JAER

2025, 1(4): 1-12

Journal of Animal Environmental Reaserch

Journal homepage: http://www.journalaer.com

Research Article

Fit protein interaction network based on gene expression data for dairy cattle fertilit

Seyyed Homayoun Farhangfar, Mahdi Zeya *, Elham Behdani, Mohamadbagher Montazertorbati

Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Birjand, Birjand, Iran

Key Words

Fertility in dairy cattle
Functional proteins
Gene expression
Gene network
Interaction network

Abstract

Introduction: Reproductive traits in the livestock industry are of significant importance, and this importance is continuously increasing over time. The significance lies in the direct impact these traits have on the profitability of livestock breeding units, garnering increasing attention day by day. Fertility rate is one of the crucial traits in the field of animal husbandry, reflecting an animal's ability to produce offspring and new generations. For livestock producers, fertility rate holds great importance as its improvement leads to enhanced production levels and efficiency in the breeding unit. In the field of bioinformatics, identifying genes within genomic sequences is of paramount importance. Genes serve as the fundamental units of heredity, encapsulating information about the structure and function of cells and organisms. This study aims to investigate the protein-protein interaction network influencing dairy cow fertility based on gene expression data.

Materials & Methods: To investigate the mechanisms of the effect of microRNAs on fertility, a gene region data mining approach was used to search for new genes and potential mechanisms related to the mentioned trait in cows. Genes related to fertility in cows were searched in the NCBI database, and then, the results were analyzed using GEO2R and the R software. Subsequently, the gene network was created using the String database. The DAVID database was also used to study the biological aspects of genes. Finally, the obtained relationships were visualized using the Cytoscape software.

Results: The findings of this research have shown that many genes including CDK1, PPP2R3C, NDC80, ENY2, WDR12, MRPL27, LAPTM5, C1QB, MCM5 and TPX2 are affected by different biological pathways in endometrial tissue. These effects can affect the fertility of animals in different ways and thus help to improve their production performance, and in other words, the studied genes are able to be regulated through biological pathways in the endometrial tissue of the uterine wall and, as a result, affect things like Affect animal fertility.

Conclusion: This study may allow livestock farmers to implement more optimal strategies to improve animal fertility.

Article info

* Corresponding Author's email: mzeya1993@gmail.com

Received: 22 July 2024
Reviewed: 27 August 2024
Revised: 29 October 2024
Accepted: 30 December 2024

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

مقاله علمی - پژوهشی

برازش شبکه برهمکنش پروتئین‌های مؤثر بر باروری گاوشیری بر اساس داده‌های بیان ژن

*سید همایون فرهنگ فر، مهدی ضیاء *، الهام بهدانی، محمدباقر منتظرتربتی*

گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

کلمات کلیدی

باروری گاوشیری
بیان ژن
پروتئین‌های مؤثر
شبکه برهمکنش
شبکه ژنی

چکیده

مقدمه: صفات تولیدمثلی در صنعت دامپروری از اهمیت بالایی برخوردار است که این اهمیت به‌مرورزمان در حال افزایش است. این اهمیت به‌دلیل تأثیر مستقیمی است که این صفات بر سودآوری واحدهای دامپروری دارند و این مسئله روزبه‌روز موردتوجه بیش‌تری قرار می‌گیرند. نرخ باروری یکی از صفات مهم در حوزه دامداری است که به توانایی یک دام در تولید نسل و نسل جدید اشاره دارد. برای تولیدکنندگان دام، نرخ باروری اهمیت زیادی دارد، زیرا افزایش این نرخ باعث بهبود در میزان تولید و بهره‌وری واحد دامپروری می‌شود. در زمینه دانش بیوانفورماتیک، یافتن ژن‌ها در میان توالی‌های ژنومی از اهمیت به سزایی برخوردار است. ژن‌ها واحد اصلی و اساسی وراثت هستند و اطلاعات مربوط به ساختار و عملکرد سلول‌ها و ارگانیسم‌ها را در خود جای‌داده‌اند. این مطالعه باهدف بررسی شبکه برهمکنش پروتئین‌های مؤثر بر باروری گاوشیری بر اساس داده‌های بیان ژن اجراشده است.

مواد و روش‌ها: برای بررسی سازوکارهای اثر ریز ریبونوکلئیک‌اسیدها برخصوصیت باروری، از طریق داده‌کاوی ناحیه ژن‌ها، به جستجوی ژن جدید و سازوکار احتمالی مرتبط با صفت مزبور در گاو پرداخته شد. ژن‌های مرتبط با باروری در گاو، از پایگاه اطلاعاتی NCBI جستجو شد، سپس توسط GEO2R و با استفاده از نرم‌افزار R نتایج، تجزیه‌وتحلیل گردید و پس از آن، شبکه بین ژنی، توسط پایگاه اطلاعاتی String ایجاد گردید. هم‌چنین از پایگاه DAVID برای مطالعه بیولوژیکی ژن‌ها، استفاده شد و در پایان، ارتباط به‌دست‌آمده، توسط نرم‌افزار Cytoscape مجسم سازی شد.

نتایج: یافته‌های این تحقیق نشان داده‌اند که ژن‌های زیادی ازجمله CDK1، PPP2R3C، NDC80، ENY2، WDR12، MRPL27، LAPTM5، C1QB، MCM5 و TPX2 توسط مسیرهای بیولوژیکی مختلف در بافت آندومتریم اثر می‌گذارند. این اثرات می‌توانند به طرق مختلفی بر باروری حیوانات تأثیر بگذارند و از این طریق به بهبود عملکرد تولیدی آن‌ها کمک کنند و به‌عبارت‌دیگر، ژن‌های موردبررسی توانمندند که از طریق مسیرهای بیولوژیکی در بافت آندومتریم دیوار رحم تنظیم شوند و درنتیجه، بر اموری مانند باروری حیوانات تأثیرگذار باشند.

بحث و نتیجه‌گیری: این مطالعه ممکن است به دامداران این امکان را بدهد تا استراتژی‌های بهینه‌تری را برای بهبود باروری حیوانات اجرا کنند.

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول:
mzeya1993@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱ مرداد ۱٤۰۳
تاریخ داوری: ٦ شهریور ۱٤۰۳
تاریخ اصلاح: ۸ آبان ۱٤۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۰ دی ۱٤۰۳

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

مقدمه

باروری در صنایع دامپروری به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار بر بهره‌وری و پایداری تولید، اهمیت دارد، بهبود باروری حیوانات در صنایع دامپروری می‌تواند از طریق اجرای راهکارهای مختلف صورت گیرد، هورمون درمانی یکی از مهم‌ترین راهکارها برای بهبود باروری در دام‌ها است. (۱). تولیدمثل انتخابی یا انتخاب ژنتیکی یک روش پیشرفته در بهبود ژنتیک حیوانات مزرعه‌ای است. این فرآیند از انتخاب و ترکیب حیوانات با خصوصیات مورد نظر به‌منظور بهبود و ارتقای ویژگی‌های خاص در نسل آینده استفاده می‌کند، فناوری‌های باروری کمک‌کننده ابزارهای پیشرفته‌ای هستند که در افزایش تعداد و کیفیت نسل حیوانات و بهبود عملکرد تولیدی آن‌ها مؤثر هستند (۲). استفاده از نشانگرهای مولکولی به تکنیک‌هایی اطلاق می‌شوند که برای ما امکان تحلیل و شناسایی دقیق ویژگی‌های ژنتیکی حیوانات را فراهم می‌کنند. این تکنیک‌ها در زمینه‌های مختلفی ازجمله انتخاب ژنتیکی، شناسایی بیماری‌ها و اصلاح ژنتیک حیوانات مؤثر هستند (۳). مشکلاتی در بهبود ژنتیکی حاصل از انتخاب بر مبنای فنوتیپ صفات مرتبط با باروری وجود دارد که به‌نحوی با ویژگی‌هایی که دارای وراثت‌پذیری پایین هستند، مرتبط می‌باشند. استفاده از نشانگرهای مولکولی می‌توانند به بهبود بهره‌وری و کاهش هزینه‌ها در برنامه‌های انتخاب کمک کنند (۴). بیوانفورماتیک دانش جامعی متشکل از علوم مختلف مانند علوم کامپیوتر و مهندسی است که هدف آن گردآوری اطلاعات و پردازش آن‌ها در زمینه علوم زیستی می‌باشد (۵). پیشرفت‌های زیادی که در زمینه ژنتیک مولکولی و نرم‌افزارهای رایانه‌ای اتفاق‌افتاده است، منجر به گسترش علم بیوانفورماتیک و تأثیرگذاری آن در شاخه‌های علوم زیستی شده است، هم چنین بیوانفورماتیک به همراه روش‌های آزمایشگاهی پیشرفت چشمگیری در موضوعات مختلف، به‌ویژه بررسی و تحلیل بیان ژن، داشته است(۶). در حوزه بیوانفورماتیک، برنامه‌های محاسباتی و سرورهای آنلاین از ابزارهای رایج در آنالیز و شناسایی توالی پروتئین می‌باشند (۷). داده‌های بیان ژن به‌عنوان اطلاعات ارزشمندی در زمینه شبکه‌های بیولوژیک، حالات سلولی و فهم عملکرد ژن‌ها شناخته می‌شوند. این داده‌ها توانمندی بالقوه برای تحلیل و درک ارتباطات و تعاملات میان مولکول‌های بیولوژیکی و نقش آن‌ها در سلول و سطح سیستمی را فراهم می‌کنند، تحلیل این اطلاعات می‌توانند به ما کمک کنند تا نحوه تغییرات در بیان ژن‌ها در شرایط سلامت و بیماری را درک کنیم (۸). تحقیقات بیوانفورماتیک در زمینه باروری در دام‌های سبک و سنگین از اهمیت بالایی برخوردار هستند. در این تحقیقات از داده‌های بیولوژیکی، ژنتیکی و مولکولی بهره می‌برند تا الگوها و ارتباطات مختلفی را در مسئله باروری در دام‌ها مشخص کنند، نیمرخ‌های بیان مشخص می‌کنند که چه مقدار از هر ژن در یک سلول یا بافت برای ایجاد یک ویژگی خاص بیان می‌شود (۹). تحلیل و بررسی نیمرخ‌های بیان ژن در گاوها در دوران بارداری و مراحل مختلف رشد و نمو جنین، به ما کمک می‌کند تا مکانیسم‌های مولکولی در این دوره‌ها را درک کرده و اطلاعات ارزشمندی را برای بهبود مدیریت تولید و بهره‌وری در صنعت دامپروری فراهم آوریم. (۱۰). از آن جا که باروری یکی از ویژگی‌های مهم حیوانات اهلی هستند و به‌عنوان یک صفت مهم اقتصادی در صنعت دامداری محسوب می‌شود. توسعه تحقیقات در زمینه ژنومیک حیوانات به ما امکان می‌دهد تا به‌صورت دقیق‌تر به بهبود باروری در حیوانات بپردازیم، به‌همین منظور تحقیق حاضر با هدف بررسی شبکه برهمکنش پروتئینی مؤثر باصفت باروری گاوشیری با استفاده از داده‌های بیان ژن اجرا شد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش که به‌منظور شناسایی و بررسی چگونگی اثر شبکه برهمکنش پروتئینی مؤثر بر باروری گاوشیری به‌کمک داده‌های بیان ژنی انجام پذیرفت، مراحل ذیل اجرا شدند:

استخراج داده‌ها: در نخستین مرحله، داده‌های مربوطه به باروری گاوشیری با شماره دسترسی GSE46274 از پایگاه اطّلاعات داده NCBI استخراج شد، این داده‌ها مربوط به اطّلاعات بیان ژن از بافت آندومتریم در گاوشیری بودند. پس از باربرداری داده‌ها، کیفیّت داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت و جهت دست‌یابی به داده‌های نرمال، از تکنیک تبدیل داده‌ها (ترانسفورماسیون) استفاده شد.

شناسایی ژن‌ها: در گام بعد، به شناسایی ژن‌هایی که در باروری گاوشیری بر اساس افزایش و یا کاهش عملکرد میان دو گروه بارور و نابارور نقش دارند، پرداخته شد. در این مرحله، میان گاوهایی با باروری مطلوب و گاوهایی که باروری نامطلوب و پایینی داشتند، مقایسه انجام گردید و در انتهای این مرحله، فهرستی مبتنی بر ژن‌هایی که میان دو گروه یادشده، متفاوت بیان‌شده‌اند، نمایان شدند.

روابط میان ژن‌ها: از فهرست ژن‌های به‌دست‌آمده در گام قبل، برای برازش شبکهٔ بر همکنش پروتئینی استفاده گردید. بدین منظور، به کمک پایگاه اطّلاعات داده STRING روابط میان ژن‌ها و عوامل رونویسی که بیان آن‌ها افزایش و یا کاهش بیان داشته است، بررسی گردیدند.

شناسایی مسیرهای ژنی: در مرحله بعد از پایگاه اطّلاعات داده DAVID برای شناسایی مسیرهای ژنی و فرایندهای بیولوژیکی

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

مرتبط با ژن‌های هدف موجود در شبکهٔ برهمکنش استفاده شد (۱۱).

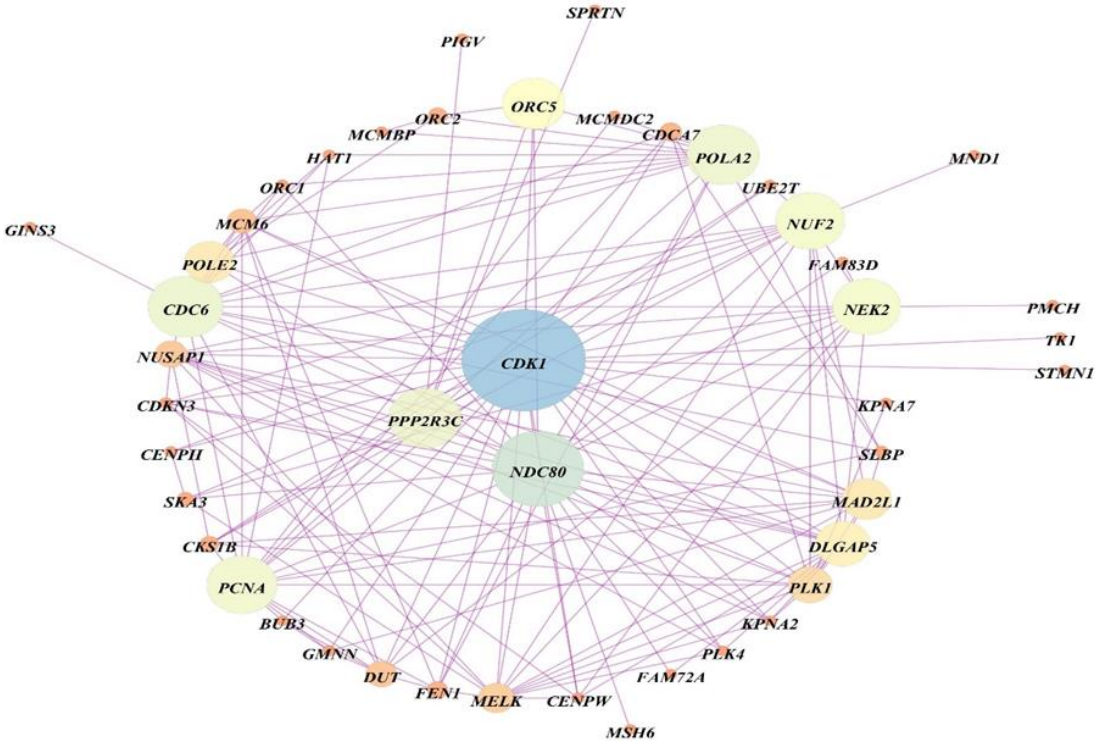
مجسم‌سازی شبکه‌ها: در آخرین گام نیز شبکه‌های بین ژن‌ها توسط نرم‌افزار Cytoscape منسجم و مجسم‌سازی شدند.

نتایج

در این مطالعه به‌منظور تهیّه بانک اطّلاعات ژنی از پایگاه داده NCBI که مشهورترین اطلس ژنی است استفاده گردید و ژن‌های مؤثر در باروری به تفکیک شناسایی گردید.

نتایج حاصل پایگاه‌داده STRING: ترتیب و ترکیب فاکتورهای تنظیمی مانند فاکتورهای انتظاری و ترکیب‌های پروتئینی در سلول‌ها مشخص‌کننده عملکرد ژن‌ها می‌باشند؛ که می‌توانند تأثیر مستقیمی بر فعالیت ژن‌ها داشته باشند (۱۲).

