک باز می‌کنند، بلکه احتمال هدف‌گیری لوسمی پرومیلوسیتیک را به عنوان یک راهبرد درمانی بالقوّه برجسته می‌کنند (۳۱).



شکل ۲: شبکه‌ای عملکردی (اجزای سلولی) برای صفت امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای شیری گروه‌بندی شده است، گره‌های بزرگ عبارات عملکردی را نشان می‌دهند که بر اساس امتیاز کاپا (< ۰/۳) مرتبط هستند و مهمترین عبارات در هر گروه به صورت پر رنگ نشان داده شده است. اندازه هر گره نشان‌دهنده اهمیت هستی‌شناسی ژن است.

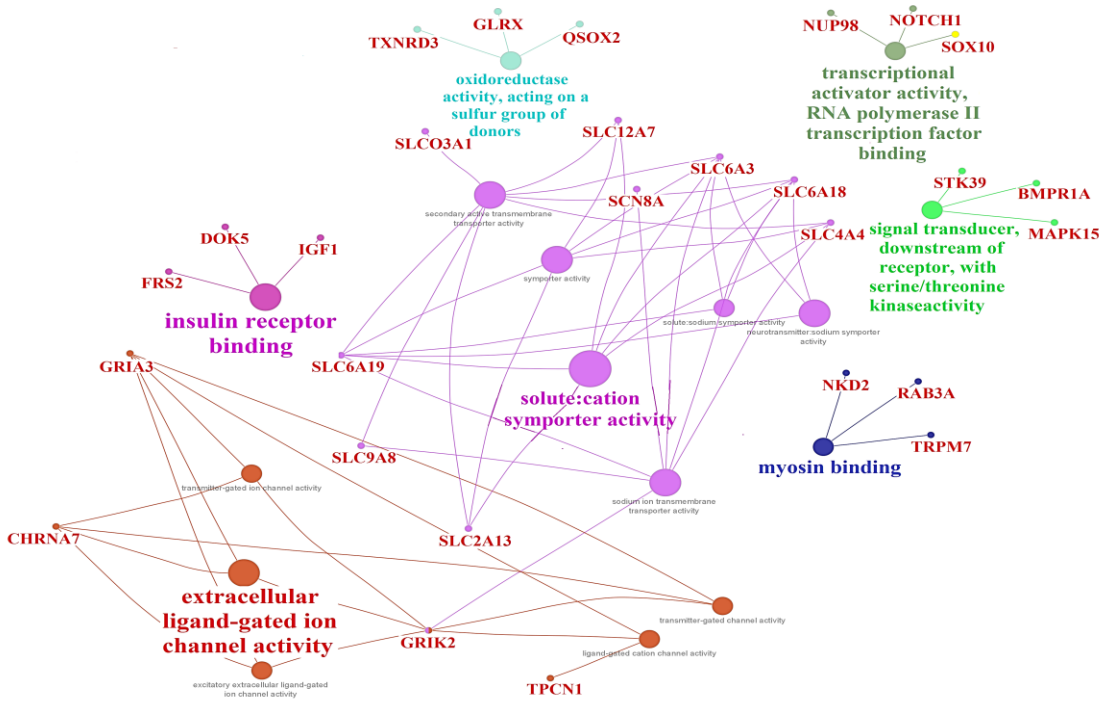
Figure 3. The functional networks (cellular components) grouped for the somatic cells score trait in dairy cows, large nodes represent functional terms that are related based on kappa score (> 0.3), and the most important terms in each group are shown in bold. Each node size indicates the importance of gene ontology.

