

Genetische Modulation der Ernährungsphysiologie

Wilhelm Windisch



Lehrstuhl für Tierernährung



Wissenschaftszentrum Weihenstephan für
Ernährung, Landnutzung und Umwelt



Technische Universität München



Hans-Eisenmann Zentrum für Agrarwissenschaften

Kann man auf Stoffwechsel-Effizienz züchten?

The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution

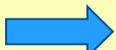
The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium,* Christine G. Elsik,¹
Ross L. Tellam,² Kim C. Worley³

To understand the biology and evolution of ruminants, the cattle genome was sequenced to about sevenfold coverage. The cattle genome contains a minimum of 22,000 genes, with a core set of 14,345 orthologs shared among seven mammalian species of which 1217 are absent or undetected in noneutherian (marsupial or monotreme) genomes. Cattle-specific evolutionary breakpoint regions in chromosomes have a higher density of **segmental duplications, enrichment of repetitive elements, and species-specific variations in genes associated with lactation and immune responsiveness. Genes involved in metabolism are generally highly conserved,** although five metabolic genes are deleted or extensively diverged from their human orthologs. The cattle genome sequence thus provides a resource for understanding mammalian evolution and accelerating livestock genetic improvement for milk and meat production.

24 APRIL 2009 VOL 324 SCIENCE

Genetische Modulationen der Ernährungsphysiologie

Fragestellung

 Indirekte Effekte

Regulation des Stoffwechsels

„personalized nutrition“

Interaktionen mit Immunsystem und Mikrobiom

Transgene Nutztiere

Ausblick

Die Leistungshöhe sowie die Zusammensetzung von Futter und Produkt bestimmen maßgeblich die Gesamteffizienz

Eine steigende Leistung verdünnt den „nicht-produktiven“ Anteil des Erhaltungsbedarfs (asymptotische Verbesserung der Effizienz).

Mit steigender Leistung wird i.d.R. die Verdaulichkeit des Futters erhöht (Krafftutter).

Eine veränderte Zusammensetzung des tierischen Produkts moduliert die Gesamteffizienz

<i>1 MJ ME aus dem Futter liefert folgende Retentionen (Beispiel Mastschwein)</i>	<i>Ansatz an Energie (MJ)</i>	<i>Ansatz an Trockenmasse (g TM)</i>	<i>Ansatz an Gewebe (g FM)</i>	<i>Relation der Effizienz im Wachstum</i>
<i>Eiweißansatz</i>	<i>0,5</i>	<i>21</i>	<i>83</i>	<i>3</i>
<i>Fettansatz</i>	<i>0,75</i>	<i>19</i>	<i>25</i>	<i>1</i>

Die Selektion auf Gesamteffizienz (Futterverwertung) fördert den Proteinansatz (z.B. Herd und Bishop 2000; Hermes et al. 2000).

Die Stoffwechsel-Effizienzen der Teilleistungen bleibt dagegen unverändert (z.B. Kyriazakis und Emmans 1995; Susenbeth et al. 1999).

→ Die o.g. Faktoren repräsentieren keinen direkter Einfluss der Genetik auf den Stoffwechsel.

Genetische Modulationen der Ernährungsphysiologie

Einleitung

Indirekte Effekte

 Regulation des Stoffwechsels

„personalized nutrition“

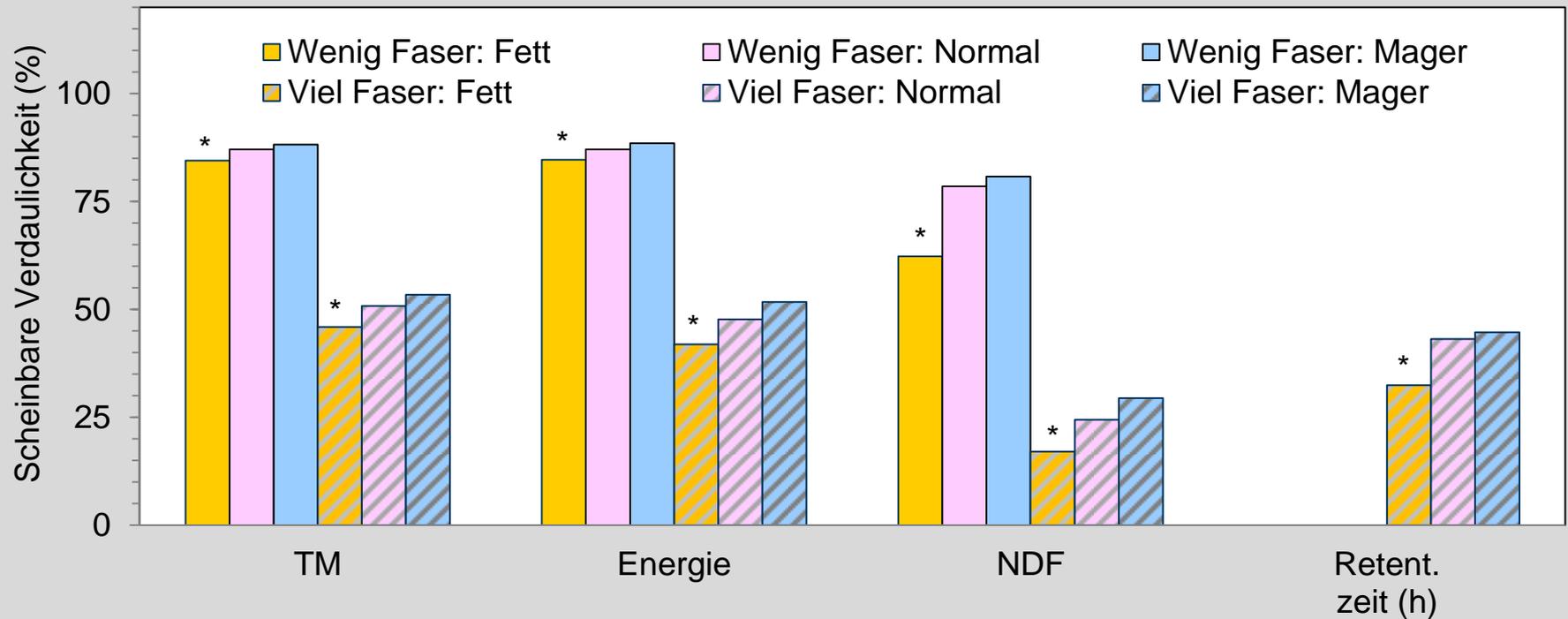
Interaktionen mit Immunsystem und Mikrobiom

