



J. Dairy Sci. 100:1-12  
<https://doi.org/10.3168/jds.2016-12474>  
© American Dairy Science Association®, 2017.

## From pre- to postweaning: Transformation of the young calf's gastrointestinal tract<sup>1</sup>

Sarah J. Meale,\* Frederique Chaucheyras-Durand,† Harma Berends,‡ Le Luo Guan,§ and Michael A. Steele§<sup>2</sup>

\*INRA, Unité Mixte de Recherches sur les Herbivores, UMRH1213, St Genès Champanelle, France, 63122

†Lallemand Animal Nutrition, Blagnac, France, 63122

‡Trouw Nutrition R&D, PO Box 220, 5830 AE, Boxmeer, the Netherlands

§Department of Agricultural, Food and Nutritional Science, University of Alberta, Edmonton, Canada, N1G 4T2

### از پیش تا پس از شیرگیری:

### تغییر شکل مجرای معدی\_روده ای گوساله‌های جوان

#### چکیده

محافظت از میزان در مقابل ترکیبات دارویی و پاتوژن‌ها در کنار متابولیسم و جذب مواد مغذی مورد نیاز برای رشد و نگهداری حیوان، چالشی است که مجرای معدی\_روده ای (GIT) نشخوارکنندگان با آن مواجه است. GIT گوساله در اوایل عمر تحت تأثیر سریعترین تغییرات ساختاری و میکروبی که تا کنون شناخته شده، قرار می‌گیرد و این تغییرات و سازگاری‌ها در عملکرد GIT، گوساله را مستعد ابتلا به بیماری‌های GIT و اختلالات می‌کند. علی‌رغم این چالش‌ها، GIT گوساله دارای میزان مشخصی از شکل‌پذیری است که منبع مواد مغذی را تشخیص و به ترکیبات بیواکتیو پاسخ می‌دهد. تحقیقات قبلی در مورد GIT گوساله، روی موضوع انتقال از شیرگیری و توصیف نحوه رشد پایپ‌های شکمبه با استفاده از پاسخ‌های متابولیکی هضم و میکروسکوپی متمرکز شده‌اند. اخیراً ما با استفاده از روش‌های با پایه ملکولی جدید ثابت نموده‌ایم که با ایجاد تأخیر در سن از شیرگیری و استفاده از روش از شیرگیری تدریجی، سرعت تغییر جمعیت میکروبی شکمبه به سمت جمعیت پس از شیرگیری، کندتر خواهد بود. علاوه بر سازگاری‌های شکمبه در طول از شیرگیری، جریان مواد مغذی به بخش‌های پایینی دستگاه گوارش نیز در طول از شیرگیری به میزان قابل توجهی همراه با دامنه گسترده‌ای از تغییرات میکروبیولوژی و ساختاری مشاهده می‌شود. تغییرات بیان ژن و تغییرات ساختاری نشان می‌دهند که بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش گوساله تحت تأثیر تغییراتی قرار می‌گیرند که ممکن است نقش ممانعتی آن را هنگام تغذیه خوراک جامد کاهش دهد. اطلاعات درون تنی جدیدتر نشان می‌دهند که انتقال از شیرگیری، نفوذپذیری کل دستگاه گوارش گوساله را افزایش می‌دهد. بخش‌های انتهایی به میزان قابل توجهی ممکن است با بخش‌های ابتدایی دستگاه گوارش در ارتباط باشند به این معنی که یک ماده مغذی می‌تواند در بخش‌های پایین‌تر دستگاه گوارش دریافت شود و سازگاری‌های بعدی در بخش‌های بالایی دستگاه گوارش را موجب شود. درک بهتر چگونگی تأثیر جیره، جمعیت میکروبی دستگاه گوارش و مواد مغذی اصلی بر اثر ممانعتی و رشد مجرای روده، سود بزرگی برای صنعت پرورش گوساله خواهد داشت. فهم فرآیندهای مکانیسمی چنین سازگاری‌ها و تغییرات می‌تواند به تنظیم جیره‌های مدیریتی ویژه و تهیه ترکیبات خوراکی اصلی مورد نیاز برای ایجاد و بهبود عملکرد دستگاه گوارش در گوساله‌های جوان به ما کمک کند.

**لغات کلیدی:** بخش‌های ابتدایی دستگاه گوارش، بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش، گوساله

better nutrition, healthier life

## مقدمه

مهم ترین وظیفه GIT، هضم و جذب مواد مغذی است ولی نقش آن در حفظ میزبان از یک ترکیب دایما در حال نوسان از میکروارگانیزم، سموم و مواد شیمیایی در شکمبه و همچنین جلوگیری از ورود غیرقابل کنترل جریان آنها به جریان خون کبدی نیز به همان اندازه اهمیت دارد (گبل و همکاران ۲۰۰۲). برای انجام چنین فعالیتی، GIT به طور مرتب، ترکیب لومینال را ارزیابی می کند و برای حفظ یکنواختی و افزایش جذب مواد مغذی سازگاری، پیدا می کند (فورنس و همکاران ۲۰۱۳).

از آنجایی که GIT ۲۰ درصد از اکسیژن دریافتی نشخوارکنندگان را مصرف می کند و ۳۰ درصد فعالیت های متابولیسی و سنتز پروتئین در آن انجام می شود. حفظ سلامت و پویایی آن برای فعالیت های انرژی خواه حیوان مهم است (کانت و همکاران ۱۹۹۶). بنابراین تغییر شکل های GIT می تواند روی بسیاری از سیستم های بیولوژیکی حیوان که نگهدارنده سلامتی و عملکرد سیستم های تولیدی مهم گاو شیری هستند را تحت تاثیر قرار دهد.

با توجه به اهمیت سلامت GIT در سیستم تولید گاوهای شیری، اختلالات هضم مانند اسیدوز شکمبه ای در گاوهای دوشا، موضوع غالب مقالات علمی بوده است. گوساله حساس ترین حیوان گله است و بیشترین احتمال ابتلا به بیماری و درصد تلفات را نسبت به سایر حیوان های داخل مزرعه داراست. براساس آخرین تحقیق مقایسه ای انجام شده USDA، نرخ ابتلا به بیماری در گوساله های از شیرگیری شده ۴۶ درصد و نرخ تلفات ۱۰٪ است که دلیل شماره یک آن، بیماری های GIT می باشد. یک تحقیق انجام شده روی مزارع پرورش گاو شیری در اونتاریو و مینه سوتا (آمریکا، ۲۸۷۴ گوساله و ۰ تا ۳ ماه) گزارش کرد که عفونت GIT اولین آسیبی است که گوساله در اوایل زندگی تجربه می کند. ۲۳ درصد از گوساله های مبتلا، درمان های آنتی بیوتیکی برای اسهال دریافت می کنند (ویندیر و همکاران ۲۰۱۴). این عفونت های زیاد، درمان های آنتی بیوتیکی و استرس های مرحله قبل از شیرگیری با فرایند از شیرگیری که یکی از بزرگترین تغییر شکل های GIT را ایجاد می کند، همراه می گردد و باعث تنش، کاهش رشد و مختل شدن سلامت GIT می شود (خان و همکاران ۲۰۱۱، ۲۰۱۶). بنابراین دوره تولد تا از شیرگیری پر چالش ترین زمان برای GIT خواهد بود. نتایج بیولوژیکی کوتاه مدت و بلندمدت، تغییر در رشد GIT هنوز به طور کامل کشف نشده اند.

برخی اوقات رشد فیزیولوژی GIT توسط تکنیک های کالبدگشایی و آنالیز پاسخ های متابولیسی خون و ترکیبات هضمی در گوساله ها شناخته و توصیف می شوند. پیشرفت شاخه های مختلف علمی از قبیل توالی یابی با بازدهی بالا، امکان شناخت ویژگی های GIT در شرایط چالشی و برنامه های تغذیه ای ویژه را فراهم نمود. علاوه بر این پیشرفتهای علمی، صنعت گاو شیری دستخوش یک تغییر در جیره گوساله ها از سطوح محدود شده شیر (کاهش دهنده رشد قبل از شیرگیری) به سطوح افزایش یافته شیر، نزدیک به مقادیر انتخاب آزاد یا طبیعی (افزایش دهنده رشد قبل از شیرگیری) نیز قرار گرفته است. این تغییر بدون شک روی فیزیولوژی، بیولوژی ملکولی و میکروبیولوژی GIT اثر

گذاشته است ولی عدم وجود اطلاعات کافی در این زمینه، فرصت پیشرفت در مدیریت و بیولوژی گوساله‌ها را محدود نموده است.

