



اثر فنیل آلانین و تریپتوفان بر روی میانگین غلظت فلز کادمیوم در شیر غده پستانی گوسفند

ابوالفضل یزدانی^{۱*}، همایون خزعلی^۲

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. دکترای فیزیولوژی جانوری و هیات علمی دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: Abolfazl.y64@gmail.com

چکیده

کادمیم یکی از مضرترین فلزات سنگین است که به طور گسترده‌ای در سطح زمین و محیط زیست پخش شده است. شیر نقش مهمی در تغذیه انسان بخصوص کودکان دارا می‌باشد و متأسفانه خیلی سریع آلوده به کادمیم می‌گردد. این قرار گرفتن جمعیت در معرض کادمیم نیاز به یافتن راهی دارد که بتوان این عامل خطرناک را کاهش داد. پژوهش کنونی برای یافتن یک راه زیستی برای جلوگیری یا حداقل کاهش آلودگی شیر توسط کادمیم تلاش می‌کند. بدین منظور محتوای کادمیم ۸۰ نمونه شیر گوسفند، که از ۴۰ گوسفند در دو نوبت قبل و بعد از تزریق دوزهای متفاوت دو نوع آمینو اسید (تریپتوفان و فنیل آلانین) و کادمیم کلراید که به ۴ آزمایش و ۱۰ گروه متفاوت تقسیم بندی شده بودند، جمع آوری گردید و بوسیله دستگاه جذب اتمی به روش شعله اندازه‌گیری شد و غلظت آن با دقت PPb تعیین گردید. نتایج نشان داد که بعد از تزریق کادمیم کلراید در دوزهای ۲۵ و ۵۰ میکرو گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش در میانگین غلظت کادمیم و در دوز ۱۰۰ میکرو گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش در میانگین غلظت کادمیم در شیر گوسفند می‌گردد. به جز دو گروه ابتدایی باقی گروه‌ها یک افزایش در میانگین غلظت کادمیم در شیر گوسفند نشان می‌دهند. پایین ترین غلظتی از کادمیم که در این مطالعه مشاهده گردید ۸/۵ PPb و بالاترین میزان غلظت ۳۰/۵ PPb می‌باشد. از این رو، بر اساس این مطالعه می‌توان گفت که دو اسید آمینه تریپتوفان و فنیل آلانین، دارای یک اثر افزایش دهنده بر غلظت کادمیم در شیر گوسفند می‌باشند. خوشبختانه نتایج حاصل از این تحقیق نشان دادند که میزان کادمیم در شیر گوسفند در ایران، از حد مجاز استانداردهای جهانی بیشتر نمی‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کادمیم، تریپتوفان، فنیل آلانین، شیر

۱- مقدمه

کادمیم فلز سنگینی است [۱۶] که بر اساس لیست ATSDR هفتمین عنصر سمی شناخته شده است [۳]. این آلاینده به طور گسترده‌ای در طبیعت و محیط زیست بخصوص در مناطق صنعتی یافت می‌گردد [۳۵]. از بسیاری از ترکیبات کادمیم معدنی، ترکیبات زیادی در آب کاملاً محلولند (به عنوان مثال استات کادمیم، کلرید کادمیم، و سولفات کادمیم) و ترکیباتی مانند اکسید کادمیم و سولفید تقریباً نامحلول هستند [۲۳-۱۸]. حداکثر میزان توصیه شده کادمیم در انسان ۵ میکروگرم در لیتر خون می‌باشد [۳۰] و در مناطق "غیرآلوده"، مصرف مجاز روزانه به طور متوسط در محدوده ۱۰-۶۰ میکروگرم در روز برای یک فرد ۷۰ کیلوگرمی می‌باشد [۲۴]. یک عنصر ضروری برای موجودات زنده به شمار نمی‌رود [۲۹] و از مهمترین منابع قرار گرفتن در معرض آن می‌توان به غذا، آب و سیگار اشاره نمود [۳۶]. از مهمترین دلایلی که این فلز برای محققان مهم می‌باشد و می‌توان به آن اشاره نمود سمیت بالای آن [۳]. جذب فوق العاده سریع و راحت آن در بدن جانوران و گیاهان [۱۷]، نیمه عمر بالای آن در محیط زیست [۱۳] و در نهایت خاصیت سمی



