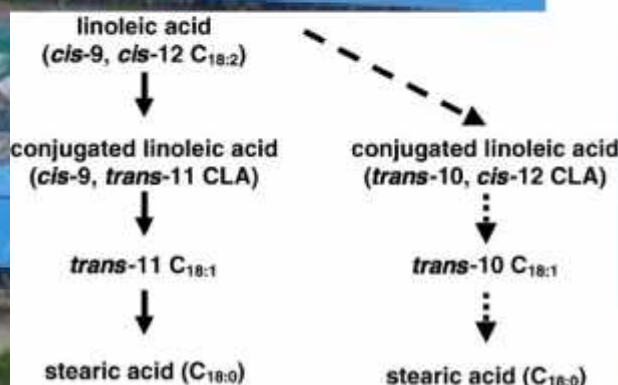
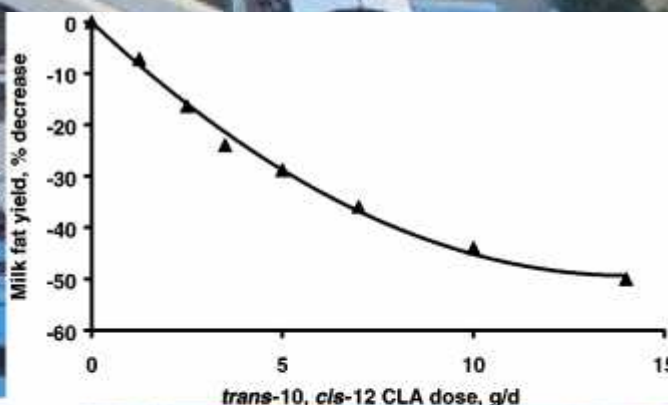




شرکت کشت و دامداری فکا

تنظیم تغذیه ای سنتز چربی شیر



چکیده :

جیره‌های خاصی باعث کاهش قابل توجه تولید چربی شیر در نشخوارکنندگان می‌شوند که معمولاً به افت چربی شیر (MFD) شناخته می‌شود، مکانیسم آن شامل ارتباط بین فرآیندهای میکروبی شکمبه و متابولیسم بافت می‌باشد. نظریه‌های متعددی در جهت تشریح این رابطه پیشنهاد شده‌اند و تحقیقات، حمایت کمی را برای نظریه‌های متکی بر محدودیت در منبع پیش سازهای لیپوژنیک ارائه می‌دهند. در حالیکه، اساساً تغییرات درگیر در بیوهیدروژناسیون اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه و مهار ویژه سنتز پستانی چربی شیر مطرح می‌باشند.

نظریه‌ی بیوهیدروژناسیون پیشنهاد می‌کند که تحت شرایط غذایی معین، مسیرهای معمول بیوهیدروژناسیون شکمبه تغییر یافته که حدواسط‌های اسید چرب منحصر به فردی تولید می‌شوند که سنتز چربی شیر را مهار می‌کنند. اسید لینولئیک مزدوج ترانس-۱۰، سیس-۱۲ (CLA) یکی از نمونه‌های شناسایی شده است که با کاهش چربی شیر در ارتباط است. تحقیقات روی ایزومرهای خالص نشان داده‌اند که ترانس-۱۰، سیس-۱۲ (CLA) یک مهار کننده‌ی قوی سنتز چربی شیر است (شبیه به جیره‌ی القاء کننده افت چربی شیر)، مکانیسم آن شامل کاهش هماهنگ فراوانی mRNA برای آنزیم‌های کلیدی درگیر در مسیرهای بیوشیمیایی سنتز چربی می‌باشد. شناسایی کامل‌تر این بازدارنده‌های تولید شده طبیعی سنتز چربی و شرح مکانیسم‌های سلولی می‌تواند، فرصت‌های وسیعی را برای استفاده و فهم تنظیم متابولیسم لیپیدها ارائه دهند.

مقدمه :

چربی، بخش مهم انرژی شیر بوده و مسئول بسیاری از خواص فیزیکی، ویژگی‌های تولیدی و کیفیت شیر و محصولات لبنی می‌باشد. در همه‌ی پستانداران چربی شیر غالباً از تری گلیسیریدها (بیش از ۹۵٪) تشکیل شده است، اما میزان چربی شیر در بین گونه‌ها به طور گسترده متفاوت می‌باشد. به عنوان مثال دامنه میزان چربی شیر در خانواده‌ی شیر دریایی و وال‌ها بیش از ۵۰ درصد و کرگدن‌ها کمتر از ۱ درصد می‌باشد. تولیدکنندگان محصولات لبنی از مدتها پیش به چربی شیر نشخوارکنندگان به دلیل ارزش اقتصادی آن علاقمند بوده‌اند و تحقیقات نیز به سمت درک بیوسنتز چربی شیر و عوامل تأثیرگذار بر مقدار و ترکیب اسید چرب هدایت شده‌اند. این تحقیقات علمی متابولیسم را در غدد پستانی مشخص و مسیرهای بیوشیمیایی سنتز چربی و تنظیم این فرآیندها را در سنتز چربی شیر شناسایی کرده‌اند. نتایج این تحقیقات ارزش فوق العاده‌ای داشته‌اند چون بینشی را به سوی بیولوژی تولید شیر در همه‌ی گونه‌ها فراهم می‌کنند. مقالات کلاسیک در حوزه‌ی چربی شیر توسط آنیسون، داویس، فولی، کینسلا، لینزل و پانون به عنوان نمونه انجام شده است.

میزان چربی و ترکیب شیر می‌تواند به میزان زیادی تحت تأثیر جیره باشد. این موضوع به طور گسترده در نشخوارکنندگان مورد بررسی قرار گرفته است و چندین مقاله اثرات جیره را مورد بررسی قرار داده‌اند. هر چند، اختلافات گونه‌ای وجود دارند و نویل و پیسیاتو اخیراً مقاله‌ای را برای طیفی از گونه‌ها از جمله انسان به مورد

بررسی قرار داده اند. در بسیاری از گونه ها ترکیب اسیدهای چرب چربی شیر شدیداً تحت تأثیر ترکیب اسیدهای چرب جیره است. در این ارتباط نشخوارکنندگان یک استثناء هستند، چون لیپیدهای جیره به میزان زیادی با متابولیسم باکتریایی در شکمبه تغییر می یابد. یکی از این تغییرات مهم بیوهیدوژناسیون اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دو گانه (PUFA) است. برآورد شده که چربی شیر نشخوارکنندگان دارای بیش از ۴۰۰ اسید چرب مختلف است و این خود با بخش اعظمی از لیپیدهای متابولیسم شده که در شکمبه رخ می دهند مرتبط است. به هر حال، جیره ی غذایی می تواند به طور مؤثری بر جمعیت باکتریایی و فرآیندهای میکروبی شکمبه مؤثر باشد، و به صورت یک پیامد جیره و تغذیه، اثرات مؤثری بر میزان چربی و ترکیب اسید چرب شیر، حتی در نشخوارکنندگان دارند. دیویس و براون یکی از برجسته ترین مسائل را تحت عنوان سندرم شیر کم چرب، که معمولاً به افت چربی شیر منسوب است را مشخص کردند. افت چربی شیر زمانی رخ می دهد که جیره های خاصی که عموماً باعث کاهش میزان چربی شیر شده و ترکیب اسیدهای چرب شیر را تغییر می دهند. افت چربی شیر برای اولین بار در سال ۱۸۸۵ تشخیص داده شد، زمانی که بوسینگولت متوجه شد زمانی که گاوهای شیری با چغندر تغذیه می شوند تولید چربی شیر کاهش می یابد و افت چربی شیر در موارد متعددی در اوایل قرن بیستم گزارش شد، زمانی که دامداران در پی تغذیه ی علمی برای فراهم کردن احتیاجات تغذیه ای گاوهای شیری بودند. این وضعیت منجر به تمرکز مطالعات زیادی بر بیولوژی افت چربی شیر (خصوصاً در نیمه دوم قرن حاضر) گردید، وضعیت غذایی که باعث افت چربی شیر (MFD) می شود اکنون می توان آن را با اطمینان بیشتری پیشگویی کرد، اما مبنای بیولوژیکی نامشخص باقی است.

سندرم شیر کم چرب یک چالش و مسئله بیولوژیکی مخل در ارتباطات بین فرآیندهای گوارشی متابولیسم بافت را نشان می دهد. در ادامه ی بخش ها ما در ابتدا پیش زمینه ای در مورد سنتز چربی شیر و سبب شناسی افت چربی شیر بحث خواهیم کرد. تعدادی نظریه برای تشریح افت چربی شیر پیشنهاد شده اند و این نظریات به طور گسترده مورد بررسی قرار خواهند گرفت. در نهایت در مورد سیر تکاملی اخیر در بیولوژی افت چربی شیر بحث خواهد شد و چارچوب مبنای جهانی برای تشریح سندرم شیر کم چرب مورد بررسی قرار می گیرد.

