



# COLINA E METIONINA: *ESISTE INTERAZIONE ?*

PROFESSOR R.GRUMMER

DIP SCIENZE DELLA PRODUZIONE – UNIVERSITA' DEL WISCONSIN



# SOMMARIO

- INFORMAZIONI BASE CHE SOSTENGONO L'INTERAZIONE TRA I DUE AMINOACIDI;
- COSA SAPPIAMO IN MERITO AGLI EFFETTI SULLA PATOLOGIA DEL «FEGATO GRASSO»?
- COSA SAPPIAMO IN MERITO AGLI EFFETTI SULLA PRODUZIONE DI LATTE ?
- COSA SAPPIAMO IN MERITO AGLI EFFETTI SULLA RIPRODUZIONE?
- CONFRONTO TRA COLINA E METIONINA
- CONCLUSIONI

## LUOGHI COMUNI

- La Colina può sostituire la Metionina
- La Metionina può sostituire la Colina
- Se si integra la Metionina non è necessario integrare la Colina
- La richiesta di Metionina nelle vacche in transizione è....
- La Colina è necessaria per alimentare le vacche in transizione
- La Colina è necessaria solo per le vacche grasse
- Come la Colina anche la Metionina è un fattore lipotropico e può aumentare l'esportazione di grassi dal fegato.

## VERO O FALSO?

### CERTEZZE

- Esistono diverse nozioni in merito ai rapporti tra Colina e Metionina ma in razioni per non ruminanti;
- Sono ancora molto scarse le conoscenze sull'interazione tra Metionina e Colina nei ruminanti
- Supporre che si verifichino le stesse interazioni nei ruminanti come nelle altre specie è troppo pericoloso

# COLINA

## FUNZIONI:

- Metabolizza il carbonio (Metil)
- Acetilcolina è un neurotrasmettitore
- Costituisce i monofosfolipidi:
  - Fosfatidilcolina:
    - Membrane cellulari
    - Membrane del grasso nel latte
    - Lipoproteine (trasporto di lipidi nel sangue)
  - ***Essenziale per trasportare i grassi fuori dal fegato***

# METIONINA

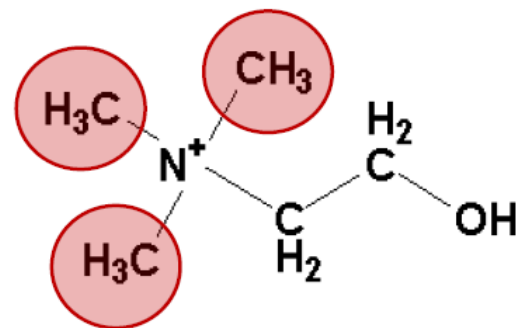
È un aminoacido essenziale

## FUNZIONI:

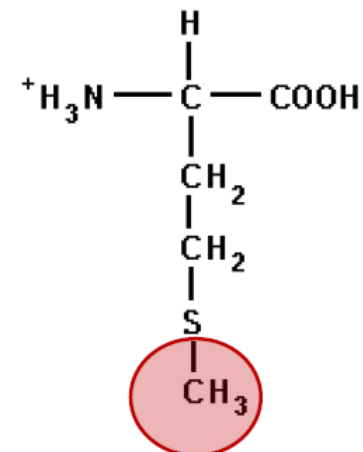
- Sintesi delle proteine
  - è l'aminoacido starter per la sintesi di tutte le proteine dei mammiferi
  - spesso è l'aminoacido più limitante per la sintesi delle proteine nel latte
- Metabolizza il carbonio (Metil)
- Possiede altre numerose funzioni sul metabolismo

