

واکاوی پروفایل بیان ژنی به منظور شناسایی ژن‌های کلیدی در مسیر لیپوژنز در جوجه گوشتی

• فریبا مشایخی

• گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران.
• مژگان مظهری

• گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران.
• امیدعلی اسماعیلی‌پور

• گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران.
• مرتضی مختاری

• گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران.
• زهرا رودباری (نویسنده مسئول)

• گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران.



تاریخ دریافت: ۱۴۰۱-۰۱-۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱-۰۳-۳۰

Email: roudbari.zahra@ujiroft.ac.ir

چکیده

وجود چربی در لاشه جوجه‌های گوشتی یکی از چالش‌های اصلی در صنعت طیور می‌باشد. لیپوژنز کبدي از مراحل مهم مرتبط با متابولیسم چربی در جوجه‌های گوشتی است که توسط مجموعه‌ای از ژن‌ها کنترل می‌شود. پژوهش کنونی به هدف واکاوی پروفایل بیان ژنی برای شناسایی ژن‌های موثر در مسیر لیپوژنز انجام شد. ابتدا داده‌های پروفایل بیانی مربوط به سه بافت کبد، ماهیچه سینه و چربی شکمی از جوجه‌های گوشتی تغذیه شده با دو منبع مختلف انرژی دانلود شدند. سپس، آنالیز بیان ژن‌های مربوط به سه بافت ذکر شده با استفاده از نرم‌افزار تحت وب GEO۲R انجام شد. بررسی مسیرهای زیستی با استفاده از پایگاه WebGestalt و بازسازی شبکه ژنی به کمک نرم‌افزار Cytoscape انجام شد. تجزیه و تحلیل نتایج حاصله نشان داد در دو بافت ماهیچه سینه و چربی شکمی تفاوت معنی‌داری در پروفایل بیانی در اثر تغذیه با دو جیره مختلف وجود ندارد اما در بافت کبد ۹۷۵ ژن تفاوت معنی‌دار داشتند. براساس آنالیز شبکه و مسیر زیستی ۱۰ ژن با بالاترین درجه در فعالیت‌های بیولوژیکی بیوسنتز اسید چرب، بیوسنتز اسید کوانزیم آ، متابولیسم اسید چرب و تجزیه اسید چرب نقش داشتند. از این‌رو این ژن‌ها می‌توانند بعنوان ژن‌های کلیدی کنترل‌کننده لیپوژنز کبدي اهمیت داشته باشند. بنابراین براساس یافته‌های به دست آمده در پژوهش کنونی، که حاصل برهم‌کنش بین تغذیه و ژنوم می‌باشد، می‌توان جیره‌های غذایی را برای پرورش طیور گوشتی پیشنهاد داد که از آنها به عنوان جیره مناسب، برای تولید گوشت کم چربی استفاده کرد.

کلمات کلیدی: انرژی جیره، بیان ژن، ژن آنتولوژی، مسیر لیپوژنز

• Veterinary Researches & Biological Products No 138 pp: 91-101

Analysis of gene expression profiles to identify key genes involved in the lipogenesis pathway in meat chickens

By: Mashayekhi, F., Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Jiroft, Jiroft, Iran. Mazhari, M., Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Jiroft, Jiroft, Iran. Esmaeilipour, O., Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Jiroft, Jiroft, Iran. Mokhtari, M., Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Jiroft, Jiroft, Iran. and Roudbari, Z., (Corresponding Author) Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Jiroft, Jiroft, Iran.

Received: 2022-04-16 Accepted: 2022-06-20

Email: roudbari.zahra@ujiroft.ac.ir

Objective: The presence of fat in the carcasses of broilers is one of the main challenges in the poultry industry. Hepatic lipogenesis is an important step related to lipid metabolism in broilers that is controlled by a set of genes. The aim of the present study was to investigate the gene expression profile to identify genes that are effective in the lipogenesis pathway.

Materials and methods: In the first, the gene expression profiles related to three tissues of the liver, breast, and abdominal fat of broilers fed with two diets containing high starch, low fiber, low fat (LF), and low starch, high fiber, high fat (HF) were downloaded from GEO database. In the next step gene expression analysis related to the three tissue mentioned was performed by GEO2R web-based software. The study of biological pathways was performed by the WebGestalt tool and the gene network was reconstructed by Cytoscape software.

Results: The analysis of the results showed that there was no significant difference in the expression profile due to feeding with two different diets in the breast muscle tissue and abdominal fat, but 975 genes were significantly different in the liver tissue. Based on a network and biological analysis, 10 genes with the highest degree were involved in the biological activities of fatty acid biosynthesis, acyl-coenzyme A biosynthesis, fatty acid metabolism, and fatty acid degradation.

Conclusion: Therefore, these genes can be important as key genes controlling hepatic lipogenesis. Therefore, based on our findings, which are the result of the interaction between nutrition and the genome, we can suggest diets for breeding poultry, which can be used as a suitable diet for the production of low-fat meat.

Key words: Diet energy, Gene expression, Gene ontology, lipogenesis pathway

آ-کربوکسیلاز (ACC) و اسید چرب سنتتاز (FAS)، آنزیم‌های کلیدی در تنظیم بیوسنتز اسیدهای چرب در بافت‌های جانوری هستند. ACC به عنوان یک آنزیم محدودکننده سرعت لیپوژنز عمل می‌کند و FAS آخرین مرحله در مسیر لیپوژنیک را کاتالیز می‌نماید (۱۲). افزایش انرژی جیره در تغذیه جوجه‌های گوشتی از طرفی باعث افزایش سرعت رشد و بهبود عملکرد می‌شود و از طرف دیگر دارای آثار منفی مانند تنش و افزایش چربی محوطه بطنی و لاشه است (۱۰). نوتریژنومیکس به درک چگونگی تاثیر مواد مغذی و دیگر اجزای فعال زیستی مواد غذایی، بر بیان ژن پروتئین، متابولیسم و در نهایت سلامت موجودات کمک می‌کند. با بهره‌گیری از برهم‌کنش بین تغذیه و ژنوم می‌توان جیره‌های غذایی را برای پرورش طیور گوشتی پیشنهاد داد که بتوان از آنها به عنوان جیره مناسب برای بهبود صفات تولیدی طیور استفاده کرد (۱۳). تجزیه و تحلیل شبکه‌های تنظیم‌کننده ژنی مشخص می‌کند که ژن‌های کلیدی چگونه،

مقدمه

وجود چربی در لاشه ماکیان بویژه جوجه‌های گوشتی، بدلیل بازارپسندی کمتر و نیز هزینه بیشتر تولید به عنوان یکی از مشکلات و چالش‌های اصلی در صنعت طیور به شمار می‌آید (۱۵). از طرفی مصرف گوشت با چربی زیاد، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و به دنبال آن احتمال سکنه قلبی را در انسان افزایش می‌دهد. در گونه‌های طیور اغلب اسیدهای چرب در کبد ساخته می‌شوند و از طریق لیپوپروتئین‌های با غلظت کم و شیلومیکرون‌ها برای ذخیره در بافت‌های چربی به عنوان تری‌گلیسرید انتقال داده می‌شوند (۲۳). لیپوژنز کبدی و انتقال لیپید از مراحل مهم مرتبط با متابولیسم لیپید در جوجه‌های گوشتی است. لیپوژنز اصطلاحی است که برای توصیف فرآیند ساخت اسیدهای چرب و تری‌گلیسرید از گلوکز یا سایر پیش ماده‌ها به کار می‌رود. کبد محل اصلی سنتز اسیدهای چرب است (۱۷). شواهد نشان می‌دهند که آنزیم‌های استیل کوآنزیم

انرژی جیره بر بیان ژن‌های موثر در لیپوژنز را مشخص نمود.