پیشینه :

منشأ اسیدهای چرب و سنتز چربی شیر

ترکیب اسیدهای چرب چربی شیر در پستانداران تفاوت های زیادی باهم دارند. ترکیب چربی شیر نشخوارکنندگان (گاوسانان) با گونه های انتخاب شده در جدول ۱ کاملاً متفاوت است. اسیدهای چرب در شیر دو منبع به وجود می آیند، برداشت شده از جریان خون و ساخته شده در داخل سلول های پوششی پستان (de novo). بخش اعظمی از اختلافات در ترکیب چربی شیر نتیجه ی منبع اسید چرب استفاده شده برای سنتز چربی شیر می باشد. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (۴-۸ کربنه) و متوسط زنجیر (۱۰-۱۴ کربنه) تقریباً به طور منحصر به فردی از سنتز de novo بوجود می آیند. اسیدهای چرب طویل زنجیر (>۱۶ کربنه) از لیپیدهای موجود در گردش

خون (جذب شده از دستگاه گوارش) مشتق می‌شوند و اسیدهای چرب ۱۶ کربنه ناشی از طویل شدن هر دو منبع می‌باشند. بنابراین با توجه به گونه می‌توان اهمیت منابع مختلف اسیدهای چرب را برای سنتز چربی شیر با آزمایش روی ترکیب چربی شیر به طور منطقی پیش‌بینی کرد.

جدول ۱- مقایسه ترکیب اسید چرب شیر گاوهای اهلی با سایر نمونه‌ها

Fatty acid	Domestic cow	Human	Laboratory rat	Indian elephant	Northern fur seal
4:0	12				
6:0	5	<1	<1	1	
8:0	2	<1	4	8	
10:0	4	2	12	49	
12:0	4	4	11	21	
14:0	11	6	13	3	7
16:0	24	21	28	7	23
16:1	3	6	2	2	11
18:0	7	3	3	<1	2
18:1	24	45	16	7	33
18:2	3	13	10	2	2
18:3	1	1	1	<1	8
>18:3	<1	<1	<1		15

بعنوان مثال سنتز de novo منبع اصلی اسیدهای چرب شیر در فیل است، در حالیکه چربی شیر تولید شده توسط خوک آبی، غالباً توسط اسیدهای چرب برداشت شده از جریان خون مشتق می‌شود (جدول ۱). این اختلافات زمانی که تنظیم سنتز چربی شیر مورد بررسی قرار گرفته می‌شود نیازمند توجه بیشتری است.

در نشخوارکنندگان حدود نیمی از اسیدهای چرب شیر از سنتز de novo مشتق می‌شوند. بایستی در نظر داشت که غیر نشخوارکنندگان از گلوکز برای سنتز de novo استفاده می‌شود در حالیکه نشخوارکنندگان از استات تولید شده در فرآیند تخمیر کربوهیدراتها در شکمبه به عنوان منبع کربنی عمده استفاده می‌کنند. به علاوه β -هیدروکسی بوتیرات تولید شده در اپیتلیوم شکمبه (ناشی از جذب بوتیرات) حدود نیمی از کربن لازم جهت سنتز de novo را در نشخوارکنندگان فراهم می‌کند. همچنین اختلافاتی در مسیرهای بیوشیمیایی وجود دارند که مولکول‌های احیا کننده مورد نیاز (نیکوتین آمید دی نوکلئوتید فسفات NADPH) را تأمین می‌کنند که سبب حمایت سنتز اسید چرب بین نشخوارکنندگان (مسیر پنتوز فسفات و سیکل ایزوسیترات) و غیر نشخوارکنندگان (مسیر پنتوز فسفات و سیکل مالات ترانس هیدروژناسیون) می‌شود. به هر حال، کل فرآیندها در سنتز اسیدهای چرب به میزان قابل توجهی در پستانداران با یکدیگر مشابه اند.

اسیدهای چرب از پیش ساخته توسط غده پستانی برداشت شده و مستقیماً برای سنتز چربی شیر مورد استفاده قرار می‌گیرند. این اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌ها و اسیدهای چرب آزاد (NEFA) که به ترتیب ناشی از جذب لیپیدها در دستگاه گوارش و موئیلزیه کردن ذخایر چربی بدن هستند مشتق شده‌اند. در نشخوارکنندگان اسیدهای چرب موجود در چربی شیر که از جریان خون گرفته می‌شوند، غالباً از جذب روده‌ای و اسیدهای چرب میکروبی

مشتق می‌گردند. به طور معمول، لیپولیز و موبیلیزه کردن چربی بدن کمتر از ۱۰ درصد از اسیدهای چرب موجود در چربی شیر را به خود اختصاص می‌دهد. هر چند زمانی که گاوها در تعادل منفی انرژی هستند، سهم اسیدهای چرب موبیلیزه شده برای جبران این کسری انرژی افزایش می‌یابد. جالب توجه است که این موضوع مسئله‌ای است که بین گونه‌های مختلف تفاوت وجود دارد. وال‌ها و پنییدها در طول شیردهی غذا نمی‌خورند لذا این موضوع در ترکیب شیر آنها منعکس می‌شود، به طوریکه مبلیزه کردن چربی بدن می‌بایستی تنها منبع تأمین کننده اسیدهای چرب موجود در چربی شیر باشد. ذخایر بدنی در انسان نیز اهمیت بیشتری دارند چرا که برآورد شده که بیش از ۶۰٪ اسیدهای چرب موجود در شیر ممکن است از این منبع تأمین شوند.

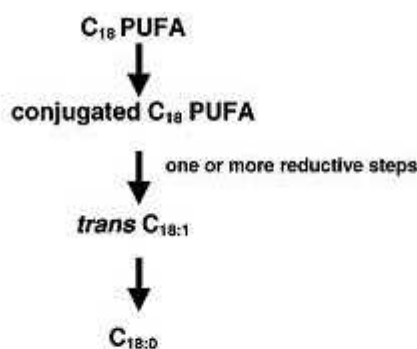
سندرم شیر کم چرب

سندرم شیر کم چرب به عنوان یک وضعیت طبیعی که با تنظیم غذایی چربی شیر رخ می‌دهد، مورد توجه ویژه قرار گرفته است. جنبه‌های تاریخی در شناسایی جیره‌های مرتبط با افت چربی شیر (MFD) در گاوهای شیری مورد بررسی قرار گرفته‌اند. داویس و براون جیره‌های مسبب افت چربی شیر را به دو گروه عمده تقسیم کردند. یک گروه شامل جیره‌هایی که مقادیر زیادی کربوهیدرات سهل الهضم داشته و مقادیر اجزاء فیبری آن کم است و در معمول‌ترین این جیره‌ها نسبت مواد دانه‌ای به مواد خشبی بالا می‌باشد. در جیره‌های دارای فیبر کافی، هرچند مقدار فیبر در این گونه جیره‌ها کافی است، اما اگر منبع فیبر به صورت آسیاب شده و یا پلت شده باشند، این دسته جیره‌ها نیز جزء این گروه (جیره‌های دسته اول) محسوب می‌شوند، چون این گونه فرآیندسازی‌ها، توانایی فیبر در حفظ عملکرد طبیعی شکمبه را کاهش می‌دهند. سیلاژ ذرت در بسیاری از مناطق دنیا به عنوان منبع اصلی علوفه برای گاوهای شیره استفاده می‌شود. اگرچه به نظر می‌رسد جیره بر پایه‌ی سیلاژ ذرت حاوی مقادیر کافی فیبر باشد اما نسبت به جیره‌های بر پایه‌ی سیلاژ گراس از توانایی کمتری برای حفظ عملکرد شکمبه در جهت حمایت از چربی شیر طبیعی برخوردار می‌باشد. سهم بالای دانه در سیلاژ ذرت (معمولاً ۴۰ تا ۵۰ درصد) باعث کاهش بیشتر تأثیر آن به عنوان یک منبع علوفه می‌شود. در نشخوارکنندگان، اثر فیبر غذایی عامل تعیین کننده اصلی توانایی علوفه‌ها در بافرینگ شکمبه می‌باشد، بنابراین اصطلاح جیره‌ی کم فیبر را برای توصیف اولین گروه جیره‌ها که مسبب افت چربی شیر هستند، استفاده می‌شوند.

