

营养和基因印记影响一生的产奶量

Nutrition, imprinting affect lifetime lactation

作者: Lawrence Mabasa Chung S. Park

译自: Feesstuffs, October 13, 2008

译者: 孙忠军

奶牛场的经济前景很大程度上取决于后备牛的饲养管理。

后备牛的饲养管理是否成功,取决于生长效率和更为重要的后续的泌乳潜力。泌乳潜力又反过来受到乳腺发育程度的影响。母亲的营养状况可能永久地影响其本身和其女儿们的乳腺发育。

过去的二十多年来,实验室已经检测了营养诱导的补偿性生长和营养因素对奶牛小母牛、肉牛小母牛、小母猪、小母马和年轻的母鼠的乳腺发育和泌乳的影响 (Park, 2005)。基于这些研究,我们实验室最近就母亲补偿性营养对乳腺内代谢性基因印记的影响提出了一个假设。

因此,本文就试图集中阐述营养诱导的胎儿期补偿性的乳腺发育可能成为后备牛刺激乳腺发育的基因印记(基因表达的外观遗传改良)和这种印记对终生泌乳潜力的影响的可能性机理。

有关营养介导的补偿性生长的内容和其对后备牛生长潜力的影响在Feedstuffs (1982)、“反刍动物营养的最新进展”(Recent Development in Ruminant Nutrition)和诺丁汉大学饲料生产者研讨会论文集 (Park, 2002)中都有阐述。另外,有关补偿性乳腺组织的代谢和泌乳生物学的详细数据,以及其与养殖业的联系在其它地方也有过阐述 (Park, 2005)。

阶梯式营养

为了更好地理解母亲营养在乳腺发育(刺激乳腺发育)和泌乳调控中所扮演的角色,我们提出了一个阶梯式补偿性营养模式,其包括了日粮能量的限制和营养补充(再饲喂)两个阶段 (Park等, 1987)。

日粮计划包括了所有已知的基本营养素(如蛋白、维生素和矿物质),但在能量摄入方面有所减少,即所谓的能量限制;但这种情况既不是营养不良,也不是能量缺乏。日粮能量的限制对动物的生物学和健康有很深远的影响,如衰老延迟、癌症和其它一些老年疾病的发生率降低 (Weindruch和 Walford, 1988)。

通过对内分泌和酶活性的状态的调控,能量限制将动物生理的焦点转移到节能的活动—主要的维持和修复功能,且减少了对生长不是很有必要的一些浪费能量的代谢旁路(如底物循环)。

紧随能量限制之后的营养补充诱导了补偿性的生长,其以加速的合成代谢、降低了的维持需要、激活了的内分泌状态和改变了的组织形成为特征 (Park等, 1987)。补偿性生长将代谢的焦点转移到生长和发育,导致总体身体发育效率的加强,减少了组织器官的增生和肥大,包括乳腺。

因此,乳腺发育在能量限制阶段最小而在营养补充阶段或补偿性生长阶段达

到最大。这样，这种营养模式的基本概念就是探讨能量限制和这种补偿性生长现象对荷尔蒙敏感的发育阶段乳腺更全面地生长有什么生物学好处。

奶牛后备牛的这种营养模式包含了从青春期到怀孕的三个阶段(一个能量限制阶段后紧跟一个营养补充阶段) (Park 等, 1987; Park 等, 1989; Park 等, 1998; Ford 和 Park, 2001)。

虽然这个多阶段营养项目很有效,但实践生产中需要一个简化版的模式的要求在增加 (Park, 2002)。而且,认识到大多数的乳腺发育发生在怀孕期间,我们最近的研究集中在后备牛的一阶段模式,按照设计在怀孕的中间阶段进行能量限制后,在怀孕的最后三个月诱导发生乳腺的异常快速的补偿性生长(如图1)。该模式集中在一个严格定义但相对较短的时间范围,大大简化了其在生产实践中的应用。

