نشریه علوم دامی
(پژوهش و سازندگی)

شماره ۱۱۳، زمستان ۱۳۹۵
ص‌ص: ۷۷~۸۶

# بررسی ساختار ژنتیکی بخشی از ناحیه پروموتر ژن لاکتوفورین درشترهای تک کوهانه و دو کوهانه ایران

- **نغمه ساعدی**
دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد.
- **مجتبی طهمورث پور** (نویسنده مسئول)
استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد.
- **محمد رضا نصیری**
استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد.
- **محمد هادی سخاوتی**
استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد.

تاریخ دریافت : آبان ۱۳۹۴ تاریخ پذیرش : اسفند ۱۳۹۴

شماره تماس نویسنده مسئول: ۰۹۱۵۱۱۵۹۹۱۱
Email: m_tahmoorespur@yahoo.com

**چکیده**

**شیر شتر یکی از منابع پروتئینی غنی به شمار می‌آید. لاکتوفورین یکی از پروتئین‌های مهم آب پنیر شیر شتر می‌باشد. نواحی پروموتری، نواحی هستندکه در بیان ژن اهمیت ویژه‌ای دارند. هدف از این تحقیق بررسی ساختار ژنتیکی بخشی از ناحیه پروموتر ژن لاکتوفورین به طول ۷۹۰ نوکلئوتید، بین دو گونه شتر تک کوهانه و دو کوهانه ایران بود.۱۰ نمونه خون از شتر تک کوهانه و ۵ نمونه خون از شتر دو کوهانه جمع آوری شدند. ناحیه مورد نظر با استفاده از آغازگرهای اختصاصی تکثیر و توالی یابی شد. با استفاده از آنالیزهای ژنتیکی ، ساختار ژنی لاکتوفورین مورد بررسی قرارگرفت. پس از همترازی توالی‌های ژنی به دست آمده، ٤ هاپلوتایپ در نژاد های تک کوهانه و۳ هاپلوتایپ در نژاد های ۲ کوهانه مشاهده گردید. همچنین ۱۲و ۱۰ موتیف به ترتیب در شتر های تک کوهانه و دو کوهانه مشاهده شد. در نتیجه با توجه به این‌که اطلاعاتی از ساختار و توالی پروتئین های شیر شتر خصوصاً در نژادهای ایرانی موجود نبود، به طور کلی به نظر می‌رسد انجام مطالعات تکمیلی جهت تعیین ساختار ژن این پروتئین و همچنین آنالیز ساختار این پروتئین بتواند اطلاعات تکمیلی مفیدی از تغییرات و تنوع احتمالی این ژن در گونه‌های ایرانی داشته باشد.**

**واژه‌های کلیدی:** پروموتر، لاکتوفورین، شتر تک کوهانه ، شتر دو کوهانه ، موتیف

Animal Science Journal (Pajouhesh & Sazandegi) No 113 pp: 77-86

**Genetic structure analysis of partial promoter region of Lactophorin gene in Iranian Dromedary and Bactrian camels**

Saedi N. [1], Tahmoorespur M.*[2], Nassiri M.R.[3], Sekhavati M.H[4]
1 M.Sc. graduate, Department of Animal Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
2,3 Professors, Department of Animal Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
4 Assistant Professor, Department of Animal Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

**Received: November 2015** **Accepted: March 2016**

Camel milk is regarded as one of the richest protein sources. Lactophorin is one of the most important proteins in camel milk whey. Promoter Regions are those which have special significance in gene expression .The aim of this study was examined the structure of promoter region of Lactophorin gene with about 790 nucleotide in two Iranian Dromedary and Bactrian camels. 10 and 5 blood samples were obtained from Dromedary and Bactrian camels, respectively. The considered region was amplified and sequenced by using of specific primers. lactophorin gene structure was investigated by using genetic analysis. After aligning of the obtained gene sequences, 4 haplotype in dromedary, and 3 haplotype in Bactrian camels were observed. In addition, 12 and 10 motifs were found in dromedary and Bactrian camels, respectively. Consequently, regarding the fact that there is no information about the structure and sequencing of camel milk protein especially in Iranian species, it seems that doing some complementary studies due to specifying and analyzing the gene structure of this protein may provide more comprehensive and beneficial information about the changes and probable variations of the gene in Iranian species.

**Key words:** prompter, Lactophorin, *Bactrians* camel, *Dromedaries* camel, Motif.

**مقدمه**

بر اساس آمار منتشره توسط سازمان خوار و بار جهانی در سال ۲۰۰۸، از جمعیت۲۴۶۶۴۲۲۸ نفری شتر در جهان، بیشترین جمعیت شتر در قاره آفریقا(۸۵ ٪) و ۳ ٪ در کشور های حاشیه خلیج فارس و دریای عمان قرار داشته که از این سهم، ۰/۶ ٪ به ایران اختصاص دارد (FAO, 2010 ). شیر شتر یک منبع مهم پروتئین برای مردمی است که در سرزمین های خشک جهان زندگی می‌کنند. همچنین، این شیر به دلیل دارا بودن خواص دارویی، به طور گسترده‌ای به منظور افزایش سلامت انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد (Kenzhebulat و همکاران، 2000). شیر شتر از نظر میزان بتاکازئین مشابه شیر انسان است. بالا بودن میزان بتاکازئین در شیر شتر سبب افزایش قابلیت هضم و کاهش آلرژی زائی آن برای کودکان می شود که این خود نیز یکی از ویژگی های منحصر بفرد شیر شتر محسوب می گردد (ELagamy و همکاران، 2009). علاوه بر این، شیر شتر دارای خواص ضد سرطانی(Magieed, 2005) ، ضد آلرژی (Shabo و همکاران، 2005) و نقش ضد دیابتی (Agrawal و همکاران، 2003) می باشد. با توجه به مطالب گفته شده شناسایی ژنوتیپ ژن‌های کدکننده پروتئین‌های شیر در شتر با استفاده از تکنیک‌های مولکولی میتواند بر روی انتخاب صفات کمی حائز اهمیت به لحاظ اقتصادی نظیر میزان پروتئین شیر، کیفیت پروتئین وغیره... اثر مستقیمی داشته باشد.

