

# 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).



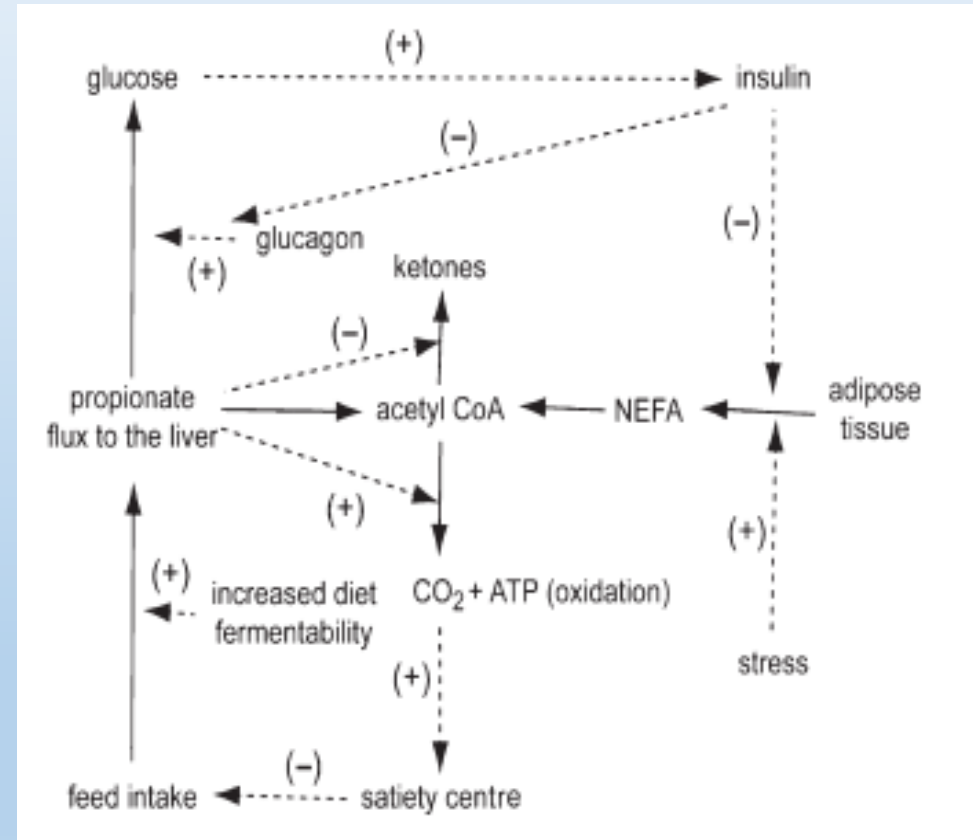
# הכבד הנו האיבר המרכזי לחישת "דלקי" האנרגיה בגוף

- **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

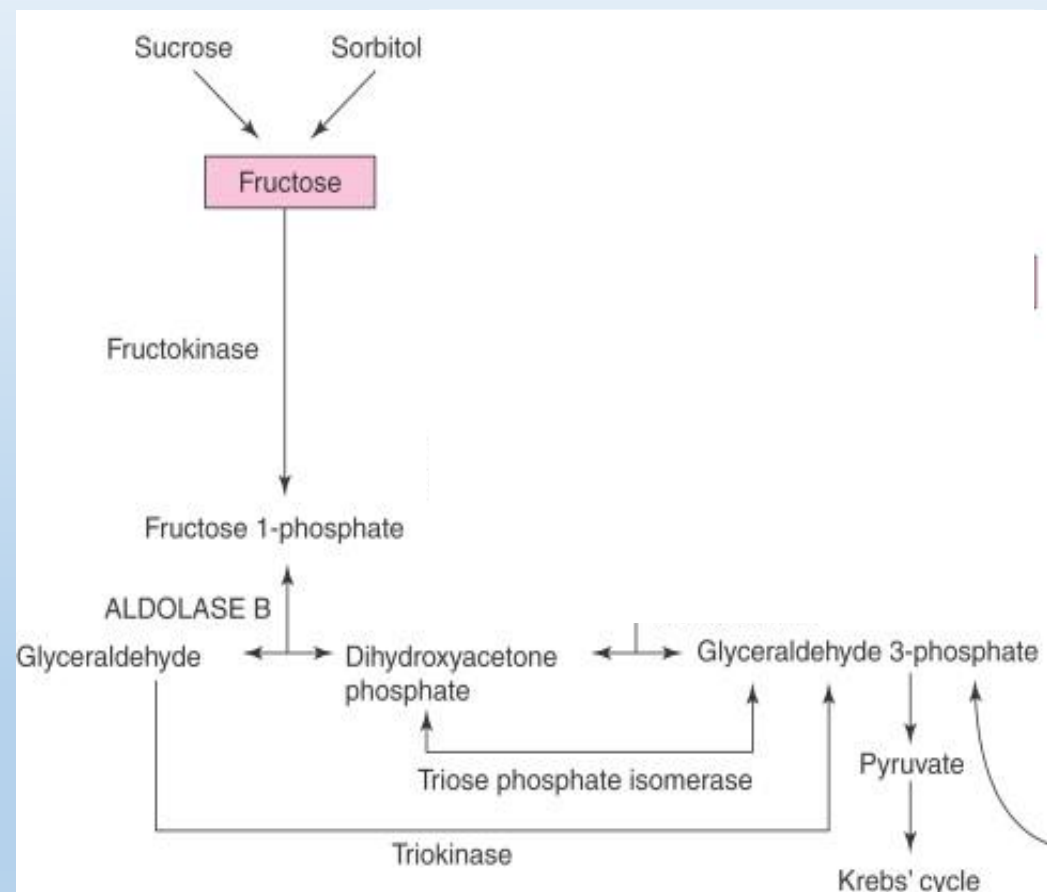
- HOT is dependent on some vital entities to regulate feed intake
- Redox status of liver (Friedman, 1997; Allen and Piantoni, 2013).
- Hormonal influence (Insulin)
- Type of fuel etc.



