



Kursus modul 2: Fra foder til mælk

Mette Olaf Nielsen
Institut for Veterinær- og
Husdyrvidenskab

Kursus for kvægrådgivere
AU-Foulum, 2-3.5.2017
Foulum

UNIVERSITY OF COPENHAGEN



Dag 1 – 1. del:

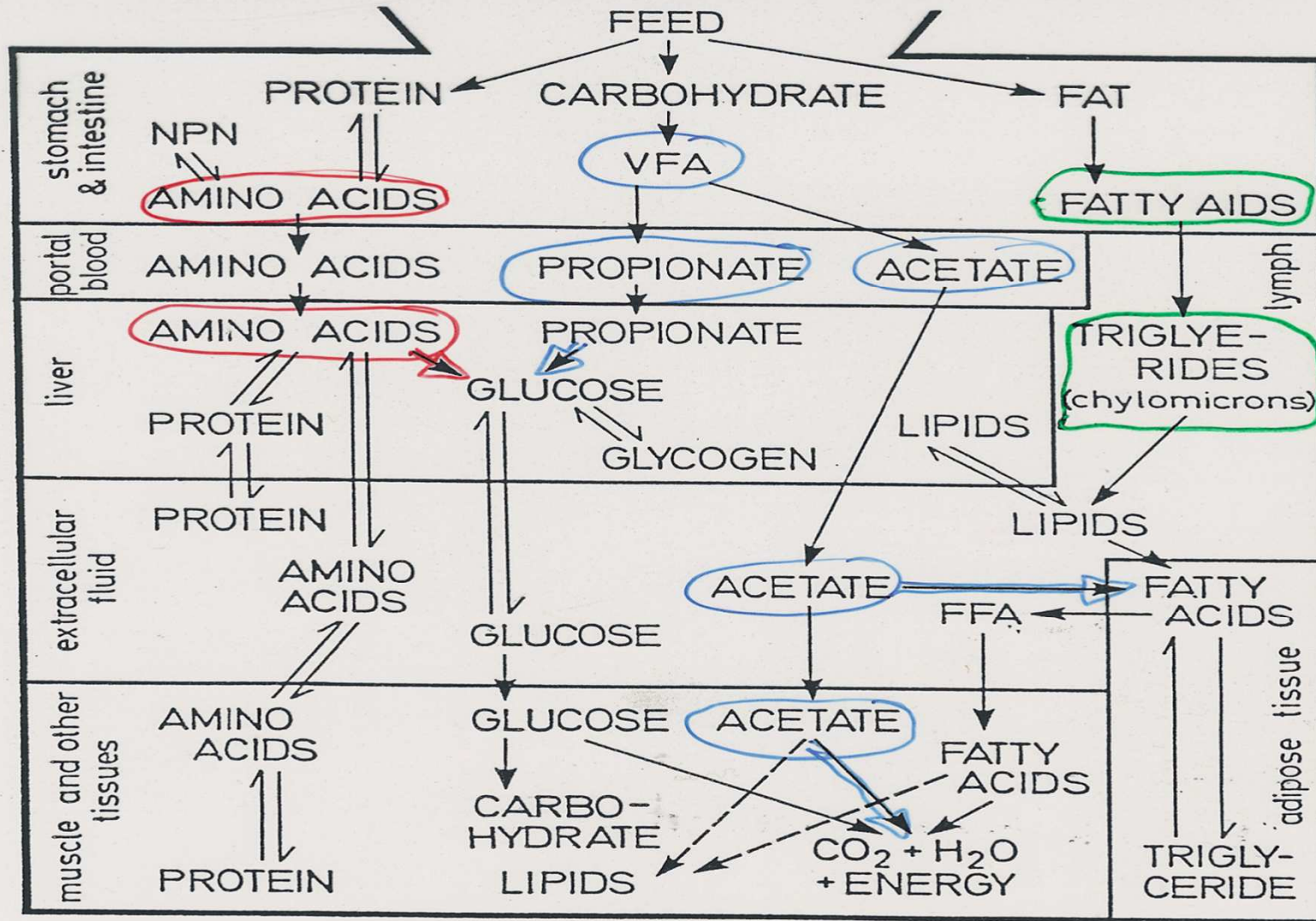
Næringsstoffordeling og hormonel regulering

- Hvilke næringsstoffer tilføres de perifere væv i kroppen fra mavetarmkanal og lever?
- Hvordan omsættes disse næringsstoffer i de perifere væv (dvs andre væv end mavetarmkanal og lever)?
- Hvad regulerer (styrer) omsætningen af næringsstoffer i de perifere væv?



- Nødvendigt for at forstå hvordan fordelingen af næringsstoffer mellem yveret og de øvrige perifere væv er reguleret

Næringsstofflow - drøvtyggere



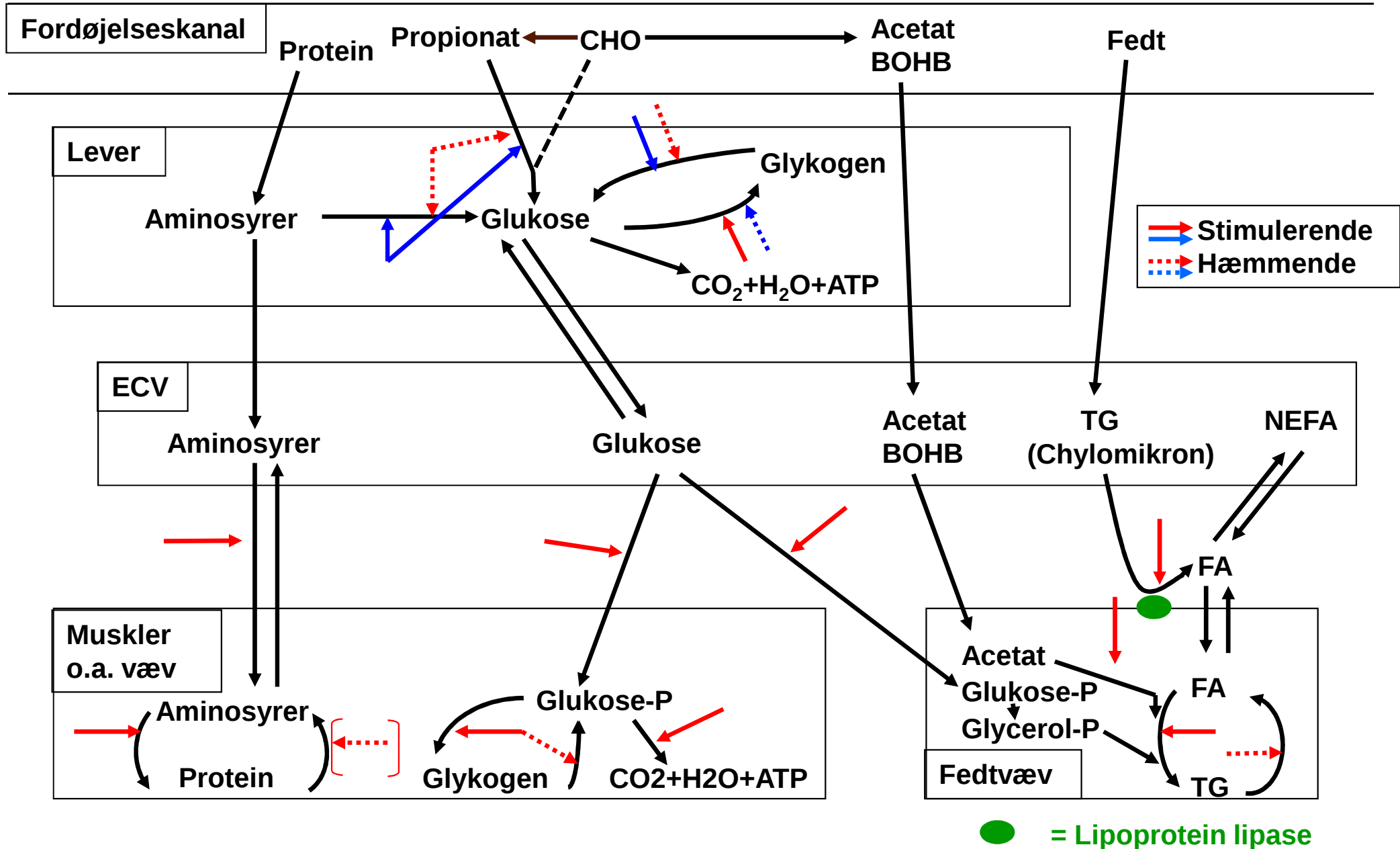
VFA =
SCFA =
Short Chain
Fatty Acids

FFA =
NEFA =
Non-Esterified
Fatty Acids

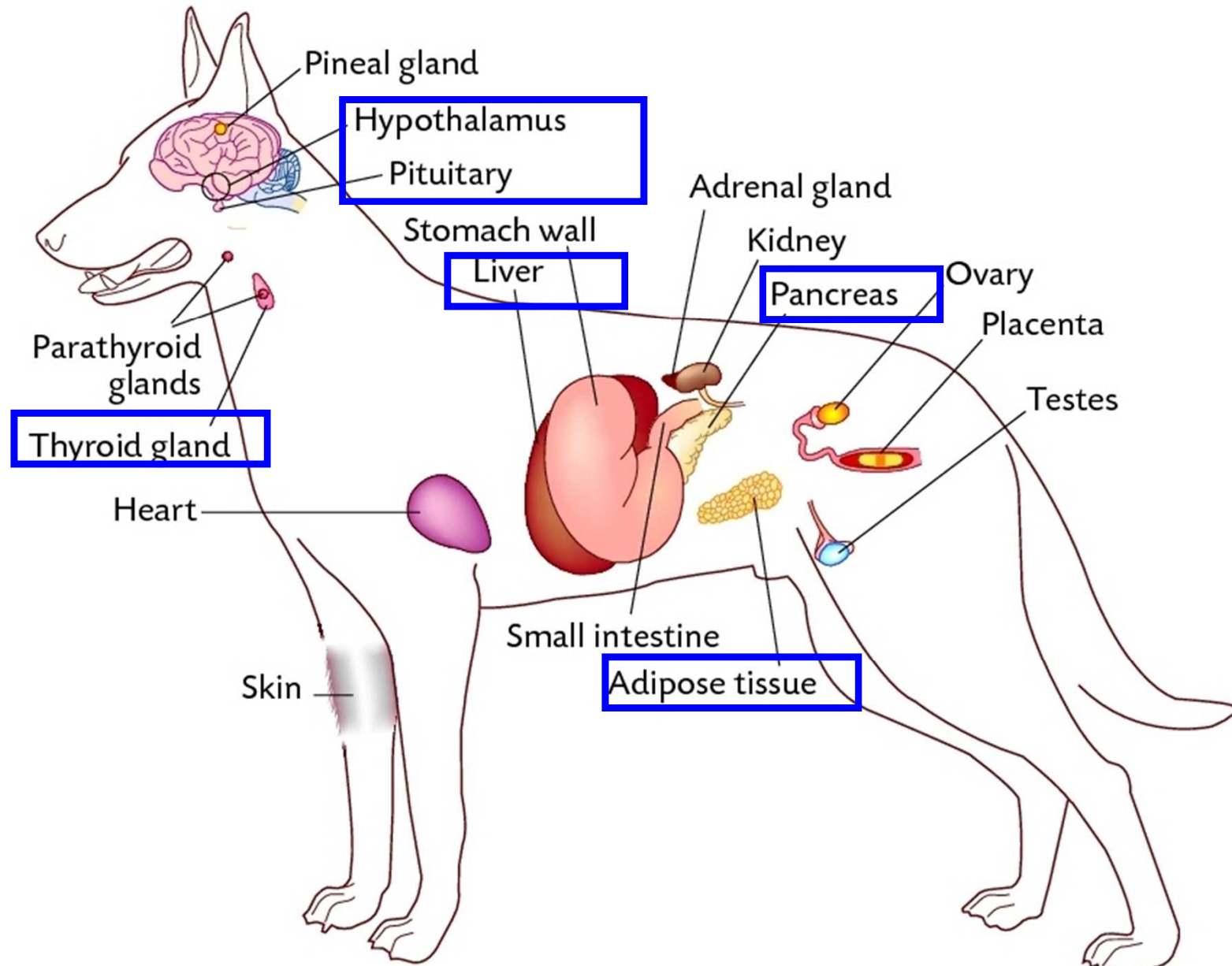
Glukose og CHO omsætning i perifere væv

Glukoseomsætning hos drøvtyggere

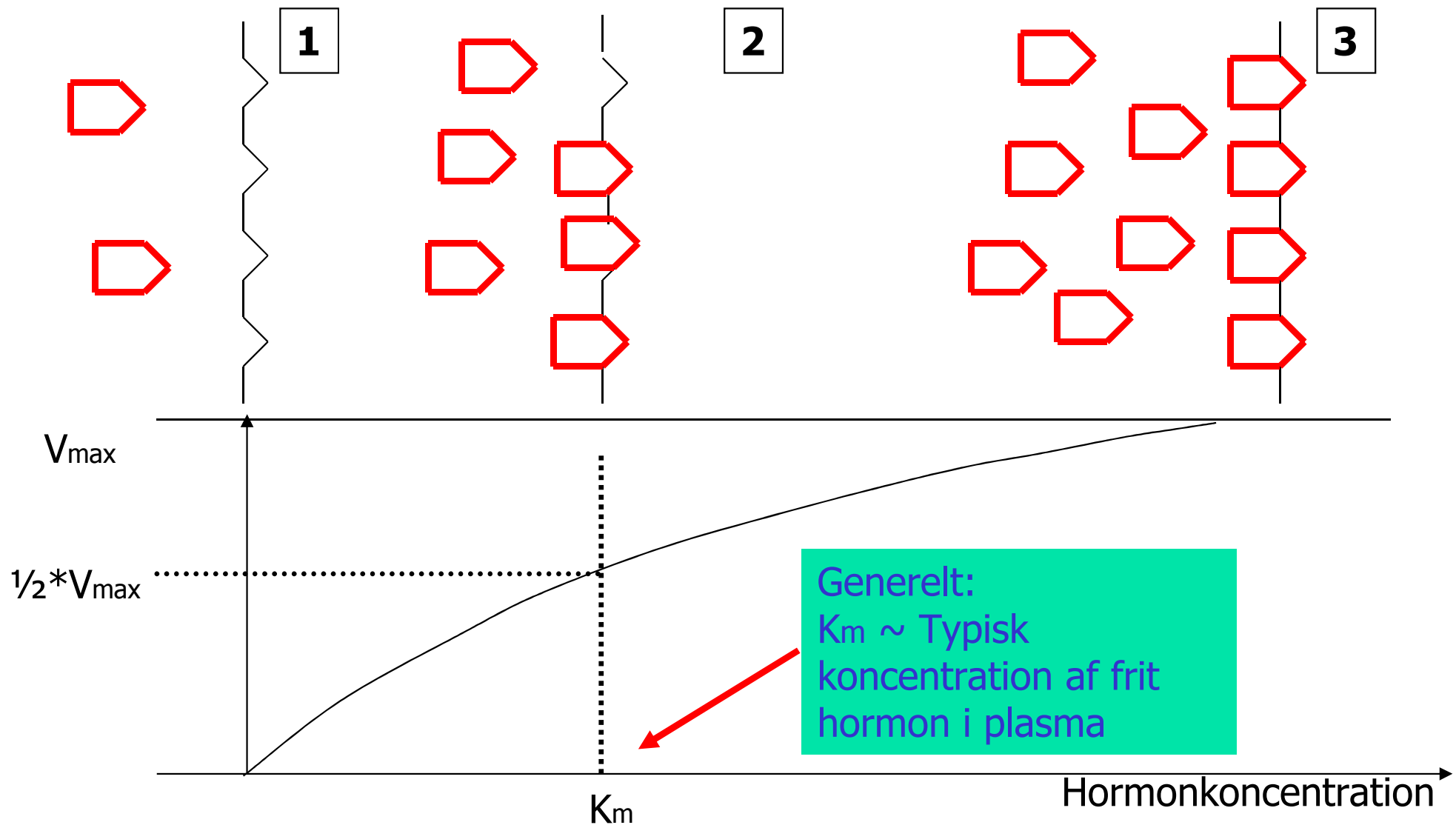
Regulering: Insulin + Glukagon



Endokrine organer (stofskifte)



Cellulært respons: Hormon-receptor kompleks dannelse



Glukose transportører: Yveret er uafhængigt af insulin !!!