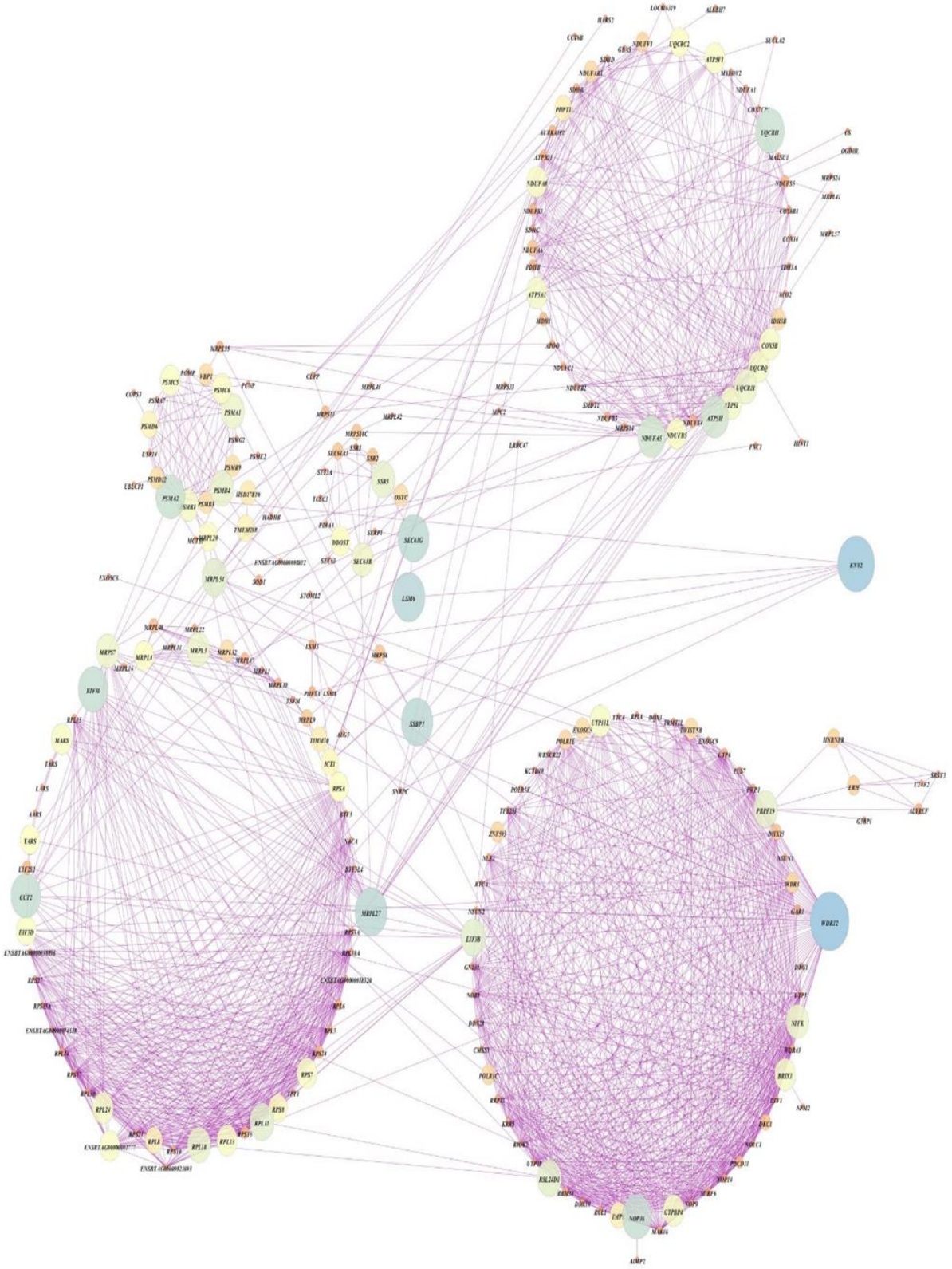
ژن‌های افزایش بیان یافته مؤثر بر باروری: مطالعات بر روی شبکه برهمکنش پروتئینی به‌وسیله تکنیک‌های از جمله تحلیل‌های بیوانفورماتیکی انجام می‌گردد تا بر همکنش‌های مولکولی میان پروتئین‌ها و ژن‌ها را بررسی شود. در این صورت، اگر نتایج نشان دهند که ژن‌های خاصی بر افزایش بیان ژن‌های باروری گاو اثر دارند، این می‌تواند به معنای مشارکت مثبت آن‌ها در مسیرها و فرآیندهای مرتبط با باروری باشد که در ادامه به تعدادی از این ژن‌ها پرداخته می‌شود. تجزیه و تحلیل ژن‌های افزایش بیان یافته موثر بر شبکه اول برهمکنش پروتئینی با استفاده از پایگاه داده STRING مشخص نمود که ژن‌های CDK1، PPP2R3C و NDC80 که در شکل ۱ مشخص شده‌اند ممکن است در چرخه سلولی و فرآیندهای میتوزی گاو نقش داشته باشند که در نتیجه می‌تواند به افزایش باروری گاو منجر شود و با افزایش بیان خود در گاو باعث افزایش باروری گاو گردند. تجزیه و تحلیل ژن‌های افزایش بیان یافته موثر بر شبکه دوم برهمکنش پروتئینی به‌دست آمده توسط پایگاه داده STRNG نیز مشخص نمود ژن‌های ENY2، WDR12 و MRPL27 مشخص شده در شکل ۲ می‌توانند باعث افزایش بیان باروری گردند. این نتایج نیاز به تحقیقات بیش‌تری دارند تا اطمینان حاصل شود که این ژن‌ها واقعاً می‌توانند به افزایش باروری گاو منجر شوند.



شکل ۱: شبکهٔ اول بر همکنش ژن‌های هم بیان افزایش بیان یافته

تغییر رنگ از قرمز به آبی و اندازه بزرگ‌تر هر ژن نشانه پر رنگ شدن اهمیت ژن در برقراری ارتباطات شبکه می‌باشد

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

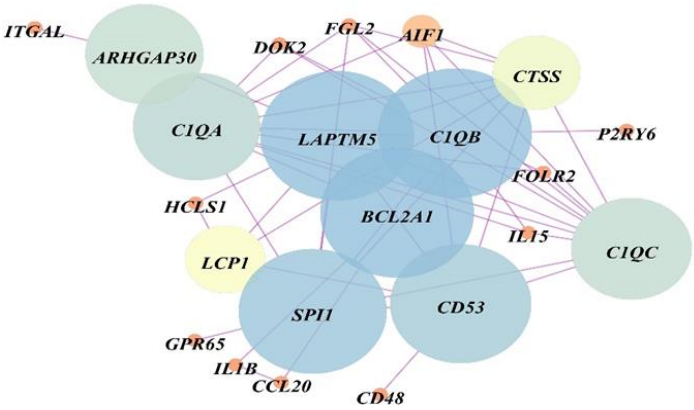


شکل ۲: شبکهٔ دوم بر همکنش ژن‌های هم بیان افزایش بیان یافته

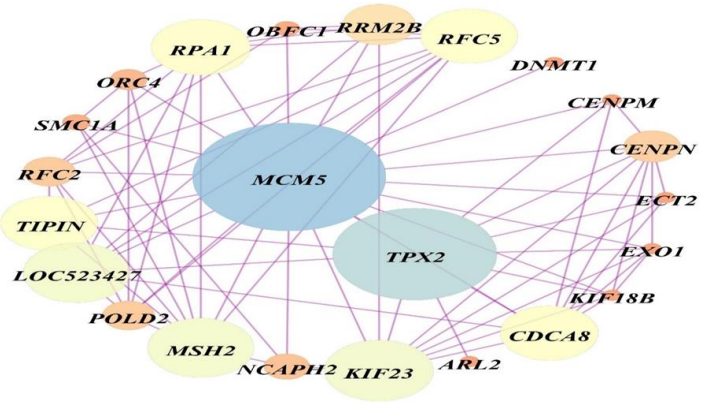
تغییر رنگ از قرمز به آبی و اندازه بزرگ‌تر هر ژن نشانه پر رنگ شدن اهمیت ژن در برقراری ارتباطات شبکه می‌باشد

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

ژن‌های کاهش بیان یافته مؤثر بر باروری: مطالعات متعددی بر روی شبکه بر همکنش پروتئینی به‌وسیلهٔ تکنیک‌های مختلف انجام گردیده تا به‌طور دقیق‌تر بر همکنش‌های مولکولی میان پروتئین‌ها و ژن‌ها را بررسی کنند. در این حالت، اگر نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده این باشند که ژن‌های خاصی بر کاهش بیان ژن‌های باروری گاو اثر دارند، این می‌تواند به معنای عدم مشارکت مثبت آن‌ژن‌ها در مسیرها و فرآیندهای مرتبط با باروری می‌باشد که در ادامه به تعدادی از این ژن‌ها پرداخته می‌شود. تجزیه و تحلیل ژن‌های کاهش بیان یافته موثر بر شبکه اول برهمکنش پروتئینی با استفاده از پایگاه داده STRING مشخص نمود که ژن های LAPTM5 و C1QB که در شکل ۳ مشخص شده‌اند می‌تواند به کاهش باروری گاو منجر شود و با افزایش بیان خود در گاو باعث کاهش باروری گاو گردند که در رابطه با این موضوع نیاز به تحقیقات بیش‌تری در خصوص نقش دقیق این ژن‌ها در باروری گاو و تأثیرات دقیق آن‌ها داریم. هم‌چنین تجزیه و تحلیل ژن‌های کاهش بیان یافته موثر بر شبکه دوم برهمکنش پروتئینی با استفاده از پایگاه داده STRING نیز مشخص نمود که ژن‌های TPX2 و MCM5 که در شکل ۴ نمایان شده‌اند می‌تواند به کاهش باروری گاو منجر شود و با افزایش بیان خود در گاو باعث کاهش باروری در آن گردند و تحقیقات بیش‌تر در خصوص نقش دقیق این ژن‌ها در باروری گاو و تأثیرات دقیق آن‌ها می‌تواند نتایج و یافته‌های این تحقیق را مورد بررسی قرار دهد.