آن که منشا مشکلات بی شماری در اندام‌های مختلف بدن است، می باشد. در صورت وجود آلودگی، قرار گرفتن موجودات در معرض مقدار زیاد فلزات سنگین موجب جذب این فلزات در بدن آنها می‌گردد [۱۸].

بیشترین اثر منفی کادمیم در بدن توسط استرس اکسیداتیو و ایجاد رادیکالهای آزاد رخ می دهد [۲۷]. از زمان شناسایی کادمیم در سال ۱۸۱۷ [۱۸] مطالعات بسیاری در باره اثرات منفی کادمیم موجود در محیط زیست در بدن انجام گردیده است که تا کنون اثرات منفی کادمیم بر دستگاه تنفسی [۱۹]، کبد [۳۳]، کلیه [۳۲-۳۴]، مغز [۵]، استخوان‌ها [۱۲]، دستگاه تناسلی [۲۸]، افزایش قند خون [۱۵]، جنین [۲۱] و ایجاد سرطان [۲۷] یافت شده است.

کادمیم از طرق مختلفی در بدن منتقل میگردد از جمله می توان به حضور کادمیم عمدتاً با روی و به میزان کم تری با سرب و مس [۲۰] اشاره نمود. لذا کادمیم دو ظرفیتی از طریق انتقال دهنده های ZIP می‌تواند وارد سلول گردد [۱۷]، انتقال دهنده فلز دو ظرفیتی واسطه حمل و نقل نه تنها آهن بلکه دیگر یون های فلزی دو ظرفیتی، از جمله فلزات سمی پالادیم و کادمیم می باشد [۸]. به طوری که در سیستم عصبی مرکزی، غلظت آهن، مس، و روی برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو به شدت تنظیم می گردد [۱۱].

از دیگر راه‌های انتقال کادمیم در بدن می توان به پروتئین متالوتیونین اشاره کرد [۱] بیش از ۵۰٪ از کادمیم وارد شده به بدن در کبد و کلیه ها قرار می گیرند [۲۵]. مدت کوتاهی پس از قرار گرفتن در معرض کادمیم در پلاسما به شکل ترکیب آلبومین کادمیم وجود دارد. این فرم اتصال کادمیم در کبد که در آن تجمع می یابد توزیع شده است. پس از القای متالوتیونین ۴-۲۴ ساعت پس از قرار گرفتن در معرض، کادمیم موجود در کبد و برخی از سایر بافت ها عمدتاً به عنوان متالوتیونین کادمیم هستند. بدین منظور، گیرنده های آلبومین در سطح سینوسی سلول‌های کبدی پیشنهاد شده اند [۲۴]. کادمیم بلعیده شده به متالوتیونین باند می شود که یک پروتئین با وزن مولکولی کم می باشد. کمپلکس کادمیم-متالوتیونین از طریق خون به کلیه منتقل شده، از طریق گلومرول فیلتر شده، و بوسیله سلول های توبولی پروگزیمال توسط اندوسیتوز جذب می شود [۱۴].

انتقال دهنده های کاتیونی دو ظرفیتی دیگری نیز در جذب کادمیم نقش دارند مانند Nramپ (اسمهای مشابه دیگر: DCT یا Das) (۱۹۹۷.DMT). کادمیم دارای کانال مشخص تعیین شده ای در بدن نمی باشد اما از طریق کانالهای مختص یون های دیگر در سلول ها منتقل می شود. یکی از نامزدها برای جذب کادمیم کانالهای کلسیم هستند [۶].

