فصلنامه علوم تکثیر و آبزی‌پروری/ سال پنجم/ شماره چهاردهم/ پاییز ۹۶/ صفحات ۳۰-۲۱

تأثیر استفاده از نوکلئوتیدها بر عملکرد رشد و مقاومت در برابر استرس و بیماری‌های عفونی در آبزیان

حبیب سرسنگی علی‌آباد[1*]

چکیده

اخیراً استفاده از نوکلئوتید در جیره‌های غذایی به دلیل تقویت سیستم ایمنی، افزایش سطح جذب در روده و مؤثربودن در رشد آبزیان بسیار مورد توجه قرارگرفته است. به طور کلی نوکلئوتیدها تقریباً در تمام فرآیندهای سلولی دخالت داشته و نقش مهمی در وظایف ساختاری و تنظیمی بدن دارند. نوکلئوتیدها به صورت پیوسته در سلول سنتز، تجزیه و بازیافت می‌شوند. سلول‌های مهم دستگاه ایمنی مثل لنفوسیت‌ها، گلبول‌های قرمز، سلول-های خونساز و سلول‌های موکوسی روده با توجه به متابولیسم سلولی و حجم بالای واکنش‌های سریع، همچنین نیاز بالای آنها به نوکلئوتید، ظرفیت بسیار محدودی برای سنتز نوکلئوتید دارند. در این سلول‌ها تهیه نوکلئوتید از منبع خارجی حتی برای انجام وظایف نرمال آنها بسیار مهم است. طی دو دهه اخیر استفاده از نوکلئوتید در جیره-های غذایی با هدف تقویت سیستم ایمنی در برابر ویروس، باکتری و انگل، بهبود وظایف کبد، افزایش سطح جذب در روده و مؤثربودن در رشد، متابولیسم چربی و پروتئین، عملکردهای بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی و بهبود پاسخ به استرس در آبزیان مختلف مورد آزمایش قرار گرفته است. به علاوه این ترکیبات در متابولیسم واسطه انرژی هستند و اثرات تنظیم‌کنندگی این ترکیبات در بلوغ لنفوسیت‌ها، فعال‌سازی وتکثیر آن‌ها و فاگوسیتوز ماکروفاژها در انسان و حیوان گزارش شده است. اطلاعات کمی در خصوص نحوه عملکرد این ترکیبات در بدن آبزیان وجود دارد و تحقیقات بیشتری در این رابطه مورد نیاز است.

کلید واژه: نوکلئوتید، آبزیان، رشد، بیماری‌های عفونی، استرس.

تاریخ وصول: ۱۳۹۶/۳/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۶/۲

۱*- مؤسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، مرکز تحقیقات ملی آبزیان آب‌های شور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی ، بافق، یزد، ایران (نویسنده مسؤول) h.sarsangi@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

رشد روزافزون جمعیت و تأمین نیازهای غذایی با توجه به محدودیت‌های موجود در منابع تولید و لزوم بهره برداری بهینه و پایدار منابع موجود همواره مورد تأکید و توجه جهانی بوده است. لذا ارتقا کارایی و بازدهی تولید با جایگزینی روش‌های نوین اهمیت ویژه ای دارد. محدودیت استفاده از دریاها و تهی شدن ذخایر آبهای آزاد تأمین غذاهای دریایی را به سمت توسعه آبزی پروری و تکیه بر تولید و پرورش مصنوعی آبزیان سوق داده است. در این صنعت حدود ۶۰ درصد از هزینه‌های تولید و پرورش مربوط به غذا و تغذیه می‌باشد، بنابراین استفاده از غذای مناسب بر بازده اقتصادی تولید اثر تعیین کننده داشته و موجبات توسعه و تولید پایدار را فراهم می‌کنند (Matinfar et al., 2000). امروزه استفاده از ترکیباتی مثل نوکلئوتید علاوه بر بالا بردن کیفیت جیره‌های غذایی باعث افزایش سودآوری می‌شود. نوکلئوتیدها ترکیبات درون سلولی با وزن مولکولی کم هستند و شامل یک باز پورین یا پیریمیدین، قند ریبوز یا دی اکسی ریبوز و یک یا گروه بیشتر فسفات است. نوکلئوتیدها در تقویت سیستم ایمنی، بهبود وظایف کبد، افزایش سطح جذب در روده، مؤثربودن در رشد، متابولیسم چربی و پروتئین، متابولیسم وعملکردهای سلولی، عملکرد های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی نقش دارند. این ترکیبات همچنین در ساختار بسیاری کوآنزیم ها نظیر فلاوین آدنین دی نوکلئوتید، نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید که در بعضی از مسیرهای متابولیک نقش ایفا می‌کنند، شرکت می‌کنند (Low et al., 2003).