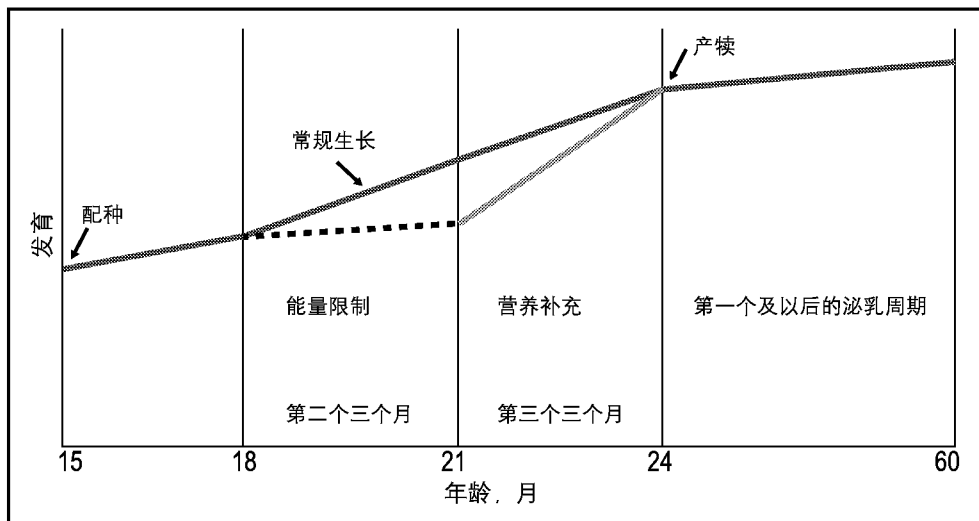


图1 奶牛后备牛怀孕最后两个三个月的阶梯式补偿性生长模式

后备牛大概在14月龄时配种,这样在24月龄时第一次产犊。怀孕三个月时,根据三个月轮流饲喂的计划实施一个阶梯式饲喂模式,开始三个月的能量限制(如怀孕的第二个三个月),其后紧跟三个月的营养补充(如怀孕的第三个三个月)。

能量限制和营养补充的日粮都是按照NRC (NRC, 2001) 的标准进行配制以保证能提供足量的蛋白、维生素和矿物质,能量除外(变化)。在怀孕的第二个三个月开始时,后备牛饲喂一个能量限制日粮(粗蛋白17.6%和代谢能2.28兆卡/公斤),代谢能的摄入降低了30%。按照NRC推荐的水平提供蛋白,粗蛋白由原来的12.3%增加到了17.6%(干物质基础)。

在怀孕第二个三个月的能量限制后,后备牛的日粮在怀孕的最后三个月直到产犊转变为自由采食一种高能量的营养补充日粮(12.3%的粗蛋白和2.96兆卡/

公斤的代谢能，代谢能是NRC标准的130%)。补偿性生长出现在这个阶段，主要与乳腺发育有关。因此，怀孕后备牛在整个怀孕期的能量、蛋白和其它营养素的生长需要和维持需要的总摄入是NRC推荐需要的100%。

泌乳潜力

我们的补偿性营养模式的一个最显著的效果是泌乳表现的持续性增强。包含了一到四个泌乳周期的研究表明应用该补偿性生长模式饲养的奶牛后备牛比常规饲养的对照组奶牛平均多生产10%的牛奶(Ford和Park, 2001; Park等, 1989; Park等, 1998; Park等, 1987)。

应用补偿性营养模式饲养的肉牛后备牛的产奶量也比常规对照组多(Park等, 1998)。而且，我们发现应用这种营养模式饲养的后备母猪的产奶量也显著增加(平均27%，以仔猪重量计算)(Crenshaw等, 1989)。

补偿性营养模式饲养的啮齿动物，窝重增重(一个啮齿动物泌乳表现的指数)比对照组增大(平均14%)(Kim和Park, 2004; Kim等, 1998; Moon和Park, 1999和2002)。我们发现应用补偿性营养模式饲养的大母鼠的后代比对照组的第一胎后代(Kim和Park, 2004)和连续的第二胎后代(Moon和Park, 1999和2002)的增重大。而且，应用补偿性营养模式饲养的大鼠两个泌乳期的估计奶产量比对照组增加约12%(Moon和Park, 1999)。

应用与我们的阶梯式营养模式有点相近的限制-补充营养模式的其他研究者(Choi等, 1997; Peri等, 1993)也报道了奶产量的增长。近来，新西兰的学者在后备牛生长研究方面发现，后青春期饲喂高营养的后备牛第一个泌乳期奶产量增加7%(Macdonald等, 2005)。