مواد و روش‌ها آماده‌سازی و تهیه داده‌ها

نخستین گام در شناسایی ژن‌های مؤثر در مسیرهای زیستی، جمع‌آوری و ارزیابی داده‌های موجود می‌باشد. بر همین اساس، داده‌های مورد استفاده در پژوهش کنونی، مربوط به پروفایل بیان ژنی سه بافت کبد، ماهیچه سینه و چربی شکمی از جوجه‌های گوشتی نر می‌باشند که با دو جیره حاوی فیبرکم (چربی ۲٪، سلولز ۲۱٪ و نشاسته ۵۱٪)

کی و کجا سایر ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، همچنین این شبکه‌ها اطلاعاتی در مسیرهای ژنی فراهم می‌کنند که می‌توانند کاربردهای زیادی در بیولوژیک ملکولی داشته باشند. پژوهش حاضر براساس اینکه تاکنون هیچ تحقیقی در زمینه شناسایی مجموعه ژن‌ها و مسیرهای درگیر در لیپوژنز انجام نشده است و محقق تولیدکننده داده شناسایی ژن‌های موثر را مطرح نکرده است و فقط تفاوت بیان ژن‌ها بین دو گروه را بررسی کرده است. براساس موارد مطرح شده هدف از پژوهش کنونی واکاوی پروفایل بیان ژن در طیور تغذیه‌شده با منابع مختلف انرژی برای شناسایی ژن‌های درگیر در مسیر لیپوژنز می‌باشد تا بتوان تأثیر منبع

جدول ۱- شماره دسترسی نمونه بافت‌های کبد، چربی شکمی و ماهیچه سینه استفاده شده در این تحقیق.

بافت کبد		بافت چربی شکمی		بافت ماهیچه سینه	
HF	LF	HF	LF	HF	LF
GSM2788096	GSM2788094	GSM2788142	GSM2788144	GSM2788187	GSM2788185
GSM2788097	GSM2788095	GSM2788143	GSM2788145	GSM2788188	GSM2788186
GSM2788098	GSM2788100	GSM2788148	GSM2788146	GSM2788189	GSM2788191
GSM2788099	GSM2788101	GSM2788149	GSM2788147	GSM2788190	GSM2788192
GSM2788104	GSM2788102	GSM2788150	GSM2788151	GSM2788195	GSM2788193
GSM2788105	GSM2788103	GSM2788155	GSM2788152	GSM2788196	GSM2788194
GSM2788106	GSM2788107	GSM2788156	GSM2788153	GSM2788197	GSM2788198
GSM2788111	GSM2788108	GSM2788157	GSM2788154	GSM2788202	GSM2788199
GSM2788112	GSM2788109	GSM2788158	GSM2788159	GSM2788203	GSM2788200
GSM2788113	GSM2788110	GSM2788163	GSM2788160	GSM2788204	GSM2788201
GSM2788114	GSM2788115	GSM2788164	GSM2788161	GSM2788205	GSM2788206
GSM2788119	GSM2788116	GSM2788165	GSM2788162	GSM2788210	GSM2788207
GSM2788120	GSM2788117	GSM2788170	GSM2788168	GSM2788211	GSM2788208
GSM2788121	GSM2788118	GSM2788172	GSM2788169	GSM2788212	GSM2788209
GSM2788128	GSM2788129	GSM2788173	GSM2788174	GSM2788213	GSM2788214
GSM2788133	GSM2788130	GSM2788178	GSM2788175	GSM2788218	GSM2788215
GSM2788134	GSM2788131	GSM2788179	GSM2788176	GSM2788219	GSM2788216
GSM2788137	GSM2788132	GSM2788182	GSM2788177	GSM2788220	GSM2788217
GSM2788138	GSM2788135	GSM2788183	GSM2788180	GSM2788221	GSM2788222
GSM2788139	GSM2788136	GSM2788184	GSM2788181	GSM2788226	GSM2788223

*جیره حاوی نشاسته زیاد، فیبر کم و چربی کم (LF) و جیره حاوی نشاسته کم، فیبر زیاد و چربی زیاد (HF).

در بافت کبد جوجه گوشتی که با منابع مختلف انرژی تغذیه شدند، با استفاده از پایگاه (WEB-based Gene SeT Analysis) WebGestalt Toolkit به نشانی (www.webgestalt.org) انجام و لیست مجموع ژن‌هایی با بیان متفاوت به عنوان ورودی به نرم‌افزار داده شد.

آنالیز شبکه تنظیمی بین ژن‌های متفاوت بیان

بازسازی شبکه تنظیمی بیان ژن و مطالعه روابط بین ژن‌های دخیل در لیپوژنز با استفاده از پایگاه داده String و نرم‌افزار Cytoscape انجام شد. ژن‌هایی که بیشترین نقش بیولوژیکی را براساس آنالیز مسیرهای بیولوژیکی در متابولیسم لیپید داشتند در مرحله قبل انتخاب گردیدند و به عنوان ورودی نرم‌افزار ذکر شده استفاده شدند. این ابزار بر اساس میزان همبستگی که در ژن‌های مربوطه وجود دارد، شبکه بیان ژن را ترسیم می‌کند. پس از آنالیز شبکه و مشخص شدن آماره‌های شبکه با استفاده از نوار ابزار افزونه‌ها گزینه Cytohubba، ژن‌های هاب بر اساس درجه ارزش ژن شناسایی شدند. پس از شناسایی ژن‌های هاب (عناصر کلیدی شبکه)، خوشه‌های ژنی بررسی شدند. این خوشه‌های ژنی محل‌های مترکم می‌باشند. در خوشه‌ها ارتباط ژن‌ها با یکدیگر زیاد است و شامل ژن‌هایی می‌باشند که از نظر خصوصیات زیستی می‌توانند بسیار مشابه باشند. در واقع این کمپلکس‌ها می‌تواند بخش‌هایی از مسیر زیستی را تشکیل دهند. در پژوهش کنونی، خوشه‌بندی ژن‌ها با استفاده از الگوریتم k-means از پایگاه داده String انجام شد.