در صنعت پرورش ماهی، بروز تلفات و کاهش میزان بازماندگی در دوره پرورش به خصوص به دلیل استرس‌های محیطی ناشی از تغییر درجه حرارت، افزایش میزان آمونیاک آب و کاهش اکسیژن محلول شایع است. استفاده از ترکیبات شیمیایی و آنتی‌بیوتیک‌ها برای افزایش مقاومت وکاهش مرگ و میر در کارگاه‌های پرورش ماهی باعث تجمع و انباشت این ترکیبات در بدن ماهی و همچنین ورود این ترکیبات به محیط‌زیست آبی شده است که به دنبال آن اثرات نامطلوبی بر سلامت مصرف‌کننده و محیط‌زیست داشته است. به علاوه این مواد موجب افزایش خطر مقاومت عامل بیماری‌زا در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها و ایجاد مقاومت دارویی در ماهیان می‌گردد، لذا در چند دهه اخیر محققین به فکر استفاده از ترکیباتی برای جایگزینی با این مواد هستند. با توجه به پاسخ‌های فیزیولوژیکی متفاوت نسبت به مواد غذایی مختلف در ماهی‌ها این ترکیب در اکثر گونه‌ها تأثیرات سودمندی داشته است. به علاوه به دلیل اینکه بعضی از

Archive of SID

www.SID.ir

بافت‌ها ظرفیت محدودی برای سنتز این ترکیبات دارند و انرژی زیادی صرف ساختن این ترکیبات در بدن می شود، تقریباً در تغذیه اکثر گونه‌ها تأمین این ترکیبات نیمه ضروری است. اولین مطالعات در مورد ارزیابی اثر نوکلئوتیدها بر ماهیان به سال ۱۹۷۰ میلادی برمی‌گردد که از آنها به عنوان ماده جاذب استفاده شد (Nakagawa et al., 2007) و از آن به بعد مطالعات مختلفی توسط محققین با اهداف افزایش مقاومت آبزیان در برابر استرس و بیماری، افزایش رشد و بازماندگی و بهبود کارایی غذا انجام گرفته است.

۲- اثر بر رشد و بازماندگی

اگرچه در شرایط طبیعی بدن توانایی ساختن نوکلئوتید های مورد نیاز جهت رشد را دارا می باشد، اما اضافه کردن نوکلئوتید به جیره بچه موش‌ها باعث افزایش رشد آنها گردید. همچنین کاربرد نوکلئوتید ها در جیره غذایی لاروهای سیم دریایی نشان داد که این ترکیبات می‌توانند باعث تحریک رشد در ماهی‌ها و سخت‌پوستان گردد (Peng and Delbert, 2006). Abdi و همکاران (۲۰۰۹) به ارزیابی اثرات نوکلئوتید بر برخی شاخص های رشد و ترکیب لاشه در ماهی کپور معمولی پرداختند. نوکلئوتید جیره در ۵ سطح ۰،۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و۰/۴ به جیره های غذایی افزوده شد و به مدت ۵۶ روز ماهی‌ها تغذیه شدند. نتایج نشان داد که افزودن نوکلئوتید به جیره کپور معمولی به میزان ۰/۲درصد باعث افزایش رشد می شود.