Table 19–5. Glucose transporters in mammals.¹

	Function	K_m (mM) ²	Major Sites of Expression
Secondary active transport (Na⁺-glucose cotransport)			
SGLT 1	Absorption of glucose	0.1–1.0	Small intestine, renal tubules
SGLT 2	Absorption of glucose	1.6	Renal tubules
Facilitated diffusion			
GLUT 1	Basal glucose uptake	1–2	Placenta, blood-brain barrier, brain, red cells, kidneys, colon, many other organs
GLUT 2	B cell glucose sensor; transport out of intestinal and renal epithelial cells	12–20	B cells of islets, liver, epithelial cells of small intestine, kidneys
GLUT 3	Basal glucose uptake	<1	Brain, placenta, kidneys, many other organs
GLUT 4	Insulin-stimulated glucose uptake	5	Skeletal and cardiac muscle, adipose tissue, other tissues
GLUT 5	Fructose transport	1–2	Jejunum, sperm
GLUT 6	None	—	Pseudogene
GLUT 7	Glucose 6-phosphate transporter in endoplasmic reticulum	—	Liver, ? other tissues

+ yver

¹ Modified from Stephens JM, Pilch PF: The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin-responsive glucose transporter. Endocr Rev 1995;16:529.

² The K_m is the glucose concentration at which transport is half-maximal.

Insulin og glukagon:

Involveret i korttidsregulering

- **Glukosehomeostase = hovedformål !**
- **Ingen receptorer for insulin i yver => styrer fordelingen !!**
 - Glukoseoptag + forbrug i ikke-yvervæv
 - Insulin stimulerer
 - Glukoneogenese og glykogenolyse
 - Insulin hæmmer
 - Glukagon stimulerer
- Lipidomsætning
 - Lipogenese
 - Insulin stimulerer
 - Lipolyse
 - Insulin hæmmer
- Ie. akut regulering af i andre væv end
 - Næringsstofforsyning til perifere væv
 - Substrat oxidation (glukose <-> fedtsyrer)

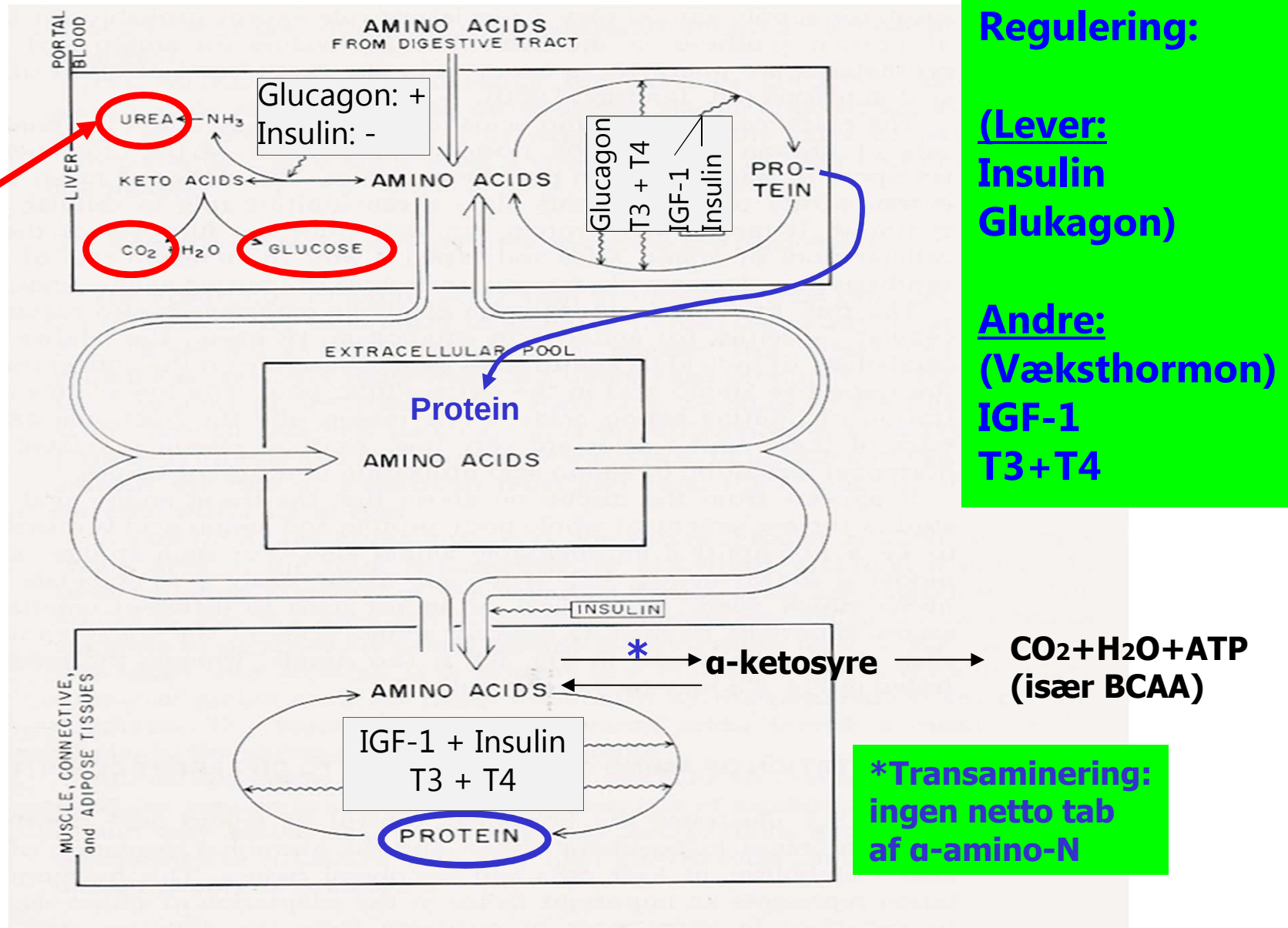
Aminosyrer og protein omsætning i perifere væv

Proteinomsætning

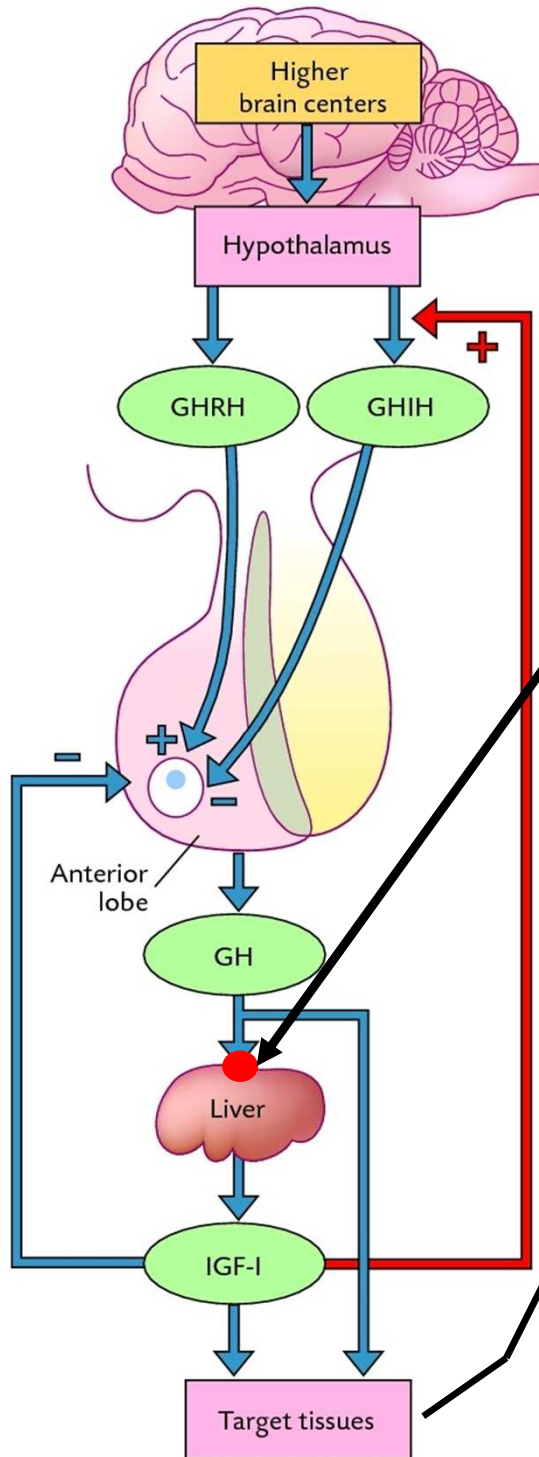
Behov for AA
fordi:

Nettotab af
 α -amino-N

Udskillelse i
foster/mælk



GH-IGF-1 akсен



GH receptor
 Syntese stimuleret af:
 - Insulin
 - Kønshormoner

IGF-1:
 Anabolisk

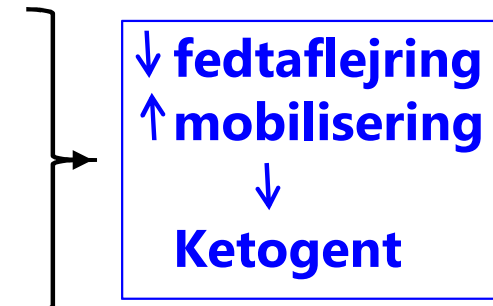
ST (GH):
 Diabetogent
 Lipolytisk
 Ketogent

	IGF-1:	GH:
	Protein syntese	Protein syntese (via IGF-1?)
	Epifyse-vækst!!	Epifysevækst (via IGF-1 !)
	(Anti-lipolytisk)	Lipolyse
	Mælkesyntese Blodflow	0 (- receptorer) !!!

Metabolske effekter: GH + IGF-1

- GH

- Stimulerer lipolyse i fedtvæv
- Sænker insulin følsomhed
- Øger følsomhed for adrenalin (fedtvæv)
- Ved lavt insulinniveau øges GH syntese
 - Pga lav IGF-1: nedsat negativ feed-back inhibering af GH sekretion

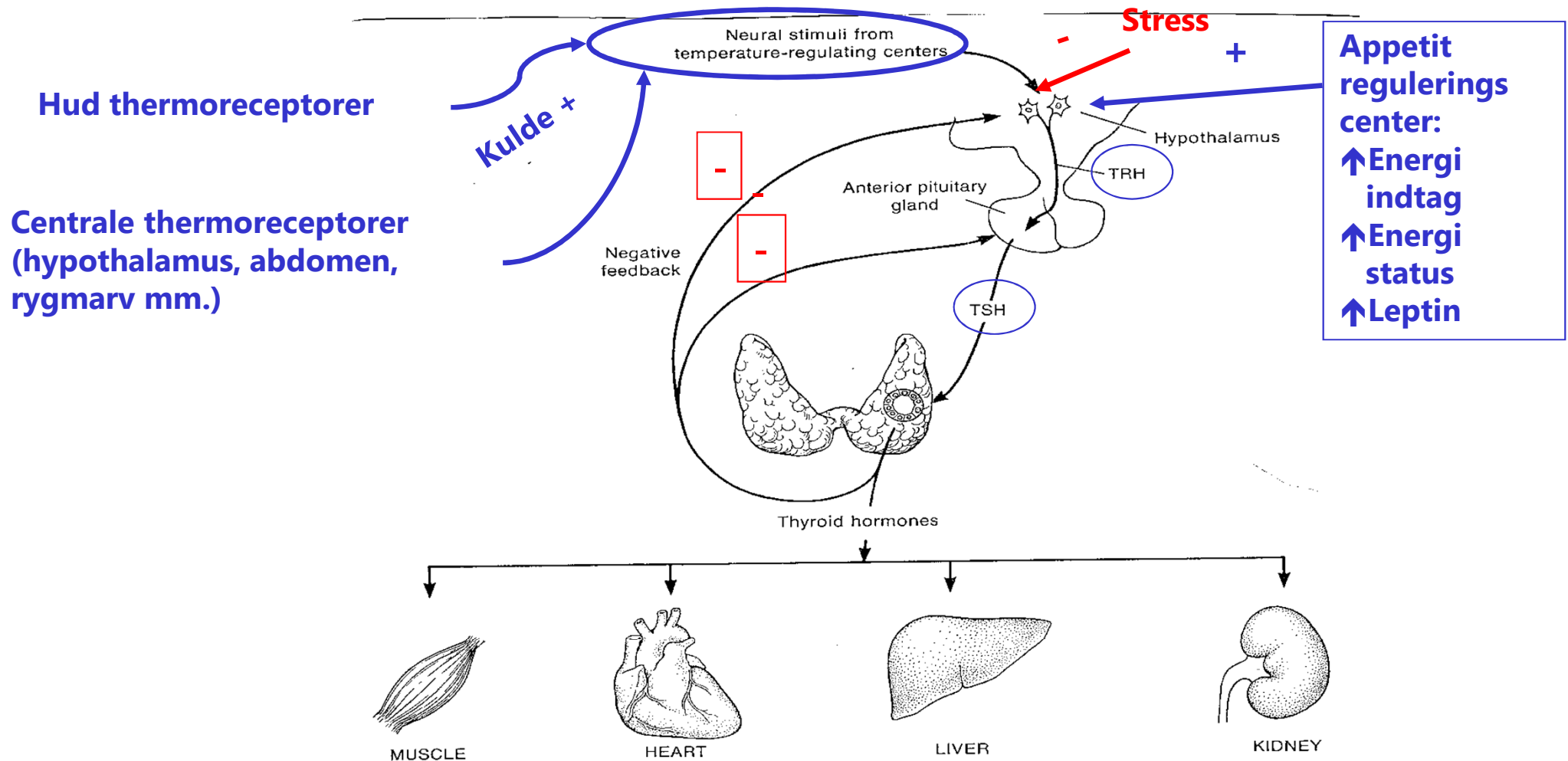


- IGF-1

- Syntese stimuleres direkte af GH
 - Og indirekte af insulin (via GH receptor syntese)
- ↑ vækst og udvikling (anabolisk)
 - Proteinsyntese
 - Længdevækst i knogler !!!
- ↑ celleproliferation
- ↓ apoptosis (programmeret celledød)

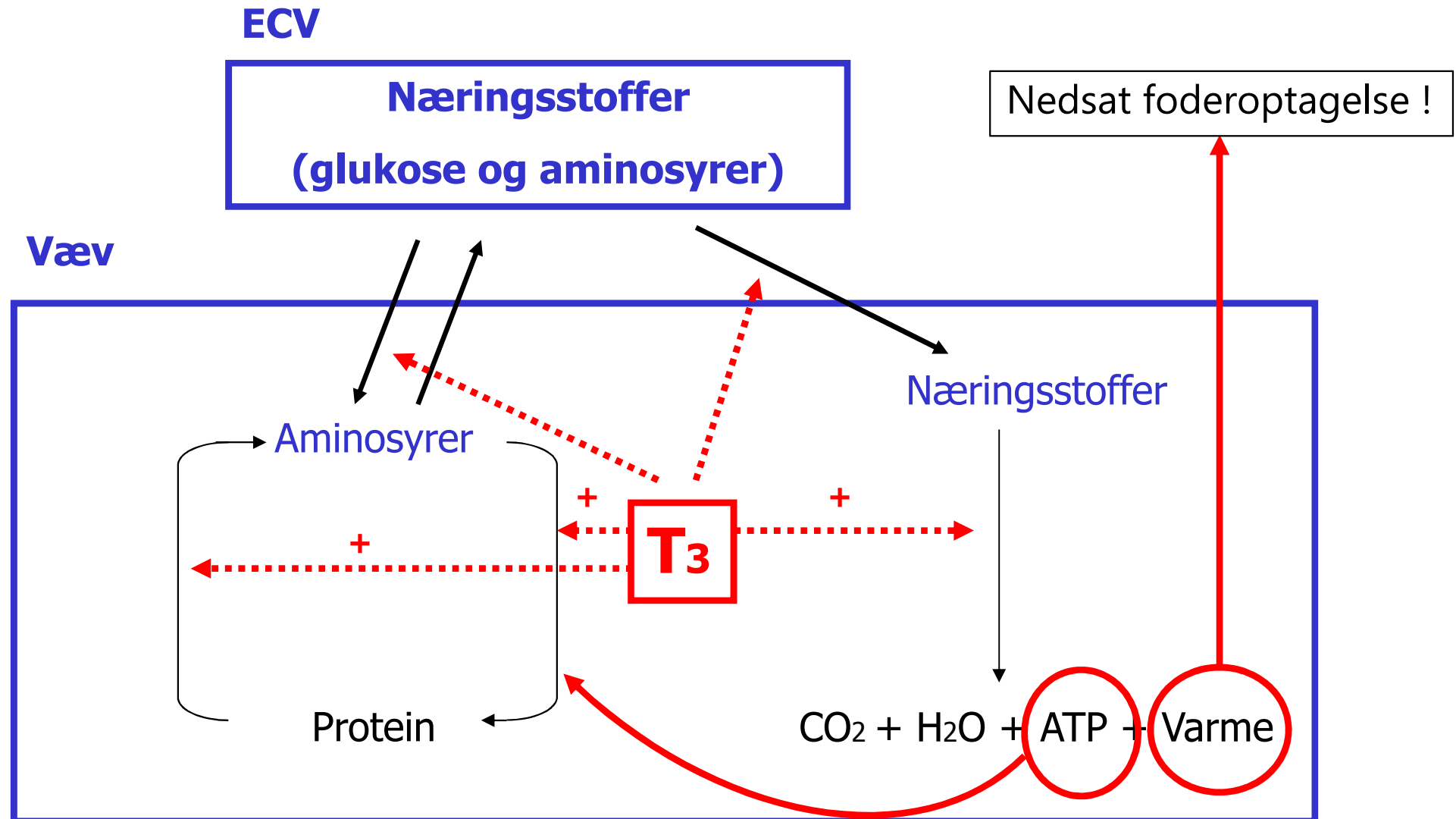
Vedligehold af syntese kapacitet i yver !