کل محتوای پروتئین شیر شتر در محدوده ۲/۴ تا ۵/۳ درصد می باشد که به پروتئین کازئین و آب پنیر تقسیم می شود. پروتئین‌های آب پنیر که در شیر شتر شناسایی شده اند عبارتند از آلبومین سرمی، α-لاکتالبومین، ایمونوگلوبولین‌ها، لاکتوفورین و پروتئین پپتیدوگلیکان است (Kappeler و همکاران، 2004). لاکتوفورین پروتئین اصلی آب پنیر است که برای اولین بار توسط بگ و همکارانش گزارش شده است (Beg و همکاران، 1987). این پروتئین شبیه به لاکتوفورین گاو (پروتئین جزئی آب پنیر گاو) می باشد (Stefan, 1998). لاکتوفورین گاو به عنوان یک

لاکتو گلیکوپروتئین آب‌گریز است که جرمی معادل ۲۸ کیلو دالتون و غلظتی حدود ۳۰۰ میلی گرم دارد (Johnsen و همکاران، 1996). لاکتوفورین به دو نوع A و B طراحی شد، نوع A شامل ۱۳۷ اسید آمینه باقیمانده (هنگامی که ۲ یا چند اسید آمینه تشکیل آب می دهند، عنصر آب از آن‌ها خارج می شود و به آن-چه باقی میماند، اسید آمینه باقیمانده می گویند) و نوع B شامل ۱۲۲ اسید آمینه باقیمانده است. آنالیز های نرم افزاری لاکتوفورین A شتر، ٪۶۰/۴ شباهت توالی با ژن لاکتوفورین گاو و ٪۳۰/۳ با ژن GlyCAM-1 موش را نشان داد (Kappeler و همکاران، 1999). ساختار این ژن شامل ۴ اگزون به طول های ۱۰۶، ۴۵، ۲۲۵ و ۲۵۵ نوکلئوتید بود که به وسیله تعیین توالی محصولات PCR[1]تجزیه و تحلیل شده بود.ژن لاکتوفورین شتر در ۳ توالی اینترونی قطع شده است، که طول این ۳ اینترون به ترتیب ۶۸۶، ۸۴۴ و ۲۳۶ نوکلئوتید است. این ساختار با ساختار ژن GlyCAM-1 موش و ژن لاکتوفورین گاو مطابقت دارد (Kappeler و همکاران، ۱۹۹۹).

در ارتباط با بررسی همبستگی تنوع کدهای ژنتیکی با پروتئین‌های شیر، مطالعات گسترده‌ای در نشخوارکنندگان انجام شده است. با این حال مطالعات بر روی شتر هنوز محدود است. با توجه به این-که تاکنون مطالعه ای بر روی ساختمان ژن این پروتئین در شتر نژادهای ایرانی صورت نگرفته بود و ناحیه پروموتر نقش تنظیمی در بیان ژن ایفا می‌کند، هدف از این مطالعه، بررسی ساختار ژنتیکی بخشی از ناحیه پروموتر ژن لاکتوفورین درشترهای تک کوهانه و دو کوهانه ایرانی بود.

## مواد و روش ها

برای اجرای این طرح، ۱۰ عدد نمونه خون به‌صورت تصادفی از شترهای نر و ماده تک کوهانه از مجتمع صنعتی گوشت مشهد واقع در جاده فریمان روستای تپه سلام و تعداد ۵ عدد نمونه خون به طور تصادفی از شترهای نر و ماده دوکوهانه از ایستگاه تحقیقات منابع طبیعی و امور دام استان اردبیل واقع در روستای جهاد آباد تهیه شدند. نمونه‌های خون گرفته شده در داخل تیوب-های حاوی EDTA[2] و بر روی یخ به آزمایشگاه‌های بیوتکنولوژی گروه علوم دامی دانشگاه فردوسی مشهد منتقل شدند. استخراج DNA[3] با استفاده از کیت Bioneer (کره جنوبی-K-3032. NO .Cat) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده با کمی تغییر در دستورالعمل (به صورت رقیق سازی نمونه‌ها قبل استخراج) انجام شد. به منظور بررسی میزان کیفیت و کمیت DNA استخراج شده از دستگاه نانودراپ (آمریکا-THERMO ND-2000) و الکتروفورز ژل آگارز استفاده شد. جهت تکثیر بخش‌هایی از ناحیه پروموتر ژن لاکتوفورین، پرایمرهای اختصاصی با استفاده از نرم افزار Primer Premier 5 جهت تکثیر ناحیه‌ای به طول ۷۹۰ جفت باز طراحی شدند که پرایمر رفت و پرایمر برگشت به ترتیب از نوکلئوتید شماره ۱۹۵ تا ۲۱۵ و از نوکلئوتید شماره ۹۴۶ تا ۹۸۴ را تکثیر می کنند و جهت ساخت به شرکت MACRO GEN کره جنوبی ارسال شدند(جدول۱)