Keyvanshokooh و همکاران (۲۰۱۲) به ارزیابی اثرات جیره‌های محتوی نوکلئوتید بر تغییر proteome در قزل آلای رنگین کمان انگشت قد پرداختند. جیره‌های آزمایشی بر اساس میزان مختلف نوکلئوتید (۰، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۱۵ و۰/۲ درصد) تهیه شد و به مدت ۸ هفته ماهی ها تغذیه شدند. در نتیجه درصد وزن بدن (WG) و کارایی غذایی بهبود یافت. جیره‌های حاوی نوکلئوتید باعث بیان متفاوت پروتئین‌های متابولیکی شد. این تغییرات باعث میزان رشد بالاتر در قزل آلای رنگین کمان شد.

اثر استفاده از مکمل نوکلئوتید بر رشد تیلاپیای نیل توسط سرسنگی در سال ۱۳۹۴ بررسی گردید نتایج نشان داد این ترکیبات بطور معنی داری شاخص‌های رشد در تیلاپیای نیل را بهبود بخشیده و ضریب تبدیل غذایی را نیز کاهش داده است.

Oujifard و همکاران (۲۰۰۸) اثر افزودن نوکلئوتید به جیره میگوی وانامی را بر رشد، بقا و شاخص-

Archive of SID

www.SID.ir

های همولنف مورد بررسی قرار دادند و بیان نمودند افزایش نوکلئوتید به طور معنی‌داری وزن نهایی و ضریب رشد ویژه را افزایش و ضریب تبدیل غذایی را کاهش می‌دهد. تاثیر سطوح آسکوژن ۰/۳، ۲/۵ و ۵ گرم در کیلوگرم غذا بر رشد و بازماندگی قزل آلای رنگین کمان توسط Khademi و همکاران در سال ۱۳۸۶ بررسی گردید و آنها بیان کردند رشد و بازماندگی ماهیان تغذیه شده با آسکوژن در سطح ۲/۵ گرم در کیلوگرم غذا به طور معنی داری از شاهد بالاتر بود. مطالعه Yaghobiو همکاران در سال ۲۰۱۴روی گربه ماهی رنگین کمان حاکی از این بود که افزودن نوکلئوتید با مقادیر ۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۷۵٪ تأثیر معنی-داری بر پارامترهای رشد، پارامترهای خونی و پاسخ به تنش نداشت، اگرچه در برخی موارد منجر به بهبود نسبی فاکتور وضعیت، تری‌گلیسرید، طول تاخوردگی روده و طول آنتروسیت شد.

۳- اثر بر مقاومت در برابر استرس و بیماری‌های عفونی

در محیط های پرورشی آبزی همواره با استرس‌های متفاوتی مثل کیفیت پایین آب، تراکم، دستکاری و جابجایی مواجه است و هر عاملی که مقاومت آبزی را در برابر استرس بهبود ببخشد باعث سودآوری بیشتر این فعالیت می گردد. طی مطالعات گوناگون نقش نوکلئوتیدها به عنوان تقویت کننده سیستم ایمنی پذیرفته شده است. این ترکیبات از طریق جلوگیری از ترشح باعث کاهش سطح کورتیزول می‌شوند و نتیجتاً در هنگام مواجهه آبزی با استرس باعث افزایش مقاومت در برابر استرسور می‌شوند(Urrel et al., 2001). افزودن نوکلئوتید در جیره بر فعالیت بیگانه خواری سلول‌ها اثر گذاشته و باعث افزایش فاگوسیتوز می‌گردد. همچنین این ترکیبات میزان سرم را افزایش داده و فعالیت لیزوزومها را تقویت می‌نماید (Peng and Delbert, 2006).