Allen et al., 2009

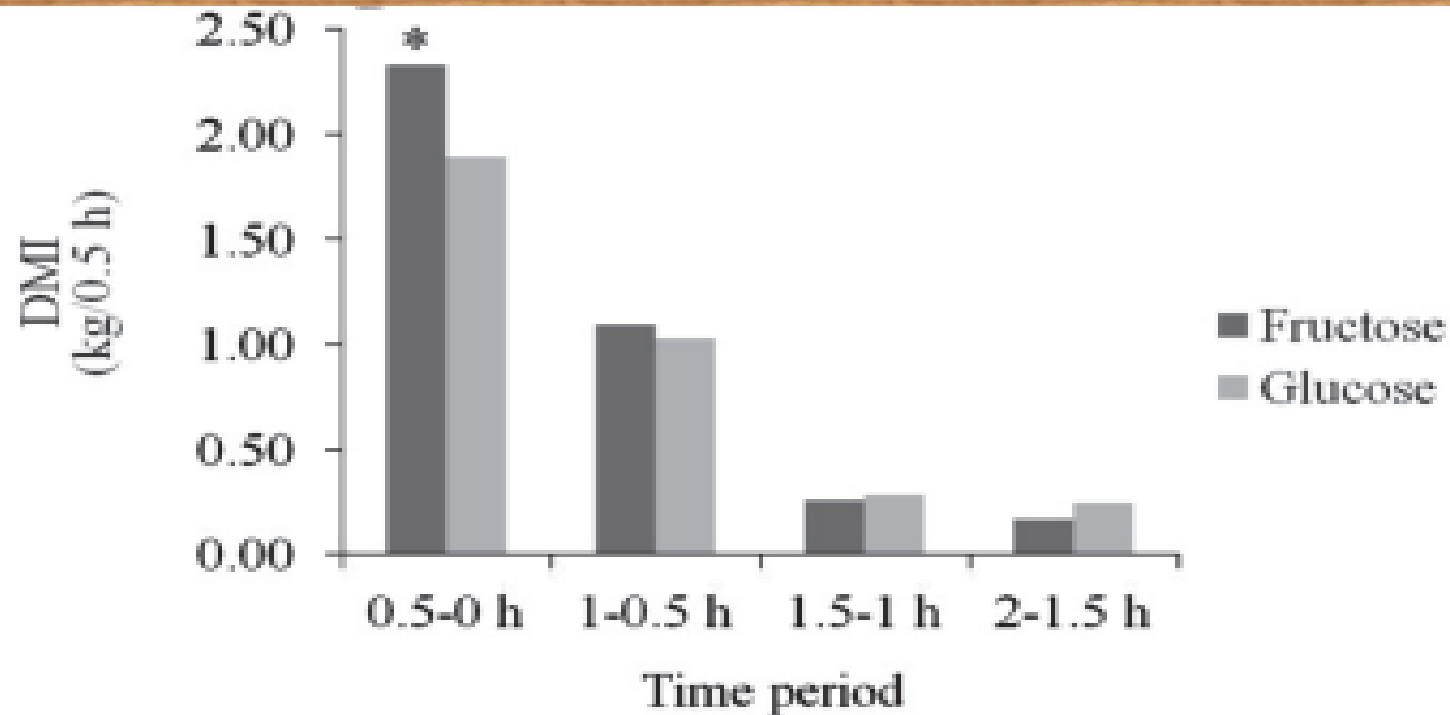
# סורביטול הנו סוכר כהלי המשמש למטבוליזם של אנרגיה במעלי גירה