# COLINA e METIONINA:

DOVE SONO «DONATORI» DI METILE



**Choline**

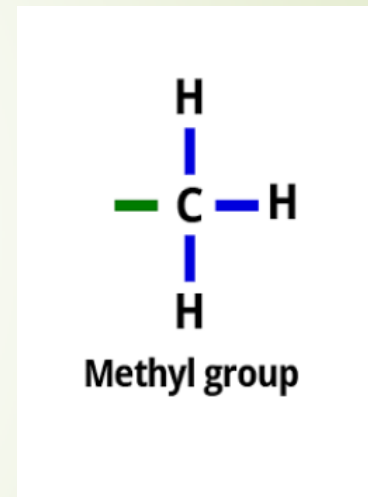


**Methionine**

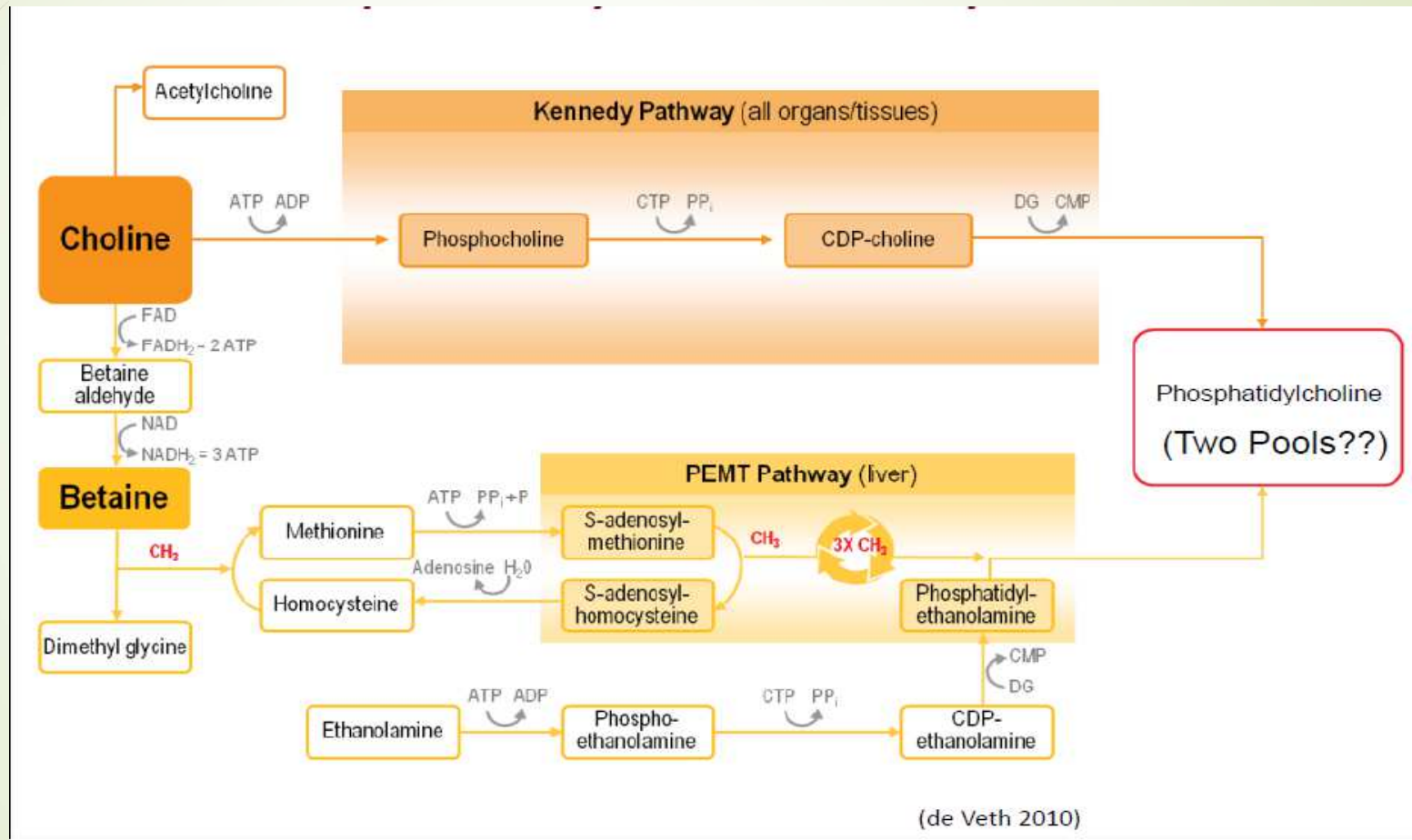
# METABOLISMO DEL GRUPPO METILE

È necessaria la donazione di metile per:

- Metilazione del DNA, espressione genetica
- Prevenzione degli stress ossidativi
- Prevenzione della apoptosi
- Metabolismo energetico
- Sintesi delle proteine



# SINTESI DELLA FOSFOFATIDILCOLINA







# INTERAZIONE COLINA E METIONINA NELLE CAPRE DA LATTE

Studio condotto da Emmanuel e Kennelly (1984):

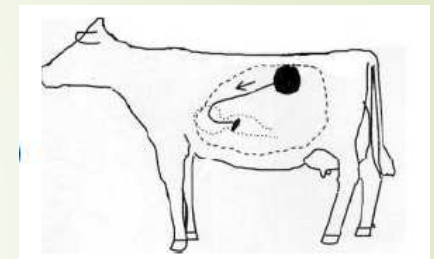
- Aggiunta continua di L-Metionina o Colina in un gruppo di capre da latte
- Il 28% della Metionina è servita per la sintesi della Colina
- Il 6% della Colina deriva dalla Metionina
- La Colina dichiarata non viene ritrovata nella Metionina

# INTERAZIONE TRA COLINA E METIONINA NELLE VACCHE DA LATTE

Dopo la ruminazione inserire in egual misura

- Colina (3 CH<sub>3</sub>)
- Metionina (1 CH<sub>3</sub>)
- Con o senza 1-amino-2-metil propanolo (AMP)

- Inibitore della sintesi della colina da parte della metionina

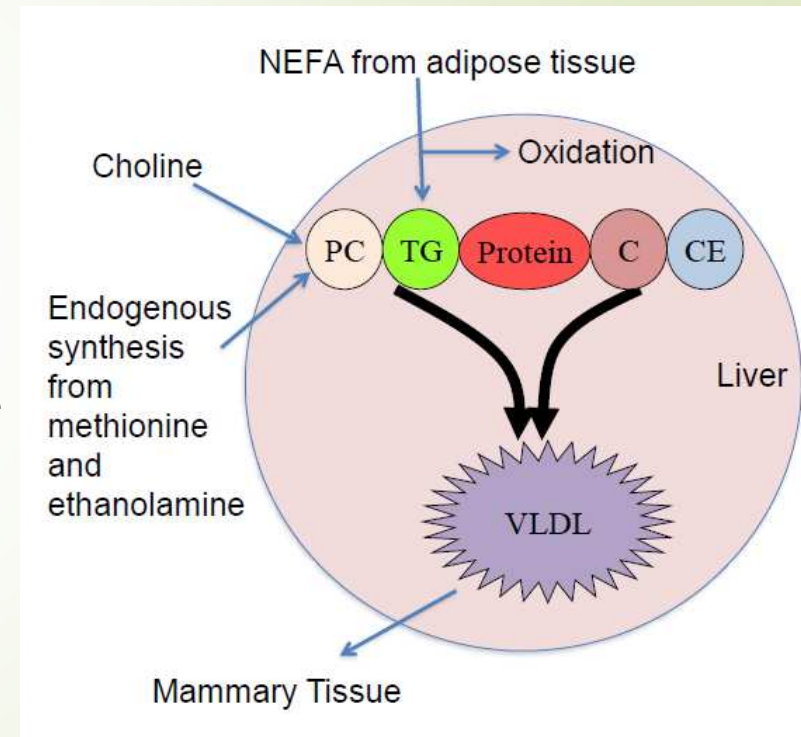


	No AMP			With 40 g/d AMP		
	30 g/d Choline	45.6 g/d Met	P <	30 g/d Choline	45.6 g/d Met	P <
Milk, kg/d	28.3	28.7	NS	27.9	26.4	0.01
Milk fat, %	4.08	3.63	0.01	4.01	3.57	0.01
Milk protein, %	3.44	3.30	0.01	3.61	3.31	0.01
Milk fat yield, g/d	1140	1050	0.05	1120	950	0.01
Milk protein yield, kg/d	970	950	NS	1010	880	0.01
3.5% FCM, kg/d	31.0	29.3	NS	30.2	26.7	0.01