در طی ۱۰ تا ۱۵ سال گذشته درک ما از سازمان غشای سلول‌های یوکاریوتی به‌طور چشمگیری افزایش پیدا کرده است. برخی از نواحی غشای پلاسمایی معروف به گستره لیپیدی، به عنوان مناطق پویای غنی‌شده با کلسترول، گلیکواسفنگولیپید، اسفنگومیلین، فسفولیپیدها با زنجیره‌های آسیل، گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول و سایر پروتئین های غشایی به‌عنوان گیرنده های ایمنی ذاتی توصیف شده‌اند (۴۳، ۴۹، ۷۲). مسیر گستره غشای پلاسمایی[1] (GO:0044853، P=۳/۹٤e-۲) بر روی سلول‌های میزبان هدف در پاسخ به فعل و انفعالات با عوامل عفونی نتایج جالبی را برای ویروس‌ها و باکتری‌ها به همراه داشته است (۱۰). در طی عفونت‌های

1. Plasma membrane raft

باکتریایی، پروتئین‌های مختلف باعث القای گستره لیپیدی می‌شوند تا پاسخ سلول میزبان را به عوامل بیماری افزایش دهند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که تعاملات برخی از ژن‌ها در حفظ سیگنالینگ سایتوکین در طول تب نقش دارند (۶۲). ژن‌های BMPR1A، CORO1C و SLC6A3 در مسیر گستره غشای پلاسمایی درگیر بودند.

علاوه بر این، عبارات هستی‌شناسی ژنی غنی‌شده برای عملکرد مولکولی در شکل ۳ نشان داده شده است. از میان ۲۱۸ ژن تفسیر شده برای عملکرد مولکولی، ٤٤ ژن با ۹٦ تعامل در پلاگین‌های ClueGO و CluePedia اجراء شدند، که ۲٤ ژن معنی‌دار شناخته شدند.



شکل ۳: شبکه‌ای عملکردی (عملکرد مولکولی) برای صفت امتیازدهی سلول‌های سوماتیک در گاوهای شیری گروه‌بندی شده است، گره‌های بزرگ عبارات عملکردی را نشان می‌دهند که بر اساس امتیاز کاپا (< ۰/۳) مرتبط هستند و مهمترین عبارات در هر گروه به صورت پر رنگ نشان داده شده است. اندازه هر گره نشان‌دهنده اهمیت هستی‌شناسی ژن است.

Figure 4. The functional networks (molecular function) grouped for the somatic cells score trait in dairy cows, large nodes represent functional terms that are related based on kappa score (> 0.3), and the most important terms in each group are shown in bold. Each node size indicates the importance of gene ontology.

مهمترین عبارات هستی‌شناسی ژنی غنی‌شده در محدوده ۷ بود. معنی‌دارترین مسیر غنی‌شده در عملکرد مولکولی مسیر املاح: فعالیّت همزمانی کاتیونی[1] (GO:0015294، P=۳/۷۱e-٤) بود. بر اساس مطالعه آلبرتس و همکاران (۲۰۰۲a) مسیر املاح: فعالیّت همزمانی کاتیونی، انتقال یک نمک را از یک طرف غشاء به طرف دیگر به صورت یک واکنش امکان‌پذیر می‌کند (۳).

قبلاً یافت شده بود که پروتئین‌های کاتیونی اثرات مهاری در برابر برخی از عوامل بیماری‌زا دارند (۲۹). مسیر اتصال گیرنده انسولین (GO:0005158، P=۲/۸۷e-۳) در تنظیم سوخت و ساز بدن و اسیدهای

1. Solute:cation symporter activity

آمینه نقش دارد (٥٤) و انرژی مورد نیاز در پاسخ به ایمنی ذاتی و سیگنال‌های التهابی را تأمین می‌کند (٧٠). مسیر اتّصال میوزین (GO:0017022، P=١/٢١e-٢) از خانواده‌های فوق‌العاده پروتئین‌های مولکولی است که به اکتین متصل می‌شود و از انرژی هیدرولیز شده آدنوزین تری فسفات برای تولید نیرو و حرکت در امتداد رشته‌های اکتین استفاده می‌کند. این حرکت منجر به کوتاه شدن فیبر عضلانی می‌شود و سبب انقباض عضلانی می‌شود (٦٩). بنابراین، انرژی آزاد شده از اتّصال میوزین باعث فعّال شدن آنتی‌بادی می‌شود (٧٥).

