蛋氨酸调控动物主要生理功能的机制

冯艳, 杨琳, 朱勇文, 王文策*

华南农业大学动物科学学院, 广东省动物营养调控重点实验室, 广州 510642

* 联系人, E-mail: wangwence@scau.edu.cn

收稿日期: 2018-08-14; 接受日期: 2018-09-20; 网络版发表日期: 2019-01-14

国家自然科学基金(批准号: 31501959)、十三五重点研发计划(批准号: 2016YFD0500509-07)、国家水禽产业技术项目(批准号: CARS-42-15)和温氏产学研项目资助

摘要 蛋氨酸是动物机体的必需氨基酸, 同时也是饲料中的限制性氨基酸. 蛋氨酸可作为底物参与蛋白质的合成, 同时也可作为甲基供体参与DNA, RNA和蛋白质等的甲基化, 或通过转甲基途径发挥抗氧化功能以及参与多胺的形成. 这些代谢途径对动物的生产性能、抗氧化能力、免疫功能以及肠道健康等方面有着重要的调控作用. 本文对近年来关于蛋氨酸调控生理功能的机制进行综述, 以期对蛋氨酸代谢机制的研究及科学应用提供参考.

关键词 蛋氨酸, 代谢机制, 抗氧化, 肠道健康, 免疫

蛋氨酸(methionine, Met)又称甲硫氨酸, 摄入动物体内后需先转化为L-蛋氨酸, 才能进一步为动物所用. 蛋氨酸是动物机体的含硫必需氨基酸, 是禽类玉米-豆粕型饲料中的第一限制性氨基酸, 对动物的生长发育及各方面功能起着至关重要的调控作用. 首先, 蛋氨酸作为蛋白质生物合成的底物可直接参与动物机体蛋白质的合成, 其次蛋氨酸可活化生成S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM), 作为甲基和巯基的供体, 参与体内DNA, RNA和蛋白质等的甲基化, 并且参与多胺、半胱氨酸、谷胱甘肽、牛磺酸等多种生物活性物质的合成, 从而调控动物的主要生理功能. 近年来的研究表明, 蛋氨酸可通过缓解氧化应激, 参与动物免疫调节, 促进肠道消化吸收和维持肠道的屏障功能来维持动物的健康, 同时还可提高日增重、胸肌率及降低料肉比. 蛋氨酸如何发挥作用与蛋氨酸的添加水平

以及蛋氨酸在畜禽饲料中的使用形式有关: 适量范围内提高饲料蛋氨酸水平对动物的生理功能有积极的影响; DL-蛋氨酸在动物体内的代谢途径以转甲基、再甲基化即蛋氨酸循环为主, 蛋氨酸羟基类似物在动物体内的代谢与DL-蛋氨酸的相比更趋向于转硫化途径, 从而使动物表现出更好的抗氧化能力和免疫功能. 虽然目前国内外对蛋氨酸的综述研究较多, 但在机制方面阐述不够详细深入. 本文将近年来与蛋氨酸调控动物生理功能相关的文章进行了系统的归纳总结, 以期对后续对蛋氨酸代谢机制的研究及生产实际中对蛋氨酸的科学应用提供参考.

1 蛋氨酸在动物体内的代谢机制概述

蛋氨酸在动物体内的代谢途径主要有4条(图1):

引用格式: 冯艳, 杨琳, 朱勇文, 等. 蛋氨酸调控动物主要生理功能的机制. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 228–237

Feng Y, Yang L, Zhu Y W, et al. Methionine regulates the major physiological functions of animals (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 228–237, doi: 10.1360/N052018-00132