دومین گروه از جیره‌هایی که باعث افت چربی می‌شوند، مکمل‌های غذایی حاوی روغن‌های غیراشباع (مثل روغن‌های گیاهی و دریایی) می‌باشند. زمانی که مکمل‌های روغنی به طور مستقیم به جیره اضافه می‌شوند افت چربی شیر رخ می‌دهد علاوه بر این زمانی که جیره‌ها با دانه‌های روغنی یا کنجاله‌های حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دو گانه (PUFA) مکمل شوند افت چربی شیر رخ می‌دهد. در حقیقت وجود اسیدهای چرب با چند پیوند دو گانه (PUFA) در جیره‌های کم فیبر، شرط لازم برای افت چربی شیر می‌باشد. چنانچه مواد خشبی مصرفی بالا باشد و یا اثر فیبر علوفه در حفظ عملکرد طبیعی شکمبه کافی باشد، مکمل‌های روغن گیاهی باعث

افت محصول چربی شیر نخواهند شد. بنابراین روغن‌های گیاهی نمونه‌ای اضافی از کاهش چربی شیر در جیره‌هایی با فیبر پایین می‌باشند.

روغن ماهی و روغن‌های پستانداران دریایی و جلبک‌های دریایی با وجود دو اسید چرب با چند پیوند دوگانه مشخص می‌شوند: ایکوزاپنتانوئیک اسید (C20:5) و دکوزاهگزانوئیک اسید (G22:6). در مجموع به این دسته از اسیدهای چرب به عنوان روغن‌های دریایی ارجاع خواهد شد. این روغن‌ها در مقایسه با روغن‌های گیاهی، حتی زمانی که جیره‌ها دارای سطح کافی از فیبر مؤثر باشند موجب افت چربی شیر خواهند شد. بنابراین روغن‌های دریایی دومین گروه مهم از جیره‌هایی هستند که باعث افت چربی شیر می‌شوند. تعدادی تئوری ارائه شده‌اند که افت چربی شیر ایجاد شده توسط چنین جیره‌هایی را تشریح می‌کنند و اساس همه‌ی آنها تغییرات غذایی ایجاد شده در فرآیند میکروبی شکمبه می‌باشد. پاول برای اولین بار این موضوع را تشخیص داد و به این نتیجه رسید که ظاهراً بین فعالیتهای شکمبه و ترکیب چربی شیر تولید شده یک همبستگی مثبت وجود دارد. در مطالعات بعدی نشان داد که تغییرات در فعالیت شکمبه به واسطه‌ی جیره‌های کم فیبر و روغن‌های جانداران دریایی می‌باشند که هم در تخمیر میکروبی کربوهیدرات‌های جیره و هم در بیهیدروژناسیون میکروبی اسیدهای چرب غیر اشباع جیره دخالت دارند. به طور کلی تغییرات شکمبه شامل تغییرات در نسبت غلظت اسیدهای چرب فرار خصوصاً کاهش نسبت استات به پروپیونات می‌باشد. علاوه بر این، این جیره‌ها باعث تغییراتی در بیهیدروژناسیون شکمبه شده و خصوصیت کلیدی آن، تجمع حد واسطه‌های بیهیدروژناسیون، به ویژه اسیدهای چرب ترانس ۱۸:۱ می‌باشد. (شکل ۱)



شکل ۱: مسیر عمومی بیهیدروژناسیون اسیدهای چرب غیر اشباع ۱۸ کربنه

تعدادی از نظریه‌های پیشنهادی در تشریح افت چربی شیر رد شده‌اند، اما سه نظریه بر اساس جیره‌های تغییر دهنده‌ی فرآیندهای میکروبی شکمبه همچنان مورد حمایت مقالات علمی بوده‌اند. اولین نظریه این است که تغییرات ایجاد شده در تخمیر شکمبه منجر به تولید ناکافی استات و بوتیرات در جهت حمایت از سنتز چربی شیر می‌شود. دومین نظریه این است که تولید محصول شکمبه‌ای پروپیونات و افزایش نرخ کبدی گلوکونئوز با باعث افزایش سطح انسولین خون شده که به موجب آن منجر به کمبود پیش سازهای سنتز چربی شیر در پستان می‌شود. سومین تئوری که در طول دهه گذشته بدست آمده این است که اسیدهای چرب منحصر به فردی که در طی تغییرات بیهیدروژناسیون شکمبه تشکیل می‌شوند، سنتز چربی شیر را مهار می‌کنند. در ادامه این نظریات را مورد

بررسی قرار می دهیم. آنچه جالب توجه است اینکه آیا علل متعددی برای افت چربی شیر (شامل تعدادی از این مکانیسم ها) ممکن است وجود داشته باشد، یا اینکه آیا یک نظریه تنها می تواند در سطح جهانی برای اکثر انواع جیره های مسبب افت چربی شیر فراهم شود.

نظریه های افت چربی شیر تولید شکمبه ای استات و بوتیرات

ارتباط روشنی بین تغییرات الگوی اسید چرب فرار و کاهش محصول چربی شیر برای طیف وسیعی از جیره ها شناخته شده است. که این موضوع منجر به طرح پیشنهاداتی شده اند که کاهش تولید شکمبه ای استات و بوتیرات، سنتز چربی شیر را محدود خواهند کرد و این در اثر جیره های کاهش دهنده چربی شیر مشارکت دارد. استون و همکاران برآورد کردند که بیش از ۸۰ درصد تنوع در غلظت چربی شیر می تواند به علت تنوع در سهم اسیدهای چرب فرار در شکمبه باشند. الدهم و امانس نیز دریافتند که همبستگی نزدیکی بین نسبت های پیش ساز چربی و لاکتوز شیر (به ترتیب استات + بوتیرات + اسیدهای چرب بلند زنجیر و گلوکز + پروپیونات) و میزان چربی شیر وجود دارد. آنها پیشنهاد کردند که پیش بینی واکنش چربی شیر به جیره های کاهش دهنده چربی شیر را می توان با عملکرد ساده نسبت های پیش ماده - محصول بدست آورد.

تولید اسیدهای چرب فرار در شکمبه گاوهای شیرده را می توان با استفاده از روش های رقیق سازی ایزوتوپ تعیین کرد. متأسفانه، تنها تعداد محدودی از اندازه گیری های رقیق سازی ایزوتوپ در جیره هایی با فیبر پایین وجود داشته اند. اما نتایج نسبتاً ثابت هستند که نشان می دهند که نرخ تولید استات حتی تحت شرایطی که نسبت استات در مایع شکمبه به طور قابل توجهی پایین است کاهش نمی یابد. در عوض، کاهش نسبت استات ناشی از افزایش نرخ تولید پروپیونات است. تنها یک مطالعه ورودی بتا هیدروکسی بوتیرات کل بدن را بررسی کرده است که ارتباط نزدیکی با نرخ تولید بوتیرات در شکمبه دارد و آن نشان داد، زمانی که جیره های کم فیبر تغذیه شوند نرخ ورودی تحت تأثیر قرار نگرفت. اثر یک جیره کم فیبر روی این متغیرها در جدول ۲ نشان داده شده است و به طور کلی واضح است زمانی که جیره هایی با فیبر پایین تغذیه شوند تولید استات و بوتیرات به طور محسوسی تغییر نمی یابد. همچنین در مورد جیره های مکمل شده با روغن دریایی که تغییر نسبت اسیدهای چرب فرار در آن کم است، حتی احتمال اینکه تولید شکمبه ای و محصول استات و بوتیرات سنتز چربی شیر را محدود کنند پایین است.

جدول ۲: اسیدهای چرب فرار شکمبه و افت چربی شیر در گاوهای تغذیه شده با جیره کم فیبر حاوی مقادیر بالای مواد دانه‌ای و مواد خشبی کم

Variable	Diet	
	Control	LF
Milk ^a		
Yield, kg/d	19.1	20.9
Fat content, %	3.6	1.7*
Fat yield, g/d	683	363*
Rumen VFA, molar percent ^a		
Acetate	67	46*
Propionate	21	46*
Butyrate	11	9
Acetate:propionate ratio	3.2	1.0*
Rumen production, moles/d		
Acetate ^b	29.4	28.1
Propionate ^c	13.3	31.0*
Whole body entry rate, mg/min kg ^{-0.75}		
β -hydroxybutyrate ^d	3.40	4.43

برخلاف شواهدی که جیره‌های کم فیبر اثر محسوسی بر نرخ تولید استات و بوتیرات ندارند، کمبود این اسیدهای چرب فرار در جیره‌های کاهش دهنده چربی شیر بارها بررسی شد (حتی به شیوه‌ای جزئی). تغییر نسبت اسیدهای چرب فرار در مایع شکمبه، با این فرض که اینها با نرخ تولید ارتباط دارند، اغلب به عنوان حمایتی بر این نظریه ذکر می‌شوند. این ارتباط برای جیره‌هایی با فیبر زیاد به ویژه برای گوسفند نسبتاً "صحیح است". هر چند به نظر می‌رسد در زمان تغذیه جیره‌های کم فیبر، این روابط قابل اجرا نباشند. این واگرایی ممکن است به این حقیقت نسبت داده شود که جیره‌های حاوی فیبر کم به طور معمول موجب کاهش pH گردند و این خود نرخ نسبی جذب تک تک اسیدهای چرب فرار را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