شکل ۳: شبکهٔ اول بر همکنش ژن‌های هم بیان کاهش بیان یافته



شکل ۴: شبکهٔ دوم بر همکنش ژن‌های هم بیان کاهش بیان یافته

تغییر رنگ از قرمز به آبی و اندازه بزرگ‌تر هر ژن نشانه پر رنگ شدن اهمیت ژن در برقراری ارتباطات شبکه می‌باشد

بررسی مسیرهای ژنی و فرآیندهای بیولوژیکی: از پایگاه داده DAVID که یک پلتفرم تحلیل و تفسیر داده‌های بیولوژیکی است و از منابع مختلف برای تحلیل دقیق‌تر و تفسیر بهتر داده‌های ژنومی استفاده می‌کند، مسیرهای ژنی و فرآیندهای بیولوژیکی که ژن‌های هدف در آن‌ها نقش دارند؛ بررسی گردید. یافته‌های تحقیق حاضر مشخص نمود که مسیرهای بیولوژیکی همانند سازی DNA و بیوژنز ریبوزوم (جدول ۱) به همراه مسیرهای ژنی چرخه سلولی و ریبوزوم (جدول ۲) می‌توانند باعث افزایش احتمال باروری گردد این یافته‌ها به معنای اهمیت فعالیت‌های مرتبط با تولید DNA، ساختار ریبوزوم و فعالیت‌های ژنی در سیکل سلولی برای باروری موجودات می‌باشد. هم‌چنین از یافته‌های این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که مسیرهای بیولوژیکی فعال‌سازی سلول‌های T و تجمع سلول‌های T (جدول ۱) به همراه مسیرهای ژنی سلول‌های خون‌ساز و عفونت HTLV-I (جدول ۲) نیز بر کاهش باروری اثرگذار می باشند این یافته‌ها نشان‌دهنده اهمیت تعادل و تنظیم صحیح فعالیت‌های این مسیرها در حفظ سلامت و باروری سیستم تولیدمثل موجودات می‌باشد.

جدول ۱: مهم‌ترین مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با شبکه‌های هم‌بیانی ژن‌های افزایش و کاهش بیان یافته

	نام شبکه	مسیر بیولوژیکی	معنی‌داری
مسیر بیولوژیکی	شبکه اول بر همکنش ژن‌های هم بیان افزایش بیان یافته	همانندسازی DNA	1.40E-14
	شبکه دوم بر همکنش ژن‌های هم بیان افزایش بیان یافته	بیوژنز ریبوزوم	1.70E-47
	شبکه اول بر همکنش ژن‌های هم بیان کاهش بیان یافته	فعال‌شدن سلول‌های T	1.0E-04
	شبکه دوم بر همکنش ژن‌های هم بیان کاهش بیان یافته	تجمع سلول‌های T	1.20E-04

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

جدول ۲: مهم‌ترین مسیر های ژنی مرتبط با شبکه‌های هم‌بیانی ژن‌های افزایش و کاهش بیان یافته

	نام شبکه	مسیر بیولوژیکی	معنی‌داری
مسیر بیولوژیکی	شبکه اول بر همکنش ژن‌های هم بیان افزایش بیان یافته	چرخه سلولی	4.70E-11
	شبکه دوم بر همکنش ژن‌های هم بیان افزایش بیان یافته	ریبوزوم	1.30E-43
	شبکه اول بر همکنش ژن‌های هم بیان کاهش بیان یافته	سلول‌های خون‌ساز	1.30E-03
	شبکه دوم بر همکنش ژن‌های هم بیان کاهش بیان یافته	عفونت HTLV-I	2.30E-04

بحث

CDK1: یک کیناز وابسته به سایکلین است که نقش مهمی در مراحل مختلف سیکل سلولی ایفا می‌کند (۱۳). کمپلکس‌های (Cyclin-Cdk) نقش مهمی در کنترل سیکل سلولی دارند و به تنظیم تقسیم و نمو سلولی کمک می‌کنند. تغییرات در فعالیت این کمپلکس‌ها می‌تواند به نظم و کنترل پیشرفت در چرخه سلولی کمک کند (۱۴). اطلاعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد ژن‌ها و پروتئین‌های مرتبط با CDK1 می‌توانند در تخمک‌گذاری که یکی از مراحل حیاتی در سیکل تولیدمثل در جانوران است و تنظیم دقیق آن تأثیر مستقیم بر عملکرد تولیدمثل و بهره‌وری در دامداری دارد اثر گذار باشد (۱۵). تغییرات در فعالیت CDK1 می‌تواند به تغییرات در تنظیم سیکل سلولی، تخمک‌گذاری و روند باروری منجر شود (۱۶).

PPP2R3C: یکی از ژن‌های کدگذاری کننده برای یک پروتئین به‌نام PP2A می‌باشد که نقش مهمی در تنظیم انتقال سیگنال‌های سلولی، رشد و تقسیم سلولی دارد. ژن PPP2R3C به‌وفور در بیضهٔ انسان بیان می‌شود و عملکرد آن تاکنون ناشناخته بود است، Guran و همکاران، تشخیص دادند که ژن PPP2R3C در رشد اندام‌های متعدد، به‌ویژه برای بیضه و تولید اسپرم، نقش حیاتی دارد (۱۷).

NDC80: ژن NDC80 یکی از ژن‌های مهم در سلول است. این ژن نقش مهمی در فرآیندهای مرتبط با میتوز دارد و ژن مذکور و کمپلکس مرتبط با آن نقش مهمی در تقسیم سلولی و تنظیم پروسه‌های جدایی کروموزوم‌ها دارند (۱۸). NDC80 به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی به تنظیم تقسیم سلولی و تجزیه کروماتیدها کمک می‌کند؛ بنابراین، از نظر بیولوژیکی یکی از عوامل اساسی در جداشدن کروموزوم‌ها در سیکل میتوزی سلولی و تقسیم صحیح سلولی است (۱۹). کارسینوم آندومتر (EC)، به‌عنوان یک نوع سرطان در دستگاه تناسلی زنان، به‌شدت با مشکلات سلولی و ژنتیکی مرتبط است. NDC80 ممکن است از طریق تنظیم چرخه سلولی با سرطان آندومتر مرتبط باشد (۲۰).

ENY2: ژن ENY2 یکی از ژن‌های است که در ساختار مولکول‌های پروتئینی و فعالیت سلولی نقش دارد و ژن مذکور نقش گسترده‌ای در تکامل حیات RNA پیام‌رسان ایفا می‌کند (۲۱). ENY2 ممکن است در تعامل با سایر پروتئین‌ها و یا مشارکت در فرآیندهای مولکولی مانند بیوژنز ریبوزوم نقش داشته باشد ازآن‌جاکه ژن موردنظر توانایی هماهنگ‌کردن فعالیت آنزیم‌ها را دارد، این ممکن است در روندهای مهم سلولی و دیگر فرآیندهای سلولی نقش داشته باشد (۲۲).

WDR12: ژن WDR12 عضوی از خانواده پروتئین‌های تکراری WD است و نقش‌های متنوعی در سلول دارند. این پروتئین‌ها معمولاً به‌عنوان ساختاردهنده پروتئینی در مراحل مختلف فرآیندهای سلولی شناخته می‌شوند(۲۳).ژن WDR12 در ارتقای پیشرفت چرخه سلولی و بلوغ زیر واحد ریبوزومی بزرگ S۶۰ نقش دارد (۲۴). ژن WDR12 برای بیوژنز ریبوزوم در سلول‌های بنیادی گلیالی موردنیاز است که نقش مهمی در پشتیبانی از سیستم عصبی دارند (۲۵). بیوژنز ریبوزوم یک فرآیند اصلی در سلول‌هاست و نقش اساسی در رشد و تقسیم سلولی دارد (۲۶) و WDR12 یک عامل مهم در مسیر بیوژنز ریبوزوم پستانداران است (۲۷).

MRPL27: یکی از ژن‌های کدگذاری برای یکی از زیر واحدهای ریبوزوم است و به‌عنوان یکی از مؤلفه‌های مهم در فرآیند بیوژنز ریبوزومی مشخص شده است. این ژن‌ها در هسته سلول قرار دارند و پس از ترجمه، پروتئین‌های ریبوزومی میتوکندری تولید می‌شوند (۲۸). ژن MRPL27 به‌عنوان یکی از ژن‌های مرتبط با ریبوزومی میتوکندری نه‌تنها در ترجمه پروتئین در این اندام شرکت می‌کند؛ بلکه در فرآیندهای مهم بیوژنز و نگهداری اندامک‌ها نیز نقش دارد (۲۹). بیان ژن مذکور در برخی از نوع‌های سرطان تخمدان که احتمالاً از آندومتریم ناشی می‌شوند باعث عدم پیشرفت سرطان آندومتریم می شود (۳۰).