واکنش زنجیره ای پلیمراز با استفاده از دستگاه ترموسایکلر Biometra (آلمان-T-personal) در ۳۵ چرخه و با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد. اجزای واکنش PCR و غلظت مواد تشکیل دهنده و همچنین برنامه حرارتی در جدول شماره ۲ شرح داده شده است.مواد مورد استفاده در واکنش PCR شامل : آب دیونیزه، بافر (X۱۰)، دی اکسی نوکلئوتید تری فسفات (۱۰ mM)، کلرید منیزیم (۵۰ mM )، پرایمر (۵ Pmol/ul)، آنزیم Taq polymerase و DNA می باشد که حجم آن‌ها بر اساس میکرو لیتر به ترتیب برابر است با: ۱۵/۵، ۲/۵، ۲، ۱/۵، ۰/۷، ۰/۲ و ۳.مراحل واکنش PCR جهت تکثیر بخشی از ناحیه ژن لاکتوفورین انجام شد که شامل ۳ مرحله می باشد. مرحله ۱، واسرشت ابتدایی است که در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، در مدت زمان ۶۰۰ ثانیه و با ۱ چرخه انجام شد. مرحله ۲ از ۳ مرحله به نام های واسرشت، اتصال و بسط تشکیل شده است که این مراحل به ترتیب در دماهای ۹۴، ۵۸ و ۷۲ درجه سانتی‌گراد، در مدت زمان ۳۰ ثانیه و با ۳۵ چرخه انجام شد. مرحله ۳، بسط نهایی

[1] Polymerase chain reaction

[2] Etilene diamid tetra acetic acid

[3] Deoxyribonucleic Acid

**جدول ۱- توالی پرایمر، دمای اتصال و طول قطعه مورد نظر تکثیر شده از ناحیه پروموتر ژن لاکتوفورین شتر تک کوهانه و دوکوهانه ایران**

| اندازه محصولاتPCR (جفت باز) | دمای اتصال | توالی | پرایمر ها | ناحیه تحت پوشش |
|---|---|---|---|---|
| 790 | 58 | 5[1]-CTCACCTTCCTGGAGATGATC-3[1]<br>5[1]-CCTCCCAAGTTCCCTATTCTG-3[1] | رفت برگشت | ناحیه پروموتر |

است که دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد، در مدت زمان ۶۰۰ ثانیه و با ۱ چرخه انجام شد.

پس از انجام واکنش تکثیر، قطعات تکثیری بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز گردیدند. همچنین، نمونه‌ها جهت توالی یابی به شرکت بایونیر (Bioneer, south Korea) ارسال شدند. بررسی کیفیت خوانش توالی‌های ارسال شده از شرکت با استفاده از نرم افزارهای Chromas Lite و BioEdit مورد بررسی قرار گرفت. سپس جهت تائید توالی یابی، توالی مورد توافق با استفاده از ابزار BLAST و روش Nucleotide Blast در پایگاه NCBI[4] میزان هم‌پوشانی و هومولوژی سنجیده شد. برای آنالیز نوکلئوتیدها و بررسی تفاوت‌های تک نوکلئوتیدی و به دست آوردن توالی توافقی از نرم افزار CLC Main Workbench 5 و Bioedith استفاده گردید. برای به دست آوردن فاکتورهای رونویسی از نرم افزار NSITE به کمک سایت http://www.softberry.com استفاده شد.

## نتایج و بحث

استخراج DNA از نمونه های خون با موفقیت انجام شد. الکتروفورز DNA های استخراج شده به‌صورت تک باند واضح، نشان دهنده کیفیت و کمیت مناسب بود (شکل ۱).

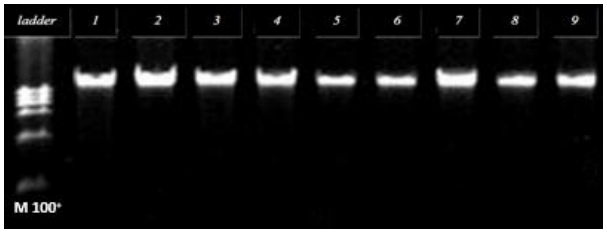
همچنین الکتروفورز حاصل از تکثیر توسط PCR روی ژل آگارز ۱/۵ درصد نشان دهنده تک باندی به طول حدود ۸۰۰ جفت باز بود (شکل ۲).

دستگاه نانو دراپ عدد به دست آمده برای جذب ۲۶۰ به ۲۳۰ را ۱/۹۳ نشان داد که این عدد در رنج مناسب قرار داشت.

توالی به دست آمده از خوانش با پرایمرهای رفت و برگشت مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از خوانش نمونه‌ها نشان دهنده‌ی کیفیت مناسب توالی یابی بودند .

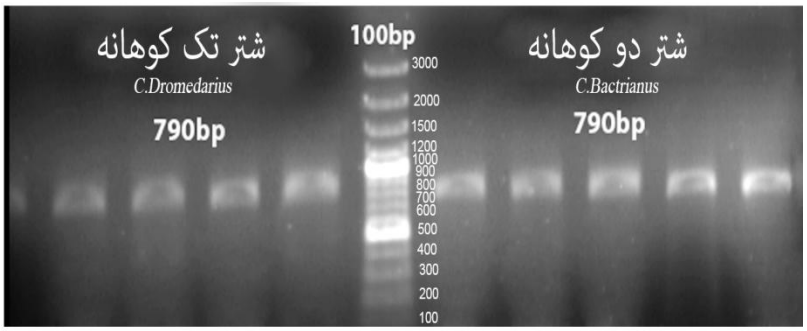
توالی نهایی هر یک از نمونه‌ها از همترازی توالی حاصل از خوانش با پرایمر رفت و برگشت به دست آمد. جهت تعیین توالی نهایی برای هر گونه توالی‌های انفرادی همترازی و توالی مورد توافق به دست آمد . که این توالی‌ها با طول‌های ۷۸۴و ۷۳۱ و شماره دسترسی KP217168 وKP217169 در پایگاه NCBI به ثبت رسیدند.