هدف این مقاله خلاصه کردن اطلاعات موجود درباره تغییر شکل GIT گوساله در طول دوره پیش و پس از شیرگیری است. ما با بخش‌های ابتدایی دستگاه گوارش که بیشترین نقطه تمرکز تحقیقات گوساله‌ها بوده، شروع می‌کنیم و سپس به بخش‌های انتهایی آن می‌پردازیم. ارتباط بیولوژیکی تحقیقات با پایه ملکولی روی عملکرد گوساله، سلامت و عملکرد GIT و به طور کلی آسایش حیوان مورد بحث قرار می‌گیرد و به بزرگترین ابهامات علمی مربوط به بیولوژی اشاره می‌شود. در ضمن سعی ما بر این است که مکانیسم‌های کنترلی عملکرد دستگاه گوارش را توسط سیگنال دهی میزبان - میزبان و میکروبی ارزیابی کنیم (شکل ۱).

### سازگاری‌های بخش‌های ابتدایی دستگاه گوارش

نیازهای تغذیه‌ای گوساله‌های تازه متولد شده از آغاز تامین می‌شود. آغوزدر شیردان و GIT هضم می‌شود و انرژی، مواد مغذی و ملکول‌های ایمنی را برای گوساله فراهم می‌کند. پس از سپری شدن مرحله پیش از شیرگیری انرژی از طریق شیر و یا جایگزین شیر تامین می‌شود که از طریق دریچه انعکاسی شیار مشبک از شکم عبور می‌کند و به طور مستقیم وارد شیردان می‌شود. نقش شیردان اغلب توسط شکم پنهان می‌شود با وجودی که بسیاری از اختلالات گوارشی و بیماری‌ها به دلیل عیوب فعالیت شیردان به وجود می‌آید. به عنوان مثال نگرانی‌هایی راجع به کاهش pH شیردان، ایجاد زخم در شیردان و سرازیر شدن شیر به شکم (معروف به نوشیدن شکم‌های) و کاهش حساسیت به انسولین در گوساله‌های تغذیه شده با حجم زیاد شیر در وعده‌های کم (کمتر از دو وعده در روز)، وجود دارد. اخیراً چندین تحقیق درک از ظرفیت شیردان در گوساله‌ها را با استفاده از اثر محدودکنندگی وعده‌های حجیم روی هاپیر گلاسیما به چالش کشیده‌اند. در آزمایش دیگری که روی گوساله‌های سازگار شده با وعده‌های حجیم توسط کاهش نرخ خالی شدن شیردان (فرایندی که به کنترل ترشح انسولین لوزالمعده‌ای مربوط است) انجام شد ثابت گردید که مواد مغذی که در سلول‌های نورواندوکرینی بخش انتهایی دستگاه گوارش دریافت می‌شوند به وسیله انتقال بازخورد، روی عملکرد بخش‌های بالایی دستگاه گوارش (شیردان) تأثیر می‌گذارند.

بیشترین تحقیقات انجام شده روی تغییر شکل GIT گوساله، روی بلوغ شکم‌های تمرکز کرده‌اند. باور بر این است که با مصرف خوراک جامد، این تغییر شکل آغاز شود ولی در واقع این فرایند خیلی زودتر شروع می‌شود و سپس با مصرف خوراک جامد، تخمیر شکم‌های شعله‌ور می‌شود. تولید و جذب محصولات نهایی تخمیر (VFA) رشد پایله‌های شکم‌ها را افزایش می‌دهد و ساختار فیزیکی سوبستراهایی مانند مواد خشکی، به رشد ماهیچه‌ای و توسعه حجم شکم‌ها کمک می‌کند. فعالیت‌های آنزیمی اصلی (فیبرولایز، آمیلولایز و پروتئولایز و اوره لایز) میکروبی‌های شکم‌ها از ۴ یا ۱۰ روزگی در شکم‌ها مشاهده می‌شوند. بیش از ۶۰ ژن میکروبی هیدرولاز در مراحل اول زندگی در شکم‌ها

وجود دارند که پتانسیل زیادی برای متابولیسم کربوهیدرات گیاهان و حتی دیواره های سلولی دارند که توسط سنجش فعالیت های فیبرولاییتیک در شکمبه گوساله های جوان به اثبات رسیده اند. ری و همکاران، فعالیت های آنزیمی شکمبه و ظرفیت تخمیری آن در گوساله های شیری از تولد تا از شیرگیری را اندازه گیری کرده اند. در ماه اول پس از تولد، سطوح بالای فعالیت های آنزیمی به همراه تغییر در pH شکمبه گزارش شده که با یک الگوی زمانی مخالف غلظت کلی VFA، کاهش می یابد و در سن ۱۲ روزگی، غلظت آن (۸۴/۴ mM) (در توافق با یافته های قبلی) ثابت می شود. این همان زمانی که، علی رغم نسبتاً ثابت بودن حجم شکمبه و فعالیت های آنزیمی پروتئولاییتیک شکمبه ای و آنزیمی اوره لاییتیک، مصرف خوراک جامد افزایش می یابد. سایر فاکتورهای تعیین کننده مصرف خوراک مشخص نیستند.

فرایند از شیرگیری، مرحله ای است که شیر به طور کامل از جیره حذف می شود و تغییرات مورفولوژیکی قابل توجهی به وجود می آید، به طوری که ظرفیت کلی شکمبه از ۳۰ درصد به ۷۰ درصد کل GIT می رسد و طول و سطح پاپیلا هم افزایش می یابد. علاوه بر این، همزمان با افزایش سن گوساله، ظرفیت کتوزنی شکمبه باید به اندازه یک شکمبه بالغ افزایش یابد به طوری که ۶۰ تا ۸۰ درصد همه اسیدهای چرب در طول دیواره شکمبه جذب شود و ۷۵ تا ۹۰ درصد بوتیرات جذب شده توسط اپی تلیوم شکمبه مورد متابولیسم قرار گیرد. ولی شواهد نشان می دهند که شکمبه قبل از ۸ هفتگی آمادگی انجام نقش اصلی شکمبه یعنی جذب مواد مغذی و متابولیسم آنها را ندارد. اخیراً در یک تحقیق انجام شده توسط ایگرت و همکاران، در یک برنامه تغذیه پیش از شیرگیری خوب کاهش سطوح BHB سرم را در طول هفته از شیرگیری گزارش نمودند ولی گوساله ها به اندازه یک شکمبه بالغ ۶۰ روزه کتون تولید نکردند. مشابهاً بوش در سال ۱۹۸۸ دریافت که گوساله ها تنها ۴۰ درصد میزان کتون شکمبه بالغ را در سن ۳۰ روزگی تولید می کنند علی رغم اینکه در ۲۸ روزگی از شیر گرفته می شوند. در این سن ظرفیت محدود شکمبه برای متابولیسم مواد غذایی باعث تجمع VFA های حاصل از تخمیر در شکمبه می شود.

### کلونی سازی میکروبی بخش ابتدایی دستگاه گوارش

ارزیابی های میکروبیولوژیکی انجام شده روی بخش بالایی دستگاه گوارش گوساله ها، عمدتاً روی شکمبه متمرکز شده و اطلاعات کمی در مورد هزارلا و شیردان وجود دارد. تلقیح میکروبی به شکمبه گوساله های تازه متولد شده به محض تولد از طریق کانال واژن، ترکیبات مدفوع، آغوز، پوست و بزاق گاوهای مادر آغاز می شود. اعضاء جمعیت باکتری های اصلی شکمبه مانند متانوژن ها، باکتری های فیبرولیتیک یا پروتئوباکتری ها، ۲۰ دقیقه بعد از تولد در شکمبه گوساله ها شناسایی شده اند که دلالت بر این موضوع دارد که القاء میکروبی، قبل از تولد نیز اتفاق می افتد (گازمن و همکاران، ۲۰۱۵).