图 1 蛋氨酸在动物体内的主要代谢途径. Met: 蛋氨酸; MAT: 蛋氨酸腺苷转移酶; SAM: S-腺苷蛋氨酸; SAH: S-腺苷同型半胱氨酸; SAHH: 腺苷高半胱氨酸水解酶; Hcy: 同型半胱氨酸; VB₁₂: 维生素B12; MS: 5-甲基四氢叶酸高半胱氨酸转移酶; THF: 四氢叶酸; Methylene THF: 亚甲基四氢叶酸; MTHFR: 亚甲基四氢叶酸还原酶; VB₂: 维生素B2; Methyl THF: 5-甲基四氢叶酸; putrescine: 腐胺; dcAdoMet: 脱羧腺苷甲硫氨酸; SPDS: 亚精胺合成酶; MTA: 甲硫腺苷; spermidine: 亚精胺; SPMS: 精胺合成酶; spermine: 精胺; MTAP: 甲硫腺苷磷酸化酶; 5-methylthioribose-1-phosphate: 5-甲硫核糖-1-磷酸; VB₆: 维生素B6; CBS: 胱硫醚-β-合成酶; Cystathionine: 胱硫醚; CSE: 胱硫醚-γ-裂解酶; Cys: 半胱氨酸

Figure 1 The main metabolic pathway of methionine in animals. Met: methionine; MAT: Methionine adenosyltransferase; SAM: S-adenosyl methionine; SAH: S-adenosyl-L-homocysteine; SAHH: S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase; Hcy: homocysteine; VB₁₂: Vitamin B12; MS: 5-methyltetrahydrofolate homocysteine transferase; THF: Tetrahydrofolate; Methylene THF: Methylene Tetrahydrofolate; MTHFR: Methylene tetrahydrofolate reductase; VB₂: Vitamin B2; Methyl THF: Methyl Tetrahydrofolate; dcAdoMet: Decarboxylated adenosylmethionine; SPDS: Spermidine synthase; MTA: Methylthioadenosine; SPMS: Spermine synthase; MTAP: Methylthioadenosine phosphorylase; VB₆: Vitamin B6; CBS: cystathionine-β-synthase; CSE: cystathionine-γ-lyase; Cys: Cysteine

第一条代谢途径是蛋氨酸参与动物机体蛋白质的合成, 蛋氨酸作为蛋白质代谢中蛋白质生物合成的底物, 直接参与蛋白质的从头合成, 并在原核生物中以甲酰化的形式作为蛋白质合成的起始氨基酸^[1]; 第二条代谢途径是蛋氨酸在蛋氨酸腺苷转移酶的激活下先生成SAM, SAM是动物体内最重要的甲基供体, 可提供甲基用于参与蛋白质、DNA和RNA的甲基化, 在转甲基后生成S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl-L-homocysteine, SAH), 同时, 水解生成的同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)可通过叶酸或胆碱提供甲基进而再甲基化生成蛋氨酸, 由此完成循环, 以避免蛋氨酸在体内损耗过多^[2]; 第三条代谢途径是蛋氨酸形成SAM后, SAM直接参与多胺的形成, 具体表现为SAM在S-腺苷蛋氨酸脱羧酶的作用下生成脱羧腺苷甲硫氨酸直接参与亚精胺和精胺的合成, 这些多胺可调控细胞的信号转导、DNA的复制和转录以及蛋白质翻译等生理过程, 而参与多胺合成反应中产生的甲硫腺苷也可通过其他代谢途径再生成蛋氨酸^[3]; 第四条代谢途径是蛋氨酸转甲基后不通过再甲基化形成蛋氨酸, 而是由代谢中产物Hcy通过转硫化途径生成半胱氨酸(cysteine,

Cys), 再代谢生成抗氧化产物从而发挥抗氧化能力^[4,5].

此外, 除上述绝大多数动物体内遵循的代谢途径外, Miller等人^[6]还在詹氏甲烷球菌(*Methanocaldococcus jannaschii*)中, 发现独有的蛋氨酸代谢途径, 这条途径与典型蛋氨酸循环类似, 但在第二条代谢途径中增加了额外的步骤, 即由一种新型的5'-脱氧腺苷脱氨酶(deoxyadenosine deaminase, DadD)催化SAH脱氨形成S-肌苷-L-高半胱氨酸(S-inosyl-L-homocysteine, SIH), 再由新型水解酶S-肌苷-L-同型半胱氨酸水解酶(S-inosyl-L-homocysteine hydrolase, SIHH)水解SIH生成腺苷和Hcy的过程. 目前这种特殊的蛋氨酸代谢途径仅在严格厌氧产甲烷古菌中发现.

