

# Nukleotide im Sauenfutter

# Nucleotides in sow feed

Immunstatus und Überlebensrate von Absetzferkeln verbessert

Immune status and survival rate of weaned piglets improved

**Author Autor Melina Bonato** *R&D Department, ICC Brazil, melina.bonato@iccbrazil.com.br*  
**Liliana Borges** *R&D Department, ICC Brazil*

Das Absetzen ist eine schwierige Zeit für das Ferkel, und die Stressfaktoren sind vor allem die neue Umgebung mit neuen sozialen Interaktionen und die Umstellung der Ernährung. Die Schweine werden während ihres produktiven Lebens viele Male umgesetzt und neu gruppiert (Martínez-Miró *et al.* 2016); während der Absetzphase können die Folgen dieses Stresses jedoch zu hohen Produktionsverlusten führen.



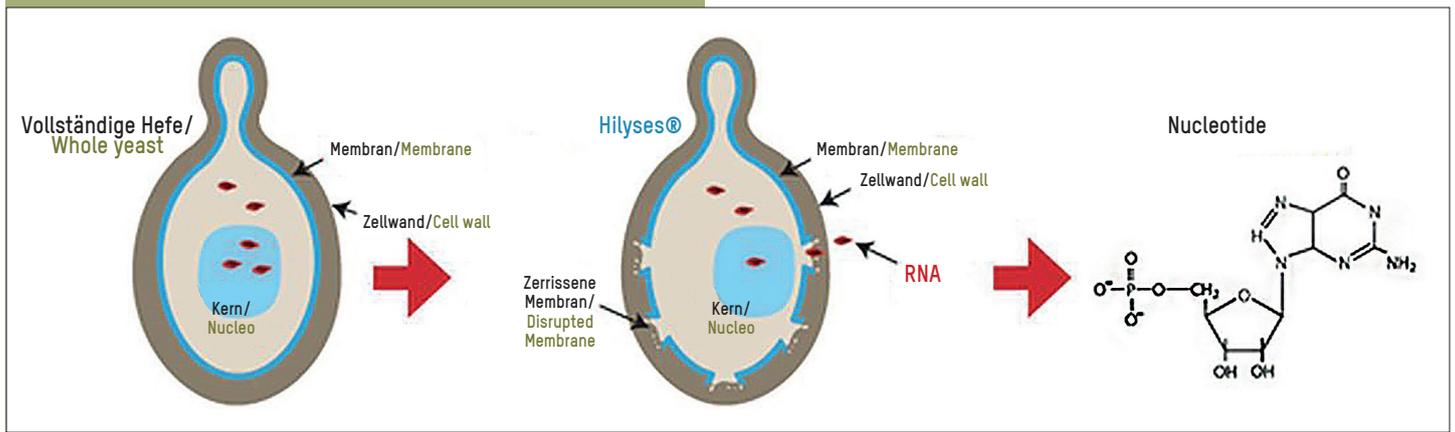
Melina Bonato

Nach der Geburt ist das Ferkel in hohem Maße von spezifischen und unspezifischen Immunfaktoren abhängig, die im Kolostrum und in der Milch der Mutter vorhanden sind (Stokes *et al.*, 2004). Das kommerzielle Absetzen erfolgt zwischen 17 und 28 Tagen, wenn das Immunsystem des Ferkels noch nicht ausgereift ist und die zirkulierenden Antikörper die niedrigsten Werte erreichen (etwa 28 Tage). Dieser Zeitraum wird als „Immunitätslücke“ oder „Lücke nach dem Absetzen“ bezeichnet, in der das Ferkel anfälliger für Darmprobleme ist, weil sich sein erworbenes Immunsystem noch nicht vollständig entwickeln konnte. Danach steigt der Antikörperspiegel allmählich an, da das Tier seine eigene natürliche Immunität aufbaut. Gleichzeitig weist das Verdauungssystem der Ferkel einige Einschränkungen auf, wie beispielsweise eine unzureichende Sekretion von Enzymen, Salzsäure, Bikarbonat und Schleim, Faktoren, die eine ordnungsgemäße Verdauung und Aufnahme von Nährstoffen beeinträchtigen (Lallès *et al.*, 2007). Der Stress bei der Umstellung von Milch (hochverdauliches Futter) auf festes Futter (weniger verdauliches, komplexeres Futter) kann zu einem Rückgang der Futter- und Wasseraufnahme führen. Nach Brooks *et al.* (2001) nehmen 50 % der abgesetzten Ferkel das Futter bis 24 Stunden nach dem Absetzen auf, und 10 % beginnen 48 Stunden nach dem Absetzen zu fressen. Die geringere Verdaulichkeit des Futters (je nach Qualität der verwendeten Zutaten) kann als Substrat für die Vermehrung pathogener Bakterien dienen und zu Gesundheits- und Darmproblemen, wie beispielsweise Durchfall,