Transgene Nutztiere

Ausblick

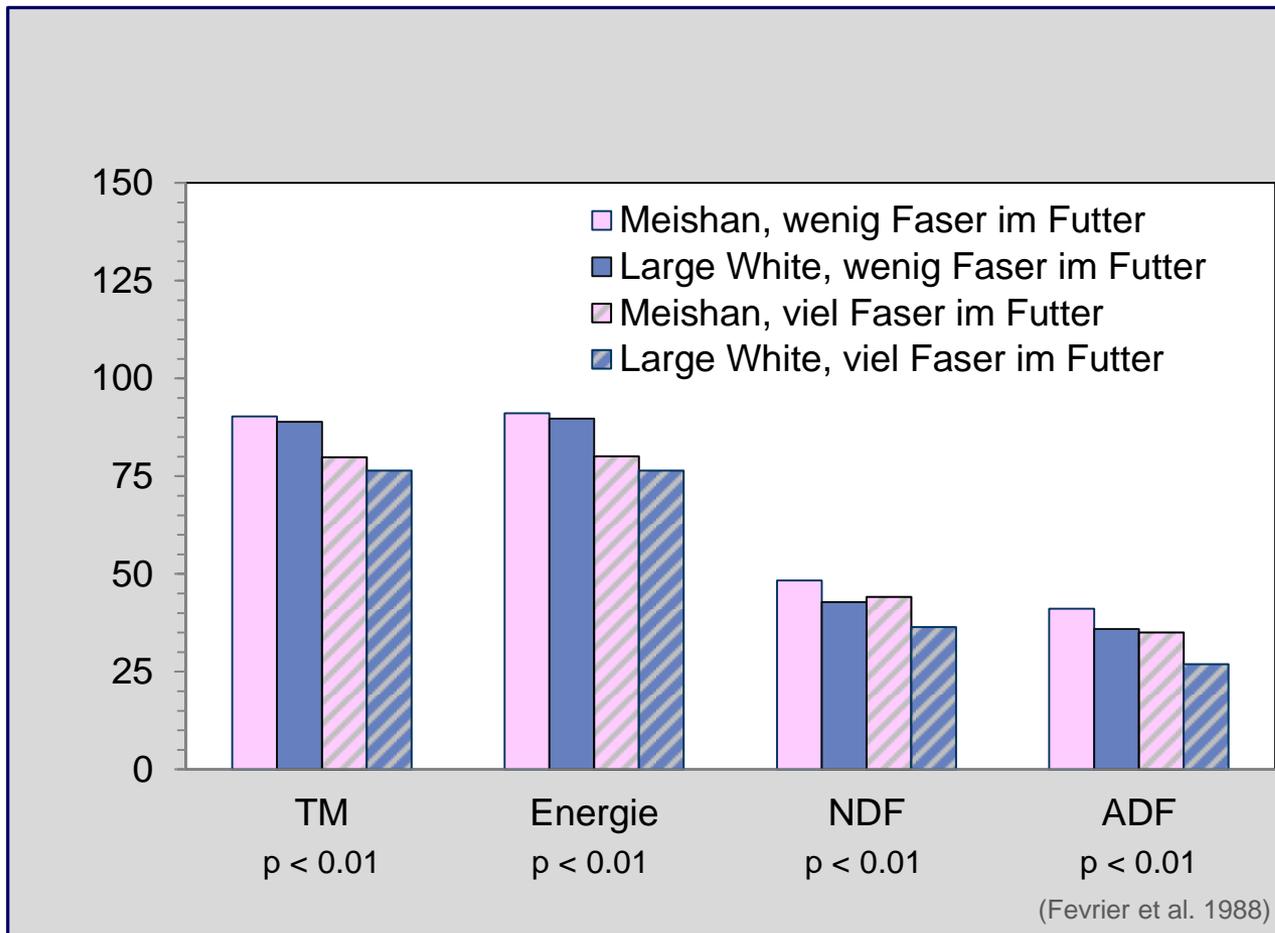
Langfristige Selektion auf fette vs. magere Mastschweine kann die Verdauungskapazität modulieren

Vergleich der Verdauungsquotienten (%) und der mittleren Retentionszeit der Digesta (h) bei Mastschweinen nach 18 Generationen Selektion auf hohe, normale und niedrige Rückspeckdicke, bei niedriger vs. hoher Faser im Futter



(Varel et al. 1988)

Schweinerassen können deutliche Unterschiede in der Verdauungskapazität aufweisen



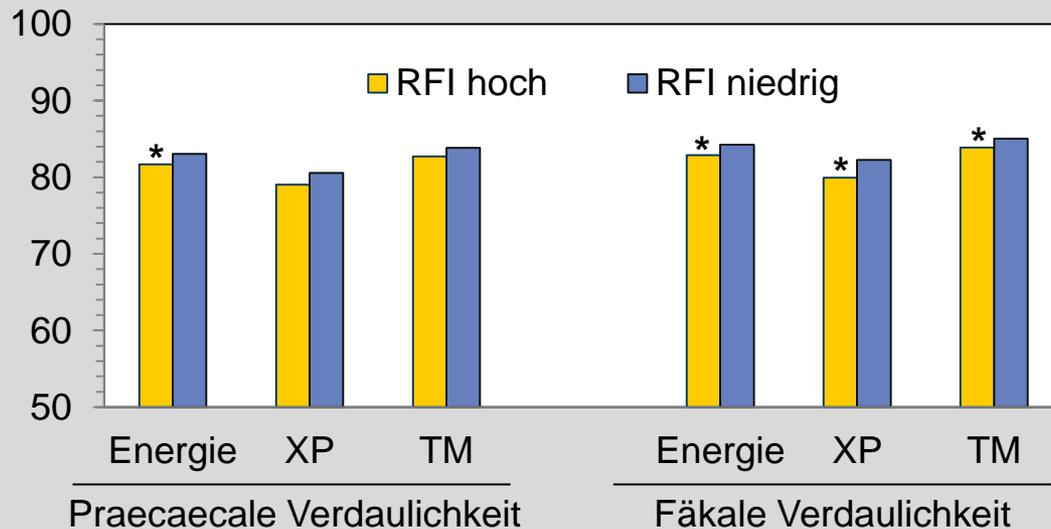
Review Guixin et al. 1995:

- Unterschiede v.A. bei faserreichem Futter
- Variationen v.A. im Volumen des Dickdarms
- Variationen in der **Passagerate** der Digesta

Phänotypische Unterschiede in der residualen Futteraufnahme von Schweinen sind mit der Verdauungskapazität korreliert

Residuale Futteraufnahme (RFI):
 Abweichung des individuellen Futterverzehrs vom Erwartungswert gemäß Lebendmasse und Zuwachs (Residuen einer Regressionsgleichung).