نتایج

کنترل کیفیت داده‌ها

مساله کیفیت داده موضوعی مهم و ضروری برای هر پروفایل داده است. داده‌های سه بافت کبد، محتوی چربی شکمی و ماهیچه سینه به صورت جداگانه با نرم‌افزار GEO2R بررسی و نرمال‌سازی شدند. شکل ۳ نمودار جعبه‌ای مربوط به ۲۰ نمونه از بافت کبد دو گروه مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

و فیبر زیاد (چربی ۸٪، سلولز ۴٪، نشاسته ۳۸٪) در سنین ۲۱ تا ۴۲ روزگی تغذیه شده‌اند. این داده‌ها در پایگاه GEO با شماره دسترسی GSE104042-Agilent قابل دسترسی اند. بیان ژن‌ها با پلت‌فرم Agilent-42004. 8x60k_gallus_exp_microarray_SLagarrigue اندازه‌گیری شده بود. داده‌های مورد استفاده در پژوهش کنونی در جدول ۱ آورده شده است.

کنترل کیفیت و نرمال‌سازی داده‌ها

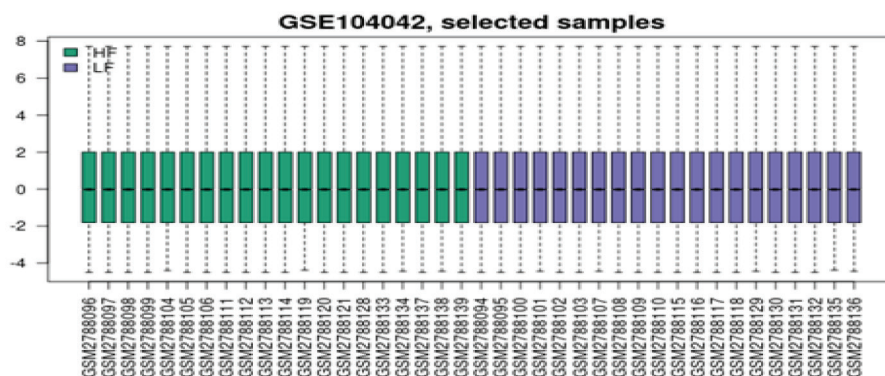
قبل از واکاوی بیان ژن‌های اندازه‌گیری شده، بایستی داده‌های خام کنترل کیفیت و نرمال‌سازی شوند. زیرا اطلاعات زیاد می‌تواند باعث بروز مشکلاتی در واکاوی آنها گردد. بدین منظور باید داده‌های بیان ژن در آزمایشات ریزآرایه با روش‌های آماری نرمال شوند تا اثرات جانبی ناخواسته حذف گردند. در پژوهش کنونی نرمال‌سازی چارکی و خلاصه‌سازی به وسیله الگوریتم RMA به عنوان روش استاندارد نرمال‌سازی داده‌ها انجام شد. بررسی کیفیت داده‌ها قبل و بعد از نرمال‌سازی آن‌ها برای دو گروه آزمایشی با استفاده از روش تحلیل مولفه‌های اساسی و BOX Plot با کمک نرم‌افزار تحت وب (GEO2R) انجام شد. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)

واکاوی تفاوت بیان ژن‌ها

هر آنالیز تفاوت بیان ژن دو هدف عمده را دنبال می‌نماید. ابتدا بر اساس مقدار لگاریتم Fold Change تخمینی از بزرگی تفاوت بیان ژنی بین دو یا چند وضعیت انجام و سپس معنی‌دار بودن تفاوت بیان ژنی و تصحیح برای آزمون چندگانه بررسی می‌شود. در پژوهش کنونی آنالیز تفاوت بیان ژن در سه بافت کبد، چربی شکمی و ماهیچه سینه جوجه گوشتی با دو جیره LF و HF انجام شد و معیار انتخاب ژن‌های با بیان متفاوت $Foldchange > 1,3$ و $P-value > 0,05$ تصحیح شده در سطح ۵ درصد در نظر گرفته شد.

آنالیز مسیرهای بیولوژیکی

آنالیز مسیرهای بیولوژیکی برای شناسایی ژن‌های موثر در مسیر لیپوژنز



شکل ۱- نمودار جعبه‌ای نحوه توزیع مقادیر نمونه‌ها ی مورد استفاده بافت کبد.

ژن‌ها ۴۲ ژن با یکدیگر هم بیان بودند و تشکیل شبکه دادند که شبکه حاصل با استفاده از رویه kmeans clustering به سه کلاستر تقسیم شد. شکل ۷- شبکه کلاستر بندی شده در نرم افزار String را نشان می‌دهد. کلاستر ۱ که با رنگ قرمز مشخص شده است شامل ۱۳ ژن می‌باشد و عبارتند از: DGAT2, ACSL1, ACSL6, CPT1A, CRAT, FABP7, ACSBG2, ACSL5, ANGPTL4, PPAR, HSP90AB1, ACSL3, PLIN2 و کلاستر ۲ که با رنگ سبز مشخص شده است، شامل ۱۷ ژن می‌باشد. اسامی ژن‌ها به شرح زیر است: CROT, GNPAT, GPAM, SCD, TECR, ELIVL6, ACA- CA, GART, PDHB, UGP2, PGM1, DLAT, PCK1, HAo2, ACLY, FASN, ME1 و کلاستر ۳ با رنگ آبی مشخص شده است و شامل ۱۲ ژن می‌باشد که شامل: STEAP3, HMGCL, HMGCLL1, AACS, OAT, SSR, CP, SLC40A1, ACAT2, ACOT13, PAICS, LPCAT3 می‌باشند. برای شناسایی ژن‌های هاب شبکه ترسیم شده از ژن‌های هم بیان توسط نرم افزار String به صورت فایل ورودی در نرم افزار Cytoscape فراخوانی شد و با استفاده از افزونه Cytohubba براساس شاخص درجه ژن‌های هاب شناسایی شدند و نتایج آنالیز شبکه در جدول ۳ نمایش داده شده است. معیار انتخاب ژن‌های هاب شامل ۱- درجه ارتباط با گره‌های دیگر ۲- مرکزیت درونی ۳- مرکزیت میانی بزرگ که نشان‌دهنده ژن‌هایی هستند که درجه تنظیم‌کنندگی بیشتری در شبکه دارند.