T3+T4: Thyroid hormon akсен



- Øget ilt forbrug og varme produktion, kalorigen effekt
- Normal vækst + udvikling
- Generel metabolisk aktivitet (syntese + lyse) (Bla ↑ CHO metabolisme; ↑ ATP)

Metabolske effekter af thyroid hormoner



Metabolske effekter af T3 + T4

- Sekretion stimuleres af:
 - ↑ foderindtag og energistatus i kroppen (signal = leptin?)
 - ↓ temperatur (thermoregulering)
- Stimulerer metabolisme -> energiforbrug og varmeproduktion (basal stofskifte)
 - (Pga opregulering af antal af receptorer i yver
=> yveret påvirkes ikke af fald i T3+T4 i tidlig laktation)
- Kritisk for:
 - Normal vækst og udvikling (modning)
 - Tilpasning af ikke-yvervæv til laktation
 - Nedsættelse af metabolisme i ikke-yvervæv
 - ~nedsættelse af vedligeholdelses behov)

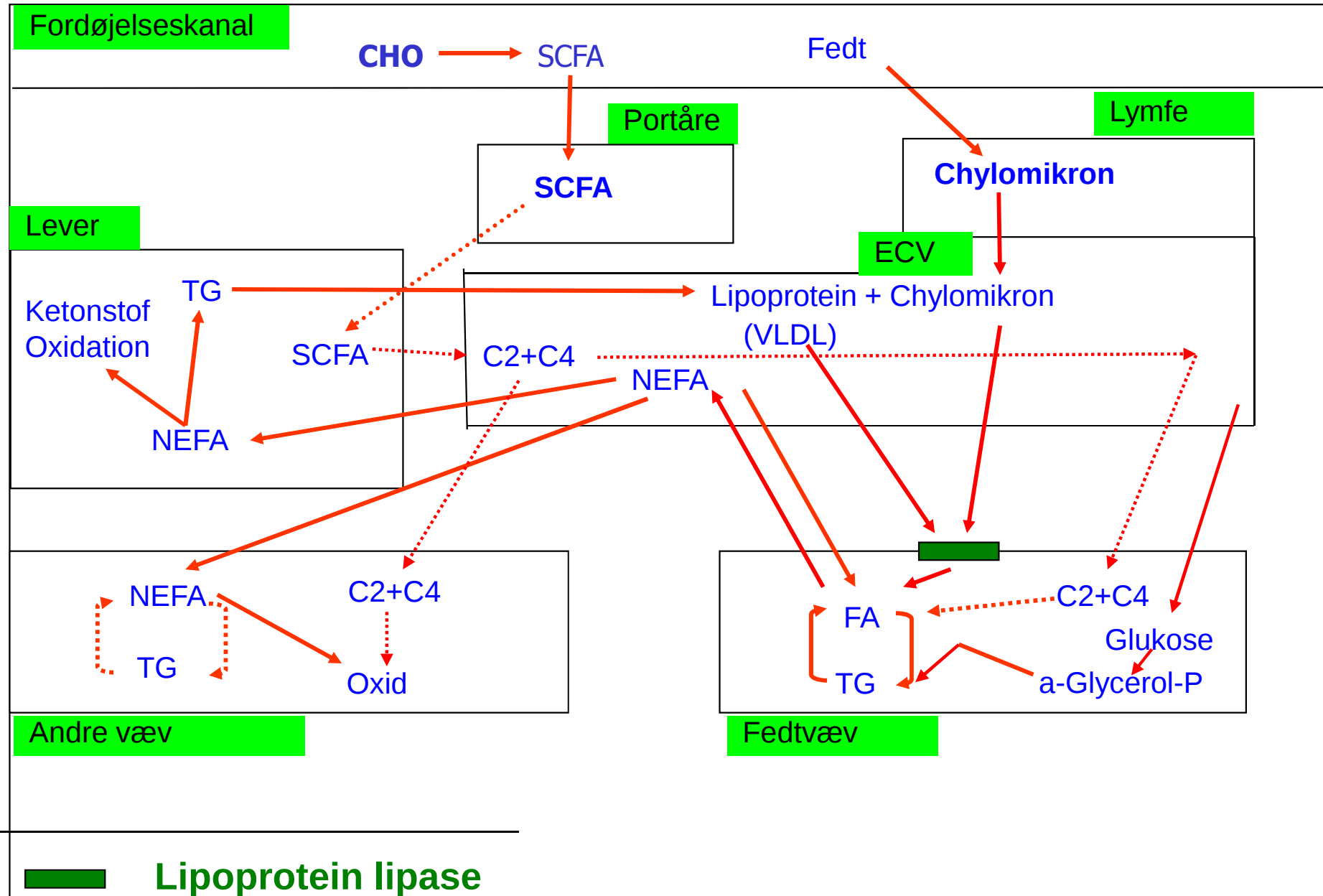
Plasma lipider og lipid omsætning i perifere væv

Plasma lipider: NEFA, triglycerid (og SCFA)

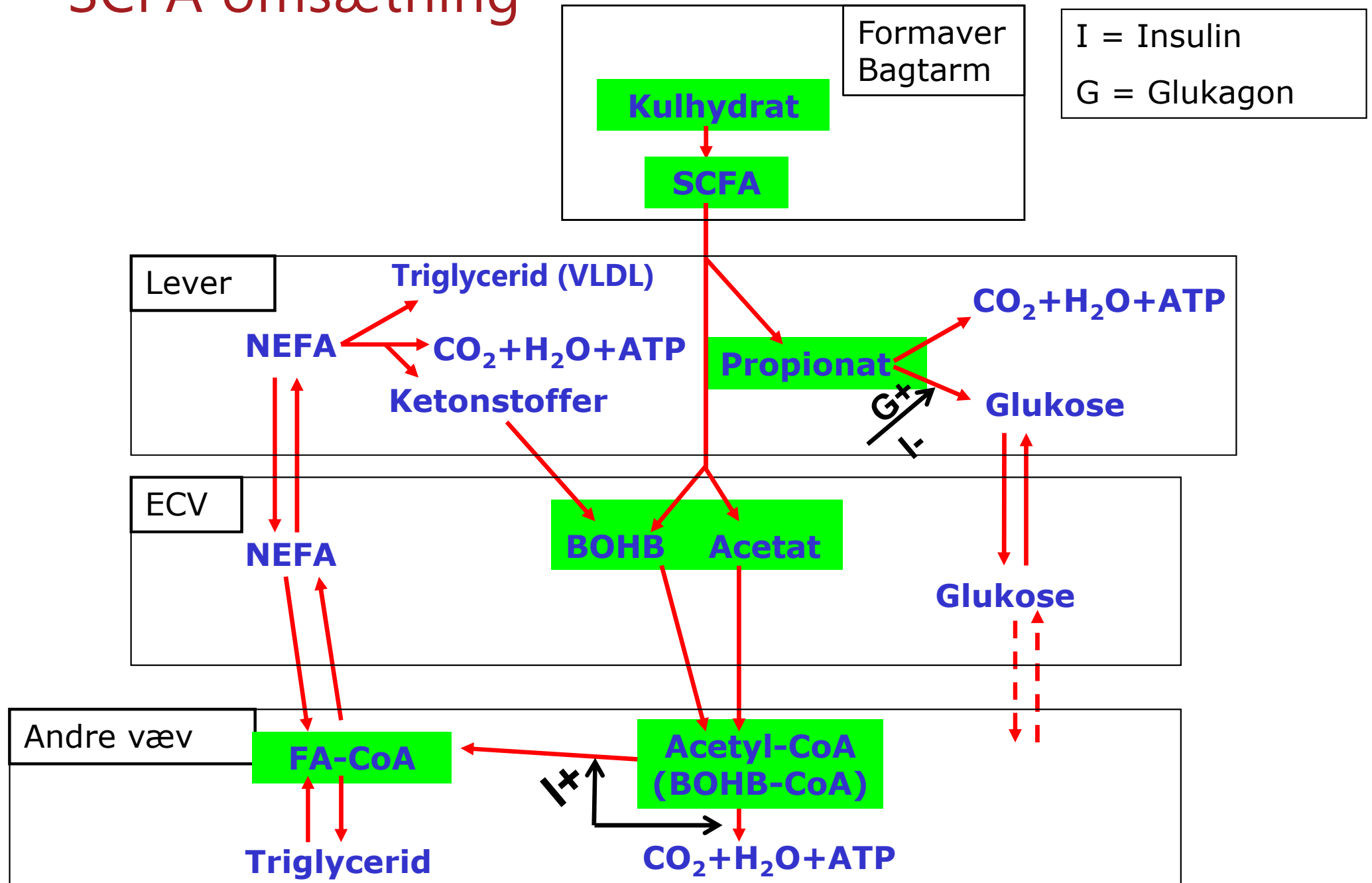
- NEFA
 - Cirkulerer frit i blod men associeret til proteinet albumin
 - Stammer fra nedbrydning af fedt i fedtvæv
- Triglycerid
 - Chylomikronfedt
 - Absorberet fedt (TG; absorberes til lymfe UDENOM lever)
 - VLDL (Very low density lipoprotein)
 - Lipoprotein kompleks dannet i lever, som transporterer TG
 - Ligner chylomikronfedt
 - (LDL, HDL = andre lipoproteiner fra lever)
- SCFA
 - Acetat
 - Butyrat -> BOHB (reelt et ketonstof)

***Vidt forskellige omsætningsveje (forskellige puljer!)
Forskellige tilgængelighed i væv og dermed fysiologisk funktion
Men der er udveksling af stof (fedtsyrer) imellem dem***