احتمال اینکه تولید استات، سنتز چربی شیر را محدود کند با فراهم آوردن استات اگزوژنوس مورد آزمایش قرار گرفت. داویس و براون در ۶ مطالعه که در آنها از مکمل سدیم استات یا تزریق استات برای گاوهای تغذیه شده با جیره‌های کم فیبر که با افت چربی شیر مواجه بودند را مورد بررسی قرار دادند. این مطالعات با درک این حقیقت که مکمل شکمبه‌ای VFA در هر شکلی می‌تواند اثری بر محیط شکمبه و فرآیندهای میکروبی موجود در آن بگذارد پیچیده شدند. از این گذشته، پاسخ‌های چربی شیر به استات مکمل استات نسبتاً کم بودند و داویس و براون نتیجه گرفتند که کمبود استات نتوانست به اندازه‌ی کافی افت چربی شیر ناشی از جیره‌های کاهش دهنده‌ی چربی شیر را شرح دهد. مطالعات با استفاده از تکنیک‌های مختلف سرخرگی-سیاهرگی نشان داده‌اند که غلظت استات خون و استات برداشتی توسط غده‌ی پستانی در گاوهای مبتلا به چربی شیر پایین کاهش می‌یابد. همچنین به خوبی اثبات شده است که یک رابطه‌ی خطی بین غلظت استات سرخرگی و اختلاف سرخرگی-سیاهرگی عبور یافته از غده‌ی پستان وجود دارد. این رابطه‌ی خطی که اغلب تفسیر شده پیشنهاد می‌کند که موجودی (تولید) یک ماده‌ی مغذی می‌تواند با کاهش غلظت سرخرگی آن محدود شود. به هر حال، در پی کاهش برداشت استات توسط غده پستانی، کاهش ترشح چربی شیر نیز مورد انتظار خواهد بود، بطوریکه داویس و براون مختصراً به این

نتیجه رسیدند که چنانچه در گاوهای ترشح کننده شیر کم چرب، برداشت استات توسط غده‌ی پستان کاهش یابد برای تعیین اینکه آیا این یک دلیل است یا اینکه یک اثر کاهش دهنده لیپوژنز پستان است، به شواهدی بیشتری نیاز دارد.

اگر بپذیریم که عامل مؤثر در افت چربی شیر، عمل مهارکنندگی حدواسط‌های بیوهیدروژناسیون باشد (که در بخش بعدی بحث خواهد شد) بنابراین نتیجه می‌گیریم که محدودیت تولید استات و بوتیرات را می‌توان رد کرد. نظر به این نتیجه، کاهش اولیه نرخ سنتز چربی شیر در پی مهارکنندگی، نیاز برای پیش سازهای چربی شیر کاهش می‌یابد. بنابراین حتی اگر کاهش اندکی در تشکیل استات و بوتیرات رخ دهد، منجر به هیچ کمبود قابل توجهی پیش سازها نخواهد شد. بعلاوه، استات و بوتیرات منابع مهم انرژی بوده و امکان کاهش اندک تولید شکمبه‌ای استات و بوتیرات با افزایش بیشتر یا معادل تولید انرژی از پروپیونات همراه خواهد بود. بنابراین نتیجه می‌گیریم که امکان تغییرات در تولید استات و بوتیرات نمی‌تواند مسئول کاهش سنتز چربی شیر در طول مصرف جیره‌های کاهش دهنده‌ی چربی شیر باشد.

نظریه گلوکوکورتیک- انسولین

انسولین در هماهنگی سهم بندی مواد مغذی از طریق نقش محوریش در تنظیم گلوکز و هموستازی انرژی دخالت دارد. در مورد غده‌ی پستانی نشخوارکنندگان، انسولین برای حفظ عملکرد طبیعی سلول پستانی مورد نیاز می‌باشد. هر چند این احتیاج با غلظت نسبتاً کم آن در خون برطرف شده و نوسانات روزانه انسولین خون که با الگوی وعده‌ی غذایی رخ می‌دهد هیچ اثری بر استفاده از گلوکز توسط غده‌های پستانی ندارد. مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان داده‌اند که انسولین اثرشدیدی روی برداشت گلوکز ندارد. که آن با این موضوع که سلول‌های پوششی پستان نشخوارکنندگان که تنها دارای ناقل گلوکز ۱ می‌باشد سنخیت دارد. به هر حال، انسولین به شدت متابولیسم دیگر بافت‌ها را در نشخوارکنندگان از قبیل نرخ لیپوژنز (محرک) و لیپولیز (بازدارنده) در بافت‌های چربی را تنظیم می‌نماید و این می‌تواند به طور غیرمستقیم بر موجودی و الگوی دسترسی غده‌ی پستانی به مواد مغذی اثرگذار باشد.

نظریه گلوکوکورتیک- انسولین بر اساس رقابت بر سر مواد مغذی بین غدد پستانی و بافت‌های غیر پستانی و تفاوت‌های بافتی در پاسخ به انسولین می‌باشد. این نظریه برای نخستین بار توسط مک کلایمونت و والانس پیشنهاد شد، که افت چربی شیر ناشی از جیره‌های کم فیبر را تشریح می‌کرد و به دنبال آن توسط جنی و همکارانش، آنیسون و دیگر محققان به دقت و با ذکر جزئیات شرح داده شد. پروپیونات و گلوکز ترکیباتی هستند که خود سبب آزاد سازی [1] پانکراسی انسولین شده و جیره‌های کم فیبر منجر به افزایش تولید شبکه‌ای پروپیونات و نرخ کبدی گلوکونئوژنز می‌شوند. بعلاوه، جیره‌های کم فیبر به طور کلی منجر به افزایش قابل توجه تعادل انرژی خالص به دلیل مصرف انرژی بیشتر و کاهش ترشح چربی شیر می‌شوند. لذا این ترکیب عوامل، غلظت خونی انسولین را افزایش می‌دهد. بر طبق نظریه گلوکوکورتیک - انسولین، افزایش انسولین خون، مواد مغذی را از غده پستان به

دلیل استفاده بافتهای چربی از استات، بنهیدروکسی بوتیرات و اسیدهای چرب بلند زنجیر مشتق شده از جیره- غذایی و کاهش القایی انسولین در موبلیزه کردن اسیدهای چرب بلند زنجیر از ذخایر چربی بدنی منحرف می‌سازد. به طور کلی، این تغییرات در نرخ سنتز و تجزیه لیپید به طور ترجیحی با هدایت مواد مغذی به بافت چربی ارائه شده‌اند، در نتیجه منجر به کمبود پیش سازهای لیپوژنیک برای سنتز پستانی چربی شیر می‌شود. نظریه گلوکوژنیک - انسولین با تزریقات اگزوزنوس پروپیونات و گلوکز آزمایش شده است. داویس و براون ۱۳ تیمار آزمایشی شامل تزریق پروپیونات را آزمایش کردند و مشاهده نمودند که اثرات روی چربی شیر بسیار متغیر بوده و دامنه این کاهش عملکرد در محدوده‌ای بین ۰ تا ۱۴ درصد بود. بسیاری از مطالعات پروپیونات را به میزان 1000gr / d یا بیش از مقدار تقریبی تولید روزانه پروپیونات در گاوهای تغذیه شده با جیره کنترل را تزریق کردند. بیشتر مطالعات اخیر تزریق پروپیونات را هم بر تنوع و هم بر محدوده‌ی پاسخ تولید چربی شیر بررسی کردند. براساس اطلاعات بدست آمده اخیر، به نظر می‌رسد که کاهش تولید چربی شیر مستقل از دوز پروپیونات تزریقی به داخل شکمبه باشد. همچنین، گریناری و بامن اخیراً ۲۴ بررسی صورت گرفته تزریق گلوکز را مورد بررسی قرار دادند و به یک تنوع و محدوده‌ی اثر گذاری مشابه بر تولید چربی شیر پی بردند (۴+ تا ۱۶- درصد).