آنالیز تفاوت بیان ژن‌ها

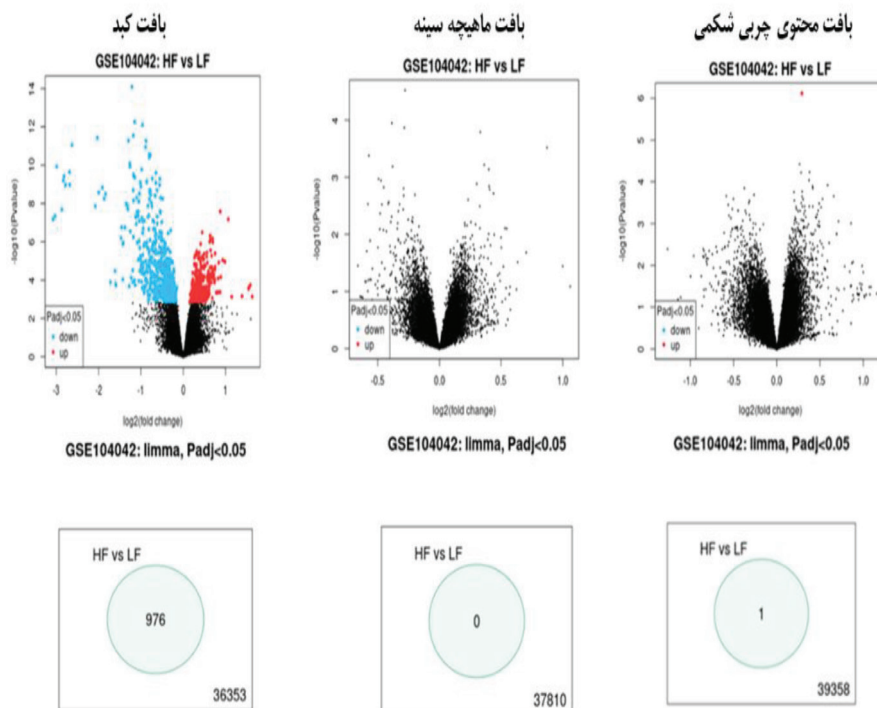
در این مطالعه تفاوت بیان در سه بافت کبد، ماهیچه سینه و محتوی چربی شکمی بررسی شد. نتایج بدین صورت بود که در دو بافت ماهیچه سینه و محتوی چربی شکمی تفاوتی در اثر تغذیه با دو جیره HF و LF مشاهده نشد و در بافت کبد ۹۷۵ ژن براساس P-value تصحیح در سطح ۵ درصد تفاوت معنی‌دار داشتند که ۱۰۵ ژن افزایش بیان ۱۹۱ ژن کاهش بیان داشتند. شکل ۲ نمودار ون و آبخاری نتایج آنالیز تفاوت بیان ژن‌های مربوط به سه بافت کبد، ماهیچه سینه و محتوی چربی شکمی جوجه‌ای تغذیه شده با دو جیره مورد مقایسه را نشان می‌دهد.

نتایج آنالیز مسیر مرتبط با بیان متفاوت

نتایج آنالیز مسیرهای بیولوژیکی به وسیله نرم‌افزار Webgestalt نشان داد که ژن‌های با بیان افتراقی در ۷ مسیر بیولوژیکی نقش دارند که اسامی ژن‌های معنی‌دار از مجموع ژن‌های شناسایی شده مربوط به هر کدام از مسیرهای بیولوژیکی در جدول ۲ نمایش داده شده است.

آنالیز شبکه ژن‌های هم بیان

ترسیم شبکه ژنی به وسیله نرم‌افزار مدیریت شبکه String انجام شد. در این آنالیز ۱۳۸ ژن که براساس آنالیز مسیرهای بیولوژیکی در فرایند لیپوژنز دخالت داشتند به عنوان ورودی به نرم‌افزار معرفی شدند. از این



شکل ۲- نمودار ون و آبخاری مربوط به بافت‌های کبد، ماهیچه سینه و محتوی چربی شکمی.

بحث

در این مسیر ۷ ژن از مجموعه ژن‌های معنی‌دار حضور داشتند که ACSL1 افزایش بیان داشت و ژن‌های ACACA, ACSBG2, ACSL3, ACSL5, ACSL6, FASN داشتند. یکی دیگر از مسیرهای مشخص شده متابولیسم اسید چرب است با توجه به اینکه این مسیر در هر دو پایگاه داده KEGG و Reactome وجود دارد در نتایج آنالیز مسیر هر دو شماره دسترسی وجود دارد. این مسیر را می‌توان به طور عمده به دو فرایند تقسیم کرد که شامل کاتابولیک که انرژی تولید می‌کنند و آنابولیک که در آن اسیدهای چرب به عنوان بلوک‌های ساختمانی برای تشکیل سایر ترکیبات عمل می‌کنند (۲۷). در این مسیر ۱۲ ژن با بیان افتراقی شناسایی شد که ژن‌های ACSL1, CPT1A, TECR, ACSL3, ACSL5, ACSL6, ACACA, ACAT2, ACSBG2, ELOVL6,

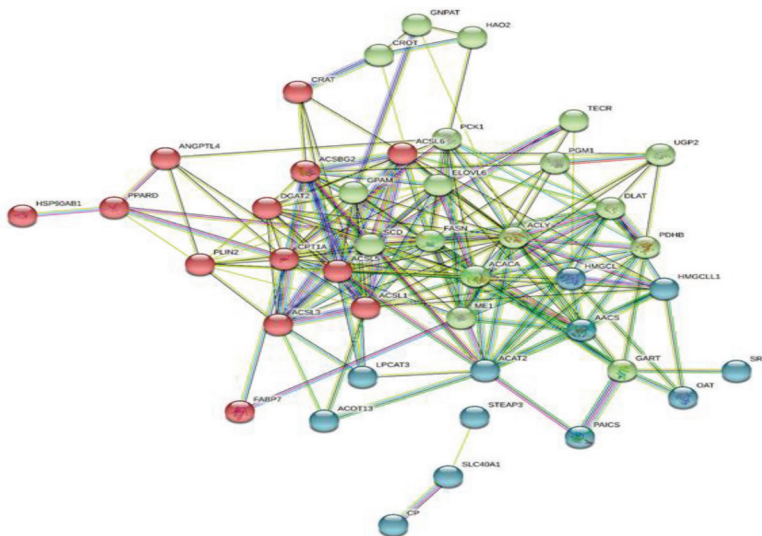
در پژوهش کنونی واکاوی پروفایل بیانی ژن در سه بافت کبد، ماهیچه سینه و محتوی چربی شکمی طیور تغذیه شده با دو جیره حاوی منابع مختلف انرژی جهت شناسایی ژن‌های موثر بر فرایند لیپوژنز انجام شد. نتایج نشان داد که تنها پروفایل بیان ژن‌های مربوط به بافت کبد دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد و ژن‌های با بیان افتراقی در ۷ مسیر بیولوژیکی نقش داشتند که در ادامه توضیحات مختصری مربوط به هریک از مسیرها ارائه شده است. مسیر بیوسنتز اسید چرب یکی از مسیرهای معنی‌دار می‌باشد، مسیر تولید اسیدهای چرب مورد نیاز ارگانیزم‌ها می‌باشد و تولید اسیدهای چرب از استیل کوآ و NADPH از طریق عمل آنزیم‌هایی به نام اسید چرب سنتتاز می‌باشد. آنزیم FAS نقش عمده‌ای در مسیر لیپوژنز دارد و مالونیل کوآ را به پالمیتات تبدیل می‌کند.