LAPTM5: یک ژن است که بر روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد و به LAPTM5 مشهور است. این پروتئین اغلب در سلول‌های ایمنی بیان می‌شود و در فرآیندهای مختلف سلولی نقش دارد. یکی از اعمال LAPTM5 تعامل با لیگازهای یوبیکوئیتین خانواده Nedd4 است. این تعامل ممکن است در فرآیندهای تنظیمی مولکولی سلولی و تخریب پروتئین‌ها نقش داشته باشد. LAPTM5 به‌عنوان یک تنظیم کننده منفی در سطوح گیرنده‌های سلول‌های T و B (سلول‌های

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

ایمنی) عمل می‌کند. این موضوع نشان از نقش مهم این پروتئین در تنظیم و کنترل سیگنال‌های ایمنی دارد (۳۱). بیان ژن LAPTM5 در هر دو بافت‌خون‌ساز و غیرخون‌ساز طول‌فرآیندرشد جنینی نقش دارد که نشان از اهمیت این ژن در چندین بافت مختلف دارد (۳۲). LAPTM5 فعالیت اتوفاژی را با کاهش مقدار pH در لیزوزوم کاهش می‌دهد. این موضوع نشان‌دهنده نقش مهم این پروتئین در تنظیم فرآیند اتوفاژی فرآیند تخریب داخل سلولی و ارتباط آن با محیط لیزوزومی است (۳۳).

C1QB: ژن C1QB یکی از اعضای سه‌گانه گروه از ژن‌های C1Q مرتبط با سیستم ایمنی کلاسیک است که در پاسخ به باکتری‌ها و ویروس‌ها نقش دارد. ژن C1QB ممکن است در پاسخ ایمنی از طریق چندین مکانیسم مانند حاشیه‌نویسی عملکرد، غنی‌سازی مسیر و...نقش داشته باشد (۳۴). تجزیه‌وتحلیل شبکه‌های پروتئینی (PPI) و تحلیل شبکه هم‌بندی ژن (WGCNA) بر روی ژن‌ها نشان داده که ژن‌های PTPRC، TYROBP، CCR1، C1QB، CYBB و LCP1 مشترک در این شبکه‌ها هستند. اطلاعات نشان می‌دهد که TYROBP و C1QB با سطوح ارتشا ایمنی مرتبط بوده و ممکن است نقش کلیدی در پیش‌آگهی بیماران با سرطان معده (GC) ایفا کنند (۳۵). تعاملات C1QB با سلول‌های توموری و میکرومحیط تومور می‌تواند تأثیرات متنوعی بر تومورزایی داشته باشد (۳۶). حضور سلول‌های ایمنی در آندومتر نشان از اهمیت ایمنی در حفظ سلامت و پشتیبانی از فرآیندهای تخمک‌گذاری و حاملگی است (۳۷).

MCM5: ژن MCM5 یکی از ژن‌هایی است که در فعالیت‌های مرتبط با سلول و چرخه سلولی نقش دارد. مهم‌ترین ویژگی‌های MCM5 شامل شروع دقیق و هماهنگ فعالیت چرخه سلولی به منظور اجرای صحیح فرآیند کپی‌کردن DNA و جلوگیری از هر گونه خلل یا نقص در این فرآیند است. پروتئین کدگذاری شده توسط ژن MCM5 در تنظیم مثبت چرخه سلولی نقش دارد. از بیان ژن‌هایی از جمله CDH، HSPH1، IGF2 و MCM5 در نمونه‌های آندومتر گاو و تغییرات بیان آنها در فصول مختلف سال، می‌توان فهمید که این ژن‌ها نقشی در تغییرات فصلی آندومتر گاو و تأثیرات آن بر بقای جنین دارند (۳۸). تفاوت در بیان ژن MCM5 بین اپیتلیوم در شرایط طبیعی و وجود تومور، نشان‌دهنده اهمیت این ژن در زمینه سلول‌های تکثیری و هم‌چنین تغییرات مرتبط با تومور است. درحضور تومور، تغییرات در بیان ژن‌ها ممکن است ایجاد شود. هم‌چنین MCM5 ممکن است در تشخیص زودهنگام سرطان‌های دستگاه تناسلی فوقانی زنان مفید باشد و لذا MCM5 ممکن است به‌عنوان یک بیومارکر حساس و اختصاصی برای تشخیص تومورهای تخمدان و آندومتر باشد (۳۹).

TPX2: ژن TPX2 یک ژن است که در انسان و دیگر ساختارهای زنده کدگذاری می‌شود و نقش مهمی در فرآیندهای مرتبط با تقسیم سلولی دارد. کاهش فعالیت یا بیان ژن TPX2 می‌تواند تأثیرات مثبتی در کنترل تومورها، به‌ویژه در سرطان پروستات، داشته باشد(۴۰). TPX2 نقش مهمی در مراحل مختلف میتوز ایفا می‌کند. پروتئین‌های مرتبط با چرخه‌سلولی، ازجمله TPX2، نقش‌های مهمی در فرآیندهای سلولی متنوع ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها نه‌تنها در چرخه سلولی عمل می‌کنند، بلکه در دیگر فرآیندهای سلولی نیز نقش دارند (۴۱). غیرفعال‌کردن یا کاهش فعالیت TPX2 می‌تواند تکثیر و تهاجم سلول‌ها، به‌ویژه‌سلول‌های مشتق از سلول‌های کلیوی را مهار کند (۴۲).

مسیر بیولوژیکی همانندسازی DNA: مسیر بیولوژیکی همانندسازی DNA یک فرآیند پیچیده است که در طی آن، مولکول‌های DNA ساخته می‌شوند. مسیرهای همانندسازی DNA از اهمیت بسیار زیادی برخوردارند چرا که نقش اساسی در رشد، تکثیر و نگه‌داری اطلاعات ژنتیکی دارند. این فرآیند برای حفظ استقلال و استمرار سلول‌ها ضروری است (۴۳). تکثیر اطلاعات ژنومی نیازمند تنظیم دقیق فعالیت‌های پروتئینی متعدد در کروماتین است. این فرآیند تکثیر و همانندسازی DNA، درستی و یکپارچگی ژنوم را تضمین می‌کند تا سلول فرزند دقیقاً همان اطلاعات ژنتیکی را که در سلول والد وجود دارد، داشته باشد (۴۴).

مسیر بیولوژیکی بیوژنز ریبوزوم: مسیر بیولوژیکی بیوژنز ریبوزوم در فرآیند تولید و ساخت ریبوزوم، ساختارهای سلولی مسئول سنتز پروتئین‌ها را توصیف می‌کند. دربیوژنز ریبوزوم در یوکاریوتی‌ها، فاکتورهای متعدد و پیچیده در فرآیند ساخت ریبوزوم نقش دارند. این فرآیند شامل مراحل مختلفی است که توسط ژن‌ها، RNA و پروتئین‌ها کنترل می‌شود (۴۵). ارتباط بین کنترل بیوژنز ریبوزوم و برنامه‌های رشد در ارگانیسم‌های چندسلولی به‌عنوان یک حوزه پژوهشی موردتوجه قرار گرفته است. بیوژنز ریبوزوم به‌عنوان یک فرآیند بنیادی در سلول‌ها در تولید ریبوزوم‌ها و ساختارهای مرتبط با آن‌ها نقش دارد (۴۶). سرعت و کارایی بیوژنز ریبوزوم بسته به نیازهای سلولی متفاوت و شرایط محیطی تغییر می‌کند. کنترل‌ها و تنظیم‌های متعددی بر روی فرآیند بیوژنز ریبوزوم تأثیر می‌گذارند تا سلول بتواند با دقت به نیازهای خود پاسخ دهد (۴۷). کنترل بیوژنز ریبوزوم از اهمیت بسیاری در تنظیم چرخه‌سلولی و رشد سلولی برخوردار است بیوژنز ریبوزوم در Interphase اتفاق می‌افتد و در تولید ریبوزوم‌های جدید و سنتز پروتئین‌ها نقش دارد (۴۸).

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

مسیر بیولوژیکی فعال‌شدن سلول‌های T: مسیر بیولوژیکی فعال‌سازی سلول‌های T یک روند پیچیده است که در ایمنی بدن دخیل می‌باشد. سلول‌های T نقش مهمی در تشخیص و نابودی سلول‌ها و مواد خارجی آسیب‌رسان به بدن دارند. معمولاً، فعال سازی سلول‌های T در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها رخ می‌دهد، زمانی که TCR با یک آنتی‌ژن مرتبط با MHC بر روی سلول‌های APC تعامل می‌کند، این اتصال باعث فعال‌سازی سلول T می‌شود. در نتیجه، سلول‌های T به سرعت تقسیم می‌شوند و به حالت فعالیت می‌رسند (۴۹). هنگامی که سلول T فعال می‌شود، نیاز به انرژی افزایش می‌یابد تا فرآیندهای مختلفی از جمله تولید سایتوکین‌ها، تقسیم سلولی و انجام وظایف ایمنی بدن را پشتیبانی کند (۵۰). سلول‌های Treg یا سلول‌های تنظیمی مهم‌ترین زیرجمعیت از سلول‌های T هستند که در کنترل تنظیمی پاسخ ایمنی بدن نقش دارند (۵۱). ارتباط میان باروری و مسیر بیولوژیکی فعال‌سازی سلول‌های T به‌طور مستقیم بیان نشده است.

