

https://domesticj.ut.ac.ir/article_101776.html

مقاله علمی - ترویجی

چشم‌اندازهای ژنتیکی استرس گرمایی بر باروری گاوهای شیری؛ دیدگاه‌های اخیر مبتنی بر نشانگرهای ژنتیکی، شبکه‌های ژنی و مسیرهای متابولیکی - سیگنالی

سیدمیدبا پیرخضرانیان^۱، سیدرضا میرائی آشتیانی^{۲*}، مصطفی صادقی^{۳*} و فرزاد غفوری^۴^۱ دانشجوی کارشناسی‌ارشد ژنتیک و اصلاح نژاد دام و طیور، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده‌گان کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، البرز، ایران^۲ استاد ژنتیک و اصلاح نژاد دام و طیور، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده‌گان کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، البرز، ایران^۳ دانشیار ژنتیک و اصلاح نژاد دام و طیور، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده‌گان کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، البرز، ایران^۴ دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک و اصلاح نژاد دام و طیور، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده‌گان کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج، البرز، ایران<https://doi.org/10.22059/domesticj.2025.387035.1175> doi

چکیده

گاوهای هلشتاین، به دلیل قابلیت بالا در تولید مقادیر شیر و سازگاری با شرایط مختلف آب و هوایی، یکی از مهم‌ترین نژادهای گاوهای شیرده در جهان محسوب می‌شوند. استرس گرمایی به عنوان چالشی عظیم برای صنعت پرورش گاوهای شیرده، به ویژه، در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری می‌تواند پیامدهای منفی بر قابلیت تولید شیر، توان باروری و همچنین سلامت عمومی گاوهای شیرده داشته باشد. این تأثیرات، شامل کاهش مصرف ماده خشک، افزایش دمای رکتال و میزان تنفس و آفت تولید شیر و کیفیت آن می‌باشد. همچنین، استرس گرمایی می‌تواند باعث اختلالات در محیط داخل رحمی و کاهش میزان وزن و قد گوساله‌های متولد شده از گاوهای تحت استرس گرمایی شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استرس گرمایی می‌تواند بر مورفولوژی، متیلاسیون DNA و بیان ژنی کبد و پستان تأثیر بگذارد. همچنین، گزارش شده است که استرس گرمایی الگوی متیلاسیون DNA کبد و غده پستان را تغییر داده و در طول دوره خشکی می‌تواند توسعه غده پستان را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به آفت تولید شیر شود. از طرف دیگر، اثبات شده است که استرس گرمایی می‌تواند بر متابولیسم انرژی و نوکلئوتید در گاوهای شیرده تأثیر داشته باشد. برای مقابله با استرس گرمایی، راهبردهای مختلفی از جمله مدیریت تغذیه، هورمون‌تراپی و استفاده از سیستم‌های خنک‌کننده پیشنهاد شده است. در مطالعه حاضر، با استفاده از مرور منابع و ترسیم شبکه اثر متقابل پروتئین - پروتئین، ۹ ژن هاب (*ATG5*, *ATG3*, *CALR*, *CASP3*, *JGF1R*), *HSPA1A* و *BECN1*, *HMOX1*, *CASP8* درگیر در استرس گرمایی گاوهای شیرده شناسایی شد. این ژن‌ها در تنظیم پاسخ سلولی به استرس، اتصال پروتئین استرس گرمایی، ساختار آناتومی داخل سلولی، سنتز هورمون‌های تیروئیدی و پاراتیروئیدی و همچنین مسیرهای سیگنالی PI3K-Akt, AMPK, MAPK, IL-17, mTOR, GnRH, TNF دخیل بودند. در این راستا، انتخاب و اصلاح نژاد گاوهای شیرده با ژنوتیپ مقاوم به استرس گرمایی از طریق ادغام لایه‌های مختلف تکنولوژی آمیکس و نشانگرهای ژنتیکی می‌تواند به طور قابل توجهی عملکرد تولیدی و تولیدمثلی را در گاوهای شیرده بهبود بخشد و گام شروع‌کننده برای مطالعات آینده در مورد استرس گرمایی در گاوهای شیرده در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: استرس گرمایی، باروری، شبکه‌های ژنی، گاوهای شیری، مسیرهای متابولیکی - سیگنالی

*نویسنده مسئول: ashtiani@ut.ac.ir and sadeghimos@ut.ac.ir

بخش: ژنتیک و اصلاح دام و طیور دبیر تخصصی: دکتر معصومه ناصرخیل

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۲۵ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۸ تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۲/۱۰

رفرنس‌دهی: پیرخضرانیان، س.م.، میرائی آشتیانی، س.ر.، صادقی، م.، غفوری، ف.د. چشم‌اندازهای ژنتیکی استرس گرمایی بر باروری گاوهای شیری؛ دیدگاه‌های اخیر مبتنی بر نشانگرهای ژنتیکی، شبکه‌های ژنی و مسیرهای متابولیکی - سیگنالی. علمی- ترویجی (حرفه‌ای) دامستیک، ۱۴۰۴؛ ۱۸-۵.

این مقاله در اولین همایش بین‌المللی و دومین همایش ملی نشریه دامستیک دانشگاه تهران پذیرش شده است.



مقدمه

گاو هلشتاین، یکی از معروف‌ترین نژادهای گاوهای شیری در جهان است که در صنعت دامپروری کشورهای مختلف اهمیت بسیار زیادی دارد (Funk, 1993). این نژاد، به دلیل توانایی بالا در تولید شیر و سازگاری نسبتاً خوب با شرایط آب و هوایی مختلف به عنوان یکی از انتخاب‌های اصلی برای پرورش گاوهای شیری در سراسر جهان شناخته می‌شود که بیش از ۹۰ درصد شیر فروخته شده در بازار را تولید می‌کنند (Sadeghi-Sefidmazgi et al., 2012). این نژاد، در اولویت اول، برای تولید شیر و در اولویت دوم برای تولید گوشت استفاده می‌شود؛ علاوه بر این، از ویژگی‌های بارز این نژاد می‌توان به ضریب تبدیل نسبتاً خوب، قابلیت باروری مناسب با میزان لقاح بالا و میزان آسان‌زایی بالا اشاره کرد. گاو هلشتاین با توجه به توانایی بالای تولید شیر با درصد چربی و پروتئین نسبتاً بالا، به عنوان یک منبع مهم برای تأمین فرآورده‌های لبنی شناخته شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که عوامل مختلفی می‌توانند تأثیر قابل توجهی بر تولید مقادیر شیر و عملکرد تولیدی و تولیدمثلی گاوهای هلشتاین داشته باشند که شامل عوامل ژنتیکی و محیطی (تغذیه، مدیریت و شرایط محیطی) می‌شوند (Rezagholivand et al., 2021).

در یک گاو دمای ایده‌آل که هیچ‌گونه اثر منفی بر تولیدات دام نداشته باشد، بین ۴ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد است که "ناحیه آسایش دمایی" نامیده می‌شود. با توجه به روند افزایشی گرمایش جهانی همراه با سطح رطوبت نسبی بالا در مزارع بزرگ گاوهای شیره، استرس گرمایی (Heat Stress) به یک مسئله بحرانی برای صنعت گاوهای شیره تبدیل شده است (Chebel et al., 2004). به گونه‌ای که دمای خارج از محدوده آسایش بر عملکرد تولیدی دام شامل تأثیر مستقیم بر سلامت و عملکرد تولیدمثلی آن‌ها، تأثیر غیرمستقیم بر تولید خوراک و غلات و همچنین افزایش مواجهه با آفات و بیماری‌ها می‌باشد. اثرات استرس گرمایی بر تولیدات دام در نژادهای مختلف متفاوت است (St-Pierre et al., 2003). در این راستا، استرس گرمایی در نژادهای گاو گوشتی بطور کلی کمتر به عنوان عاملی بحرانی در نظر گرفته می‌شود؛ زیرا، نژادهای گاو گوشتی نرخ متابولیکی پایین‌تر و تولید حرارت بدنی کمتری دارند (Nardone et al., 2010). بنابراین، بیشتر مطالعات به بررسی تأثیر استرس گرمایی بر سلامت و عملکرد تولیدی گاوهای شیره می‌پردازند. در یک بررسی کلی، گزارش شده است که نژادهای براون سوئیس، جرسی و نژادهای دورگ نسبت به سایر نژادها در تنظیم دمای بدن هنگام استرس

گرمایی بهتر عمل می‌کنند. این در حالی است که این نژادها از نظر تولید شیر نسبت به تنش گرمایی مقاومت بیشتری نشان نداده‌اند. با این وجود، می‌توان بیان کرد که تفاوت‌های ژنتیکی در تحمل گرما احتمالاً مستقل از فرآیند تنظیم دمای بدن است و لازم است که مطالعات ژنتیکی در رابطه با استرس گرمایی در نژادهای مختلف گاو شیری مورد بررسی قرار گیرد (Cuellar et al., 2023; Habimana et al., 2023).

در گاوهای شیره، افزایش تولید شیر می‌تواند چالش‌های متابولیکی را برای حفظ تعادل مواد مغذی و انرژی ایجاد کند (Chebel et al., 2004). به ویژه، در روزهای گرم، زمانی که نیاز گرمایی داخلی در گاوها برای تولید بالای شیر افزایش یافته است، گرمای بیش از حد محیط تعادل متابولیکی آن‌ها را مختل می‌کند (Mader et al., 2006). همچنین، توانایی گاوهای شیره هلشتاین برای دفع حرارت بدن از طریق تبخیر پوستی به دلیل نسبت سطح به وزن بدن نسبتاً پایین، موهای سطح بدن متراکم و غدد عرق توسعه نیافته محدود می‌شود (Rhoads et al., 2010). در نتیجه، گاوها در شرایط استرس گرمایی بیشتر مستعد بیماری می‌شوند و عملکرد تولیدمثلی آن‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد و قابلیت باروری آن‌ها کاهش می‌یابد (Nardone et al., 2010) و پاسخ التهابی و سیستم ایمنی آن‌ها تحریک می‌شود (Yadav et al., 2016). در این میان مهم‌تر از همه، تولید شیر، از جمله از نظر میزان تولید و کیفیت آن، به طور چشمگیری توسط استرس گرمایی در گاوهای شیری کاهش می‌یابد (Aguilar et al., 2010). گزارش شده است که کاهش پروتئین آن به دلیل کاهش فعالیت سلول‌های اپی‌تلیال پستانی گاوی (BMEC: Bovine Mammary Epithelial Cell) می‌باشد (Cowley et al., 2015). علاوه بر این، در سطح سلولی، استرس گرمایی به طور منفی بر عملکرد و بیان ژن کازئین در سلول‌های اپی‌تلیال پستانی گاوی به ویژه آلفا کازئین S1 (CSN1S1) تأثیر می‌گذارد (Han et al., 2015; Hu et al., 2016). از سوی دیگر، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که دمای بالای محیط، در حالی که باعث کاهش بیان ژن‌های مرتبط با ساختار سلولی، بیوسنتز و حمل و نقل می‌شود، بیان ژن‌های مرتبط با ترمیم و تخریب پروتئین را افزایش می‌دهد (Li et al., 2015).