با همترازی ۱۰ توالی شتر تک کوهانه با توالی توافقی به دست آمده شتر تک کوهانه، همانطور که در شکل ۳ مشاهده می کنید، ۳ جهش در موقعیت‌های ۳۳۰، ۵۲۸ و ۶۴۲ نوکلئوتید دیده شد. در این موقعیت ها به ترتیب بازهای A ← C (جابه جایی)، T ← G (جابه جایی) و C ← A (جابه جایی) تبدیل شده‌اند و همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌کنید، با همترازی ۵ توالی شتر دو کوهانه با توالی توافقی شتر دوکوهانه به دست آمده، ۲ جهش مشاهده شد که این جهش ها در موقعیت‌های ۳۱۶ و ۵۵۹ نوکلئوتید بودند که در آن‌ها به ترتیب بازهای G ← C (جابه جایی) و C ← A (جابه جایی) تبدیل شده‌اند.

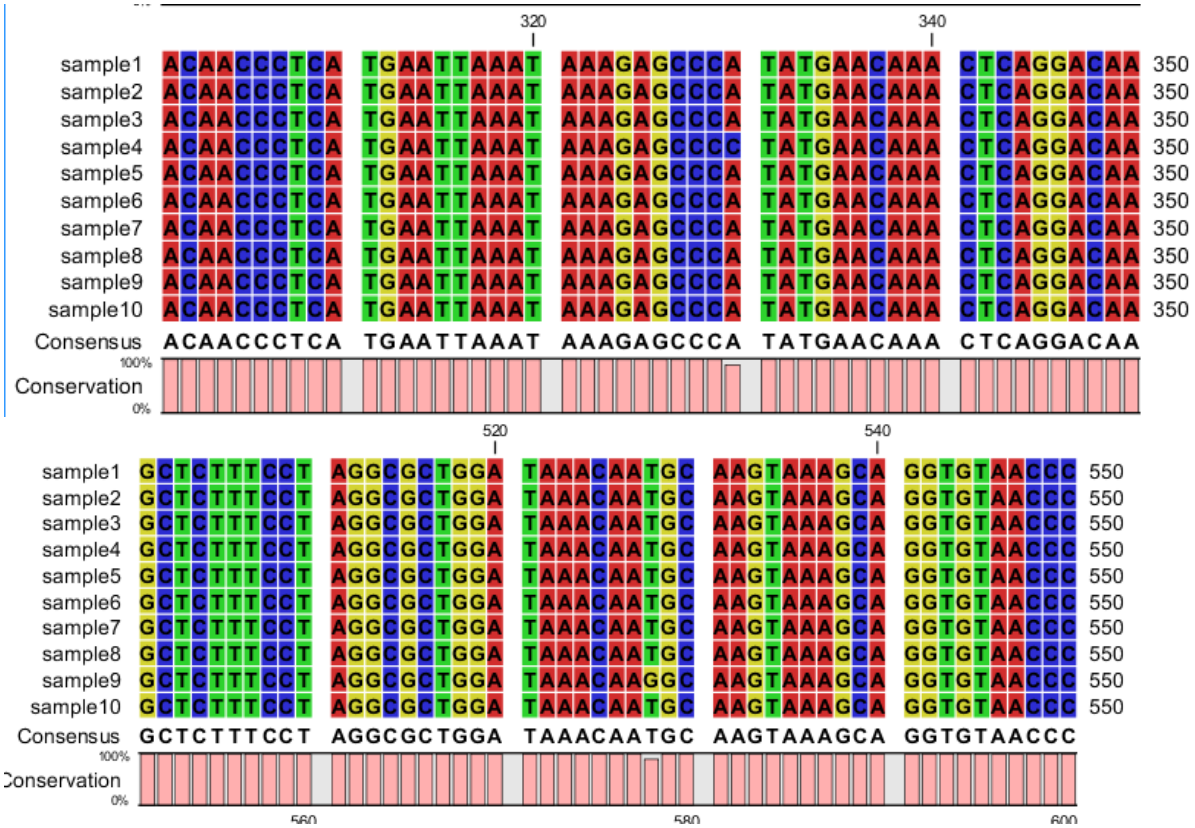


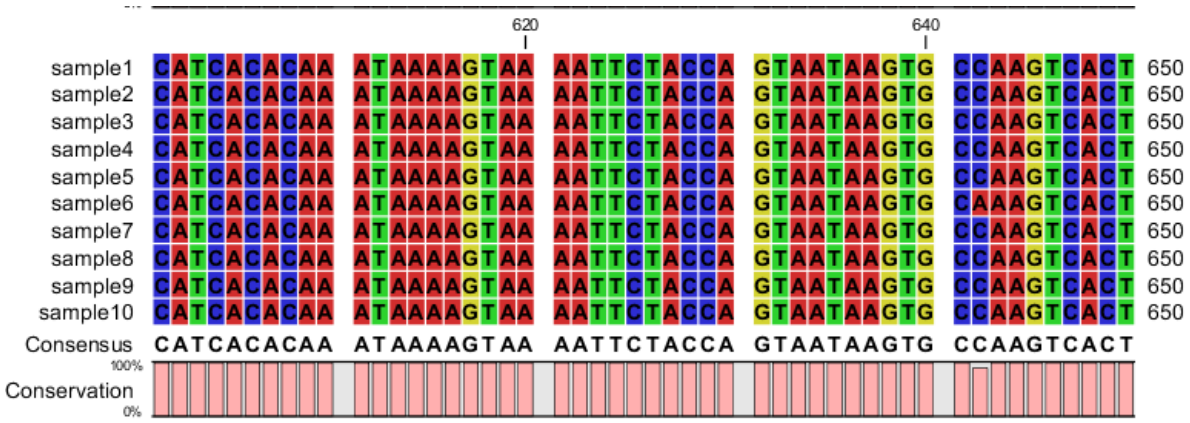

[4] National center of biotechnology information

شکل۱- الکتروفورز DNA استخراج شده از خون روی ژل آگارز ٪ ۱/۵. طول قطعات لدر از ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۶۰۰، ۷۰۰، ۸۰۰، ۹۰۰، ۱۰۰۰، ۱۲۰۰، ۱۵۰۰، ۲۰۰۰ و ۳۰۰۰ می باشدکه باند ۵۰۰ و ۱۰۰۰ آن پررنگ تر می باشند.