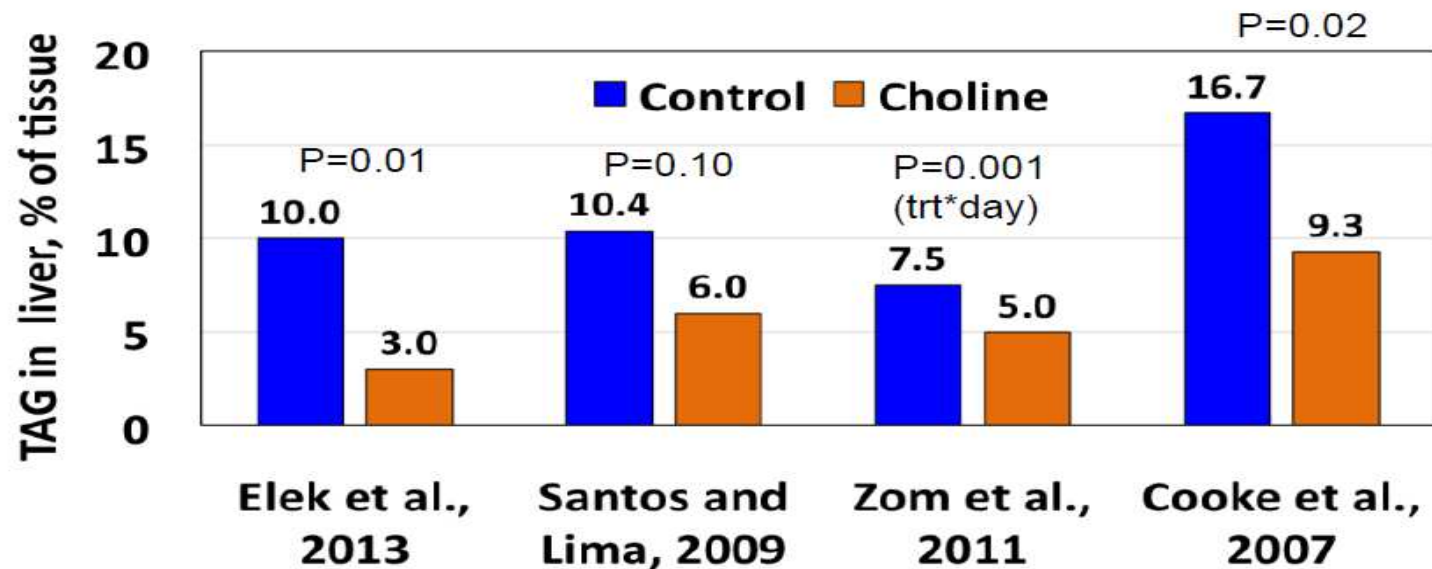
Sharma and Erdman, 1988 (J. Dairy Sci. 71:2406-2411)

# RUOLO DELLA COLINA NELLA PREVENZIONE DEL FEGATO GRASSO

- Fegato grasso (frequente in diverse specie)
- La colina viene utilizzata per la sintesi della fosfatidilcolina necessaria per l'esportazione di grasso dalle lipoproteine a bassa densità nel fegato
- Cole, 2011



# L'AGGIUNTA DI RP-COLINA IN PRE E POST PARTO RIDUCE I TRIGLICERIDI NEL FEGATO IN UNA SETTIMANA DOPO IL PARTO



10<sup>th</sup> day of feed-restricted pregnant, dry cows

## LA METIONINA NON PUO' SOSTITUIRE LA COLINA PER RIDURRE IL FEGATO GRASSO

STUDIO	TRATTAMENTO (DURATA)	CAMP	RISULTATO	SIG. (P)	RISPOSTA NEL LATTE E COMPONENTI
Socha,tesi 1994	0 o 10,5g di metionina/gg come Smartamina (da -14 gg a 105 gg)	Sett 1	25 vs 26,3 % lipidi	NS	SI
		Sett 3	25,6 vs 24,8 %	NS	
Preynt, 2010	0 o 9 g/gg Mepron pre 0 o 18 g/gg Mepron post (da -21gg a 112 gg)	Sett 2,4,8,16	1,81 vs 2,63 % TG	,02	SI
Osorio, 2013	Controllo 0,18% Metasmart o 0,07% Smartamina ( da -21gg a 30gg)	GG -10, 7,21	4,27 vs 4,55 vs 3,14 % TG	NS	SI
Bertics, 1997	0 o 13 g/gg HMB (10gg in dieta controllata su vacche asciutte)	A fine dieta	13 vs 15% TG	NS	Non misurato
Piepenbrink, 2004	0, 12 o 23 g/gg HMB pre 0, 25 o 40 g/gg HMB post (da -51gg a 81 gg)	GG 1 GG 21	7,2 vs 6,7 vs 6,7% TG 8,4 vs 13,6 vs 11,2%	NS ,15 Q	SI
Zhou, 2016	0 o 16 g/gg Smartamina (da -21gg a 30gg)	GG -10,7,20,30	2,91 vs 2,81 % TG	NS	SI



## PERCHE' NON ABBIAMO EFFETTI SUL FEGATO GRASSO CON L'USO DELLA METIONINA?

- Dosi insufficienti di Metionina ?
  - Gruppo metile rapporto colina:metionina 3:1 moli
  - Gruppo metile rapporto colina:metionina 4,3:1 peso
  - La metionina può diventare tossica a 2x
- Diverso metabolismo tra i ruminanti e i non ruminanti