جالب است که فعالیت جمعیت زیادی از باکتری‌ها و آرکی RNA در شکمبه گوساله‌ها در زمان تولد مشاهده شده اند (مالموتاگ و همکاران، ۲۰۱۵). تغییرات سریعی در ترکیب جمعیت باکتریایی شکمبه در روزهای اول زندگی گوساله رخ می‌دهد (جامی و همکاران، ۲۰۱۳) و این کلونی سازی های اولیه باکتری نقش مهمی در شکل‌دهی بیوتوپ جمعیت‌های میکروبی بی‌هوازی بازی می‌کند (فانتی و چاچیراس-داراند، ۲۰۰۷). استقرار باکتری‌های هوازی و باکتری-های بی‌هوازی اختیاری در شکمبه به صورت متناوب رخ می‌دهد، بطوری که پروتئوباکتری‌ها و توالی‌های مربوط به استرپتوکوکوس‌ها در گوساله‌های ۱ تا ۳ روزه مشاهده می‌شود ولی به سرعت توسط جمعیت‌های باکتری بی‌هوازی جایگزین می‌شوند (جامی و همکاران، ۲۰۱۳). بطور مشابه کلونی سازی باکتری‌های اپی مورال در دیواره شکمبه نیز وابسته به سن می‌باشد. جیائو و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که گونه پروتئوباکتری‌ها در دیواره اپیتلیال شکمبه بسیار غالب بوده ( < ۹۰٪) که اکثراً اشرشیاکلی در شکمبه بزغاله‌ها گزارش شده، این یافته با مطالعات پیشین با کاربرد میکروسکوپ‌های الکترونی، مطابقت داشت (ریو و همکاران، ۱۹۹۰).

مقدار پروتئوباکتری‌ها در جمعیت اپی مورال در اوایل زندگی گوساله (در گوساله‌های بالغ نیز مشاهده شده است) (دی مالدر و همکاران، ۲۰۱۶) ممکن است نقش ویژه‌ای در انتشار اکسیژن از شبکه مویرگی (چانگ و همکاران، ۱۹۷۹) و ایجاد شرایط اکولوژیکی مناسب برای استقرار جمعیت بی‌هوازی داشته باشد. فراوانی پروتئوباکتری‌های مرتبط با اپیتلیال شکمبه همراه با افزایش سن کاهش و فرمیکات‌ها و باکترئوئیدها همراه با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد (جیائو و همکاران، ۲۰۱۵). باکتری‌های سلولولیتیک و قارچ‌ها به ترتیب در سن ۱ و ۲ هفتگی تشخیص داده شدند (فانتی و همکاران، ۱۹۸۷). پروتوزوئوهای مژک‌دار در سن ۲ تا ۳ هفتگی مشاهده می‌شوند و استرپتوکوکوس انتودینیوم اولین پروتوزوئویی است که ظاهر می‌شود. حضور مژکداران نیازمند استقرار کمپلکس میکروبی از قبل (فانتی و همکاران، ۱۹۸۸) و وجود شرایط برای پرورش آنهاست، به طور مثال جدا کردن گوساله از مادر در هنگام تولد و تغذیه با شیر مصنوعی، تعیین کننده استقرار نهایی جمعیت مژکداران شکمبه می‌باشد (آبسیا و همکاران، ۲۰۱۴؛ یانز-روئیز و همکاران، ۲۰۱۵). محققان با استفاده از روش‌های کشت نشان دادند که اکوسیستم میکروبی شکمبه بعد از سن ۲ ماهگی تثبیت می‌شود (فانتی و همکاران، ۱۹۸۷). جامی و همکاران (۲۰۱۳) با مقایسه نمونه‌های شکمبه گوساله‌های ۶ ماهه و ۲ ساله که با جیره یکسانی تغذیه شده بودند، مشاهده کردند که جمعیت میکروبی شکمبه به طور معنی‌داری در دو گروه سنی متفاوت است و در سن ۶ ماهگی جمعیت میکروبی دستخوش تغییرات رشدی مستقل از جیره غذایی قرار می‌گیرد.

همچنین انتظار می‌رود که همزمان با افزایش سن حیوانات و مصرف جیره جامد، تنوع باکتری‌های شکمبه‌ای و انواع گونه‌ها به ۴۵ تا ۴۷ نوع باکتری متعلق به ۱۳ تا ۱۵ نژاد در گوساله‌های ۲ تا ۳ هفته، افزایش یابد (جامی و همکاران، ۲۰۱۳؛ مالموتاگ و همکاران، ۲۰۱۴).

توصیفی که اخیراً از جمعیت میکروبی ارائه شده متفاوت است و یک کاهش سریع در تنوع میکروبی را در هفته‌های بعد از شیرگیری نشان می‌دهد (میلی و همکاران، ۲۰۱۶). توالی یابی 16srRNA در جمعیت میکروبی شکمبه گوساله‌های قبل از شیرگیری در سن ۶ هفتگی و گوساله‌های بعد از شیرگیری در سن ۸ هفتگی، یک کاهش در فراوانی و یکنواختی واحدهای عملکرد تاکسونومی (چائول و شانون به ترتیب) در گوساله‌های بعد از شیرگیری را نشان داد (میلی و همکاران، ۲۰۱۶). این امر ممکن است به دلیل افزایش شدید تخمیر یک ترکیب خاص و یا نوسان پایین pH شکمبه بلافاصله بعد از شیرگیری باشد (استیل و همکاران، ۲۰۱۵؛ ۲۰۱۶). همچنین این امکان وجود دارد که چنین محیط شکمبه‌ای مطلوبیت و کشش پایینی برای بعضی از اعضای جمعیت میکروبی داشته باشد و در نتیجه منجر به کاهش تنوع کلی میکروب‌ها شود همان تاثیری که پس از افزودن نشاسته به جیره گاوهای هلشتاین قابل مشاهده است (زند و همکاران، ۲۰۱۳). از طرف دیگر قرارگیری طولانی مدت در چنین محیطی می‌تواند سبب افزایش جمعیت میکروب‌های ویژه‌ای شود که قادر به تجزیه جیره‌های با ترکیب خاص هستند و با ثبات و بلوغ بیشتر جمعیت میکروبی ممکن است تنوع میکروبی هم افزایش یابد. (مشابه تحقیق جامی و همکاران (۲۰۱۳)).

سن از شیرگیری گوساله همچنین می‌تواند ماهیت جمعیت میکروبی را در طی از شیرگیری تعیین کند. اخیراً کشف شده است که (میلی و همکاران، ۲۰۱۷) گوساله‌هایی که در سنین پایین‌تر از شیر گرفته می‌شوند (۶ هفتگی در مقایسه با ۸ هفتگی) ناهمگونی بیشتری در جمعیت میکروبی خود بین قبل و بعد از شیرگیری نسبت به گوساله‌های دیر از شیر گرفته شده (۸ هفتگی) نشان می‌دهند این امر احتمالاً به دلیل کندتر شدن روند افزایشی مصرف استارتر ناشی از افزایش سن در گوساله‌های دیر از شیر گرفته شده در مقایسه با افزایش جبرانی سریع مصرف استارتر در گوساله‌های زود از شیر گرفته شده باشد (میلی و همکاران، ۲۰۱۷)

ولی تنوع بین گروهی در بین تمام گوساله‌ها وقتی به سن ۹ هفتگی می‌رسیدند مشابه بود و پس از آن تشابه در تغییر و حرکت به سمت شکمبه بالغ، توسط جامی و همکاران (۲۰۱۳) گزارش شده است.