- 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

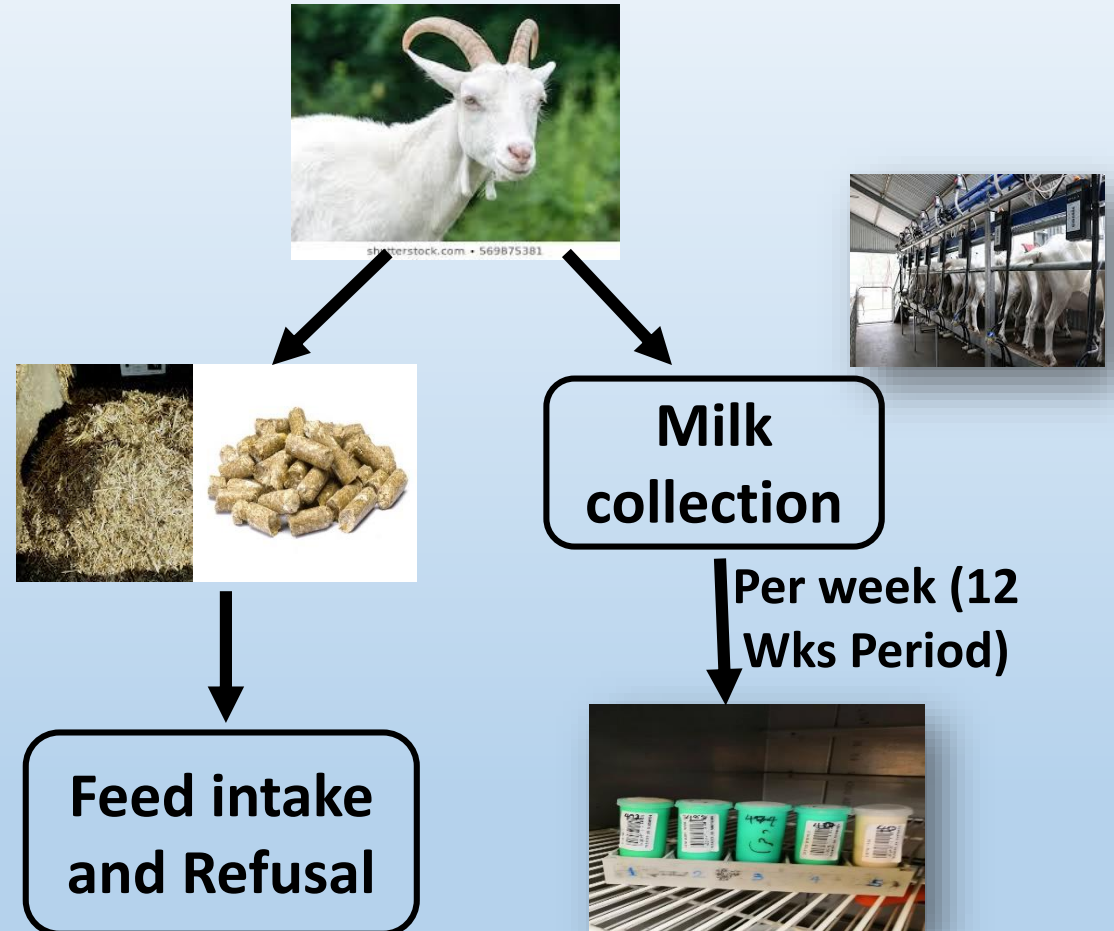
### לבחון את השפעת מתן סורביטול במנה על:

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

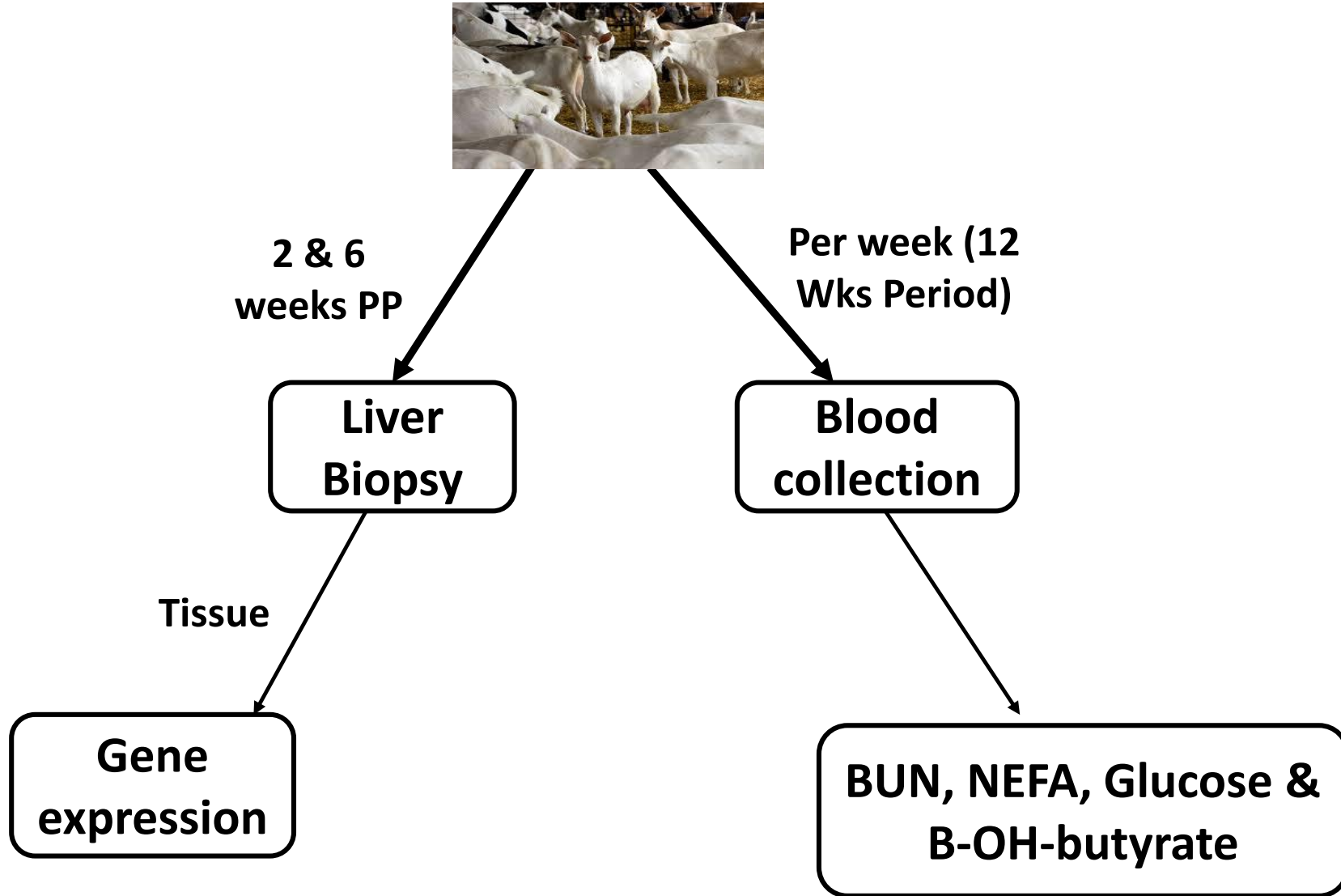
Per week (12  
Wks Period)