# COMPARAZIONE DI 13 STUDI CHE HANNO ESAMINATO L'APPORTO DI COLINA PROTETTA

## OBBIETTIVO:

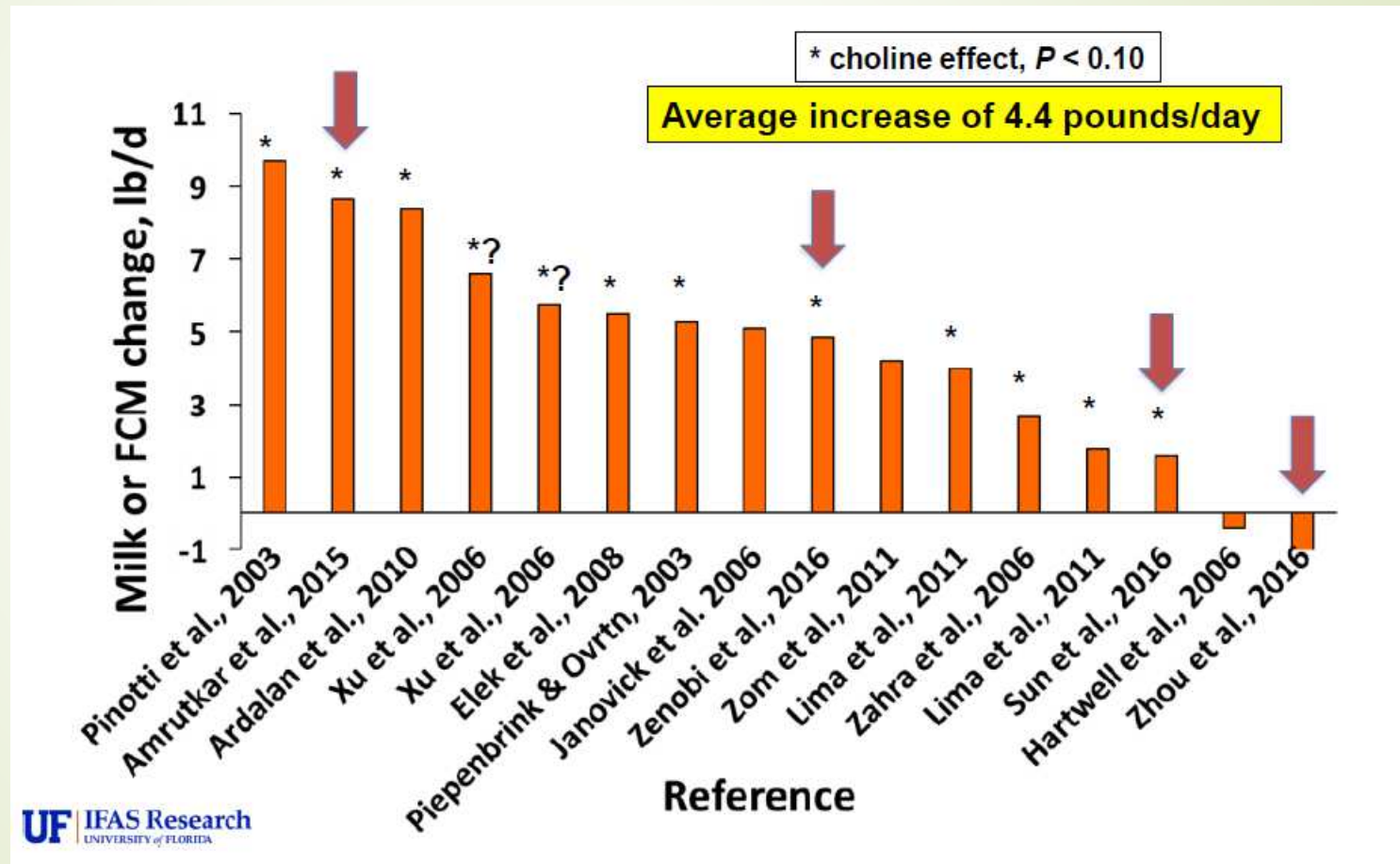
Raggruppare diversi studi su vacche in transizione per determinare se ci sono delle risposte produttive statisticamente rilevanti all'aggiunta di colina protetta

Metodologia St-Pierre, 2001

## SOMMARIO

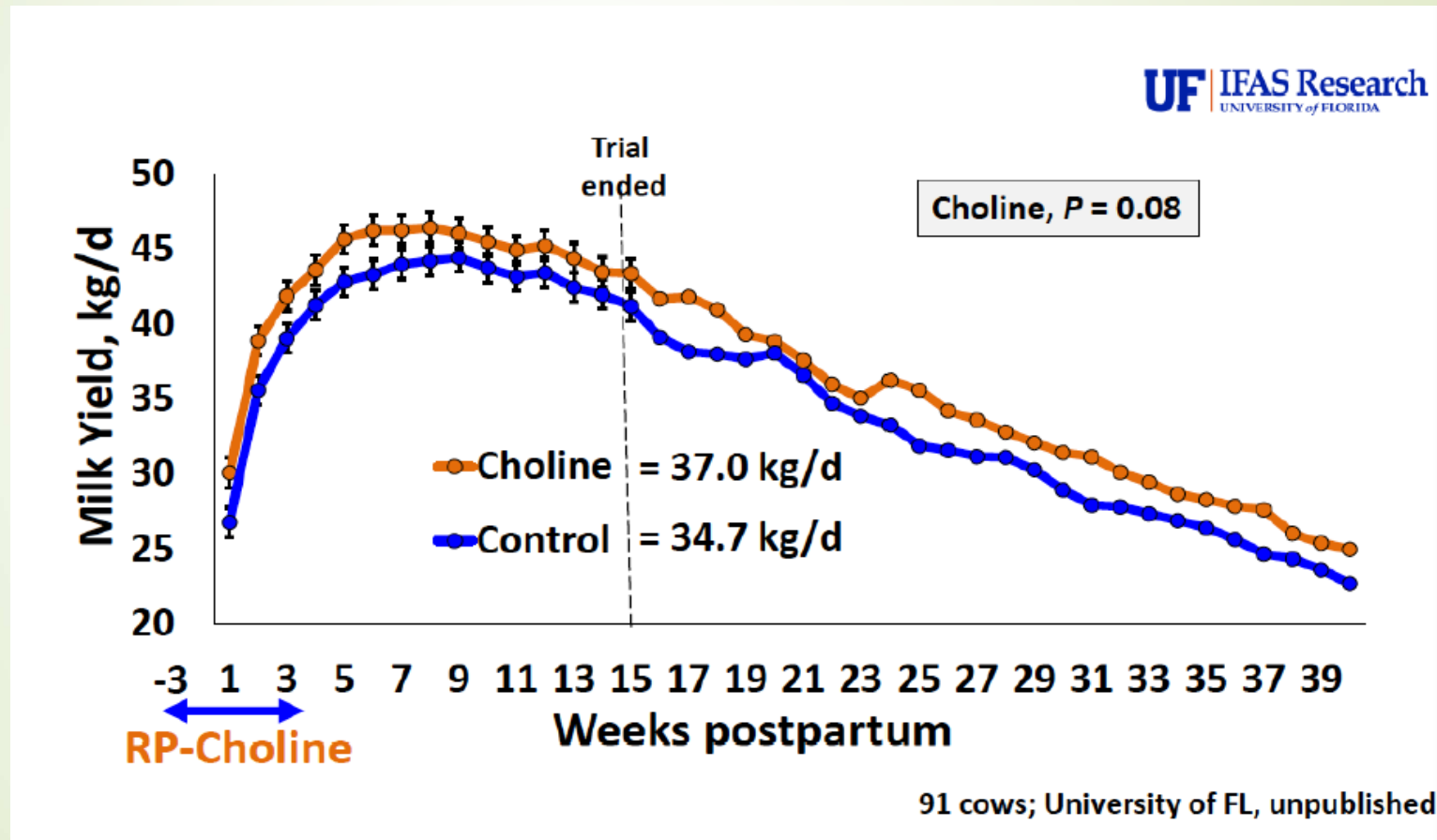
- **DMI:** aumenta di 0,73 kg/gg ( $P < 0,042$ )
- **LATTE:** aumenta di 2,2 kg/gg ( $P < 0,0001$ )
- **GRASSO NEL LATTE:** aumenta di 115 g/gg ( $P < 0,021$ )
- **PROTEINA NEL LATTE:** aumenta di 76 lb/gg ( $P < 0,01$ )
- **FCM:** aumenta di 2,68 kg/gg ( $P < ,0038$ )
- **PERCENTUALE GRASSO E PROTEINA NEL LATTE:** non rilevato

