



השפעת תוספת של סורביטול במנה בתחילת התחלובה על ביטוי גנים המעורבים בתהליכי סינתזה של גלוקוז בכבד



Godstime Taiwo

Supervised by :

Prof. Sameer Mabjeesh



צריכת והתנהגות אכילה במעלי גירה במיוחד בתקופת המעבר

- **This is dependent on Body homeostatic regulations** (Allen *et al.*, 2009).
- **Transition animals (late gestation to early lactation) are faced with negative energy balance (NEB)**
- **Meeting energy supply & requirements of animals is the primary goal in the control of voluntary feed intake** (Gutierrez & Patience, 2012).



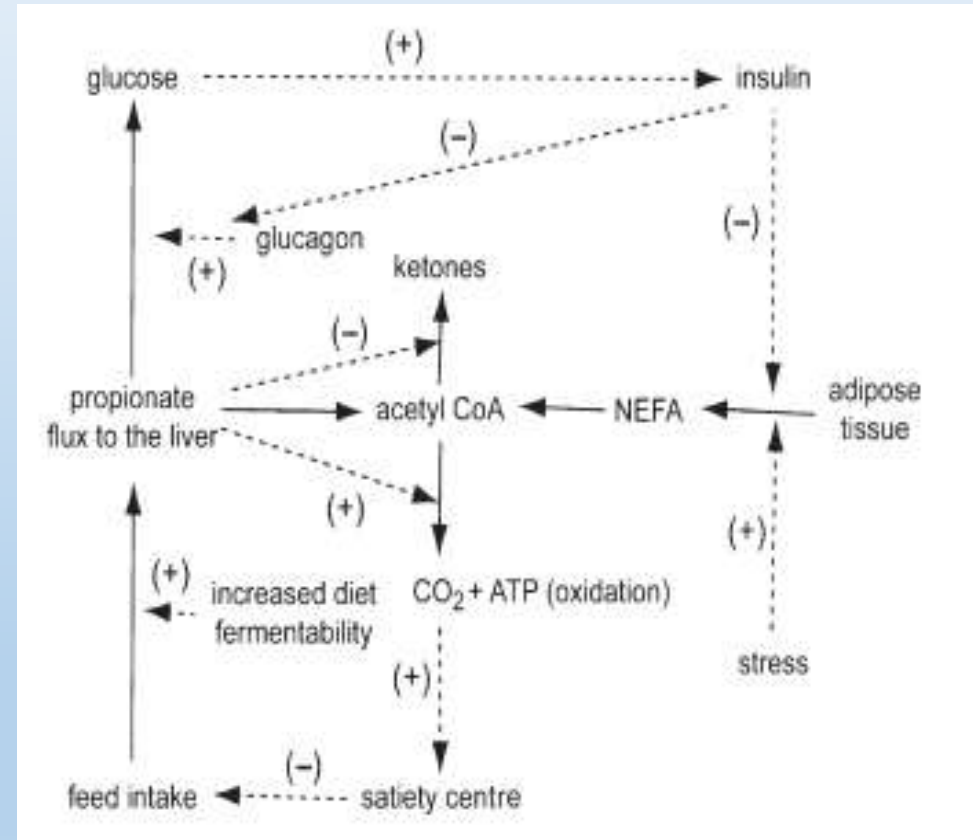
הכבד הנו האיבר המרכזי לחישת "דלקי" האנרגיה בגוף

- **Liver is likely to be the primary sensor of fuel across mammalian species** (Friedman,1997; Berthoud, 2004; Allen, 2014)
- **Fuel-based sensing mechanisms dominate the control of feed intake by hepatic oxidation of fuels** (Schäff *et al.*, 2012).



Hepatic oxidation theory (HOT) as a model of control for feed intake

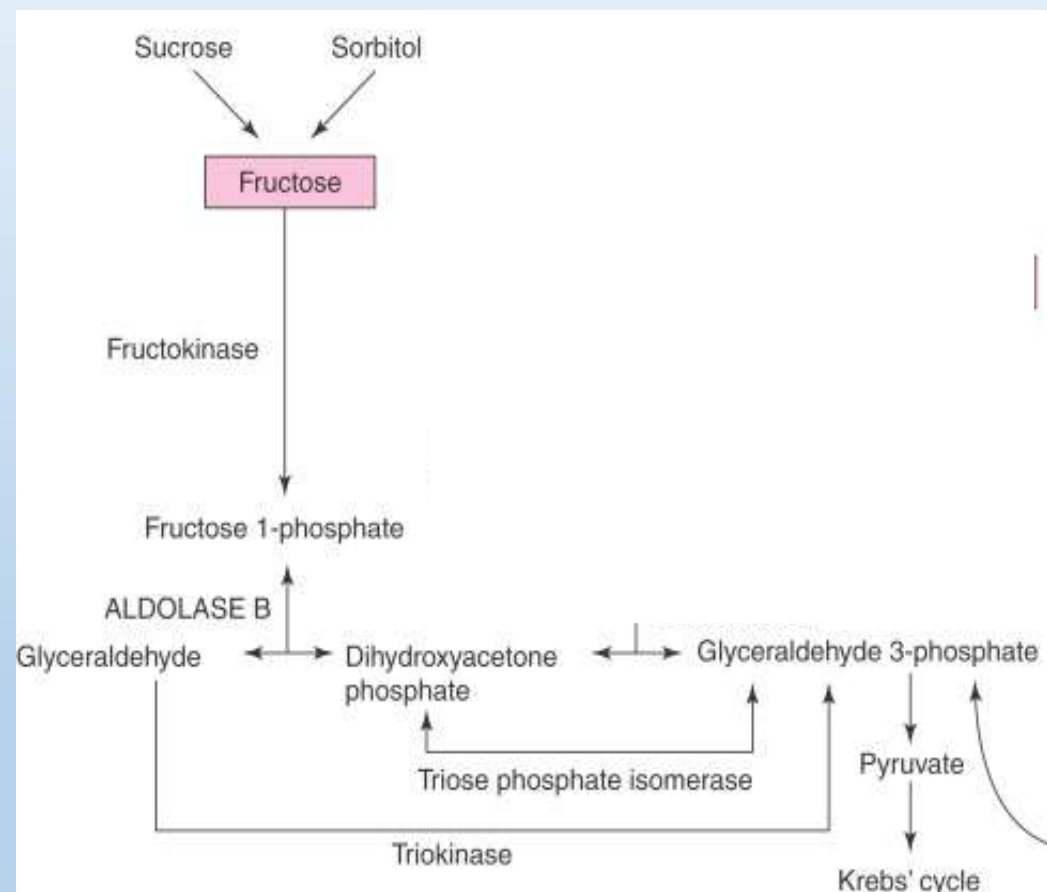
- HOT is dependent on some vital entities to regulate feed intake
- Redox status of liver (Friedman, 1997; Allen and Piantoni, 2013).
- Hormonal influence (Insulin)
- Type of fuel etc.