مسیر بیولوژیکی تجمع سلول‌های T: مسیر بیولوژیکی تجمع سلول‌های T، به‌عنوان یکی از مراحل مهم در فعال‌سازی سلول‌های T در سیستم ایمنی بدن، در پاسخ به تحریک‌های خارجی (مانند آنتی‌ژن‌ها) به وقوع می‌پیوندد. در این مسیر، سلول‌های T به تحریک‌های خارجی پاسخ می‌دهند تجمع لنفوسیت‌ها نتیجه فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ مختلف است و به پاسخ‌های سلولی اساسی منجر می‌شود. زمانی که لنفوسیت‌ها به تحریک‌های خارجی، به‌عنوان‌مثال آنتی‌ژن‌ها، واکنش نشان می‌دهند، این فرآیند مسیرهای سیگنالینگ و تعاملات مختلفی را در داخل سلول فعال می‌کند (۵۲). چسبندگی سلول‌هایT با واسطه اینتگرین یکی از جوانب مهم تعاملات سلولی در ایمنی است و در تعامل سلول به سلول یا سلول به ماتریکس خارج سلولی نقش دارند (۵۳). آندومتر انسان نیازهای ایمنی منحصربه‌فردی دارد. در بارداری، آندومتر باید جنین را تحمل کند که هم آنتی‌ژن‌های پدری و هم مادری را بیان می‌کند، اگرچه ایمنی موضعی برای دفاع در برابر چالش‌های بیماری‌زا مهم هستند بااین‌حال سلول‌های T نقش مهمی ایمنی ایفادمی‌کند (۵۴). جمعیت سلول‌های T در آندومتر نقش مهمی در بارداری دارد (۵۵).

مسیر ژنی چرخه سلولی: چرخهٔ سلولی به مجموعه‌ای از فعالیت‌ها و رویدادهای مختلف در یک سلول اشاره دارد که از لحظه تولد سلول تا زمانی‌که به تقسیم سلولی می‌پردازد، ادامه دارد، از آن جایی که غدد جنسی پستانداران اندام‌های منحصر به فردی هستند که نه تنها سلول‌های جسمی بلکه سلول‌های زایایی تولیدکننده گامت را نیز شامل می‌شوند ازاین رو، میتوز و میوز به صورت موازی در همان اندام‌رخ می‌دهد (۵۶). رشد تخمدان و بیضه یکی از مراحل مهم در تولیدمثل است. این رشد به‌طور اساسی به سرنوشت سلول‌ها و اتفاقاتی که در اوایل تشکیل جنینی اتفاق می‌افتد به طور فعال حفظ می‌شود. این فرآیند توسط چرخه سلولی کنترل و تنظیم می‌شود. ظهور فناوری‌های جدید توالی‌یابی مانند توالی‌یابی RNA تک‌سلولی نشان داده است که شبکه‌های پیچیده رشد اولیه تخمدان را تحریک می‌کنند و از تشکیل فولیکول‌های اولیه پشتیبانی می‌نماید. این شبکه‌ها با همکاری تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی کار می‌کنند تا اطمینان حاصل شود که تکثیر و تمایز در پنجره زمانی مناسب رخ می‌دهد (۵۷).

مسیر ژنی ریبوزوم: مسیر ژنی ریبوزوم به توالی فعالیت‌ها و رویدادهایی اشاره دارد که برای ساختار و عملکرد ریبوزوم‌ها، اندامک‌های سلولی مسئول ترجمه ضروری هستند. ریبوزوم‌ها نقش مهمی در سنتز پروتئین‌ها دارندو همگی از روی RNA ترجمه می‌شوند. ناهمگونی ریبوزوم و تخصص بالقوه در فرآیندهای رشد کلیدی، از جمله جنین‌زایی، اسپرم‌زایی، اووژنز، الگوسازی بدن و نوروژنز رایج است (۵۸). تغییرات در بیان و فعالیت RPها می‌تواند به ناهنجاری‌های خاص در رشد سلول‌های اسپرم و در نتیجه ناباروری مردان منجر شود؛ زیرا تولید و تمایز سلول‌های اسپرم در توسعه سلولی متوقف شده و ممکن است به عدم توانایی در تولید اسپرماتوژنیک منجر شود (۵۹). تأثیر جهش در پروتئین‌های ریبوزومی بر باروری می‌تواند متنوع باشد و به‌شدت وابسته به موقعیت و نوع جهش باشد. هر تغییر در پروتئین‌های ریبوزومی ممکن است بر ترجمه پیام‌های ژنتیکی و عملکرد سلول تأثیر بگذارد. به طور بالقوه، پروتئین‌های ریبوزومی اثرات شدیدی بر باروری و رشد تخمک دارند و کنترل ژن‌های دخیل در سیگنال‌دهی اکسین را مختل می‌کنند (۶۰).

مسیر ژنی سلول‌های خون‌ساز: مسیر ژنی سلول‌های خون‌ساز یک فرآیند پیچیده است که تولید سلول‌های خونی از سلول‌های هماتوپوئیتیک را شامل می‌شود. این فرآیند به‌نام هماتوپوئیز شناخته می‌شود و در اندام هماتوپوئتیک، از جمله نخاع استخوان، تنفس‌ها و گردنه‌های لنفوئید، اتفاق می‌افتد. (۶۱). سلول‌های بنیادی خون‌ساز یا HSCs نقش بسیار اساسی در ایجاد تنوع دودمان سلولی خونی و ایمنی ایفا می‌کنند. این سلول‌ها توانایی تمایز به سلول‌های خونی مختلف را دارند. سلول‌های خون‌ساز به‌عنوان یک سیستم مهم برای تجزیه‌وتحلیل نقش فاکتورهای رونویسی اختصاصی در تنظیم فرآیند تمایز سلولی در دودمان، نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند (۶۲). ارتباط میان مسیر ژنی سلول‌های خون‌ساز و باروری ممکن است از طریق تأثیر سلامتی عمومی بر تعادل هورمون‌ها، استرس و اثرات

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

جانبی تغییرات در سیستم خونی بر بدن متأثر شود.

مسیر ژنی عفونت HTLV-I: HTLV-I یا ویروس لوکمی تیپ ۱ همانند سایر ویروس‌ها یک مسیر ژنی دارد که در انتقال و تکثیر ویروس نقش دارد. HTLV-I یک ویروس RNA مثبت است. در ویروس HTLV-I، پروتئین‌های Tax و Rex نقش‌های مهمی در تنظیم تکثیر و ترجمه ویروس دارند. این دو پروتئین توسط ژنوم ویروس کد می‌شوند (۶۳). سلول‌ها، این ویروس را از طریق یک انتقال‌دهنده گلوکز به‌نام GLUT-1 دریافت می‌کنند. پس از دریافت، ویروس یک نسخه از DNA خود را به سلول میزبان وارد می‌کند. ویروس با هر تقسیم سلولی میتوزی تکثیر می‌شود. با ادامه تقسیم سلولی، ویروس گسترش می‌یابد. HTLV-I می‌تواند به‌طور نهفته در یک سلول T برای مدت‌زمان طولانی‌باقی‌بماند (۶۴). اطلاعات دقیق در مورد ارتباط مستقیم میان مسیر ژنی عفونت HTLV-I و باروری کامل و مشخص نیست و اطلاعات بیش‌تر در مورد این که چگونه HTLV-I ممکن است تأثیر بر روی سلول‌های جنسی بگذارد و چگونه این تأثیرات می‌تواند باعث تغییرات در باروری شود، نیازمند تحقیقات بیش تر است. در اکثر کشورها، اصلاحگران بر انتخاب صفات عملکردی تأکید دارند انتخاب صفات عملکردی باعث بهبود بهره‌وری و کاهش هزینه‌های تولید می‌شود. در دامپروری، انتخاب حیوانات با صفات عملکردی مطلوب، به دامداران این امکان را می‌دهد که بهبود عملکرد تولیدی خود را دنبال کنند. صفات مرتبط با باروری در دامپروری اغلب به‌عنوان صفات پیچیده در نظر گرفته می‌شوند و ارتباط‌های پیچیده‌ای با یکدیگر دارند. باروری یک ویژگی چندجانبه است که تحت‌تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارد. باتوجه به این‌که مطالعه مذکور بر روی داده‌های بیان ژن انجام شده است، تحلیل داده‌های بیان ژن می‌تواند نقش مهمی در درک مکانیسم‌های مولکولی و ژنتیکی که تحت عنوان باروری قرار دارند، ایفا کند که در این تحقیق مشخص شد ژن‌های زیادی به‌وسیله مسیرهای بیولوژیکی در فرآیند باروری دخیل هستند و هم‌چنین مطالعه ژن‌های هدفی که در این تحقیق به آن پرداخته شده است می‌توانند کاندیدهای مناسبی جهت فرآیندهای تکامل و تمایز نیز مطرح گردند