# AUMENTO DELLA RESA IN LATTE O FCM GRAZIE ALL'AGGIUNTA DI COLINA R.P. DURANTE LA TRANSIZIONE

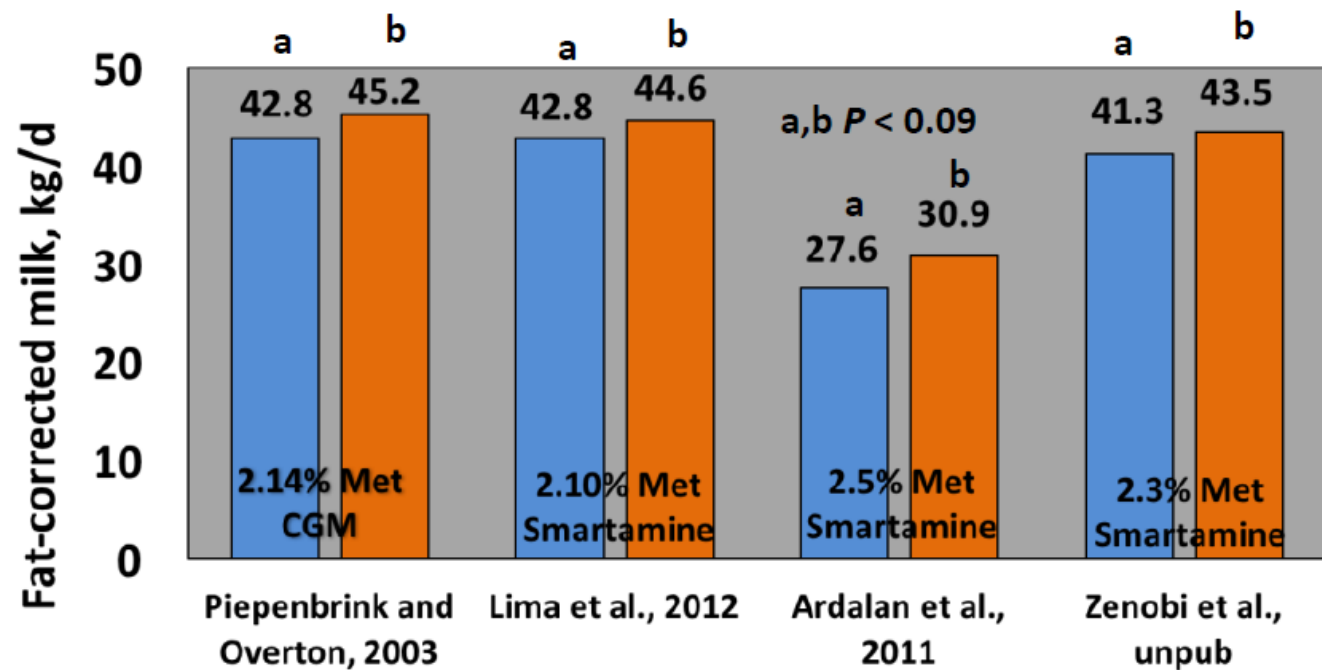




# I BENEFICI DELLA COLINA R.P CONTINUANO ANCHE DOPO LA SOMMINISTRAZIONE



# L'AGGIUNTA DI COLINA R.P HA AUMENTATO LA RESA IN LATTE ANCHE DOPO AVER ESAURITO LA METIONINA



# STUDI SULLA METIONINA

## ( PRIMA E DOPO LA SOMMINISTRAZIONE)

STUDIO	FONTE	DOSAGGIO	PROD. LATTE lb	PROTEINA %	RESA PROT. kg
Overton, 1996	Mepron	0 vs 20 g Met/gg (da -10 a 18 sett)	NS	NS	NS
Preynat, 2009	Mepron	Met 1,83 vs 2,23% MP (da -3 a 16 sett)	NS	2,94 vs 3,04	1,106 vs 1,143
Ordway, 2009	Smartamina o Metasmart	SM 0,06/0,01% MS 0,35/0,54% DM pre/post (da -21 a 140 gg)	NS	2,72 vs 2,81 (MS) o 2,87 (SM)	NS
Ghorbani, 2007	Smartamina	12 g (da -2 a 2 sett) o 17 g (da 3 a 14 sett) Met	NS	2,76 vs 2,93	NR
Osorio, 2013	Smartamina o Metasmart	3,4 vs 2,8 :1 Lys:Met (da -21 a 30gg)	78,6 vs 86,0	3,04 vs 3,22	1,110 vs 1,235
Zhou, 2016	Smartamina	3,5 vs 2,9 Lys: Met ( da -21 a 30 gg)	89,0 vs 97,4	3,14 vs 3,32	1,25 vs 1,43