نتیجه‌گیری

در این تحقیق، فراتحلیل مطالعات پویش ژنومی در مورد صفت امتیازدهی سلول‌های سوماتیک، ژن‌های کلیدی و مهم (U6، DCK و NPFFR2) و مسیرهای غنی‌شده در گاوهای شیری برای مقابله با بیماری ورم‌پستان را آشکار کرد. شناسایی ژن‌های مهم و غنی‌سازی عبارات هستی‌شناسی ژن (با توان و صحّت بالا) می‌تواند نقش مؤثّری در ارزیابی ژنومی و طراحی برنامه‌های اصلاح‌نژادی با هدف کنترل بیماری ورم‌پستان در گاوهای شیری داشته باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از حمایت دانشگاه فردوسی مشهد (طرح پژوهشی: ٣/٤٨٧٠٨) ابراز می‌نمایند.

منابع

1. Abdel-Shafy, H., Bortfeldt, R.H., Tetens, J. and Brockmann, G.A. 2014. Single nucleotide polymorphism and haplotype effects associated with somatic cell score in German Holstein cattle. Genetics Selection Evolution. 46:1–10.
2. Abuelo, A., Hernández, J., Benedito, J.L. and Castillo, C. 2015. The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: Revisiting antioxidant supplementation. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 99:1003–1016.
3. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. 2002a. Innate immunity. In Molecular Biology of the Cell. 4th edition. Garland Science.
4. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. 2002b. Transport from the Trans Golgi Network to the cell exterior: Exocytosis. In Molecular Biology of the Cell. 4th edition. Garland Science.
5. Almeida, R.A., Luther, D.A., Park, H.M. and Oliver, S.P. 2006. Identification, isolation, and partial characterization of a novel *Streptococcus uberis* adhesion molecule (SUAM). Veterinary Microbiology. 115:183-191.
6. Almeida, R.A. and Oliver, S.P. 1993. Antiphagocytic effect of the capsule of Streptococcus uberis. Journal of Veterinary Medicine, Series B. 40:707-714.
7. Ayoub, I.A., Bendel, R.B. and Yang, T.J. 1996. Increase in the proportion of CD4+ T lymphocytes and the levels of transforming growth factor-β in the milk of mastitic cows. Immunology and Infectious Diseases. 6:145-150.
8. Bakhtiarizadeh, M.R., Mirzaei, S., Norouzi, M., Sheybani, N. and Vafaei Sadi, M.S. 2020. Identification of gene modules and hub genes involved in mastitis development using a systems biology approach. Frontiers in Genetics. 11:1–16.
9. Barber, M.R. and Yang, T.J. 1998. Chemotactic activities in nonmastitic and mastitic mammary secretions: Presence of interleukin-8 in mastitic but not nonmastitic secretions. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 5:82-86.
10. Barman, S., Adhikary, L., Chakrabarti, A.K., Bernas, C., Kawaoka, Y. and Nayak, D.P. 2004. Role of transmembrane domain and cytoplasmic tail amino acid sequences of influenza a virus veuraminidase in Raft association and virus budding. Journal of Virology. 78:5258-5269.