مطالعات اخیر (لی و همکاران، ۲۰۱۲؛ جامی و همکاران، ۲۰۱۳؛ میلی و همکاران، ۲۰۱۶) نشان دادند که جمعیت میکروبی دستگاه گوارش در حال توسعه گوساله‌ها در زمان قبل از شیرگیری مشابه دستگاه گوارش بالغ در زمان بعد از شیرگیری، حاوی شاخه‌های با غالبیت مشابه مانند باکترئیدها، فرمیکوت‌ها و پروتئوباکتری‌ها می‌باشد که البته فراوانی نسبی آنها با سن و مرحله توسعه دستگاه گوارش، متغیر است. به طور مثال فراوانی نسبی فرمیکوت‌ها بعد از شیرگیری، افزایش می‌یابد (جامی و همکاران، ۲۰۱۳؛ میلی و همکاران، ۲۰۱۶؛ ۲۰۱۷). برعکس، فراوانی نسبی باکترئیدها در گوساله‌های ۷ هفته در مقایسه با گوساله‌های ۵ هفته کاهش و بعد از آن ثابت می‌ماند که نشان می‌دهد مرحله از شیرگیری فاکتور مهمی در این تغییر نبوده و احتمالاً این شاخه باکتری به شروع مصرف خوراک جامد نسبت به غیاب شیر در جیره بیشتر پاسخ می‌دهد (میلی و همکاران، ۲۰۱۷). البته این باکتری تنها تاکسون شکمبه‌ای نیست که الگوی مرتبط با سطح مصرف استارتر دارد. برای مثال فراوانی نسبی باکتری پری وتلا زمانیکه مصرف استارتر به بالای

۱۰۰ گرم در روز افزایش می‌یابد، به یک سطح ثابت می‌رسد. این در حالی است که حذف شیر از جیره هیچ اثری بر این فراوانی ندارد (ری و همکاران، ۲۰۱۴؛ میلی و همکاران ۲۰۱۶). علاوه بر این فراوانی نسبی باکتری‌ها در گوساله-های زود از شیر گرفته شده که نسبت بالایی از جایگزین شیر را در استارتر قبل از شیرگیری مصرف کردند در مقایسه با گوساله‌هایی دیر از شیر گرفته که با جایگزین شیر متوسط در استارتر قبل از شیرگیری تغذیه شده بودند، کاهش بیشتری را نشان داد (میلی و همکاران، ۲۰۱۷). مجموع این نتایج همراه با تحقیقات پیشین (هانگت، ۱۹۶۶؛ بیشول و همکاران، ۱۹۹۱)، نشان دادند که زودتر مصرف کردن خوراک جامد در گوساله‌ها باعث می‌شود که جمعیت باکتریای شکمبه-ای سریع‌تر تشکیل شده و بلوغ شکمبه‌ای زودتر اتفاق بیفتد اگرچه برخی جمعیت‌ها قادر به کنترل تغییرات زیاد جیره نیستند. این موارد می‌تواند یک موضوع کلیدی برای تحقیقات آتی باشد، زیرا دانش ما در مورد پیچیدگی‌های کلونی سازی GIT قبل از شیرگیری روی استرس از شیرگیری و عملکرد شکمبه بعد از شیرگیری، بسیار اندک است.

### سازگاری مولکولی بخش ابتدایی دستگاه گوارش

اگرچه امروزه با کمک تکنیک‌های توالی‌یابی آمپلیکون، دسترسی به اطلاعات ساختار تاکسونومی جمعیت میکروبی شکمبه بهبود یافته است ولی هنوز اطلاعات مربوط به پتانسیل عملکردی جمعیت میکروبی مرتبط با سن حیوان، بسیار اندک می‌باشد. بر اساس شواهد، عملکرد بسیار متنوعی از جمعیت میکروبی شکمبه مشاهده می‌شود به طوری که ۸۰۰۰ خانواده پروتئینی مشهور از جمعیت میکروبی در گوساله‌ها (لی و همکاران، ۲۰۱۲) قبل از شیرگیری گزارش شده‌اند. نتایج حاصل از مدل‌های حیوانی پرورش یافته در قرنطینه‌های استریل و یا تلقیح شده با ترکیبات بالا یا پایین باکتری‌های شکمبه‌ای نشان داد که تنوع میکروبی شکمبه وابسته به طول پاپیلا، ضخامت دیواره شکمبه، وزن نگاری-شکمبه و سرانجام رشد حیوان می‌باشد (فورانتو و همکاران، ۲۰۱۰). شرایط اکولوژیکی ایجاد شده توسط کلونی سازی باکتری‌های اپی مورال دیواره شکمبه نقش مهمی در توسعه اپیتلیال شکمبه و عملکرد آن بازی می‌کند (مالموتاگ و همکاران، ۲۰۱۴). برای مثال بیان فاکتور رشد تغییر شکل دهنده  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) و استروژن وابسته به گیرنده  $\alpha$  (ESRRA)، تنظیم کننده‌های رونویسی توسعه اپیتلیال شکمبه و متابولیسم انرژی در اپیتلیال شکمبه نسبت به حضور بوتیرات حساس هستند (کانور و همکاران، ۲۰۱۴). بوتیرات فوق احتمالاً توسط جنس بوتیری و بیوریو تولید می‌شود که در بیش از ۴۰ درصد توالی‌های باکتریایی نمونه‌های گرفته شده از اپیتلیوم شکمبه بزغاله‌های ۴۲ روزه، وجود داشت (جیانو و همکاران، ۲۰۱۵). فعالیت چنین تنظیم کننده‌های رونویسی در شکمبه ممکن است بسته به ترکیبات جیره مشاهده شود. به همین دلیل است که در گوساله‌هایی که با جایگزین شیر همراه با مکمل علوفه خشک تغذیه شده بودند، فعالیت ژن‌های شرکت کننده در مسیر تولید انرژی (در جایی ESRRA نقش مهمی در جذب و متابولیسم اسیدهای چرب دارد) مشاهده می‌شود (کانور و همکاران، ۲۰۱۴) ولی هنگام تغذیه جایگزین شیر همراه با مکمل استارترهای دانه‌ای در گوساله‌های قبل از شیرگیری، بیان TGF $\beta 1$  جایگزین شیر و بیان پروتئین در اپیتلیوم شکمبه در مقایسه با جیره جایگزین شیر به تنهایی بیشتر انجام می‌شود (کانور و همکاران، ۲۰۱۴). همچنین در گوساله‌هایی که سه

هفته از شیرگیری‌شان گذشته است (گوساله‌های ۱۱ هفته) و با جیره علف خشک همراه با استارتر تغذیه شده اند، ژن  $TGF\beta 1$  جایگزین شیر جزء بیشترین ژن‌های تنظیم شده در اپیتلیوم شکمبه بود (کیم و همکاران، ۲۰۱۶). این موضوع همراه با افزایش فعالیت  $TGFBR1$  و ژن‌های پایین دست مسیر داخل سلولی  $TGF\beta 1$  تأیید می‌کنند که تکثیر سلولی، شناسایی، تمایز و مرگ سلولی در مرحله از شیرگیری توسط  $TGF\beta 1$  در شکمبه تنظیم شده و نشان‌دهنده نقش تسریع‌کنندگی  $TGF\beta 1$  در تمایز پایلاری شکمبه در زمان مصرف استارتر در گوساله‌های در حال رشد می‌باشد.

همچنین به نظر می‌رسد که ترکیب شیمیایی جیره در تغییرات مکانیسم‌های تنظیمی شکمبه دخیل می‌باشند. برای مثال نعیم و همکاران (۲۰۱۲) افزایش ۷ برابری در بیان گیرنده های فعال کننده تکثیر پرواکسی زوم، ایزوفرم دلتا (PPARD) در گوساله‌های از شیر گرفته شده و تغذیه شده با سطح بالای پروتئین خام قبل از شیرگیری رادر مقایسه با گوساله های تغذیه شده با جیره استاندارد مشاهده کردند که نشان می‌دهد افزایش پروتئین خام دارای ایک نقش تنظیمی کلیدی در توسعه سلولی اپیتلیال شکمبه دارد. همچنین توصیف لیگاندهای PPARD ممکن است ابزاری برای شناخت تنظیم تغذیه‌ای توسعه شکمبه باشد. سطوح بالای پروتئین جیره بعد از شیرگیری همچنین می‌تواند سبب افزایش بیان ژن محرک رشد  $IGF1$  و حجم شکمبه-نگاری شود که اهمیت تغذیه استارتر با کیفیت بالا به عنوان سوخت متابولیکی برای توسعه شکمبه گوساله‌ها بعد از شیرگیری را نشان می‌دهد.