Allen *et al.*, 2009

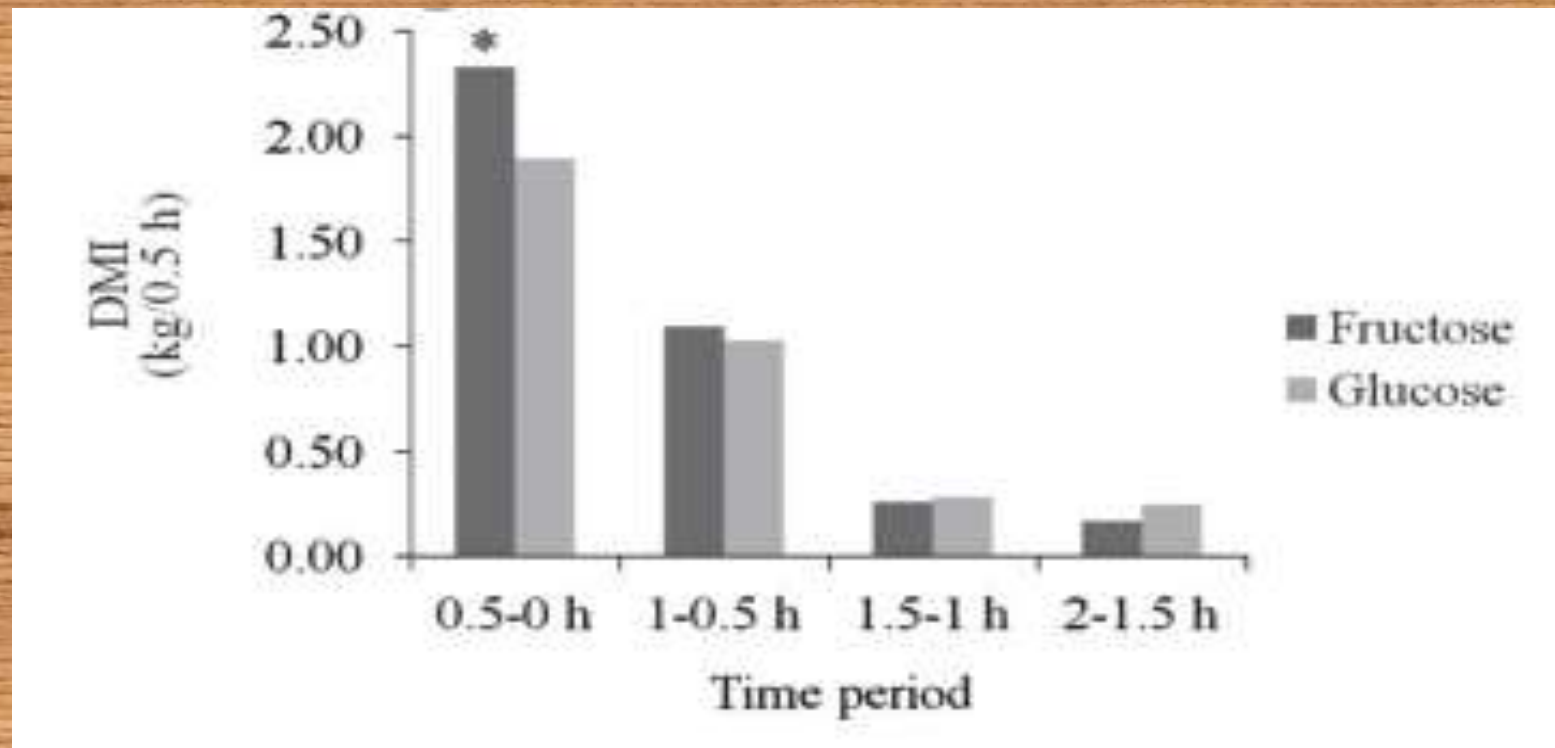
סורביטול הנו סוכר כהלי המשמש למטבוליזם של אנרגיה במעלי גירה