11. Bindea, G., Galon, J. and Mlecnik, B. 2013. CluePedia Cytoscape plugin: Pathway insights using integrated experimental and in silico data. Bioinformatics. 29:661–663.
12. Bindea, G., Mlecnik, B., Hackl, H., Charoentong, P., Tosolini, M., Kirilovsky, A., Fridman, W.H., Pagès, F., Trajanoski, Z. and Galon, J. 2009. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. Bioinformatics. 25:1091–1093.
13. Bloch, D.B., Nakajima, A., Gulick, T., Chiche, J.D., Orth, D., de la Monte, S.M. and Bloch, K.D. 2000. Sp110 localizes to the PML-Sp100 nuclear body and may function as a nuclear hormone receptor transcriptional coactivator. Molecular and Cellular Biology. 20:6138-6146.
14. Brøndum, R.F., Su, G., Lund, M.S., Bowman, P.J., Goddard, M.E. and Hayes, B.J. 2012. Genome position specific priors for genomic prediction. BMC Genomics. 13:1-11.
15. Cahuascanco, B., Bahamonde, J., Huaman, O., Jervis, M., Cortez, J., Palomino, J., Escobar, A., Retamal, P., Torres, C.G. and Peralta, O.A. 2019. Bovine fetal mesenchymal stem cells exert antiproliferative effect against mastitis causing pathogen Staphylococcus aureus. Veterinary Research. 50:1-10.
16. Cai, Z., Guldbrandtsen, B., Lund, M.S. and Sahana, G. 2018. Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle. BMC Genomics. 19:1-11.
17. Carneiro, L.C., Cronin, J.G. and Sheldon, I.M. 2016. Mechanisms linking bacterial infections of the bovine endometrium to disease and infertility. Reproductive Biology. 16:1-7.
18. Chang, S.T., Tchitchek, N., Ghosh, D., Benecke, A. and Katze, M.G. 2011. A chemokine gene expression signature derived from meta-analysis predicts the pathogenicity of viral respiratory infections. BMC Systems Biology. 5:1-11.
19. Chopra, A., Ali, S.A., Bathla, S., Rawat, P., Vohra, V., Kumar, S. and Mohanty, A.K. 2020. High-resolution mass spectrometer–based ultra-deep profile of milk whey proteome in Indian Zebu (Sahiwal) cattle. Frontiers in Nutrition. 7.
20. Cole, J.B., Wiggans, G.R., Ma, L., Sonstegard, T.S., Lawlor, T.J., Crooker, B.A., Van Tassell, C.P., Yang, J., Wang, S., Matukumalli, L.K. and Da, Y. 2011. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. BMC Genomics. 12:1–17.
21. Dego, O.K., Van Dijk, J.E. and Nederbragt, H. 2002. Factors involved in the early pathogenesis of bovine Staphylococcus aureus mastitis with emphasis on bacterial adhesion and invasion. A review. Veterinary Quarterly. 24:181-198.
22. Durán, A.M., Román, P.S.I., Ruiz, L.F.J., González, P.E., Vásquez, P.C.G., Bagnato, A. and Strillacci, M.G. 2017. Genome-wide association study for milk somatic cell score in holstein cattle using copy number variation as markers. Journal of Animal Breeding and Genetics. 134:49–59.
23. Gerros, T.C., Semrad, S.D., Proctor, R.A. and LaBorde, A. 1993. Effect of dose and method of administration of endotoxin on cell mediator release in neonatal calves. American Journal of Veterinary Research. 54:2121-2127.
24. Gruver, A.L., Hudson, L.L. and Sempowski, G.D. 2007. Immunosenescence of ageing. Journal of Pathology. 211:144-156.
25. Guma, M., Ronacher, L., Liu-Bryan, R., Takai, S., Karin, M. and Corr, M. 2009. Caspase 1-independent activation of interleukin-1β in neutrophil-predominant inflammation. Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 60:3642-3650.
26. Han, B., Wang, L., Wei, M., Rajani, C., Yang, H., Xie, G. and Jia, W. 2020. Fructose fuels tumor growth through the polyol pathway and GLUT 8 transporter. bioRxiv.
27. Haron, A.W., Abdullah, F.F.J., Tijjani, A., Abba, Y., Adamu, L., Mohammed, K., Amir, A.M.M., Sadiq, M.A. and Lila, M.A.M. 2014. The use of Na+ and K+ ion concentrations as potential diagnostic indicators of subclinical mastitis in dairy cows. Veterinary World. 7.
28. Heringstad, B., Klemetsdal, G. and Ruane, J. 2000. Selection for mastitis resistance in dairy