تأثیر نوکلئوتیدها بر مقاومت کوسه دم قرمز در برابر *S.iniae* توسط Russo و همکاران(۲۰۰۷) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد نوکلئوتیدها قادرند تلفات را کاهش دهند. همچنین تأثیر آسکوژن بر پاسخ ایمنی تیلاپیا در مقابل آئروموناس هیدروفیلا توسط Ramadan و همکاران در سال ۱۹۹۴ بررسی شد و نتایج نشان داد استفاده از آسکوژن به طور معنی‌داری مقاومت ماهیان را افزایش داد. Shankar و همکاران (۲۰۱۲) به ارزیابی اثرات جیره‌های محتوی نوکلئوتید بر رشد، پاسخ ایمنی و مقاومت به *Aeromonas hydrophila* در *Macrobranchium rosenbergii* پرداختند. نوکلئوتید جیره به میزان-

Archive of SID

www.SID.ir

های ۰، ۱/۵، ۲/۲۵ و۳ گرم بر کیلوگرم به جیره غذایی افزوده شد. آزمایش به مدت ۶۰ روز در گروه‌های آزمایشی با ۳ تکرار انجام شد. در نهایت فعالیت فنول اکسیداز، آنیون سوپراکساید، میزان هموسیت، پروتئین سرم، میزان هموسیت، میزان همولنف، درصد نسبی میگوهای زنده بر علیه بیماری ماهیچه سفید در میگوهایی که از نوکلئوتید تغذیه کردند افزایش یافت، اما بر رشد میگو تأثیری نداشت.

Burrel و همکاران (۲۰۰۱) به بررسی اثرات جیره های نوکلئوتید در مقاومت به عفونت *Vibrio angularium* در آزاد ماهیان پرداختند. تغذیه با نوکلئوتید به مدت ۳ هفته قبل از ایجاد عفونت انجام شد. در نهایت مشاهده شد با افزودن ۰/۰۳درصد نوکلئوتید به جیره استاندارد ماهی، باعث افزایش مقاومت به عفونت های باکتریایی، ویروسی، بیماری نرمی استخوان و انگل خارجی می شود.

Li و همکاران (۲۰۰۴) الیگو نوکلئوتید حاصل از مخمر را در جیره هیبرید باس دریایی اضافه کردند و ایمنی در برابر استرپتو کوک را بررسی نمودند. نتایج نشان داد در تیمار نوکلئوتید به طور معنی‌داری مقاومت در برابر استرپتوکوک در این گونه افزایش یافته است. Tahmasebi-Kohyani و همکاران (۲۰۱۱) اثرات جیره‌های محتوی نوکلئوتید را بر رشد، ایمنی هومورال، مقاومت به باکتری استرپتوکوس اینیا در قزل آلای رنگین کمان را بررسی کردند. ۵ جیره غذایی با میزان های ۰، ۵/، ۱، ۱/۵و ۲گرم نوکلئوتید بر کیلوگرم جیره تهیه شد وبه مدت ۸ هفته تغذیه صورت گرفت. در نهایت ماهی هایی که با جیره‌های محتوی ۱/۵ تا ۲ گرم نوکلئوتید تغذیه کردند. بالاترین وزن نهایی و SGR را داشتند. میزان FCR، فعالیت لیزوزیم، میزان زنده مانی و پاسخ ایمنی در برابر *Streptococcus iniae* در ماهی هایی که از این جیره‌ها تغذیه کردند بهبود یافت. Cheng و همکاران (۲۰۱۱) به بررسی اثرات جیره‌های محتوی نوکلئوتید بر پاسخ ایمنی و شکل روده red drum *Sciaenops ocellatus* پرداختند. نوکلئوتید جیره به میزان های ۰/۵ و۱٪ به جیره پایه افزوده شد. بعد از ۶ هفته تغذیه، آنیون رادیکال اکسایشی نوتروفیل، فعالیت سرم لیزوزیم، محصولات آنیونی سوپراکساید خارج سلولی در ماکروفاژهای سرکلیه، طول تاخوردگی های ابتدای روده، ارتفاع آنتروسیت در زوائد پیلوریک در ماهی‌هایی که با ۱٪ نوکلئوتید تغذیه شدند افزایش یافت. Low و همکاران (۲۰۰۳) به ارزیابی تأثیرات جیره‌های محتوی نوکلئوتید بر بیان ژن ایمنی در turbot (*Scophthalmus maximus*) پرداختند. ماهی‌ها به مدت ۱۵ هفته تغذیه کردند تا بیان نسبی تعداد ژن‌های ایمنی انجام شود. در نهایت مشاهده شد که بیان ژن Igmimmune