2 蛋氨酸对动物主要生理功能调控的潜在机制

2.1 对提高生产性能的调控机制

蛋氨酸对于动物的生长发育及繁殖过程中母子代性能均可产生影响. 目前, 较多研究表明, 蛋氨酸对动物的骨骼肌发育, 以及对胚胎或子代的生长发育产生

积极影响。但对于蛋氨酸调控动物发育的机制的阐述并不详尽且分散, 本小节就蛋氨酸调控生长发育的潜在机制进行分析归纳。

(1) 对动物骨骼肌肌肉发育的相关调控机制。蛋氨酸可以通过促进蛋白质合成并抑制其降解使其在体内沉积, 从而提高畜禽骨骼肌肌肉产量。DNA甲基化作为表观遗传基因调控研究最广泛的机制, 可能受机体营养状态的影响, 比如参与一碳单位代谢的叶酸、胆碱、甜菜碱、维生素B2, B6, B12以及蛋氨酸, 它们营养摄入量的水平会对DNA甲基化产生影响, 从而导致基因表达发生变化^[7]。蛋氨酸是DNA甲基化所需甲基基团的最终来源, 高蛋白饲料会增加动物体的DNA甲基化^[8], Wen等人^[9]研究发现, 添加蛋氨酸导致0~6周龄肉仔鸡胸肌中肌肉生长抑制素(myostatin, *MSTN*) mRNA表达的显著降低; 同样地, 将4~8周龄肉鸡饲料中蛋氨酸浓度从0.21%增加至0.61%, 肉鸡*MSTN*外显子1区域的甲基化水平从46%升至84%, 并与*MSTN*基因表达呈负相关^[10], 对于低出雏重的仔鸡饲喂高蛋白饲料也得到类似发现^[11]。

与肌肉发育相关的调控因子除了上述负向调控因子*MSTN*外, 还包括正向调控因子(肌源性基因如*MyoD*, *Myf5*, *MyoG*, *MRF4*以及*MEF2*家族)及胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factors -1, IGF-1)介导的相关因子^[12]。*MyoD*和*Myf5*是生肌调节所必需, *MyoG*和*MRF4*对于终末分化非常重要^[13], 同时*MEF2*家族在调控肌肉分化中也发挥重要作用^[14]。蛋氨酸可通过调控肌源性家族基因的表达而促进肌肉生长发育。研究表明, 蛋氨酸饲喂的肉鸡胸肌中*MRF4*, *Myf5*, *MEF2A*和*MEF2B*基因表达量显著增加^[9,15]。同时, 高蛋白水平可显著提高肉仔鸡胸肌中IGF-1含量, 并显著提高胸肌率^[16]。IGF-1主要通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)及叉形转录因子O(Forkhead box O, FoxO)途径来调控肌肉发育, 这一过程通过信号蛋白AKT来介导。mTOR信号通路刺激肌源性卫星细胞的增殖和蛋白质合成^[17], 而FoxO信号通路的激活会促进肌肉蛋白质的降解^[18]。Wen等人^[11]报道, 高蛋白饲料可提高雏鸡胸肌mTOR的磷酸化水平, 但在低出雏重的雏鸡胸肌中却降低了FoxO4磷酸化水平。mTOR和FoxO通路可能受*MSTN*基因下调的影响。增加的mTOR磷酸化可能与下调的*MSTN* mRNA表达有关, 因为mTOR信号是解析骨

骼肌中肌肉生长抑制素功能的关键目标^[19]。Reed等人^[20]发现, 降低的FoxO4激活也可归因于较低的*MSTN*表达, 抑制FoxO的转录活性降低了小鼠肌肉中*MSTN*的表达。同时, 调控肌肉发育的肌源性因子与*MSTN*, mTOR及FoxO之间可能有相互作用, 如增加的mTOR磷酸化可能在调节肌源性基因表达中发挥作用^[21], 而这些相互作用的相关机制尚未有系统的报道。