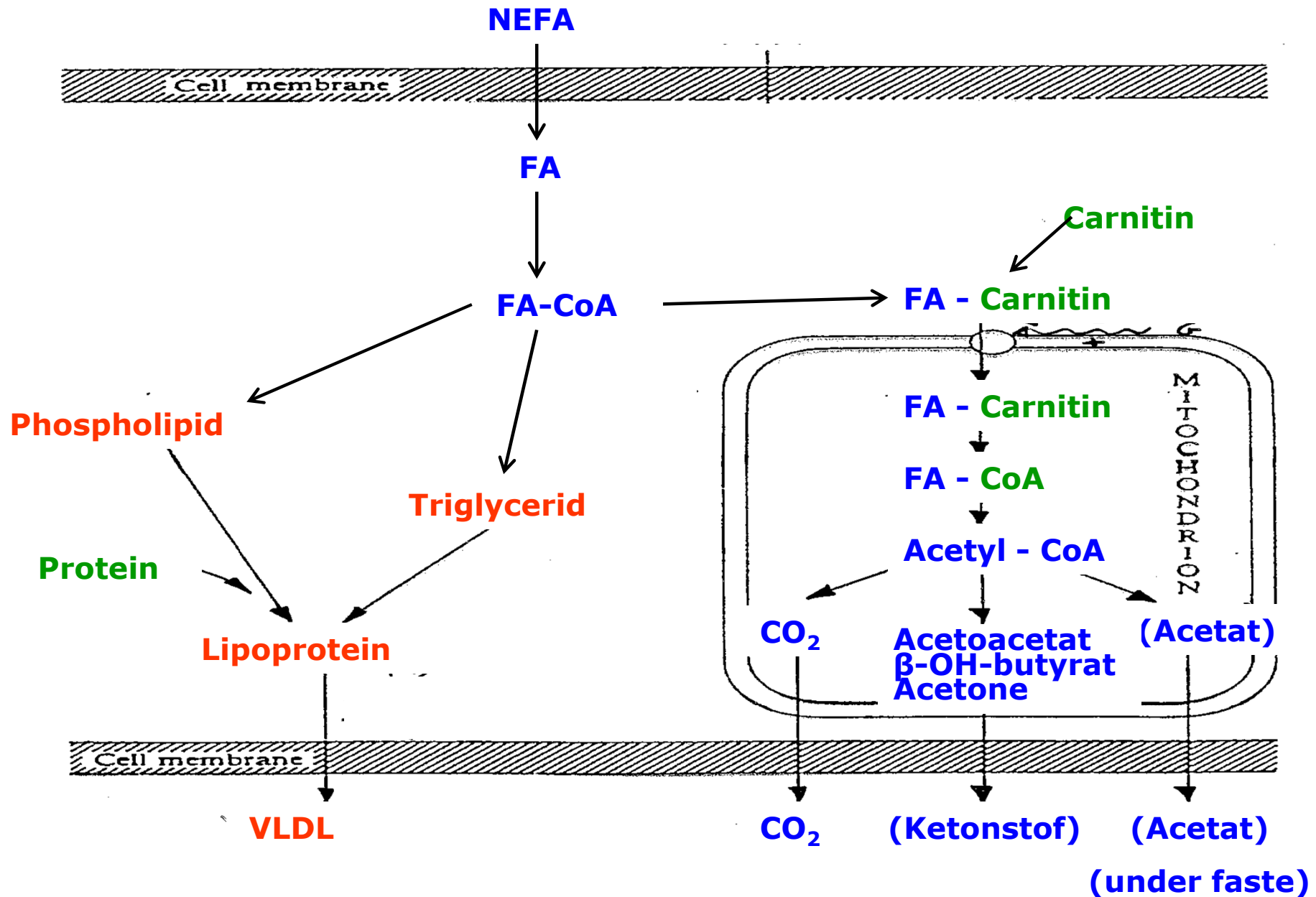
Lipidomsætning - pattedyr



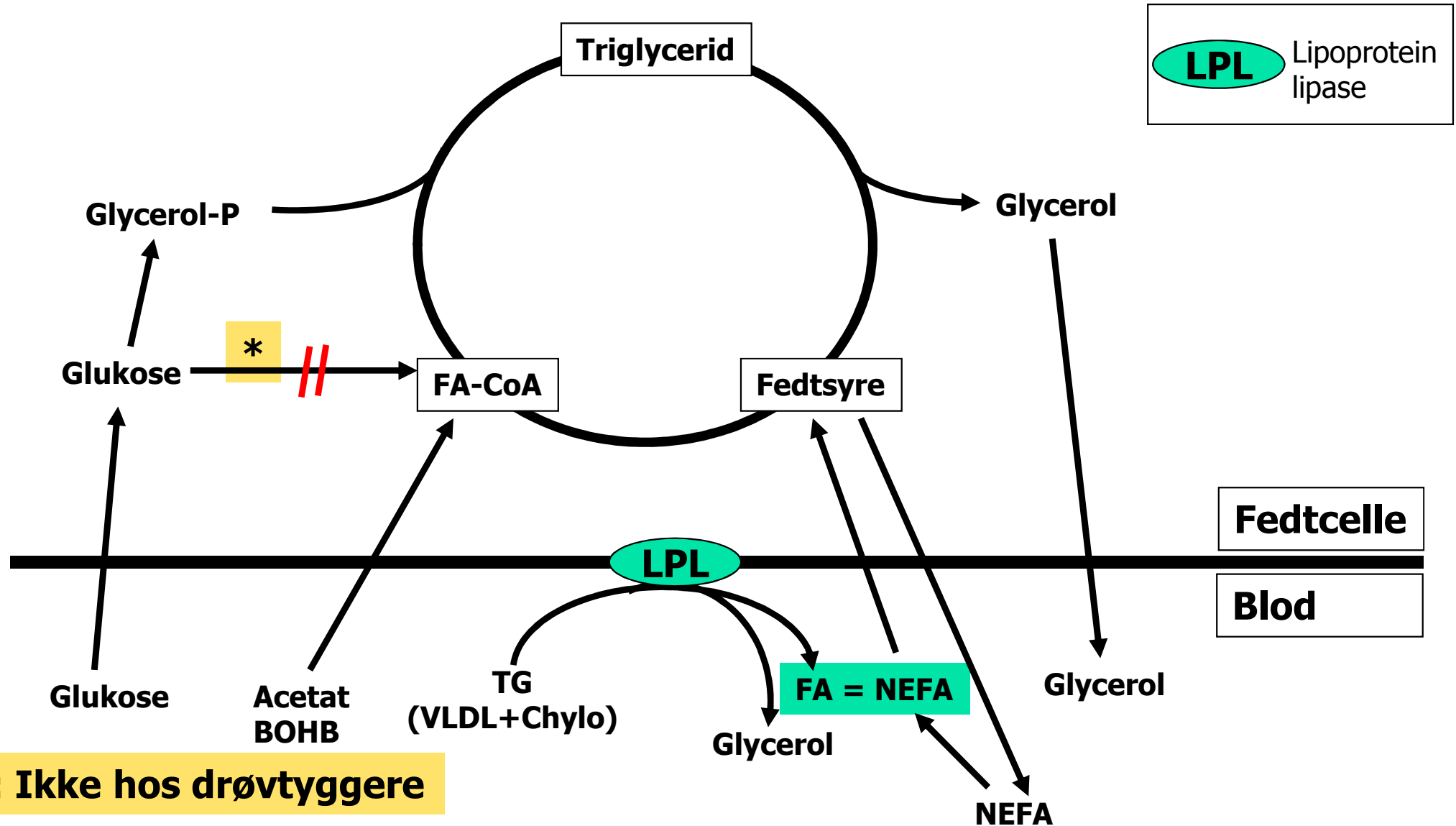
SCFA omsætning



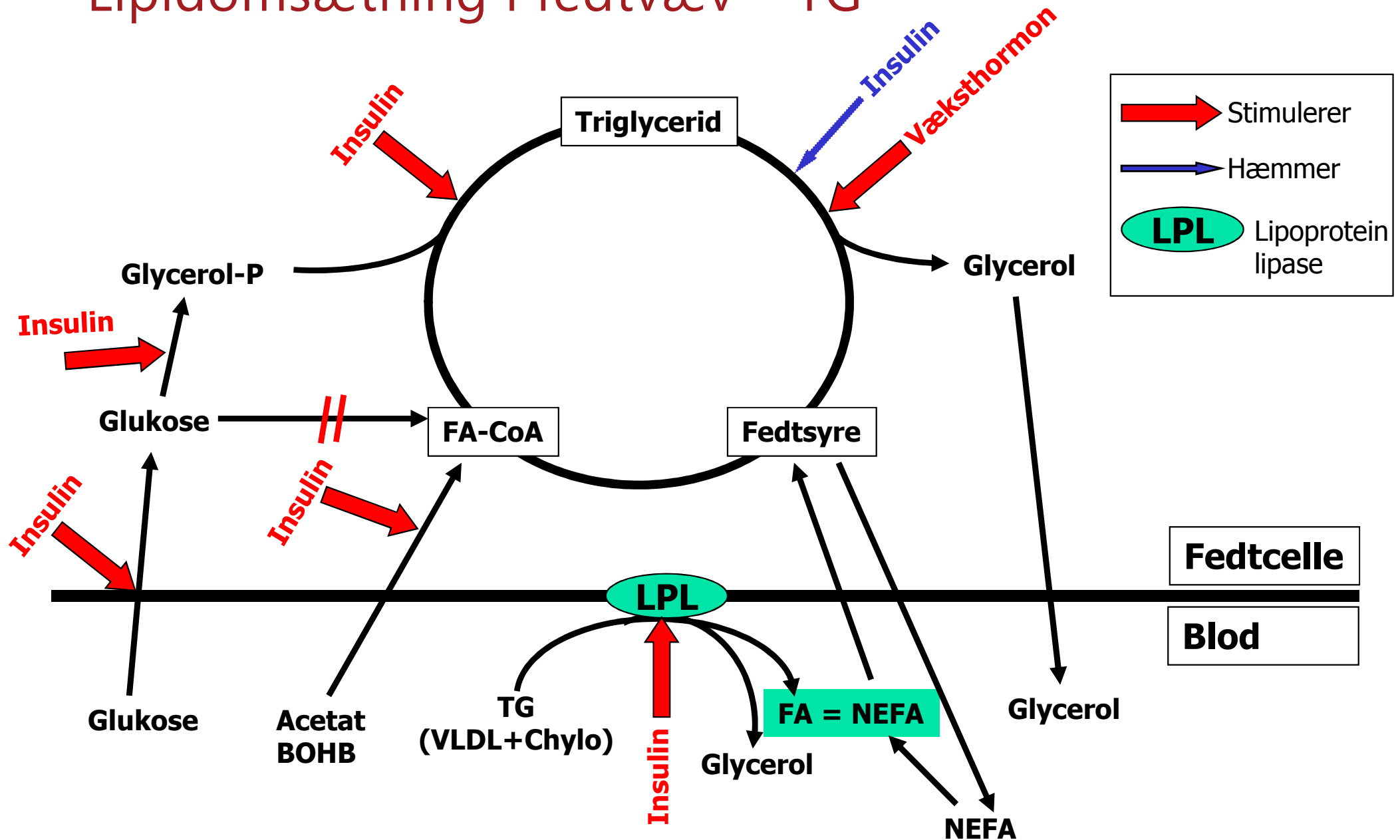
Lipidomsætning – lever



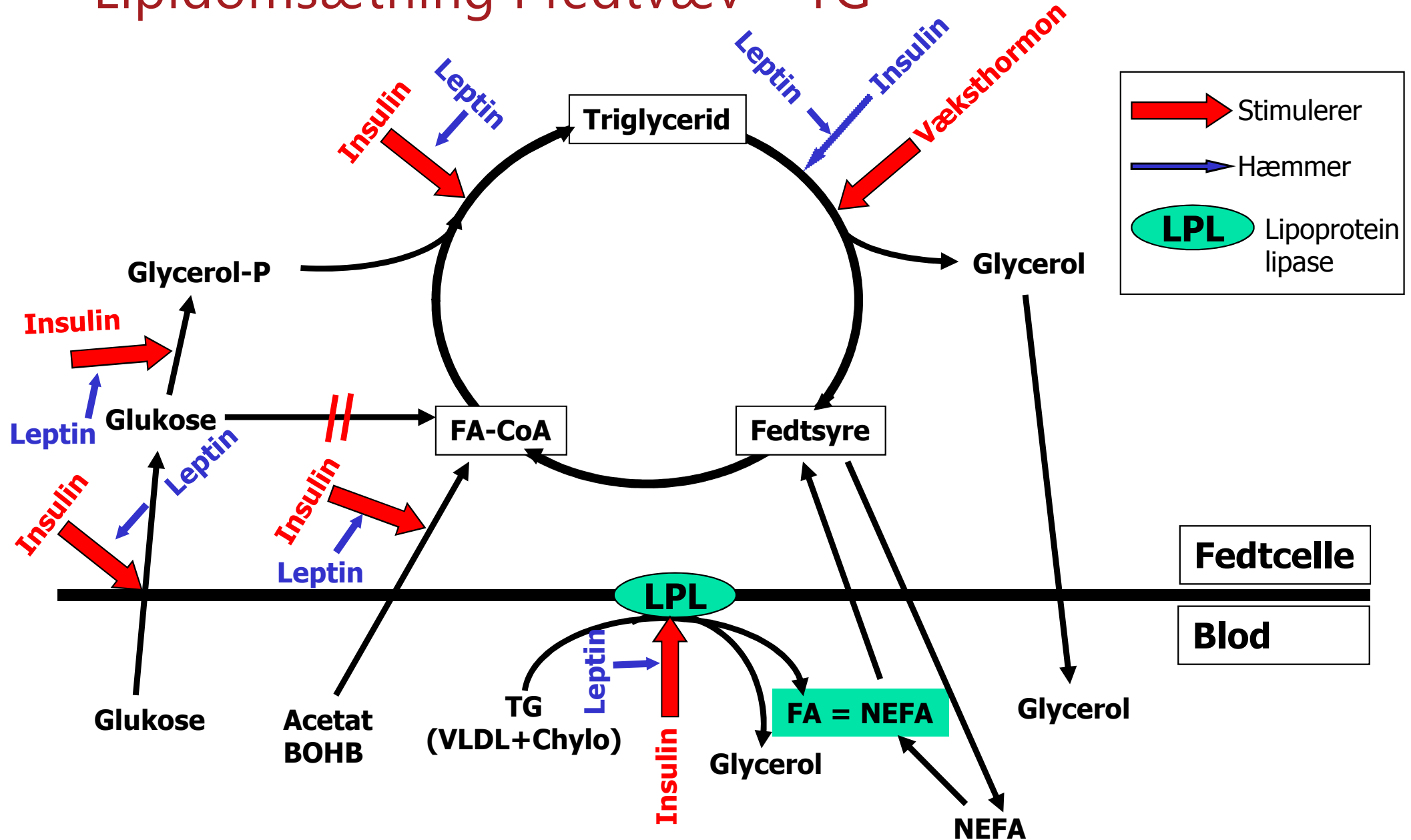
Lipidomsætning i fedtvæv – TG



Lipidomsætning i fedtvæv – TG



Lipidomsætning i fedtvæv – TG



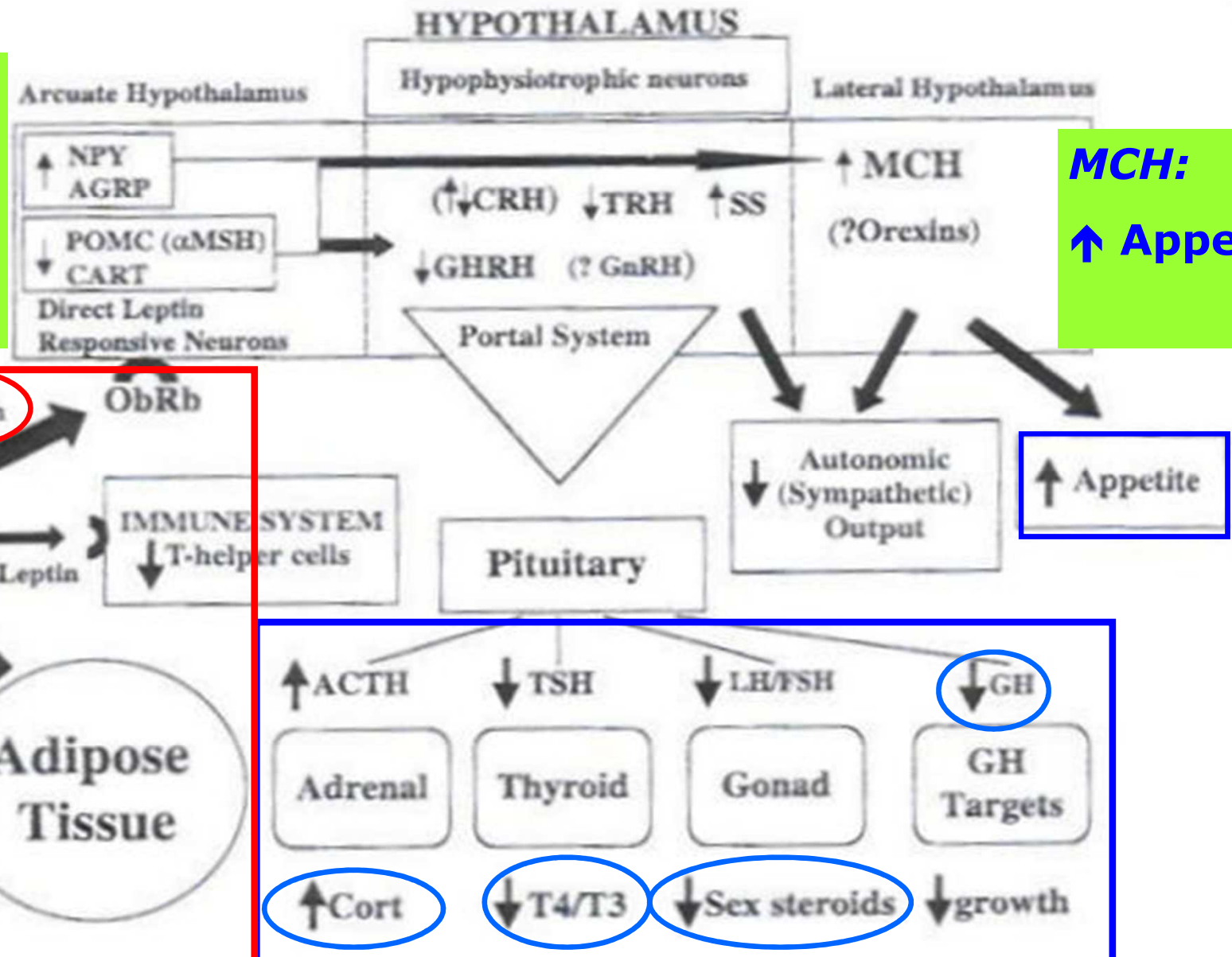
Leptin og metabolisk regulering

NPY + AGRP:

↑ Appetit

α MSH + CART:

↓ Appetit



MCH:
↑ Appetit

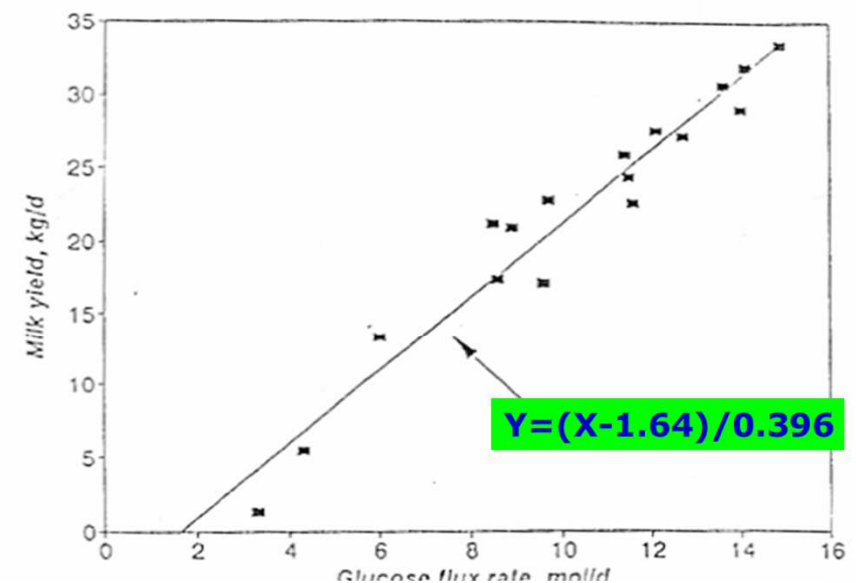
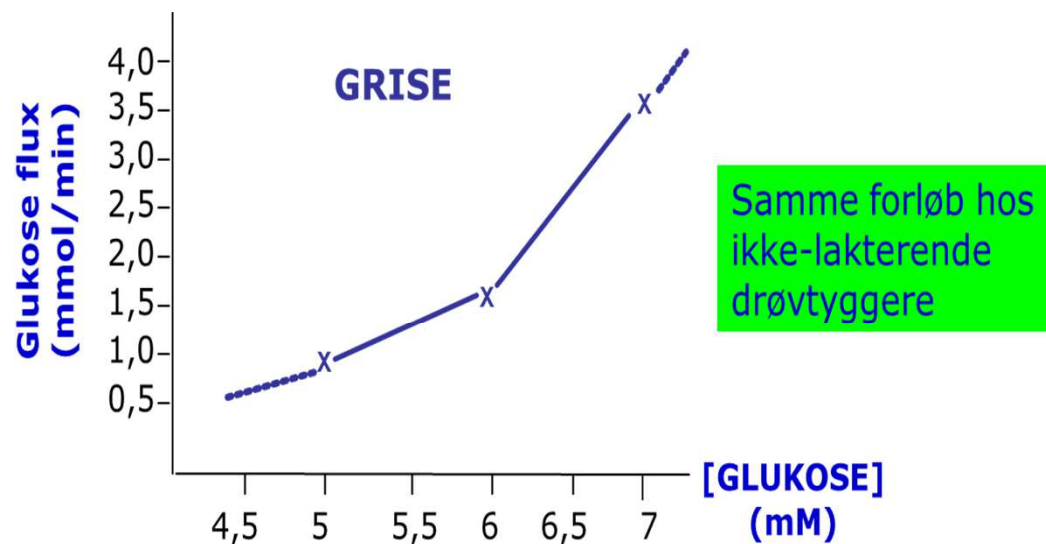
Leptin

- Dannes i hvidt fedtvæv proportionalt med størrelsen
- Lipostatisk effekt dvs:
 - Hæmmer appetit
 - => Fede køer har mindre appetit !!!
 - Øget thermogenese (energiudgifter)
- Nødvendigt for kønsmodning
 - Reproduktion <-> ernæringsstatus
- Stimulerer indirekte sekretion af andre hormoner
 - Metabolske: T3+T4, GH
 - Reproduktions: LH+FSH
- Meget man stadig ikke ved !