بطور کلی تزریق انسولین منجر به هایپوگلاسمیا و تغییرات تنظیمی در جهت عکس به دلیل نقش مرکزی انسولین در هموستازی گلوکز گردیده و این تفسیر را پیچیده می‌سازد. استفاده از تکنیک (hyperinsulinemic-euglycemic clamp) بررسی نقش انسولین بدون پیچیدگی هایپوگلاسمی و تغییرات تنظیمی معکوس را ممکن ساخت. بامن و گریناری، اطلاعات حاصل از ۵ تیمار آزمایشی که توسط گروه کرنل که این رویکرد را در گاوهای خوب تغذیه شده که در بالانس مثبت انرژی قرار داشتند مورد بررسی قرار دادند. انسولین خون تقریباً چهار برابر بیش از سطح پایه افزایش داده شد و clamps برای چهار روز حفظ شدند و بدان وسیله امکان ارزیابی اثرات شدید و مزمن فراهم شد. هیچ مدرکی دال بر مقاومت به انسولین بر اساس نرخ‌های ثابت گلوکز تزریقی مورد نیاز برای حفظ سطح طبیعی گلوکز خون (euglycemia) و اثر پایدار آنتی لیپولایتیک انسولین نشان داده شده با کاهش غلظت اسیدهای چرب آزاد پلاسما وجود نداشت. در ارتباط با نظریه گلوکوژنیک- انسولین، اثرات روی چربی شیر با کاهش متوسط ۵ درصدی تولید چربی شیر، در طول استفاده از تکنیک (hyperinsulinemic-euglycemic clamp) در کمترین میزان ممکن بودند. مشاهدات مشابهی توسط بکویت و همکارانش در یک مطالعه روی بزهای شیرده گزارش شد.

وضعیت انرژی دام یک نکته مهم در ارزیابی تنظیم تولید چربی شیر می‌باشد. برآورد شده است، گاوهایی که در تعادل مثبت انرژی به سر می‌برند، ۴ تا ۸ درصد اسیدهای چرب شیر آنها از موبلیزه کردن ذخایر چربی بدن منشأ می‌گیرد. غلظت اسیدهای چرب آزاد خون (NEFA) مستقیماً متناسب با نرخ ترن‌آور آنها و مقدار کسری انرژی می‌باشند. به علاوه، برداشت پستانی اسیدهای چربی آزاد مستقیماً با غلظت آنها در خون در ارتباط است. بر این

اساس، پیشنهاد می‌شود که تنوع در پاسخ تولید چربی شیر مشاهده شده با تزریق پروپیونات و گلوکز، ناشی از تفاوت‌های وضعیت انرژی گاوها در مطالعات مختلف می‌باشد.

اسیدهای چرب مشتق شده از ذخایر چربی بدنی در چربی شیر گاوهایی که در تعادل مثبت انرژی به سر می‌برند در کمترین میزان ممکن می‌باشد، اما اهمیت آنها در ارتباط مستقیم وسعت کسری مواد مغذی گاو افزایش می‌یابد. بر این اساس، میزان کاهش لیپولیز در اثر تأثیر القایی انسولین با تزریقات پروپیونات و گلوکز و یا در طول تکنیک (hyperinsulinemic-euglycemic clamp) منعکس کننده این ارتباط می‌باشد.

ارتباط بین تعادل انرژی خالص و اثر انسولین روی تولید چربی شیر در جدول ۳ نشان داده شده است. در اوایل شیردهی زمانی که مصرف اختیاری خوراک ناکافی است، گاوها در یک تعادل منفی انرژی قابل توجهی بوده و اسیدهای چرب آزاد خون افزایش می‌یابند.

جدول ۳- اثر تکنیک hyperinsulinemic-euglycemic clamp بر سنتز چربی شیر در گاوهای شیری

Variable	Early lactation study ^a		Mid lactation study ^b	
	Control	Insulin clamp	Control	Insulin clamp
Milk yield, kg/d	19.7	19.1	27.5	28.8
Milk fat				
Percent	4.93	3.31*	3.54	3.15*
Yield, g/d	980	637*	956	893
Milk fatty acids, g/d				
<C16	113	121	283	286
C16	209	161*	253	281
>C16	550	285*	315	228*
Plasma				
Glucose, mg/dL	39.2	40.0	49.4	48.0
Nonesterified fatty acids, μ M	1021	330*	113	79*

* اختلاف معنی‌دار

در این وضعیت ذخایر چربی موبلیزه شده به عنوان منبع اصلی اسیدهای چرب چربی شیر بوده و تزریق انسولین به طور قابل توجهی نرخ لیپولیز را کاهش می‌دهند بطوریکه تغییرات در سطح اسیدهای چرب آزاد پلاسما نمایان شده و منجر به کاهش ۳۵ درصدی تولید چربی شیر می‌شود. در عوض، گاوهایی که در اواسط دوره شیردهی هستند، میزان اسیدهای چرب آزاد خون بسیار پایین است. همچنین لیپولیز در طول کلمپ انسولین [2] مهار شده همچنانکه این وضعیت با کاهش اسیدهای چرب آزاد پلاسما نمایان می‌شود، اما در این حالت اسیدهای چرب مشتق شده از ذخایر چربی بدنی منبع کمی از اسیدهای چرب شیر بوده بطوریکه تولید چربی شیر تنها حدود ۶ درصد کاهش می‌یابد. در طول کلمپ انسولین، هم در اوایل و هم در اواسط دوره شیردهی، کاهش تولید چربی شیر تنها به اسیدهای چرب بلند زنجیر محدود شد (جدول ۳).

این موضوع خود مطابق با اثرات ضدلیپولیتیک انسولین و تضادها با عدم هر اثر کلمپ انسولین بر اسیدهای چرب کوتاه و متوسط زنجیر چربی شیر می‌باشد. بنابراین افزایش چهار برابری انسولین خون در طول تکنیک hyperinsulinemic-euglycemic clamp منجر به کمبود موجودی پیش سازهای سنتز de novo چربی شیر

نمی‌شود. به عنوان یک نتیجه از تغییرات در تولید اسیدهای چرب خاص در طول مطالعات کلمپ انسولین، تغییر در ترکیب چربی شیر منعکس کننده کاهش اسیدهای چرب طویل تر و افزایش سهم اسیدهای چرب سنتز شده از طریق سنتز *de novo* بود. تغییری مشابه در ترکیب چربی شیر در مطالعات تزریق گلوکز مشاهده شد. غلظت انسولین خون با تعادل انرژی ارتباط نزدیکی دارد و مطالعات متعددی وضعیت‌های غذایی را که در آنها انسولین افزایش یافته ولی چربی شیر در آنها تغییر نکرده را گزارش کردند. این موضوع در بررسی قبلی بحث شده اند و همانگونه که در بالا به آن اشاره شد، با نشان دادن وضعیتی که گاوها در تعادل مثبت انرژی بودند، در نتیجه آن اهمیت ذخایر چربی بدنی به عنوان یک منبع اسیدهای چرب شیر به حداقل می‌رسد. فعالیت آنزیم‌های بافت چربی مرتبط با سنتز لیپیدها نیز در گاوهای با چربی شیر کم مصرف کننده جیره‌های کم فیبر افزایش یافت. و بار دیگر به نظر می‌رسد این تغییرات در پاسخ با مشخصه تعادل انرژی گاوهای تغذیه شده با جیره‌های کم فیبر باشد تا یک عامل مسبب افت چربی شیر.

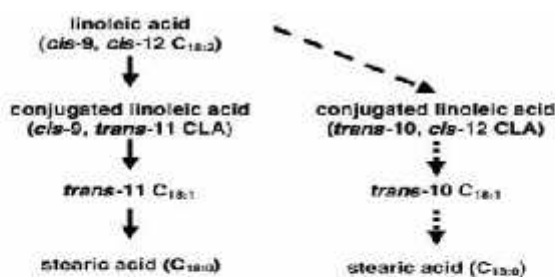
در مجموع نتایج مطالعات تزریق گلوکز و پروپیونات و تکنیک *hyperinsulinemic-euglycemic clamp*، حمایت اندکی را برای نظریه گلوکوکورتیک-انسولین بر اساس جیره‌های کاهش دهنده چربی شیر و در اصطلاح میزان پاسخ یا الگوی تغییرات ترکیب اسیدهای چرب شیر ارائه می‌دهند. به وضوح، پاسخ چربی شیر به افزایش انسولین در خون نتیجه‌ی اثرات آنتی لیپولیتیکی انسولین بوده و میزان کاهش القایی انسولین در تولید چربی شیر با اهمیت ذخایر چربی بدن به عنوان یک منبع اسیدهای چرب برای چربی شیر در ارتباط می‌باشد. در جاییکه حیوانات در تعادل مثبت انرژی هستند، افزایش انسولین خون با مصرف جیره مرتبط است و تحت این وضعیت اسیدهای چرب موبلیزه شده تنها یک منبع جزئی اسیدهای چرب برای سنتز چربی شیر در گاوهای شیری می‌باشد. بنابراین نتیجه می‌گیریم که افزایش موجودی پروپیونات و گلوکز و پاسخ‌های انسولین که با جیره‌های کم فیبر رخ می‌دهد، اساس جیره‌های کاهش دهنده چربی شیر نمی‌باشند. بعلاوه تغییرات در مواد مغذی گلوکوکورتیک و انسولین سهم کمی در کاهش تولید چربی شیر که با جیره‌های مسبب افت چربی شیر رخ می‌دهند دارند.