The weaning is a challenging period for the piglet and the stressor factors involve, mainly, the new environment with new social interaction and change of diet. The pigs are handling and regrouped many times during their productive live (Martínez-Miró *et al.* 2016); however, during the weaning period, the consequences of this stress can lead to high production losses.

After the birth, the piglet is highly dependent on specific and non-specific immune factors present in maternal colostrum and milk (Stokes *et al.*, 2004) and the commercial weaning occurs between 17 to 28 days of age, when the piglet immune system is still immature and their circulating antibodies reach the lowest levels (around 28 days). This period is called “immunity gap” or “post-weaning gap”, where the piglet is more susceptible to intestinal challenges because their acquired immune system has not had time to fully develop. After that, the antibody level gradually increases as the animal builds their own natural immunity.

At the same time, the piglet digestive system has some limitations, such as insufficient secretion of enzymes, hydrochloric acid, bicarbonate and mucus, factors that interfere with proper digestion and absorption of nutrients (Lallès *et al.*, 2007). The stress of change from milk (high-digestible) to solid feed (less-digestible more-complex feed) can result in a decrease in feed intake and water. According to Brooks *et al.* (2001), 50 % of weaned piglets consume the feed until 24 hours post-weaning, and 10 % start to eat 48 hours post-weaning. The lower digestibility of the diet (depending on quality of the ingredients used), can be used as a substrate for pathogenic bacteria proliferation and result in health and enteric problems, such as diarrhea. In this period, the intestinal microbiota leads to dramatic changes in the composition during 7–14 days after weaning (Hillman, 2001) and should generate a resist-

Figure 1: RNA Hydrolysis from *Saccharomyces cerevisiae* yeast.Abbildung 1: RNA-Hydrolyse aus der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*.

ance or competitive exclusion (Lallès et al., 2007).

The sow's environment, nutrition, health status and general condition will have a direct impact over neonatal and post-weaned piglets, by direct impact in piglet development during the gestation, physical contact post-birth (transmission of microbiota) and colostrum and milk during the lactation. Colostrum has a high concentration of total solids and protein but only low levels of fat and lactose. It also contains high levels of immunoglobulins (IgG, IgA, and IgM) and the concentration declines with lactation time (I-Fen Hung, 2015). There are some other cells from the immune system in colostrum and milk, including neutrophils, lymphocytes, macrophages, and epithelial cells from mammary glands (Darragh and Monghan, 1998), and leukocytes which stimulates the development of cellular immunity of the neonates (Blecha, 1998). So, the sow health condition will have a direct impact on the passive immunity transmission.