Archive of SID

www.SID.ir

(globuline) و RAG-1 (Recombinase activating gene 1) در آبشش و طحال ماهی افزایش یافت، اما در کلیه ماهی کاهش یافت. بیان ترانسفرین تحت تأثیر نوکلئوتید قرار نگرفت. Burrel و همکاران (۲۰۰۱) به ارزیابی اثرات جیره های محتوی نوکلئوتید بر واکسیناسیون، استرس ناشی از انتقال به آب شور، میزان رشد و فیزیولوژی آزاد ماهی اقیانوس اطلس (*Salmo salar*) پرداختند. نتایج نشان داد که وقتی این ترکیب به میزان ۰/۰۳ درصد به جیره‌های استاندارد افزوده شد، کاهش قابل توجهی در میزان کلرید خون هنگام انتقال به آب شور دیده شد که نشان می‌دهد ظرفیت تنظیم اسمزی به خوبی بالا رفته است. میزان گلبول های قرمز و همچنین رشد افزایش یافت. Mahmoudi و همکاران (۲۰۱۰) به بررسی تاثیر سطوح مختلف نوکلئوتید جیره بر برخی شاخص های هماتولوژی و بیوشیمیایی خون بچه ماهی کپور معمولی پرداختند. نوکلئوتید جیره به میزان‌های ۰، ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ ٪ به جیره‌های غذایی افزوده شد و به مدت ۸ هفته تغذیه انجام شد و در نهایت مشاهده شد که شاخص های بیوشیمیایی خون شامل گلوکز، تری گلیسرید، پروتئین کل و آلبومین در ماهیان تغذیه شده با نوکلئوتید جیره در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان نداد، در حالی که از نظر کلسترول با هم متفاوت بودند. شاخص‌های هماتولوژی، میزان هموگلوبین و هماتوکریت افزایش یافت، اما اختلافی در تعداد گلبول سفید و میانگین در صد هموگلوبولین در یک گلبول قرمز بین تیمارها مشاهده نشد.

نوکلئوتیدها علاوه بر اثرات فوق بر ترکیب لاشه و تنظیم اسمزی نیز اثر دارند که در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. اثر سطوح مختلف نوکلئوتید جیره بر ترکیب لاشه ماهی هامور معمولی توسط Bahmani و همکاران در سال ۲۰۱۱ ارزیابی گردید. نتایج مبین آن بود که نوکلئوتید جیره در شرایط پرورش ماهیان دریایی نظیر بچه ماهی هامور معمولی نیز دارای اثرات مثبت بر ترکیب شیمیایی عضله می‌باشد. در مطالعه دیگری که توسط Salimi و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شد تأثیر سطوح مختلف نوکلئوتید جیره بر ترکیب لاشه ماهی قزل آلای رنگین کمان مورد بررسی قرار گرفت و افزایش نوکلئوتید به میزان ۰/۲ درصد اثرات مثبتی بر ترکیبات بیوشیمیایی لاشه نشان داد. نوکلئوتیدها در تنظیم اسمزی نیز نقش دارند بطوری‌که افزایش آنها به جیره بچه ماهیان آزاد خزر به میزان ۰/۵ درصد توان تنظیم یونی بچه ماهیان را به طور معنی‌داری افزایش داده است (Oulad et al., 2010).