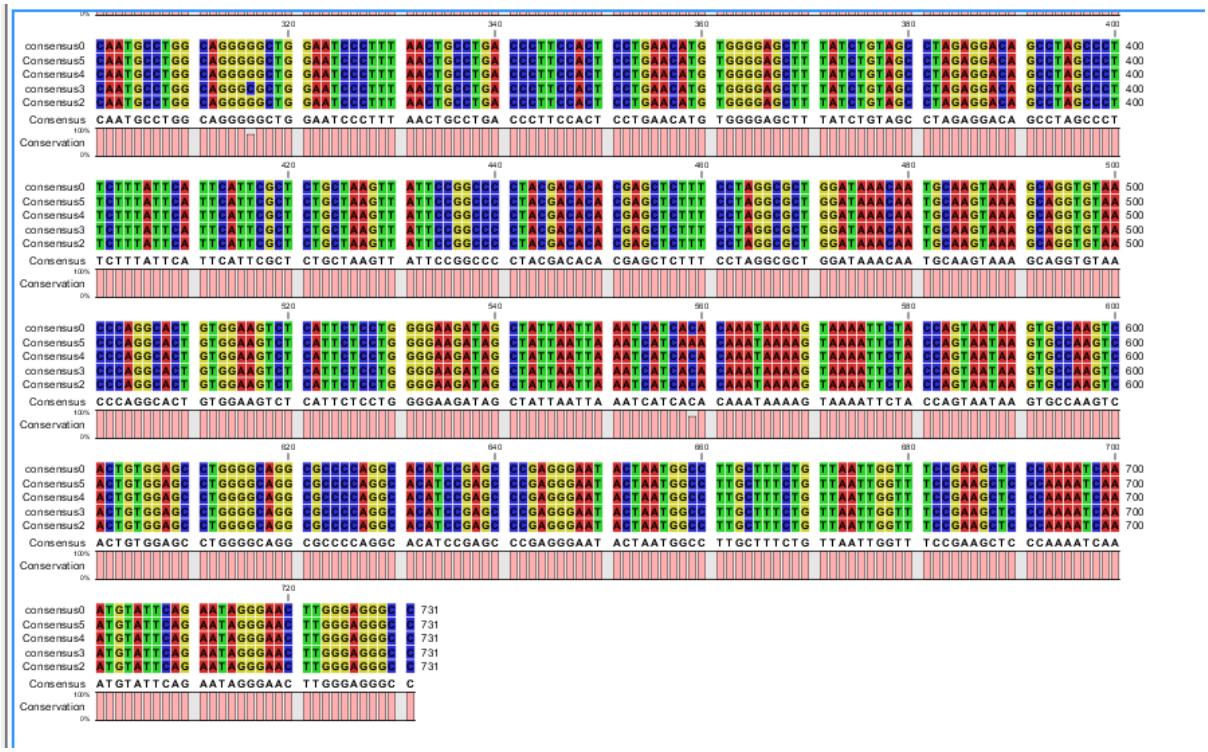



شکل۲- الکتروفورز محصولات PCR برای ناحیه پروموتر ژن لاکتوفورین به طول ۸۰۰جفت باز بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد



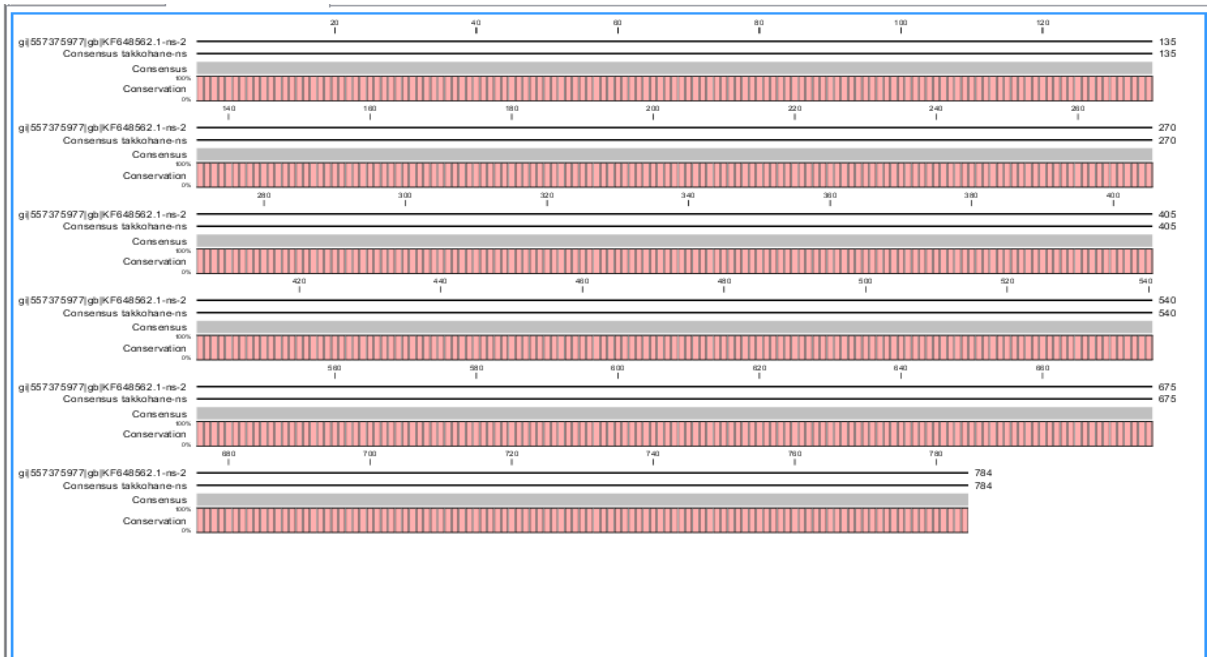



شکل۳- همترازی ۱۰ توالی شتر تک کوهانه با توالی توافقی به دست آمده شتر تک کوهانه

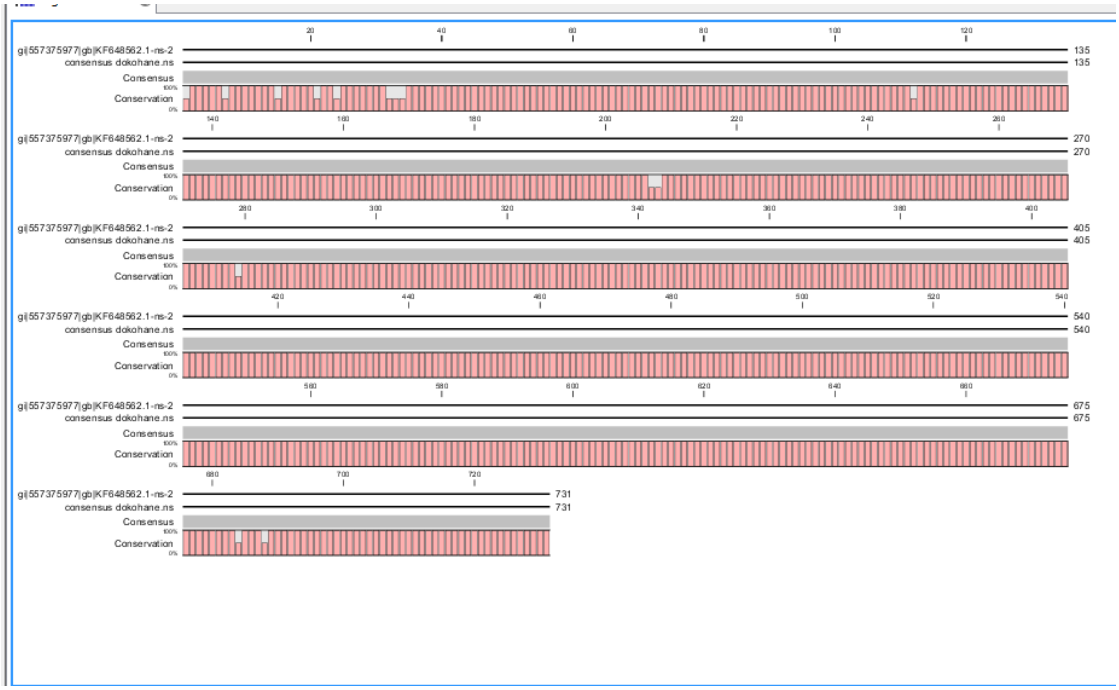



شکل۴- همترازی ۵ توالی شتر دو کوهانه با توالی توافقی به دست آمده شتر دو کوهانه

با همترازی توالی توافقی به دست آمده شتر تک کوهانه با توالی موجود در پایگاه NCBI با شماره دسترسی KF648562.1 هیچ گونه جهشی مشاهده نشد که در شکل ۵ دیده می‌شود، در همترازی این توالی با توالی توافقی شتر دوکوهانه به دست آمده، ۱۴ جهش مشاهده شد که در شکل شماره ۶ مشاهده می‌کنید .




شکل۵- همترازی توالی توافقی به دست آمده شتر تک کوهانه با توالی موجود در پایگاه NCBI با شماره دسترسی KF648562.1




شکل۶- همترازی توالی توافقی به دست آمده شتر دو کوهانه با توالی موجود در پایگاه NCBI با شماره دسترسی KF648562.1

با توجه به نتایج به دست آمده از توالی ژن مورد نظر، تنوع نوکلئوتیدی در برخی نقاط در شتر های تک کوهانه و دو کوهانه ایرانی برای اولین بار مشاهده شد.

در توالی توافقی شترهای تک کوهانه، ۱۲ موتیف مشاهده شد که ۲ تا از آن‌ها تکراری بودند و تمامی آن‌ها شناخته شده بودند و در شترهای دو کوهانه در مجموع ۱۰ موتیف مشاهده شد که ۹ تا از

آن‌ها شناخته شده بودند(جدول شماره ۲). تنظیم بیان ژن در حیوانات شامل فاکتورهای رونویسی می‌شود که به قسمت‌های شناخته شده‌ی DNA در پروموتور متصل می‌شوند. این قسمت‌های شناخته شده به عنوان عناصر تنظیمی یا فاکتور های رونویسی شناخته می‌شوند. شناسایی محل اتصال فاکتورهای رونویسی به درک درستی از تنظیم بیان ژن نیاز دارد.شناسایی موتیف‌های تنظیم کننده در شرایط آزمایشگاهی به دلیل تنوع پذیر بودن توالی‌ها و عدم وجود اطلاعات کافی برای ایجاد موتیف توافقی به منظور پیش بینی ارزش‌های کمی و کیفی احتمالی به چالش کشیده شده است. ژن‌هایی که Transcription Factor( TF ) یکسانی در ناحیه ی بالادست خود دارند نشان داده شده که الگوی بیان یکسانی را نشان می دهند. رونویسی ژن توسط اثر متقابل بین فاکتورهای رونویسی و هدف‌های آن ها روی ژنوم تنظیم می-شود.موتیف یک الگو در توالی است که توسط فاکتورهای رونویسی برای انجام این اثرات متقابل شناسایی می‌شود.