(2) 对繁殖性能影响的相关机制。蛋氨酸对于哺乳动物早期胚胎的发育起着相当重要的作用。蛋氨酸在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下产生的SAM为胚胎发育所需的DNA甲基化提供甲基, 而DNA甲基化通过调控基因(尤其是印记基因)的表达影响早期胚胎的生长发育^[22]。受精后的DNA甲基化变化对哺乳动物早期胚胎发育起着决定性作用^[23]。蛋氨酸首先活化生成SAM, SAM脱羧后在亚精胺合成酶、精胺合成酶的作用下分别合成亚精胺和精胺。多胺在胚胎附植期大量合成, 与此同时, 多胺合成的相关基因表达增加, 从而实现子宫蜕膜化, 并有助于囊胚附植^[24]。子宫蜕膜化程度对维持正常妊娠、胚胎附植、胎盘形成有重要的调控作用^[25]。研究表明, 利用蛋氨酸代谢抑制剂(乙硫氨酸)阻断蛋氨酸代谢可抑制囊胚的发育, 阻止胚胎从桑椹胚到囊胚期的过渡^[26]。饲喂瘤胃保护蛋氨酸可减少经产泌乳奶牛的妊娠损失^[27], 说明蛋氨酸可维持正常妊娠及胚胎的正常发育。蛋氨酸还通过抗氧化途径发挥作用, 缓解胚胎发育过程中因氧化应激引起的胚胎损失^[28]。胚胎发育期补充蛋氨酸可改善卵黄囊血液循环, 促进胚胎蛋白质合成, 从而提高幼雏初生重及机体抗氧化能力^[29,30]。同时, 蛋氨酸还可通过促进胚胎神经管闭合, 改善早期可能出现的胚胎异常现象^[31]。

2.2 对抗氧化应激的机制

对动物而言, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生会导致氧化和抗氧化作用失衡, 引起蛋白质和DNA的脂质过氧化损伤, 进而导致细胞损伤或凋亡, 反映在动物体则会降低生产性能^[32]。蛋氨酸在动物体内发挥抗氧化功能主要是通过谷胱甘肽途径以及氧化还原途径, 并通过调控转硫化途径中抗氧化代谢产物如牛磺酸、H₂S的产生而实现的。

(1) 通过氧化还原途径缓解机体氧化应激状态。蛋氨酸残基对氧化作用极为敏感, 几乎可以被所有种类的活性氧修饰^[33]。蛋氨酸自身的氧化还原途径是依靠

蛋氨酸残基与活性氧结合生成蛋氨酸亚砜(Methionine sulfoxide, Met(O))从而使活性氧失去活性. Met(O)在细胞内蛋氨酸亚砜还原酶A(Methionine sulfoxide reductase A, MsrA)和蛋氨酸亚砜还原酶B(Methionine sulfoxide reductase B, MsrB)的分别作用下可将两种不同蛋氨酸亚砜异构体还原成蛋氨酸^[34]. 甲硫氨酸亚砜还原酶存在于线粒体和胞质溶胶中, 主要涉及内源性蛋白修复机制, 它可通过酶促还原反应特异性地修复氧化蛋氨酸. 具体代谢反应为: Met与过氧化氢(H₂O₂)生成蛋氨酸亚砜(Met(O))和水; Met(O)进一步在蛋氨酸亚砜还原酶(Methionine sulfoxide reductase, Msrs)的催化作用下与硫氧还蛋白Th(SH)₂反应还原成Met, 而Th(SH)₂被氧化为氧化型硫氧还蛋白(Th(S-S)), 于是机体在硫氧还蛋白还原酶(ThR)的作用下消耗NADPH从而将Th(SH)₂再还原回来^[35,36]. 整套氧化还原反应可起到清除活性氧, 使机体其他氨基酸免受氧化损伤并最终补充蛋氨酸残基的耗损的作用^[37].