Archive of SID

www.SID.ir

۴- نتیجه و بحث

نوکلئوتیدها در بدن معمولاً از طریق دو مسیر مهم تشکیل می‌شوند. این ترکیبات از طریق مسیر de novo از پیش‌ماده‌های آمینواسید گلوتامین، آسپارتیک اسید، گلایسین، فورمات و دی اکسیدکربن شکل می‌گیرند .آنها همچنین از طریق مسیر Salvage به وسیله پیوند ریبوز فسفات با بازهای آزاد به وجود آمده از تجزیه هیدرولیتیکی اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتید سنتز می‌شوند. این مسیر ساده‌تر بوده و انرژی کمتری نسبت به de novo نیاز دارد و به وسیله بازهای آزاد قابل دسترس تنظیم می‌شود. در تحقیقات انجام شده روی موجودات مختلف مشخص شده که مسیرهای Salvage و de novo به طور قابل ملاحظه ای بین بافت‌های مختلف فرق می‌کند و به طور معناداری تحت تأثیر نیازهای متابولیک یا وظایف فیزیولوژیک قرار می‌گیرد. در برخی از بافت‌ها که ظرفیت محدودی در سنتز دی نوو برای تولید نوکلئوتید دارند منبع خارجی از نوکلئوتیدها می‌تواند در مسیر Salvage برای تولید نوکلئوتید مورد استفاده قرار گیرد و سبب تقویت این مسیر شود. اضافه‌کردن نوکلئوتید جیره سبب حفظ و ابقای مقدار RNA در سلولهای کبدی می‌شود و به این ترتیب با اضافه‌کردن نوکلئوتید در جیره سنتز پروتئین افزایش می‌یابد. از جمله دلایل مرتبط با تأثیرات مفید نوکلئوتید جیره بر رشد را می‌توان به ظرفیت سنتزی محدود بعضی بافت‌ها اشاره کرد که با فراهم‌کردن مقادیر مورد نیاز فیزیولوژیک از نوکلئوتیدها در جیره غذایی عملکرد رشد بهبود یافته و هزینه انرژتیک ناکافی برای سنتز de novo را جبران می‌نماید. از طرف دیگر الگوهای بیان ژن به خصوص بیان ژن آنزیم‌های مسیر salvage را تعدیل می کند. نوکلئوتید جیره با تاثیر بر فلور روده باعث بهبود جذب در مراحل ابتدایی رشد می‌شود. جاذب شیمیایی بودن نوکلئوتیدها نیز بلع غذایی سریع تر را در پی دارد که تراوش مواد غذایی به آب را کاهش می‌دهد (Jeorg and Lee, 1998). همچنین یکی از مکانیسم‌های در ارتباط با اثرات سودمند نوکلئوتید جیره بر پاسخ‌های فیزیولوژیک ماهی نظیر کارایی رشد احتمالاً به اثرات منع‌کنندگی نوکلئوتیدها از رهاسازی کورتیزول ناشی از استرس است (Reddy and Leatherland, 1998). این ترکیبات همچنین واسطه انرژی در متابولیت‌های سلولی هستند و اثرات تنظیم‌کنندگی این ترکیبات در بلوغ لنفوسیت‌ها، فعال‌سازی و تکثیر آنها، فاگوسیتوز ماکروفاژها و بیان ژنتیکی بعضی از سیتوکینین‌ها در انسان و حیوان گزارش شده است. استفاده از نوکلئوتیدها به عنوان تحریک‌کننده ایمنی باعث کاهش استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود.