RFI hoch vs. niedrig = Futterverwertung schlecht vs. gut



(Vigors et al. 2016)

RFI hoch:

- geringere Expression von Enzymen und Transportern im Dünndarm
- weniger Lactobazillen im Colon
- Höhere Konzentration an Acetat im Colon

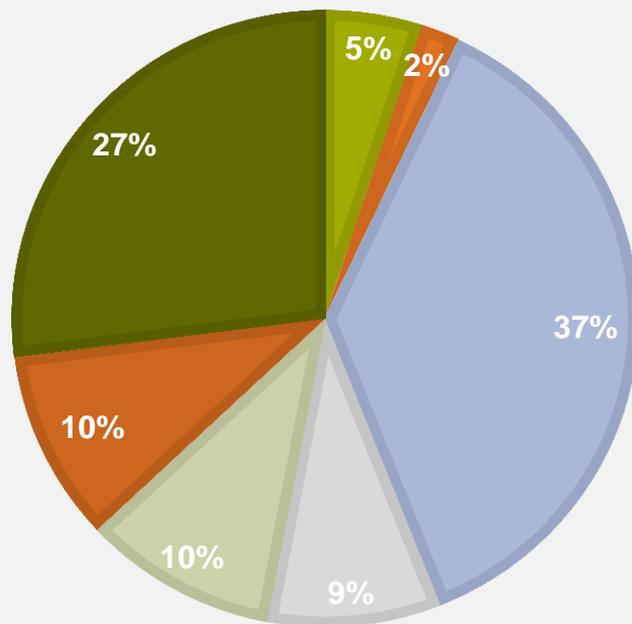
Höhere Aktivität im Dickdarm aufgrund geringerer Aktivität im Dünndarm (Passagerate?)

(Vigors et al. 2016)

Selektion von Mastrindern auf residualen Futteraufnahme löst vielfältige Nebenreaktionen aus

Residuale Futteraufnahme (RFI):
 Abweichung des individuellen Futterverzehr vom
 Erwartungswert gemäß Lebendmasse und Zuwachs
 (Residuen einer Regressionsgleichung).

RFI hoch vs. niedrig = Futterverwertung schlecht vs. gut

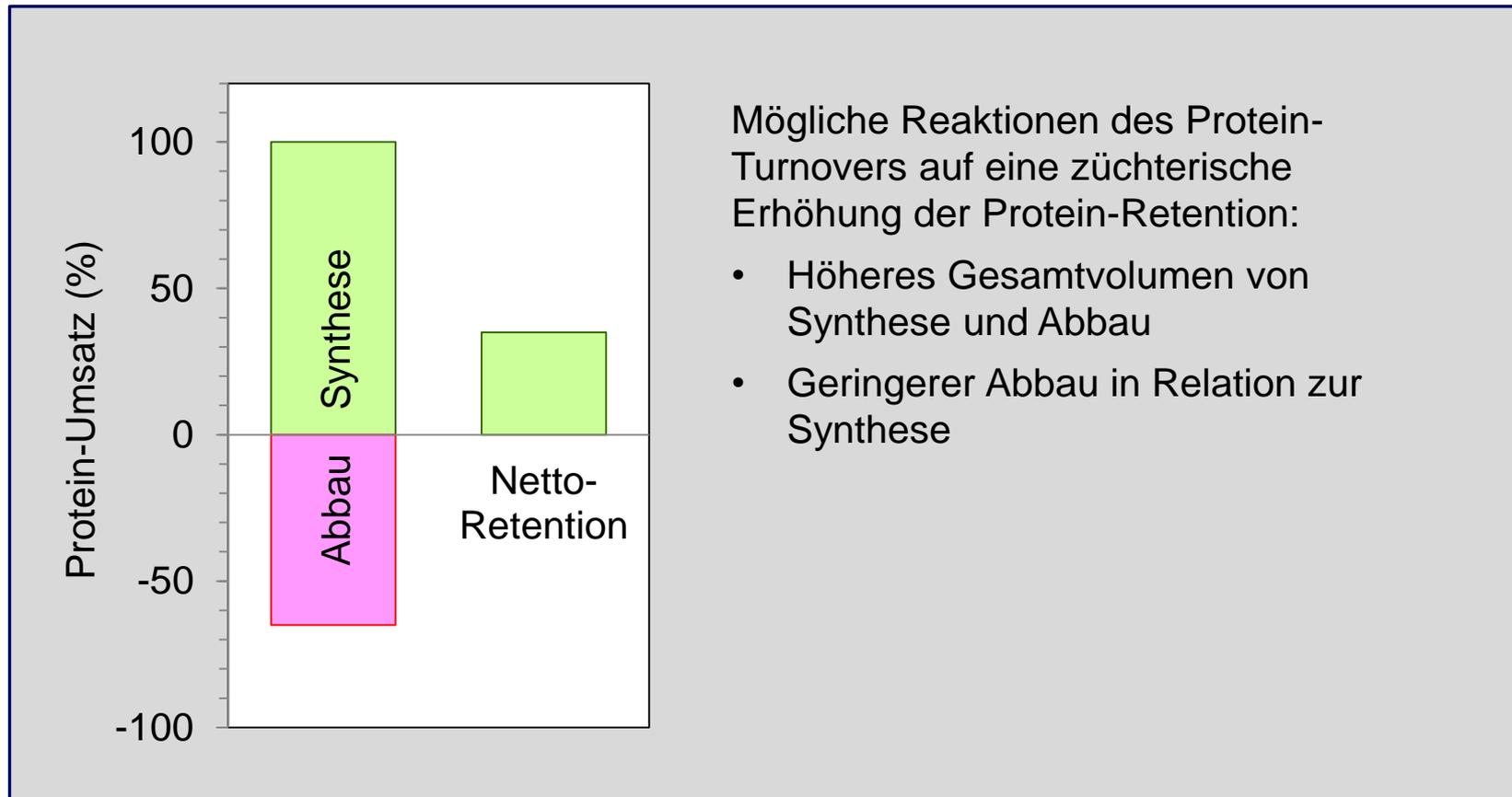


Beitrag zur genetischen Variation der residualen Futteraufnahme (Mastrind):

- Zusammensetzung des Zuwachses
- Verzehrverhalten
- Protein-Turnover, Stressanfälligkeit
- Wärmebildung durch Futteraufnahme
- Verdaulichkeit
- Bewegung
- Sonstiges

(Richardson und Herd 2004)

Der Protein-Turnover im Nutztier moduliert die Effizienz der Transformation von Nährstoffen und Energie



Mögliche Reaktionen des Protein-Turnovers auf eine züchterische Erhöhung der Protein-Retention:

- Höheres Gesamtvolumen von Synthese und Abbau
- Geringerer Abbau in Relation zur Synthese

Protein-Turnover am Beispiel Rind: kleinrahmige vs. großrahmige Mastrinder

Protein-Turnover der Skelettmuskulatur (McCarthy et al. 1983)	Kleinrahmige Mastrinder	Großrahmige Mastrinder
Periode 1: Synthese (g/Tag)	592	979
Abbau (g/Tag)	514	878
Retentionsrate (Ansatz in % der Synthese)	13	11
Periode 2: Synthese (g/Tag)	744	931
Abbau (g/Tag)	669	834
Retentionsrate (Ansatz in % der Synthese)	10	11
Periode 3: Synthese (g/Tag)	634	893
Abbau (g/Tag)	560	796
Retentionsrate (Ansatz in % der Synthese)	12	11