جدول ۲- مسیرهای بیولوژیکی معنی‌دار درگیر در لیپوژنز به همراه لیست ژن‌های با بیان متفاوت.

مسیرها	شرح	اسامی ژن‌ها	P value	FDR
gga00061	Fatty acid biosynthesis	ACSBG2, ACSL1, ACSL3, ACSL5, ACSL6, FASN, ACACA	9.5392e-10	6.1623e-7
R-GGA-75105	Fatty acyl-CoA biosynthesis	FASN, ACACA, ALCY, ACSL1, ACSL3, ACSL6, ELOVL6	2.5525e-8	0.00000989
gga01212	Fatty acid metabolism	ACACA, ACAT2, ACSBG2, ACSL1, ACSL3, ACSL5, ACSL6, CPT1A, ELOVL6, FASN, SCD, TECR	1.6508e-11	3.1993e-8
gga04216	Ferroptosis	ACSL1, ACSL3, ACSL5, ACSL6, CP, LPCAT3, SLC40A1, STEAP3	1.2972e-7	0.00004190
gga00071	Fatty acid degradation	ACAT2, ACSBG2, ACSL1, ACSL3, ACSL5, ACSL6, CPT1A	0.00000139	0.00030028
gga03320	PPAR signaling pathway	ACSBG2, ACSL1, ACSL3, ACSL5, ACSL6, ANGPTL4, CPT1A, CYP8B1, FABP7, PCK1, PLIN2, PPARD, SCD	4.0556e-11	3.9299e-8
R-GGA-8978868	Fatty acid metabolism	ACACA, ALCY, ACOT13, ACSL1, ACSL3, ACSL6, CPT1A, CROT, ELOVL6, FASN, PPARD	3.2914e-7	0.00009112
gga04146	Peroxisome	ACSL1, ACSL3, ACSL5, ACSL6, CRAT, CROT, GNPAT, HAO2HM, GCL, HMGCLL1	0.0000015789	0.00030600
R-GGA-556833	Metabolism of lipids	AACS, ACACA, ACAT2, ALCY, ACOT13, ACSL1, ACSL3, ACSL6, AKR1D1, CPT1A, CROT, DGAT2, ELOVL6, FABP7, FASN, GNPAT, GPAM, HMGCL, HMGCLL1, MFSD2A, PPARD, RAB4A, SPTSSB, STARD5	2.0416e-9	9.8914e-7

باعث افزایش فعالیت سلول‌های بتای پانکراس و افزایش حساسیت به اعمال متابولیک انسولین می‌شود (۹). در این مسیر ۱۳ ژن معنی‌دار وجود دارد که ژن‌های ACSL1, CPT1A, CYP8B1 افزایش بیان و ژن‌های PCK1, ACSL5, PLIN2, FABP7, ANGPTL4, PPAR, ACSL3, ACSL6 کاهش بیان داشتند. مسیر دیگر شناسایی شده مسیر تجزیه اسید چرب (Fatty acid degradation) می‌باشد که در این فرایند اسیدهای چرب به متابولیت‌های خود تجزیه می‌شوند و در نهایت استیل CoA, مولکول ورودی چرخه اسید سیتریک که منبع اصلی انرژی حیوانات، تولید می‌شود. تجزیه چربی‌ها به عنوان لیپولیز شناخته شده است که مسیر متابولیکی است و از طریق آن تری‌گلیسیریدها به یک گلیسرول و سه اسید چرب هیدرولیز می‌شوند. این انرژی ذخیره شده در طول گرسنگی استفاده می‌شود و معمولاً در سلول‌های چربی رخ می‌دهد. مهم‌ترین هورمون تنظیم‌کننده در لیپولیز انسولین است. لیپولیز تنها زمانی رخ می‌دهد که عملکرد انسولین به سطح پایین کاهش یابد، همانطور که در زمان گرسنگی اتفاق می‌افتد. گلوکاکون هورمون‌های دیگری که بر لیپولیز تأثیر می‌گذارند (۶). در این مسیر ۷ ژن معنی‌دار شناسایی شد که ژن‌های ACSL1, CPT1A افزایش بیان و ژن‌های ACSL3, ACSL5, ACSL6, ACAT2 کاهش بیان داشتند. یکی دیگر از مسیرهای شناخته شده مسیر متابولیسم لیپید می‌باشد که فرایند سنتز و شکست لیپیدها در سلول‌ها است که شامل تجزیه یا ذخیره چربی‌ها برای انرژی و سنتز لیپیدهای ساختاری و عملکردی مانند لیپیدهایی است که در ساخت غشای سلولی نقش دارند. در حیوانات، این چربی‌ها از غذا به دست می‌آیند یا توسط کبد سنتز می‌شوند. لیپوژن فرآیند سنتز این چربی‌ها است (۲۲). ۲۴ ژن در این مسیر تفاوت معنی‌دار داشتند که ژن‌های AACCS, ACACA, ACAT2, ACLY, ACOT13, ACSL3, ACSL6, AKR1D1, DGAT2, ELOVL6

FASN, SCD کاهش بیان داشتند. مسیر فروپتوز مسیری است که در این آنالیز شناسایی شد که نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که وابسته به آهن است و با تجمع پراکسیدهای لیپیدی مشخص می‌شود و از نظر ژنتیکی و بیوشیمیایی از سایر اشکال مرگ سلولی تنظیم شده مانند آپوپتوز متمایز است (۲۶). فروپتوز با شکست دفاع آنتی‌اکسیدانی وابسته به گلوتاتیون شروع می‌شود که منجر به پراکسیداسیون لیپیدی کنترل نشده و در نهایت مرگ سلولی می‌شود. در این مسیر ۸ ژن با تفاوت معنی‌دار شناسایی شد که ژن‌های ACSL1, CP, STEAP3 افزایش بیان داشتند، و ژن‌های ACSL3, SLC40A1, ACSL5, ACSL6, LPCAT3 کاهش بیان داشتند. یکی دیگر از مسیرهای شناخته شده مسیر بیوسنتز آسید کوانزیم آ می‌باشد. این مسیر یک کمپلکس آنزیمی است که مسئول بیوسنتز اسیدهای چرب و اسید چرب سنتتاز (FAS) است. این مجموعه از دو زیر واحد چند منظوره آلفا و بتا که منحصراً فرد تشکیل شده است (۷). در این مسیر ۷ ژن با بیان افتراقی از لیست ژن‌های معنی‌دار حضور دارند که ژن ACSL1 افزایش بیان داشت و ژن‌های ACSL3, ACSL6, ELOVL6, ACACA, FASN, ACLY کاهش بیان داشتند. مسیر سیگنال‌دهی گیرنده تکثیر پراکسی زوم (PPAR signaling pathway) می‌باشد. PPARs گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای هستند که توسط اسیدهای چرب و مشتقات آنها فعال می‌شوند. PPARها دارای سه زیرگروه (آلفا، بتا/دلتا و گاما) است که الگوهای بیان متفاوتی را در مهره‌داران نشان می‌دهد. هر کدام از آنها در یک ژن جداگانه رمزگذاری شده و به اسیدهای چرب و ایکوزانوئیدها متصل می‌شود. PPAR آلفا از طریق تنظیم بیان ژن درگیر در متابولیسم لیپید در کبد و عضله اسکلتی در پاکسازی لیپیدهای در گردش یا سلولی نقش دارد. PPAR بتا در اکسیداسیون لیپید و تکثیر سلولی نقش دارد. PPAR گاما تمایز سلول‌های چربی را تقویت می‌کند تا جذب گلوکز خون را افزایش دهد. PPAR گاما