چند تحقیق روی بیان ژن در شیردان نشان می‌دهند که بیان گرلین، تنظیم ترشح هورمون رشد، توسعه  $GIT$  و مصرف خوراک در بره‌ها از زمان تولد تا سن ۴۹ روزگی افزایش و سپس به سطح ثابتی می‌رسد (وانگ و همکاران، ۲۰۱۴) و به همین دلیل انتظار می‌رود همزمان با افزایش سن، توسعه سریع و کافی شیردان اتفاق بیفتد.

تنظیم کاهشی بیان گرلین در شیردان در زمان از شیرگیری اتفاق افتاده و نشان می‌دهد که احتمالاً نقش تنظیمی گرلین مربوط به مرحله قبل از شیرگیری می‌باشد. بطور مشابه مصرف استارتر ممکن است مکانیسم تنظیمی مصرف خوراک را در گوساله‌های شیری تحت تاثیر قرار دهد. به طوری که حذف کامل بیان جایگزین شیر لپتین، مسئول اثر سیری طولانی مدت در بافت شکمبه و شیردان گوساله‌های ۱۳ هفته ای بود که استارتر مصرف کرده بودند، ولی این اثر در گوساله‌های ۳ و ۱۳ هفته که با جیره جایگزین شیر به تهایی و بدون استارتر تغذیه شده بودند، مشاهده نشد (یانیکورا و همکاران، ۲۰۰۲).

توانایی استارتر در تحریک رشد اپیتلیال با کاهش اکسیداسیون گلوکز همراه می‌شود و منجر می‌گردد که بوتیرات به عنوان سوسترای اکسیداتیو ترجیحی انتخاب شود (بالدوین و جس، ۱۹۹۲) و باعث تولید ترکیبات کتونی مانند بتا هیدروکسی بوتیرات در سلول‌های اپیتلیال شکمبه در زمان از شیرگیری می‌شود که موجب حذف بیان لپتین در حیوانات تغذیه شده با استارتر و ایجاد تغییراتی در مکانیسم سیری می‌شود.



بطور کلی این مطالعات یک تغییر کلی را در مکانیسم‌های مولکولی تنظیم کننده بخش ابتدایی دستگاه گوارش و عملکرد آن در گوساله‌ها نشان می‌دهد که به علت تغییرات عملکردی و مورفولوژیکی در طی مرحله از شیرگیری حاصل می‌شود.

## سازگاری بخش انتهایی دستگاه گوارش

بخش انتهایی دستگاه گوارش شامل روده کوچک (دئودنوم، ژئوژنوم و ایلئوم)، روده کور و قولون می‌باشد. این بخش دارای مجموعه متنوعی از انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های اپیتلیال جاذب، سلول‌های ترشح کننده موکوس (سلول‌های گابلت)، سلول‌های ایمنی و سلول‌های انتر و اندوکراین، می‌باشد که نسبت و عملکرد آنها در هر ناحیه متغیر است (استیل و همکاران، ۲۰۱۵). علاوه بر این تنوع میکروبی و فراوانی آن از بخش قدامی روده کوچک به سمت قولون انتهایی افزایش می‌یابد (مالموتاگ و همکاران، ۲۰۱۵).

با وجودی که اولین سازگاری بخش انتهایی دستگاه گوارش، توانایی انتقال Ig (ایمنوگلوبولین) از آغوز به گوساله است ولی مطالعات اندکی در مورد مکانیسم تنظیمی این انتقال صورت گرفته است. امروزه ما می‌دانیم که یک روز بعد از تولد، بسته شدن روده اتفاق می‌افتد به طوری که درشت مولکول‌هایی مانند Ig قادر به جذب از طریق روده نیستند. در یک تحقیق روی اثر بسته شدن روده در ایمنی گوساله مشخص گردید که تا آن زمان ما اطلاعات زیادی در مورد مکانیسم‌های تنظیمی بسته شدن روده در دست نداریم. مطالعات آزمایشگاهی چند دهه قبل روی نشخوارکنندگان کوچک (گوسفند و بز) نشان داد که Ig در روده از طریق بین سلولی انتقال نمی‌یابد اما از طریق سول‌های انتروسیت طی عمل ترانس سیتوزیس منتقل می‌شود (جاچیمس و همکاران، ۱۹۹۴). بنظر می‌رسد فرآیند سلولی ترانس سیتوزیس از طریق پینوسیتوز با واسطه گیرنده آغاز شود (گیرنده‌های FcRn، هورلی و تیل، ۲۰۱۱) که یک اندوزوم پر از درشت مولکول‌هایی مانند Ig را در داخل سلول تشکیل می‌دهد.

زمانیکه اندوزوم در داخل انتروسیت قرار می‌گیرد ۳ مسیر احتمالی در پیش رو دارد: ۱) انتقال به اعضاء اصلی انتروسیت، ورود به لامینا پروپریا و در نهایت به گردش خون (انتقال غیر فعال). ۲) برگشت دوباره به لومن و یا ۳) متابولیزه شدن در سلول‌های اپیتلیال (هانزیکر و کریهنبیل، ۱۹۹۸). هنوز مشخص نیست که این مسیرها در گوساله وجود دارند یا خیر و همچنین نقش تغذیه و میکروبیولوژی در تنظیم انتقال Ig در GIT ناشناخته است. همچنین مدت زمانی که انتقال غیر فعال طول می‌کشد نیز هنوز مشخص نیست. ۵ تا ۷ روز پس از تولد، انتروسیت‌های بالغ که در ممانعت های روده ای نقش دارند جایگزین انتروسیت‌های جنینی می‌شوند. (گیلوتیو و همکاران، ۲۰۰۹). این امکان وجود دارد که GIT قادر به جذب Ig به مدت بیش از ۲۴ ساعت باشد که دلیل افزایش مدت استفاده از آغوز در برنامه‌های تغذیه‌ای می‌باشد.

انتقال غیر فعال آنتی‌بادی مادری، هدف اصلی مدیریت آغوز در گوساله‌های تازه متولد شده است ولی آغوز دارای فاکتورهای رشد (فاکتورهای رشد شبه انسولین، IGF-1 و هورمون‌ها) نیز می‌باشد که در توسعه دستگاه گوارش مؤثر هستند (بومراکر و همکاران، ۱۹۹۴؛ بلاتلر و همکاران، ۲۰۰۱). تغذیه آغوز در ۳ روز اول زندگی سبب افزایش ارتفاع پرزهای روده کوچک و عمق حفره‌ها در گوساله‌های تازه متولد شده در مقایسه با گوساله‌های تغذیه شده با جیره مخلوط (جایگزین شیر) می‌شود. به طور مشابه میزان تکثیر سلول‌های اپیتلیال نیز هنگام مصرف آغوز در مقایسه با مصرف جایگزین شیر افزایش می‌یابد (بلاتلر و همکاران، ۲۰۰۱). باید توجه داشت که این اثرات روی دئودنوم نسبت به ژئوزنوم و ایلئوم شدیدتر است که نشان می‌دهد مصرف آغوز اثرات بیشتری روی بخش قدامی روده در مقایسه با بخش خلفی دارد.

در طی هفته‌های اول زندگی گوساله، GIT به طور مداوم در حال تشخیص منبع مواد مغذی است و با دیگر ارگان‌های شرکت کننده در هضم (مانند هیدرولیز و شکست آنزیمی) از جمله کبد و پانکراس در ارتباط است. ترشحات پانکراس از تولد تا ۴ هفتهگی افزایش یافته (گیلوتیو و همکاران، ۲۰۰۹) و pH نواحی ژئوزنوم و ایلئوم بین تولد تا ۴ هفتهگی نسبتاً ثابت می‌ماند (میاشیگک و یاهاتا، ۱۹۸۰؛ گیلوتیو و همکاران، ۲۰۰۹). فعالیت، محل و تنوع آنزیم‌های روده‌ای همراه با سن، جیره و میزان مصرف خوراک تغییر می‌کند (گیلوتیو و همکاران، ۲۰۰۹). تا زمان از شیرگیری هیدرولیز لاکتوز و سپس جذب گلوکز و گالاکتوز از طریق کو ترانسپورتر ۱ سدیم-گلوکز (SGLT1) فرایندهای حیاتی در کسب انرژی هستند ولی سطح این ناقل گلوکز با توسعه شکمبه کاهش یافته و در گاوهای بالغ به حداقل میزان خود می‌رسد (وود و همکاران، ۲۰۰۰).