The natural richest source in nucleotides and nucleosides is the human breast milk, the second is sows colostrum and milk. Although the nucleotides are not considered essential nutrients, they play an important role in several metabolic processes, in particular, in some body tissues and stages of animal life. The free nucleotides and nucleosides can be readily absorbed by the enterocytes in the intestine, and are especially important in tissues of rapid cell proliferation and limited capacity for *de novo* synthesis (major route of nucleotide production), such as intestinal epithelial cells, blood cells, hepatocytes and cells of the immune system. So, the free nucleotides can be used by the salvage pathway, where the body can synthesize nucleotides with less energy consumption, as result of recycling bases and nucleotides from metabolic degradation of nucleic acids from dead cells or from the diet. However, when the endogenous supply is insufficient, exogenous (dietary) nucleotide sources become semi-essential or "conditionally essential" nutrients (Carver and Walker, 1995). This especially occurs in animals in rapid growth phases (early stages), reproduction, stress, and disease challenges. As the health and nutrition of the sow are directly linked to piglet's health and development, studies in the literature have been showing the benefits of feed additives that can have an impact over sows health and performance and their progeny. One natural alternative is the use of Hilyses®, produced by ICC Brazil that contains hydrolyzed RNA from *Saccharomyces cerevisiae* yeast.

*Saccharomyces cerevisiae* yeast is used in the fermentation of sugarcane juice to obtain ethanol. After fermentation, the yeast cells undergo a process of separation and washing, fol-

führen. In dieser Zeit verändert sich die Zusammensetzung der Darmmikrobiota 7-14 Tage nach dem Absetzen dramatisch (Hillman, 2001) und sollte eine Resistenz oder einen Wettbewerbsausschluss bewirken (Lallès et al., 2007).

Die Umgebung der Sau, ihre Ernährung, ihr Gesundheitszustand und ihr allgemeines Befinden wirken sich direkt auf die Entwicklung der neugeborenen und abgesetzten Ferkel aus, und zwar durch den direkten Einfluss auf die Entwicklung der Ferkel während der Trächtigkeit, den körperlichen Kontakt nach der Geburt (Übertragung der Mikrobiota) sowie auf Kolostrum und Milch während der Laktation. Kolostrum hat eine hohe Konzentration an Gesamtfeststoffen und Eiweiß, aber nur geringe Mengen an Fett und Laktose. Es enthält auch einen hohen Anteil an Immunglobulinen (IgG, IgA und IgM), wobei die Konzentration mit der Laktationsdauer abnimmt (I-Fen Hung, 2015). In Kolostrum und Milch sind weitere Zellen des Immunsystems enthalten, darunter Neutrophile, Lymphozyten, Makrophagen und Epithelzellen aus den Milchdrüsen (Darragh und Monghan, 1998) sowie Leukozyten, die die Entwicklung der zellulären Immunität der Neugeborenen fördern (Blecha, 1998). Der Gesundheitszustand der Sau hat also einen direkten Einfluss auf die Übertragung der passiven Immunität.

Die reichste natürliche Quelle für Nucleotide und Nucleoside ist die menschliche Muttermilch, die zweitreichste das Kolostrum und die Milch von Sauen. Obwohl die Nucleotide nicht als essentielle Nährstoffe gelten, spielen sie eine wichtige Rolle bei verschiedenen Stoffwechselprozessen, insbesondere in einigen Körpergeweben und Lebensphasen von Tieren. Die freien Nucleotide und Nucleoside können leicht von den Enterozyten im Darm aufgenommen werden und sind besonders wichtig in Geweben mit schneller Zellproliferation und begrenzter Kapazität für die *De-novo*-Synthese (Hauptweg der Nucleotidproduktion), wie Darmepithelzellen, Blutzellen, Hepatozyten und Zellen des Immunsystems. Die freien Nucleotide können also über den „Bergungsweg“ genutzt werden, bei dem der Körper durch Recycling von Basen und Nucleotiden aus dem metabolischen Abbau von Nucleinsäuren aus abgestorbenen Zellen oder aus der Nahrung Nucleotide mit weniger Energieverbrauch synthetisieren kann. Wenn jedoch die endogene Versorgung unzureichend ist, werden exogene (diätetische) Nucleotidquellen zu semi-essentiellen oder „bedingt essentiellen“ Nährstoffen (Carver und Walker, 1995). Dies ist insbesondere bei Tieren in schnellen Wachstumsphasen (Frühstadien), bei der Fortpflanzung, bei Stress und bei Krankheiten der Fall.