Blood  
collection

Tissue

Gene  
expression

BUN, NEFA, Glucose &  
B-OH-butyrate



# MATERIAL AND METHODS CONT'D

- Liver biopsy was done using laparoscopic surgery techniques





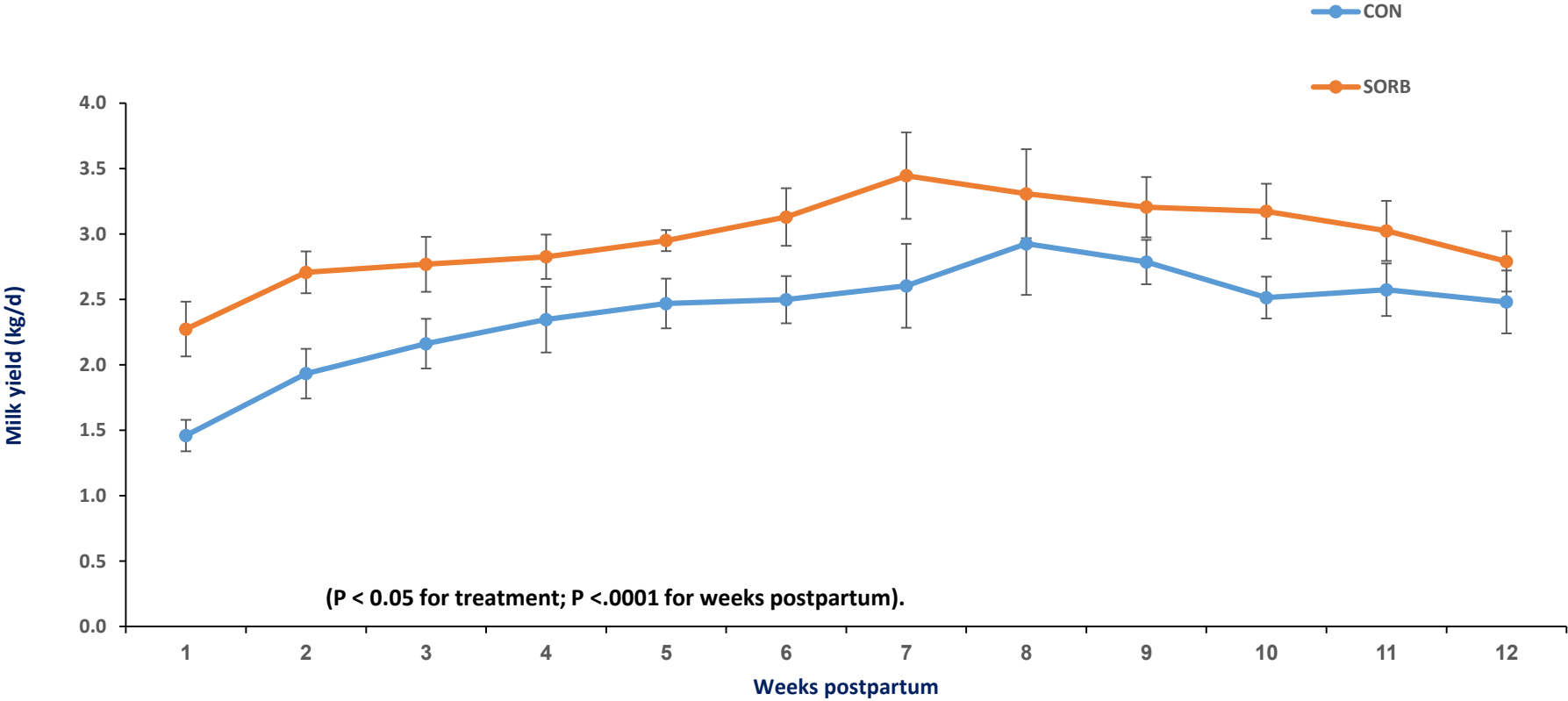
# Result & Discussion

# 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

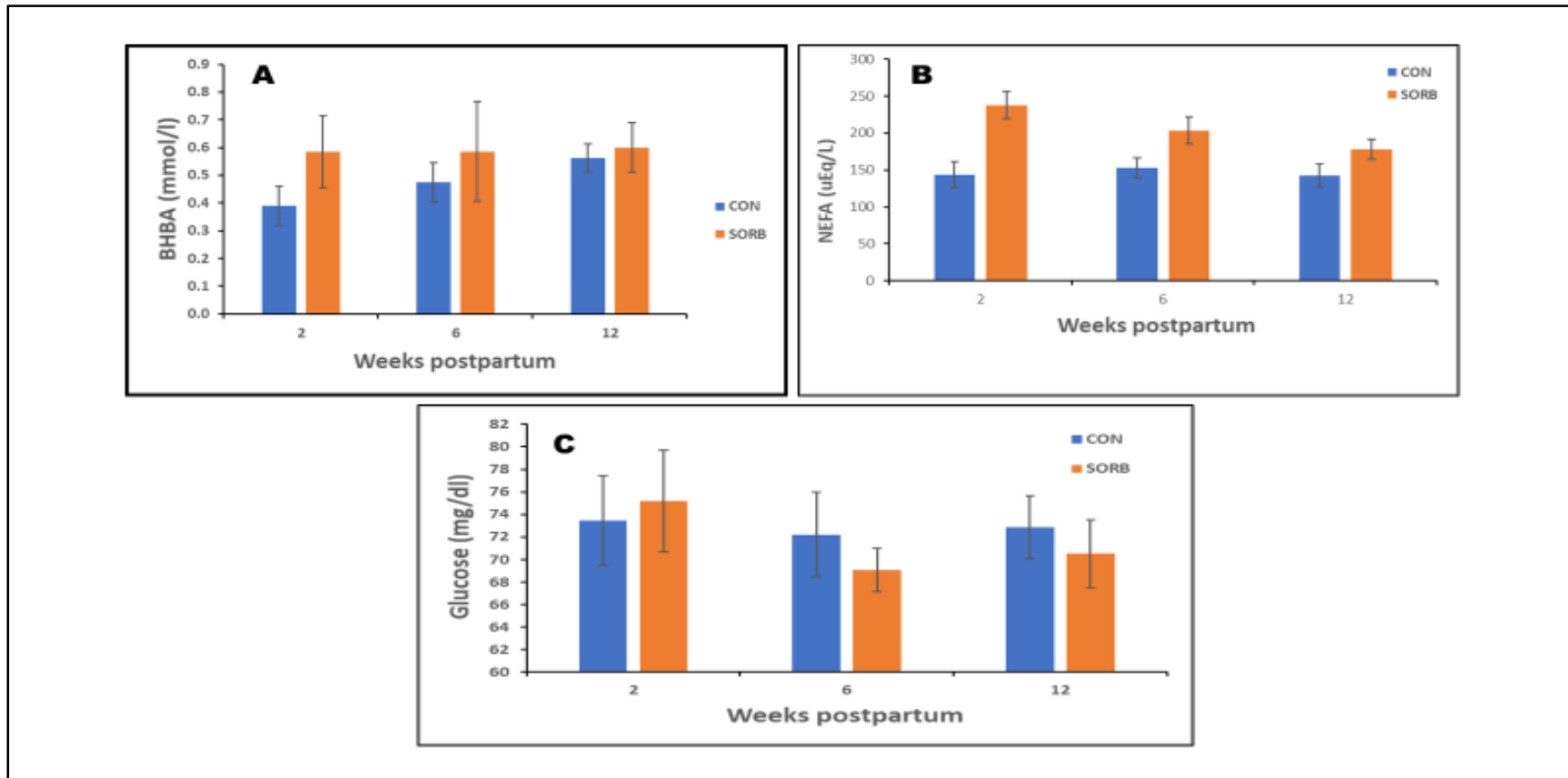


# Sorbitol supplementation increases NEFA concentration in postpartum goats

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

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)