cattle: A review with focus on the situation in the Nordic countries. Livestock Production Science. 64:95-106.
29. Hibbitt, K.G. and Benians, M. 1971. Some effects in vivo of the teat canal and effects in vitro of cationic proteins on Staphylococci. Microbiology. 68:123-128.
30. Hou, P., Zhao, G., He, C., Wang, H. and He, H. 2018. Biopanning of polypeptides binding to bovine ephemeral fever virus G1 protein from phage display peptide library. BMC Veterinary Research. 14:1-9.
31. Hsu, K.S. and Kao, H.Y. 2018. PML: Regulation and multifaceted function beyond tumor suppression. Journal of Cell and Bioscience. 8:1-21.
32. Hur, J.H., Lee, S.H., Kim, A.Y. and Koh, Y.H. 2018. Regulation of synaptic architecture and synaptic vesicle pools by nervous wreck at drosophila type 1b glutamatergic synapses. Journal of Experimental and Molecular Medicine. 50:462.
33. Ibeagha-Awemu, E.M., Peters, S.O., Akwanji, K.A., Imumorin, I.G. and Zhao, X. 2016. High density genome wide genotyping-by-sequencing and association identifies common and low frequency SNPs, and novel candidate genes influencing cow milk traits. Scientific Reports. 6:1–18.
34. Imtiyaz, H.Z. and Simon, M.C. 2010. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. Diverse Effects of Hypoxia on Tumor Progression. 105-120.
35. Jiang, J., Ma, L., Prakapenka, D., VanRaden, P.M., Cole, J.B. and Da, Y. 2019. A large-scale genome-wide association study in U.S. Holstein cattle. Journal of Frontiers in Genetics. 10:412.
36. Jinquan, T., Deleuran, B., Gesser, B., Maare, H., Deleuran, M., Larsen, C.G. and Thestrup-Pedersen, K. 1995. Regulation of human T lymphocyte chemotaxis *in vitro* by T cell-derived cytokines IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-10, and IL-13. Journal of Immunology. 154:742-3752.
37. Jóźwik, A., Krzyzewski, J., Strzałkowska, N., Poławska, E., Bagnicka, E., Wierzbicka, A., Niemczuk, K., Lipińska, P. and Horbańczuk, J.O. 2012. Relations between the oxidative status, mastitis, milk quality and disorders of reproductive functions in dairy cows - A review. Journal of Animal Science Papers and Reports. 30:297-307.
38. Kasama, T., Strieter, R.M., Lukacs, N.W., Burdick, M.D. and Kunkel, S.L. 1994. Regulation of neutrophil-derived chemokine expression by IL-10. Journal of Immunology. 152:3559-3569.
39. Keen, P.M., Waterman, A.E. and Bourne, F.J. 1988. Oxygen concentration in milk of healthy and mastitic cows and implications of low oxygen tension for the killing of Staphylococcus aureus by bovine neutrophils. Journal of Dairy Science. 55:513-519.
40. Khatkar, M.S., Thomson, P.C., Tammen, I. and Raadsma, H.W. 2004. Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: Review and meta-analysis. Genetics Selection Evolution. 36:163-190.
41. Lee, Y.S., Hwang, S.G., Kim, J.K., Park, T.H., Kim, Y.R., Myeong, H.S., Choi, J.D., Kwon, K., Jang, C.S., Ro, Y.T., Noh, Y.H. and Kim, S.Y. 2016. Identification of novel therapeutic target genes in acquired lapatinib-resistant breast cancer by integrative meta-analysis. Tumor Biology. 37:2285-2297.
42. Li, H., Li, T., Guo, Y., Li, Y., Zhang, Y., Teng, N., Zhang, F. and Yang, G. 2018. Molecular characterization and expression patterns of a non-mammalian toll-like receptor gene (TLR21) in larvae ontogeny of common carp (*Cyprinus carpio* L.) and upon immune stimulation. BMC Veterinary Research. 14:1-9.
43. Lingwood, D. and Simons, K. 2010. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. Science. 327:46-50.
44. Marete, A., Sahana, G., Fritz, S., Lefebvre, R., Barbat, A., Lund, M.S., Guldbrandtsen, B. and Boichard, D. 2018. Genome-wide association study for milking speed in French Holstein cows. Journal of Dairy Science. 101:6205–6219.
45. Meredith, B.K., Berry, D.P., Kearney, F., Finlay, E.K., Fahey, A.G., Bradley, D.G. and Lynn, D.J. 2013. A genome-wide association study for somatic cell score using the Illumina high-density bovine beadchip identifies several novel QTL potentially related to mastitis