Da die Gesundheit und die Ernährung der Sau in direktem Zusammenhang mit der Gesundheit und der Entwicklung der Ferkel stehen, haben Studien in der Literatur die Vorteile von Futter-

**Übersicht 1: Gesamt-RNA-Konzentration (mg/ml) in Kolostrum und Milch von Sauen**  
**Table 1: Total RNA concentration (mg/ml) in colostrum and milk of sows**

Proben/ Samples	Hilyses® (kg/MT)				SEM	Wahrscheinlichkeiten/ Probabilities
	0	4	8	12		
Kolostrum/ Colostrum	1.28	1.33	1.51	1.43	0.32	0.478
Laktationstag 11/ Milk day 11	0.81 <sup>b</sup>	1.09 <sup>a</sup>	1.10 <sup>a</sup>	1.07 <sup>a</sup>	0.14	0.002
Laktationstag 20/ Milk day 20	0.78 <sup>b</sup>	0.89 <sup>ab</sup>	0.94 <sup>a</sup>	0.95 <sup>a</sup>	0.13	0.100

\*Mittelwerte in einer Reihe mit demselben hochgestellten Buchstaben unterscheiden sich nicht bei  $P \leq 0,10$  beim Tukey-Test./Means in a row with the same letter superscript do not differ at  $P \leq 0,10$  by Tukey's test.

mittelzusatzstoffen aufgezeigt, die sich auf die Gesundheit und die Leistung der Sauen und ihrer Nachkommenschaft auswirken können. Eine natürliche Alternative ist die Verwendung von Hilyses®, das von ICC Brazil hergestellt wird und hydrolysierte RNA aus *Saccharomyces cerevisiae*-Hefe enthält.

Die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* wird bei der Gärung von Zuckerrohrsaft zur Gewinnung von Ethanol verwendet. Nach der Gärung werden die Hefezellen abgetrennt und gewaschen, woraufhin die Zellmembranen autolytisch werden und der Zellinhalt in das Medium gegossen wird. Außerdem kann die Hefe-RNA durch die Zugabe einiger spezifischer Enzyme in kleinere Fraktionen „zerlegt“ werden, wodurch freie Nukleotide und Nucleoside entstehen. Dieses Endprodukt enthält hochverdauliche Amino-

lowing to autolysis of the cell membranes where the cellular contents are poured into the medium. In addition, yeast RNA can be “broken” into smaller fractions, by some specific enzymes which are added, resulting in free nucleotides and nucleosides. This final product contains highly digestible amino acids, peptides and polypeptides of short chain length, and glutamine, so it is highly recommended for animal feed (Figure 1). There is also yeast mannan oligosaccharide (MOS, effective tool in preventing diarrhea caused by contamination of *Salmonella* and *E. coli*), and high levels of  $\beta$ -glucans (immunostimulant, and activates the T-cells presents in the gut, triggering the activation of the innate immune system).

In order to understand the benefits of Hilyses®, Vitagliano et al. (2014) studied the supplementation in sows diets at four levels of inclusion (0, 4, 8 and 12 kg/MT) since three days prior the farrowing until piglets 21 days of age (at weaning). The number and body weight (BW) of piglets at birth were equalized by sow and treatment (number of piglets per sow: 10.48, initial piglet weight: 1.70 kg, litter weight/sow: 17.79 kg). Samples of colostrum and milk were taken to analyze the total amount of RNA present (Table 1).

The results showed (Table 2) that the supplemented sows had a positive effect on milk production (7.33 kg or 4.82%, on average) and the total concentration of RNA in milk (0.277 mg/mL or 34.2%, on average, at 11 days), which consequently increased the number of piglets weaned (0.68 or 7.31%, on average), the BW of the litter at weaning (1.59 kg or 2.83%, on average), body weight gain (BWG) of the litter at weaning (1.79 kg or 4.70 %, on average) and reduced mortality (real -3.80 % or -43.28 %, on average) in relation to the control unsupplemented group.