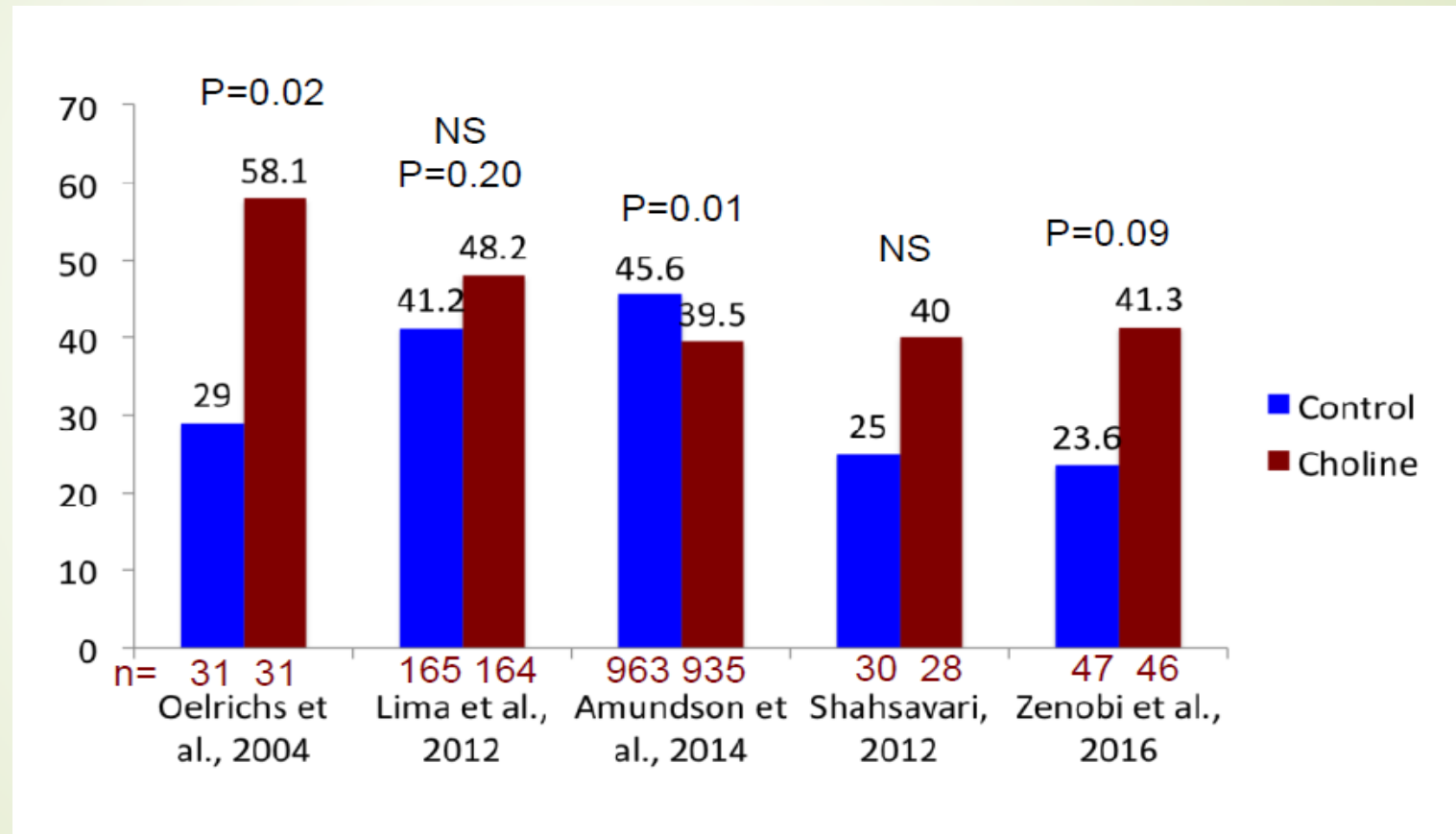
# STUDI SULLA METIONINA

## ( PRIMA E DOPO LA SOMMINISTRAZIONE)

STUDIO	FONTE	DOSAGGIO	PROD. LATTE lb	PROTEINA %	RESA PROT. kg
Phillips, 2003	HMB	0 vs 20 pre o 50 post g/gg (da -21 a 120 gg)	NS	NS	NR
Piepenbrink, 2004	HMB	0 vs 0,9-0,18 pre o 0,13-0,20 post % DM (da -21 a 84 gg)	Aumento 92,4- 99,0 – 92,2	NS	NS

Nessuno degli studi riportati ha considerato gli effetti sulla percentuale di grasso nel latte

# COLINA: PRIMO INTERVENTO



# METIONINA E RIPRODUZIONE

- ▶ Studio effettuato Penagaricano , 2013:
  - 276 embrioni su 10,662 seguiti su vacche con integrazione di metionina di sono espressi in modo significativo dalla nascita fino al momento della riforma.
  - Le interazioni hanno riguardato lo sviluppo embrionale e la risposta immunitaria
  
- ▶ Studio condotto Toledo, 2015 (JAM Abstr. 315,2015)
  - Incremento di utilizzo di Smartamina da 0 a 21,2g (2,34% Met in %MP) dal giorno 31 al 127;
  - Nessuna variazione di fertilità al primo intervento (58,6 vs 61,4%)
  - Aumento degli aborti dal giorno 32 al 61 solo nelle pluripare.
  