شکل ۳- شبکه ژن‌های هم بیان کلاستر بندی شده در نرم‌افزار String.

اساس بررسی عملکرد بیولوژیکی در این مطالعه در فرایندهای متابولیسم اسید چرب، بیوسنتز اسید چرب، متابولیسم لیپید نقش داشت. ژن FASN ارتباط نزدیکی با سنتز اسید چرب و رسوب چربی دارد و در بافت چربی و کبد یافت می‌شود (۸). نتایج حاصل از برخی مطالعات نشان داده که FASN در تنظیم مقدار چربی بافتی نقش دارد (۴). همچنین نقش ژن ACLY در مسیرهای بیوسنتز اسید چرب، متابولیسم لیپید و متابولیسم اسید چرب شناسایی شده است که براساس نتایج آنالیز شبکه

FABP7, FASN, GNPAT, GPAM, HMGCL, MFSD2A, PPAR, ACSL1, CROT, و ژن‌های RAB4A, SPTSSB, STARD5 افزایش بیان داشتند. نتایج آنالیز شبکه نشان داد، ۴۲ ژن از مجموعه ژن‌های با بیان افتراقی که در مسیرهای ذکر شده نقش داشتند با یکدیگر هم بیان بودند و تشکیل شبکه دادند. با توجه به نتایج آنالیز شبکه در جدول ۳ تعداد ۱۸ ژن با درجه بالای ۱۰ شناسایی شد که بالاترین درجه مربوط به ژن‌های FASN, ACLY می‌باشد. ژن FASN بر

جدول ۲- مسیرهای بیولوژیکی معنی‌دار درگیر در لیپوژنز به همراه لیست ژن‌های با بیان متفاوت.

ژن‌ها	عملکرد	درجه
FASN	Fatty acid biosynthesis, , Fatty acyl-CoA biosynthesis, Fatty acid metabolism, metabolism of lipids	۲۲
ACLY	Fatty acyl-CoA biosynthesis, Fatty acid metabolism, metabolism of lipids	۲۲
ACACA	Fatty acid biosynthesis, , Fatty acyl-CoA biosynthesis, Fatty acid metabolism, metabolism of lipids	۱۹
CPT1A	Fatty acid metabolism, metabolism of lipids, Fatty acid degradation, PPAR signaling pathway	۱۹
ACSL5	Fatty acid biosynthesis, Fatty acid metabolism, Ferroptosis, Peroxisome Fatty acid degradation, PPAR signaling pathway	۱۹
SCD	Fatty acid metabolism, PPAR signaling pathway	۱۷
ACSL1	Fatty acid biosynthesis, , Fatty acyl-CoA biosynthesis, Fatty acid metabolism, metabolism of lipids, Fatty acid degradation, PPAR signaling pathway, Ferroptosis, Peroxisome	۱۷
ELOVL6	Fatty acid metabolism, metabolism of lipids, Fatty acyl-CoA biosynthesis	۱۵
ACSL6	Fatty acid biosynthesis, , Fatty acyl-CoA biosynthesis, Fatty acid metabolism, metabolism of lipids, Fatty acid degradation, PPAR signaling pathway, Ferroptosis, Peroxisome	۱۵
ACAT2	Fatty acid metabolism, metabolism of lipids, Fatty acid degradation	۱۴
DGAT2	metabolism of lipids	۱۴
ACSBG2	Fatty acid biosynthesis, Fatty acid metabolism, Fatty acid degradation, , PPAR signaling pathway	۱۴
GPAM	Metabolism of lipids	۱۳
PLIN2	PPAR signaling pathway	۱۳
ACSL3	Fatty acid biosynthesis, , Fatty acyl-CoA biosynthesis, Fatty acid metabolism, metabolism of lipids, Fatty acid degradation, PPAR signaling pathway, Ferroptosis, Peroxisome	۱۳
HMGCL	Peroxisome, Metabolism of lipids	۱۲
PCK1	PPAR signaling pathway	۱۱
AACS	Metabolism of lipids	۱۰

در جدول ۳ نشان می‌دهد که ژن ACSL6 به همراه ژن ELOVL6 با درجه ۱۵ در رتبه ۴ بعنوان ژن هاب معرفی می‌شود که در فرایندهای زیادی مانند بیوسنتز اسید چرب، بیوسنتز اسید کوانزیم آ، تجزیه اسید چرب، متابولیسم لیپید نقش دارد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که این ژن یکی دیگر از اعضای خانواده پروتئینی ACSL است که نقش اساسی در متابولیسم لیپید دارد (۲۰). ژن ACAT2 با درجه ۱۴ در جایگاه رتبه ۵ از دسته ژن‌های هاب می‌باشد که این ژن استیل Co-A استیل ترانسفراز ۲ (ACAT2) در بسیاری از مسیرهای متابولیکی مانند متابولیسم اسیدهای چرب شرکت می‌کند (۱۸)، عمدتاً در کبد و روده بیان می‌شود و تنظیم هموستاز کلسترول یکی از نقش‌هایی است که برای این ژن پیشنهاد شده است. این ژن در کاتابولیسم لیپید نقش دارد. در مطالعه‌ای که در جوجه‌های گوشتی انجام شده است گزارش شده است که بیان این ژن در کبد باعث کاهش تجمع چربی شکمی می‌شود (۲۴).