Großrahmige Rinder haben ein höheres Volumen des Protein-Turnovers

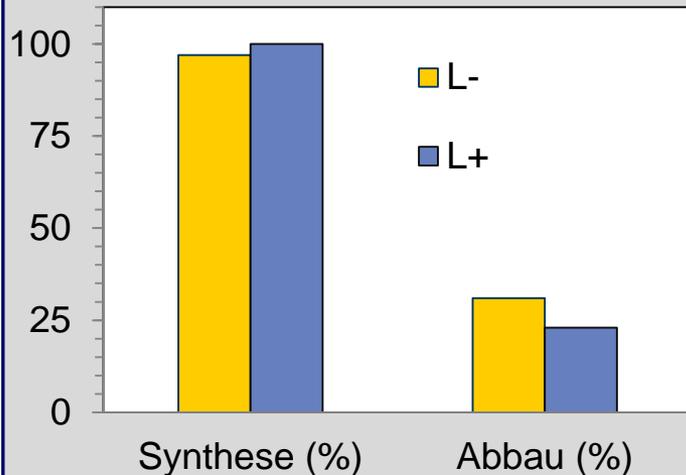
Protein-Turnover am Beispiel Schwein: Deutsche Landrasse vs. Pietrain

Mastschweine, restriktive Fütterung (Windisch et al. 2000)	Deutsche Landrasse	Pietrain
N-Bilanz (g/kg LM ^{0,75})		
Aufnahme	1,67	1,69
Kot	0,09 ^b	0,13 ^a
Harn	0,42 ^a	0,37 ^b
Ansatz	1,16	1,19
Protein-Turnover (g/kg LM ^{0,75})		
Synthese	3,9	3,7
Abbau	2,7	2,5
Retentionsrate (Ansatz in % der Synthese)	31	34

Kein Unterschied in den Kennzahlen des Protein-Turnovers bei restriktiver Fütterung.

Protein-Turnover am Beispiel Schaf, Huhn, Maus: Selektion auf unterschiedliche Leistung

Synthese- und Abbauraten (%)
des Muskelproteins von
Lämmern nach 35 Jahren
Selektion auf niedriges vs.
hohes Absetzgewicht (L- vs. L+)



(Oddy et al. 1993)

Synthese und Abbauraten des Muskelprotein von
Mastbroiler-Linien nach Selektion in verschiedene
Richtungen des Futterumsatzes für 12 Generationen

Selektionsziel	Synthese	Abbau
Gewichtszuwachs	kein Effekt	kein Effekt
Futterverzehr	kein Effekt	+10 bis +14%
Futterverwertung	kein Effekt	-7 bis -13%
Kontrolle	kein Effekt	kein Effekt

(Tomas et al. 1991)

Mäuse: Selektion auf hohe Zunahmen:

→ Erhöhtes Volumen des Protein-Turnovers bei
konstanter Relation von Synthese:Abbau

Mäuse: Selektion auf hohen Gehalt an Körperprotein

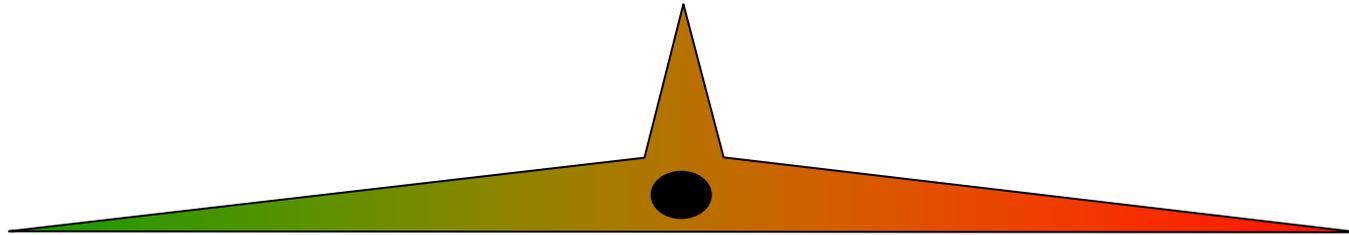
→ Steigende Relation von Synthese:Abbau

(Schadereit und Krawielitzki, 1998)

**Gezielte Selektion auf Eiweißansatz steigert die Relation Synthese:Abbau
→ Modulation der endokrinen Kontrolle des Proteinstoffwechsels**

Regulation im der Situation eines Zielkonflikts: z.B. Negative Energiebilanz zu Beginn der Laktation

Situation: limitierte Aufnahme an Nährstoffen und an Energie



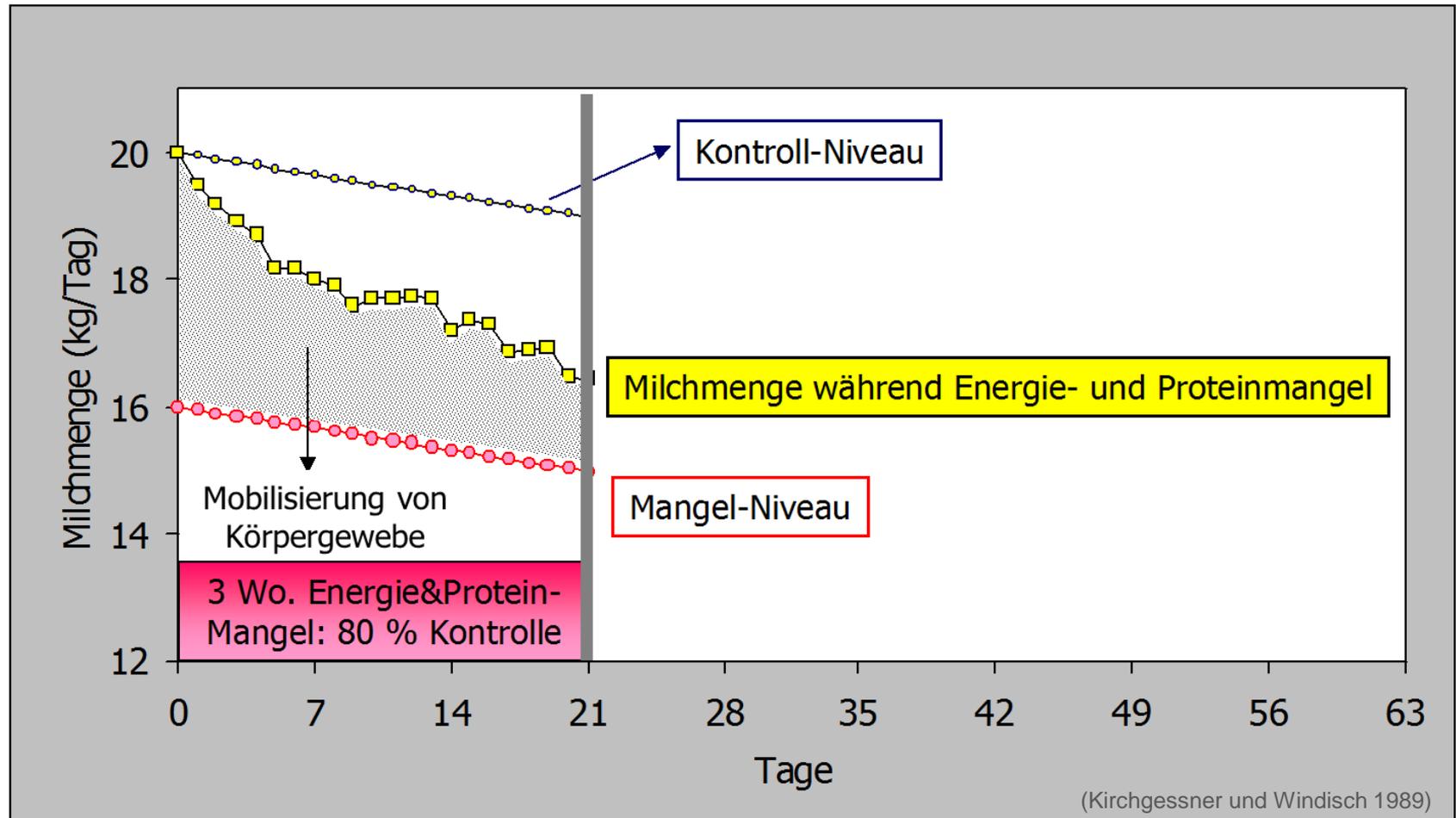
Zielkomplex 1:

- (+) Aufrechterhaltung der Soll-Leistung an Milch.
- (-) Mobilisierung von Körperreserven.

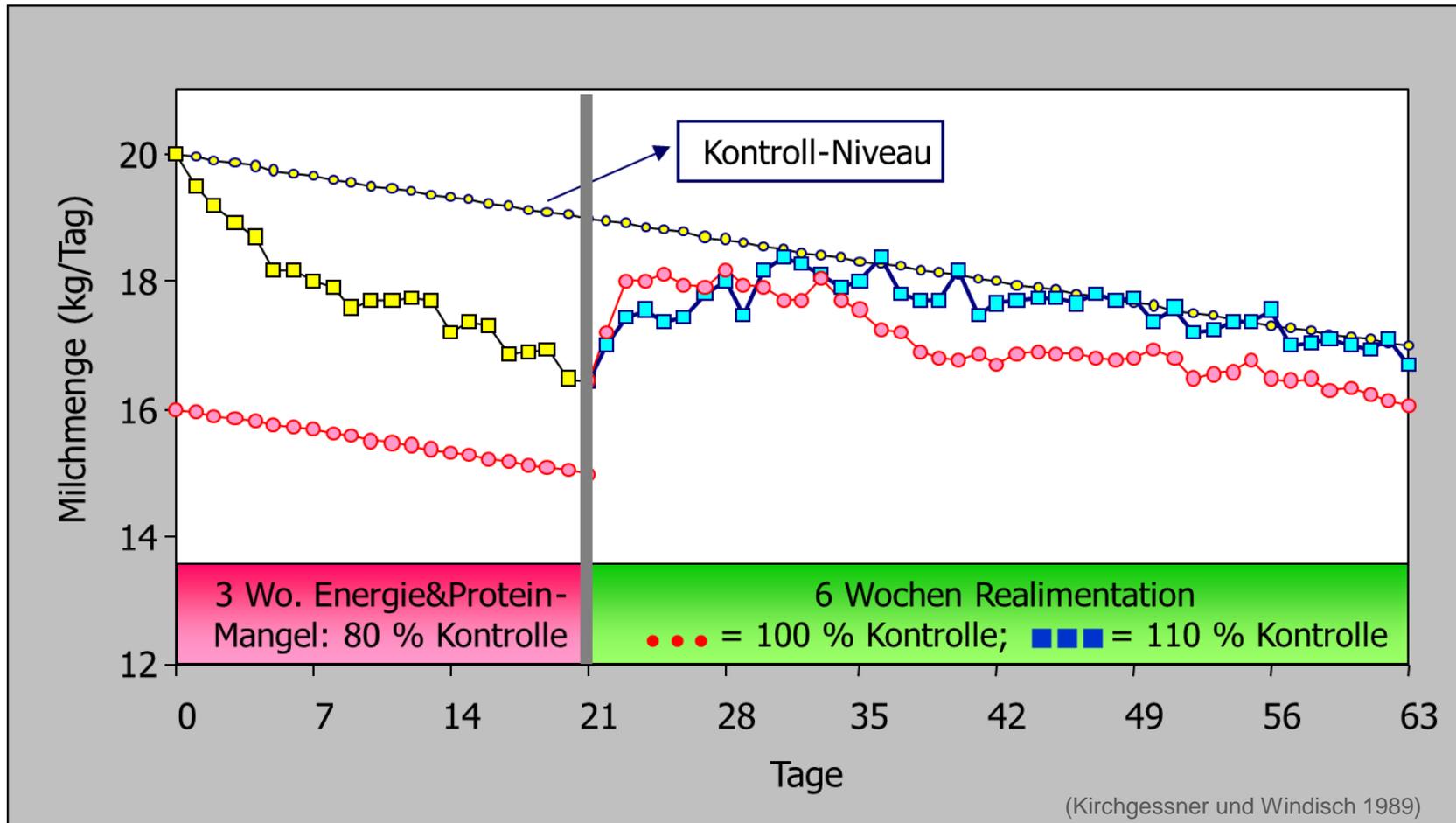
Zielkomplex 2:

- (+) Erhaltung der eigenen Körpersubstanz.
- (-) Drosselung der Milchbildung gemäß aktueller Nährstoffversorgung.