Teoretisk øvelse:

Omsætning af glukose i blodet

1. Diskutér hvorfor der er en progressiv stigning i flux (F) med stigende glukose koncentration hos dyr i vækst (eksempel med gris vist i figuren til venstre), men ikke hos lakterende køer, hvorimod der hos køer er en lineær sammenhæng mellem mælkeydelse og flux (figuren til højre)?
2. Beregn puljestørrelsen (P) af glukose ved en koncentration på 6 mM, når det antages at ECV udgør 22% af kropsvægten
3. Beregn omsætningshastigheden (O) af glukose når $\text{Flux} = P * O$



Uddybende informationer og definitioner

Omsætningshastighed (O):

Udtrykkes ofte ved en hastighedskonstant for puljens omsætning, dvs. et tal der angiver hvor stor en del af puljen, der omsættes pr. tidsenhed. Andelen kan også angives som %.

I forsøg bestemmes omsætningshastigheden ofte ved enkelt injektion af f.eks. radioaktivt mærket stof. Ved bestemmelse af den specifikke aktivitet (eks. mængden af radioaktivt mærket glukose divideret med den totale mængde glukose i et givet volumen plasma, eks MBq/mmol). Ved afbildning af den specifikke aktivitet som funktion af tiden (forsvindingskurve) kan hældningskoefficienten på forsvindingskurven bestemmes, som vil være lig med omsætningshastigheden. Forsvindingen vil for de ekstracellulære puljer være en første ordens proces, og man har derfor:

I. $dc/dt = -kc$, der giver

II. $\ln(c) = -kt + \ln(c_0)$

hvor c er koncentrationen af mærket stof i puljen, og når der er tale om radioaktivt mærket stof udtrykkes koncentrationen som specifik aktivitet. Hastighedskonstanten, dvs. omsætningshastigheden af puljen, er dermed lig med $-k$.

Puljestørrelse (P):

Den totale mængde stof i puljen. Kan bestemmes i ovennævnte type forsøg ved almindelig fortyndingsprincip, hvor man kender den injicerede dosis (D , mængde radioaktivt stof eks. MBq), og kan ekstrapolere fortyndingskurven for specifik radioaktivitet tilbage til tiden 0, dvs bestemme c_0 - den specifikke aktivitet man ville have fundet i puljen, hvis hele den injicerede dosis var blevet opblandet instantant. Puljestørrelsen kan da beregnes som D/c_0

Strømningshastighed (S):

Kaldes også flux. Mængden af stof, der strømmer gennem reaktionsvejene ind og ud af puljen pr. tidsenhed. Beregnes som $S = P \cdot O$

Dag 1 – 2. del:

Laktation, mælkesyntesen og dens regulering

- Forandringer i yveret gennem opvækst og laktation
 - Yverets udvikling
 - Laktationens igangsættelse og vedligehold
 - Goldperiodens betydning
- Næringsstofforbrug i yveret og mælkesyntese
 - Substrater der optages fra blodet
- Mælkesekretion og udmalkningens betydning
- Introduktion til Case 2:
 - Modelberegninger over yverets næringsstofomsætning

Yverets udvikling og regulering

Allometrisk vækst

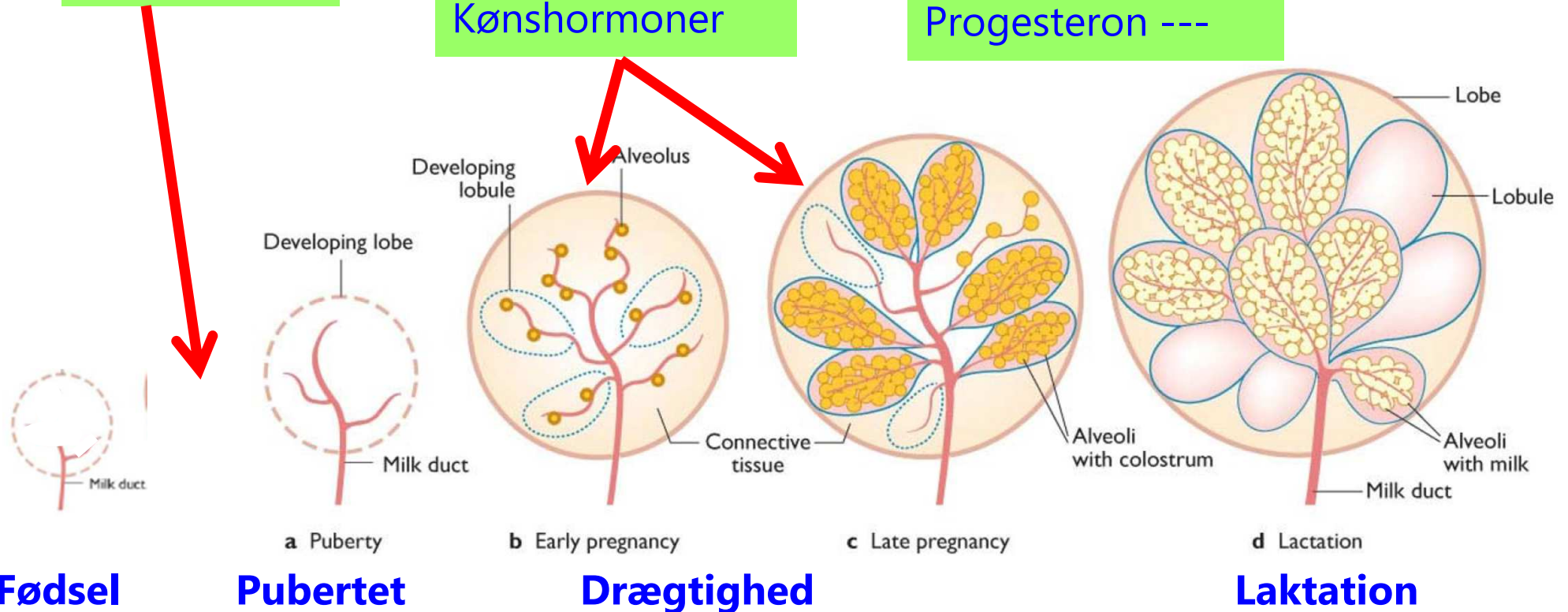
Kvæg:
(GH)+IGF-1

Allometrisk vækst

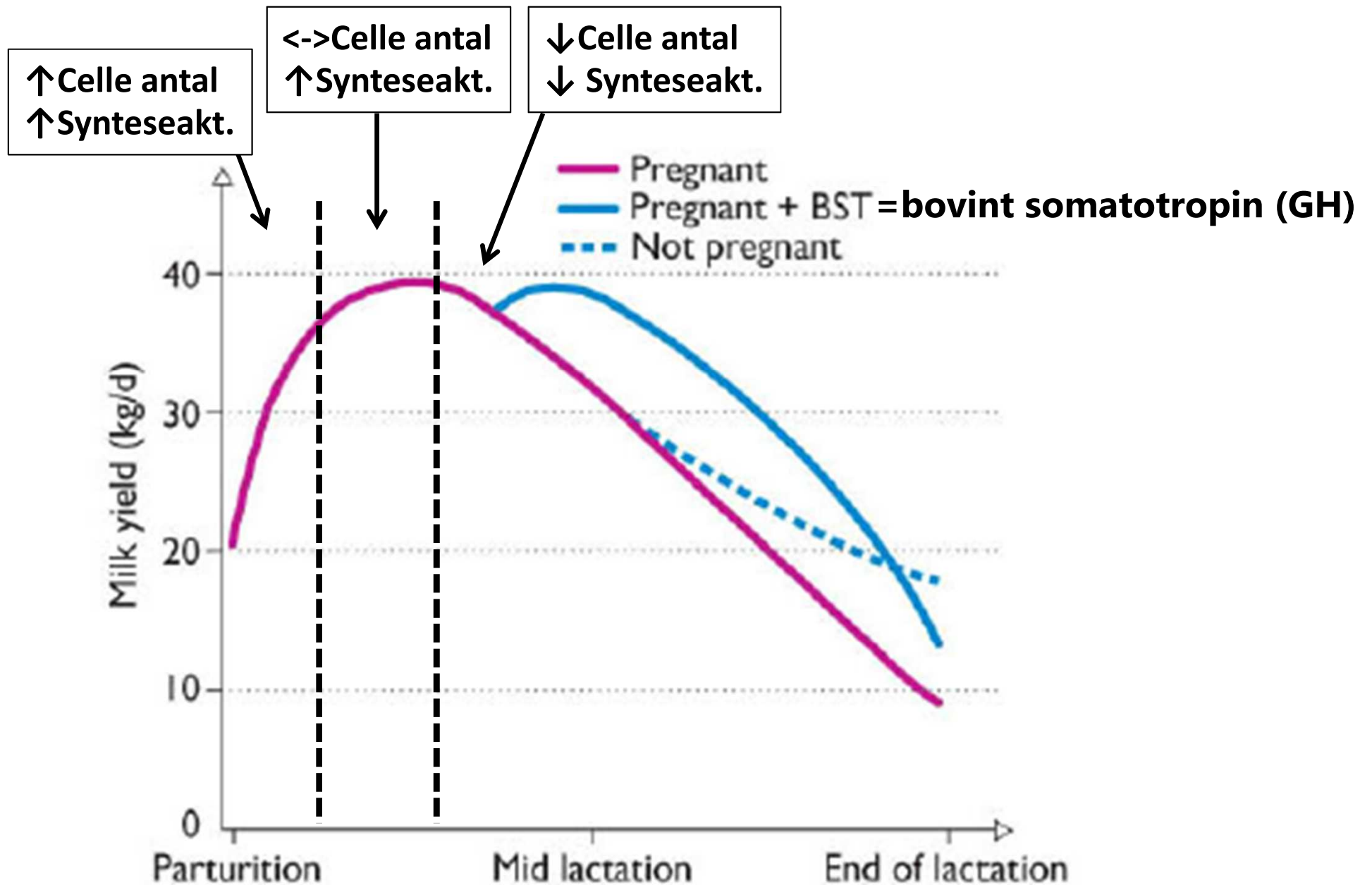
Kvæg:
(GH) + IGF-1
Kønshormoner

Laktogenese

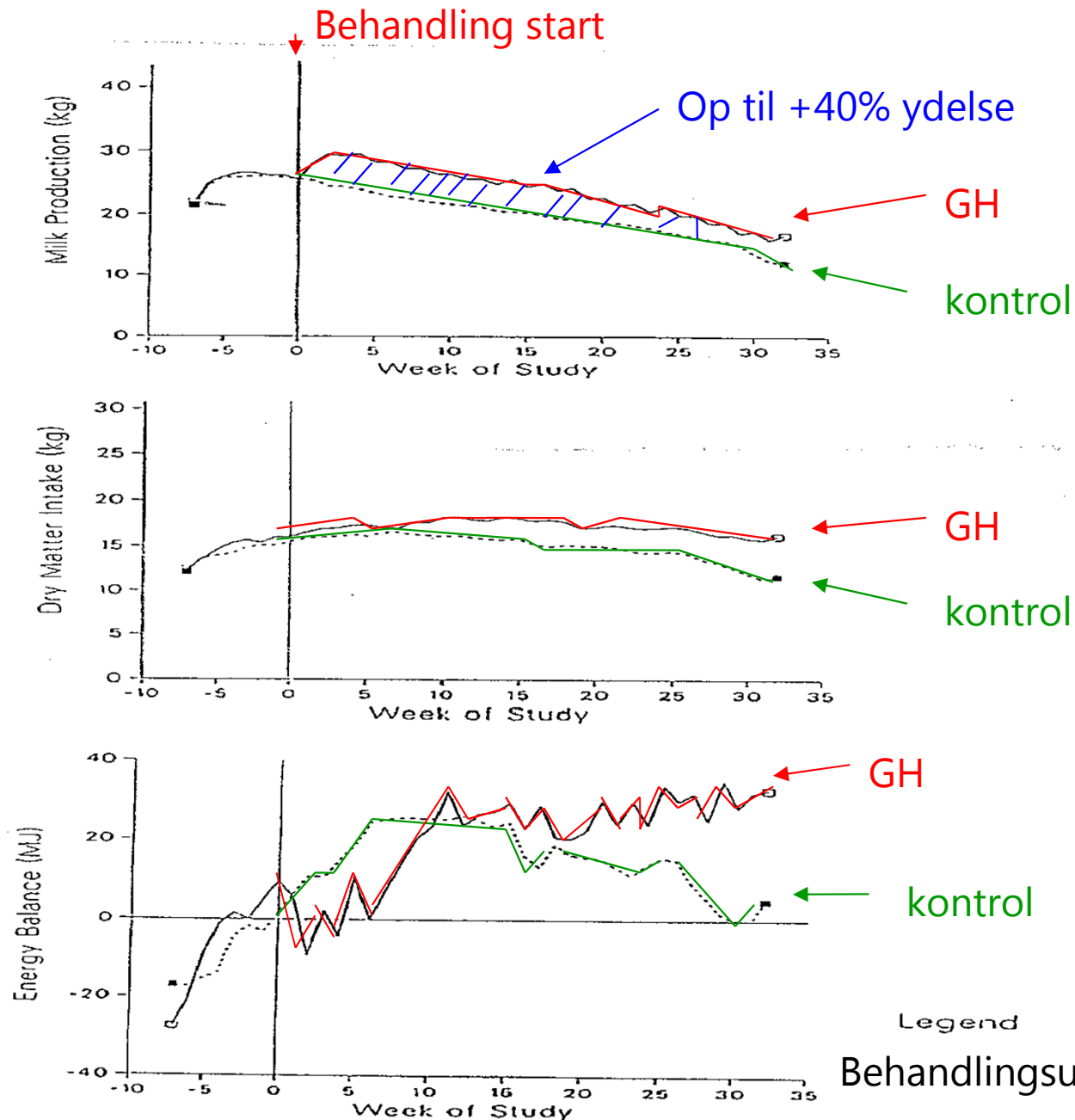
Kvæg:
Prolaktin +++
Progesteron ---



Laktationskurve - køer



GH: galaktopoetisk



GH:

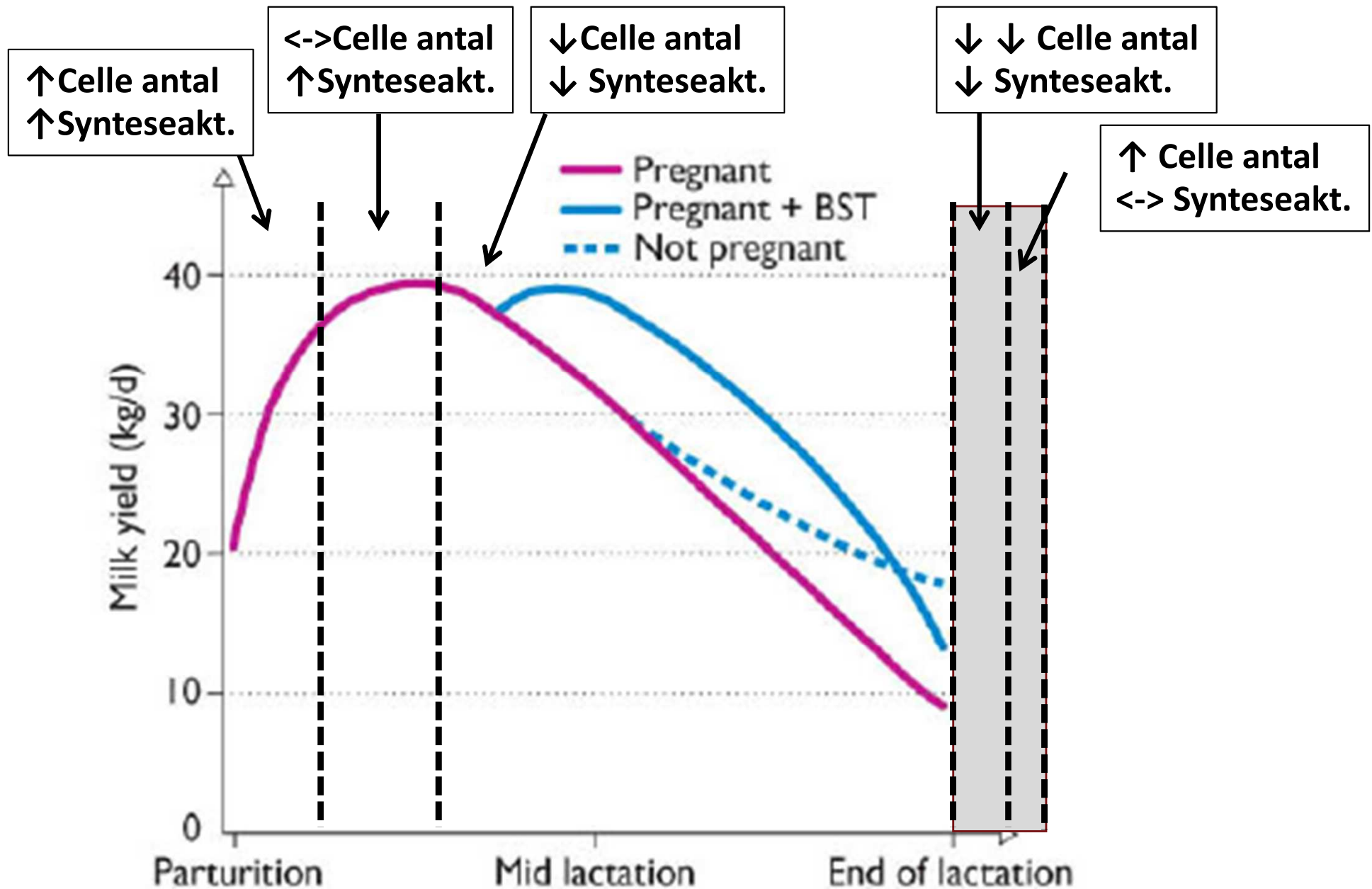
Eneste kendte hormon, der stimulerer mælkekirtlen syntesekapacitet under laktation

Men: Ingen GH receptorer i yveret

Dvs reelt via IGF-1

Fra: Phipps (1989). I: Use of somatotropin in livestock production (Sejrsen et al., Eds.) Elsevier, pp 88-119

Laktationskurve – køer: goldperiode



Goldning

Ikke drægtigt dyr: Total involution af yveret

Drægtigt dyr: alveole struktur stort set intakt

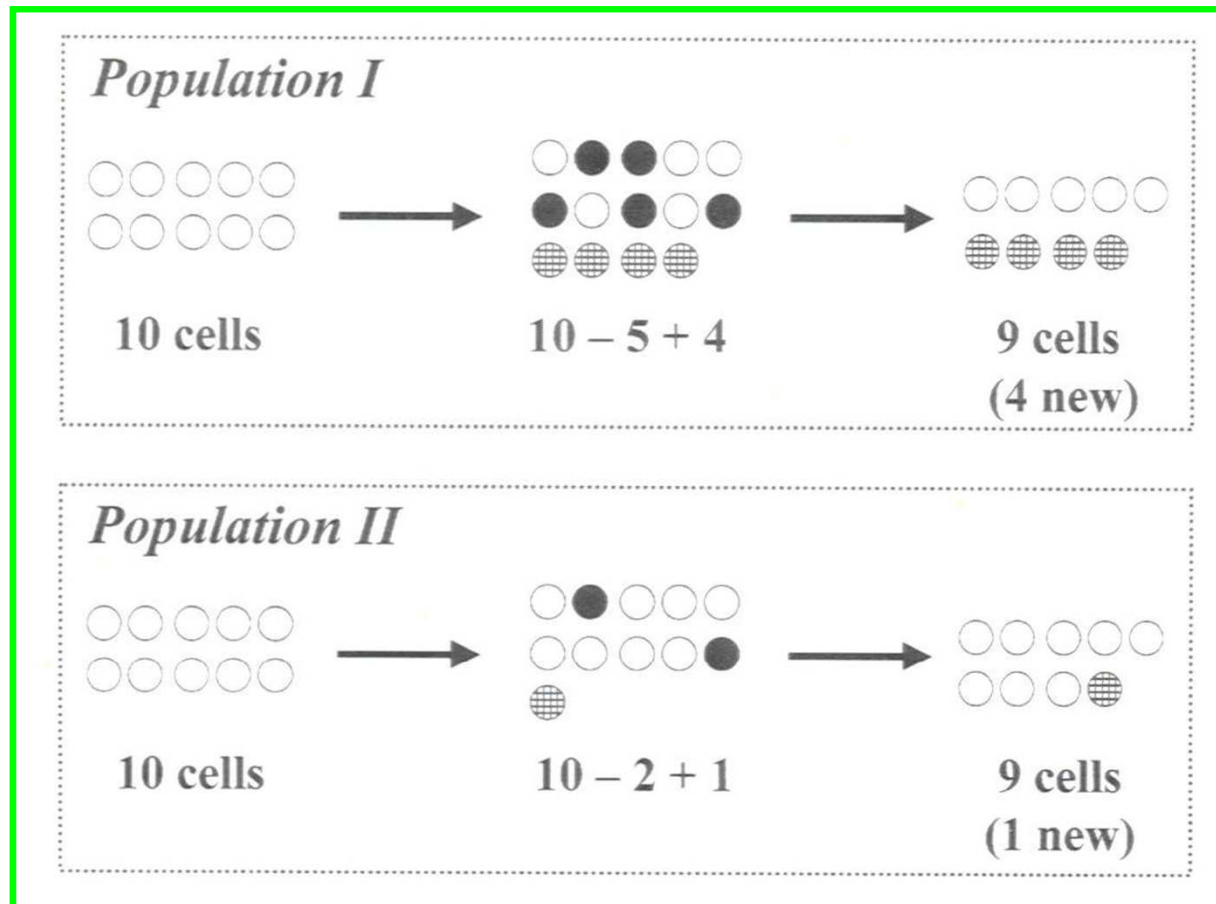
- Drægtighedshormoner

Kort goldperiode (under ca. 6 uger):

- Nedsat mælkeydelse i næste laktation
- Ringere forberedelse af yveret
 - Nedsat celledeling
- Relateret til yverets gendannelse
 - Ikke restituering af kropsdepoter ea.



Gold periode: celle turnover

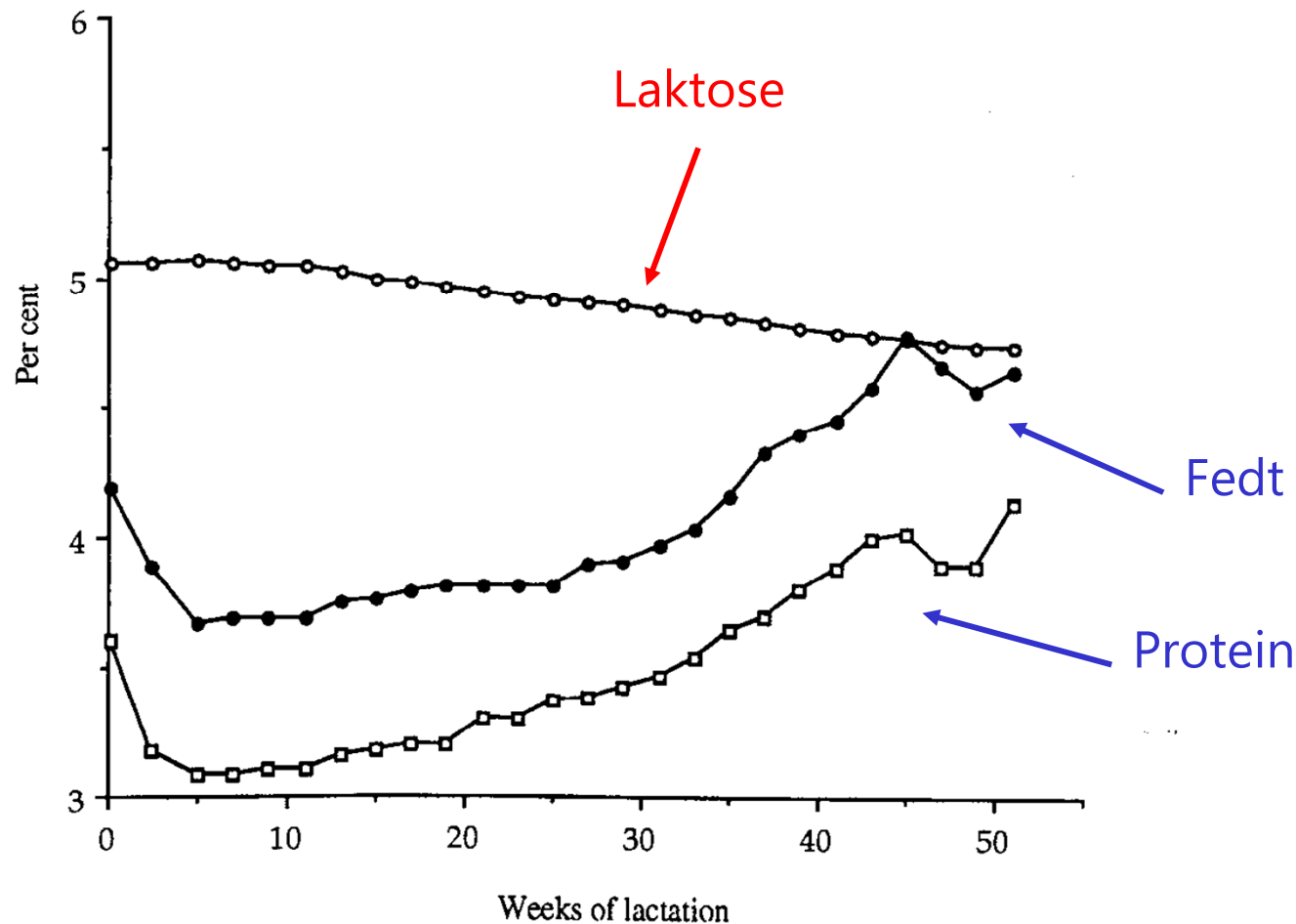


Antal celler:

- **Bestemt af ratio:**
 - **Celle død (apoptosis)**
 - Start af goldperiode
 - **Celle deling**
 - Slutning af goldperiode
- **Vævsopbygning mellem laktationer:**
 - Næsten uændret celle antal
 - **Celle fornyelse !!!**