آمارها حاکی از آن است که گوسفندان ایران حدود ۱۰ درصد کل شیر گوسفندی جهان را تولید می نمایند [۹] و بر اساس آنچه گفته شد اهمیت مطالعاتی که به بررسی راههای انتقال فلز سنگین کادمیم به شیر در گوسفندان می پردازند، را چندین برابر می کند تا بتوان از طریق شناسایی آنها و بلوکه کردن این راهها از افزایش میزان این فلز در شیر گوسفند و به تبعیت از آن در بدن مصرف کنندگان که اغلب کودکان هستند جلوگیری نمود. با یافتن این راهها می توان از آثار مخرب این آلاینده محیط زیست تا جای ممکن از طریق بیولوژیکی کاهش داد.

۲- روش کار

۲-۱- مکان و زمان نمونه برداری

برای این مطالعه از گوسفند نژاد زندی در ایستگاه اصلاح نژاد واقع در پیشوای ورامین استفاده گردید و زمان این مطالعه در اسفند ماه می باشد.

۲-۲- گروه بندی گوسفندان

برای این مطالعه از ۴۰ گوسفند استفاده گردید که به ۱۰ گروه ۴ گوسفندی تقسیم شدند. و به هر گروه میزان مشخصی از ترکیبهای متفاوتی از نمک کادمیم کلراید و اسید های آمینه ال- فنیل آلانین و ال- تریپتوفان تزریق گردید که در بخش بحث و نتایج به آن به تفصیل اشاره می گردد.



۳-۲- نمونه برداری

ابتدا از هر گوسفند نمونه شیر گرفته می شود، بعد از نیم ساعت تزریق مواد مورد آزمایش انجام گردیده و با توجه به اینکه میزان زمان لازم برای سنتز کامل شیر شش ساعت می باشد پس از گذشت شش ساعت بعد از تزریق بار دیگر از هر گوسفند یک نمونه شیر گرفته می شود.

۴-۲- آماده سازی نمونه های شیر

برای آماده سازی نمونه های شیر از روش استاندارد بررسی عناصر در شیر توسط دستگاه جذب اتمی- شعله بهره برده شد. ۵ سی سی از نمونه شیر را با استفاده از پیپت برداشته و درون کروزه می ریزیم. سپس کروزه های شیر را درون دستگاه آون به مدت ۴ ساعت و با دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس قرار می دهیم. بعد از گذشت این زمان نمونه ما سیاه رنگ می شود و آماده انتقال به کوره برای انجام مرحله بعد می باشد.

نمونه ها را در کوره که به صورت دیجیتالی می باشد و دمای آن به طور اتوماتیک از دمای ۵۰ درجه به دمای ۵۵۰ درجه می رسد منتقل می کنیم. مدت زمان لازم برای قرار گرفتن در کوره هم ۴ ساعت می باشد. ما حاصل نمونه ها در کوره خاکستر سفید رنگی می باشد. در صورت مشاهده خاکستر سیاه رنگ ۰/۱ سی سی اسید نیتریک را به خاکستر اضافه کرده و مجدداً به مدت ۵ دقیقه در کوره قرار می دهیم.

سپس خاکستر نمونه ها را به ترتیب با ۰/۱ سی سی اسید هیدروکلریک ۳۷٪ و ۰/۱ سی سی آب مقطر حل می نماییم خاکستر حل شده را در فلاسک حجمی با آب مقطر به حجم ۱۰ سی سی می رسانیم. و در نهایت نمونه ها به دستگاه جذب اتمی برای بررسی میزان کادمیوم منتقل می گردند.