susceptibility. Frontiers in Genetics. 4:1–10.
46. Meredith, B.K., Kearney, F.J., Finlay, E.K., Bradley, D.G., Fahey, A.G., Berry, D.P. and Lynn, D.J. 2012. Genome-wide associations for milk production and somatic cell score in Holstein-Friesian cattle in Ireland. BMC Genetics. 13:1-11.
47. Milanino, R., Cassini, A., Conforti, A., Franco, L., Marrella, M., Moretti, U. and Velo, G.P. 1986. Copper and zinc status during acute inflammation: studies on blood, liver and kidneys metal levels in normal and inflamed rats. Journal of Agents and Actions. 19:215-223.
48. Moretti, R., Soglia, D., Chessa, S., Sartore, S., Finocchiaro, R., Rasero, R. and Sacchi, P. 2021. Identification of SNPs associated with somatic cell score in candidate genes in italian holstein friesian bulls. Animals. 11:336.
49. Nichols, B. 2003. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts. Journal of Cell Science. 116:4707-4714.
50. Ohtsuka, H., Terasawa, S., Watanabe, C., Kohiruimaki, M., Mukai, M., Ando, T., Petrovski, K.R. and Morris, S. 2010. Effect of parity on lymphocytes in peripheral blood and colostrum of healthy holstein dairy cows. Canadian Journal of Veterinary Research. 74:130-135.
51. Oliver, S.P., Almeida, R.A. and Calvinho, L.F. 1998. Virulence factors of Streptococcus uberis isolated from cows with mastitis. Journal of Veterinary Medicine. 45:461-471.
52. Paape, M.J., Bannerman, D.D., Zhao, X. and Lee, J.W. 2003. The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. Veterinary Research. 34:597-627.
53. Patel, D., Almeida, R.A., Dunlap, J.R. and Oliver, S.P. 2009. Bovine lactoferrin serves as a molecular bridge for internalization of Streptococcus uberis into bovine mammary epithelial cells. Journal of Veterinary Microbiology. 137:297-301.
54. Payankaulam, S., Raicu, A.M. and Arnosti, D.N. 2019. Transcriptional regulation of INSR, the insulin receptor gene. Genes. 10:984.
55. Pennings, J.L.A., Kimman, T.G. and Janssen, R. 2008. Identification of a common gene expression response in different lung inflammatory diseases in rodents and macaques. PLoS ONE. 3:2596.
56. Picker, L.J. 1994. Control of lymphocyte homing. Current Opinion in Immunology. 6:394–406.
57. Ramasamy, A., Mondry, A., Holmes, C.C. and Altman, D.G. 2008. Key issues in conducting a meta-analysis of gene expression microarray datasets. PLoS Medicine. 5: e184.
58. Rung, J. and Brazma, A. 2013. Reuse of public genome-wide gene expression data. Nature Reviews Genetics. 14:89-99.
59. Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Thomsen, B., Holm, L.E., Panitz, F., Brøndum, R.F., Bendixen, C. and Lund, M.S. 2014. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle. Journal of Dairy Science. 97:7258–7275.
60. Sarif, A. and Muhammad, G. 2008. Somatic cell count as an indicator of udder health status under modern dairy production: A review. Pakistan Veterinary Journal. 28:194–200.
61. Schukken, Y.H., Günther, J., Fitzpatrick, J., Fontaine, M.C., Goetze, L., Holst, O., Leigh, J., Petzl, W., Schuberth, H.J., Sipka, A. and Smith, D.G.E. 2011. Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. Veterinary immunology and immunopathology. 144:270-289.
62. Shah, M., Patel, K., Fried, V.A. and Sehgal, P.B. 2002. Interactions of STAT3 with caveolin-1 and heat shock protein 90 in plasma membrane raft and cytosolic complexes: Preservation of cytokine signaling during fever. Journal of Biological Chemistry. 277: 45662-45669.
63. Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N.S., Wang, J.T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B. and Ideker, T. 2003. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Research. 13:2498-2504.
64. Sharifi, S., Pakdel, A. and Ebrahimi, E. 2017. Meta-analysis of transcriptomic data of mammary gland infected by *Escherichia coli* Bacteria in dairy cows. Iranian Journal of Animal Science. 48:343-352.