اختلالات در محیط داخل رحمی، از سوء تغذیه و تنش گاو آبستن گرفته تا افزایش دمای بدن در دوران آبستنی، می‌توانند تغییرات ساختاری و عملکردی را در جنین ایجاد کنند که این عوارض ممکن است تا بزرگسالی ادامه پیدا کنند (Skibieli et al., 2018). گزارش شده است که گوساله‌های متولد شده از گاوهای

هاب (با توجه به شبکه ژنی ترسیم شده) و مسیرهای معنی‌دار مرتبط با استرس گرمایی است.

استرس گرمایی

استرس گرمایی زمانی رخ می‌دهد که دام نمی‌تواند مقدار کافی گرما را (ناشی از تولید یا جذب بدن) برای حفظ تعادل حرارتی بدن دفع کند. این حالت، ممکن است پاسخ‌های فیزیولوژیکی و رفتاری را تحریک کند و منجر به اختلالات فیزیولوژیکی در بدن شود که بر عملکرد تولیدی و تولیدمثلی دام پیامد منفی می‌گذارد (West, 2003; Nardone et al., 2006). برای مطالعه استرس گرمایی در دام، شاخص دما-رطوبت (THI: Temperature-Humidity Index) که شاخصی زیست اقلیمی رایج است، تعریف شده است (Hahn et al., 2003). طبق این شاخص، داده‌های اخیر از دانشگاه آریزونا نشان می‌دهد که شیر گاوهای پُر تولید با THI تقریباً، ۶۸ روند کاهش پیدا می‌کند (Zimelman et al., 2009)؛ زیرا، گاوها با افزایش تولید شیر نسبت به استرس گرمایی حساس‌تر می‌شوند (Kadzere et al., 2002). در واقع، افزایش تولید شیر روزانه از ۳۵ به ۴۵ لیتر در روز، باعث افزایش حساسیت به استرس گرمایی و کاهش دمای حد آستانه‌ای تا ۵ درجه سانتی‌گراد می‌شود (Berman, 2005).

پیامدهای فیزیولوژیک استرس گرمایی

دمای بالای محیط به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل کاهش قابلیت باروری در گاوها در کشورهای گرمسیری یا نیمه‌گرمسیری محسوب می‌شود (Walters et al., 2006). کاهش قابلیت باروری در گاوهای شیرده به دلیل استرس گرمایی حتی در اقلیم‌های معتدل اثبات شده است (Rahman et al., 2011). عملکرد تولیدمثلی گله گاو شیرده اغلب با محاسبه میزان باروری (Pregnancy rate) تخمین زده می‌شود، یعنی حاصل ضرب ریاضی میزان تشخیص فحلی (چند گاو در فحلی توسط کارگران مزرعه تشخیص داده می‌شوند) و میزان لقاح (معیاری برای تعداد گاوهایی که تلقیح شده‌اند و به عنوان آبستن تشخیص داده می‌شوند). میزان باروری ۱۰۰ درصد بدین معنی است که هر گاو که واجد شرایط قابلیت باروری در یک دوره ۲۱ روزه است، در آن زمان آبستن می‌شود. با این معیار، عملکرد تولیدمثلی گاوهای شیرده تحت استرس گرمایی می‌تواند بسیار پایین باشد. استرس گرمایی می‌تواند بر ویژگی‌های فعالیت فحلی تأثیر بگذارد؛ در این راستا، تنها ۱۹ درصد از دوره‌های فحلی توسط کارکنان مزرعه در فصل تابستان در یک مطالعه در ایالت فلوریدا

شیرده که در اواخر دوره آبستنی در معرض دمای بالای محیط قرار گرفته‌اند، در هنگام تولد و در دوران بلوغ وزن کمتر و قد کوتاه‌تری دارند، همچنین، عوارض بیشتری در ارتباط با ضعف سیستم ایمنی دارند و تغییراتی در متابولیسم انرژی و فیزیولوژی تولیدمثل در مقایسه با گوساله‌هایی که از گاوهای شیرده که در محیط خنک اواخر دوره آبستنی خود را طی کرده‌اند، نشان می‌دهند (Tao et al., 2012). علاوه بر این، گوساله‌های ماده متولد شده از مادرانی که در دوره آبستنی تحت تنش گرمایی قرار گرفته‌اند، در طول اولین دوره شیردهی (تقریباً، ۲ سال بعد) شیر کمتری تولید می‌کنند (do Amaral et al., 2009).

برای درک تأثیر استرس گرمایی بر هموستازی گاوهای شیری، تلاش‌های زیادی برای بررسی پاسخ فیزیولوژیکی به استرس گرمایی در گاوهای شیرده انجام شده است. اثبات شده است که میزان تنفس و دمای رکتال در گاوهای تحت استرس گرمایی افزایش می‌یابد، که نشان‌دهنده مختل شدن تعادل حرارتی است (West, 2003). استرس گرمایی همچنین، مصرف ماده خشک (DMI: Dry Matter Intake) را در گاوها کاهش می‌دهد و پیامدهای منفی بر انتقال مواد مغذی و تقسیم انرژی دارد (Gao et al., 2019). برای مقابله با تأثیر کاهش مصرف ماده خشک، مطالعات قبلی از استراتژی تغذیه جفتی (Pair-fed) استفاده کرده‌اند، یک استراتژی تغذیه‌ای که مصرف ماده خشک گاوهای تحت استرس گرمایی را با گاوهای در شرایط دمای طبیعی مطابقت می‌دهد و گزارش شده است که کاهش مصرف ماده خشک تنها حدود نیمی از آفت شیر را توضیح می‌دهد، که اثبات‌کننده وجود مکانیسم‌های دیگری است که تأثیر مستقیم بر عملکرد تولیدی در گاوهای تحت استرس گرمایی دارند (Gao et al., 2017).

کشف نواحی ژنومی، ژن‌ها/mRNAها و نشانگرهای زیستی مرتبط با استرس حرارتی در بهبود صفات اقتصادی و عملکردی همچون قابلیت باروری به عنوان یک صفت اقتصادی اهمیت اساسی دارد. علاوه بر این، درک اثر متقابل بین اجزای مولکولی و سلولی در سطوح مختلف که در چندین مسیر بیولوژیکی درگیر هستند، مهم است. در واقع، هدف از ارائه مطالعه حاضر، بررسی اجمالی استرس حرارتی و تأثیر آن روی صفت قابلیت باروری در گاوهای شیرده، بیان تکنیک‌ها و استراتژی‌های پیشگیری از استرس گرمایی به ویژه، در زمینه علم ژنتیک و اصلاح‌نژاد، شناسایی ژن‌ها / mRNAهای مرتبط با استرس گرمایی در گاوهای شیرده با استفاده از مرور منابع و در نهایت معرفی ژن‌های

تکنیک‌ها و استراتژی‌های پیشگیری از استرس گرمایی

پیشگیری از استرس گرمایی در دام‌ها بسیار مهم‌تر و مؤثرتر از درمان آن است. با اتخاذ تدابیر پیشگیرانه مانند فراهم کردن سایه مناسب، آب آشامیدنی با کیفیت و اجرای سیستم‌های خنک‌کننده، به ویژه در طول شب، می‌تواند به کاهش استرس گرمایی کمک کند و گسترش این سیستم‌ها به ویژه برای تلیسه‌های در سن تولیدمثل و گاوهای خشک مفید است. این اقدامات نه تنها از کاهش تولید شیر و عملکرد تولیدمثلی گاوها جلوگیری می‌کند، بلکه، از مرگ و میر و سایر مشکلات سلامتی و بهداشتی نیز پیشگیری می‌کند. راهبردهای مدیریتی شامل افزودنی‌های خوراکی مانند ملاتونین و کروم به خوراک دام است که می‌توانند برخی از اثرات مضر استرس گرمایی بر قابلیت باروری را کاهش دهند. کروم به ویژه ممکن است عملکرد تولیدمثلی را با کاهش آسیب‌های ناشی از انسولین به فولیکول بهبود بخشد (Negrón-Pérez et al., 2019). تغییرات در رژیم غذایی در هوای گرم برای حفظ مصرف مواد مغذی و افزایش چگالی مواد مغذی ضروری است. بهینه‌سازی پروتئین غیرقابل تجزیه در شکمبه (RUP: Rumen Undegraded Protein) تولید شیر را در آب و هوای گرم بهبود می‌بخشد. با این حال، ممکن است برخی از خطرات بالقوه مرتبط با مدیریت تغذیه‌ای استرس گرمایی در گاوهای شیرده وجود داشته باشد؛ یعنی حیوانات در معرض خطر بیشتری برای توسعه اسیدوز تحت حاد شکمبه‌ای، لنگش (Laminitis) و جابجایی شیردان قرار دارند (Vermunt et al., 2011; West, 1999).