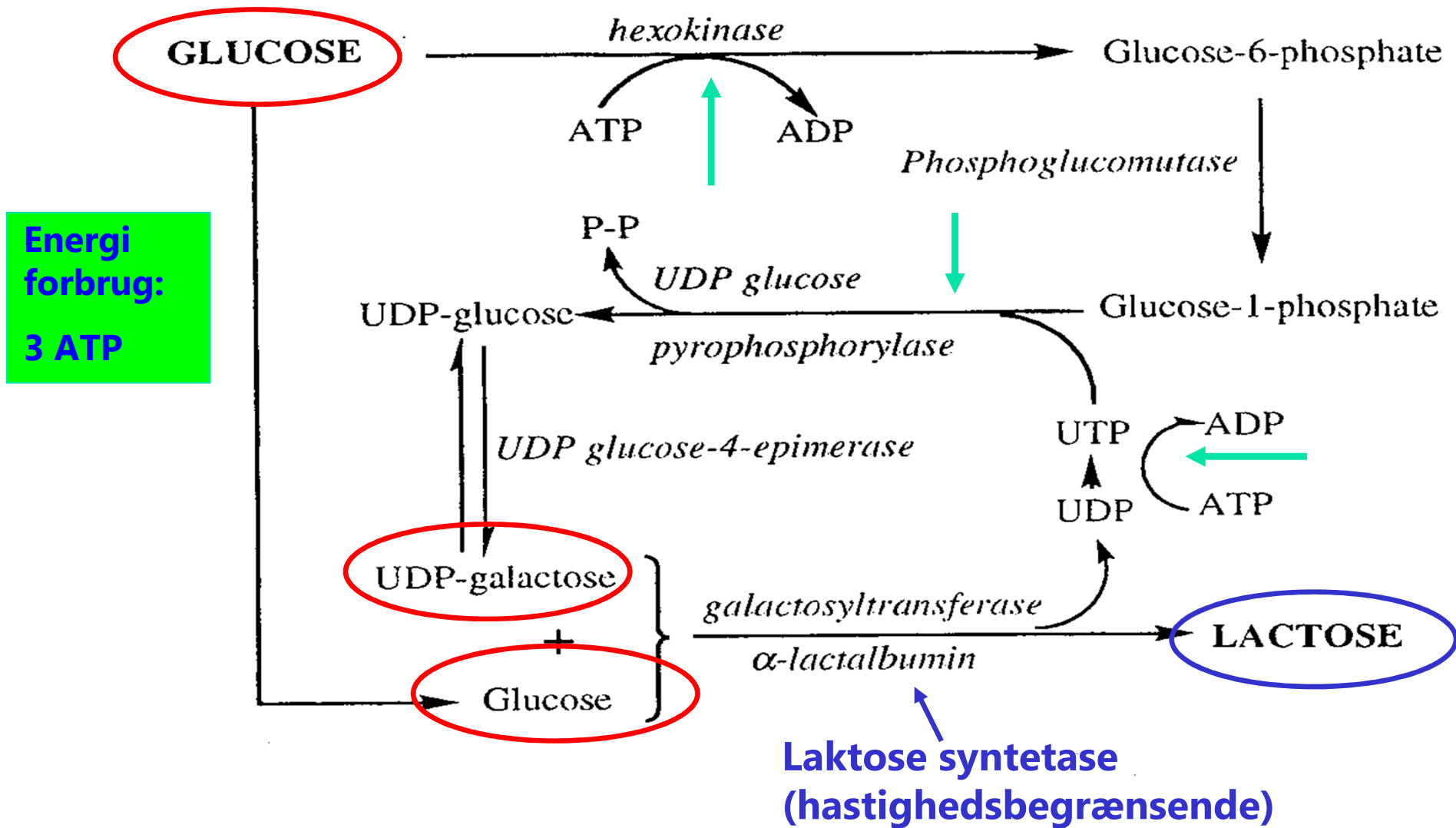
Mælkesyntesen og substrater der indgår

Mælkesyntesen og substrater der indgår



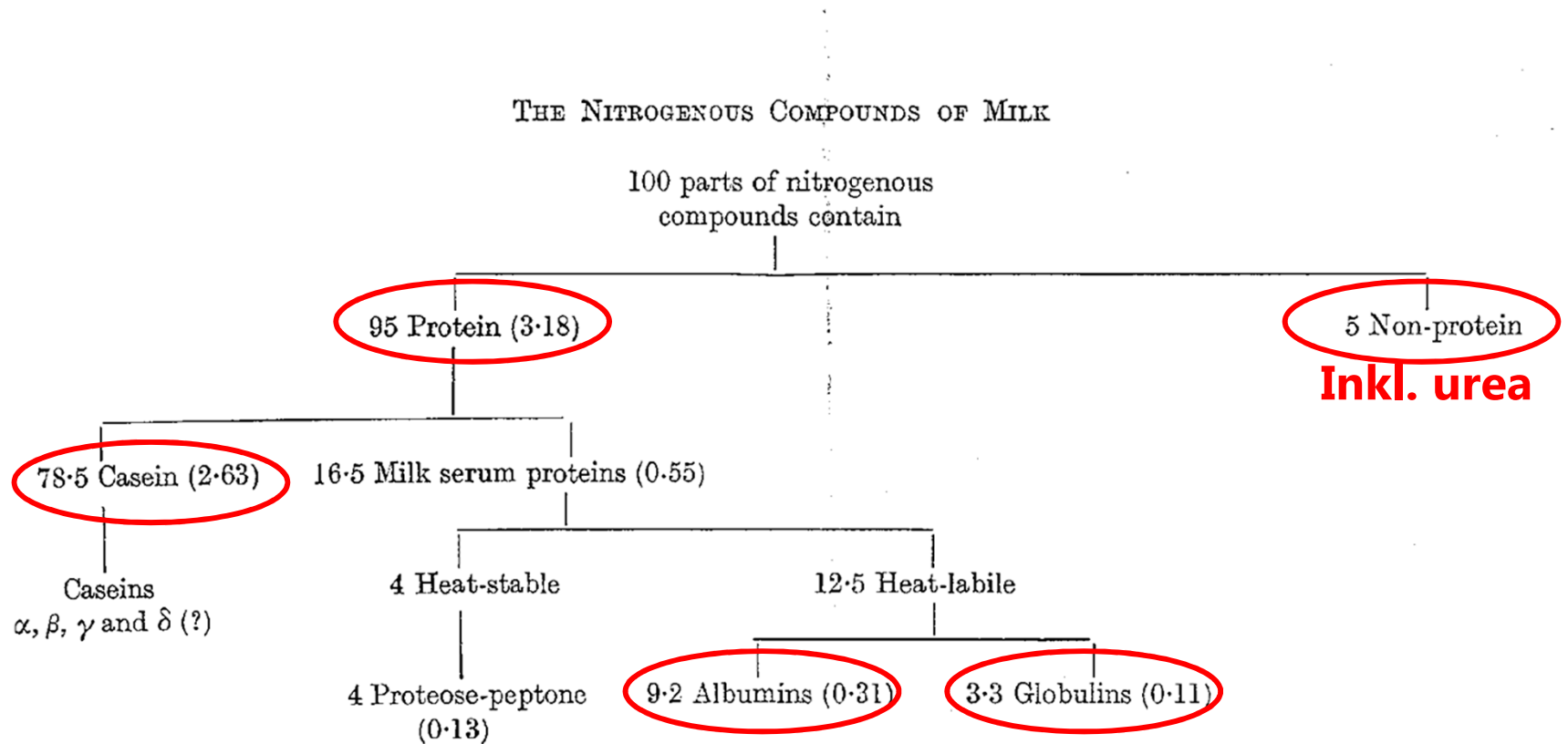
CHO (laktose) i mælk og laktose syntese

Laktose syntese



Protein i mælk og proteinsyntese

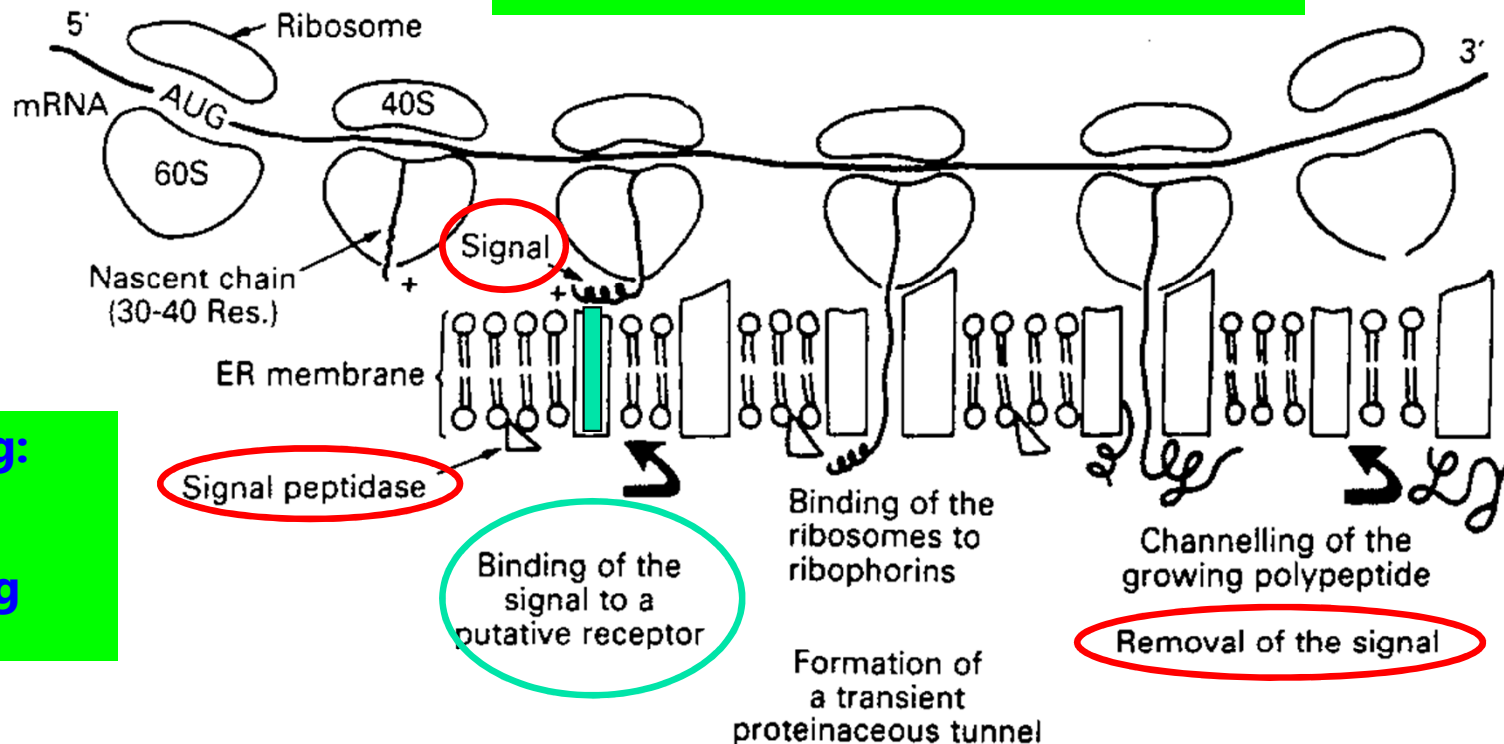
N-holdige stoffer i mælk



Values in parentheses are the percentage concentrations in cow's milk of the protein fractions (Rowland, 1938),

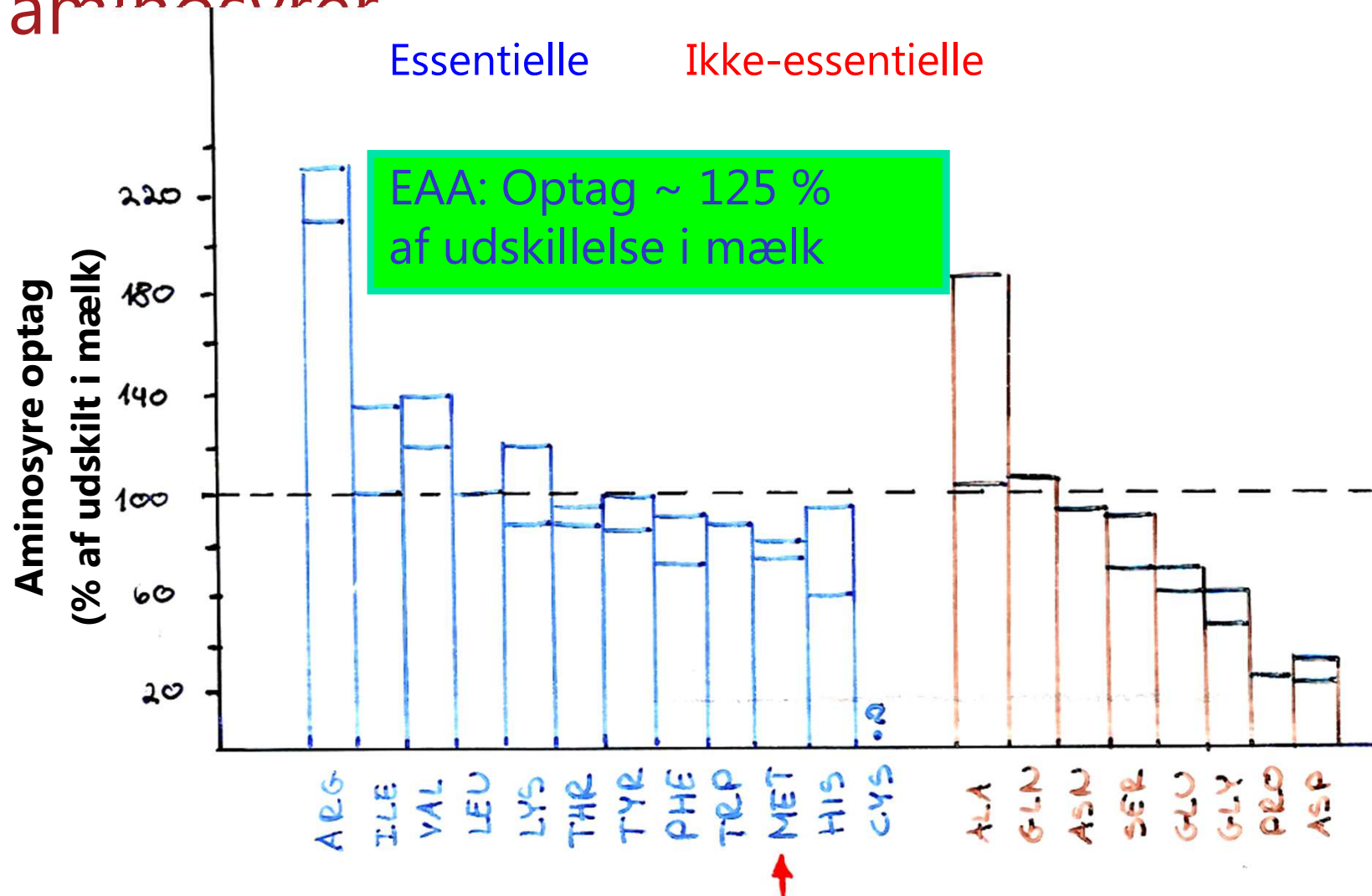
Syntese af sekretoriske proteiner

Hastighedsbegrænsende:
mRNA (kapacitet)
Aminosyrer + ATP (acetat)



Energiforbrug:
4 ATP pr
peptidbinding

Yverets optag og udskilleelse af aminosyrer



Lipider i mælk og lipid syntese

Lipider i mælk

<i>Lipid type</i>	<i>Percentage of lipids by weight</i>		
	<i>Cow</i>	<i>Human</i>	<i>Rat</i>
Triglycerides	97–98	98.2	87.5
Diglycerides	0.25–0.48	0.7	2.9
Monoglycerides	0.02–0.04	Trace	0.4
Free fatty acids	0.1–0.4	0.4	3.1
Phospholipids	0.6–1.0	0.25	0.7
Cholesterol	0.2–0.4	0.25	1.6
Cholesterol esters	Trace	Trace	—

Fedtsyresammensætning i mælkefedt

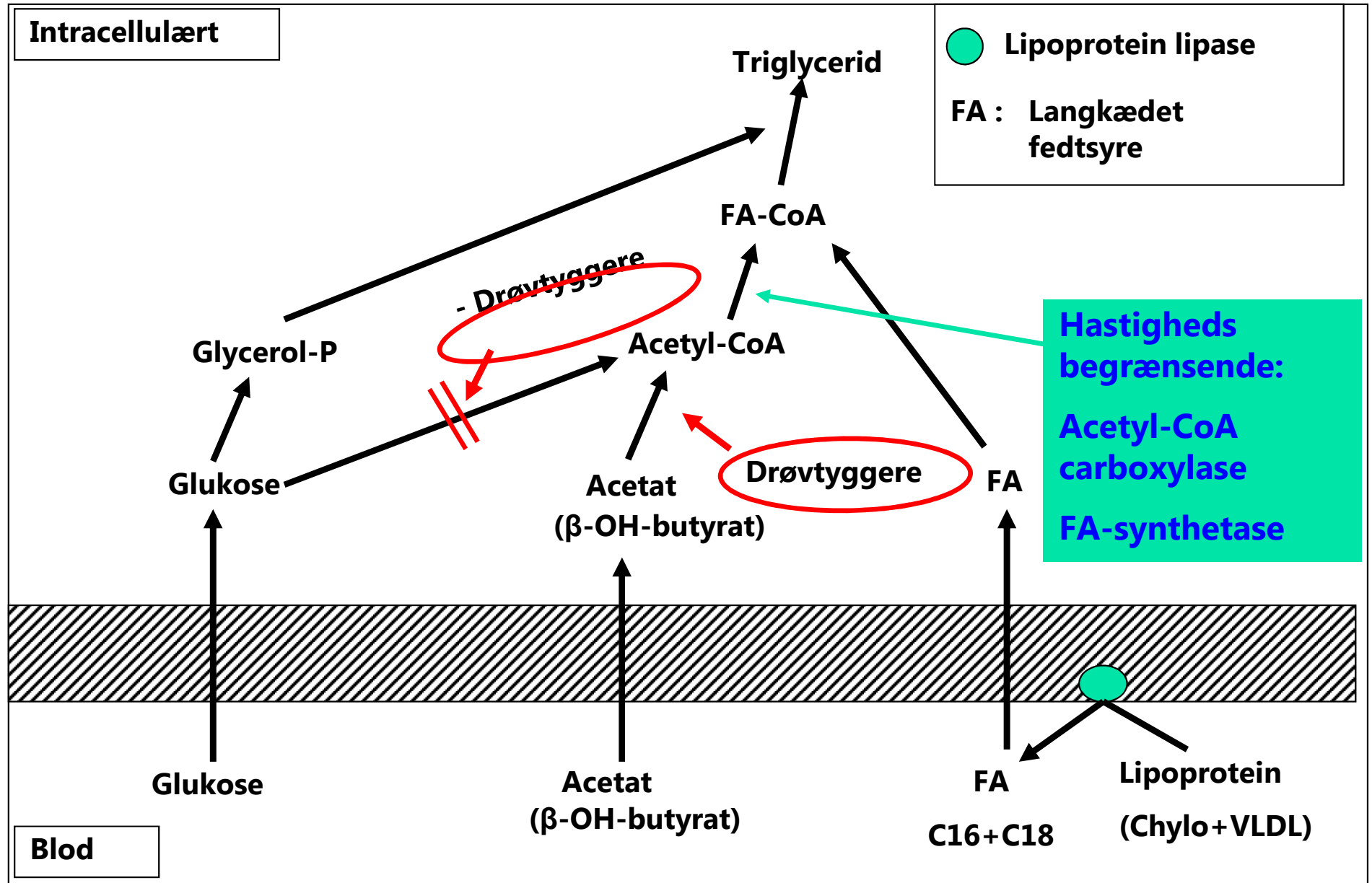
Table 3.3 Fatty acid composition of milk fat of cow, human, and rat

Fatty acid	Percentage of fatty acids by weight			So (lav fedt diæt)
	Cow	Human	Rat	
4:0	4.0			Meget Lavt: < 2%
6:0	2.6			
8:0	1.4		1.1	
10:0	3.1	1.3	7.0	
12:0	3.3	3.1	7.5	
14:0	10.6	5.1	8.2	4.4/0.13 (C14:1)
15:0	0.9	0.4		0
16:0	27.7	20.2	22.6	35.4
16:1	0.92	5.7	1.9	11.1
17:0	0.5		0.3	0
18:0	8.2	5.9	6.5	3.9
18:1	15.4	46.4	26.7	34.7
18:2	2.4	13.0	16.3	10.5
CLAs	0.47			
18:3	0.8	1.4	0.8	0.23