**Übersicht 2: Leistung und Sterblichkeit der Ferkel**  
**Table 2: Piglets performance and mortality**

Parameter/ Parameters	Hilyses® (kg/MT)				SEM	Wahr- scheinlich- keiten/ Probabilities
	0	4	8	12		
Zahl abgesetzter Ferkel/Number of weaned piglets	9.35 <sup>c</sup>	9.67 <sup>b</sup>	10.20 <sup>a</sup>	10.23 <sup>a</sup>	1.04	0.072
Ferkelgewicht beim Absetzen/Piglets weight at weaning (kg)	5.99	5.86	5.77	5.60	5.93	0.1432
Gewicht des Wurfs beim Absetzen/ Litter weight at weaning (kg)	56.01 <sup>c</sup>	56.66 <sup>c</sup>	58.85 <sup>a</sup>	57.28 <sup>b</sup>	1.01	0.063
Gewichtszunahme des Wurfs/Litter BWG (kg)	38.07 <sup>c</sup>	39.42 <sup>b</sup>	40.36 <sup>a</sup>	39.80 <sup>ab</sup>	0.58	0.027
Milchproduktion/ Milk production (kg)*	152 <sup>b</sup>	158 <sup>a</sup>	161 <sup>a</sup>	159 <sup>a</sup>	5	0.042
Sterblichkeit/ Mortality (%)	8.78 <sup>c</sup>	5.74 <sup>b</sup>	5.12 <sup>ab</sup>	4.08 <sup>a</sup>	1.30	0.061

\*Die Milchproduktion wird wie folgt geschätzt: 1 kg Milch = 4 kg Gewichtszunahme des Wurfs./Milk production estimated as 1 kg of milk = 4 kg of litter weight gain.

\*\* Mittelwerte in einer Reihe mit demselben hochgestellten Buchstaben unterscheiden sich nicht bei P<0,10 beim Tukey-Test./Means in a row with the same letter superscript do not differ at P<0.10 by Tukey's test.

Hilyses® can be used as a tool in sow's diets combining the nutritional benefits helping in the transmission of nucleotides by milk and reducing mortality and improving the performance of piglets at weaning. However, Hilyses® also contains the intracellular content, which is fully available, for instance, offers high amounts of small chain polypeptides and free amino acids. These nutrients are readily available for absorption in the gut and metabolism utilization. Among these amino acids, there are high levels of glutamic acid (glutamine and glutamate), which gives a large support to gut (as amino acid and energy source) and also has excellent palatability, leading to an increase in feed intake. The nucleosides guanosine monophosphate (GMP) and inosine monophosphate (IMP) also contribute to improving the palatability. Stimulating the feed intake, there is consequently a better resistance to the challenges and also a higher BWG.

The benefits finding in supplementing the piglets during the nursery phase are decrease in enteric problems, improvement in gut integrity (such as relationship villus height: crypt depth, mucosal thickness, and villus surface area), improvement in immune system responses (increase in levels of IgA) and subsequent improvements in performance (higher BWG).

The Hilyses® can be used as a strategy to help the piglets by improving health and passive immunity and milk quality in sows, and directly affecting the innate immune responses, decreasing the pathogens contamination in the gut, providing nutrients with high digestibility and nucleotides.

References are available on request from catharina.nieuwenhuizen@barentz.nl

säuren, kurzkettige Peptide und Polypeptide sowie Glutamin und ist daher für die Tierernährung sehr zu empfehlen (Abbildung 1). Außerdem enthält es Hefe-Mannanoligosaccharid (MOS, wirksames Mittel zur Vorbeugung von Durchfallerkrankungen, die durch Salmonellen und E. coli verursacht werden) und einen hohen Gehalt an  $\beta$ -Glucanen (immunstimulierend, aktiviert die T-Zellen im Darm und löst die Aktivierung des angeborenen Immunsystems aus).