یکی از راهکارهای دیگر برای مقابله با استرس گرمایی، استفاده از هورمون‌تراپی است. تجویز GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) در زمان تلقیح مصنوعی می‌تواند میزان باروری را بهبود بخشد. دستورالعمل‌های آزمایشگاهی همزمان‌سازی تولیدمثل برای تلقیح در زمان ثابت می‌توانند فاصله بین زایش و باروری را کاهش دهند. به نظر می‌رسد دستورالعمل‌های آزمایشگاهی مبتنی بر پروژسترون بهتر از دستورالعمل‌های آزمایشگاهی مبتنی بر GnRH اختلالات تولیدمثلی مرتبط با استرس گرمایی را حل می‌کنند. استفاده از ترکیبات GnRH، eCG (Equine Chorionic Gonadotropin) و hCG (Human Chorionic Gonadotropin) در دستورالعمل‌های آزمایشگاهی مبتنی بر هورمون پروژسترون می‌تواند نتایج را بهبود بخشد. مکمل پروژسترون در دوره پایانی جنینی و یا مراحل اولیه جنینی می‌تواند در کاهش از دست دادن آبستنی مفید باشد. به

تشخیص داده شده بود (Thatcher et al., 1986). باروری پس از تلقیح مصنوعی (AI: Artificial Insemination) نیز می‌تواند در طول استرس گرمایی پایین‌تر از سطح استاندارد باشد. در مطالعه‌ای گزارش شده است که گله‌های گاو شیرده کمتر از ۲۰ درصد از تلقیح‌ها در تابستان منجر به آبستنی شده است و آبستنی به ازای هر تلقیح مصنوعی (P/AI) در بدترین گله‌ها (آن‌هایی که تولید شیر کم و از نظر سیستم تهویه متوسط بوده‌اند) تنها ۳ درصد بوده است (Flamenbaum and Galon, 2010). همچنین، عنوان شده است که استرس گرمایی پس از تثبیت آبستنی نیز اثراتی دارد، به ویژه در اواخر دوره آبستنی که استرس گرمایی می‌تواند به دلایل اپی‌ژنتیکی (Epigenetic) روی رشد گوساله تأثیر داشته باشد (Dahl et al., 2017; Skibieli et al., 2018).

استرس گرمایی در آینده نگران‌کننده‌تر خواهد شد، زیرا، تولید گرمای متابولیکی (یعنی گرمای بدن) به موازات افزایش تولید شیر افزایش می‌یابد و اگر تغییرات آب و هوایی به سمت گرم‌تر شدن ادامه یابد، این صنعت با مشکل جدی روبه خواهد شد. از آن جایی که گرمایش جهانی همراه با رطوبت نسبتاً بالای محیط در مزارع گاو شیری ادامه می‌یابد، استرس گرمایی، به یک مسئله حیاتی برای صنعت گاو شیرده تبدیل شده و خواهد بود (Chebel et al., 2004). اثرات استرس گرمایی، بر میزان آبستنی شامل افزایش تعداد روزهای باز، کاهش میزان باروری و افزایش تعداد گاوهای فحل در مزرعه است. اگر چه، پیشرفت‌ها در سامانه‌های خنک‌کننده مشکلات تولیدی را در ماه‌های تابستان بهبود بخشیده است؛ اما، کل خسارات اقتصادی ناشی از استرس گرمایی در طول تابستان برای صنعت گاوشیری ایالات متحده آمریکا بیش از ۸۹۷ میلیون دلار در سال می‌باشد؛ به طوری که در ایالت‌های فلوریدا و تگزاس این خسارات به ازای هر گاو شیرده به ترتیب ۳۳۷ و ۳۸۳ دلار در سال تخمین زده شده است (St-Pierre et al., 2003). کاهش استرس گرمایی با استفاده از سیستم‌های خنک‌کننده ممکن است برخی از پیامدهای منفی استرس گرمایی را کاهش داده و خسارات اقتصادی را کاهش دهد. استرس گرمایی در طول دوره خشکی، تولید شیر را در شیردهی بعدی کاهش می‌دهد (Fabris et al., 2017). تخمین زده شده است که اگر گاوها در طول دوره خشکی تحت استرس گرمایی باشند، خسارات اقتصادی به صنعت گاو شیرده ایالات متحده آمریکا می‌تواند تا ۸۱۰ میلیون دلار در سال باشد (Ferreira et al., 2016).

اُمیکس و سیستم بیولوژی

با رشد روزافزون و حجم عظیم داده‌های ژنومی و نیاز مبرم به ذخیره‌سازی، بازیابی، تحلیل و تفسیر اطلاعات حاصل از تحقیقات متنوع، علم جدیدی به نام بیوانفورماتیک (Bioinformatics) شکل گرفته است. بیوانفورماتیک، علمی میان رشته‌ای است که با استفاده از تئوری‌های آماری، الگوریتم‌ها و برنامه‌های کامپیوتری، داده‌های زیستی (شامل DNA، RNA، پروتئین و ...) را ذخیره، بازیابی و تجزیه و تحلیل می‌کند. برخی از گرایش‌ها و فعالیت‌های بیوانفورماتیک شامل ژنومیکس (Genomics)، ترانسکریپتومیکس (Transcriptomics)، پروتئومیکس (Proteomics)، متابولومیکس (Metabolomics) و همچنین، سیستم بیولوژی، آنالیز توالی‌ها، بیواستاتیک، داده کاوی، یادگیری ماشین (Machine learning)، الگوشناسی، ژنومیکس محاسباتی، توالی‌یابی نسل آینده (Next generation sequencing) با عملکرد بالا و ارزیابی و آنالیز فیلوژنتیک (Phylogenetic analysis) می‌شود (باباعباسی، ۱۳۹۵).

توالی‌یابی کامل ژنوم انسان، باعث بروز یک عصر جدید در علوم زیستی به نام اُمیکس (Omics) شده است. واژه اُمیکس، عبارتی کلی است که برای یک رشته گسترده از علم و فناوری در تجزیه و تحلیل تعامل اطلاعات زیستی در انواع اُمها (-ome) استفاده می‌شود. این اُمها شامل ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و سایر موارد می‌باشند. تکنولوژی‌های مرتبط با اُمیکس، که از حوزه‌های تحقیقاتی مختلف شامل DNA، RNA، پروتئین، طیف‌سنجی جرمی و سایر ابزارهای مشابه استفاده می‌کنند، توانایی بسیار قوی در تجزیه و تحلیل اطلاعات را فراهم می‌کنند. همچنین، رشته بیوانفورماتیک همزمان با این تکنولوژی‌ها در حال گسترش است و با استفاده از اینترنت، تحلیل سریع داده‌ها و تبادل اطلاعات، در حال حاضر در دسترس قرار دارد (باباعباسی، ۱۳۹۵).

مرحله بعدی از پژوهش‌ها، تلاش‌های بیشتر در زمینه مطالعات سیستماتیک درباره سلول‌ها، اندام‌ها و موجودات زنده، به ویژه فرآیندهای سلولی مانند برهمکنش‌های مولکولی، تقسیم سلولی، هموستازی، ارتباطات بین سلولی و سازگاری‌های محیطی است. علمی که به این مجموعه از فعالیت‌ها تعلق می‌گیرد، سامانه‌های زیستی یا سامانه‌های بیولوژیک نامیده می‌شود. سیستم بیولوژی به زبان ساده، مدل‌سازی ریاضی و محاسباتی پدیده‌ها و سامانه‌های پیچیده در زمینه زیستی است. یکی از بحث‌های مهم در این حوضه، این است که چگونه با

ویژه، در آبستنی‌های تک‌قلو، در حالی که اثر مثبت‌تری از درمان با GnRH نسبت به پروژسترون در آبستنی‌های دوقلو مشاهده شده است. درمان با ملاتونین به عنوان یک استراتژی مؤثر برای بهبود عملکرد طبیعی تولیدمثلی گاوهایی که از شرایط استرس گرمایی رنج می‌برند، قابل استفاده است (De Rensis *et al.*, 2015). تکنیک انتقال جنین نیز می‌تواند برخی از پیامدهای منفی استرس گرمایی بر رشد اولیه جنین را دور بزند. همچنین، توسعه سیستم‌های خنک‌کننده مبتنی بر بستر می‌تواند اثرات ناشی از استرس گرمایی را کاهش دهد. ترکیب مناسب این راهبردها برای مناطق مختلف می‌تواند به بهبود معیارهای تولیدمثلی به سطح قابل قبولی کمک کند (Negrón-Pérez *et al.*, 2019).

با توجه به مطالبی در مورد مدیریت استرس گرمایی ذکر گردید، از موارد تغذیه‌ای گرفته تا موارد هورمونی، علاوه بر این موارد می‌توان عنوان کرد که بهترین روش دیگر برای مقابله با این مشکل، بهره‌گیری از تکنیک‌های مختلف در علم ژنتیک و اصلاح‌نژاد است. انتخاب و اصلاح‌نژاد گاوهای مقاوم به استرس گرمایی می‌تواند به طور قابل توجهی عملکرد تولیدی و تولیدمثلی را بهبود بخشد. این گاوها دارای ویژگی‌هایی مانند تحمل بیشتر به دماهای بالا، کارایی بهتر در استفاده از منابع غذایی و مقاومت بیشتر نسبت به بیماری‌ها هستند. علاوه بر این، استفاده از تکنیک‌های مدرن مانند ژنومیکس و مارکرهای ژنتیکی می‌تواند فرآیند انتخاب و اصلاح نژاد گاوهای مقاوم را تسریع کند. به کارگیری این روش‌ها نه تنها به بهبود عملکرد اقتصادی دامداری‌ها کمک می‌کند، بلکه به پایداری و سلامت محیط زیست نیز کمک می‌کند. استفاده از تکنولوژی‌های مختلف در علم ژنتیک و اصلاح‌نژاد دام مانند تکنولوژی اُمیکس و همچنین، سیستم بیولوژی برای مقابله با استرس گرمایی شامل شناسایی جایگاه‌های معنی‌دار مرتبط با این صفت در سطح ژنوم و معرفی ژن‌های مرتبط با مقاومت در برابر استرس گرمایی است. این ژن‌ها، می‌توانند شامل ژن‌های مرتبط با تنظیم دمای بدن، سیستم تنفسی بدن، کارایی متابولیکی و مقاومت به بیماری‌ها باشند. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده‌اند که گاوهای مقاوم به استرس گرمایی دارای سیستم ایمنی قوی‌تری هستند که می‌تواند به کاهش شیوع بیماری‌ها و بهبود سلامت کلی گله کمک کند. این امر، به نوبه خود می‌تواند هزینه‌های درمانی را کاهش داده و بهره‌وری کلی واحد دامپروری را افزایش دهد (Gupta *et al.*, 2022).