- ▶ Studio condotto Acosta,2016 (Therio 9:1669)
  - Vacche alle quali è stata somministrata Smartamina ( 10 g/gg dal giorno 21 per 30 giorni) hanno prodotto embrioni con maggiore contenuto lipidico (7,02 vs 3,61 AU)

## POOL DI 40 VACCHE SEGUITE DA 4 SETTIMANE PRIMA DEL PARTO A 10 POST-PARTO

	No RPM	RPM	No RPC	RPC
DMI, lb/d	43.3	46.3 (P=0.06)	41.7	48.6 (P=0.03)
Milk, lb/d	71.5	74.7	69.8	76.2 (P=0.02)
Fat, %	3.29	3.36	3.30	3.35
Protein, %	3.10	3.14	3.11	3.13

**METIONINA RUMINO PROTETTA (RPM):** 13,5 g di metionina da Smartamina  
**COLINA RUMINO PROTETTA (RPC):** 14,4 g di colina da COL24/d  
(Non erano presente interazione RPMxRPC)


## 60 VACCHE, DA 0 A 96 GG POST-PARTO (Soltan, 2012)

	Control	Met	Chol	Met + Chol	P<0.05
DMI, lb/d	44.4	44.8	48.2	45.6	C, CxM
Milk, lb/d	70.7	70.9	74.9	72.5	CxM
Fat, %	3.03	2.97	2.93	2.95	NS
Protein, %	2.92	3.03	2.97	2.99	NS

**COLINA:** 15 g/gg di colina da ReaShure

**METIONINA:** 40 g/gg di metionina da Mepron  
(Rapporto Lys:Met non riportato)





## 48 VACCHE, DA 21 GG PRE-PARTO A 21 GG POST-PARTO (Sun, 2016)

	Control	Chol	Met	Chol+Met	P<0.05
DMI, lb/d	29.1	31.7	31.4	34.1	C, M
FCM, lb/d	50.0	51.6	51.3	52.7	C,M
Fat, %	3.28	3.44	3.41	3.60	C
Protein, %	3.05	3.19	3.23	3.28	M

- 15 g/gg di colina (da ReaSchure con 60 g/gg di prodotto) o 15 g/gg di metionina ( da Mepron con 17,7 g/gg di prodotto)
- Nessuna interazione



## STUDIO – SUN , 2016

### **METIONINA E COLINA :**

- Riducono lo stress ossidativo
  - *Aumentano la capacità antiossidante totale*
- Migliorano lo stato immunitario
- Riducono lo stato infiammatorio

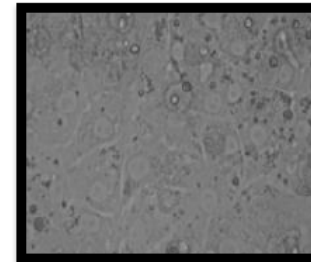
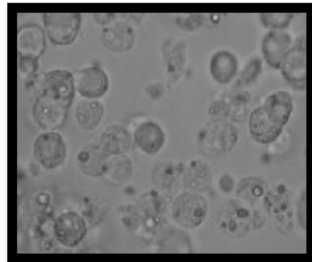
# STUDIO – ZHOU , 2016

- ▶ Sono stati introdotti 4 diversi trattamenti per animali da 21 gg prima del parto a 30 gg dopo il parto:
  - CONTROLLO: Lys:Met 3,5:1 (Dieta Base- DB)
  - MET: DB con aggiunta di metionina (Smartamina) fino a Lys:Met 2,9:1
  - COL: DB con aggiunta di colina (ReaShure) per 60 mg/gg
  - MIX: DB con aggiunta di metionina (Smartamina) fino a 2,9:1 Lys:Met e colina (ReaShure) per 60 mg/gg
  
- ▶ **EFFETTI GRUPPO MET:**
  - aumenta il DIM in pre e post parto (2,4 lb/gg e 4,4 lb/gg), il latte (8,4 lb/gg) e la percentuale di proteina nel latte ( +0,18%)
  - calo delle patologie infiammatorie
  - riduzione dello stress ossidativo
  - crescita delle funzioni immunitarie
  
- ▶ **EFFETTI GRUPPO COL:** Nessun effetto ??

# RICERCA SUGLI EPATOCITI

## DOTT. HEATHER WHITE

- ▶ Consente di testare diverse concentrazioni e combinazioni
- ▶ Elimina le variabili di altre modifiche
- ▶ Coltura primaria degli epatociti



# METABOLISMO DEL GRUPPO METILE NELLA BOVINA

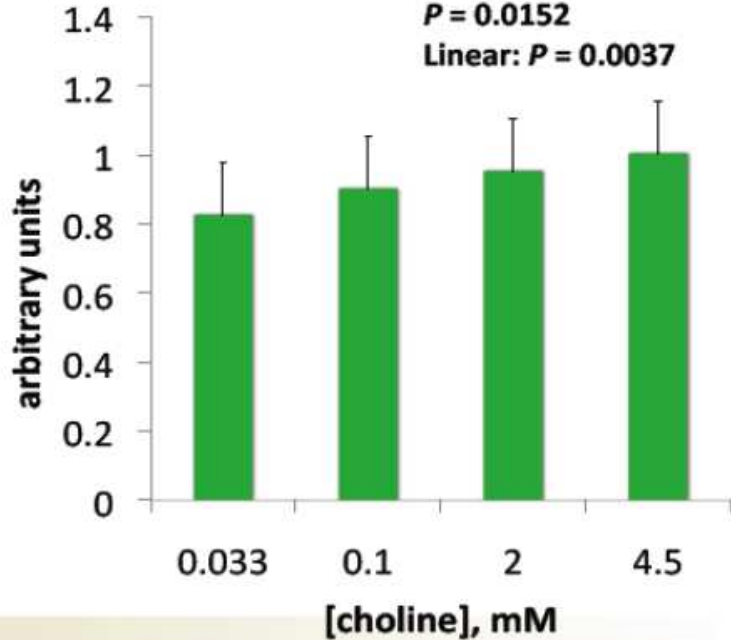
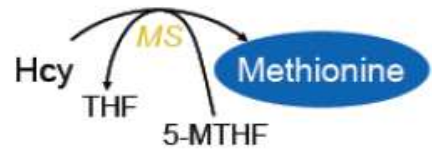
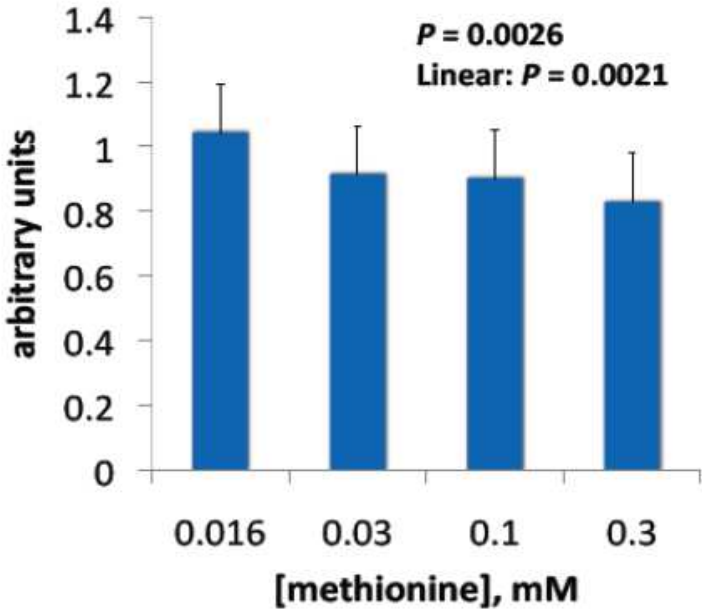
		Choline, mM			
		0.033	0.1	2	4.5
dL Met, mM	0.016				
	0.030				
	0.100				
	0.300				
	0.300				