Archive of SID

www.SID.ir

تأثیرگذاری بر سیستم ایمنی، ساختار و فلور روده، عملکرد کبد، مقاومت به بیماری، بازماندگی در حضور عفونت‌ها نیز از عملکردهای نوکلئوتیدها محسوب می‌شود. به علاوه بیان ژن ایمنی غیراختصاصی شامل لیزوزیم ترانسفرین،اینترلوکین1β و فاکتور رشد بتا تحت تأثیر نوکلئوتید افزایش می‌یابد. مطالعات مختلفی در مورد تا ُثیر نوکلئوتید بر مقاومت به بیماری و ایمنی صورت گرفته است که حاکی از ثمربخشی نوکلئوتید است. امروزه انواع مختلفی از نوکلئوتیدها با ترکیبات و غلظت‌های متفاوت تولید و اثر آنها بر آبزیان مطالعه می‌گردد اما به دلیل تفاوت‌های موجود، امکان مقایسه اثر آنها بر پاسخ‌های ایمنی در گونه-های مختلف وجود ندارد. برای مثال مخمر به عنوان یکی از منابع مهم تأمین نوکلئوتید شناخته شده است اما فقدان اطلاعات در مورد روش استخراج نوکلئوتید از مخمر یا جزئیات محصول، تعیین نوع نوکلئوتید (مونو نوکلئوتید و پلی نوکلئوتید) را دشوار می‌سازد در حالی‌که هر کدام از این فرم‌ها اثرات متفاوتی را بر ارگانیسم‌ها خواهد گذاشت. لذا با توجه به اهداف مطالعه باید فرم مناسب نوکلئوتید انتخاب گردد. هم اکنون در کشور ما این ترکیبات به شکل وارداتی (هزینه بالا) مصرف می شوند و بیشتر با اهداف تحقیقاتی مورد استفاده قرار می‌گیرند و در مقیاس پرورشی در مزارع توجیه اقتصادی ندارد اما با توجه به تلفات بالای آبزیان در دوره لاروی و نیز میزان کم غذای مصرفی در این دوره استفاده از مکمل‌های حاوی نوکلئوتید در کارگاه‌های تکثیر آبزیان می‌تواند از نظر اقتصادی قابل توجیه باشد و لاروهایی با بازماندگی و مقاومت بالا در برابر بیماریها تولید و پرورش یابد.

فهرست منابع

1. **Abdi, H., Mahmudi, N., Falahtkar, B., (2009)**. Effects of dietary nucleotide on some growth indices and proximate analysis of common carp (*Cyprinus carpio*). Journal of Marine Science and Technology, pp 22-30.
2. **Bahmani, B., Zariffard, A., Khodadadi, M., Mahmoudi, N. and Ojeefard, A., (2011)**. Effects of dietary nucleotides levels on whole body composition of orange spotted grouper (*Epinephelus coioides*). ISFJ, 19(4), pp.11-20.
3. **Burrel, C., William, P.D., Forno, P.F., (2001**). Dietary nucleotides a novel supplement in fish feeds, Aquaculture, 199: 159-169.
4. **Burrells, C., William, PD., Southage, P.J., Wadsworth, SL., (2001)**. Dietary nucleotides: a novel supplement in fish feeds 2. Effects on vaccination, salt water transfer, growth rate and physiology of Atlantic salmon, Aquaculture, 199: 171- 184.

Archive of SID

www.SID.ir

5. **Cheng, Z., Buentello, A., Delbert, M., (2011)**. Dietary nucleotides influence immune responses and intestinal morphology of red drum *Sciaenops ocellatus* , Fish & Shellfish Immunology, 30: 143-147.
6. **Jeorg, H. G. and Lee, Y. W., (1998)**. Protective effect of diallyl sulfide on nitrosodimethylamine-induced immunosuppression in mice. *Cancer Letters*, 11: 73-79.
7. **Khademi, A. R., Abbasi, F. Jamili, Sh., (2008)**. Effect of dietary ascogen on growth and survival of Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Journal of Research and Development, pp.132-135.
8. **Keivan Shokooh, S., Tahmasebi Kohyani, A., (2012**). Proteom modifications of fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) muscle as an effect of dietary nucleotides, Aquaculture, 325: 79-84.
9. **Keivan Shokooh, S., Tahmasebi Kohyani, A., Mahmoudi, N., (2012**). Effects of dietary nucleotides supplementation on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss)* performance and acute stress response, Fish Physiology Biochemistry, 38: 431–440.
10. **Li, P., Lewis, D.H., Gatlin, D.M., (2004)**. Dietary oligonucleotides from yeast RNA influence immune responses and resistance of hybrid striped bass (*Morone chrysops _ Morone saxatilis*) to *Streptococcus iniae* infection. Fish & Shellfish Immunology, 16: 561-569.
11. **Low, C., Wadsworth, S., Burrells, C., Secombes, C.J., (2003)**. Expression of immune genes in turbot (*Scophthalmus maximus*) fed a nucleotide-supplemented diet, Aquaculture, 221: 23-40.
12. **Mahmudi, N., Abdi, H., Falahatkar, B., (2010)**. Effect of nucleotide administration on hematology and biochemical indices of common carp (*Cyprinus carpio*). Journal of Marine Science and Technology, pp 4-12.
13. **Matinfar, A., Dadgar, Sh., (2000)**. Food and Nutrition of Fish and Shrimp, Iranian Fisheries Research organization.
14. **Nakagawa, H., Sato, M. and Delbert, M., (2007)**. Dietary supplements for the health and quality of culture fish. Cabi, 244p.
15. **Oujifard, A., Abedian, A., NAFISI, B.M., Ghaednia, B. and Mahmoudi, N., (2008)**. Effect of dietary nucleotide on the growth performance, survival and some hemolymph parameters of pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei* Boone, 1931).