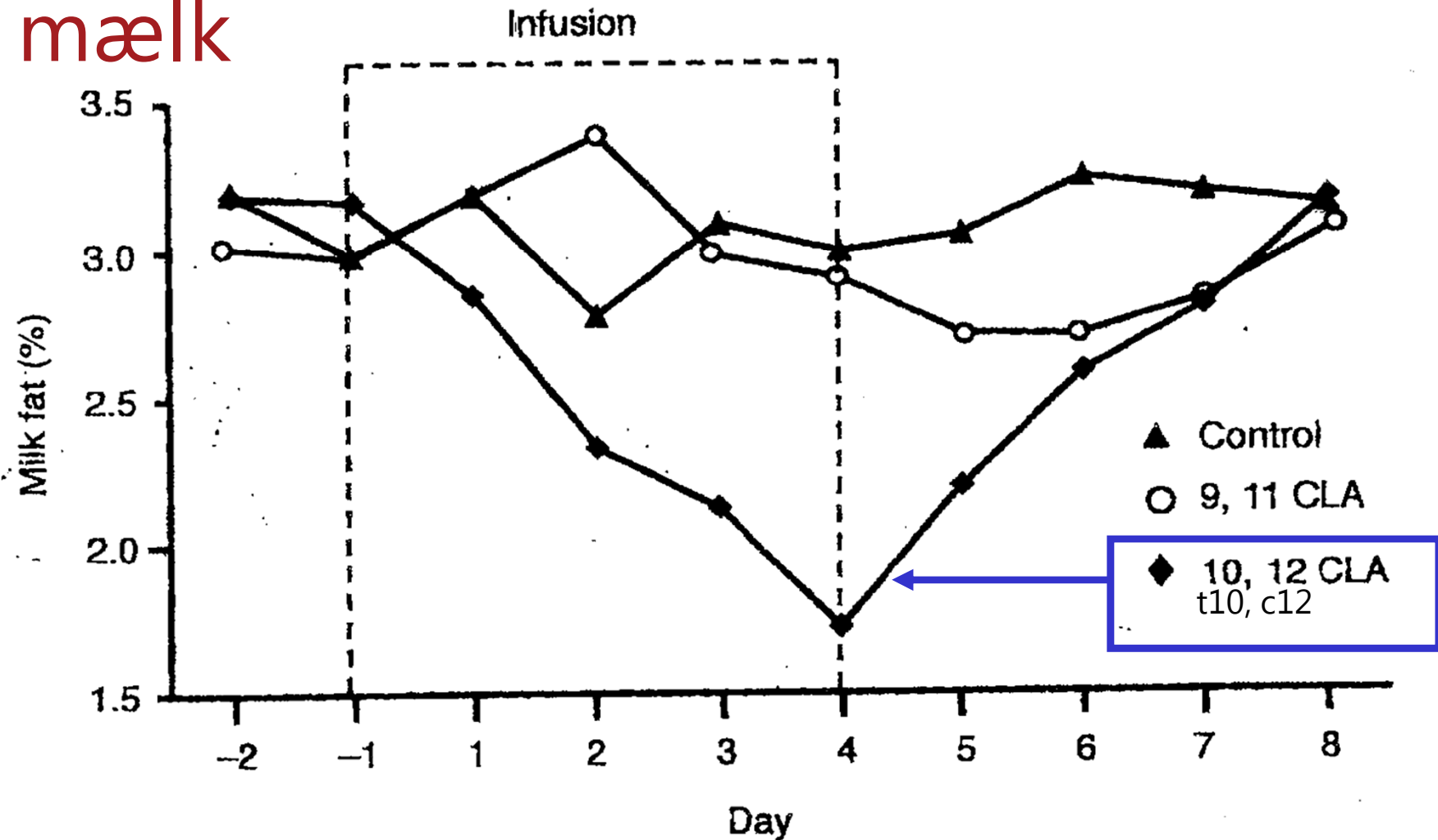
SCFA+MCFA:
Vægt%: 14,4
Mol%: ~55
(Energibalance
+lav foderfedt)

Lactation and the mammary gland (Ed. R. Michael Akers), Kap. 3
Miller et al 1971. J Anim Sci 32, 79-83

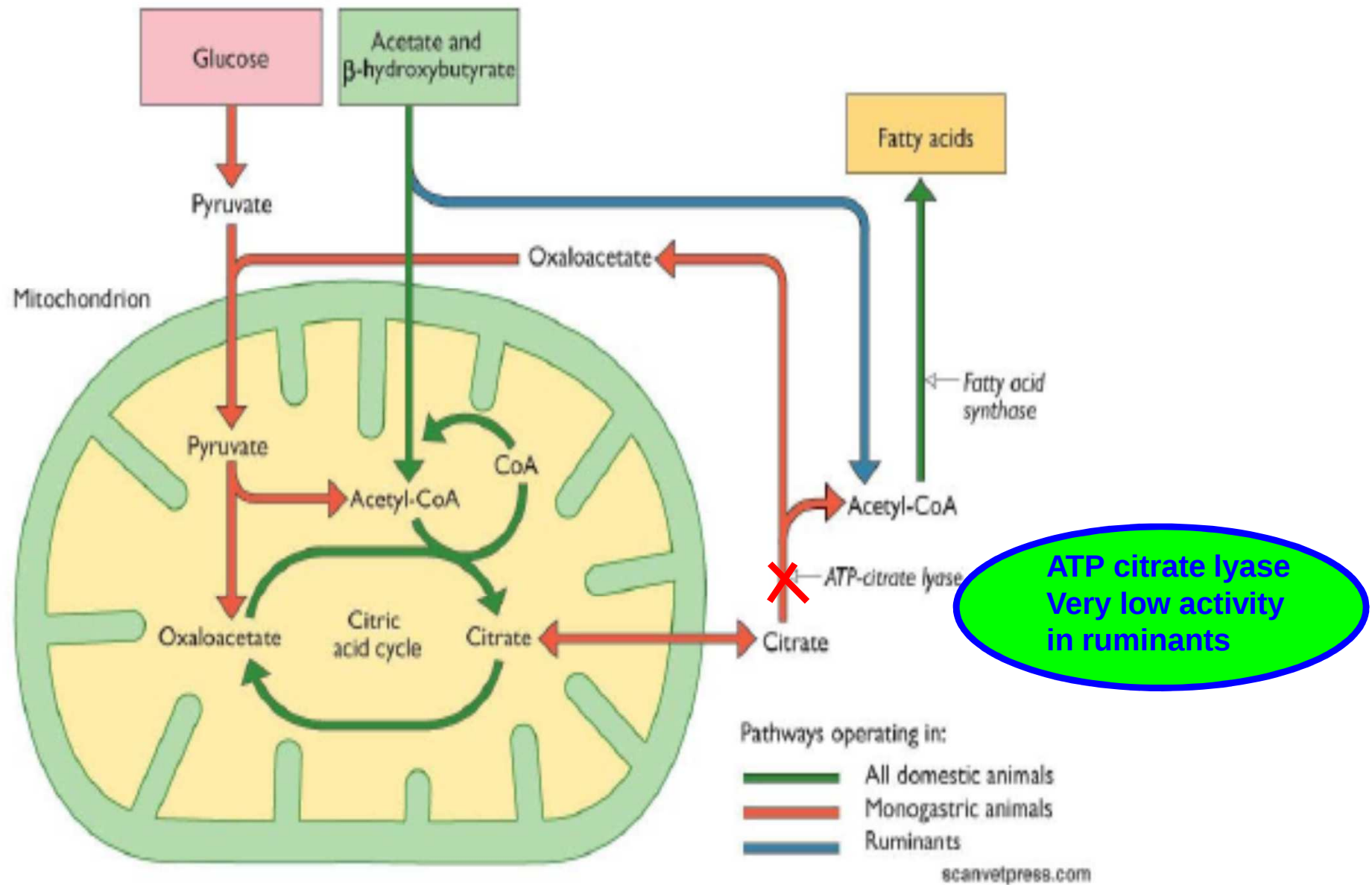
Mælkefedtsyntesen



Konjugeret linolsyre og mælkefedt i mælk



↑ Kraftfoder: Grovfoder => ↑ CLA





Mælkesekretion

Mælkesekretion

Beskadigelse af MFGM
 ⇒ ↑ fedtsyre i mælk
 ⇒ Tættet smag

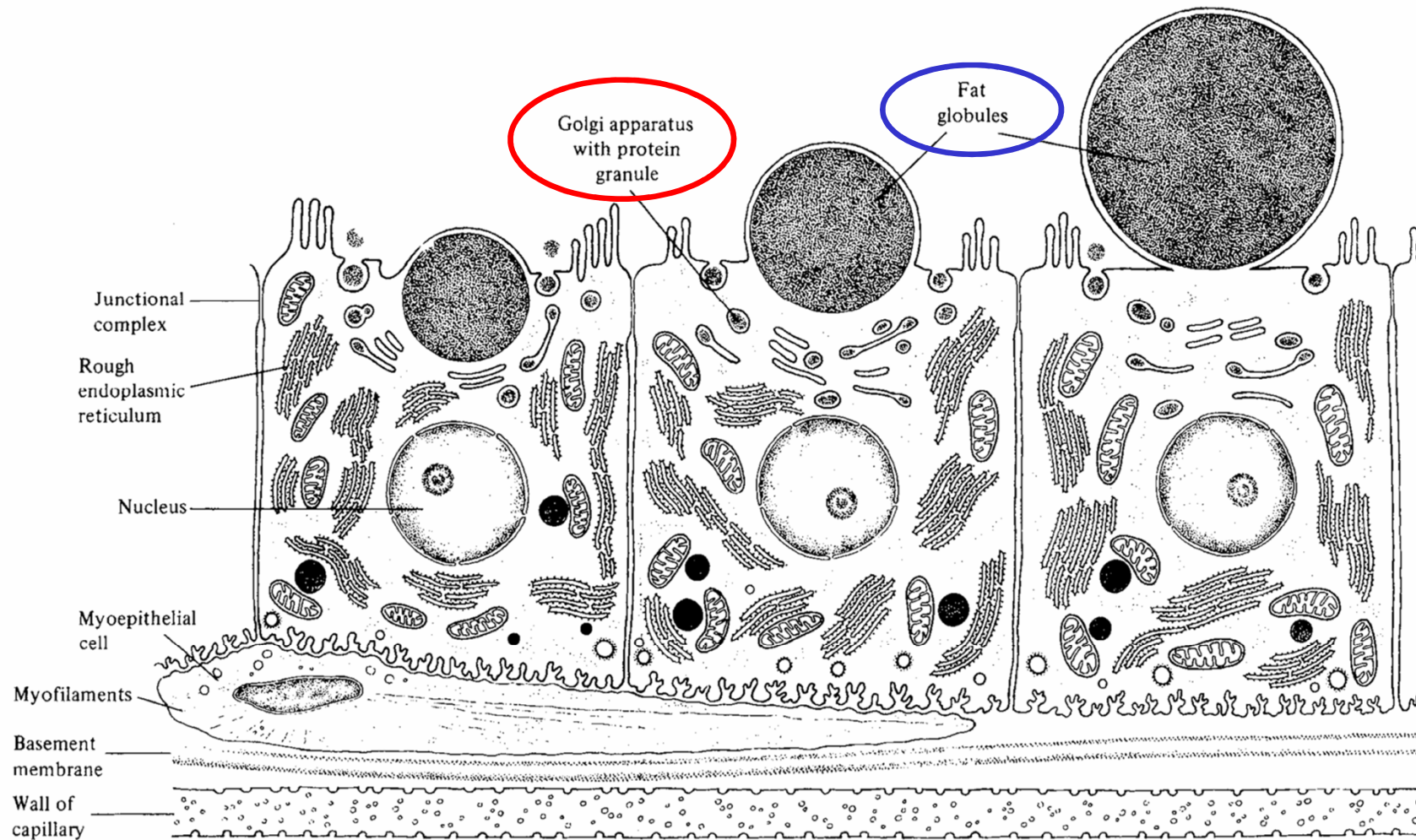
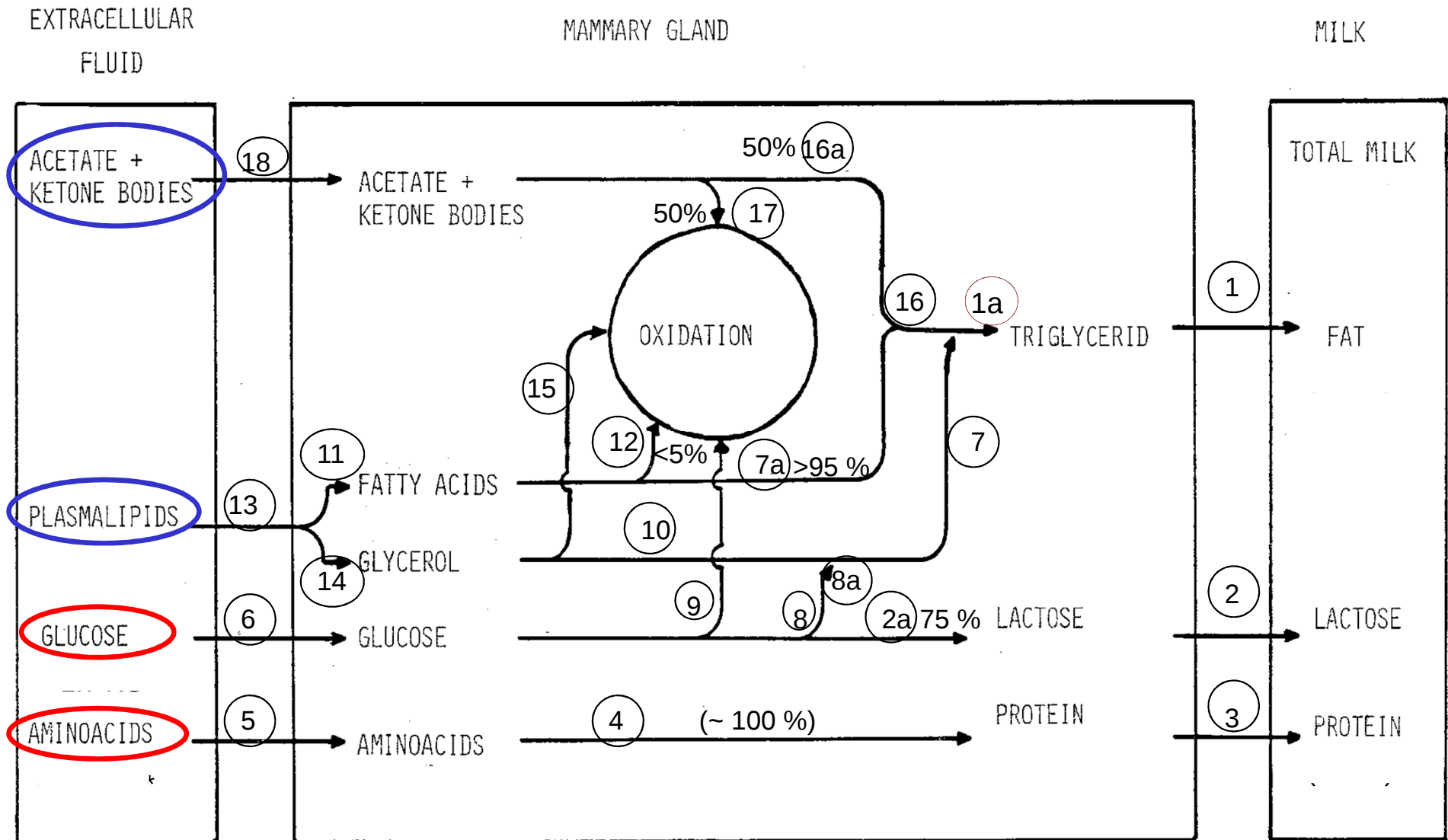


FIGURE 38-7. Diagram of the ultrastructure of three alveolar cells and a myoepithelial cell. (From Cowie AT: Lactation. In Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction, vol 3: Reproduction in Mammals, 2nd ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 1984, pp 195-231.)

Model over kvantitativ næringsstofomsætning i yveret

Kvantitativ næringsstofomsætning i yveret



Kvantitativ næringsstofomsætning i yveret

Forudsætninger (mol = antal = $6,02 \times 10^{23}$ molekyler):

- 1-3: Fedt, laktose og protein repræsenterer 100% af hhv fedt, CHO og protein i mælken. Mol udskilt i mælken bestemmes udfra daglige ydelse, mælkens indhold og molvægte (for mælkefedt antages LCFA: gns C17, SCFA+MCFA: gns C12)
- 4-5: Overførslen af optagne aminosyrer til mælk sker i forholdet 1:1 (mol basis)
- 2a+6: 75% af mol optaget glukose indgår i laktose syntesen
- 7-8: Op til 50% α -glycerol-P, der indgår i triglycerid syntesen stammer fra glycerol fra frigjort i forbindelse med hydrolyse af lipoprotein-triglycerid
- 9: Overskydende glukose oxideres (overvejende i pentose-P vej => dannelse af NADPH)
- 10-13: Langkædede, preformed FA fra lipoproteiner udgør på molvægtsbasis 45% eller mere af fedtsyrer i mælke triglycerid (TG) (afhængig af fodring og energibalance). Min. 95% af optagne langkædede FA indgår i triglycerid syntese, og resten oxideres.
- 13-15: Optagelsen af NEFA+TG dækker LCFA forbrug til triglycerid syntese og til oxidation. Mælkekirtlens forbrug af lipoprotein-TG er altdominerende i starten af laktationen. Overskydende glycerol, der ikke indgår i syntese af α -glycerol-P, oxideres.
- 16-18: 50% af optaget acetat indgår i de novo syntese af fedtsyrer med en kædelængde på C4-C16 (gns ca C12). Omkring 50% af C16 i mælken er de novo syntetiseret. De resterende 50% af acetat oxideres, overvejende i citronsyrecyklus.
Hos drøvtyggere er acetat det vigtigste substrat for ATP produktion