۵-۲- تجزیه و تحلیل داده ها

برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه شماره ۲۲ و آزمونهای آنالیزی T-test جفت شده برای بررسی ارتباطات در هر گروه به صورت جداگانه و از آزمون های آنالیز واریانس دو طرفه یک متغیره و Tukey برای بررسی ارتباط بین گروه ها در آزمایش های مختلف استفاده گردید

۳- بحث و نتیجه گیری

یکی از غذاهایی که کودکان بشدت برای رشد و سلامتی به آن نیاز دارند شیر می باشد. و شیر هم از جانورانی بدست می آید که براحتی به علت تغذیه شان از گیاهان و مصرف آب از سطح زمین در محیط زیست می توانند حاوی کادمیم باشند. برای این عنصر، مسیر اصلی به شیر از طریق مصرف خوراک و آب های آلوده در محیط زیست توسط حیوانات تولید کننده شیر می باشد [۷]. لذا با توجه به اهمیت غذایی شیر باید ابتدا میزان کادمیم در شیر غده پستانی گونه های مختلف شیرده را یافت و پس از آن بدنبال راههای زیستی ای گشت که با کمترین میزان ریسک در سلامت بدن جانوران و شیر آنها میزان کادمیم و همچنین دیگر فلزات سمی در آنها را کاهش دهیم.

از بهترین این راهکارها شناسایی راههای انتقال و دفع این فلزات در بدن می باشد. با توجه به این مسئله که تمام مقادیر فلزات سنگین که وارد بدن می شوند در بدن تجمع پیدا نمی کنند [۲۵]. در این مطالعه سعی شد به بررسی اثر اسیدهای آمینه آروماتیک تریپتوفان و فنیل آلانین در میزان غلظت کادمیم در شیر گوسفند بپردازیم. چندی نتیجه را از این تحقیق می توان بدست آورد.

همانگونه که در جدول شماره یک مشاهده می کنید نتایج حاصل از آنالیز داده ها نشان داد که تزریق مستقیم نمک کلرید کادمیوم در دوزهای مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر کیلو گرم وزن بدن به رگ خونی گوسفند سبب کاهش میانگین غلظت این فلز سنگین در شیر گوسفند البته در دوزهای ۵۰، ۲۵ میکروگرم بر کیلو گرم وزن بدن می گردد.



بدین معنی که میزان یون کادمیم در شیر گوسفند در مقایسه با نمونه های شیری که قبل از تزریق گرفته شد کاهش یافته که این کاهش از نظر آماری معنی دار نمی باشد ($p > 0.05$).

جدول (۱): میزان غلظت کادمیم در قبل و بعد از تزریق مواد مورد آزمایش در دوزهای متفاوت به سه گروه اول

گروه	تزریق	زمان	
		قبل	بعد
۱	۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید	20.12±1.77	16.02±2.34
۲	۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید	20±1.38	16±1.38
۳	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید	18.07±1.8	24.32±2.34

با توجه به اطلاعات موجود در جدول شماره دو نتیجه حاصل از این تحقیق برای گروههای چهارم تا ششم که نشان دهنده ی افزایشی که از نظر آماری دارای اختلاف آماری معنی دار در غلظت کادمیم در نمونه های شیر در قبل و بعد از تزریق فنیل آلانین می باشد ($p < 0.05$).

جدول (۲): میزان غلظت کادمیم در قبل و بعد از تزریق مواد مورد آزمایش در دوزهای متفاوت به سه گروه دوم

گروه	تزریق	زمان	
		قبل	بعد
۴	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید + ۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن فنیل آلانین	13.95±1.06	24.32±2.34
۵	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید + ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن فنیل آلانین	14.57±1.24	16.6±1.12
۶	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید + ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن فنیل آلانین	14.57±1.24	16.6±1.12

بر طبق میانگین های آمده در جدول شماره سه، سومین نتیجه از تحقیق حاضر افزایش بسیار اندکی با اختلاف آماری معنی داری در غلظت کادمیم در قبل و بعد از تزریق تریپتوفان البته در دو دوز ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر کیلو گرم وزن بدن دیده شد ($p < 0.05$).