- Sorbitol has been described as a sugar alcohol
- Fructose loading results to accumulation of fructose 1-phosphate (Kjerulf-Jensen, 1942; Wood *et al.*, 1970)



(Cox, 1994)

עירוי של פרוקטוז בפרות חלב לאחר המלטה הביא לעליה בצריכת חומר יבש באופן מידי (חצי שעה ראשונה)



(Yair and Allen, 2017)

היפותזת העבודה

- סורביטול (במנה) יביא להקטנת זמינות ATP בכבד

- הנ"ל, יביא להגברת צריכת מזון וצמצום מאזן אנרגיה שלילי לאחר ההמלטה



- התוצאה הצפויה הגברת היצרנות

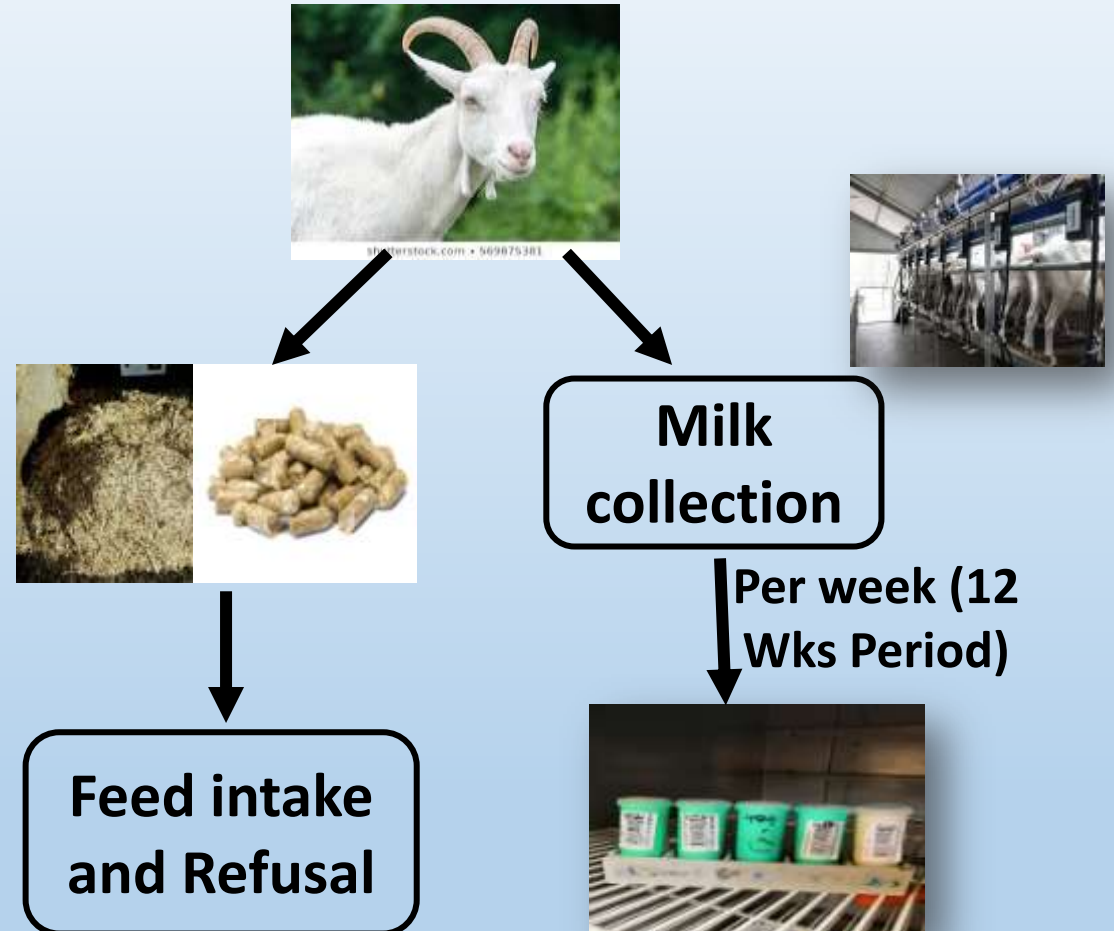
מטרות המחקר

לבחון את השפעת מתן סורביטול במנה על:

1. זמינות ATP בכבד, ובכך הגברת צריכת המזון (עיכוב מרכז השובע)
2. יצור חלב ומרכיביו
3. ריכוז מטבוליטיים בדם
4. ביטוי גנים מרכזיים המעורבים בסנתזה של אנרגיה בכבד

חמרים ושיטות

- Israeli Saanen goats, (n=12),
- At the onset of lactation for 120 days period
- Control group (6 goats), sorbitol group (6 goats),
- 5% sorbitol supplementation on dry matter basis



Liver biopsy and blood sampling



2 & 6
weeks PP

Liver
Biopsy

Per week (12
Wks Period)