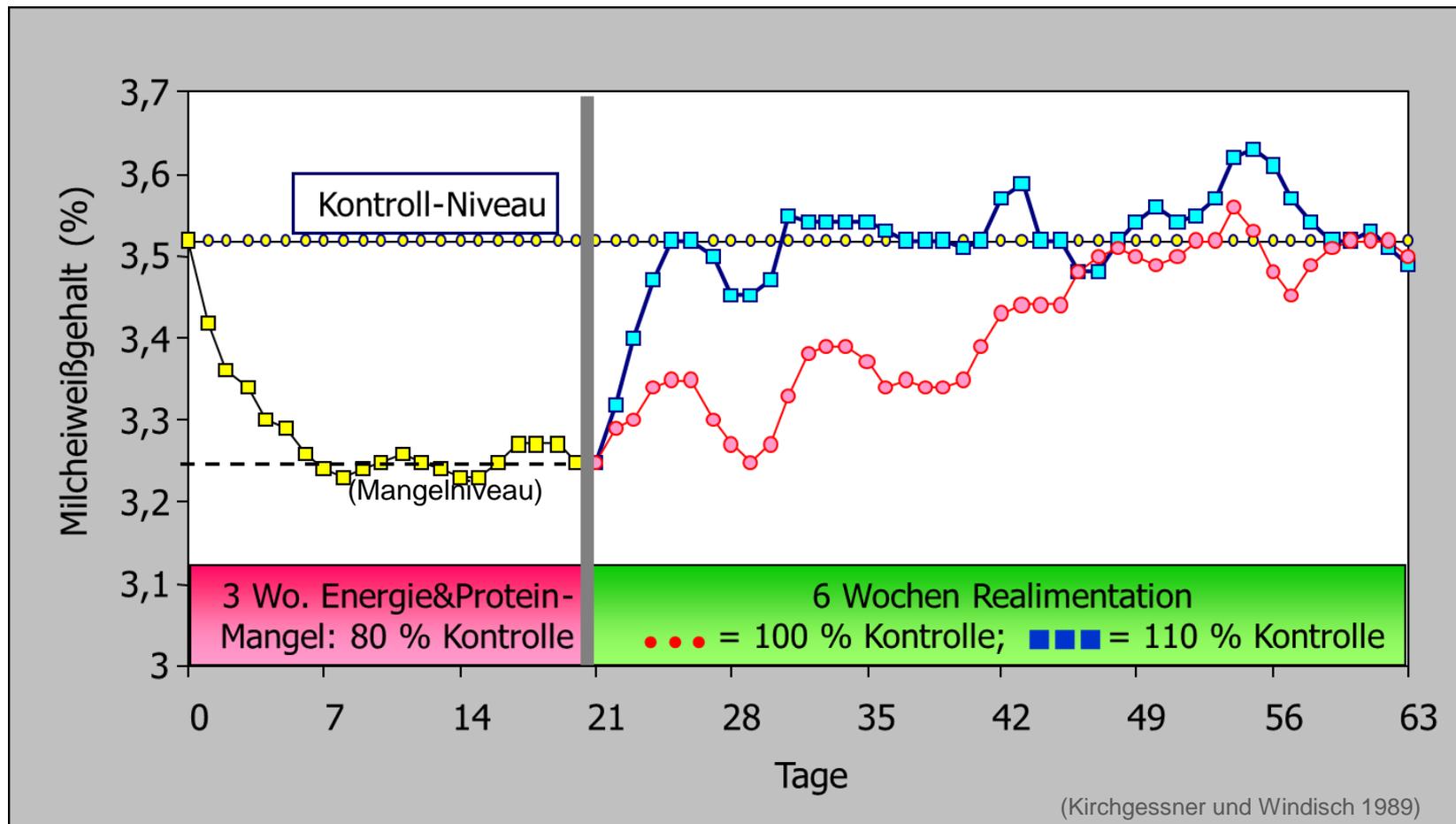
Milchkühe kompensieren etwa die Hälfte eines Energiemangels durch Mobilisierung von Körpergewebe (Fett)



Milchkühe füllen mobilisiertes Körpergewebe auf Kosten der Milchbildung wieder auf

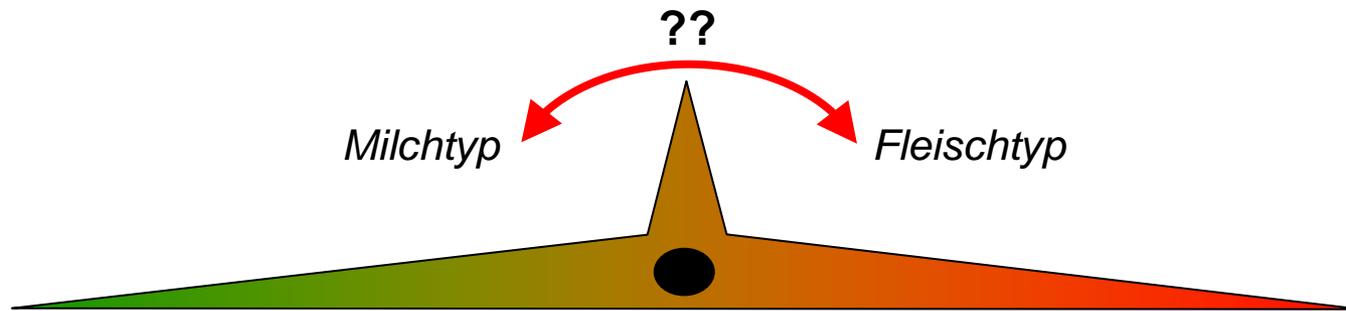


Milchkühe füllen mobilisierte Körperreserven an Protein auf Kosten der Milcheiweißbildung wieder auf



Das Regulationsmuster des Stoffwechsels in der Situation eines Zielkonflikts dürfte genetisch beeinflusst sein

Situation: limitierte Aufnahme an Nährstoffen und an Energie



Zielkomplex 1:

- (+) Aufrechterhaltung der Soll-Leistung an Milch.
- (–) Mobilisierung von Körperreserven.

Zielkomplex 2:

- (+) Erhaltung der eigenen Körpersubstanz.
- (–) Drosselung der Milchbildung gemäß aktueller Nährstoffversorgung.

Genetische Modulationen der Ernährungsphysiologie

Fragestellung

Indirekte Effekte

Regulation des Stoffwechsels

 „personalized nutrition“

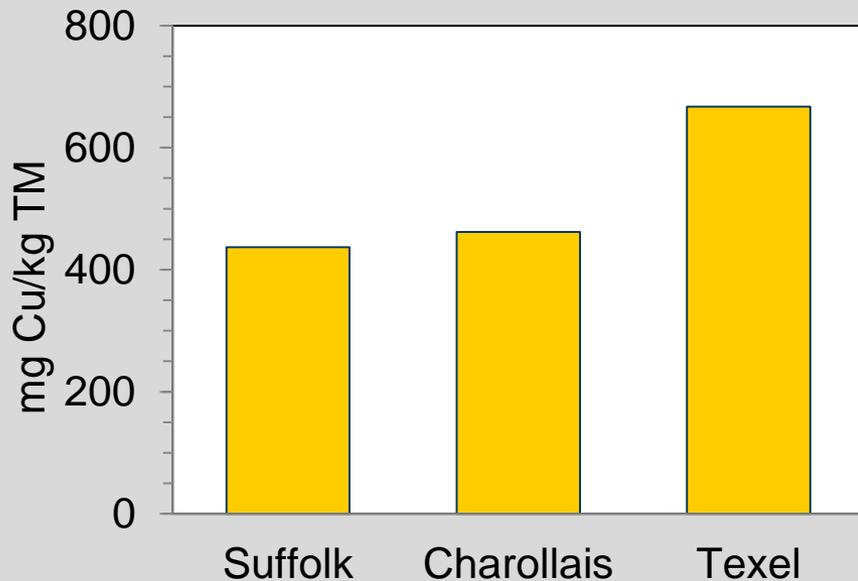
Interaktionen mit Immunsystem und Mikrobiom

Transgene Nutztiere

Ausblick

Rassebedingte Unterschiede in der Cu-Toleranz sind weit verbreitet

Beispiel Schaf:
Kupfergehalte in der Leber (mg/kg TM)
verschiedener Schafrassen nach Exposition
einer Versuchsdiät (6 mg Cu/kg TM)
ohne Cu-Antagonisten



(Suttle et al. 2002)

personalized nutrition im Futtermittelrecht:
Der zulässige Höchstgehalt an Cu im Futter
für Schafe ist auf 15 ppm begrenzt
(bei Rinderfutter 35 ppm).