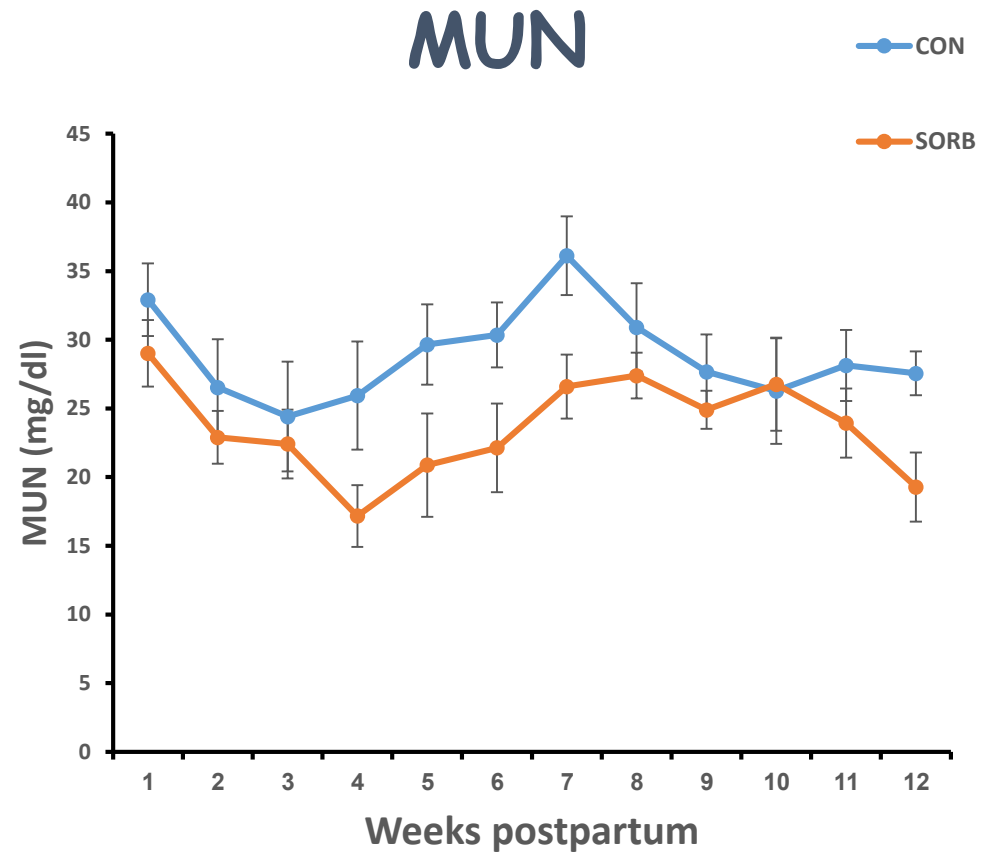
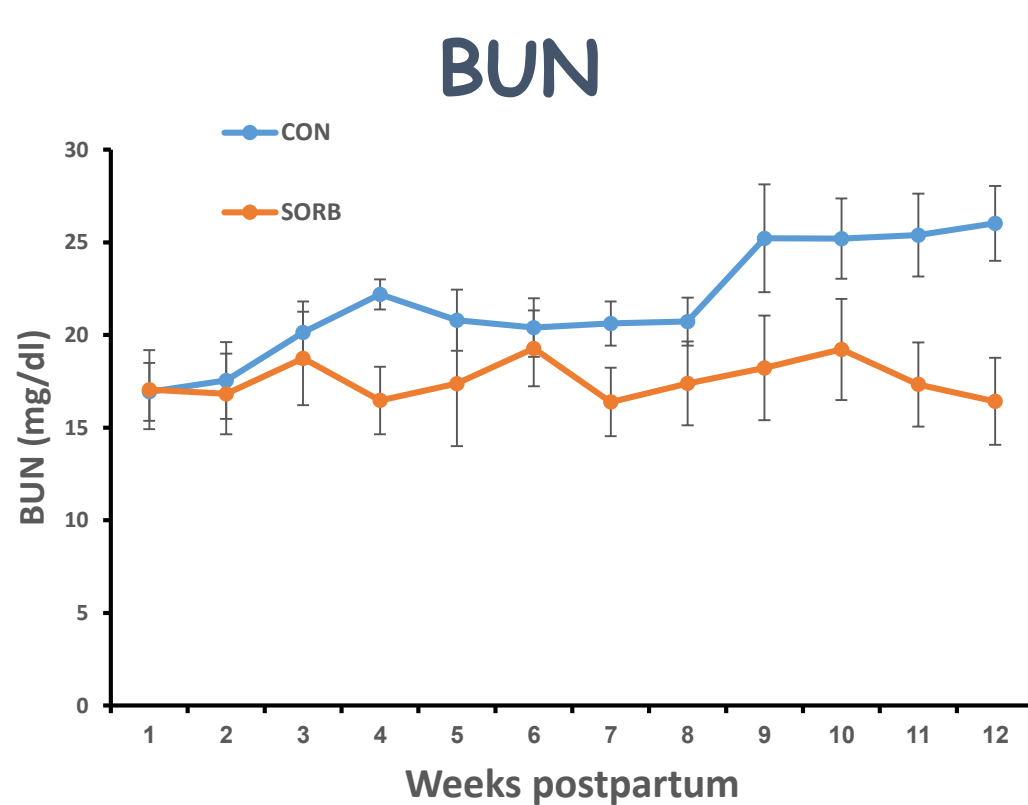