(2) 通过谷胱甘肽途径缓解机体氧化应激状态. 谷胱甘肽途径是本文第一部分中提到的蛋氨酸代谢的第4条代谢途径, 即Met先活化形成SAM, 经过转甲基形成SAH, 然后进一步水解生成Hcy. 此时的Hcy不能继续进行蛋氨酸循环, 而是通过转硫基通路在胱硫醚-β-合成酶(cystathionine-β-synthase, CBS)、丝氨酸以及维生素B6的作用下首先生成胱硫醚, 后经裂解生成半胱氨酸和α-丁酮酸, 半胱氨酸在肝脏中代谢成谷胱甘肽(glutathione, GSH)、牛磺酸(taurine, Tau)及无机硫酸盐(H₂S)^[38]. 这些通过蛋氨酸转硫基途径得到的代谢终产物具有较强的抗氧化能力.

谷胱甘肽是一种三肽(L-谷氨酰-L-半胱氨酰甘氨酸, GSH), 由半胱氨酸、甘氨酸和谷氨酸合成, 是体内最重要的细胞内抗氧化剂^[39]. Met通过转硫基途径生成的半胱氨酸和谷氨酸在谷氨酸半胱氨酸连接酶的催化下形成γ-谷氨酰半胱氨酸, 然后由谷胱甘肽合成酶将γ-谷氨酰半胱氨酸和甘氨酸转化为GSH^[40,41]. GSH主要存在于细胞质中(约80%), 内质网和线粒体中也有发现. GSH可提供丰富的内源性巯基, 也是哺乳动

物细胞中巯基抗氧化系统的关键^[42]. GSH发挥抗氧化作用既可以来自外源性添加也可以来自于内源性的蛋氨酸代谢. 饲料中GSH可以在小肠部分吸收后合成^[43], 并作为细胞抗氧化系统的主要成分, 直接清除自由基及ROS. GSH在谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的作用下将过氧化氢(H₂O₂)还原成水, 而自身形成氧化型谷胱甘肽(glutathione oxidized, GSSG), GSSG消耗NADPH并在谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)的作用下重新还原成GSH, 形成一个谷胱甘肽循环; 而当机体氧化应激过于严重时, 会耗尽细胞的GSH^[44,45], 并且细胞可能失去将GSSG还原成GSH的能力, 从而导致GSSG在胞质溶胶中积累, 打破原有的氧化还原平衡状态.

(3) 通过其他信号分子参与氧化应激. 除了上述两种途径, 蛋氨酸还可通过其他信号分子的介导参与氧化应激的调节. L-半胱氨酸的增加可激活L-半胱氨酸双加氧酶, 将L-半胱氨酸硫醇氧化成半胱氨酸亚磺酸盐, 由半胱氨酸盐脱羧酶代谢生成亚牛磺酸, 最后氧化形成牛磺酸^[46]. 牛磺酸作为动物组织中最丰富的游离氨基酸, 在肌肉(53%)、肾脏(50%)、肝脏(25%)和脑部(19%)中含量较高^[47,48]. 有报道称, 在视网膜中, 它以毫摩尔浓度存在且可通过清除次氯酸和超氧化物起到抗氧化和保护作用^[49,50].

蛋氨酸还可通过转硫基途径生成的Cys来间接参与H₂S介导的氧化还原作用. 蛋氨酸通过转硫基途径经CBS和胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)作用下产生Cys, CSE是肝脏和血管中产生H₂S的主要酶. 作为NO和CO后发现的第三大气体信号分子^[51], H₂S是一种有效的还原剂, 可与H₂O₂结合直接清除活性氧, 也可通过促进内源性抗氧化物质的生成来间接清除活性氧^[52]. 研究表明, 敲除了CSE的小鼠饲喂高脂饲料时表现为高同型半胱氨酸血症, 同时机体的氧化应激状态增强, 血浆中硫醇、GSH和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性降低, 丙二醛(Model Driven Architecture, MDA)水平增加, 补充H₂S的来源物质NaHS后, CSE-KO小鼠血浆中硫醇、GSH和SOD水平显著提高, MDA水平降低^[53], 有效缓解了氧化应激.