اثر از شیرگیری روی شکمبه، به طور گسترده‌ای مورد توجه تحقیقات قرار گرفته است ولی بخش‌های انتهایی دستگاه گوارش نیز در این دوره تحت تاثیر قرار می‌گیرد. اخیراً گزارش شده است که فرایند از شیرگیری با افزایش نفوذپذیری GIT در گاوهای شیری ارتباط است (وود و همکاران، ۲۰۱۵)، که این امر نشان می‌دهد که احتمالاً یکپارچگی دستگاه گوارش در طی این دوره انتقال تحت تاثیر قرار می‌گیرد. همچنین این امکان وجود دارد که گوساله‌های شیری بطور موقت از اسیدوز بخش خلفی دستگاه گوارش که حاصل از هضم ناقص در شکمبه است، رنج ببرند اینها همان گوساله‌هایی هستند که، سطوح بالای از نشاسته را در دوره از شیرگیری در مدفوع خود دارند (ایکرت و همکاران، ۲۰۱۵). این امر ممکن است منجر به التهاب کل بدن حیوان شود (استیل و همکاران، ۲۰۱۶) که با افزایش مارکرهای التهابی مانند نسبت نوتروفیل به لنفوسیت‌ها در خون محیطی همزمان باشد. این حالت در زمان زود از گوساله‌های زود از شیر گرفته شده در سن ۶ هفتهگی گزارش شده است (کیم و همکاران، ۲۰۱۱) و بر اهمیت بالای بررسی کل GIT به جای مطالعه صرفاً روی شکمبه تأکید می‌کند. علاوه بر این باید توجه داشت که سن از شیرگیری ممکن است اثرات التهابی را تحت تأثیر قرار دهد. به طور مثال از شیرگیری دیر هنگام، احتمالاً سبب کاهش پاسخ‌های التهابی شود، اگرچه این موضوع بطور کامل بررسی نشده و نمی‌توان آن را به عنوان یک نتیجه قطعی ارائه نمود. به

همین دلیل تغییرات میکروبیولوژیکی، ساختاری و عملکردی بخش انتهایی دستگاه گوارش نیازمند توجه بیشتر بوده و تعیین میزان تأثیر این تغییرات در تنش از شیرگیری، گام بعدی تحقیقات می‌باشد.

## سازگاری میکروبی بخش انتهایی دستگاه گوارش

کلونی سازی میکروبی روده نیز مانند شکمبه، هنگام تولد اتفاق می‌افتد و این احتمال وجود دارد که تلقیح میکروبی روده، با ترک میکروب‌ها از بخش ابتدایی و ورود به بخش انتهایی صورت گیرد. چندین نمونه میکروبی میکروبی در مدفوع گوساله‌ها، کمتر از ۲۰ دقیقه بعد از تولد دیده شده است و نشان می‌دهد که این ارگانسیم‌ها ممکن است شروع به کلونی سازی GIT در زمان زایمان یا حتی قبل از تولد نمایند (گازمن و همکاران، ۲۰۱۵). اخیراً توده کوچکی از جمعیت میکروبی در حفره رحمی یک زن غیر آبستن شناسایی شد که با اعضای شاخه باکتریوئیدها (باکتریوئید زیلائیسولونس، باکتریوئید فراژیلیس و باکتریوئید تتایوتامیکرون) و جنس لاکتوباسیل هم بارز بود (ورسترالن و همکاران، ۲۰۱۶). علاوه بر این باکتری‌هایی در GIT مادری شناسایی و از خون بند ناف، مایع آمنیوتیک، موکونیوم، جفت و دیواره جنینی بدون شواهدی مبنی بر آلودگی یا التهاب در مادر و جنین جدا شد (جایمنز و همکاران، ۲۰۰۵). ماهیت و فراوانی نمایندگان میکروبی در بخش انتهایی دستگاه گوارش یکی از فاکتورهای مهم و اساسی در تعیین منبع مولکول‌های ایمونوژنیکی است که سبب تحریک توسعه مکانسیم‌های دفاعی حیوان می‌شود (یانز - رویز و همکاران، ۲۰۱۵). مطالعات انجام شده روی جمعیت میکروبی روده نشخوارکنندگان تازه متولد شده، به طور گسترده‌ای روی میکروب‌های مدفوع متمرکز شده است، به این دلیل که تصور می‌شود نماینده میکروبی بخش انتهایی دستگاه گوارش باشند. عمده ترین شاخه باکتریایی باکتریوئیدها، پروتوباکترها و فرمیکوت‌ها می‌باشد (اویکونومو و همکاران، ۲۰۱۳؛ میلی و همکاران ۲۰۱۶)، که جنس باکتریوئیدها در این مطالعات بیشترین غالبیت و پس از آن اشرشیا-شیکلا و فکالی باکتریوم در گوساله‌های سمیتال در رده بعدی قرار داشتند (کلین - جابستل و همکاران، ۲۰۱۴). در گوساله‌های هلستاین در سن یک هفته گی اعضای فعال گروه باکتریوئید پری وتلا، فکالی باکتریوم، کلستریدیوم کوکوئید، یو باکتریوم رکتال و شاخه آتوپویوم در سطوح بالایی در مدفوع شناسایی شدند (ینو و همکاران، ۲۰۱۰). طی یک دوره ۱۲ هفته rRNA باکتریوئید پری وتلا و گروه کلستریدیوم-کو کوئید-Eu رکتال گروه‌هایی بودند که بیشترین نسبت میکروبی را تشکیل می‌دادند (۵۰ - ۷۰٪). مالموتاگ و همکاران (۲۰۱۴) مطالعه ای روی ترکیب باکتری‌های GIT (شکمبه، ژوژنوم، ایلنوم، روده کور و قولون) در گوساله‌های نر ۳ هفته قبل از شیرگیری انجام دادند. آنها تفاوت‌های واضحی در ترکیب باکتری‌ها در محل‌های مختلف مشاهده کردند. به طور مثال بیشترین نسبت باکتریوئیدها را در ترکیبات شکمبه و روده بزرگ و بیشترین حجم فرمیکوت‌ها را در روده کوچک مشاهده کردند. همچنین فراوانی بالای جنس Sharpea در ناحیه ژوژنوم-ایلنوم گزارش شده است که احتمالاً به دلیل ظرفیت بالای آن در جذب و تخمیر قند‌های شیر می‌باشد. کاسترو و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که فرمیکوت‌ها و آکتینوباکترها در قولون گوساله‌های هلستاین ۲ یا ۴ هفته قبل از شیرگیری فراوان ترین شاخه باکتری هستند و جنس لاکتوباسیلوس از این شاخه

نسبت به جنس های دیگر بسیار غالب است، بطوریکه این جنس (لاکتوباسیلوس - بیفیدوباکتریوم - استرپتوکوکوس) بیشترین فرم باکتری در نمونه های جمع آوری شده از قولون می باشد. اینو و همکاران (۲۰۱۰) سیر تدریجی باکتری های مدفوع را از تولد تا ۱۲ هفتگی بررسی نموده و گزارش کردند که تجزیه کنندگان فیبر مدفوع مانند رومینوکوکوس و فیروباکتر پس از شیرگیری تنها در سطوح کم و قابل تشخیصی ظاهر می شوند (۱ تا ۲ درصد). البته باید توجه داشت که این گوساله ها، با جیره مخلوط جایگزین شیر حاوی آنتی بیوتیک کالستین و باکی تراسین (که باکتری های گرم مثبت و گرم منفی را هدف قرار می دهند) تغذیه شده بودند و ممکن است این آنتی بیوتیک ها از ظهور اولیه تجزیه کنندگان فیبر جلوگیری کرده باشند.