تغییرات بیان ژن در شرایط مختلف محیطی و فیزیولوژیکی بررسی شود. این تحلیل‌ها می‌توانند به شناسایی ژن‌های کلیدی در فرآیندهای بیولوژیکی مختلف، از جمله تمایز سلولی، کارسینوژنز (Carcinogenesis) و کشف نشانگرهای زیستی کمک کنند. با استفاده از داده‌های ترانسکریپتوم، محققان می‌توانند روابط فیلوژنتیکی (Phylogenetic) را در طول فرآیند تکامل بررسی کنند و درک بهتری از عملکرد ژن‌ها و تنظیمات آن‌ها به دست آورند.

شناسایی ژن‌ها/mRNAهای مرتبط با استرس گرمایی در گاوهای شیری

در این بخش از مطالعه، هدف اصلی معرفی ژن‌ها/mRNAهای کلیدی درگیر در استرس گرمایی، شناسایی اثرات متقابل آن‌ها و همچنین ترسیم شبکه اثر متقابل پروتئین-پروتئین برای استرس گرمایی در گاوهای شیرده نژاد هلشتاین است. در ادامه، مسیرهای متابولیکی و سیگنالینگ گذشته توسط ژن‌های تشکیل‌دهنده شبکه ژنی شناسایی شوند.

Li و همکاران در سال ۲۰۲۳ در ارتباط با چالش تنش گرمایی، با وجود اجرای تدابیر مختلف برای کاهش تأثیر منفی تنش گرمایی بر تولید شیر، به بررسی و تجزیه و تحلیل تغییرات ترانسکریپتومی و عملکردی در کبد گاوهای تحت استرس گرمایی پرداختند. برای دستیابی به این هدف، مجموع ۹ گاو شیری هلشتاین به صورت تصادفی از ۳ گروه شرایط محیطی گروه استرس گرمایی، تغذیه جفتی و دمای متعادل (Thermoneutral) برای تجزیه و تحلیل ترانسکریپتومی انتخاب شدند. نتایج نشان داد که مصرف ماده خشک و تولید شیر گاوهای گروه استرس گرمایی به طور قابل توجهی نسبت به گروه دمای متعادل کاهش یافتند. با استفاده از تجزیه و تحلیل ترانسکریپتومی داده‌های مربوط به بافت کبد، ۴۸۳ ژن دارای تفاوت بیان در ۳ گروه مختلف شناسایی شدند. نتایج نشان داد که تمام ژن‌های کدشده در میتوکندری به طور قابل توجهی در گروه استرس گرمایی کاهش یافته‌اند و ۶ پروتئین شوک حرارتی بعد از ایجاد استرس گرمایی افزایش بیان داشته‌اند، که نشان‌دهنده تأثیر استرس گرمایی بر سلامتی میتوکندری و تهدید تعادل متابولیکی در کبد است. به طور کلی، این مطالعه بینش‌های نوآورانه‌ای درباره تغییرات مولکولی و متابولیکی گاوها در شرایط استرس گرمایی ارائه داده بود. به گونه‌ای که بیشتر ژن‌ها و مسیرهای کلیدی شناسایی شده درک بیشتری از تنظیم ترانسکریپتوم در پاسخ به استرس گرمایی را فراهم می‌کنند و

استفاده از نتایج حاصل از این فعالیت‌ها (مانند ژنومیکس، پروتئومیکس و ...) و پردازش آن‌ها، ویژگی‌های سلولی به طور دقیق توصیف شوند. برای پاسخ به این موارد، دانشمندان در رشته‌های مختلف، به پروژه سلول مجازی مشغول شده‌اند. هدف این پروژه، شبیه‌سازی خصوصیت‌های سلولی به روش مدل‌سازی کامپیوتری است، تا در آینده بتوان از این سلول مجازی برای شبکه‌های سلولی واقعی استفاده کنند و به ساختار و عملکرد سامانه‌های سلولی پی ببرند. برای ساخت یک سلول مجازی، نیاز است که الگوی بیان کل ژنوم تمامی سلول‌ها و بافت‌ها، الگوی کلی پروتئینی سلول‌ها و بافت‌ها و همچنین، نحوه استفاده سلول از اطلاعات درک شود. به طور کلی، دانش در حوزه سامانه بیولوژی بر پایه‌های جمع‌آوری و ادغام داده‌های آزمایشگاهی، پردازش داده‌ها و مدل‌سازی استوار است (باباعباسی، ۱۳۹۵).

فناوری‌های پُربرونداد (High-throughput technologies) باعث شده است که جمع‌آوری داده‌های اطلاعات ژنومی در سلول‌ها و بافت‌ها آسان‌تر و ارزان‌تر شود. این داده‌ها امکان بررسی جنبه‌های زیستی عملکرد سلول و همچنین، درک بهتر از علل بیماری‌هایی که تاکنون کشف نشده‌اند را می‌دهند. در حال حاضر، روش‌هایی مانند RNA-Seq به طور گسترده برای اندازه‌گیری بیان ژن و به دست آوردن نقشه‌های ژنومی عوامل ترانسکریپتومی و نشانگرهای اپی‌ژنتیک استفاده می‌شوند (Furey, 2012).

ترانسکریپتومیکس

یکی از شاخه‌های مهم آمیکس، ترانسکریپتومیکس است. این علم مطالعه جامع RNAهای رونوشت (Transcript) شده در یک سلول، با ظهور فناوری‌های نسل جدید توالی‌یابی (RNA-Seq) بوده که به سرعت پیشرفت کرده است. RNA-Seq به دلیل توانایی در شناسایی رونوشت‌های جدید، جهش‌های تک نوکلئوتیدی و تغییرات ناشناخته دیگر، به عنوان روش ترجیحی برای پروفایل‌سازی بیان ژن جایگزین ریزآرایه‌ها شده است. این روش، برخلاف ریزآرایه‌ها (Microarrays) که تنها توالی‌های شناخته شده را شناسایی می‌کنند، یک دیدگاه بی‌طرفانه و جامع از ترانسکریپتوم را ارائه می‌دهد. علاوه بر این، داده‌های RNA-Seq به دلیل دامنه دینامیکی وسیع‌تر و حساسیت بالاتر، قادر به شناسایی ژن‌های با بیان کم و ترانسکریپت‌های نادر و ناشناخته هستند. این پیشرفت‌ها، ترانسکریپتومیکس را به ابزاری قدرتمند برای درک پیچیدگی‌های بیان ژن و تنظیمات اپی‌ژنومیک تبدیل کرده است. ترانسکریپتومیکس همچنین، این امکان می‌دهد تا

خنک در طول دوره خشکی ممکن است پیامدهای منفی استرس گرمایی بر تولید شیر را کاهش دهد.

Tao و همکاران در سال ۲۰۱۱ با بررسی تأثیر استرس گرمایی در طول دوره خشکی بر رشد غدد پستانی گزارش دادند که استرس گرمایی در طول دوره خشکی در گاوهای شیری می‌تواند منجر به کاهش ظرفیت تولید شیر و تکثیر سلول‌های پستانی شود. روزهای کوتاه (نور کم) ممکن است رشد غدد پستانی را تقویت کند، در حالی که تنش گرمایی می‌تواند آن را به خطر بیندازد. عوامل محیطی مانند دوره نوری و دما می‌توانند بر عملکرد شیردهی تأثیر بگذارند. گاوهای تحت استرس گرمایی پس از زایمان تولید شیر کمتری نسبت به گاوهای معمولی داشتند. استرس گرمایی در طول دوره خشکی بر غلظت چربی شیر تأثیری نداشت؛ اما ممکن است غلظت پروتئین شیر را کاهش دهد.

تیم تحقیقاتی با هدایت Koch در سال ۲۰۱۶ گزارش دادند که ضررهای اقتصادی ناشی از استرس گرمایی در مناطق مختلف قابل توجه است و بر تولید شیر و عملکرد تولیدمثلی گاو تأثیر می‌گذارد. این مطالعه بر تأثیر استرس گرمایی بر متابولیسم و بیان ژن در گاوهای شیری در اواخر دوره آبستنی و اوایل دوره شیردهی متمرکز بود. سازگاری با استرس گرمایی بین اواخر دوره آبستنی و اوایل دوره شیردهی متفاوت است و گاوهای شیرده مستعدتر بودند. این مطالعه، سازگاری مولکولی مسیرهای متابولیکی را در گاوهای شیرده تحت شرایط استرس گرمایی ارزیابی کرد. گرمای محیطی میزان بیان ژن *PAK2* (P21 activated kinases) را در عضله اسکلتی کاهش داد، در حالی که، میزان بیان دو ژن *LDHA* (Lactate dehydrogenase A) و *LDHB* (Lactate dehydrogenase B) بدون تغییر باقی ماند. فعال‌سازی مسیر سیگنالی AMPK (AMP-activated protein kinase) بین گاوهای تحت استرس گرمایی و تغذیه شده با همان اندازه خوراک تفاوتی نداشت و نتایج نشان داد که استرس گرمایی ممکن است تعادل انرژی را از طریق فعال‌سازی مسیر AMPK تنظیم کند. این تیم استدلال کردند که گاوهای شیرده با کاهش تولید ATP، تولید گرمای متابولیکی را کاهش می‌دهند، در حالی که، اکسیداسیون از طریق کمپلکس زنجیره تنفسی I ثابت می‌ماند.

در سال ۲۰۱۸، Fan و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اختلافات متابولیکی در کبد ۲۰ گاو شیرده تحت استرس گرمایی و در شرایط معمولی مبتنی کروماتوگرافی مایع-جرمی با طیف‌سنج جرمی پرداختند. نتایج نشان دادند که ۳۳ ترکیب

می‌توانند به عنوان منابع مهمی برای کاهش اثرات استرس گرمایی بر سلامت و بهره‌وری گاوهای شیرده مورد استفاده قرار گیرند.