65. Shennan, D.B. 1998. Mammary gland membrane transport systems. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia. 3:247–258.
66. Shennan, D.B. and Peaker, M. 2000. Transport of milk constituents by the mammary gland. Physiological Reviews. 80:925–951.65.
67. Shirasuna, K. and Iwata, H. 2017. Effect of aging on the female reproductive function. Journal of Contraception and Reproductive Medicine. 2:1-8.
68. Smaragdov, M.G. 2006. Genetic mapping of loci responsible for milk production traits in dairy cattle. Russian Journal of Genetics. 42:1-15.
69. Smith, D.A. 2019. The sliding-filament theory of muscle contraction. Springer International Publishing.
70. Song, M.J., Kim, K.H., Yoon, J.M. and Kim, J.B. 2006. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications. 346:739-745.
71. Strillacci, M.G., Frigo, E., Schiavini, F., Samoré, A.B., Canavesi, F., Vevey, M., Cozzi, M.C., Soller, M., Lipkin, E. and Bagnato, A. 2014. Genome-wide association study for somatic cell score in Valdostana Red Pied cattle breed using pooled DNA. BMC Genetics. 15:1-10.
72. Triantafilou, M., Morath, S., Mackie, A., Hartung, T. and Triantafilou, K. 2004. Lateral diffusion of Toll-like receptors reveals that they are transiently confined within lipid rafts on the plasma membrane. Journal of Cell Science. 117:4007-4014.
73. Turrigiano, G.G. 2008. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. Cell. 135:422-435.
74.Van den Heuvel-Eibrink, M.M., Wiemer, E.A.C., Kuijpers, M., Pieters, R. and Sonneveld, P. 2001. Absence of mutations in the deoxycytidine kinase (dCK) gene in patients with relapsed and/or refractory acute myeloid leukemia (AML). Leukemia. 15:855–856.
75. Vaught, D., Chen, J. and Brantley-Sieders, D.M. 2009. Regulation of mammary gland branching morphogenesis by EphA2 receptor tyrosine kinase. Journal of Molecular Biology of the Cell. 20:2572-2581.
76. Wang, D., Meng, Q., Huo, L., Yang, M., Wang, L., Chen, X., Wang, J., Li, Z., Ye, X., Liu, N., Li, Q., Dai, Z., Ouyang, H., Li, N., Zhou, J., Chen, L. and Liu, L. 2015. Overexpression of Hdac6 enhances resistance to virus infection in embryonic stem cells and in mice. Journal of Protein and Cell. 6:152-156.
77. Wang, M., Moisá, S., Khan, M.J., Wang, J., Bu, D. and Loor, J.J. 2012. MicroRNA expression patterns in the bovine mammary gland are affected by stage of lactation. Journal of Dairy Science. 95:6529-6535.
78. Wang, X., Ma, P., Liu, J., Zhang, Q., Zhang, Yuan, Ding, X., Jiang, L., Wang, Y., Zhang, Yi, Sun, D., Zhang, S., Su, G. and Yu, Y. 2015. Genome-wide association study in Chinese Holstein cows reveal two candidate genes for somatic cell score as an indicator for mastitis susceptibility. BMC Genetics. 16:1–9.
79. Weiss, W.P. 2009. Nutritional influences on the prevalence and severity of mastitis in Dairy Cows.
80. Wu, X., Lund, M.S., Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Sun, D., Zhang, Q. and Su, G. 2015. Association analysis for udder health based on SNP-panel and sequence data in Danish Holsteins. Journal of Genetics Selection Evolution. 47:1-14.
81. Xu, W., Huang, H., Yu, L. and Cao, L. 2015. Meta-analysis of gene expression profiles indicates genes in spliceosome pathway are up-regulated in hepatocellular carcinoma (HCC). Journal of Medical Oncology. 32:96.
82. Yue, S.J., Zhao, Y.Q., Gu, X.R., Yin, B., Jiang, Y.L., Wang, Z.H. and Shi, K.R. 2017. A genome-wide association study suggests new candidate genes for milk production traits in Chinese Holstein cattle. Journal of Animal Genetics. 48:677–681.
83. Zarrin, M., Ahmadpour, A. and Bruckmaier, R.M. 2019. Interaction effect of insulin infusion and induced mastitis by lipopolysaccharide on glucose metabolism and glucagon hormone secretion in dairy cows. Animal Production Research. 8.