جدول (۳): میزان غلظت کادمیم در قبل و بعد از تزریق مواد مورد آزمایش در دوزهای متفاوت به سه گروه سوم

گروه	تزریق	زمان	
		قبل	بعد
۷	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید + ۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن تریپتوفان	12.7±1.76	15.45±1.7
۸	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید + ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن تریپتوفان	13.95±1.06	17.37±1.32
۹	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیم کلراید + ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن تریپتوفان	9.9±0.808	15.87±0.625

بر اساس جدول شماره چهار، چهارمین نتیجه به بررسی اثر تزریق کمپلکسی از دو اسید آمینه تریپتوفان و فنیل آلانین به همراهی کادمیوم کلراید می پردازد و افزایشی با اختلاف آماری معنی داری را نشان می دهد ($p < 0.05$). بدین معنی که می توان ادعا کرد کمپلکس تریپتوفان، فنیل آلانین و کادمیوم کلراید می تواند در انتقال کادمیوم به غدد شیری گوسفند نقشی هر چند اندک ایفا کند.

جدول (۴) میزان غلظت کادمیوم در قبل و بعد از تزریق مواد مورد آزمایش در دوزهای متفاوت به گروه دهم

گروه	تزریق	زمان	
		قبل	بعد
۱۰	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیوم کلراید + ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن تریپتوفان + ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن فنیل آلانین	12.65±1.74	15.4±1.73

در بررسی آماری بین گروههای با تزریقات مشابه به این نتیجه دست یافتیم که تمامی گروههای هر آزمایش (هر سه گروه که شامل تزریق یکسانی می باشند) با همدیگر دارای اختلاف معنا داری می باشند ($p < 0.05$). میانگین میزان کادمیوم موجود در شیر گوسفند حاصله در این تحقیق با میانگین میزان کادمیوم در شیر گوسفند که در دیگر تحقیقات گزارش شده منطبق می باشد و برابری می کند. هر چند که در این تحقیق برای اولین بار اثرات اسیدهای آمینه بر میزان غلظت یک فلز سنگین در شیر بررسی شده است و نمی توان نتایج حاصل را با تحقیق های پیشین مقایسه کرد ولی می توان دلایل این اختلاف های معنادار و غیر معنادار را با احتمالاتی چند نظیر کوترانسپورترها، انتقال دهنده ها و سایر فلزاتی که برای ورود به سلولها با کادمیوم رقابت می کنند بررسی نماییم.

وجود کاهش معنی دار در آزمایش اول و در بعد از تزریق بر خلاف انتظار بود. از فرض های قبل از انجام آزمایشات این بود که بعد از تزریق مستقیم کادمیوم به خون میزان غلظت آن در شیر بیشتر می گردد که نتیجه حاصله در دو گروه اول عکس این فرض را نشان می دهد.

از سوی دیگر آزمایش های دوم، سوم و چهارم موثرد این موضوعند که اسیدهای آمینه هر چند کم ولی در میزان میانگین غلظت فلز سنگین کادمیوم در شیر غده پستانی تاثیر دارند.

از تفاسیر ممکنه که می توان به آن اشاره نمود این است که میزان افزایش بعد از تزریق اسید آمینه به میزان بسیار کم و برابر با میزان افزایش در آزمایش اول یعنی پس از تزریق کادمیوم کلراید بدون اسید آمینه در بالاترین دوز مورد تزریق در این مطالعه یعنی ۱۰۰ میکروگرم بر کیلو گرم وزن بدن می باشد و می توان فرض کرد که اسید های آمینه هیچ گونه تاثیری بر این غلظت نداشته اند و این تغییر غلظت به علت حضور خود عنصر کادمیوم می باشد.

تا کنون مشخص شده است که اسیدهای آمینه در جذب فلزات سنگین در سلولهای بافتهای مختلف بدن اثر دارند. و همچنین پیش ساز هورمونهای بسیاری می باشند [۳۱-۲۲]. از اسیدهای آمینه اصلی در تولید پروتئین شیر تریپتوفان و فنیل آلانین می باشند و برای تولید شیر نیاز به عرضه بالایی از این اسیدهای آمینه در خون می باشد [۴].