Blood
collection

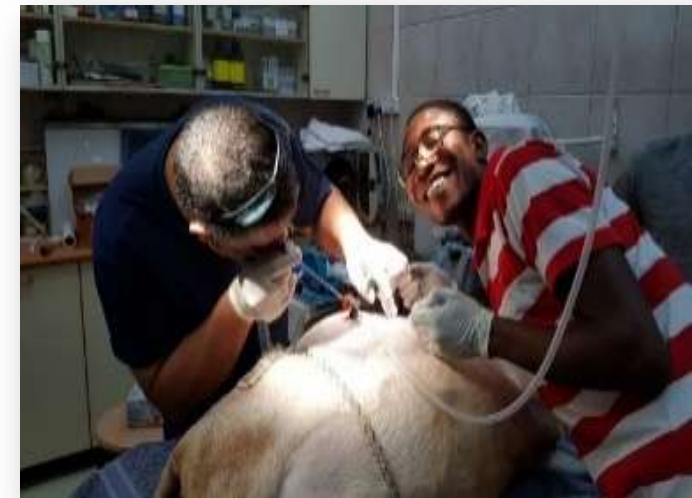
Tissue

Gene
expression

BUN, NEFA, Glucose &
B-OH-butyrate

MATERIAL AND METHODS CONT'D

- Liver biopsy was done using laparoscopic surgery techniques





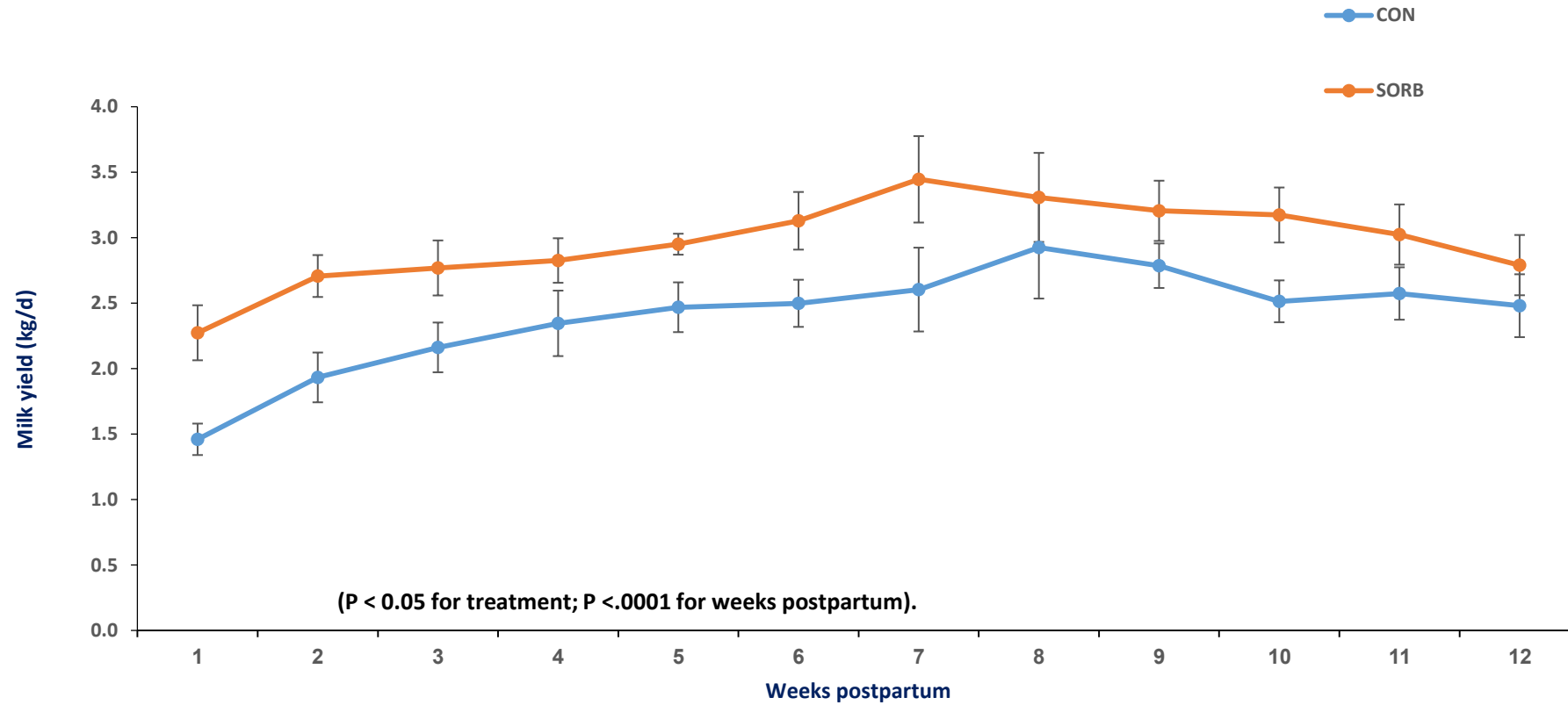
Result & Discussion

Sorbitol supplementation enhances daily milk yields and components

VARIABLES	SORBITOL CONTROL		Significance, <i>P</i> -value		
			TRT	WK	TRT*WK
Milk yield(g/d)	2967	2396	0.05	<.0001	0.59
Protein(g/d)	31	32	0.06	<.0001	0.99
Fat (g/d)	38	34	0.16	<.0001	0.29
lactose (g/d)	45	46	0.36	<.0001	0.65