2.3 免疫相关的调控机制

蛋氨酸通过促进免疫器官的生长发育、免疫细胞

的增殖以及参与免疫分子(细胞因子、抗体、补体等)的合成, 来对动物的免疫状态进行调控^[32]。对小鼠细胞蛋氨酸利用的研究发现, 淋巴细胞不能利用高半胱氨酸和胆碱这些前体物质合成蛋氨酸, 意味着淋巴细胞在蛋氨酸循环转甲基后不能通过再甲基化途径生成蛋氨酸对已消耗的蛋氨酸进行补充^[54]; 同样, 对转基因奶牛分别饲喂瘤胃保护的蛋氨酸和胆碱, 饲喂蛋氨酸的奶牛显示更好的免疫代谢状态^[55]; 因此, 维护机体免疫系统稳态的蛋氨酸需要量需高于维持生长需要量。

(1) 蛋氨酸参与动物非特异性免疫的调节. 蛋氨酸可以作为信号分子来调节自噬, 对动物非特异性免疫屏障起到保护作用. 蛋氨酸可以促进酵母中的自噬调节^[56,57]。Tang等人^[58]研究发现, 蛋氨酸的缺乏, 促进感染ETEC的猪上皮细胞的细胞凋亡, 同时表现出与ETEC黏附增强、细胞自噬减少等特性. 自噬行为使细胞对营养物可利用性的变化作出反应并提供防御微生物感染的保护^[59]。

蛋氨酸还可通过氧化还原反应来调节免疫, 前面在氧化还原途径中提到的Msr是逆转氧化损伤的一类酶^[60]。而蛋氨酸作为Msr还原MetO反应中的底物, 随着蛋氨酸水平的提高, 蛋氨酸亚砷还原酶的活性也会增强, 蛋氨酸亚砷还原酶可参与机体的免疫调节从而提高动物免疫力^[61,62]。MsrA作用于甲硫氨酸-S-亚砷, 而MsrB(包含MsrB1, MsrB2, MsrB3)作用于甲硫氨酸-R-亚砷^[63]。Lee等人^[64]表明巨噬细胞在细胞活化期间通过刺激MsrB1表达, 推动蛋氨酸的氧化还原反应, 并利用这种氧化还原作为先天免疫的一部分来调节免疫. 研究表明, MsrB1缺乏导致巨噬细胞中肌动蛋白聚合依赖性过程响应脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的刺激, 而出现肌动蛋白细胞骨架动力学缺陷, 说明MsrB1是响应病原体相关分子而调节巨噬细胞中肌动蛋白聚合所必需的. Lee等人^[65]还证实了MsrB1促进抗炎基因*IL10*和*IL1RA*的表达并限制促炎基因*IL2a*和*IL12b*诱导细胞损伤的程度。

(2) 蛋氨酸参与动物特异性免疫的调节. 蛋氨酸循环中的甲基供体SAM, 通过参与蛋白质和核酸的甲基化修饰来促进细胞的发育和功能表达^[66]。SAM与免疫系统密切相关, 操纵SAM依赖性甲基化可以调节T细胞受体(T cell receptor, TCR)信号传导途径, 减少辅助性T细胞(Th: Th1或Th2)细胞因子释放以及减少T细胞的增殖活化^[67]; 同时, SAM还可调控巨噬细胞组蛋

白中第三甲基四号赖氨酸的三甲基化(trimethylated histone 3 lysine 4, H3K4)来抑制LPS诱导的促炎介质肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α)的基因表达及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的活性^[68]。一些免疫疾病也与SAM的异常有关, 例如在肝脏炎症性疾病中, SAM可调节一些关键的细胞因子如TNF, IL-10和IL-6的产生和表达, 并可通过缓解因氧化应激诱导的半胱天冬酶-3活性降低以及减少细胞凋亡, 来促进Th细胞的增殖活化, 进而参与特异性和非特异性免疫应答^[66]。

2.4 调控肠道健康的相关机制

添加在畜禽饲料中的蛋氨酸主要形式有固态DL-蛋氨酸、液态羟基类似物、液态羟基蛋氨酸、固态羟基蛋氨酸钙、蛋氨酸锌和N-羟甲基蛋氨酸钙等. 这些形式的蛋氨酸在畜禽体内都需先代谢成L型蛋氨酸. L-蛋氨酸在家禽体内主要在十二指肠和回肠吸收, 仔猪蛋氨酸的吸收部位主要在十二指肠和空肠, 且同位素标记法研究证实, 肉鸡回肠末端对蛋氨酸的吸收率为96.5%~97.5%^[69,70]。因此, 蛋氨酸在畜禽肠道的吸收情况对畜禽肠道的健康有着直接或间接的影响. 本节主要从消化吸收功能和屏障功能方面综述蛋氨酸调控肠道健康的作用机制。