از مسائلی که می توان برای کاهش کادمیوم اشاره نمود مسئله فیزیولوژیکی فید بک منفی در بدن می باشد. همانگونه که می دانیم تمامی مواد موجود در بدن جاندار سالم در حالت تعادل می باشند و در صورت کوچکترین تغییری در این تعادل بدن مکانیسم هایی را ایجاد می کند تا مجددا میزان مواد درون بدن و اندامها به صورت تعادل باز گردند. افزایش میزان کادمیوم هم از این قاعده مستثنی نیست. که این احتمال به علت اینکه کادمیوم معدنی مثل کادمیوم کلراید به کبد منتقل و ذخیره می شود و با پروتئین های آلبومین و متالوتیونین ترکیب شده و به کلیه ها برای دفع منتقل می شوند، نیاز به تحقیقات بیشتری دارد [۲۴].



یکی از دلایل وجود اختلاف که در گروههای مختلف در قبل وبعد از تزریق اسیدهای آمینه و کادمیم کلراید در شیر طی این مطالعه مشاهده گردید را می توان ناشی از تشکیل متالوتیونین دانست [۲]. این ترکیب مهمترین روش شناخته شده در بدن برای جابجایی کادمیم و بسیاری فلزات دیگر در خون و از کبد به سمت کلیه برای دفع عنصر می باشد. ولی از آنجا که متالوتیونین بعد از گذشت ۴-۲۴ ساعت از در معرض کادمیم قرار گرفتن با کادمیم پیوند می خورد [۲۴]. شاید توجیه خوبی برای تغییرات حاصله در این مطالعه که فقط ۶ ساعت بعد از تزریق نمونه برداری انجام گردید، نباشد. گرچه به دلیل اهمیت متالوتیونین در انتقال کادمیم در بدن نمی توان احتمال نقش آن در تغییرات مشاهده شده در این آزمایش را به طور یقین و با قاطعیت صد درصد رد کرد.

از مسایل دیگری که در انتقال کادمیم در بدن نقش دارد کانالهای مربوط به عناصر دیگر از قبیل کلسیم است. کادمیم و کلسیم هر دو یونهای ۲ بار مثبت هستند و کادمیم از طریق جایگزین شدن در کانالهای کلسیم و به جای آنها می تواند به درون سلول وارد گردد [۲۳] و یا می توان به رقابت تنگاتنگ کادمیم و روی برای دستیابی به لیگاندهای سلولی و تصاحب جایگاههای انتقال در مولکول ZIP اشاره نمود [۶]. همچنین می توان به میزان آهن و سرب در بدن اشاره کرد که با کادمیم رابطه ای تنگاتنگ برای انتقال در خون و گلبولهای قرمز خون دارند [۲۴].

احتمال دیگر که می تواند مورد بحث قرار گیرد ایجاد کمپلکس اسید آمینه تریپتوفان با آلومین می باشد [۲۶]. کادمیم موجود در محیط زیست بعد از انتقال به بدن بخصوص در کبد در ساعات ابتدایی ورود به بدن با آلومین کمپلکس ایجاد کرده و سپس با متالوتیونین ترکیب شده و به کلیه منتقل می گردد. لذا می توان رقابت اسید آمینه تریپتوفان و کادمیم برای ایجاد کمپلکس با آلومین را در نتایج حاصله از تزریق نمک کادمیم کلراید به همراه اسید آمینه تریپتوفان دخیل دانست.