بر اساس این نتایج جیره حاوی چربی کم و فیبر بالا و نشاسته بالا قطعاً می‌تواند موجب کاهش بیان ژن‌های مسیر لیپوژنز شود و در نتیجه گوشت کم‌چربی تولید شود زیرا وجود چربی در لاشه جوجه‌های گوشتی، بدلیل بازارپسندی کمتر و هزینه بیشتر تولید یکی از مشکلات و چالش‌های اصلی در صنعت طیور می‌باشد. از طرفی مصرف گوشت چرب، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و به دنبال آن احتمال سکنه قلبی را در انسان افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج آنالیز پروفایل بیان ژن در تحقیق حاضر نشان داد، در دو بافت ماهیچه سینه و چربی شکمی تفاوت معنی‌داری در اثر تغذیه با دو جیره LF و HF در پروفایل بیانی مشاهده نشد ولی در بافت کبد ۹۷۵ ژن تفاوت معنی‌دار داشتند که ۱۰۵ ژن افزایش بیان و ۱۹۱ ژن کاهش بیان داشتند. ژن‌های شناسایی شده بر اساس نتایج آنالیز فعالیت‌های زیستی با مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با متابولیسم لیپیدها نقش داشتند و نتایج آنالیز شبکه نشان داد که ژن‌های FASN, ACLY, ACACA, CPT1A, ACSL5, SCD, ACSL1, ELOVL6, ACAT2, ACSL6, بیشترین بیان را داشتند. این ژن‌ها در مسیرهای بیولوژیکی بیوسنتز اسید چرب، بیوسنتز اسید کوانزیم آ، متابولیسم اسید چرب، تجزیه اسید چرب، متابولیسم لیپید، پراکسیزوم، مسیر سیگنالدهی PPAR و فروپتوز نقش داشتند. از اینرو این ژن‌ها می‌توانند بعنوان ژن‌های کلیدی کنترل‌کننده لیپوژنز در صنعت پرورش طیور گوشتی با تکیه بر تولید گوشت کم‌چرب تاثیر داشته باشند و با شناسایی وجود تنوع و چند شکلی در طیور از آن برای مقاصد انتخابی بهره برد. بررسی‌های نوتروژنومیکی می‌تواند به طیور کمک کند تا با کمک تغذیه اختصاصی، دوره‌های پرسترس پرورش را با سلامت سپری کنند. امید است با استفاده از ژن‌هایی که در این مطالعه شناسایی شد به کنکاش بهتر فرایند لیپوژنز و افزایش تجمع چربی به منظور بهبود آن در برنامه‌های تغذیه‌ای در طیور پرداخت تا از اثرات منفی این فرایند بر انسان کاسته شود.

منابع مورد استفاده

1- Badaoui, B., J. M. Serradilla, A. Tomas, B. Urrutia, J.L. Ares, J.

۲۲ درجه ارتباط با ژن‌های دیگر در شبکه ژنی را نشان داد. ATP سیترات لیاز (ACLY) مسئول کاتالیز کردن تبدیل سیترات و کوآنزیم (CoA) به استیل-CoA و اگزوالواتات است که توسط هیدرولیز ATP هدایت می‌شود (۲۰). ACLY آنزیمی است که سیترات موجود در سیتوزول را به استیل CoA تبدیل می‌کند که برای سنتز اسیدهای چرب در حیوانات از طریق مسیر اسیدچرب سنتتاز و کلسترول و ایزوپرنوئیدها از طریق مسیر مولونات استفاده می‌شود (۲۹). ژن ACACA از دیگر ژن‌هایی است که با درجه ۱۹ در رتبه دوم از دسته ژن‌های موثر می‌باشد و این ژن در مسیرهای بیولوژیکی بیوسنتز اسید کوانزیم آ، متابولیسم اسید چرب، بیوسنتز اسید چرب، متابولیسم لیپید نقش دارد. این ژن با نقش آنزیمی خود در اکثر بافت‌ها بیان می‌شود، ولی بیان آن در بافت‌های لیپوژنیک (آدیپوز و کبد) بیشتر است (۲). استیل کوآ کربوکسیلاز آلفا (ACACA)، آنزیمی کلیدی در تنظیم سنتز اسیدچرب در بافت‌های حیوانی است و همچنین این آنزیم در بیوسنتز چربی و بتا اکسیداسیون آن نقش دارد (۱). همانطور که در جدول ۳ نمایش داده شده است، ژن‌های CPT1A و ACSL5 با درجه ۱۹ در رتبه دوم نقش مهمی در متابولیسم اسید چرب، متابولیسم لیپید و تجزیه اسید چرب دارند. ژن CPT1A یک آنزیم میتوکندری است که مسئول تشکیل آسیدل کارنیتین‌ها با کاتالیز کردن انتقال گروه آسیدل از اسیدهای چرب زنجیر بلند آسیدل-CoA از کوآنزیم A به ال-کارنیتین است. این محصول اغلب پالمیتوئیل کارنیتین است، اما اسیدهای چرب دیگر نیز ممکن است سوبسترا باشند (۳). ژن ACSL5 یکی از اعضای خانواده پروتئینی ACSL می‌باشد که نقش مهمی در متابولیسم لیپید دارد، که در بافت‌های مختلف از جمله بافت چربی قهوه‌ای، ماهیچه‌های اسکلتی، کبد و مغز وجود دارد (۲۵). ACSL5 توسط انسولین و فاکتورهای رونویسی پاسخگو به انسولین مانند c-SREBP تنظیم می‌شود و نقش آنابولیکی این ژن را در متابولیسم لیپید نشان داده شده است (۱۴). طبق نتایج آنالیز شبکه زیستی، ژن SCD به عنوان یکی از دیگر ژن‌های موثر و دخیل در فرایند لیپوژنز شناسایی شد. با توجه به نقش آنزیمی که این ژن دارد نه تنها مسئول تبدیل اسیدهای چرب اشباع به اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه است. همچنین در غیر اشباع شدن اسید ترانس و اکسنیک به اسید لینولئیک مزدوج مشارکت دارد (۵). علاوه بر ژن SCD، ژن ACSL1 هم دارای درجه ۱۷ می‌باشد. این ژن آسیدل کوآ سنتتاز ۱ زنجیره بلند (ACSL1) متعلق به خانواده آسیدل کوآ سنتتازها است که برای متابولیسم لیپیدها حیاتی هستند (۲۱). این ژن در بسیاری از بافت‌ها مانند کبد و بافت چربی سنتز می‌شود و در انتقال دهنده‌های گلوکز (GLUT4) یافت می‌شود، بنابراین، کمبود آن منجر به اختلال در هموستاز گلوکز در عضلات می‌شود و همچنین باعث کاهش محتوای چربی سلولی و جذب گلوکز در سلول‌های چربی می‌شود (۱۱). بیان ACSL1 در بافت چربی باعث افزایش انتقال اسید چرب سنتتاز و تری گلیسرول سنتتاز می‌شود (۲۸). ژن ELOVL6 با درجه ۱۵ در رتبه ۴ از دسته ژن‌های هاب قرار می‌گیرد که این ژن باعث افزایش لیپوژنز و افزایش سنتز اسیدهای چرب غیراشباع در سلول‌های چربی می‌شود و همچنین نقش کلیدی در سنتز اسید چرب دارد (۱۹). بیان کبدی ژن ELOVL6 باعث افزایش بیان ژن‌های اصلی سنتز اسید چرب مثل FASN و ACACA می‌شود (۱۶). نتایج آنالیز شبکه