# Postpartum sorbitol supplementation lowers blood and milk urea-nitrogen in dairy goats

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

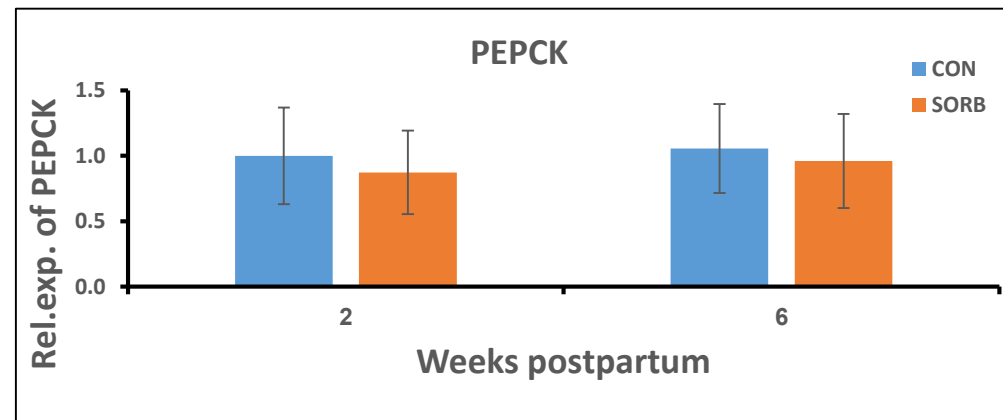
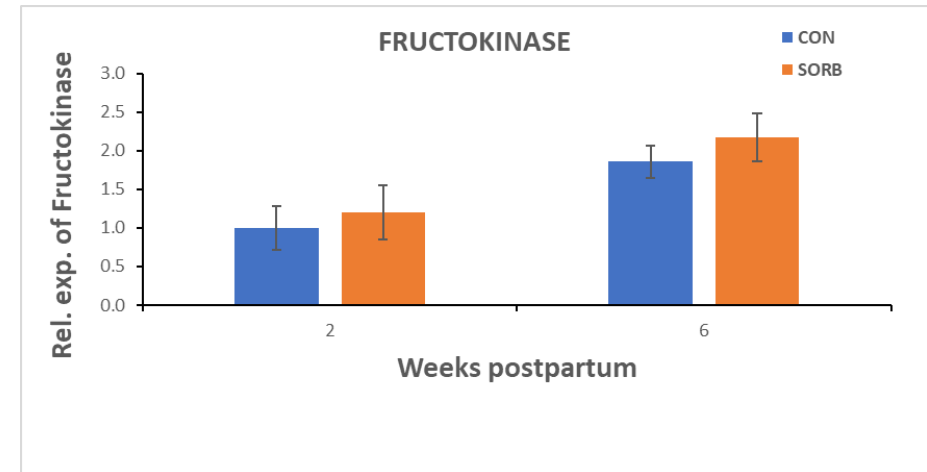
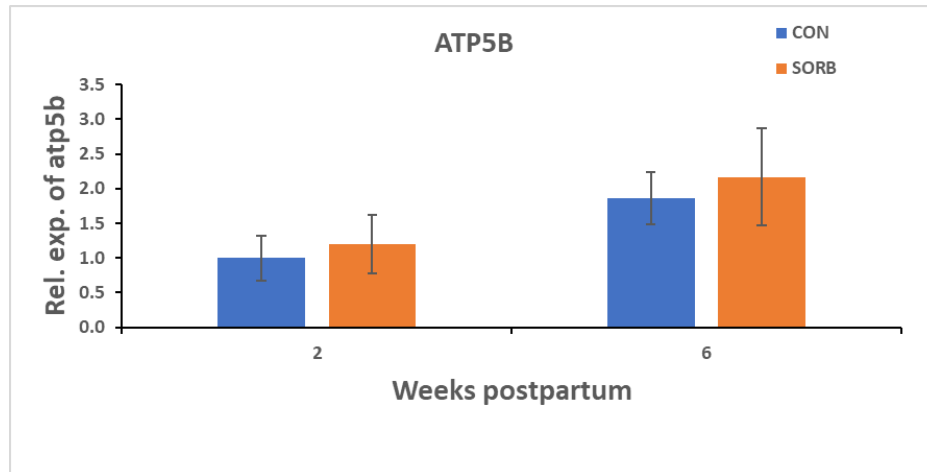