از دیگر احتمالاتی که می توان برای نتیجه حاصله از گروه دهم به آن اشاره نمود اثر مهاری اسید آمینه فنیل آلانین بر روی اسید آمینه تریپتوفان می باشد [۱۰] و اینکه با مهار تریپتوفان بوسیله فنیل آلانین اثر هر دو اسید آمینه در انتقال کادمیم در سلول غدد شیری کاهش می یابد و نتیجه حاصله از تزریق کمپلکس هر دو اسید آمینه به همراه نمک کادمیم کلراید و تزریق فقط نمک کادمیم کلراید تقریباً یکسان می باشد.

مکانیسم اصلی دخیل در نتایج مشاهده شده با این بررسی مشخص نمی شود و نیاز به بررسی های بیشتری دارد. ولی این یافته نشان می دهد که احتمالاً اسید آمینه های تریپتوفان و فنیل آلانین با تاثیر بر ترانسپورتهای فلزات سنگین و یا به عنوان یک کوترانسپورتر موجب تغییر غلظت این یونها در شیر گوسفند می گردند. با استفاده از این یافته می توان گفت که یکی از راهکارهای کنترل بیولوژیکی این فلزات سنگین در محیط زیست و کاهش آسیب های محیط زیستی این آلاینده استفاده از رژیم های غذایی حاوی این دو اسید آمینه می باشد.

منابع

1. Åkesson, A., et al. (2014). "Non-Renal Effects and the Risk Assessment of Environmental Cadmium Exposure." *Environmental Health Perspectives* ۴۳۸-۴۳۱ ۱۲۲
2. Al-Hashem, F., et al. (2009). "Camel's Milk Protects Against Cadmium Chloride Induced Toxicity in White Albino Rats." *American Journal of Pharmacology and Toxicology* 4 107-117.
3. ATSDR (2013). "Priority List of Hazardous Substances." from <http://www.atsdr.cdc.gov/SPL/index.html>.
4. Bequette, B. J., et al. (1999). "Vascular Sources of Phenylalanine, Tyrosine, Lysine, and Methionine for Casein Synthesis in Lactating Goats." *Journal of Dairy Science* -- Vascular Sources of Phenylalanine, Tyr 82.(۲)
5. Chmielowska-Bąk, J., et al. (2013). "The toxic Doppelganger: on the ionic and molecular mimicry of Cadmium." *ABP(Acta Biochimica Polonica)* 60: 369-374
6. Das, P., et al. (1997). "STUDIES ON CADMIUM TOXICITY IN PLANTS: A REVIEW." *Environmental Pollution* 98: 29-36.