这种泌乳方面永久性的增强可能是由于在第一次怀孕期间补偿性的乳腺刺激生长造成的。补偿性生长的动物的乳腺细胞增殖能力增强，同时与乳腺细胞增殖有关的基因的表达能力(Kim和Park, 2004; Kim等, 1998)和分化能力(Kim和Park, 2004)也增强。

由于乳腺的发育永久地得到改善，动物的泌乳潜力得到增强，而且这种效果在接下来的几个泌乳期也能体现出来(Ford和Park, 2001; Moon和Park, 1999; Park等, 1989)，这也显示了乳腺内基因的表达(表观遗传印记)可能有稳定的表观遗传学的改变(如DNA甲基化，甲基CpG的识别和组蛋白/染色质的改变)。

表观遗传印记

这种营养模式对乳腺发育和后续泌乳潜力的持久影响强烈显示营养诱导的补偿性生长、可遗传基因表达的表观控制和代谢印记之间可能存在着一种联系机制。

营养诱导的和与怀孕特异性的乳腺发育的潜在能力，影响可遗传的基因，后者调控奶的合成和分泌，可能是增强奶的数量、质量以及泌乳寿命的一种方法。

除过我们实验室的工作，我们知道还有一些报道研究了母亲日粮能量限制与

乳腺发育和泌乳的关系。考虑到母亲的日粮对母亲及其后代的泌乳潜力有很长远的影响的重要性,深入研究严格控制第一个怀孕期母亲日粮的能量是否永久改变与乳腺发育和泌乳有关的基因的表现表达就很有价值。

我们已经证明阶梯式补偿性营养模式对乳腺发育、分化和泌乳有稳定效果。不同学科和行业(如动物农业、食品、生物医药/健康)对这种动物发育系统德接受度要稳定增长,就需要有关补偿性乳腺发育和泌乳的一致效果的可能机理有更为坚实的证据支持。

我们的观点是,在第一个怀孕期营养诱导的补偿性生长和发育性(荷尔蒙性)异常生长的激活之间的协同增效作用,可能启动可能影响乳腺实质组织(如增生、肥大)生长和发育的有关细胞增殖和分化的基因信号和向上调控的基因。

这种发育性串联反应可能导致DNA的甲基化,导致代谢性基因信号的表现遗传改变,后者最终引发一个与母畜及其后代乳腺发育(乳腺发育的基因印记)有关的特异基因表达的表现遗传印记。

因此我们假设这些被标记的基因信号一旦确定,可能在后代身体上实施一个影响终生乳腺发育和泌乳潜力的适应性反应(图2)