تنوع میکروبی بخش انتهایی دستگاه گوارش در دوره قبل از شیرگیری شروع به افزایش می کند و ارتباط قابل توجهی بین افزایش وزن و افزایش تنوع در هفته دوم پس از تولد مشاهده می شود. اگر چه وقوع بیماری و درمان های آنتی بیوتیکی سبب کاهش تنوع و اثرات منفی روی وزن گوساله می شود. برای مثال افزایش تدریجی شاخص Chao1 در گوساله های شیری هلشتاین از ۱ تا ۷ هفتگی مشاهده شده است (اویکونومو و همکاران، ۲۰۱۳). در هفته های سوم، چهارم و پنجم زندگی گوساله به دلیل ابتلا به پنومونی و درمان با آنتی بیوتیک، کاهش در این شاخص مشاهده شد. ابتلا به اسهال در ۴ هفته اول زندگی گوساله ها نیز با کاهش تنوع میکروبی در هفته سوم مرتبط می باشد، حتی اگر هیچ آنتی بیوتیکی مصرف نشده باشد که نشان می دهد بیماری خود به تنهایی می تواند تنوع میکروبی را کاهش دهد. جمعیت میکروبی مدفوع فراوانی و یکنواختی بالاتری را در دوره بعد از شیرگیری نشان داد (میلی و همکاران، ۲۰۱۶) که می تواند بدلیل مصرف بالای خوراک جامد در دوره بعد از شیرگیری باشد که سبب افزایش حجم سوبستراهای انتقال یافته به بخش خلفی دستگاه گوارش می شود که شرایط محیطی ثابت تری دارد ولی ۲ مطالعه دیگر که تغییرات جمعیت میکروبی روده را طی دوره انتقال از شیرگیری در گوساله های شیری بررسی می کردند، هیچ تغییری را در فراوانی نسبی ۳ شاخه غالب باکتری در روده یعنی فرمیکوتها، باکترئوئیدها و پروتئوباکترها مشاهده نکردند (میلی و همکاران، ۲۰۱۶؛ ۲۰۱۷). در این تحقیق نیز گوساله ها مانند همه مراکز پرورش تجاری، طی هفته اول زندگی به استراتژی دسترسی داشتند، این بدان معنی است که در اولین نمونه گیری آنها روزانه ۵۰ گرم استارتر مصرف کرده اند که دلیل خوبی است برای این موضوع که باکترئوئیدها قبلاً تغییر یافته بوده اند. بالانس بین کربوهیدرات ها و پروتئین یا چربی حیوانی جیره از فاکتورهای اصلی تغییر دهنده جمعیت میکروبی مدفوع می باشد، به طور مثال بیشترین فراوانی باکترئوئیدها هنگام مصرف حجم بالای پروتئین و چربی حیوانی و بیشترین حجم پری وتلا هنگام مصرف کربوهیدرات بالا به ویژه نشاسته و پلی ساکاریدهای گیاهی دیده می شود (وو و همکاران، ۲۰۱۲؛ تامسون و همکاران، ۲۰۱۵). بنابراین انتظار می رود هنگام تغییر در منبع مواد غذایی، از جیره جایگزین شیر به جیره با فیبر بالا که در طی مرحله از شیرگیری اعمال می شود، فراوانی نسبی باکترئوئیدها (میلی و همکاران، ۲۰۱۶) کاهش و نسبت پری وتلا های مدفوع افزایش می یابد (میلی و همکاران، ۲۰۱۶؛ ۲۰۱۷).

## سازگاری های مولکولی بخش انتهایی دستگاه گوارش

مکانیسم های مولکولی پایه تنظیم کننده تکثیر سلولی اپیتلیال، تمایز و تغییرات بعدی مربوط به آن در بخش انتهایی دستگاه گوارش که طی مرحله از شیرگیری ایجاد می شوند در گوساله ها هنوز بخوبی بررسی نشده اند. محققان بر این تلاشند که با تأکید روی نقش تحریک کنندگی اسید چرب زنجیره کوتاه بوتیرات یا نمک سدیمی آن، مکانیسم های تنظیمی ویژه ای که در رشد اپیتلیال دخیل هستند را شناسایی کنند. مکمل سازی بوتیرات حفاظت شده با جیره مخلوط (جایگزین شیر) در گوساله ها سبب افزایش پپتید-۲ شبه گلوکاگن (GLP-2) و IGF-1 می شود که با افزایش سطوح تکثیر و رشد روده و همچنین شکمبه مرتبط است (گورکا و همکاران، ۲۰۰۹؛ ۲۰۱۱). درجه نقش تنظیمی GLP-2 در توسعه GIT بر اساس مرحله شیردهی متفاوت بوده اما بنظر می رسد که به دلیل بیان پایین خود در شکمبه، نقش بسیار ضعیفی در تکامل بخش های ابتدایی دستگاه گوارش داشته باشد (تایلور-ادواردس و همکاران، ۲۰۱۰) ولی برعکس در تکامل روده نقش مهمی ایفا می کند به طوری که گوساله های تغذیه شده با استارتر همراه با مکمل ۰/۶ درصد سدیم بوتیرات کپسوله شده در ماتریکس های تری گلیسریدی، روده کوچک سنگین تر ی دارند. پس از آن ارتباط های دیگری نیز بین وزن روده کوچک و وزن نگاری-شکمبه ای در گوساله های تازه متولد شده (گورکا و همکاران، ۲۰۱۱) گزارش شد که پیشنهاد می دهد استفاده از مکمل بوتیرات حفاظت شده می تواند با یک تحریک غیر مستقیم اضافه روی توسعه شکمبه از طریق اثرات تنظیمی GLP-2 پلاسما، رشد روده کوچک را افزایش دهد. علاوه بر این، تغییر در بیان جایگزین شیر لپتین دئودنومی در زمان از شیرگیری مشاهده شد (یانکورا و همکاران، ۲۰۰۲). بیان لپتین در گوساله های قبل از شیرگیری در سن ۳ هفتگی و در گوساله های ۱۳ هفته از شیر گرفته شده حتی در حضور استارتر و مکمل های VFA در جیره جایگزین شیر مشاهده شده است که ثابت می کند لپتین دئودنومی مشابه لپتین معدی در نشخوارکنندگان ممکن است دارای نقش کوتاه مدتی در تنظیم مصرف خوراک باشد (سیتی و همکاران، ۲۰۰۰). بطور کلی این تحقیقات تغییرات کلی مکانیسم های تنظیمی توسعه و عملکرد GIT را همزمان با تغییرات میکروبی در مرحله از شیرگیری بررسی می کنند. بنابراین ضروری است که در تحقیقات آتی ارتباطات متقابل و نزدیک بین میکروارگانیزم های دستگاه گوارش، جیره و میزبان بطور دقیق بررسی شوند. در یکی از این بررسی ها لیانگ و همکاران (۲۰۱۴) miRNA نواحی ویژه (مولکول های کوچک RNA که در فرآیند تنظیم توسعه GIT دخیل هستند) را در بخش های مختلف اپیتلیال روده گوساله پیدا کردند که الگوهای بیان آنها ۶ هفته اول زندگی تغییر می کند و این تغییرات عمدتاً در هفته اول رخ می دهند. اکثر ژن های هدف miRNAها در بروز پاسخ های ایمنی شرکت دارند که انتظار می رود miRNA در توسعه عملکرد ایمنی در اوایل زندگی، نقش داشته باشند. ارتباطی که بین بیان miRNA و فراوانی باکتری های مفید (لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم) مشاهده شده است، روی نقش مهم miRNA در ارتباط متقابل بین میزبان و جمعیت میکروبی دستگاه گوارش تأکید می کند.