- Carrizosa, A.Sanchez, J. Jordana, and M.Amills. 2007. Goat acetyl-coenzyme A carboxylase α : Molecular characterization, polymorphism, and association with milk traits. *Journal Dairy Science* 90:1039-1043.
- 2- Barber, M.C., N. T.Price, M. T. Travers . 2005. Structure and regulation of Acetyl-CoA carboxylase genes of metazoa. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1733(1):1-28.
- 3- Bonnefont, J. P., F. Djouadi, C. Prip-Buus, S.Gobin, A.Munnich and J. Bařtin. 2004. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular, and medical aspects. *Molecular Aspects of Medicine* 25:495–520.
- 4- Chakravarthy, M. V., Y. Zhu, L.Yin, T.Coleman, K.L. Pappan, C.A. Marshall, M.L. McDaniel and C.F. Semenkovich.2009. Inactivation of hypothalamic FAS protects mice from diet-induced obesity and inflammation. *Journal Lipid Research* 50: 630–640.
- 5- Corl, B. A., L. H. Baumgard, D. A. Dwyer, J.M. Griinari, B.S. Phillips and D.E.Bauman.. 2001. The role of $\Delta 9$ -desaturase in the production of cis-9, trans-11 CLA. *Journal of Nutritional Biochemistry* 12: 622-630.
- 6- Duncan, R. E., M. Ahmadian, K. Jaworski, Sarkadi-Nagy, E. and Sul, H.S.2007. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annual Review of Nutrition* 27: 79-101.
- 7- Gipson, P., D. J. Mills, R. Wouts, M.Gringer, J. Vonck, and W. Kuhlbrandt. 2010. Direct structural insight into the substrate-shuttling mechanism of yeast fatty acid synthase by electron cry microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:9164–9169.
- 8- Hannun, Y. A., L. M. Obeid. 2002. The Ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind.*Journal of Biological Chemistry* 277: 25847–25850.
- 9- Hassan, F.U., A. Nadeem, Z. Li, M. Javed, Q. Liu, J. Azhar, M.S.U. Rehman, K. Cui and S.U. Rehman. 2021. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in Energy Homeostasis of Dairy Animals: Exploiting Their Modulation through Nutrigenomic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences* 22:12463-12487.
- 10- Hassanzadeh, M., H. Gilanpour, S.Charkhkar, J. Buyse and E.Decuypere. 2005. Anatomical parameters of cardiopulmonary system in three different lines of chickens: further evidence for involvement in ascites syndrome. *Avian Pathol* 34: 188-193.
- 11- Joseph, R., J. Poschmann, R. Sukarieh, P.G. Too, S.G. Julien, F. Xu, A.L. Teh, J.D. Holbrook, K.L. Ng, Y.S. Chong and P.D. Gluckman. 2015. ACSL1 is associated with fetal programming of insulin sensitivity and cellular lipid content. *Molecular Endocrinology* 29:909–920.
- 12- Kersten, S. 2001. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Reports* 2: 282-286.
- 13- Kore, K.B., A.K. Pathak, Y. P.Gadekar. 2008. Nutrigenomics: Emerging face of molecular nutrition to improve animal health and production. *Veterinary World* 1:285.
- 14- Mashek, D.G., M.A. McKenzie, C.G. Van Horn, R.A. Coleman. 2006. Rat long-chain Acyl-CoA synthetase 5 increases fatty acid uptake and partitioning to cellular triacylglycerol in McArdle-RH7777 cells. *Journal of Biological Chemistry* 281:945-950.
- 15- Moody, D.E., D.L. Hancock, D.B.Anderson, J.P. Mello. 2000. Phenethanolamine Repartitioning Agents in Farm Animal Metabolism and Nutrition. *Endocrinology and Metabolism* 281:449.454.
- 16- Mori, T., H. Kondo, T. Hase, T. Murase. 2011. Dietary phospholipids ameliorate fructose-induced hepatic lipid and metabolic abnormalities in rats. *Journal of Nutrition* 141: 2003–2009.
- 17- Muller, M., S. Kersten. 2003.Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics* 4: 315-322.
- 18- Sengupta, S., T.R. Peterson, M. Laplante, S. Oh, and D.M. Sabatini. 2010. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by aging. *Nature* 468: 1100-1104.
- 19- Shi, H.B., M. Wu, J.J. Zhu, C.H. Zhang, D.W. Yao, J. Luo and J.J. Loo. 2017. Fatty acid elongase 6 plays a role in the synthesis of long-chain fatty acids in goat mammary epithelial cells. *Journal Dairy Science* 100: 4987–4995.
- 20- Shi, L., B.P. Tu. 2015. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Current Opinion in Cell Biology* 33: 125-131.
- 21- Soupene, E., F.A. Kuypers. 2006. Multiple erythroid isoforms of human long-chain Acyl-CoA synthetases are produced by switch of the fatty acid gate domains. *BMC Molecular Biology* 7: 21–32.
- 22- Tracey, T.J., F.J. Steyn, E.J. Wolvetang, S.T. Ngo. 2018. Neuronal lipid metabolism: multiple pathways driving functional outcomes in health and disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 11: 10.
- 23- Wang, H., R.H. Eckel. 2009. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism* 297: 271-288.
- 24- Wang, X., W. Carre, L. Rejto, L.A. Cogburn. 2005. Transcriptional profiling in liver of hormonally-manipulated chickens, Functional avian endocrinology. Narosa Publishing House, New Delhi, India. pp. 4-19.
- 25- Yamashita, Y., T. Kumabe, Y.Y. Cho. M. Watanabe, J. Kawagishi, T. Yoshimoto, T. Fujino, M. J.Kang and T.T. Yamamoto. 2000. Fatty acid induced glioma cell growth is mediated by the Acyl-CoA

synthetase 5 gene located on chromosome 10q25.1-q25.2, a region frequently deleted in malignant gliomas. *Oncogene* 19: 5919-5925.

26- Yang, W. S., B.R. Stockwell. 2016. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends in cell biology* 26: 165-176.

27- Zechner, R., J.G. Strauss, G. Haemmerle A. Lass and R. Zimmermann. 2005. Lipolysis: pathway under construction. *Current opinion in lipidology* 16: 333-340.

28- Zhan, T., M. Poppelreuther, R. Eehalt, J. Fullekrug. 2012. Overexpressed FATP1, ACSVL4/FATP4 and ACSL1 increase the cellular fatty acid uptake of 3T3-L1 adipocytes but are localized on intracellular membranes. *PLoS One* 7: e45087.

29- Zhang, C., J. Liu, G. Huang, Y. Zhao, X. Yue, H. Wu, J. Li, J. Zhu, Z. Shen, B.G. Haffty and W.Hu. 2016. Cullin3-KLHL25 ubiquitin ligase targets ACLY for degradation to inhibit lipid synthesis and tumor progression. *Genes Development* 30:1956-1970.