No Interactions

		Choline, mM			
		0.033	0.1	2	4.5
dL Met, mM	0.016	1 mM Fatty Acid Cocktail			
	0.030				
	0.100				
	0.300				
	0.300				

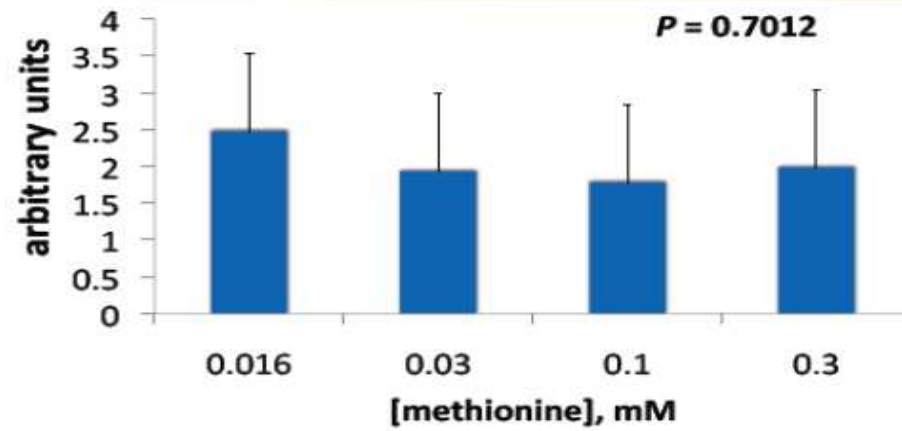
Chandler et al., 2015

# SINTESI DELLA METIONINA



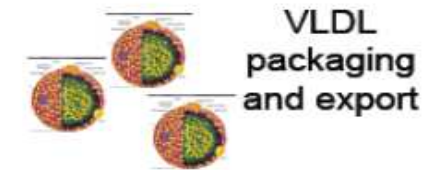
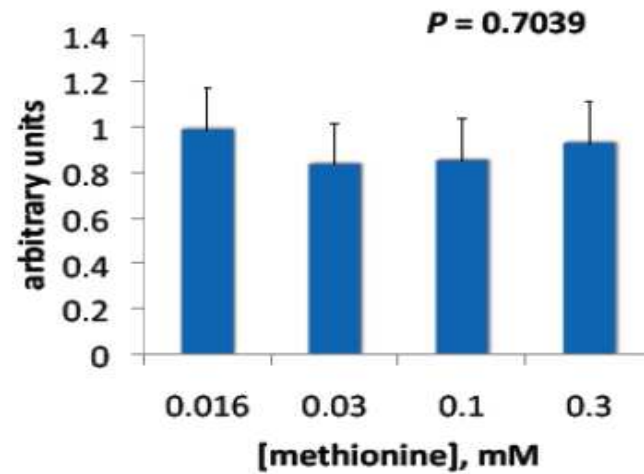
Chandler et al., 2015

# PEMT



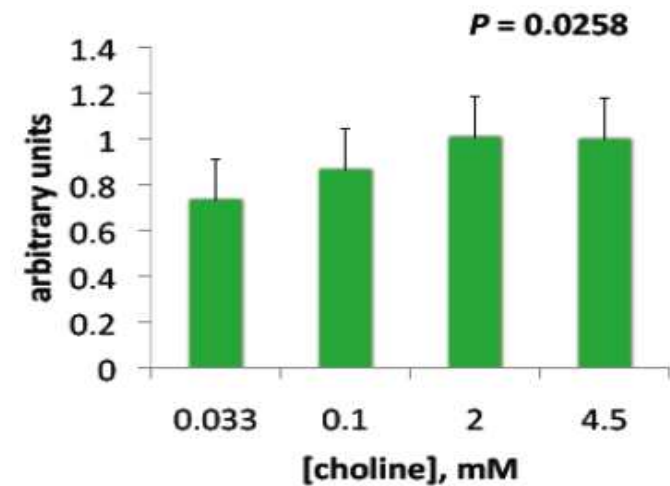
- No change in PEMT with dL Met

# ESPORTAZIONE DEL VLDL



Does choline decrease fatty liver through increased export of VLDL?

**YES!!**







# CONCLUSIONI

- ▶ Esiste interazione e relazione tra Metionina e Colina nelle bovine da latte;
- ▶ Metionina e Colina sono entrambe essenziali nell'alimentazione;
- ▶ La colina accresce la produzione di latte, la Metionina incrementa la percentuale di proteina nel latte e potenzialmente anche la produzione dello stesso;
- ▶ Infine entrambe hanno ruoli unici nei quali non è possibile sostituire l'una all'altra:
  - Metionina incrementa la percentuale di proteina nel latte
  - Colina previene la patologia del fegato grasso