# Effect of sorbitol supplementation on relative expression of fructokinase, ATP5b, PEPCK and $\alpha$ -KGDH in goat liver

VARIABLE					
	SORBITOL	CONTROL	TRT	WEEK	TRT*WK
<b>Fructokinase</b>	<b>1.68</b>	<b>1.46</b>	<b>0.44</b>	<b>0.005</b>	<b>0.76</b>
<b>ATP5b</b>	<b>1.68</b>	<b>1.46</b>	<b>0.44</b>	<b>0.005</b>	<b>0.76</b>
<b>PEPCK</b>	<b>0.92</b>	<b>1.06</b>	<b>0.38</b>	<b>0.78</b>	<b>0.78</b>
<b><math>\alpha</math>-KGDH</b>	<b>0.58<sup>b</sup></b>	<b>1.14<sup>a</sup></b>	<b>0.002<sup>*</sup></b>	<b>0.59</b>	<b>0.71</b>

$\alpha$ -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

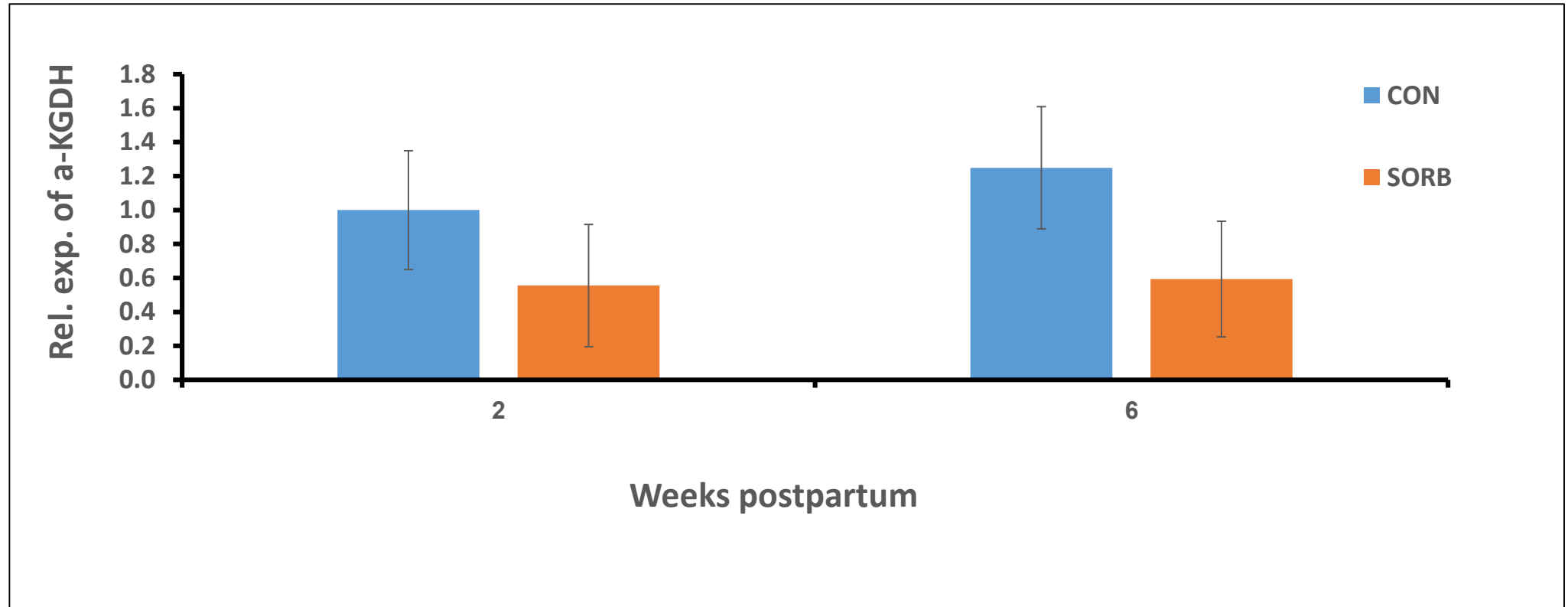


Figure 9. Relative gene expression of alpha-ketoglutarate dehydrogenase measured in multiparous saanen dairy goats administered control or sorbitol during postpartum period. ( $P = 0.02$  for treatment;  $P = 0.59$  for weeks postpartum). No treatment by week interaction ( $P > 0.05$ ). Values are presented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

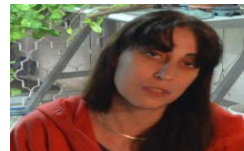
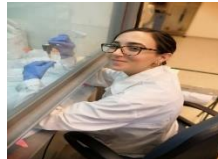


# Acknowledgements



**Mrs. Evelene Weschler  
Foundation**

**The International School  
of Agricultural Sciences**



Thank You!