**جدول ۲- موتیف های مشاهده شده در ناحیه ژن لاکتوفورین در گونه شترهای تک کوهانه و دو کوهانه ایرانی.**

| نام موتیف | محل قرار گرفتن موتیف | شماره موتیف | گونه |
|---|---|---|---|
| RIPE3b1; A2.2; PDX-1; HNF-1alpha | TGGGAACTGGAGCT | 749 | شتر تک کوهانه |
| betaEF2; PDX1 | TTAATTGGTTTCC | +719 | شتر تک کوهانه و دو کوهانه |
| PPAR-gamma | GGGCCAGTTGGCCT | 83 | شتر تک کوهانه |
| E2A | GCAGGTGT | +638 | شتر تک کوهانه و دو کوهانه |
| RAR/RXR | AGGTCCTGGGCTCA | +108 | شتر تک کوهانه و دو کوهانه |
| HNF-1 alpha | CTTGATAAATAAC | +279 | شتر تک کوهانه و دو کوهانه |
| AP2 | GCCTGGGG | +656 | شتر تک کوهانه و دو کوهانه |
| NFI | TTGGATCATCTCCAG | -18 | شتر تک کوهانه |
| NFI | TTGGCCTCCTGCGCT | -76 | شتر تک کوهانه |
| Nrf2/MafK | TCCACAGTGACTTGGCA | -655 | شتر تک کوهانه و دو کوهانه |
| C/EBP | TTATGCAAGACAC | +238 | شتر تک کوهانه و دو کوهانه |
| SP1; SP3 | TGGGAGTTAG | +143 | شتر دو کوهانه |
| unknown | CATGTGGGTGA | -129 | شتر دو کوهانه |

از این فاکتورهای رونویسی، فاکتور enhancer bind protein (C/EBP) بیشترین درصد حفاظت شدگی را درمیان موجودات دارد (Malewski, 1998). فاکتور HNF-1[5] در بیان ژن در کبد دخالت دارد، همچنین نقش عمده‌ای در هماهنگ کردن بیان ژن‌های فیبرینوژن دارد (Baumhueter و همکاران، 1982). این فاکتور با توالی های پروموتر آلفا و بتای فیبرینوژن که برای فعالیت رونویسی آن‌ها ضرورت دارد، تعامل می کند (Courtois و همکاران، 1987, 1988). با بررسی موتیف‌های مشاهده شده در توالی‌های شتر تک کوهانه و دو کوهانه، مشخص شد که موتیف‌های HNF-1، NFI[9]،Nrf2[8]، SP1[6]/SP3[7]، C/EBP، AP2[10]، و PPAR gamma[11] در موش گزارش شده اند (Pjanic و همکاران، 2013 ; Baumhueter و همکاران، 1989 ; Wedel & Ziegler-Heitbrock, 1995 ; Gu و همکاران، 2013 ; Grontved و همکاران، 2009).

در مقایسه‌ای با سایر مطالعات، موتیف‌های C/EBP، NFI ، PPAR ، SP1 و AP2 که در این مطالعه در شتر تک کوهانه و در شتر دو کوهانه مشاهده شده بودند، به ترتیب در ناحیه پروموتر ژن بتاکازئین گاو (Lai و همکاران، 1991)، در ناحیه پروموتر ژن‌های آلفا s2 کازئین گاو (Fucharoen و همکاران، 1990) و بتالاکتالگلوبولین گوسفند (Watson و همکاران، 1991)، در ناحیه پروموتر ژن آلفا s2 کازئین گاو (Szymanowska و همکاران، 2003)، در ناحیه پروموتر ژن آلفا S1 کازئین گاو (Szymanowska و همکاران، 2003) و در ناحیه پروموتر ژن بتا لاکتالگلوبین گاو مشاهده شدند (Lum و همکاران، 1997).

در نتیجه بعضی از این موتیف ها در ژن‌های پروتئین شیر و ژن‌های سایر حیوانات مقایسه شده، مشاهده شده‌اند که نقش مهمی بر روی ساختار پروتئین‌های شیر دارند.با توجه به جهش‌ها و موتیف‌های دیده شده در قطعه ی مورد مطالعه به نظر می‌رسد مطالعات تکمیلی بر روی ژن مورد مطالعه و موتیف‌های به دست آمده می‌تواند به نحوه‌ی بیان و میزان این ژن کمک کند.

**سپاس گذاری**

از مجتمع صنعتی گوشت مشهد واقع در جاده فریمان روستای تپه سلام و ایستگاه تحقیقات منابع طبیعی و امور دام استان اردبیل واقع در روستای جهاد آباد قدردانی می‌شود.

**منابع**

Agrawal, R.P., Swami, S.C., Beniwal, R., Kochar, D.K., Sahani, M.S., Tuteja, F.C. and Ghouri, S.K. (2003). Effect of camel milk on glycemic control, risk factors and diabetes quality of life in type-1 diabetes: a randomised prospective controlled study. *Journal of Camel Practice and Research. 10*(1), 45-50.