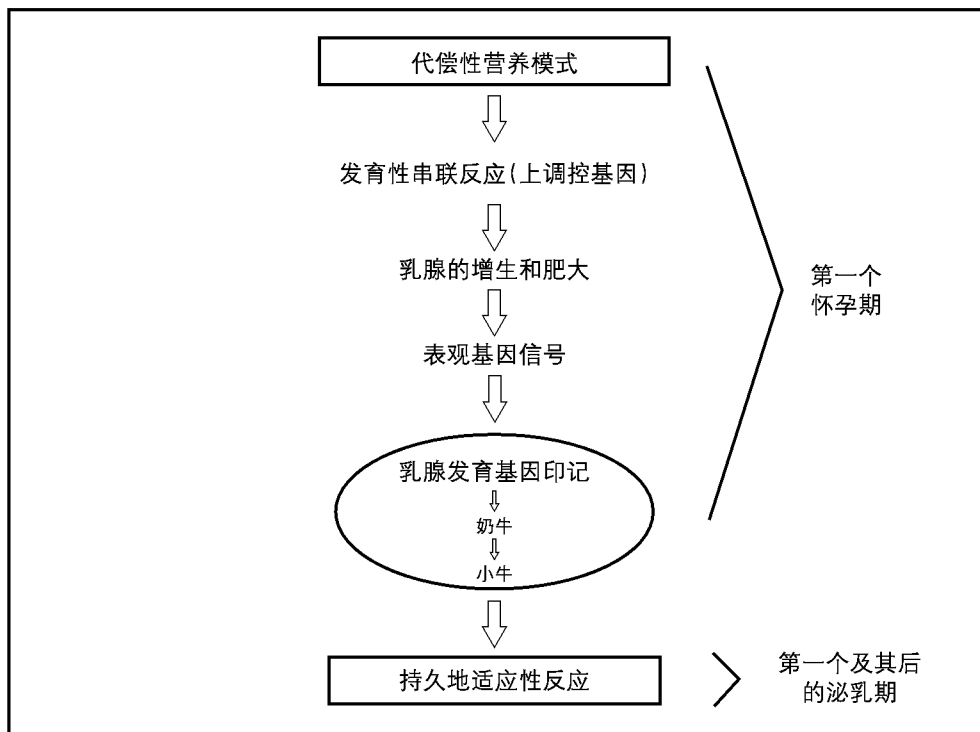


图2 营养诱导的补偿性乳腺发育导致犊牛乳腺基因表达(乳腺发育的基因印记)的表现遗传改变的可能机理

在所有营养对基因印记机制的潜在影响中,细胞数目的永久改变是最简单和最容易想到的。细胞的增殖依靠营养的利用性、总体的营养状况和一定的荷尔蒙

信号 (Waterland 和 Garza, 1999)。补偿性生长和对怀孕有特异性的发育信号可能永久地增加细胞数量 (增生) 和细胞大小 (肥大) 也是可能的。

乳腺细胞的数量决定乳腺的代谢活力。因此, 细胞数量的永久性增加可能持久地影响乳腺的代谢和泌乳。Wagner 和 Smith (2005) 报告怀孕诱导的乳腺上皮细胞的数量并没有经过干奶期的重组, 这些细胞终生持续存在。多数与基因印记有关的组织经历持续不断的细胞更新。因此, 在一个特异关键的生长窗口暴露于营养刺激的细胞将这种营养的影响传递给它们的后代。

Waterland 和 Garza (1999) 提出假定的基因印记必须满足一定的标准。首先, 基因印记的敏感性必须限制在一个关键的发育窗口。怀孕的最后三个月是荷尔蒙最敏感的阶段, 多数乳腺的异常发育发生在这个时期。我们已经证明在怀孕晚期通过一个特定的营养模式 (能量) 诱导的补偿性生长显著影响乳房发育和随后的泌乳 (Kim 和 Park, 2004; Moon 和 Park, 1999)。

第二, 这种特定的影响应该是持久的, 持续存在于动物的一生。我们的研究清楚地表明随着 β -酪蛋白、鸟氨酸脱羧酶、 γ -谷氨酰转肽酶的表达放大和半胱天冬酶-3 活性改变, 乳腺细胞的增殖增加, 在长达两个繁殖 (泌乳) 周期都很明显。

第三, 基因印记应当显示一个适应性反应, 且有一个特定的可测量的效果。实际上, 在第一个怀孕期发育的关键阶段 (怀孕晚期) 诱导的补偿性乳腺发育加强了多个泌乳周期的泌乳表现。

展望

考虑到泌乳对动物生产寿命的重要性, 更全面地理解母亲日粮和控制后代乳腺代谢的可遗传基因的表现变化之间的联系机制, 将能带来增强奶的合成效率和奶质量的显著进步。

想要成功地检验这种假设可能带来一系列富有创新的想法来支持可能给动物农业带来新思想和新方向的科学研究。比如, 有关经历了补偿性营养模式的胎儿和调控乳腺发育和功能分化的基因表达的表现遗传之间的相关关系的基本信息, 将在母亲营养介导的乳腺生长和发育的永久性增强和后备牛后来的泌乳方面带来进步。

如果将来的研究能够发现依赖怀孕的和对营养有反应的有关奶合成和分泌的关键基因, 然后我们就更接近为分泌新生儿健康所需的牛奶中含有的免疫球蛋白或生长因子的乳腺的表现遗传改变设计一种特殊的母亲饲喂策略。

对乳腺功能和代谢有重要生物学和经济学价值的表现遗传敏感基因的认真研究, 将为设计母亲的日粮方案奠定基础, 该日粮方案能持久地增强泌乳潜力和泌乳寿命以及后代动物在成年期的长期健康。

而且, 对总泌乳效率的改善能在不增加牛头数的情况下提高效益, 这对经济和环境 (如土地使用) 都有很大影响。

因为只需要在一个很短的时间范围内(怀孕的中后期)很好地控制日粮的能量摄入,我们所建议的阶梯式营养模式很容易在商业牛场和大型的怀孕后备牛的饲养项目中使用。实际上,美国和其它一些地方的很多农场的顾问、农场主、和研究人员目前正在将阶梯式营养模式和饲养方案引入牛场和猪场。