Mullis et al. 2003:
Simmental-Rinder haben geringere Cu-
Akkumulation in der Leber als Angus.

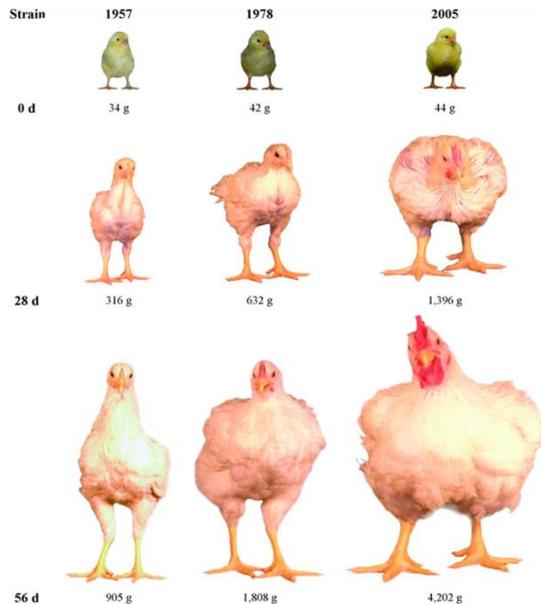
Gooneratne et al. 1994:
Simmental-Rinder haben eine höhere
Cu-Exkretion über die Galle als Angus.

Hyun und Filippich, 2004:
Varianten der Terrier-Hunde neigen stark
zur Cu-Akkumulation in der Leber, vmtl.
aufgrund einer gestörten Fähigkeit zur
Cu-Exkretion über die Galle. Dieses Merk-
mal wird autosomal rezessiv vererbt.

Spezielle Fütterungskonzepte für extreme Stoffwechselansprüche?

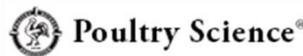
Moderne Broiler-Linien weisen einen sehr hohen Gewichtszuwachs auf und neigen stark zu Problemen mit der Ausbildung des Skeletts

Age-related changes in size (mixed-sex BW and front view photos) of University of Alberta Meat Control strains unselected since 1957 and 1978, and Ross 308 broilers (2005).



M. J. Zuidhof et al. Poultry Science 2014;93:2970-2982

©2014 Poultry Science Association Inc.



Bewerbung des Einsatzes von des Vitamin D₃-Metaboliten 25(OH)D₃ als Futterzusatzstoff zur Linderung der Problematik mit der Ausbildung des Skeletts.

25(OH)D₃ ist wirksamer als D₃ (Soares et al. 1995) und steigert bei schnell wachsenden Broilern den Zuwachs und die Futterverwertung (Yarger et al. 1995).

Überholt der Zuchtfortschritt im Wachstum die Fähigkeit des Organismus zur Verdauung und Metabolisierung normaler Futterkomponenten?

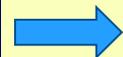
Genetische Modulationen der Ernährungsphysiologie

Fragestellung

Indirekte Effekte

Regulation des Stoffwechsels

„personalized nutrition“



Interaktionen mit Immunsystem und Mikrobiom

Transgene Nutztiere

Ausblick

Abwehrreaktionen des Immunsystems verursachen enorme Kosten an Nährstoffen und an Energie

Martin et al. 2002 (Studien an Spatzen):
Energieaufwand einer laufenden Abwehrreaktion:
ca. 1/3 des Grundumsatzes

Marais et al. 2011 (Studien an Enten):
Fieber erhöht den aktuellen Erhaltungsbedarf
um 10-15% je Grad Celsius

Cerf-Benussan und Gaboriau-Routhiau 2010:
Die Interaktion zwischen dem Immunsystem und
dem intestinalen Mikrobiom steuert die Richtung
und das Ausmaß immunologischer Regulationen
(pro- vs. anti-inflammatorisch).

Pro-inflammatorische Aktivitäten des
Immunsystems verbrauchen viel
Nährstoffe und Energie.

Genetisch bedingte Resistenzen
gegen häufige Infektionskrankheiten
verbessern die Effizienz der Nähr-
stofftransformation unter praktischen
Haltungsbedingungen.

? Genetische Komponenten der
Interaktion zwischen Immunsystem
und intestinalem Mikrobiom?

Die Adhäsion von Mikroorganismen an das Darmepithel wird durch dessen Oberflächenstruktur bestimmt

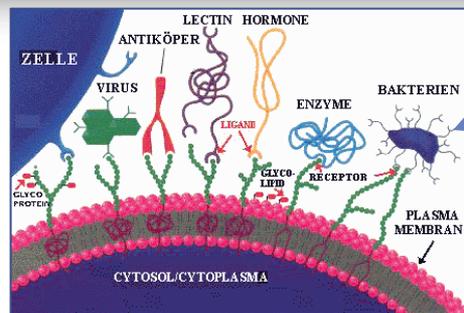
(z.B. Kirjavainen et al. 1998; Pizarro-Cerda und Cossard 2012)

Immunogenetics (2000) 52:129–136
 DOI 10.1007/s002510000263

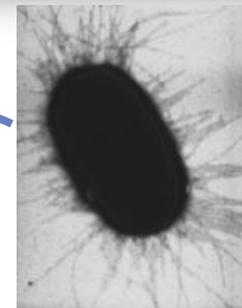
ORIGINAL PAPER

Edwin Meijerink · Stefan Neuenschwander
 Ruedi Fries · Andreas Dinter · Hans U. Bertschinger
 Gerald Stranzinger · Peter Vögeli

A DNA polymorphism influencing $\alpha(1,2)$ fucosyltransferase activity of the pig FUT1 enzyme determines susceptibility of small intestinal epithelium to *Escherichia coli* F18 adhesion



<http://www.biokurs.de/skripten/bilder/zrez1.gif>



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d4/E._coli_fimbriae.png/150px-E._coli_fimbriae.png

Gentische Steuerung des ruminalen Mikrobioms? → z.B. zur Modulation der CH₄-Emission?

Jami und Mizrahi, 2012:

Die Zusammensetzung des ruminalen Mikrobioms ist überraschend uniform.

Shi et al. 2016:

Unterschiede in der CH₄-Produktion entstehen weniger durch verschiedene Typen von Methanbildnern und deren Verteilung sondern durch Variation der Transkriptionsintensität der CH₄-Bildungspfade.

→ Frage: Welche Faktoren des Wirtstieres stabilisieren das Mikrobiom und steuern deren Aktivität, ist darunter eine genetische Komponente?