TRT = Treatment, WK= Week, TRT*WK= Interaction effect

Sorbitol supplementation had week effect on daily milk yields

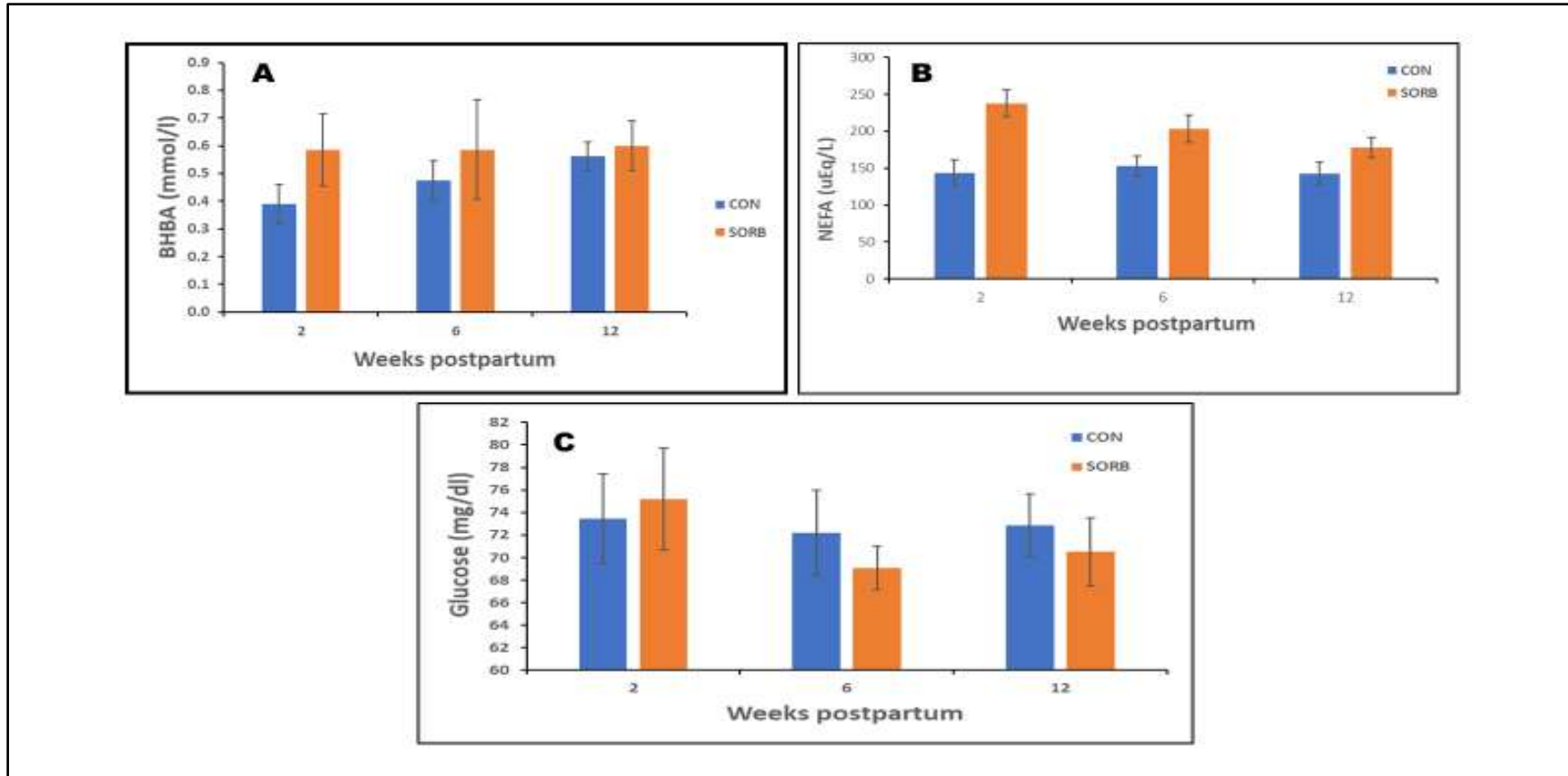


Sorbitol supplementation increases NEFA concentration in postpartum goats

Variables	SORBITOL CONTROL		Significance, <i>P</i> -value		
			TRT	WK	TRT*WK
BHBA (mmol/l)	0.59	0.48	0.27	0.66	0.75
Glucose (mg/dl)	71.6	72.9	0.75	0.29	0.55
NEFA (uEq/L)	206	146	0.002	0.19	0.21

BHBA = Beta-hydroxybutyrate, NEFA = Non-esterified fatty acids, TRT = Treatment, WK = Week, TRT*WK = Interaction effect