Skibiell و همکاران در سال ۲۰۱۸ بررسی کردند که استرس گرمایی در دوره آبستنی بر عملکرد گوساله‌ها تأثیر می‌گذارد. مورفولوژی، متیلاسیون DNA و بیان ژنی کبد و پستان برای تلیسه‌ها و گاوهای شیرده در شرایط استرس گرمایی مادری تحت تأثیر قرار گرفتند. در این مطالعه از بافت پستان تلیسه‌ها در طول دوره شیردهی اولیه و کبد گوساله در زمان تولد نمونه‌ها جمع‌آوری شده بودند. کبد گوساله تحت تأثیر استرس گرمایی شامل تعداد بیشتری سلول بود و غده پستان گاوهای تحت تأثیر استرس گرمایی از آلونول‌های کوچک‌تری تشکیل شده بودند. در این مطالعه بیش از ۱۵۰۰ جایگاه با متیلاسیون متفاوت بین گروه‌های درمانی شناسایی شده بود. این جایگاه‌ها با تقریباً ۴۰۰ ژن در ارتباط بودند که در مسیرهای مرتبط شامل دفاع ایمنی ذاتی، سیگنال‌دهی سلولی و ترانسکریپشن نقش داشتند. همچنین، بیش از ۱۰۰ ژن دارای تفاوت معنی‌دار در غده پستان با عملکردهای مشابه شناسایی شدند. نتایج نشان داد که استرس گرمایی الگوی متیلاسیون DNA کبد و غده پستان را تغییر می‌دهد و ممکن است به بهبود عملکرد ضعیف گوساله‌های تحت استرس گرمایی کمک کند.

یک تیم تحقیقاتی از دانشگاه جورجیا به رهبری Tao در سال ۲۰۱۸ گزارش دادند که استرس گرمایی در طول دوره خشکی می‌تواند توسعه غده پستان را تحت تأثیر قرار داده و منجر به کاهش تولید شیر شود. همچنین، استرس گرمایی در طول دوره شیردهی نیز به طور منفی بر تولید شیر تأثیر می‌گذارد و این تأثیر با سازوکارهای مختلف در مراحل مختلف شیردهی رخ می‌دهد. ترکیب شیر نیز ممکن است تحت تأثیر استرس گرمایی قرار گیرد. به گونه‌ای که سلول‌های پستانی نیز تحت تأثیر استرس گرمایی دچار تغییراتی خواهند شد. همچنین، تلیسه‌هایی که از گاوهایی که تحت تأثیر دوره استرس گرمایی قرار گرفته بودند، متولد شده بودند، ممکن است تولید شیر کمتری داشته باشند. اثرات استرس گرمایی بر ترکیب و کیفیت شیر هنوز مورد بحث است و نتایج قطعی در این زمینه وجود ندارد. نتایج این گروه تحقیقاتی نشان داد که استرس گرمایی در طول دوره خشکی می‌تواند با کاهش فعالیت اتوفاژیک بر پستان تأثیر بگذارد و به طور بالقوه بر تولید شیر در آینده تأثیر بگذارد. با این حال تحقیقات بیشتری برای درک سازوکارهای سلولی درگیر مورد نیاز است به گونه‌ای که ممکن است ایجاد محیط

Prolactin) *PRLR-LF* و (Autophagy related 5) *ATG5* (receptor-LF) نسبت به استرس گرمایی در پایان دوره خشکی افزایش را نشان داده بود. با این حال، در دوره خشکی پایانی، درمان استرس گرمایی بعد استرس سرمایی میزان بیان ژن‌های *STAT5*، *PRLR-LF*، *HSP90*، *HSP70*، *CASP8*، *CASP3* (Signal transducer and activator of transcription 5)، *CSN2* (Casein beta) و *ATG3* را نسبت به کل دوره خشکی استرس سرمایی افزایش داده بود. در دوره خشکی ابتدایی، گاوهایی که با استرس گرمایی مواجه شده بودند، آپوپتوزیس و انباشت سلولی کمتری در سلول‌های غده پستان و بافت اتصالی نسبت به گاوهای در شرایط استرس سرمایی داشتند. همچنین، استرس گرمایی منجر به کاهش اندام بافتی ۳ روز پس از خشک شدن نسبت به استرس سرمایی شد. این نتایج نشان می‌دهند که استرس گرمایی پیامدهای منفی بر روی تغییرات کلی غده پستان در دوره خشکی دارد و سپس، فعالیت ترشحی و بهره‌وری در دوره شیردهی بعدی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

Dado-Senn و همکاران در سال ۲۰۱۸، در یک مطالعه به بررسی تأثیر استرس گرمایی در دوره خشکی بر روی بافت پستانی پرداختند که دوره خشکی یک مرحله غیر شیردهی پویا است و در آن غده پستانی دستخوش تغییرات سلولی یا آبشاری پستان (Mammary involution) گسترده‌ای می‌شود. با استفاده از توالی‌یابی RNA، ژن‌ها و مسیرهای جدید درگیر در این فرآیند را شناسایی کردند و به بررسی تأثیر استرس گرمایی در طول دوره خشکی پرداختند. آن‌ها بافت پستان را قبل و در طول دوره خشکی از ۶ نمونه استرس گرمایی و ۶ نمونه در حالت طبیعی از گاوهای هلشتاین آواخر آبستن جمع آوری کرده بودند. در مجموع، ۳۳۱۵ ژن دارای تفاوت بیان بین دو گروه نمونه‌های مربوط به اواخر و اوایل دوره شیردهی و مجموع ۸۸۰ ژن بیان شده متفاوت دیگر بعد آبشاری پستان شناسایی شده بود. در این مطالعه، اشاره شده است که در دوره ابتدایی فرایند آبشاری پیام‌های سلولی پستان، ژن‌های دارای تفاوت بیان معنی‌دار بین دو گروه، مسیرها و عوامل تنظیم‌کننده مشخصی وجود دارند که نقش مهمی در تنظیم فعالیت‌های سلولی در طول این فرآیند ایفا می‌کنند. به طور خاص، نتایج نشان داده بود که در مرحله آبشاری پستان، فعالیت‌هایی مانند ساخت عملکرد آنابولیک (Anabolic) یا فرآیند ساخت و ساز کاهش می‌یابد و به عبارت دیگر، تولید شیر کاهش می‌یابد. علاوه بر این، عملکردهایی مانند مرگ سلولی، تجزیه سیتواسکلت (Cytoskeleton degradation) یا

متابولیتی پتانسیل داشتند که به عنوان بیونشانگرهای کاندیدا برای تشخیص استرس گرمایی در گاوهای شیری شناخته شوند. از این ۳۳ متابولیت، ۱۴ متابولیت (گلوکز، لاکتات، پیرووات، استون اسید، بتا- هیدروکسی بوتیرات، اسید فوماریک، اسید سیتریک، کولین، گلیسین، پرولین، ایزولوسین، لوسین، اوره و کراتینین) قبلاً، به عنوان بیونشانگرهای پتانسیلی برای استرس گرمایی در پلازما یا شیر گاوهای شیرده شناخته شده بودند که بین گاوهای شیرده تحت استرس گرمایی و در شرایط معمولی تمایز قائل می‌شدند. تمام بیونشانگرهای شناسایی شده در گاوهای شیرده شامل گلیکولیز، اسیدآمین، کتون، اسید تری‌کاربوکسیلیک یا متابولیسم نوکلئوتیدی بودند که نشان می‌دهد که استرس گرمایی اصولاً، بر متابولیسم انرژی و نوکلئوتید در گاوهای شیری تأثیر می‌گذارد.

تیم تحقیقاتی با هدایت Fabris در سال ۲۰۲۰، مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر استرس گرمایی در دو بازه ابتدا و پایان دوره خشکی بر توسعه غده پستان در گاوهای شیرده هلشتاین انجام دادند. در این مطالعه، اثر استرس گرمایی یا استرس سرمایی در طول دوره خشکی (۲۱ روز ابتدایی و بعد از دوره خشکی) بر بیان ژن و ساختار میکروسکوپی غده پستان بررسی شد. گاوها تا قبل از زایش تقریباً، ۴۵ روز خشک شدند و به صورت تصادفی به یکی از دو تیمار استرس گرمایی یا استرس سرمایی در طول ۲۱ روز اول دوره خشکی تخصیص یافتند. در روز ۲۲، گاوها به تیمار استرس گرمایی یا استرس سرمایی منتقل شدند و این ترکیبات ۴ تیمار متفاوت را ایجاد کردند: (۱) استرس گرمایی در طول کل دوره خشکی؛ (۲) استرس سرمایی در طول کل دوره خشکی؛ (۳) استرس گرمایی در ۲۱ روز اول خشکی و سپس، استرس سرمایی تا زایش؛ (۴) استرس سرمایی در ۲۱ روز اول خشکی و سپس، استرس گرمایی تا زایش. داده‌ها در دو دوره مورد بررسی قرار گرفتند: ۲۱ روز اول خشکی (دوره خشکی ابتدایی) و از روز ۲۲ تا زایش (دوره خشکی پایانی) و با استفاده از روش‌های PROC MIXED یا GLM در نرم‌افزار SAS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. بیوپسی‌های غده پستان در زمان‌های مختلف نسبت به خشک شدن جمع‌آوری شدند تا میزان بیان ژن‌ها در غده پستان و بافت‌شناسی مرتبط انجام شود. در طول دوره خشکی ابتدایی، میزان بیان ژن‌های *CASP3* (Cysteine-aspartic acid)، *IGF1R* (protease)، *IGF1R* (Insulin like growth factor 1 receptor)، *HSP90* (Heat shock protein 90)، *HSP90* (Heat shock factor)، *ATG3* (Autophagy related 3)، *BECL1* (Beclin 1)،

محدودیت زبان انجام شد. در هنگام بررسی مرور منابع، یک لیست ژنی مهم و کلیدی جمع‌آوری گردید که شناسایی مسیرهای مهم متابولیک-سیگنالینگ مرتبط با استرس گرمایی در گاوهای شیرده را تکمیل می‌کند (جدول ۱). شناسایی اثرات متقابل پروتئین-پروتئین با توجه به لیست ژنی نهایی حاصل از مرور منابع، منجر به ترسیم شبکه اثرمتقابل پروتئین-پروتئین شد که می‌تواند در شناسایی و معرفی ژن‌های هاب (با توجه به تعامل آن‌ها با سایر ژن‌های درگیر در شبکه) مربوط به استرس گرمایی در گاوهای شیری مؤثر باشد (شکل ۱).