منابع

1. **Kavosi Noder, H., 2017.** A review of the efficiency of eCG to control reproduction in dairy cows. The second national conference of new researches in animal science
2. **Umesh, S., Arun, K. and Khanna, A., 2010.** Non genetic factors affecting age at first calving and first lactation traits in Hariana cows. Indian Veterinary Journal. 87(1): 91-93.
3. **Deb, R., Kumar, S., Singh, U., Tyagi, S., Mandal, D. and Sengar, G., 2013.** Evaluation of three bovine Y specific microsatellite loci as an alternative biomarker for semen quality traits in crossbred bull. Animal reproduction science. 142(3-4): 121-125. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.09.015
4. **Yang, W.C., Li, S.J., Tang, K.Q., Hua, G.H., Zhang, C.Y. and Yu, J.N., 2010.** Polymorphisms in the 5′ upstream region of the FSH receptor gene, and their association with superovulation traits in Chinese Holstein cows. Animal reproduction science. 119(3-4): 172-177. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.02.004
5. **Salehzadeh, S., Tabatabaei, M., Derakhshandeh, A. and Karbalaei Heidary, H.R., 2020.** Design of a fusion gene construct for production of recombinant laterosporulin bacteriocin and bioinformatic analysis for assessing the role of the amino-terminal SH2 domain. Journal of Animal Environment. 12(4): 603-610. doi: 10.22034/AEJ.2020.131264 (In Persian)
6. **McCabe, M., Waters, S., Morris, D., Kenny, D., Lynn, D. and Creevey, C., 2012.** RNA-seq analysis of differential gene expression in liver from lactating dairy cows divergent in negative energy balance. BMC genomics. 13(1): 1-11. doi: 10.1186/1471-2164-13-193
7. **Eftekharmanavi, S., Peyghan, R., Soltani, M., Ghorbanpor, M. and Ghalyanchi Langrodi, A., 2016.** Multi-aspect molecular and stractural bioinformatic study of outer membrane protein (OmpTS) of Aeromonas hydrophila common cause of infectious septicemia in fish for immunization goals. Journal of Animal Environment. 8(1): 165-174. (In Persian)
8. **Bakir, G., 2004.** Estimates of trends components of 305 days milk yield at Holsteincattle's. Journal of Biological Sciences. 4(4): 486-488. doi: 10.3923/jbs.2004.486.488
9. **Beerda, B. and Veerkamp, R., 2006.** Functional genomics of female reproduction.
10. **Hashizume, K., Ushizawa, K., Patel, O.V., Kizaki, K., Imai, K. and Yamada, O., 2006.** Gene expression and maintenance of pregnancy in bovine: roles of trophoblastic binucleate cell-specific molecules. Reproduction, Fertility and Development. 19(1): 79-90. doi: 10.1071/rd06118
11. **Dennis, G., Sherman, B.T., Hosack, D.A., Yang, J., Gao, W., Lane, H.C. and Lempicki, R.A., 2003.** DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery. Genome biology. 4(9): 1-11. doi: 10.1186/gb-2003-4-9-r60
12. **Mazdoori, Z. and Bakhtiarizade, M.R., 2015.** Analysis of the promoter of genes effective in negative energy balance in dairy cows. Livestock products of Aburihan

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

campus agricultural magazine. 18(1): 13-26. https://doi.org/10.22059/jap.2016.56072 (In Persian)

13. **Evans, T., Rosenthal, E.T., Youngblom, J., Distel, D. and Hunt, T., 1983.** Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. Cell. 33(2): 389-396. doi: 10.1016/0092-8674(83)90420-8

14. **Knoblich, J.A., Sauer, K., Jones, L., Richardson, H., Saint, R. and Lehner, C.F., 1994.** Cyclin E controls S phase progression and its down-regulation during Drosophila embryogenesis is required for the arrest of cell proliferation. Cell. 77(1): 107-120. doi: 10.1016/0092.8674(94)90239-9

15. **Diril, M.K., Ratnacaram, C.K., Padmakumar, V., Du, T., Wasser, M. and Coppola, V., 2012.** Cyclin dependent kinase 1 (Cdk1) is essential for cell division and suppression of DNA re-replication but not for liver regeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences. 109(10): 3826-3231. doi: 10.1073/pnas.1115201109

16. **Amani, J., Gorjizadeh, N., Younesi, S., Najafi, M., Ashrafi, A.M. and Irian, S., 2021.** Cyclin-dependent kinase inhibitors (CDKIs) and the DNA damage response: The link between signaling pathways and cancer. DNA repair. 102: 103103. doi: 10.1016/j.dnarep.2021.103103

17. **Guran, T., Yesil, G., Turan, S., Atay, Z., Bozkurtlar, E. and Aghayev, A., 2019.** PPP2R3C gene variants cause syndromic 46, XY gonadal dysgenesis and impaired spermatogenesis in humans. European Journal of Endocrinology. 180(5): 291-309. doi: 10.1530/EJE-19-0067

18. **Nilsson, J., 2012.** Looping in on Ndc80–how does a protein loop at the kinetochore control chromosome segregation? Bioessays. 34(12): 1070-1077. doi: 10.1002/bies.201200096

19. **Tooley, J. and Stukenberg, P.T., 2011.** The Ndc80 complex: integrating the kinetochore's many movements. Chromosome research. 19(3): 377-391. doi: 10.1007/s10577-010-9180-5

20. **Amin, M.A., McKenney, R.J. and Varma, D., 2018.** Antagonism between the dynein and Ndc80 complexes at kinetochores controls the stability of kinetochore microtubule attachments during mitosis. Journal of Biological Chemistry. 293(16): 5755-5765. doi: 10.1074/jbc.RA117.001699

21. **Atanassov, B.S., Mohan, R.D., Lan, X., Kuang, X., Lu, Y. and Lin, K., 2016.** ATXN7L3 and ENY2 coordinate activity of multiple H2B deubiquitinases important for cellular proliferation and tumor growth. Molecular cell. 62(4): 558-571. doi: 10.1016/j.molcel.2016.03.030

22. **Nal, B., Mohr, E., Da Silva, M.I., Tagett, R., Navarro, C. and Carroll, P., 2002.** Wdr12, a mouse gene encoding a novel WD-Repeat Protein with a notchless-like amino terminal domain. Genomics. 79(1): 77-86. doi: 10.1006/geno.2001.6682

23. **Ahn, C.S., Cho, H.K., Lee, D.H., Sim, H.J., Kim, S.G. and Pai, H.S., 2016.** Functional characterization of the ribosome biogenesis factors PES, BOP1, and WDR12 (PeBoW), and mechanisms of defective cell growth and proliferation caused by PeBoW deficiency in Arabidopsis. Journal of experimental botany. 67(17): 5217-5232. doi: 10.1093/jxb/erw288

24. **Mi, L., Qi, Q., Ran, H., Chen, L., Li, D. and Xiao, D., 2021.** Suppression of ribosome biogenesis by targeting WD repeat domain 12 (WDR12) inhibits glioma stem-like cell growth. Frontiers in oncology. 11: 751792. doi: 10.3389/fonc.2021.751792

25. **Thomas, G., 2000.** An encore for ribosome biogenesis in the control of cell proliferation. Nature cell biology. 2(5): E71-E72. doi: 10.1038/35010581

26. **Hölzel, M., Rohrmoser, M., Schlee, M., Grimm, T., Harasim, T. and Malamoussi, A., 2005.** Mammalian WDR12 is a novel member of the Pes1-Bop1 complex and is required for ribosome biogenesis and cell proliferation. The Journal of cell biology. 170(3): 367-378. doi: 10.1083/jcb.200501141

27. **Gur, Y. and Breitbart, H., 2008.** Protein synthesis in sperm: dialog between mitochondria and cytoplasm. Molecular and cellular endocrinology. 282(1-2): 45-55. doi: 10.1016/j.mce.2007.11.015

28. **Zhuang, L., Meng, Z. and Yang, Z., 2021.** MRPL27 contributes to unfavorable overall survival and disease-free survival from cholangiocarcinoma patients. International Journal of Medical Sciences. 18(4): 936-943. doi: 10.7150/ijms.50782

29. **Chang, C.Y.Y., Lai, M.T., Chen, Y., Yang, C.W., Chang, H.W. and Lu, C.C., 2016.** Up-regulation of ribosome biogenesis by MIR196A2 genetic variation promotes endometriosis development and progression. Oncotarget. 7(47): 76713-76725. doi: 10.18632/oncotarget.11 536