نظریه اسید چرب ترانس :

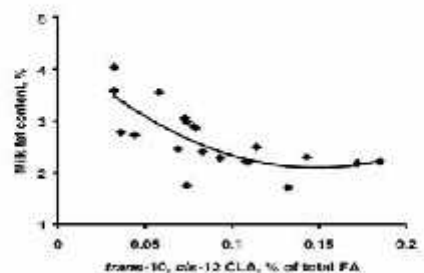
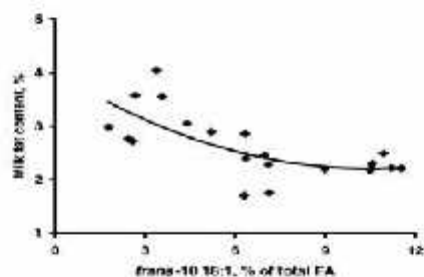
داویس و براون برای اولین بار پیشنهاد کردند که احتمالاً بین ترانس -اکتادسنوئیک اسید و افت چربی شیر ارتباط وجود دارد. در فرض نقش احتمالی برای اسیدهای چرب ترانس، آنها خاطر نشان کردند که افزایش ترانس-اکتادسنوئیک اسیدها در چربی شیر در طول افت آن نشان دهنده‌ی بیوهیدروژناسیون ناقص در شکمبه است. بررسی‌های بعدی با دقت بیشتری به شرح نظریه اسید چرب ترانس پرداختند و نشان دادند که افزایش میزان ترانس ۱۸:۱ در چربی شیر، در طیف وسیعی از جیره‌های مرتبط با افت چربی شیر می‌باشد. به هر حال یک مقاله منتشر شده مشخص کرد، که اغلب تناقضاتی مشاهده می‌شود. مطالعات سلنر و اسکولتز و کالسچر و همکاران نمونه‌هایی را مشخص کرد که جیره‌های دستکاری شده منجر به افزایش قابل توجهی در میزان ترانس ۱۸:۱ چربی شیر شده اما این درحالی است که هیچ کاهشی در تولید چربی شیر دیده نشد.

ترانس - ۱۱:۱۸، یک حد واسط در بیهیدروژناسیون اسید لینولئیک و اسید لینولئیک (شکل ۲) می باشد. همچنین ترانس - ۱۱:۱۸ یک اسید اکتادسنوئیک ترانس مهم موجود در چربی شیر است و به طور کلی فرض شد که افزایش وقوع افت چربی شیر با این ایزومر در ارتباط است. به هر صورت، طیفی از ایزومرهای موضعی ترانس ۱۸:۱ در شکمبه تولید شده و سپس از طریق روده ی کوچک جذب و به چربی شیر وارد می شوند. تنها مطالعاتی که اثر ایزومرهای خالص ترانس ۱۸:۱ را روی نرخ سنتز چربی شیر آزمایش کردند، هیچ اثراتی را با تزریق شیردانی ۲۵ g / d ترانس - ۱۸:۱ یا تزریق ۲۵ g / d مخلوط ترانس - ۱۱ و ترانس - ۱۲:۱۸ مشاهده نکردند.

پیشرفت مهمی که توسط گریناری و همکارانش کشف شد. این بود که افت چربی با افزایش ویژه ترانس - ۱۰:۱۸ مرتبط بود تا دیگر ایزومرهای ترانس ۱۸:۱ متداول. ارتباط بین میزان ترانس - ۱۰:۱۸ محتوای چربی شیر و درصد چربی شیر در شکل ۳ نشان داده شده است.



شکل ۲: مسیرهای بیهیدروژناسیون اسیدهای لینولئیک



شکل ۳: رابطه بین تغییر در محتوای چربی شیر و محتوای ترانس ۱۰:۱۸ و ترانس ۱۲:۱۸ لینولئیک اسید در دوش چربی شیر (دوسودو، هارموند، ۲۰۰۳). کل اسیدهای چربی در شیر ۳۰۰ g / d و کل اسیدهای چربی در شیر ۳۰۰ g / d.

مطالعات بعدی، این نتایج را توسعه داده و نشان دادند که افزایش میزان ترانس - ۱۰:۱۸ چربی شیر برای جیره های مسبب افت چربی شیر معمول می باشد. گریناری و بامن یک مسیر فرضی را ارائه دادند که اسید اکتادسنوئیک ترانس ۱۰ از احیای ترانس - ۱۰، سپس CLA۱۲ در یک مسیر فرعی بیهیدروژناسیون اسید لینولئیک تشکیل

می شود (شکل ۲). درست مانند ترانس-۱۰:۱۸، در گاوهای تغذیه شده با جیره ی کم فیبر یک رابطه ی خط-منحنی بین افزایش میزان ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA و درصد چربی شیر وجود دارد (شکل ۳). کپلر و همکاران نشان دادند که باکتری *Butyrivibrio fibrisolvens* قادر است ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA را به ترانس-۱۰، ۱۸:۱ هیدروژنه کند و اخیراً نشان داده شده است که سویه ی دیگری از باکتری شکمبه *YJ-elsdenii* 4 *Megasphaera* ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA را تولید می کند. یک باکتری بی هوازی از جنس *Propionibacterium* که از سکوم موش جدا سازی گردید، زمانی که در حضور اسید لینولئیک کشت داده شد، ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA تولید کرد، بطوریکه بیش از ۵۰٪ اسید لینولئیک به ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA و ۱۰ درصد به ترانس-۱۰:۱۸ تبدیل شد.

مطابق با ارتباط محصول / سوپسترا، در گاوهای تغذیه شده با جیره ی کم فیبر، غلظت های ترانس-۱۰، ۱۸:۱ و ترانس-۱۰ سیس-۱۲ CLA چربی شیر با یکدیگر ارتباط خطی دارند ($y=0/013 \times 0/011:R(2)-0/70$). مقدار کم شیب نشان می دهد که ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA یک حد واسط ناپایدار و تجمع ترانس-۱۰، ۱۸:۱ در شکمبه مطابق با الگوی تعیین شده برای سیس-۹ ترانس-۱۱ CLA و ترانس-۱۱:۱۸ می باشد. همچنین در گاوهای شیرده تغذیه شده با جیره های کم فیبر مشاهده شد که نسبت بین ترانس-۱۰، ۱۸:۱ و ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA در چربی شیر با نسبت آن در مایع شکمبه و دئودنوم مشابه است (حدود ۰/۱ / ۰). شواهد بیشتری در مورد ارتباط سوپسترا / محصول با یک مطالعه ارائه شد، که ایزومر ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA به شکمبه تزریق شده و یک افزایش غلظت ترانس-۱۰، ۱۸:۱ در لیپیدهای پلاسما تشخیص داده شد.

نظریه ترانس در افت چربی شیر بر اساس کل اسیدهای اوکتادسنوئیک ترانس ۱۸:۱ به عنوان مهار کننده ی سنتز چربی شیر می باشد. اما براساس بررسی های قبل، به وضوح چنین نیست. تحقیقات اخیر در شناسایی راهکارهای افزایش غلظت CLA در چربی شیر، به طور غیرمنتظره ای دیدگاه مرتبط با جیره القا کننده افت چربی شیر را ارائه داد. در بررسی انتقال CLA به چربی شیر مشخص شد که آماده سازی مخلوط حاوی ایزومرهای CLA به طور قابل توجهی، سنتز چربی شیر را در گاوهای شیری مهار می کنند. با توجه به اینکه ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA یکی از ایزومرهای موجود در مخلوط تزریق شده بود و یک حد واسط در مسیر فرضی بیوهیدروژناسیون تحت شرایط افت چربی شیر است، همانگونه که پیش تر بحث شد، احتمال ارتباط واضح بود. بامگرد و همکاران برای اولین بار به طور مستقیم بکارگیری تزریقات پس شکمبه ای (Postruminal) ایزومرهای خالص CLA را آزمایش کردند. آنها نشان دادند که ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA سنتز چربی شیر را محدود می کند در حالیکه ایزومر سیس-۹، ترانس-۱۱ CLA هیچگونه اثری نداشت.