Trends in plasma metabolites



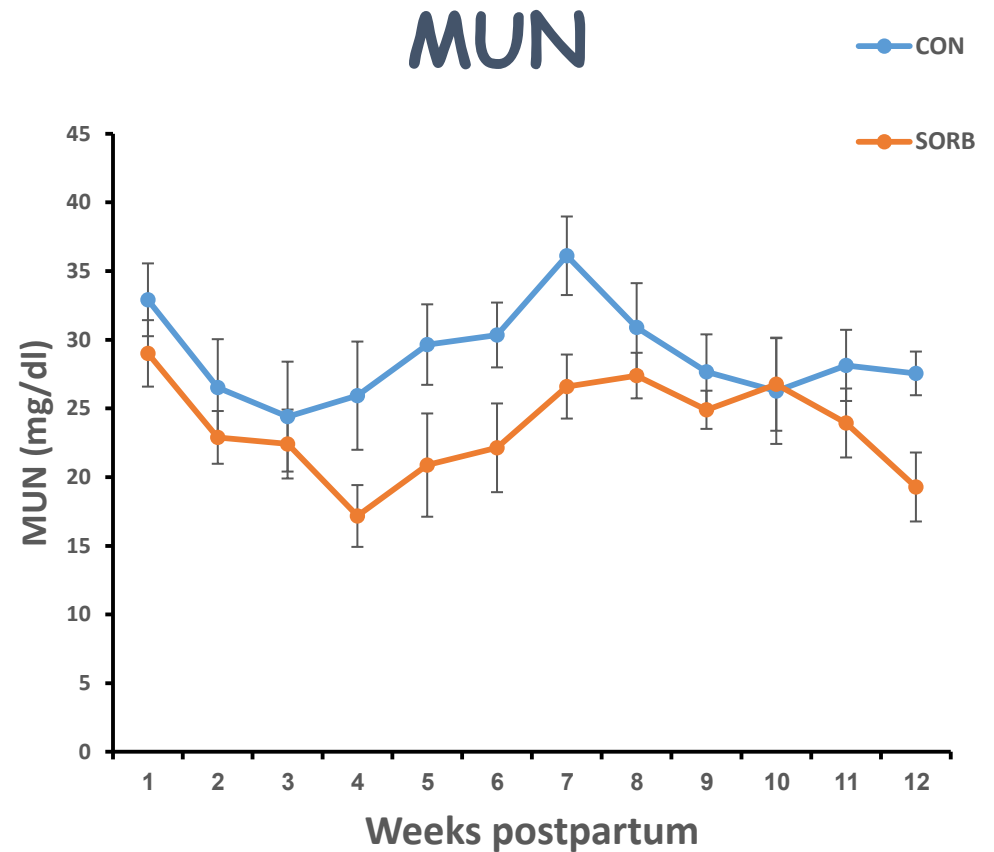
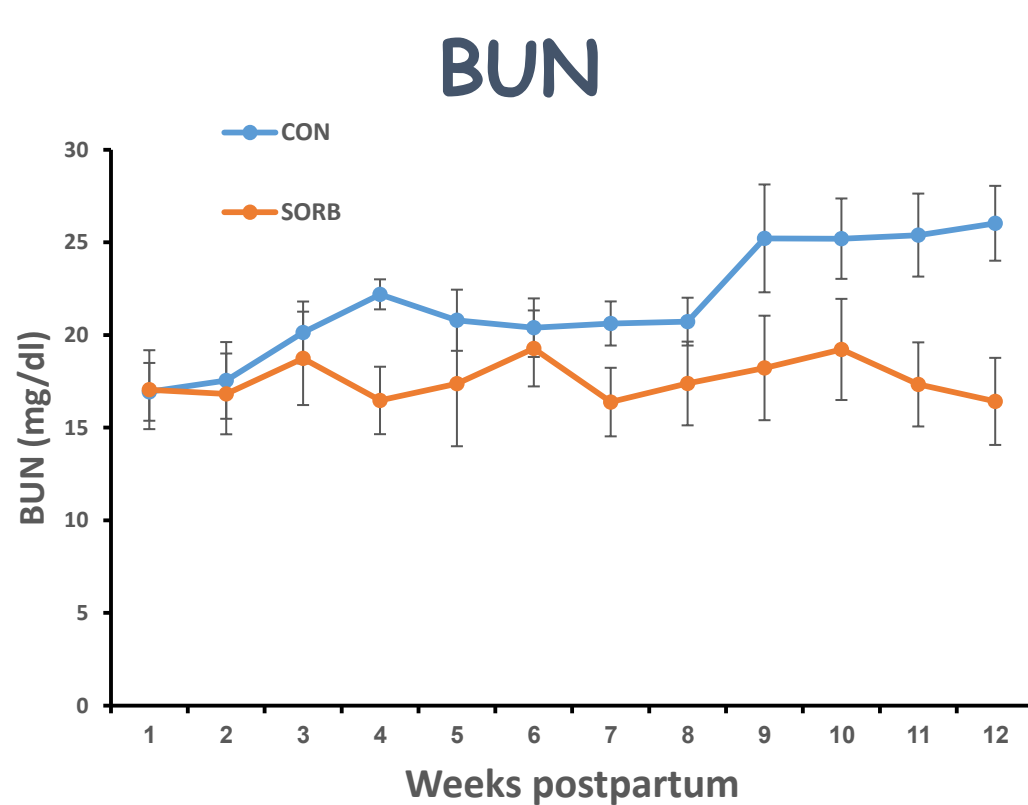
(A) BHBA ($P = 0.27$ for treatment; $P = 0.66$ for weeks postpartum), (B) NEFA ($P = 0.002$ for treatment; $P = 0.19$ for weeks postpartum) and (C) Glucose ($P = 0.75$ for treatment; $P = 0.19$ for weeks postpartum)

Postpartum sorbitol supplementation lowers blood and milk urea-nitrogen in dairy goats

VARIABLES	SORBITOL CONTROL		Significance, <i>P</i> -value		
			TRT	WK	TRT*WK
BUN (mg/dl)	23.61	28.87	0.069	0.0028	0.0071
MUN (mg/dl)	17.56	21.76	0.0154	0.0019	0.6139

BUN = Blood urea nitrogen, MUN = Milk urea nitrogen, TRT = Treatment, WK = Week and TRT*WK = Interaction effect.