84. Zhang, L., Wu, Z.Q., Wang, Y.J., Wang, M. and Yang, W.C. 2020. MiR-143 regulates milk fat synthesis by targeting smad3 in bovine mammary epithelial cells. Animals. 10:1453.
85. Zhao, G., Wang, H., Hou, P., He, C. and He, H. 2018. Rapid visual detection of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis by recombinase polymerase amplification combined with a lateral flow dipstick. Journal of Veterinary Science. 19:242.

Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources
J. of Ruminant Research, Vol. 9(3), 2021
http://ejrr.gau.ac.ir

Meta-analysis of genome-wide association studies for somatic cells score trait in dairy cows

S. Bakhshalizadeh[1], *S. Zerehdaran[2] and A. Javadmanesh[3]
[1]Ph.D Student., [2]Professor, and [3]Assistant Prof, Dept. of Animal Science, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
Received: 04/12/2021; Accepted: 08/04/2021

Abstract

Background and objectives: Mastitis is an inflammatory disease in dairy cows that occurs in response to infectious factors. This inflammatory disease has a high negative economic impact on the dairy industry. In recent decades, somatic cell score has been used as an indirect method to control mastitis. Resistance to infection disease may be defined as the ability of an animal to have an immune response to prevent the spread of pathogens after infection. Previous studies showed that animals differ in their genetic ability for immune competence. Genetic resistance to mastitis involves interconnected biological mechanisms that result from differences in the response to mastitis that activate and regulate different levels of the immune response. A better understanding of the immune system and the metabolic pathways involved in responding to various pathogens may be used as a complementary approach to the control of the disease. Several studies have been evaluated genetic mechanisms affecting somatic cells score in dairy cows. Many candidate genes affecting somatic cells score has been introduced. But the complex relationships between genes and pathways that affect them have not been fully identified yet. The main purpose of this study is to integrate the results of recent genome-wide association studies on somatic cells score using meta-analysis to obtain a set of important genes and pathways.

Materials and methods: In this study, a search for the genome-wide association studies dataset in Google Scholar was performed using the keywords Dairy cows, Genome-wide association studies, and Somatic cells score. Gene sets were available in different populations of dairy cow breeds (Holstein and Friesian breeds and red cows) in 11 independent studies from 2011 to 2019. Two hundred eighteen candidate genes for somatic cells score were found from genome-wide association studies. The number of common genes in dairy cows was examined using the Venn diagram. Then, all available genes were combined and evaluated using meta-analysis. The ClueGO v2.5.4 plugin was used to conduct gene ontology analysis and KEGG pathways. The CluePedia v1.5.4 plugin in Cytoscape v3.7.2 was used to visualize genes and protein-protein interactions.

Results: The results showed that U6, DCK, and NPFFR2 genes as the key candidate genes have an important role in combating infection and pathogens in the development of mastitis. Some biological processes, cellular components, molecular functions, and related pathways were identified. The most important biological process, cellular components, and molecular function pathways were mesenchymal cell development (P=3.92e-04), apical plasma membrane (P=2.83e-03), and solute: cation symporter activity (P=3.71e-04), respectively.

Conclusion: Generally, the results of this study showed that meta-analysis based on a large number of original data revealed the most important candidate genes involved in the fight against mastitis pathways. This information provides a solid foundation for the development of new treatments for mastitis. Therefore, identification of important genes and gene ontology term enrichment (with high power and accuracy) can play an effective role in genomic evaluation and design of breeding programs aimed at controlling mastitis in dairy cows.
Keywords: Dairy cows, Genome-wide association studies, Meta-analysis, Somatic cells score

*Corresponding author: zerehdaran@um.ac.ir