نظریه بیوهیدروژناسیون

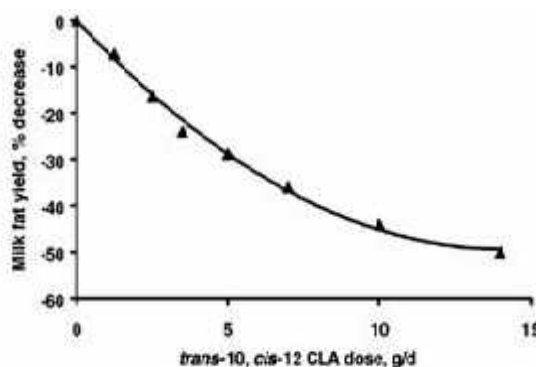
مفهوم پایه :

بامن و گریناری نظریه بیوهیدروژناسیون را در افت چربی شیر پیشنهاد کردند که محدودیت‌های نظریه ترانس را اصلاح می‌کند. آنها نام نظریه بیوهیدروژناسیون را بر اساس این مفهوم پیشنهاد دادند که تحت وضعیت‌های غذایی خاصی مسیرهای بیوهیدروژناسیون شکمبه‌ای به سمت تولید حد واسط‌های اسیدچرب منحصر به فردی تغییر داده می‌شود که بعضی از آنها بازدارنده‌های قوی سنتز چربی شیر محسوب می‌شوند. این مطالعه‌ی گریناری و همکاران در توسعه‌ی این مفهوم حیاتی بود بطوریکه اثبات می‌کرد که دو شرط برای جیره‌های القا کننده افت چربی شیر لازم بود، ۱- منبع غذایی اسیدهای چرب غیر اشباع و ۲- تغییر در فرآیندهای میکروبی شکمبه. تغییر در فرآیندهای میکروبی شامل تغییر در مسیرهای بیوهیدروژناسیون که منجر به افزایش تشکیل ترانس -۱۸:۱ و حد واسط‌های مرتبط می‌گردد. در مورد جیره‌های کم فیبر نیز تغییر در فرآیندهای میکروبی با کاهش pH شکمبه و تغییر (shift) الگوی شکمبه‌ای اسید چرب فرار مشخص می‌شود. درمورد جیره‌های حاوی روغن‌های دریایی، pH و نسبت‌های اسید چرب فرار در شکمبه به میزان کمی تحت تأثیر قرار می‌گیرند و در عوض اجزای روغن‌های دریایی، ظاهراً سبب تغییر فرآیندهای میکروبی با تحت تأثیر قرار دادن مستقیم مراحل مهم در فرآیندهای بیوهیدروژناسیون می‌شوند.

تولید شکمبه‌ای ترانس -۱۸:۱، ۱۰ دال بر تغییر یافتن مسیرهای بیوهیدروژناسیون توسط جیره‌های القا کننده افت چربی شیر می‌باشد. اگرچه افزایش میزان ترانس -۱۸:۱، ۱۰ چربی شیر در همه‌ی انواع جیره‌های مسبب افت چربی شیر مشاهده شده‌اند، اما نقش ترانس -۱۰ اسید اکتادسنوئیک به عنوان یک مهارکننده سنتز چربی شیر به دلیل فقدان ماده‌ی خالص مستقیماً آزمایش نشده است. مکمل روغن‌های گیاهی که به میزان جزئی هیدروژنه شده اند [3] اروش قطعی کمتری را در بررسی نقش ایزومرهای ترانس ۱۸:۱ ارائه می‌دهند. این روغن‌ها (PHVOs) معمولاً حاوی ۴۰ تا ۵۰ درصد اسیدهای اکتادسنوئیک ترانس و حدود ۱۰ درصد اسید اکتادسنوئیک ترانس -۱۰ می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که مکمل‌های غذایی یا تزریقات پس شکمبه‌ای این روغن‌ها باعث کاهش چربی شیر شده و بر اساس خاصیت ترکیب اسید چرب آنها، این مطالعات روزانه ۵۰ تا ۶۰ گرم ترانس -۱۸:۱، ۱۰ را تأمین می‌کردند. این نتایج به شواهدی استناد شده که اسیدهای اکتادسنوئیک ترانس مسبب کاهش چربی شیر می‌باشند، اما برای چنین تفسیری احتیاط لازم است. فرآیند شیمیایی هیدروژناسیون، معمولاً در تولید طیفی از ایزومرهای ترانس ۱۸:۱ بهینه می‌شود (ترانس -۹ یا ترانس -۱۰ به عنوان ایزومر اصلی)، اما ترانس ۱۸:۲، ترانس ۱۸:۳ و اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه‌ی مزدوج [4] نیز در آن وجود دارند. بنابراین اسیدهای چرب دیگر از ترانس -۱۰، ۱۸:۱ و جزء اکتادسنوئیک ترانس توانستند نقش کاهش چربی شیر مشاهده شده با PHVO را ایفا کنند.

علیرغم نداشتن شواهد مستقیم برای ترانس -۱۰، ۱۸:۱، مطالعات به وضوح نشان دادند که ترانس -۱۰، سیس -۱۲ CLA یک مهار کننده‌ی قوی سنتز چربی شیر در گاو شیری می‌باشد، بطوریکه یک کاهش ۲۵ درصدی تولید چربی شیر با ۳/۵ g/d ترانس -۱۰، سیس -۱۲ CLA مشاهده شد. مطالعات مربوط به تزریق شیردانی ایزومرهای

خالص، یک ارتباط خط منحنی را بین دوز ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA و کاهش تولید چربی شیر نشان دادند (شکل ۴) بیشتر مطالعات مرتبط، کوتاه مدت بوده (کمتر از ۷ روز) و شامل تزریق شیردانی CLA به عنوان ماده آزمایشی مناسب برای جلوگیری از تغییرات توسط باکتری‌های شکمبه بوده‌اند. این نتایج با نتایج بدست آمده از جیره‌ی القا کننده افت چربی شیر مشابه بودند به گونه‌ای چربی شیر خروجی بیش از ۵۰ درصد کاهش یافته و به طور کلی اثرات ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA خاص چربی شیر بوده، بدون اینکه دیگر اجزای شیر دچار تغییر شوند. وجود تکنولوژی‌ها در فرموله کردن مکمل‌های غذایی که CLA را از تخمیر شکمبه‌ای محافظت می‌کنند و مطالعات طولانی مدت (۶ تا ۲۰ هفته) تغذیه‌ی CLA محافظت شده از تخمیر شکمبه‌ای نشان دادند که کاهش چربی شیر در کل دوره‌ی آزمایش تداوم داشته و زمانی که آزمایش خاتمه می‌یابد، به وضعیت طبیعی خود باز می‌گردد. نشان داده شده است که CLA میزان چربی شیر را در دیگر پستانداران شیرده از جمله انسان نیز کاهش داده و تجمع چربی بدن را در طول دوره‌ی رشد در گونه‌های مختلف کاهش می‌دهد.



شکل ۴: ارتباط بین تزریق شیردانی لینولنیک اسید مزدوج (CLA) ترانس-۱۰، سیس-۱۲ و کاهش درصد محصول چربی شیر ۳ گاوهای شیرده

ایزومر ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA نیز به داخل چربی شیر وارد شده و مطالعات مرتبط با تزریق شیردانی ایزومر خالص، یک ارتباط خط-منحنی را بین افزایش میزان ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA چربی شیر و کاهش ترشح چربی شیر به اثبات کرده‌اند. در زمان تغذیه جیره‌های کم فیبر، مطابق با اکتادسنوئیک اسید ترانس-۱۰، میزان ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA چربی شیر نیز افزایش می‌یابد. با این حال، در مقایسه با کاهش تولید چربی شیر، دامنه غلظتی ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA در چربی شیر گاوهای تغذیه شده با جیره‌های کم فیبر کمتر از نصف غلظت ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA در چربی شیر مشاهده شده در مطالعاتی بودند که افت چربی شیر با مکمل‌های ایزومر خالص ایجاد شده بود. بعلاوه، اگرچه افت چربی شیر با افزایش میزان ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA چربی شیر همراه بود، اما مقدار کمی و یا هیچ ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA در چربی شیر گاوهای تغذیه شده با جیره‌های حاوی روغن دریایی تشخیص داده نشد. در ارائه نظریه بیوهیدروژناسیون، بامن و گریناری پیشنهاد کردند که محیط شکمبه‌ای که منجر به تشکیل ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA و ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA خواهد شد احتمالاً سبب تشکیل دیگر حدواسط‌های منحصر به فرد بیوهیدروژناسیون می‌شود که سنتز چربی شیر را مهار خواهند کرد.