30. **Glowacka, W.K., Alberts, P., Ouchida, R., Wang, J.Y. and Rotin, D., 2012.** LAPTM5 protein is a positive regulator of proinflammatory signaling pathways in macrophages. Journal of Biological Chemistry. 287(33): 27691-27702. doi: 10.1074/jbc.M112.355917

31. **Adra, C.N., Zhu, S., Ko, J.L., Guillemot, J.C., Cuervo, A.M. and Kobayashi, H., 1996.** LAPTM5: a novel lysosomal-associated multispanning membrane protein preferentially expressed in hematopoietic cells. Genomics. 35(2): 328-37. doi: 10.1006/geno.1996.0364

32. **Hu, S., Niu, Y., Wu, D., Hong, D., Wang, N. and Pan, J., 2014.** Overexpression of lysosomal- associated protein transmembrane 5 (LAPTM5) deceases autophagy activity via reducing the lysosomal pH value. American Society

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

43. **Burgers, P.M. and Kunkel, T.A., 2017.** Eukaryotic DNA replication fork. Annual review of biochemistry. 86: 417-438. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044709

44. **Weis, B.L., Kovacevic, J., Missbach, S. and Schleiff, E., 2015.** Plant-specific features of ribosome biogenesis. Trends in Plant Science. 20(11): 729-740. doi: 10.1016/j.tplants.2015.07.003

45. **Oliver, E.R., Saunders, T.L., Tarlé, S.A. and Glaser, T., 2004.** Ribosomal protein L24 defect in belly spot and tail (Bst), a mouse Minute. Development. 131(16): 3907-3920. doi: 10.1242/dev.01268

46. **Voutev, R., Killian, D.J., Ahn, J.H. and Hubbard, E.J.A., 2006.** Alterations in ribosome biogenesis cause specific defects in C. elegans hermaphrodite gonadogenesis. Developmental biology. 298(1): 45-58. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.06.011

47. **Freed, E.F., Bleichert, F., Dutca, L.M. and Baserga, S.J., 2010.** When ribosomes go bad: diseases of ribosome biogenesis. Molecular BioSystems. 6(3): 481-493. doi: 10.1039/b919670f

48. **Zhang, N., Hartig, H., Dzhagalov, I., Draper, D. and He, Y.W., 2005.** The role of apoptosis in the development and function of T lymphocytes. Cell research. 15(10): 749-769. doi: 10.1038/sj.cr.7290345

49. **Sena, L.A., Li, S., Jairaman, A., Prakriya, M., Ezponda, T. and Hildeman, D.A., 2013.** Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. Immunity. 38(2): 225-236. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.020

50. **Waldmann, H., Graca, L., Cobbold, S., Adams, E., Tone, M. and Tone, Y., 2004.** Regulatory T cells and organ transplantation. Seminars in immunology. Elsevier. Semin Immunol. 16(2): 119-126. doi: 10.1016/j.smim.2003.12.007

51. **Sabatos, C.A., Doh, J., Chakravarti, S., Friedman, R.S., Pandurangi, P.G., Tooley, A.J. and Krummel, M.F., 2008.** A synaptic basis for paracrine interleukin-2 signaling during homotypic T cell interaction. Immunity. 29(2): 238-248. doi: 10.1016/j.immuni.2008.05.017

52. **Gahmberg, C.G., Tolvanen, M. and Kotovuori, P., 1997.** Leukocyte adhesion: Structure and function of human leukocyte β2-integrins and their cellular ligands. European journal of biochemistry. 245(2): 215-232. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.00215.x

53. **Bulmer, J.N. and Lash, G.E., 2005.** Human uterine natural killer cells: a reappraisal. Molecular immunology. 42(4): 511-521. doi: 10.1016/j.molimm.2004.07.035

54. **Trundley, A. and Moffett, A., 2004.** Human uterine leukocytes and pregnancy. Tissue antigens. 63(1): 1-12. doi: 10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x

55. **Schmahl, J., Eicher, E.M., Washburn, L.L. and Capel, B., 2000.** Sry induces cell proliferation in the mouse of Hematology Washington, DC. 124(21). doi: 10.1182/blood.V124.21.5200.5200

33. **Ribas, A. and Wolchok, J.D., 2018.** Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 359(6382): 1350-1355. doi: 10.1126/science.aar4060

34. **Jiang, J., Ding, Y., Wu, M., Lyu, X., Wang, H. and Chen, Y., 2020.** Identification of TYROBP and C1QB as two novel key genes with prognostic value in gastric cancer by network analysis. Frontiers in oncology. 10: 1765. doi: 10.3389/fonc.2020.01765

35. **Yamada, Y., Arai, T., Kojima, S., Sugawara, S., Kato, M. and Okato, A., 2018.** Regulation of antitumor miR-144-5p targets oncogenes: direct regulation of syndecan-3 and its clinical significance. Cancer science. 109(9): 2919-2936. doi: 10.1111/cas.13722

36. **Lee, S.K., Kim, C.J., Kim, D.J. and Kang, J.H., 2015.** Immune cells in the female reproductive tract. Immune network. 15(1): 16-26. doi: 10.4110/in.2015.15.1.16

37. **Sakumoto, R., Hayashi, K.G., Saito, S., Kanahara, H., Kizaki, K. and Iga, K., 2015.** Comparison of the global gene expression profiles in the bovine endometrium between summer and autumn. Journal of Reproduction and Development. 61(4):297-303. doi: 10.1262/jrd.2015.024

38. **Stockley, J., Akhand, R., Kennedy, A., Nyberg, C., Crosbie, E. and Edmondson, R., 2020.** Detection of MCM5 as a novel non-invasive aid for the diagnosis of endometrial and ovarian tumours. BMC cancer. 20(1): 1000. doi: 10.1186/s12885-020-07468-y

39. **Zhang, B., Zhang, M., Li, Q., Yang, Y., Shang, Z. and Luo, J., 2021.** TPX2 mediates prostate cancer epithelial mesenchymal transition through CDK1 regulated phosphorylation of ERK/GSK3β/SNAIL pathway. Biochemical and biophysical research communications. 546: 1-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.106

40. **Chen, M., Zhang, H., Zhang, G., Zhong, A., Ma, Q. and Kai, J., 2018.** Targeting TPX2 suppresses proliferation and promotes apoptosis via repression of the PI3k/AKT/P21 signaling pathway and activation of p53 pathway in breast cancer. Biochemical and Biophysical Research Communications. 507(1-4): 74-82. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.164

41. **Jiang, T., Sui, D., You, D., Yao, S., Zhang, L. and Wang, Y., 2018.** RETRACTED ARTICLE: MiR-29a-5p inhibits proliferation and invasion and induces apoptosis in endometrial carcinoma via targeting TPX2. Cell Cycle. 17(10): 1268-1278. doi: 10.1080/15384101.2018.1475829

42. **Chevalier, S. and Blow, J.J., 1996.** Cell cycle control of replication initiation in eukaryotes. Current opinion in cell biology. 8(6): 815-821. doi: 10.1016/s0955-0674(96)80082-2

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]

gonadxs. Development. 127(1): 65-73. doi: 10.1242/dev.127.1.65

56. **Frost, E.R., Taylor, G., Baker, M.A., Lovell-Badge, R. and Sutherland, J.M., 2021.** Establishing and maintaining fertility: the importance of cell cycle arrest. Genes & Development. 35(9-10): 619-634. doi: 10.1101/gad.348151.120

57. **Norris, K., Hopes, T. and Aspden, J.L., 2021.** Ribosome heterogeneity and specialization in development. Wiley interdisciplinary reviews: RNA. 12(4): e1644. doi: 10.1002/wrna.1644

58. **Bansal, S.K., Gupta, N., Sankhwar, S.N. and Rajender, S., 2015.** Differential genes expression between fertile and infertile spermatozoa revealed by transcriptome analysis. PloS one. 10(5): e0127007. doi: 10.1371/journal.pone.0127007

59. **Zsögön, A., Szakonyi, D., Shi, X. and Byrne, M.E., 2017.** Ribosomal protein RPL27a 2014promotes female gametophyte development in a dose-dependent manner. Plant Physiology. 165(3): 1133-1143. doi: 10.1104/pp.114.241778

60. **Ivanovs, A., Rybtsov, S., Ng, E.S., Stanley, E.G., Elefanty, A.G. and Medvinsky, A., 2017.** Human haematopoietic stem cell development: from the embryo to the dish. Development. 144(13): 2323-2337. doi: 10.1242/dev.134866

61. **Robb, L., Elefanty, A. and Begley, C., 1999.** Transcriptional control of hematopoiesis. Ex Vivo Cell Therapy. 5-26.

62. **Yoshida, M., 2001.** Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. Annual review of immunology. 19(1): 475-496. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.475

63. **Pan, X., Chen, Y. and Shu, H., 2019.** Rich dynamics in a delayed HTLV-I infection model: Stability switch, multiple stable cycles, and torus. Journal of Mathematical Analysis and Applications. 479(2): 2214-2235. doi: 10.1016/j.jmaa.2019.07.051

[Downloaded from journalaer.com on 2025-09-20]