Sorbitol supplementation had week effect on blood and milk urea-nitrogen in dairy goats



Effect of sorbitol supplementation on relative expression of fructokinase, ATP5b, PEPCK and α -KGDH in goat liver

VARIABLE					
	SORBITOL	CONTROL	TRT	WEEK	TRT*WK
Fructokinase	1.68	1.46	0.44	0.005	0.76
ATP5b	1.68	1.46	0.44	0.005	0.76
PEPCK	0.92	1.06	0.38	0.78	0.78
α-KGDH	0.58^b	1.14^a	0.002[*]	0.59	0.71

α -KGDH = Alpha-ketoglutarate hydrogenase, PEPCK= phosphoenol-pyruvate carboxykinase TRT = Treatment, WK = Week and TRT*WK = Interaction effect. Values are presented as relative gene expression P< 0.05.

Sorbitol supplementation had week effect on expression of ATP5b and fructokinase gene

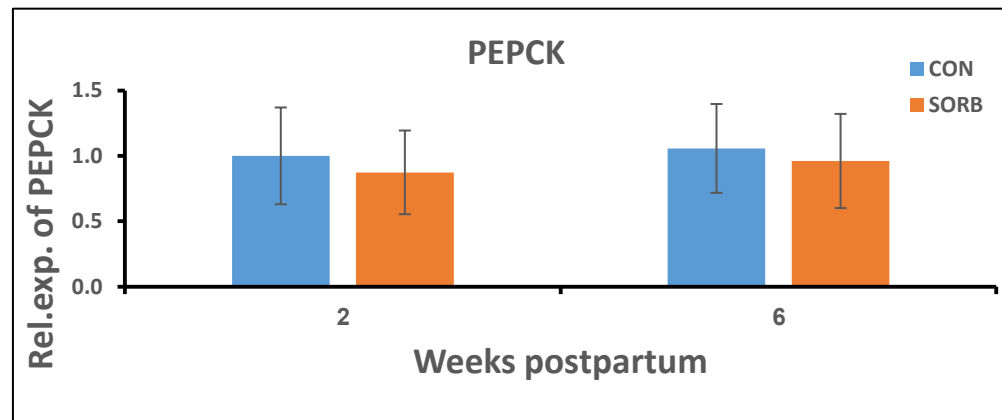
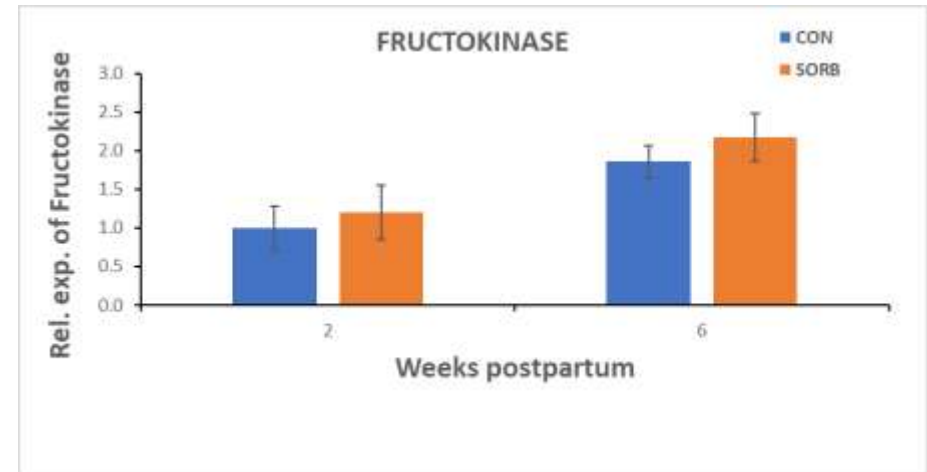
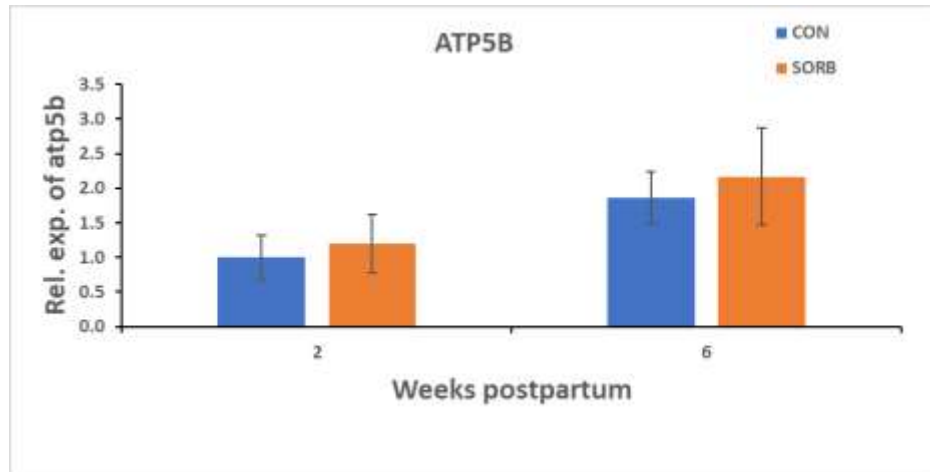