Beg, O.U., Von Bahr-Lindström, H., Zaidi, Z.H. and Jörnvall, H. (1987). Characterization of a heterogeneous camel milk whey non-casein protein. *FEBS Letters. 216*(2), 270-274.

Baumhueter, S., Mendel, D.B., Conley, P.B., Kuo, C.J., Turk, C., Graves, M.K., Edwards, C. A., Courtois, G. and Crabtree, G.R. (1989). HNF-1 shares three sequence motifs with the POU domain proteins and is identical to LF-B1 and APF. *Genes and Development. 4*(3), 372-379.

Courtois, G., Morgan, J.G., Campbell, L.A., Fourel, G. and Crabtree, G.R. (1987). Interaction of a liver-specific nuclear factor with the fibrinogen and alpha 1-antitrypsin promoters. *Science. 238*(4827), 688-692.

Courtois, G., Baumhueter, S. and Crabtree, G.R. (1988). Purified hepatocyte nuclear factor 1 interacts with a family of hepa- tocyte-specific promoters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 85*(21), 7937-7941.

[5] hepatocyte nuclear factor 1

[6] specificity protein 1

[7] specificity protein 3

[8] Nuclear factor2

[9] Nuclear factor I

[10] activating enhancer binding protein 2

[11] peroxisome proliferator-activated receptors

ELagamy, E.I., Nawar, M., Shamsia, S.M., Awad, S. and Haenlein, G.F.W. (2009). Are Camel Milk Proteins Convenient to the Nutrition of Cow Milk Allergic Children? .*Small Ruminant Research*. 82:1-6.

Fucharoen, S., Shimizu, K. and Fukumaki, Y. (1990). A novel C–T transition within the distal CCAAT motif of the gamma-globin gene in the Japanese HPFH: Implication of factor binding in elevated fetal globin expression. *Nucleic Acids Research*. 18, 52-45.

Grontved, L., Mandrup, S. (2009). Mus muscle is peroxisome proliferator activated receptor Gamma. Transcription Factor Encyclopedia.

Gu, M., Liu, Q., Watanabe, S.H., Sun, L., Hollopeter, G., Grant, B.D. and Jorgensen, E.M. (2013). AP2 hemicomplexes contribute independently to synaptic vesicle endocytosis. *E life*. *2*(00190).

Johnsen, L.B., Petersen, T.E. and Berglund, L. (1996). The bovine PP3 gene is homologous to the murine GlyCAM-1 gene. *Gene*. 169: 297-298.

Kappeler, S., Heuberger, C., Farah, Z. and Puhan, Z. (2004). Expression of the peptidoglycan recognition protein, PGRP, in the lactating mammary gland. *Journla of Dairy Science*. *87*(8), 2660-2668.

Kappeler, S., Farah, Z. and Puhan, Z. (1991). Alternative Splicing of Lactophorin mRNA from Lactating Mammary Gland of the Camel (Camelus dromedarius). *Journal of Dairy Science*. 82:2084–2093.

Kenzhebulat, S., Ermuhan, B. and Tleuov, A. (2000). Composition of camel milk and its use in the treatment of infectious diseases in human. *In: Proceedings of the 2nd Camelid Conference on Agroeconomics of Camelid Farming, Almaty, Kazakhstan, September 8–12, AgroMerkur Publication,*, 101.

Lum, L.S., Dovc, P. and Medrano, J.F. (1997). Polymorphisms of bovine beta-lactoglobulin promoter and differences in the binding affinity of activator protein-2 transcription factor. *Journal of Dairy Science*. *80*(7), 1389-1397.

Lai, E., Prezioso, V.R., Tao, W., Chen, W. S. and Darnell, J.E. (1991). Hepatocyte nuclear factor 3 alpha belongs to a gene family in mammals that is homologous to the Drosophila homeotic gene fork head. *Genes and Development*. 5: 416–427.

Magjeed, N.A. (2005). Corrective effect of milk camel on some cancer biomarkers in blood of rats intoxicated with aflatoxin B1. *Journal of Saudi Chemical society*. *9*(2), 253–263.

Malewski, T. (1998). Computer analysis of distribution of putative cis- and Trans regulatory elements in milk protein gene promoters. *Biosystems. 45*(1), 29-44.

Szymanowska, M., Malewski, T. and Zwierzchowski, L. (2003). Transcription factor binding to variable nucleotide sequences in 5′-flanking regions of bovine casein genes. *International Dairy Journal. 14*(2), 103-115.

Pjanic, M., Schmid, C.D., Gaussin, A., Ambrosini, G., Adamcik, J., Pjanic, P., Plasari, G., Kerschgens, J., Dietler, D., Bucher, P.H., Mermod, N. and Mermod, N. (2013). Nuclear Factor I genomic binding associates with chromatin boundaries. *BMC Genomics. 14*(99), 1471-2164.

Shabo, Y., Barzel, R., Margoulis, M. and Yagil, R. (2005). The Israel Medical Association Journal. *Immunology and Allergy*. *7*(12), 796-798.

Stefan, K. (1998). Compositional and structural analysis of camel milk proteins with emphasis on protective proteins. Diss. *ETH No.* 12947.

Watson, C., Gordon, K., Robertson, M. and Clark, J. (1991). Interaction of DNA-binding proteins with a milk protein Gene promoter in vitro: identification of a mammary gland-specific factor. *Nucleic Acids Research. 19*(23), 6603-6610.

Wedel, A. and Ziegler-Heitbrock, H.W. (1995). The C/EBP Family of Transcription Factors. *Immunobiology*. *193*(2-4), 171-185.

Food and Agriculture Organization (2000). Biodiversity: Agricultural biodiversity in FAO. Retrieved January 12, 2009, from http://www.fao.org/biodiversity.