مکانیسم:

اثرات جیره‌ی القاکننده‌ی افت چربی شیر بر الگوی اسیدهای چرب موجود در چربی شیر، بینشی را پیرامون مکانیسم کاهش چربی شیر را فراهم می‌کند. در تمامی نمونه‌های جیره‌ی القاکننده افت چربی شیر، کاهش تولید چربی شیر شامل کاهش کل اسیدهای (با طول‌های مختلف) می‌باشد. به هر حال، کاهش تولید اسیدهای چرب ساخته شده به صورت *de novo* به مراتب بیشتر است، خصوصاً زمانی که کاهش چربی شیر بیشتر و نمایان‌تر باشد. این موضوع منجر به تغییر (shift) ترکیب اسید چرب شیر شده بطوریکه سهم اسیدهای چرب بلند زنجیرتر و غیر اشباع افزایش یافته، درحالی‌که اسیدهای چرب متوسط و بلند زنجیر درصد کمتری از ترکیب چربی شیر را نشان می‌دهند. زمانی که تولید چربی شیر توسط مکمل‌های ترانس-۱۰، سیس-۱۲ کاهش می‌یابد، تغییر (shift) مشابهی در اسیدهای چرب شیر مشاهده می‌شوند. مطالعات اولیه از دوزهای بالاتری استفاده کردند و نتایج نشان دادند که ترشح کل اسیدهای چرب کاهش یافت اما اثرات برای آنهایی که به صورت *de novo* ساخته شده بودند بیشتر بود. همچنانکه مطالعات گسترش یافت مشخص شد که در دوزهای پایین‌تر ترانس-۱۰، سیس-۱۲ کاهش اسیدهای چرب شیر بین اسیدهای چرب کوتاه، متوسط و بلند زنجیر به طور یکنواخت‌تری توزیع شدند. همچنین مهار

Δ^9 -دسچوراز که منجر به تغییر (shift) قابل توجه ترکیب اسیدهای چرب شیر، تنها در دوزهای بالا مشاهده می‌شود. برای مثال زمانی که گاوها ۵ گرم در روز یا کمتر ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA را دریافت می‌کردند تولید چربی شیر به بیش از ۳۰ درصد کاهش یافت، اما کاهش کل اسیدهای چرب نسبتاً یکنواخت بود و نسبت اسیدهای چرب نشان دهنده‌ی محصول / سوپسترا برای آنزیم Δ^9 -دسچوراز بدون تغییر بود.

نظریه بیوهیدروژناسیون بر اساس این مفهوم است که حد واسطه‌های اسید چرب منحصر به فرد تولید شده در بیوهیدروژناسیون شکمبه‌ای، توانایی غده‌ی پستان را در سنتز چربی شیر مهار می‌کنند. بعلاوه، این واقعیت است که کاهش ترشح کل اسیدهای چرب (با طول‌های مختلف) با جیره‌ی القاکننده افت چربی شیر و مکمل‌های CLA نشان می‌دهد که مکانیسم‌هایی می‌توانند در مراحل چندگانه‌ی سنتز چربی شیر دخالت کنند. به هر حال، مطالعات اولیه حمایت کمی را برای این احتمال ارائه دادند. اسکو و همکاران اثرات تغذیه‌ی جیره‌ی کنسانتره بالا- مواد خشبی محدود را بر فعالیت‌های لیپوپروتئین لیپاز و گلیسرید سنتتاز بافت پستانی را مورد آزمایش قرار دادند و هیچ تفاوتی را با گاوهای تغذیه شده با جیره‌های با فیبر بالا مشاهده نکردند. در هر صورت، این مطالعه به عنوان یک آزمایش برای تغییرات آنزیمی ایجاد شده توسط جیره‌ی القاکننده چربی شیر محدود شد، زیرا هیچ اثر غذایی روی تولید چربی شیر وجود نداشت. مطالعات اولیه توسط گروه بالدوین نیز آنزیم‌های مربوط به لیپوژنیک در غده‌ی پستانی گاوهای تغذیه شده با جیره‌های کم فیبر را مورد بررسی قرار دادند و اثرات کمی را بر فعالیت آنزیمی مشاهده کردند. در این مورد جیره‌ی کم فیبر درصد چربی شیر را کاهش داد، اما کار بعدی نشان داده است که به استثنای آنزیم سنتز کننده اسید چرب [5] (FAS) (که از نظر عددی فعالیت آن کاهش

یافت)، آنزیم‌های خاصی که مورد بررسی قرار گرفتند، نقش حیاتی را در تنظیم سنتز لیپید در نشخوارکنندگان ایفا نمی‌کردند.

پیرووا و همکاران یک آزمایش اساسی را برای بررسی مکانیسم طراحی کردند که در آن فعالیت استیل کو آنزیم A کربوکسیلاز (ACC) و اسید چرب سنتتاز (FAS) و فراوانی mRNA استیل کو آنزیم A کربوکسیلاز (ACC) را در بافت پستان تحت شرایط جیره‌ی کم فیبر القاکننده‌ی چربی شیر را تعیین کنند. آنها کاهش حدود ۴۰ تا ۶۰ درصدی را برای فعالیت‌های این آنزیم‌ها و فراوانی mRNA استیل کو آنزیم A کربوکسیلاز مشاهده کردند و این خود با کاهش ۴۳ درصدی تولید چربی شیر قابل مقایسه بود. بامگرد و همکاران نمونه‌های بافت پستانی [6] را مورد استفاده قرار دادند که از اعمال تیمار ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA به مدت پنج روز بدست آمد و مشاهده کردند که کاهش ۴۸ درصدی تولید چربی شیر با کاهش‌های مشابه در مقدار فراوانی mRNA ژن‌هایی که برای آنزیم‌های درگیر در برداشت و انتقال اسیدهای چرب (لیپوپروتئین لیپاز و پروتئین ناقل اسید چرب)، ساخت اسیدهای چرب (ACC, FAS) de novo، غیر اشباع سازی اسیدهای چرب (Δ^9 -دسچوراز) و سنتز تری گلیسیریدها (گلیسرول فسفات آسیل ترانسفراز و آسیل گلیسرول فسفات آسیل ترانسفراز) مطابقت دارد. روش مشابهی توسط پیترسون و همکارانش استفاده شده که فراوانی mRNA در گاوهایی که جیره‌ی کم فیبر القاکننده افت چربی شیر را خورده بودند مورد بررسی قرار گرفت و نتایج کاهش هماهنگ فراوانی mRNA آنزیم‌های کلیدی مرتبط با سنتز چربی شیر نشان دادند. پاسخ بیوشیمیایی جیره‌ی القاکننده افت چربی شیر و مکمل‌های ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA، یک مکانیسم درگیر در تنظیم هماهنگ آنزیم‌های لیپوژنیک موجود در غده پستانی را نشان می‌دهد. دو کاندید برای چنین کنترلی که توجه اخیر را به خود جلب نموده‌اند مرتبط با متابولیسم لیپیدها شامل گیرنده‌های هسته‌ای [7] PPARs و پروتئین‌های متصل شونده به عامل تنظیم استرول [8] (SREBPs) هستند و هر دو با اسیدهای چرب دارای چند پیوند دوگانه (PUFAs) تنظیم می‌شوند. تا به امروز، بررسی این مولکول‌های سیگنال دهنده به مدل‌های کشت سلول مشتق شده از جونده یا جوندگان وارد شده‌اند.

سخنان پایانی :

جیره القاء کننده افت چربی شیر، دامداران و دانشمندان را بیش از یک قرن سردرگم کرده است. پس از تشخیص اثر متقابل بین تخمیر میکروبی در شکمبه و اثرات پس از جذب بر متابولیسم بافت، نظریات مختلفی پیشنهاد شدند. یک بخش بر اساس این مفهوم بود که کاهش سنتز چربی شیر ناشی از فقدان منبع سوبستراهای لیپوژنیک است، اما تحقیقاتی که بیش از یک دهه‌ی اخیر ارائه شده‌اند، پشتیبانی اندکی را برای این نظریه‌ها داشته‌اند. مطالعات اثبات کننده، که کل انواع جیره‌های القاء کننده افت چربی شیر منجر به تغییرات در بیهیدروژناسیون شکمبه و تشخیص ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA به عنوان یک مهار کننده قوی سنتز چربی شیر، پیشرفت‌های مهمی بودند. این نتایج منجر به نظریه بیهیدروژناسیون شد، که پیشنهاد می‌کرد که جیره‌ی القاء کننده افت چربی شیر، در

نتیجه‌ی مهار مستقیم سنتز چربی شیر در غده‌ی پستانی توسط حد واسط‌های اسید چرب منحصر به فرد تشکیل شده در طول بیوهیدروژناسیون شکمبه‌ای اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه (PUFA)، گردید. ترانس-۱۰، سیس-۱۲ CLA اولین حدواسط شناسایی شده است، اما به نظر می‌رسد که حدواسط‌های دیگری نیز می‌بایستی در شکمبه تحت شرایط جیره‌ی القاء‌کننده افت چربی شیر تشکیل شوند. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای شناسایی مهارکننده‌های اضافی سنتز چربی که در طول بیوهیدروژناسیون شکمبه‌ای تولید می‌شوند و تعیین مکانیسم سلولی آنها مورد نیاز می‌باشند. مورد انتظار است که این یک کاربرد وسیع تری در درک تنظیم متابولیسم لیپید خواهد داشت. بنابراین تحقیقات بیشتری برای شناسایی بازدارنده‌های افزودنی سنتز چربی که در طول بیوهیدروژناسیون شکمبه تولید می‌شوند و تعیین مکانیسم‌های سلولی آنها نیاز است پیش‌بینی می‌شود که شناخت این بازدارنده‌ها و مکانیسم سلولی آنها به طور گسترده‌ای در فهم تنظیم متابولیسم لیپید کاربرد خواهد داشت.