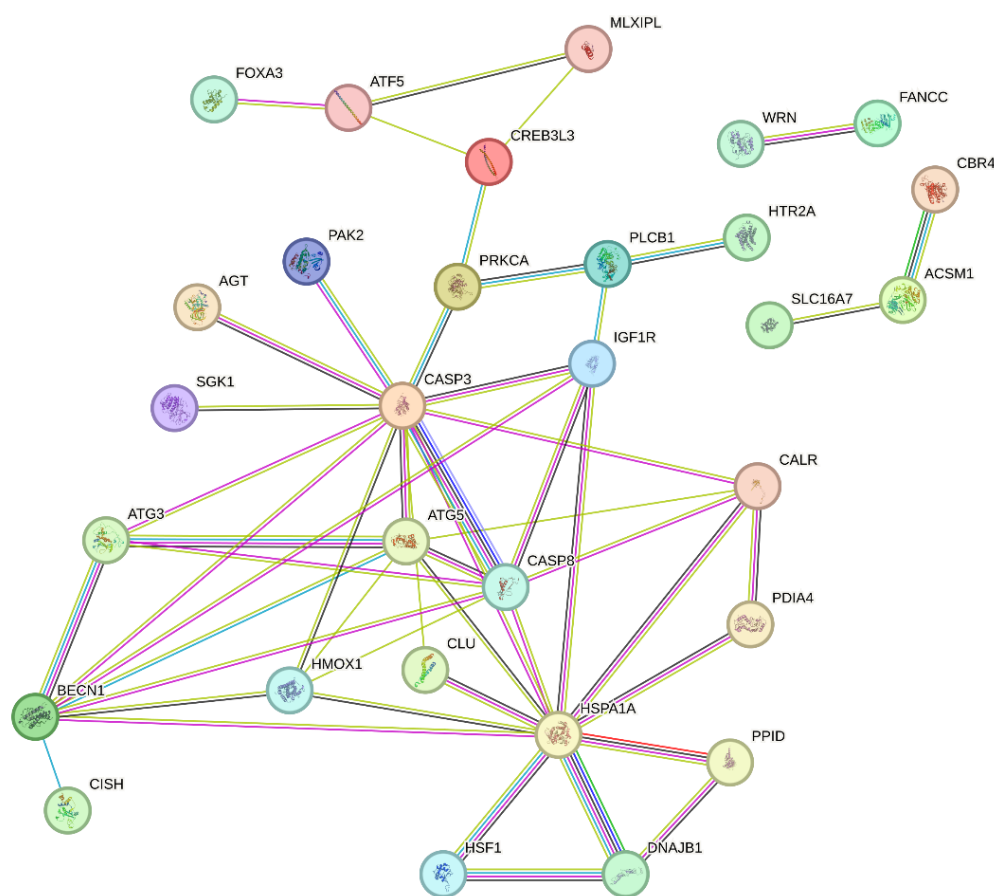
ساختار سلولی و پاسخ ایمنی افزایش می‌یابند، که به نوعی سیگنال‌دهی می‌کنند که فرایند آبشاری پستان در حال رخ دادن است.

ترسیم شبکه اثرمتقابل پروتئین-پروتئین

پایگاه‌های اطلاعاتی آنلاین مختلفی برای شناسایی mRNAهای کاندید مربوط به تأثیر استرس گرمایی بر قابلیت باروری گاوهای شیری جستجو شدند. مرور منابع با استفاده از موتورهای جستجوی PubMed و Google Scholar بدون

جدول ۱- لیست mRNAهای استخراج شده از مطالعات ترانسکریپتومی مرتبط با تأثیر استرس گرمایی بر روی باروری در گاوهای شیرده مبتنی بر مرور منابع

منبع	لیست ژنی
Li et al., 2023	<i>PDIA4, RORC, ZNF653, ASCL1, ZNF304, ATF5, CREB3L3, ATOH8, NR1D1, ID1, FOXA3, KCNIP4, SGK1, CALR, CLU, WWC1, DNAJB1, HMOX1, HSPA1A</i>
Skibieli et al., 2018	<i>PLCB1, PDE5A, AGER, PBX2, SYNPR, PTPRG, PRKCA, SLC16A7, HTR2A, PHKA1, NR4A1, FANCC, WRN, ABCA6, ABCA10, ARFGEF1, CBR4, CLDN3, MEST</i>
Koch et al., 2018	<i>PAK2</i>
Fabris et al., 2020	<i>ATG3, ATG5, BECN1, CASP3, CASP8, CSN2, HSF1, HSP70, HSP90, IGF1R, PRLR-LF, STAT5</i>
Dado-Senn et al., 2018	<i>LOC786474, ACSM1, LOC530437, LA-DQB, AGT, KLK7, IL20RB, MLXIPL, MYH6, KCNC4</i>



شکل ۱- شبکه اثرمتقابل پروتئین-پروتئین-ژن‌های استخراج شده از مطالعات ترانسکریپتومی مرتبط با تأثیر استرس گرمایی بر روی باروری در گاوهای شیرده با استفاده از مرور منابع

در گاوهای شیرده به ترتیب شناسایی شدند (جدول ۵-۲). مسیرهای اصلی متابولیسمی-سیگنالینگ شناسایی شده به طور کلی مسئول تنظیم پاسخ سلولی به استرس، اتصال پروتئین استرس گرمایی، ساختار آناتومی داخل سلولی و همچنین به طور قابل توجهی در سنتز هورمون‌های تیروئیدی و پاراتیروئیدی، مسیرهای سیگنالی PI3K-Akt, AMPK, MAPK, IL-17, mTOR, GnrH و TNF بودند. در مطالعه Fabris و همکاران در سال ۲۰۲۰ گزارش شده است که استرس گرمایی بیان ژن‌های *ATG5* و *ATG3* را کاهش می‌دهد. مطالعه‌های دیگر گزارش داده است که ژن *ATG5* در فرایندهای اختصاصی مرتبط با سیستم ایمنی نقش مهمی دارد (Xin et al., 2018). علاوه بر این، ژن *ATG5* برای تشکیل وزیکول اتوفازیک (Autophagic vesicle) ضروری است و اگر بیان ژن *ATG5* کاهش یابد، احتمال کاهش یا مهار کامل اتوفازی وجود دارد. بنابراین، آپوپتوز و اتوفازی برای بازسازی سلول‌های اپی‌تلیالی پستان و تکثیر سلولی در اواخر دوره خشکی مهم هستند و اثبات شده است که استرس گرمایی پیشرفت هر دو فرآیند را به خطر می‌اندازد (Pierdominici et al., 2012).

همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، ۳۰ گره (Node) با ۴۵ یال (Edge) در شبکه اثرمتقابل پروتئین-پروتئین وجود دارد. در مجموع ۹ ژن هاب، از جمله *CASP3*, *IGF1R*, *CASP3*, *ATG3*, *ATG5*, *CASP8*, *HMOX1*, *BECN1* و *HSPA1A* شناسایی شدند. تمام ژن‌های هاب شناسایی شده ژن‌های کدکننده پروتئین هستند. حاشیه‌نویسی ژن‌ها با استفاده از نرم‌افزارها و پایگاه‌های داده آنلاین DAVID (Sherman et al., 2009), PANTHER (Mi et al., 2013) و پایگاه داده STRING (Szkarczyk et al., 2019) انجام شد. این نرم‌افزارها و وبسایت‌ها، ابزارهای جامعی هستند که به کشف فرآیند بیولوژیکی (BP: Biological Process)، عملکرد مولکولی (Molecular Function)، جزء سلولی (Cellular Component) و مسیرهای سیگنالینگ مجموعه ژن استخراج شده کمک می‌کنند. تجزیه و تحلیل حاشیه‌نویسی ژن‌های درگیر در شبکه نشان داد که ژن‌های هاب در بیشتر عملکردهای مولکولی و فرآیندهای بیولوژیکی نقش دارند. در این راستا، مجموع تعداد ۱۱۱، ۶، ۸ و ۹۴ مسیر برای دسته‌های فرآیند بیولوژیکی، عملکرد مولکولی، اجزای سلولی و مسیرهای سیگنالینگ مربوط به استرس گرمایی

جدول ۲- مهمترین مسیرهای حاشیه‌نویسی ژن مربوط به فرآیند بیولوژیکی با استفاده از ژن‌های مرتبط با استرس گرمایی در گاوهای شیرده

False Discovery Rate (FDR)	Gene Count	Term Description	Term ID
1.35E-05	24	Cellular response to stimulus	GO:0051716
0.0042	20	Nitrogen compound metabolic process	GO:0006807
0.0036	18	Regulation of nitrogen compound metabolic process	GO:0051171
0.00021	15	Positive regulation of cellular metabolic process	GO:0031325
8.70E-06	13	Regulation of apoptotic process	GO:0042981
1.21E-05	13	Cellular response to stress	GO:0033554
0.0429	10	Regulation of transcription by RNA polymerase II	GO:0006357
0.0347	7	Regulation of phosphorylation	GO:0042325
0.0115	6	Regulation of MAPK cascade	GO:0043408
0.0205	6	Regulation of kinase activity	GO:0043549
0.0264	5	Cellular chemical homeostasis	GO:0055082
0.00021	4	Regulation of transcription from RNA polymerase II promoter in response to stress	GO:0043618

جدول ۳- مهمترین مسیرهای حاشیه‌نویسی ژن مربوط به عملکرد مولکولی با استفاده از ژن‌های مرتبط با استرس گرمایی در گاوهای شیرده

False Discovery Rate (FDR)	Gene Count	Term Description	Term ID
0.0071	21	Protein binding	GO:0005515
0.0037	12	Enzyme binding	GO:0019899
0.0185	5	Ubiquitin protein ligase binding	GO:0031625
0.0128	4	Unfolded protein binding	GO:0051082
0.0146	4	Heat shock protein binding	GO:0031072
0.0363	2	Cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic signaling pathway	GO:0097199

جدول ۴- مهمترین مسیرهای حاشیه‌نویسی ژن مربوط به اجزای سلولی با استفاده از ژن‌های مرتبط با استرس گرمایی در گاوهای شیرده

False Discovery Rate (FDR)	Gene Count	Term Description	Term ID
0.0217	28	Intracellular anatomical structure	GO:0005622
0.012	27	Organelle	GO:0043226
0.0027	26	Cytoplasm	GO:0005737
0.0038	26	Intracellular membrane-bounded organelle	GO:0043231
0.0089	20	Nucleus	GO:0005634
0.00045	17	Cytosol	GO:0005829
0.0024	17	Intracellular organelle lumen	GO:0070013
0.0217	3	Endoplasmic reticulum lumen	GO:0005788