Hegarty et al. 2007; deHaas et al. 2011:

Die Selektion auf niedrige residuale Futteraufnahme reduziert die CH₄-Emissionsrate. (Heritabilität ca. 0,3-0,4; allerdings starke Interaktion Genotyp x Umwelt)

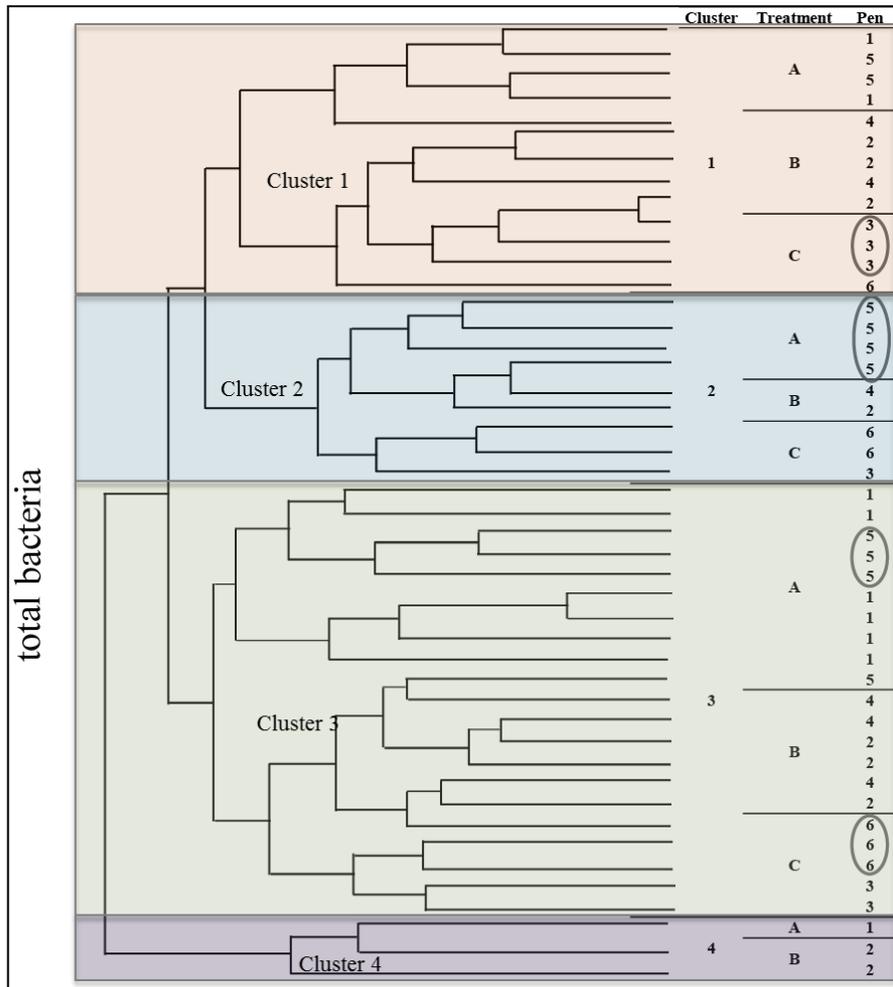
Pinare-Patino et al. 2013; Rowe et al. 2015:

Die Abstammung (verschiedene Mütter von Versuchstieren) moduliert die CH₄-Bildungsrate und das Muster des jeweiligen ruminalen Mikrobioms.

→ Frage: Was ist „Abstammung“? Genetik, frühe Prägung des Mikrobioms im gemeinsamen Stall, ...

Genetik vs. Stallgeruch

Was determiniert das ruminale Mikrobiom und dessen Aktivität?



Ziβler et al. 2016:

Studie zur Faserversorgung von Mastrindern.
3 Rationen: (A) normal, (B) knapp, (C) gering
mit Risiko zur Pansenacidose.

Clusteranalysen der Gesamtgehalte an
Bakterien im Pansensaft:

- Erste Clusterebene: unbekannte Ursache
- Zweite Clusterebene: Fütterung (A, B, C)
- Dritte Clusterebene: Stallabteil (Pen)

9 Tierpaare aus dem gleichen Stall aber in
unterschiedlicher Futtergruppe:

- 4 Paare eng geclustert (22% Distanz)
- 5 Paare zufällig verteilt

Genetische Modulationen der Ernährungsphysiologie

Fragestellung

Indirekte Effekte

Regulation des Stoffwechsels

„personalized nutrition“

Interaktionen mit Immunsystem und Mikrobiom



Transgene Nutztiere

Ausblick

Potential transgener Nutztiere zur Verbesserung der Transformationseffizienz von Nährstoffen und Energie

Vorerst wenig aussichtsreich:

Veränderung/Einfügung von Akteuren des Stoffwechsels (Enzyme, Transporter, Rezeptoren)

Machbar:

Einführung von Verdauungsenzymen zur Verstärkung bestehender Kapazitäten oder der Einführung grundsätzlich neuer Fähigkeiten:

- Phytasen
- NSP-spaltende Enzyme (Abbau antinutritiver Eigenschaften von NSPs, Gewinnung absorbierbarer Monosaccharide)
- Cellulasen, ...

z.B. Enviropig™ exprimiert eine *E.coli* Phytase im Speichel.

Die sezernierte Menge an Phytase entspricht einer Supplementierung des Futters mit > 2000 U/kg einer konventionellen Phytase.

(Golovan et al. 2001; Forsberg et al. 2013)

Genetische Modulationen der Ernährungsphysiologie

Fragestellung

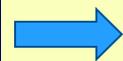
Indirekte Effekte

Regulation des Stoffwechsels

„personalized nutrition“

Interaktionen mit Immunsystem und Mikrobiom

Transgene Nutztiere



Ausblick

Genetische Modulationen der Ernährungsphysiologie - Ausblick -

Die detaillierte Phänotypisierung des Stoffwechsels ermöglicht innovative Kooperationen zwischen Genetik und Ernährungsphysiologie

Korrelationen zwischen Genetik und Ernährungsphysiologie im Kontext mit der Höhe und Zusammensetzung der Leistung sind nur indirekter Natur.

Punktuelle genetische Variationen von Akteuren des Stoffwechsels (Enzyme, Transporter, Rezeptoren, ...) sind vorhanden. Viele davon dürften Zielobjekte der genetischen Elimination sein (Gegenpol: transgene Nutztiere).

Interessante Ansatzpunkte einer genetischen Beeinflussung:

- Verdauungskapazität/Passagerte (inclusive Vormägen)
- Regulation des Stoffwechsels (Protein-Turnover, Regulation bei Zielkonflikten)
- Interaktionen zwischen intestinalem Mikrobiom und Wirt

Voraussetzung für züchterischen Fortschritt ist die Erfassung quantitativer, differenzierter Parameter des Stoffwechsels (ruminale Umsetzungen, praecaecale Verdaulichkeiten, detaillierte Bilanzen an Nährstoffen, C/N, Energie, ...)