7. Davoodi, H., et al. (2013). "Effects of Milk and Milk Products Consumption on Cancer: A Review "Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety **12**: 249-264.
8. Gu, C., et al. (2009). "Lead and Cadmium Synergistically Enhance the Expression of Divalent Metal Transporter 1 Protein in Central Nervous System of Developing Rats "Neurochem Res **34**: 1156-1150.
9. Haenlein, G. F. W. (1996). "Nutritional value of dairy products of ewe and goat milk." IDF seminar production 1995, Int. Dairy fed. Publ: 159.
10. Herrero, E., et al. (1983). "Inhibition by l-phenylalanine of tryptophan transport by synaptosomal plasma membrane vesicles: Implications in the pathogenesis of phenylketonuria " Journal of Inherited Metabolic Disease **6**(1): 32-35
11. Julio-Pieper, M., et al. (2014). "Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders – a controversial association." Aliment Pharmacol Ther **40**: 1187-1201.
12. Jurášková, V., et al. (1996). "Effect of cadmium and 50 Hz electric and magnetic fields on bone marrow and tumour cells." Bioelectrochemistry and Bioenergetics **39**: 120.
13. Khan, H. A., et al. (2014). "Cytotoxic Effects of Cadmium and Paraquat on Avian Skin Fibroblasts." Annual Research & Review in Biology **4**(11): 1757-1768.
14. Kim, P., et al. (2010). "The plasticity of human maternal brain: Longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period." Behavioral Neuroscience **124**: 695-700.
15. Kuo, C.-C., et al. (2013). "Environmental Chemicals and Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review of the Epidemiologic Evidence "Curr Diab Rep **13**: 831-849.
16. Lanea, E. A., et al. (2015). "Cadmium exposure and consequence for the health and productivity of farmed ruminants." Research in Veterinary Science **101**: 132-139.
17. Lux, A., et al. (2011). "Root responses to cadmium in the rhizosphere: a review." Journal of Experimental Botany **62**: 21-37.
18. Méndez-Armenta, M. and C. Ríos (2007). "Cadmium neurotoxicity " Environmental Toxicology and Pharmacology **23**: 350-358.
19. Manca, D., et al. (1991). "Studies of lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride." Toxicology **67**: 303-323.
20. Martelli, A., et al. (2006). "Cadmium toxicity in animal cells by interference with essential metals." Biochimie **88**: 1807-1814.
21. Martinez-Finley, E. J., et al. (2012). "Cellular transport and homeostasis of essential and nonessential metals "The Royal Society of Chemistry **4**: 593-605.
22. Møller, N., et al. (2000). "The kidney is an important site for in vivo phenylalanine-to-tyrosine conversion in adult humans: A metabolic role of the kidney." PNAS. **97**: 12446-12452
23. Nordberg, G. F., et al. (2015). "Handbook on the toxicology of metals-Elsevier Science." Academic Press: 688.
24. Nordberg, G. F. and M. Nordberg (1988). "BIOLOGICAL MONITORING OF CADMIUM." Biological Monitoring of Toxic Metals: 151-168.
25. Nordberg, M. (1978). "Studies on Metallothionein and Cadmium." Environmental Reasch **15**: 381-404
26. Pardridge, W. M. and G. Fierer (1990). "Transport of Tryptophan into Brain from the Circulating, Albumin-Bound Pool in Rats and in Rabbits." Journal of Neurochemistry **54**(3): 971-976.
27. Patra, R. C., et al. (2011). "Oxidative Stress in Lead and Cadmium Toxicity and Its Amelioration." Veterinary Medicine International **2011**: 9.
28. Pereira, M. d. L., et al. (2012). "Histomorphological evaluation of mice testis after co-exposure to lead and cadmium." Asian Pacific Journal of Reproduction **1**(1): 34-37.



29. Reiser, R., et al. (2014). "Cadmium Concentrations in New Zealand Pastures: Relationships to Soil and Climate Variables." *Journal of Environmental Quality* **43**: 917–9۲۵
30. Rodríguez-Barranco, M., et al. (2013). "Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: A systematic review and meta-analysis." *Science of the Total Environment* **454–455** 562–577.
31. Shen, Y. B., et al. (2012). "Effects of increasing tryptophan intake on growth and physiological changes in nursery pigs." *journal of animal science* **90**: 2264-2275
32. Suwazono, Y. and K. Nogawa (2014). "Renal tubular dysfunction increases mortality in the Japanese general population living in cadmium non-polluted areas." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*: 1.
33. Thangapandiyan and M. Prabu (2013). "Protective Effect of Mentha piperata Leaf Extract Against Cadmium-induced Oxidative Stress and Hepatic Dysfunction in Rats." *Inventi Rapid: Ethnopharmacology* **2**.
34. Veljkovic, A. R., et al. (2012). "Protective Effects of Glutathione and Lipoic Acid against Cadmium-Induced Oxidative Stress in Rat's Kidney " *Renal Failure* **34**(10): 1281-1287.
35. Wen, X., et al. (2011). "Determination of cadmium and copper in water and food samples by dispersive liquid–liquid microextraction combined with UV–vis spectrophotometry." *Microchemical Journal* **97**: 249–254.
36. Yalçın, S., et al. (2012). " Characterization and lead(II), cadmium(II), nickel(II) biosorption of dried marine brown macro algae *Cystoseira barbata*," *Environ Sci Pollut Res* **19**: 3118–3125.