Archive of SID

www.SID.ir

16. **Oulad, S., Khodabandeh, S.A.B.E.R. and Kenari, A.A., (2010)**. Effect of different levels of dietary nucleotides on osmoregulation of pyloric caeca in Caspian sea salmon(Salmo truttacaspius). Journal of Veterinary Research, 65(4), pp.273-280.
17. **Peng, Li., Delbert, M., (2006**). Nucleotide nutrition in fish: current knowledge and future application, Aquaculture, 251: 141-152.
18. **Ramadan, A., Afifi, NA., Moustafa, M., Samy, AM., (1994**). The effect of ascogen on the immune response of tilapia fish to *Aeromonas hydrophila* vaccine. Fish Shellfish & Immunology, 5: 159-165.
19. **Reddy, P. T. K. and Leatherland. J. F., (1998**). *Stress physiology In: Leatherland*. J.F; Woo, P. T. K. Fish diseases and disorders.Vol 2. Non-infections disorders CAB, International Publishing Co. Oxford, England. 360pp
20. **Russo, R., Yanong, R.and Mitchell, H., (2007)**. Dietary beta-glucan Nucleotides enhance resistance of red-tail black shark (*Epalzeorhynchos bicolor*) to *streptococcus iniae* infection.J world Aquaculture soc, 37: 298-306.
21. **Salimi, N., Keyvanshokooh, S., Salati, A. P., Zakeri, M., Mahmudi, N., Tahmasebi, A., (2012)**. Effect of dietary Nucleotide on body composition of Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Journal of Oceanography, pp.41- 46.
22. **Sarsangi Aliabad, H., (2015**). Evaluation of growth and reproductive performance of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* fed on dietary nucleotide in brackish water. Master's thesis, Faculty of Natural Resources, Isfahan University of Technology.
23. **Shankar, R., Shivanada, H., Sujata, H.R., Jayaraj, E.G., Tejpal, C.S., Chinthamani, V.S., (2012**). Effect of nucleotide on growth, immune responses and resistance of *Macrobranchium rosenbergii,* nodavirus and extra small virus and *Aeromonas hydrophila* infection, Aquaculture, 20: 1-12.
24. **Tahmasebi Kohyani, A., Keyvan Shokooh, S., Nematollahi, A., Mahmoudi, N., Pasa-zanoosi, H., (2011)**. Dietary administration of nucleotide to enhance growth, humoral immune response, and diseas resistance of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)fingerlings, Fish & Shellfish Immunology, 30 : 189-193.
25. **Yaghobi, M., Dorafshan, S., Akhlaghi, M., Paykan Heyrati, F. and Mahmudi, N., (2014).** Immune responses and intestinal morphology of striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) fed dietary nucleotides, Journal of Applied Ichthyology, doi: 10.1111/jai.12489.

Archive of SID

www.SID.ir