جدول ۵- مهمترین مسیرهای حاشیه‌نویسی ژن مربوط به مسیرهای سیگنالینگ با استفاده از ژن‌های مرتبط با استرس گرمایی در گاوهای شیرده

False Discovery Rate (FDR)	Gene Count	Term Description	Term ID
0.001	5	MAPK signaling pathway	bta04010
0.00054	4	Thyroid hormone synthesis	bta04918
0.0081	4	PI3K-Akt signaling pathway	bta04151
0.0014	3	Cortisol synthesis and secretion	bta04927
0.0038	3	Parathyroid hormone synthesis, secretion and action	bta04928
0.0042	3	HIF-1 signaling pathway	bta04066
0.0044	3	TNF signaling pathway	bta04668
0.006	3	Estrogen signaling pathway	bta04915
0.0084	3	mTOR signaling pathway	bta04150
0.0084	3	Non-alcoholic fatty liver disease	bta04932
0.0088	3	NOD-like receptor signaling pathway	bta04621
0.0119	3	Calcium signaling pathway	bta04020
0.0141	3	Rap1 signaling pathway	bta04015
0.0221	2	ErbB signaling pathway	bta04012
0.0221	2	GnRH signaling pathway	bta04912
0.0263	2	IL-17 signaling pathway	bta04657
0.0412	2	AMPK signaling pathway	bta04152
0.0428	2	FoxO signaling pathway	bta04068
0.0473	2	Apelin signaling pathway	bta04371

نتیجه‌گیری کلی

نقطه شروعی برای مطالعات آینده در مورد استرس گرمایی در گاوهای شیرده در نظر گرفته شود.

همان‌طور که اشاره گردید، استرس گرمایی یکی از چالش‌های بزرگ در صنعت گاو‌داری است که پیامدهای منفی بر تولید شیر و قابلیت باروری گاوهای شیرده دارد. استفاده از تکنیک‌های مدیریتی، تغذیه‌ای و هورمونی می‌تواند تا حدی این اثرات را کاهش دهد، اما، بهترین راه‌حل طولانی مدت و کم هزینه، استفاده از راهبردهای مرتبط با ژنتیک و اصلاح‌نژاد جهت افزایش بهره‌وری دام‌ها است. انتخاب و اصلاح‌نژاد گاوهای دارای ژنوتیپ مقاومت به استرس گرمایی، همراه با استفاده از فناوری‌های آمیکس، بیوانفورماتیک و سیستم بیولوژی می‌تواند به بهبود عملکرد تولیدی و تولیدمثلی گاوها کمک کند. این روش‌ها نه تنها به بهبود اقتصادی واحدهای دامپروری کمک می‌کنند، بلکه به پایداری و سلامت محیط زیست نیز کمک می‌کنند. با توجه مرور منابع انجام شده برای شناسایی ژن‌های درگیر در استرس گرمایی گاوهای شیرده و همچنین، ترسیم شبکه اثرمتقابل پروتئین- پروتئین، ۹ ژن هاب (*IGF1R*، *CASP3*، *CALR*، *ATG3*، *ATG5*، *CASP8*، *HMOX1*، *BECN1* و *HSPA1A*) شناسایی شد. این ژن‌های هاب به طور کلی مسئول تنظیم پاسخ سلولی به استرس، اتصال پروتئین استرس گرمایی، ساختار آناتومی داخل سلولی و همچنین بطور قابل توجهی در سنتز هورمون‌های تیروئیدی و پاراتیروئیدی، مسیرهای سیگنالی *TNF* و *GnRH*، *mTOR*، *IL-17*، *MAPK*، *AMPK*، *PI3K-Akt* بودند. در این راستا، شناسایی ژن‌های هاب، مسیرها و عملکردهای مربوط به آن‌ها می‌تواند به درک بهتر ژنتیک و مکانیسم‌های دخیل در استرس گرمایی کمک کند و می‌تواند

منابع

- باباعباسی، ب.، ۱۳۹۵. بیوانفورماتیک سلولی و مولکولی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولیدمثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه ژنتیک، تهران، ایران: ۹ - ۳۱۸
- Aguilar, I., Misztal, I., and Tsuruta, S. (2010) "Genetic trends of milk yield under heat stress for US Holsteins." *Journal of Dairy Science*. 93(4), 1754-8.
- Berman, A. (2005). "Estimates of heat stress relief needs for Holstein dairy cows." *Journal of Animal Science*, 83(6), 1377-1384.
- Chebel, R. C., Santos, J. E., Reynolds, J. P., Cerri, R. L., Juchem, S. O., and et al. (2004). "Factors affecting conception rate after artificial insemination and pregnancy loss in lactating dairy cows." *Animal Reproduction Science*. 84(3-4), 239-55.
- Chebel, R. C., Santos, J. E., Reynolds, J. P., Cerri, R. L., Juchem, S. O., and et al. (2004). "Factors affecting conception rate after artificial insemination and pregnancy loss in lactating dairy cows." *Animal Reproduction Science*, 84(3-4), 239-255.
- Cowley, F.C. Barber, D.G. Houlihan, A.V. and Poppi, D.P. (2015) "Immediate and residual effects of heat stress and restricted intake on milk protein and casein composition and energy metabolism." *Journal of Dairy Science*. 98, 2356-2368.
- Cuellar, C.J., Saleem, M., Jensen, L.M. and Hansen, P.J., (2023). "Differences in body temperature regulation during heat stress and seasonal depression in milk yield between Holstein, Brown Swiss, and crossbred cows." *Journal of Dairy Science*, 106(5), 3625-3632.
- Dado-Senn, B., Skibieli, A. L., Fabris, T. F., Zhang, Y., Dahl, G. E., and et al. (2018). "RNA-Seq reveals novel genes and pathways involved in bovine

- Habimana, V., Nguluma, A.S., Nziku, Z.C., Ekine-Dzivenu, C.C., Morota, G., and et al (2023). "Heat stress effects on milk yield traits and metabolites and mitigation strategies for dairy cattle breeds reared in tropical and sub-tropical countries." *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1121499.
- Hahn, G. L., Mader, T. L., and Eigenberg, R. A. (2003). "Perspective on development of thermal indices for animal studies and management." *Interaction between Climate and Animal Production*, 31–44.
- Han, Z.Y. Mu, T. and Yang, Z. (2015). "Methionine protects against hyperthermia-induced cell injury in cultured bovine mammary epithelial cells." *Cell Stress Chaperon*, 20, 109–120.
- Hu, H., Wang, J., Gao, H., Li, S., Zhang, Y., and et al. (2016). "Heat-induced apoptosis and gene expression in bovine mammary epithelial cells." *Animal Production Science*. 56, 918.
- Kadzere, C. T., Murphy, M. R., Silanikove, N., and Maltz, E. (2002). "Heat stress in lactating dairy cows: a review." *Livestock Production Science*. 77, 59-91.
- Koch, F., Lamp, O., Eslamizad, M., Weitzel, J., and Kuhla, B. (2016). "Metabolic response to heat stress in late-pregnant and early lactation dairy cows: Implications to Liver-Muscle Crosstalk." *PloS One*, 11(8), e0160912.
- Li, G., Yu, X., Portela Fontoura, A. B., Javaid, A., de la Maza-Escolà, V. S., and et al. (2023). "Transcriptomic regulations of heat stress response in the liver of lactating dairy cows." *BMC Genomics*, 24(1), 410.
- Li, L., Sun, Y., Wu, J., Li, X., Luo, M., and et al. (2015). "The global effect of heat on gene expression in cultured bovine mammary epithelial cells." *Cell Stress Chaperon*. 20, 381–389.
- Mader, T. L., Davis, M., and Brown-Brandl T. (2006). "Environmental factors influencing heat stress in feedlot cattle." *Journal of Animal Science*. 84(3), 712–9.
- Nardone, A., Ronchi, B., Lacetera, N., and Bernabucci, U. (2006). "Climatic effects on productive traits in livestock." *Veterinary Research Communications*, 30, 75.
- Nardone, A., Ronchi, B., Lacetera, N., Ranieri, M. S., and Bernabucci, U. (2010) "Effects of climate changes on animal production and sustainability of livestock systems." *Livestock science*, 130(1–3), 57–69.
- Negrón-Pérez, V. M., Fausnacht, D. W., and Rhoads, M. L. (2019). "Invited review: Management strategies capable of improving the reproductive performance of heat-stressed dairy cattle." *Journal of Dairy Science*, 102(12), 10695–10710.
- Pierdominici, M., Vomero, M., Barbati, C., Colasanti, T., Maselli, A., and et al. (2012). "Role of autophagy in immunity and autoimmunity, with a special focus on systemic lupus erythematosus." *The FASEB Journal*, 26(4), 1400-1412.
- Rahman, M. B., Vandaele, L., Rijsselaere, T., Maes, D., Hoogewijs, M., and et al. (2011). "Scrotal insulation and its relationship to abnormal morphology, chromatin protamination and nuclear shape of mammary involution during the dry period and under environmental heat stress." *Scientific Reports*, 8(1), 11096.
- Dahl, G. E., Tao, S., and Laporta, J. (2017). "Late gestation heat stress of dairy cattle programs dam and daughter milk production." *Journal of Animal Science*, 95, 5701-5710.
- De Rensis, F., Garcia-Ispuerto, I., and López-Gatius, F. (2015). "Seasonal heat stress: Clinical implications and hormone treatments for the fertility of dairy cows." *Theriogenology*, 84(5), 659–666.
- do Amaral, B. C., Connor, E. E., Tao, S., Hayen, J., Bubolz, J., and et al. (2009). "Heat-stress abatement during the dry period: does cooling improve transition into lactation?" *Journal of Animal Science*, 92(12), 5988–5999.
- Fabris, T. F., Laporta, J., Corra, F. N., Torres, Y. M., Kirk, D. J., and et al. (2017). "Effect of nutritional immunomodulation and heat stress during the dry period on subsequent performance of cows." *Journal of Animal Science*, 100(8), 6733–6742.
- Fabris, T. F., Laporta, J., Skibieli, A. L., Dado-Senn, B., Wohlgemuth, S. E., and et al. (2020). "Effect of heat stress during the early and late dry period on mammary gland development of Holstein dairy cattle." *Journal of Dairy Science*, 103(9), 8576–8586.
- Fan, C., Su, D., Tian, H., Li, X., Li, Y., and et al. (2018). "Liver metabolic perturbations of heat-stressed lactating dairy cows." *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 31(8), 1244–1251.
- Ferreira, F. C., Gennari, R. S., Dahl, G. E., and De Vries, A. (2016). "Economic feasibility of cooling dry cows across the United States." *Journal of Animal Science*, 99(12), 9931–9941.
- Flamenbaum, I., Galon, N. (2010). "Management of heat stress to improve fertility in dairy cows in Israel." *Journal of Reproduction and Development*, 56 (Suppl), S36-41.
- Funk, D. A. (1993). "Optimal genetic improvement for the high producing herd." *Journal of Dairy Science*. 76(10), 3278–3286.
- Furey, T. S. (2012). "ChIP-seq and beyond: new and improved methodologies to detect and characterize protein-DNA interactions." *Nature Reviews Genetics*. 2012, 840–852.
- Gao, S. T., Guo, J., Quan, S. Y., Nan, X. M., Fernandez, M. S., and et al. (2017). "The effects of heat stress on protein metabolism in lactating Holstein cows." *Journal of Dairy Science*, 100(6), 5040-5049.
- Gao, S. T., Lu Ma, Zheng Zhou, Z. K. Zhou, Lance H. and et al. (2019). "Heat stress negatively affects the transcriptome related to overall metabolism and milk protein synthesis in mammary tissue of midlactating dairy cows." *Physiological Genomics*. 51(8), 400–9.
- Gupta, S., Sharma, A., Joy, A., Dunshea, F. R., and Chauhan, S. S. (2022). "The impact of heat stress on immune status of dairy cattle and strategies to ameliorate the negative effects." *Animals*, 13(1), 107.