Fig 4. Relative expression of energetic genes in Goat liver

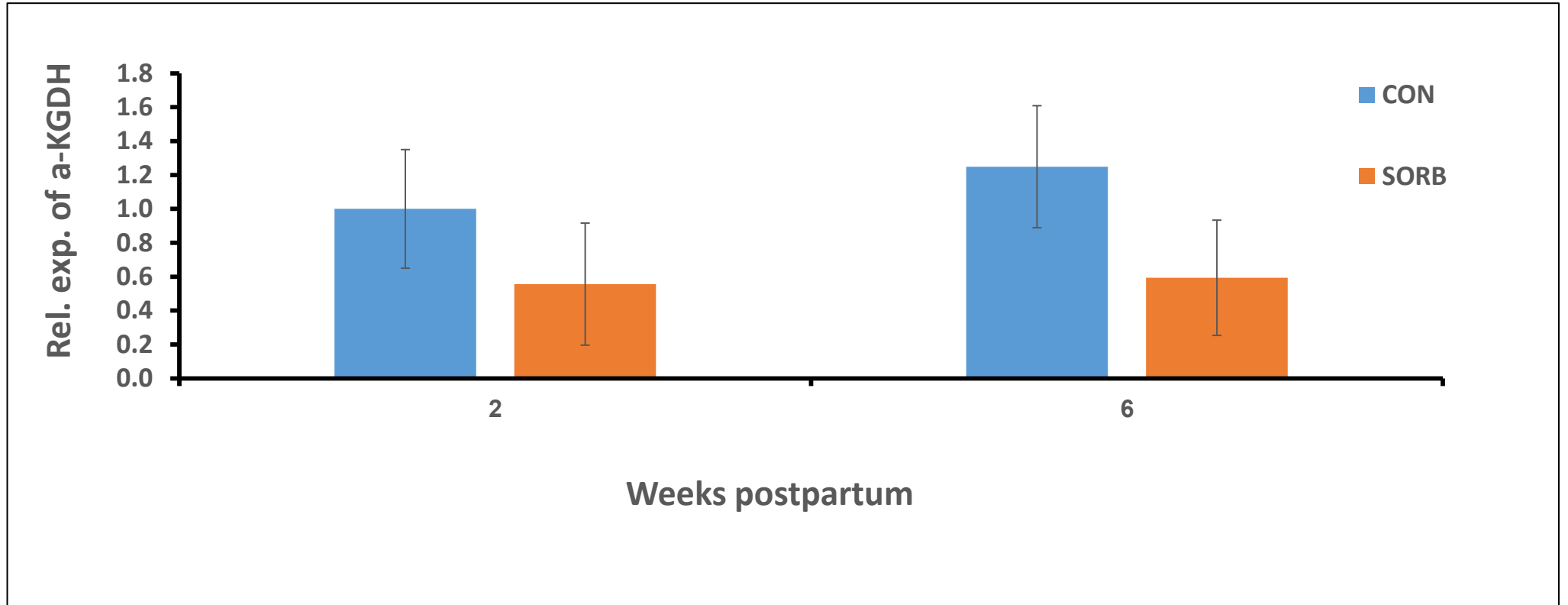


Figure 9. Relative gene expression of alpha-ketoglutarate dehydrogenase measured in multiparous saanen dairy goats administered control or sorbitol during postpartum period. ($P = 0.02$ for treatment; $P = 0.59$ for weeks postpartum). No treatment by week interaction ($P > 0.05$). Values are presented as relative gene expression $P < 0.05$.



סיכום ודיון

- תוספת של סורביטול במנה הביאה לעליה בתנובות החלב ב-24% יחסית לביקורת.
- הנ"ל עשוי להיות תוצאה ישירה של שינוי בתסיסה במק"א בכרס לכיוון של פרופיונאט.
- יש עדויות בספרות שסורביטול מגרה צמיחה של פפילות בכרס ומשפר מעמד אנרגטי.
- ריכוזי חנקן אוראה בדם ובחלב מרמזים על ניצול טוב יותר של חנקן במנה לסינתזה של חלבון מטבולה והגברת היצרנות.



המשך דיון.....ביטוי אנזמי מפתח בכבד.....

- האנזים a-ketoglutarate dehydrogenase הנו אנזים מבוקר וחשוב לקביעת קצב שיחלוף מטבולי במעגל קרבס.
- האנזים מזרז את הפיכת אלפא-קטוגלוטראט לסוקסיניל-Co-A וייצור NADH באופן ישיר ותורם אלקטרונים לשרשרת הנשימה (המטוכנדריה).
- לכן, הירידה בביטוי שלו בכבד של עיזים שצרכו סורביטול במנה (פרוקטוז בכבד) מראה שברמה התאית היה פחות אנרגיה זמינה לתאים (הגברת צריכת מזון).

המשך דיון.....ביטוי אנזימי מפתח בכבד.....

ביטוי שאר האנזימים שנבדקו היה דומה בין שני הטיפולים.

- PEPCK- phosphoenolpyruvate carboxykinase אנזים שאחראי על דה-קרבוקסילציה של אוקסלואציטט לפוספואנול-פירובט. בעיזים האנזים מבוטא בציטוזול ובמטכונדריה. האנזים הנו אנזים מפתח שאחראי על העברה נטו של סובסטרט מחוץ למעגל קרבס לכיוון סינתזה של גלוקוז.
- **ATP5b מיטוכנדריאלי שמזרז ייצור של ATP** תוך ניצול מפל פרוטונים על פני הממברנה הפנימית של מטוכנדריה במהלך תהליך פוספורלציה חימצונית.
- **Fructokinase או ketoheokinase אנזים היפטי שמזרז ראקצית פוספורלציה של פרוקטוז ליצירת פרוקטוז-1-פוספט וניצול ATP.**

Acknowledgements



**Mrs. Evelene Weschler
Foundation**

**The International School
of Agricultural Sciences**



Thank You!