Um die Vorteile von Hilyses® zu verstehen, untersuchten Vitagliano et al. (2014) die Supplementierung von Sauenfutter in vier Dosierungen (0, 4, 8 und 12 kg/MT) ab drei Tagen vor dem Absetzen bis zum Alter der Ferkel von 21 Tagen (beim Absetzen). Die Anzahl und das Körpergewicht (BW) der Ferkel bei der Geburt wurden je nach Sau und Behandlung angeglichen (Anzahl der Ferkel pro Sau: 10,48, Anfangsgewicht der Ferkel: 1,70 kg, Wurfgewicht/Sau: 17,79 kg). Es wurden Proben von Kolostrum und Milch entnommen, um die Gesamtmenge der vorhandenen RNA zu analysieren (Übersicht 1).

Die Ergebnisse zeigten (Übersicht 2), dass die gefütterten Sauen einen positiven Effekt auf die Milchproduktion (durchschnittlich 7,33 kg oder 4,82 %) und die Gesamtkonzentration von RNA in der Milch (durchschnittlich 0,277 mg/ml oder 34,2 % nach 11 Tagen) hatten, was folglich die Anzahl der abgesetzten Ferkel (durchschnittlich 0,68 oder 7,31 % im Durchschnitt), das Gewicht des Wurfs beim Absetzen (1,59 kg oder 2,83 % im Durchschnitt), die Körpergewichtszunahme (BWG) des Wurfs beim Absetzen (1,79 kg oder 4,70 % im Durchschnitt) und die Verringerung der Sterblichkeit (real -3,80 % oder -43,28 % im Durchschnitt) im Vergleich zu der nicht supplementierten Kontrollgruppe verbesserte.

Hilyses® kann als Hilfsmittel in der Sauenfütterung eingesetzt werden und kombiniert die ernährungsphysiologischen Vorteile, die bei der Übertragung von Nukleotiden durch die Milch helfen, die Sterblichkeit verringern und die Leistung der Ferkel beim Absetzen verbessern. Hilyses® enthält jedoch auch den intrazellulären Inhalt, der vollständig verfügbar ist und zum Beispiel hohe Mengen an kleinkettigen Polypeptiden und freien Aminosäuren bietet. Diese Nährstoffe sind für die Aufnahme im Darm und die Verwertung im Stoffwechsel leicht verfügbar. Unter diesen Aminosäuren ist ein hoher Anteil an Glutaminsäure (Glutamin und Glutamat) zu finden, die eine große Unterstützung für den Darm darstellt (als Aminosäure und Energiequelle) und außerdem eine hervorragende Schmackhaftigkeit aufweist, was zu einer erhöhten Futterraufnahme führt. Die Nucleoside Guanosinmonophosphat (GMP) und Inosinmonophosphat (IMP) tragen ebenfalls zur Verbesserung der Schmackhaftigkeit bei. Die Futterraufnahme wird angeregt, was zu einer besseren Widerstandsfähigkeit gegenüber Herausforderungen und einem höheren Körpergewicht führt.

Die Vorteile, die sich aus der Supplementierung der Ferkel während der Aufzuchtphase ergeben, sind die Verringerung von Darmproblemen, die Verbesserung der Darmintegrität (beispielsweise Verhältnis Zottenhöhe:GKryptentiefe, Schleimhautdicke und Zottenoberfläche), die Verbesserung der Reaktionen des Immunsystems (Anstieg des IgA-Spiegels) und die anschließende Verbesserung der Leistung (höheres Schlachtgewicht).

Hilyses® kann als Strategie zur Unterstützung der Ferkel eingesetzt werden, indem es die Gesundheit, die passive Immunität und die Milchqualität der Sauen verbessert und direkt auf die angeborenen Immunreaktionen einwirkt, indem es die Kontamination mit Krankheitserregern im Darm verringert und Nährstoffe mit hoher Verdaulichkeit und Nucleotide liefert. Referenzen sind auf Anfrage bei catharina.nieuwenhuizen@barentz.nl erhältlich.