بطور مشابه اثرات متقابل ویژه بین جمعیت میکروبی روده و پاسخ ایمنی اپیتلیال روده‌ای توسط مالموتاگ و همکاران (۲۰۱۲) در مرحله قبل (سن ۳ هفتگی) و بعد از شیرگیری (سن ۶ هفتگی) گوساله‌های نر هلشتاین، مورد آزمایش قرار گرفت. محققین میزان بیان گیرنده‌های شبه تال (TLR)، پروتئین‌های شناساگر پتیدوگلیکان (PGLYRP1) و پتیدهای ضد میکروبی ( $\beta$ -defensin) را با استفاده از PCR کمی اندازه‌گیری کردند. مقایسه بیان TLR (TLR1-TLR-10) در شکمبه، ژئوزنوم، ایلئوم، روده کور و قولون نشان داد که اغلب TLR بعد از مرحله از شیرگیری به طور معنی‌داری با کاهش تنظیمی روبرو می‌شود که با تغییرات شدید در جمعیت میکروبی، مورفولوژیکی و عملکردی GIT که در بالا توصیف شد، همزمان است. محققان بر این باورند که تنظیم کاهشی TLR در گوساله‌های از شیر گرفته شده ممکن است بازتاب تغییرات رشدی به سمت نشخوارکننده بالغ باشد که از بروز پاسخ‌های التهابی غیر ضروری نسبت به تغییرات میکروبی روده ممانعت می‌کند. مالموتاگ و همکاران (۲۰۱۳) نیز تاثیر جیره را روی بیان روده ای TLR6 و TLR2 در گوساله‌های در مرحله انتقال از شیرگیری که روزانه ۶۸۰ گرم استارتر به مدت ۳ روز متوالی مصرف می‌کردند با گوساله‌هایی که تنها جیره شیر دریافت می‌نمودند، با هم مقایسه کردند. تنظیم افزایشی ژن TLR2 به طور ویژه‌ای در انسان در زمان بروز سندرم روده تحریک پذیر مشاهده می‌شود. نتایج آزمایش مذکور تنظیم افزایشی این دو ژن در گوساله‌هایی که استارتر مصرف نمودند را گزارش کردند. این تحقیق نشان داد که تغذیه استارتر ممکن است از طریق افزایش عبور محصولات باکتریایی بیشتر از سدهای مخاطی و تحریک بیان گیرنده‌های تعیین کننده الگوی میزبان، روی نفوذپذیری دستگاه گوارش تأثیر بگذارد.

به دلیل عدم وجود مطالعات کافی در مورد تفاوت‌های رونویسی در مراحل قبل و بعد از شیرگیری در گوساله‌های شیری، از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک (PICRUSv (لنگیل و همکاران، ۲۰۱۳) بهره گرفته شد تا محتوای عملکردی ترکیبات متاژنی را از طریق ژن‌های نشانگر در کیس‌های 16srRNA طی از شیرگیری (میلی و همکاران، ۲۰۱۷) پیش بینی کنیم. یک کاهش معنی‌دار در ژن‌های مرتبط با اسیدآمین و متابولیسم کربوهیدرات و انرژی در میکروبیوم مدفوع (که نماینده میکروبیوم روده می‌باشد)، در گوساله‌های از شیر گرفته شده توجه ما را جلب نمود. به ویژه در متابولیسم کربوهیدرات، تعدادی از ژن‌های مربوط به مسیرهای متابولیسم فروکتوز و مانوز و همچنین مسیرهای متابولیسم نشاسته و ساکارز در بعد از شیرگیری کاهش یافت که منعکس کننده تغییر در متابولیسم خوراک از بخش پایینی GIT به تخمیر شکمبه‌ای است. این اطلاعات اگرچه آموزنده ولی فقط در حد پیشگویی هستند و بدیهی است که مطالعات بیشتری لازم است تا روی تغییرات ترانس کریپتوم (مجموعه رونوشت‌های ژنی موجود در یک سلول) گوساله‌ها طی مرحله انتقال از شیرگیری (نه فقط در آغاز مرحله) تمرکز کند تا چگونگی پاسخ گوساله به چنین تغییر بزرگی در وظایف مربوط به هضم و جذب شان، مشخص شود.

## مسیرهای آتی

همانطور که در بالا گفته شد، فاکتورهای زیادی می‌توانند فرایند تغییر شکل GIT در طول دوره از شیرگیری و پس از آن را تحت تأثیر قرار دهند. اگرچه تغییرات سطح مولکولی همزمان با تغییرات فیزیکی و محیطی شناسایی شده اند ولی مکانیسم‌های تنظیمی آنها و به ویژه مکانیسم‌های مربوط به فاکتورهای کنترل کننده اثرات متقابل میکروبی-میزبان در سراسر GIT، هنوز ناشناخته‌اند. تأثیر ژنتیک میزبان روی تشکیل جمعیت اختصاصی میکروبی دستگاه گوارش پستانداران اخیراً بررسی شده است (بنسون و همکاران، ۲۰۱۰؛ دونیک-روزنبلو و همکاران، ۲۰۱۱؛ لیم و همکاران، ۲۰۱۶). محققان توافق نظر دارند که میزبان متناسب با اهداف فیزیولوژیکی و عملکردی خود نوع جمعیت میکروبی مستقر در شکمبه را انتخاب می‌کند. تحقیقات زیادی درباره اثر میزبان روی جمعیت میکروبی دستگاه گوارش انجام گرفته ولی اغلب آنها روی انسان و یا موش صورت گرفته است. تلاش‌های اخیر محققان برای کشف ارتباط بین نژاد گاو نر (هرناندز-سانابریا و همکاران، ۲۰۱۳) و یا SNP ژن میزبان (روهه و همکاران، ۲۰۱۰) با جمعیت میکروبی شکمبه، اهمیت شناخت ژنتیک میزبان و همچنین بیان ژن روی تنظیم جمعیت میکروبی را ثابت نمود. علاوه بر این تفاوت‌های فردی گوساله‌ها در سازگارشدن در مراحل قبل از شیرگیری و طی از شیرگیری، هنوز بررسی نشده است. تنش از شیرگیری یک صفت فنوتیپی است که می‌تواند تا حدودی علاوه بر روش‌های مدیریتی و تغذیه‌ای به تنوع ژنتیکی منسوب باشد. انجام تحقیقات بیشتر روی ژنوتیپ گوساله‌های با عملکرد متفاوت در پاسخ به استرس از شیرگیری ممکن است به انتخاب و اصلاح حیوانات با سازگاری بالا منجر شود. همچنین میزبان وراثت‌پذیری صفت سازگاری از شیرگیری جمعیت میکروبی، بایستی وارد محاسبات شود چون ممکن است جمعیت میکروبی با وراثت‌پذیری پایین مارکر مناسبی برای انتخاب نباشد. جمعیت میکروبی دستگاه گوارش می‌تواند توسط میزبان، محیط (جیره) و اثرات متقابل میکروب-میکروب تحت تأثیر قرار بگیرد. چگونگی اثر متقابل میکروبی روی کلونی سازی میکروبی و سپس عملکرد میزبان، در حال مطالعه می‌باشد. علاوه بر جمع‌آوری اطلاعات مقایسه‌ای عملکرد دام‌ها، موارد دیگری مانند ژنتیک، بیان ژن، عملکرد و ترکیب میکروبی گروه بزرگی از دام‌ها مورد نیاز است تا مکانیسم‌های دیگر که اساس دانش ما برای برنامه‌های آینده و افزایش عملکرد حیوان در مرحله از شیرگیری خواهد بود را ارتقاء ببخشند.

## نتیجه

طی دهه گذشته ثابت شده است که تغذیه و سلامتی گوساله‌ها در اوایل زندگی، اثر طولانی مدتی روی رشد، تکامل و تولید آنها در آینده خواهد داشت. تکامل دستگاه گوارش به ویژه بسته شدن روده و فرآیند از شیرگیری یکی از بزرگترین تغییرشکل‌های موجود در طبیعت می‌باشد. چگونگی تأثیر یک پروتکل تغذیه‌ای اجرایی روی تکامل دستگاه گوارش هنوز شناخته نشده است و تحقیقات اندکی تأثیر تغذیه‌ای قبل از تولد، نوبت‌های تغذیه آغوز و مدت زمان آن، تغذیه مرحله قبل از شیرگیری و طی از شیرگیری و سن را به طور مستقیم روی سلامتی دستگاه گوارش بررسی کرده‌اند. به غیر از اینکه از نقطه نظر تولید، اندازه‌گیری رشد طی اجرای برنامه‌های تغذیه‌ای اوایل زندگی، ضروری است، ارزیابی اثر جیره روی تکامل دستگاه گوارش توانسته است در تکمیل دانش ما در این زمینه موثر باشد. ارتقاء سطح آگاهی ما به وسیله کاربرد تکنولوژی‌های توالی‌یابی با بازدهی بالا (HTP) در این مورد کارساز بوده است، اگرچه نمی‌توان از اصول تغذیه‌ای و نقش آنها روی هضم، فیزیولوژی دام و در نهایت کاربردشان در صنعت، چشم‌پوشی نمود.