- West J. W. (1999). "Nutritional strategies for managing the heat-stressed dairy cow." *Journal of Animal Science*, 77 Suppl 2, 21–35.
- West, J. W. (2003) "Effects of heat-stress on production in dairy cattle." *Journal of Dairy Science*. 86(6), 2131–44.
- West, J. W. (2003). "Effects of heat-stress on production in dairy cattle." *Journal of Animal Science*, 86(6), 2131–2144.
- Yadav, B., Singh, G., Wankar, A., Dutta, N., Chaturvedi, V. B., and et al. (2016). "Effect of simulated heat stress on Digestibility, Methane Emission and metabolic adaptability in crossbred cattle." *Asian-Australas Journal of Animal Science*. 29(11), 1585–92.
- Ye, X., Zhou, X. J., and Zhang, H. (2018). "Exploring the role of autophagy-related gene 5 (ATG5) yields important insights into autophagy in autoimmune/autoinflammatory diseases." *Frontiers in Immunology*, 9, 2334.
- Zimelman, R. B., Rhoads, R. P., Rhoads, M. L., Duff, G. C., Baumgard, L. H., and et al. (2009). "Are evaluation of the impact of temperature humidity index (THI) and black globe humidity index (BGHI) on milk production in high producing dairy cows." In Proceedings of the Southwest Nutrition Conference. *USDA Cooperative State Research, Education, and Extension Service (CSREES)*, 158-169.
- spermatozoa in Holstein-Friesian and Belgian Blue bulls." *Theriogenology*, 76(7), 1246–1257.
- Rezagholidvand, A., Nikkhah, A., Khabbazan, M.H., Mokhtarzadeh, S., Dehghan, M., and et al. (2021). "Feedlot performance, carcass characteristics and economic profits in four Holstein-beef crosses compared with pure-bred Holstein cattle." *Livestock Science*, 1871-1413.
- Rhoads, M.L. Kim, J.W. Collier, R.J. Crooker, B.A. Boisclair, Y.R. and et al. (2010) "Effects of heat stress and nutrition on lactating Holstein cows: II. Aspects of hepatic growth hormone responsiveness." *Journal of Dairy Science*. 93, 170–179.
- Sadeghi-Sefidmazgi, A., Moradi-Shahrbabak, M., Nejati-Javaremi, A., Miraei-Ashtiani, S. R., and Amer, P. R. (2012). "Breeding objectives for Holstein dairy cattle in Iran." *Journal of Dairy Science*, 95(6), 3406–3418.
- Skibieli, A. L., Peñagaricano, F., Amorín, R., Ahmed, B. M., Dahl, G. E., and et al. (2018). "In utero heat stress alters the offspring epigenome." *Scientific Reports*, 8:14609.
- Skibieli, A. L., Peñagaricano, F., Amorín, R., Ahmed, B. M., Dahl, G. E., and et al. (2018). "In utero heat stress alters the offspring epigenome." *Scientific Reports*, 8(1), 14609.
- St-Pierre, N. Cobanov, B., and Schnitkey, G. (2003). "Economic losses from heat stress by US livestock industries." *Journal of Dairy Science*. 86, E52–E77.
- Tao, S., Bubolz, J. W., do Amaral, B. C., Thompson, I. M., Hayen, M. J., and et al. (2011). "Effect of heat stress during the dry period on mammary gland development." *Journal of Animal Science*, 94(12), 5976–5986.
- Tao, S., Orellana, R. M., Weng, X., Marins, T. N., Dahl, G. E., and et al. (2018). "Symposium review: The influences of heat stress on bovine mammary gland function." *Journal of Animal Science*, 101(6), 5642–5654.
- Tao, S., Thompson, I. M., Monteiro, A. P. A., Hayen, M. J., Young, L. J., and et al. (2012). "Effect of cooling heat-stressed dairy cows during the dry period on insulin response." *Journal of Dairy Science*, 95(9), 5035-5046.
- Thatcher, W. W., and Collier, R. J. (1986). "Effects of climate on bovine reproduction." In: *Current Therapy in Theriogenology 2*. (D. A. Morrow, ed.), W. B. Saunders, Philadelphia. 301-309.
- Vermunt, J. J., and Tranter, B. P. (2011). "Heat stress in dairy cattle—a review, and some of the potential risks associated with the nutritional management of this condition." In *Review of AVA QLD Division Conference 25-27/3/10 (pp. 212-221)*. Australian Veterinary Association.
- Walters, A. H., Saacke, R. G., Pearson, R. E., and Gwazdauskas, F. C. (2006). "Assessment of pronuclear formation following in vitro fertilization with bovine spermatozoa obtained after thermal insulation of the testis." *Theriogenology*, 65(6), 1016–1028.

Publisher Note

Animal Science Students Scientific Association, Campus of Agriculture and Natural Resources at the University of Tehran

Submit Your Manuscript:

https://domesticjsj.ut.ac.ir/contacts?_action=loginForm



Scientific-Extensional Article

The genetic landscapes of heat stress on dairy cattle fertility; recent insights based on genetic markers, gene networks, and metabolic-signaling pathways

Seyed Midia Pirkhezranian¹, Seyed Reza Miraei-Ashtiani^{2*} , Mostafa Sadeghi^{2*}  and Farzad Ghafouri³ 

¹ M.Sc. Student of Animal and Poultry Breeding & Genetics, Department of Animal Science, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Alborz, Iran

² Professor of Animal Breeding and Genetics, Department of Animal Science, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Alborz, Iran

³ Associate Professor of Animal Breeding and Genetics, Department of Animal Science, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Alborz, Iran

³ Ph.D. Candidate of Animal and Poultry Breeding & Genetics, Department of Animal Science, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Alborz, Iran

 <https://doi.org/10.22059/domesticj.2025.387035.1175>

Abstract

Holstein cows are considered one of the most important dairy cattle breeds in the world due to their exceptional milk production ability and adaptability to various climatic conditions. Heat stress represents a major challenge for the dairy industry, particularly in tropical and subtropical regions, as it negatively impacts milk production, fertility and the overall health of dairy cows. Consequences of heat stress include decreased dry matter intake, increased rectal temperature and respiratory rate, and decreased milk production and quality. In addition, heat stress can disrupt the intrauterine environment and cause the calves of heat-stressed cows to have lower weight and size. Numerous studies have shown that heat stress affects morphology, DNA methylation, and gene expression in both liver and breast tissue. Heat stress has also been observed to alter DNA methylation patterns of the liver and mammary gland, which negatively impacts mammary gland development during the dry period, which may subsequently lead to reduced milk production. Additionally, heat stress has been shown to affect energy metabolism and nucleotides in dairy cows. Various strategies have been proposed to alleviate heat stress, including nutritional management, hormonal therapy, and the introduction of cooling systems. In this study, nine hub genes (*IGF1R*, *CASP3*, *CALR*, *ATG3*, *ATG5*, *CASP8*, *HMOX1*, *BECN1*, and *HSPA1A*) involved in heat stress in dairy cows were identified through a literature review and construction of a protein-protein interaction network. These genes are crucial in the regulation of cellular responses to stress, binding of heat shock proteins, intracellular anatomical structure and synthesis of thyroid and parathyroid hormones, as well as various signaling pathways including PI3K-Akt, AMPK, MAPK, IL-17, mTOR, GnRH, and TNF. In this context, selecting and breeding dairy cows with heat stress-resistant genotypes by integrating different layers of omics technology and genetic markers can significantly increase production and reproductive performance. This approach may serve as a fundamental step for future studies addressing heat stress in dairy cattle.

Keyword(s): Dairy cattle, Fertility, Gene networks, Heat stress, Metabolic-signaling pathways



AnimSSAUT

*Corresponding Author E-mail: ashtiani@ut.ac.ir and sadeghimos@ut.ac.ir

Section: Animal Breeding and Genetics

Associate Editor: Dr. Masoumeh Naserkheil

Received: 15 Dec 2024

Revised: 04 Jan 2025

Accepted: 17 Jan 2025

Published online: 30 Apr 2025

Citation: Pirkhezranian, S. M., Miraei-Ashtiani, S. R., Sadeghi, M., Ghafouri, F. The genetic landscapes of heat stress on dairy cattle fertility; recent insights based on genetic markers, gene networks, and metabolic-signaling pathways. *Professional Journal of Domestic*, 2025; 25(1): 5-18.



* This article was accepted at the 1st International & 2nd National Conference of Domestic Journal, University of Tehran.