(1) 蛋氨酸对肠道消化吸收功能的影响. 肠道是营养物质吸收的主要场所, 肠道黏膜结构的发育会直接影响畜禽对营养物质的消化吸收功能. 蛋氨酸主要通过改善肠道黏膜结构的发育和提高肠道消化酶活性来影响肠道的消化吸收功能. 李豪等人^[71]对母代添加不同蛋氨酸源的21日龄断奶仔猪的肠道研究发现, 不同的蛋氨酸源均可显著提高21日龄断奶仔猪回肠绒毛高度, 并显著提高回肠绒毛高度/隐窝深度比, 且添加同等水平蛋氨酸羟基类似物组的效果优于DL-蛋氨酸组, 肉鸡上的研究结果^[72]也表明, 分别添加3种不同来源蛋氨酸可显著提高十二指肠与回肠的绒毛高度/隐窝深度比, 且添加HMTBA组和HMTBA-Ca组的效果显著优于DL-蛋氨酸组. 肠道食糜中消化酶活性也反应肠道的消化吸收能力. 赵琰^[73]研究表明, 高剂量不同的蛋氨酸源(蛋氨酸羟基类似物与蛋氨酸羟基类似物钙盐)显著增强了肉鸡肠道脂肪酶和淀粉酶的酶活性。

(2) 蛋氨酸对肠道屏障功能的影响. 肠道的屏障功能是指肠道能够防止肠腔内的有害物质(如细菌和各

种毒素)穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和^[74]。Martín-Venegas等人^[75]发现,在氧化应激或炎症诱导损伤的Caco-2细胞中,添加DL-蛋氨酸或HMTBA可阻止由OCCLUDIN和ZO-1等构成紧密连接蛋白的解体。HMTBA的效果尤其显著,其机制为蛋氨酸在转硫化途径中产生的半胱氨酸进一步代谢产生GSH和Tau,这两种代谢物均为体内的强抗氧化剂,能够缓解由氧化应激及炎症反应诱导的肠黏膜上皮屏障功能的缺失。其细胞实验表明,在被破坏肠上皮屏障的细胞中加入GSH和Tau这两种蛋氨酸转硫化途径中的中间代谢产物,能够显著恢复肠上皮细胞的屏障功能。

2.5 蛋氨酸过量的毒性作用

动物饲料的蛋氨酸水平在适宜范围内增加可对动物生长繁殖产生积极的影响,但过量将导致毒性作用,具体表现为:(1)生产性能显著降低,饲料蛋氨酸水平大于等于1%时,北京鸭的采食量、日增重以及饲料转化率都显著降低,蛋氨酸水平达到2%时鸭的肝功能下降,肝细胞损伤^[76],使用不同来源的蛋氨酸(DL-和L-蛋氨酸)均得到类似结果^[77];(2)当饲料限制总蛋白质时,过量的单一氨基酸,将导致氨基酸失衡:一些限制性氨

基酸如精氨酸的缺乏,而致动物蛋白质合成障碍,可通过加入少量的其他相关氨基酸如甘氨酸、精氨酸,使失衡状况得到改善^[78-80];(3)饲料富含蛋氨酸将持续损害血管功能,虽然血浆同型半胱氨酸水平表现正常,但主动脉弓表现显著的动脉粥样硬化病变^[81];(4)动物抗氧化能力降低和脂质代谢异常。研究表明,过量蛋氨酸加剧了氧化蛋氨酸积累,导致氧化应激,并伴随着机体的脂肪沉积而致的肥胖、短寿等症状;而蛋氨酸限饲可显著减轻氧化应激,并提升整体胰岛素敏感性,改善脂质代谢,减少全身炎症^[82,83]。

3 结语

蛋氨酸作为动物机体内功能性的必需氨基酸,主要通过4种代谢途径参与动物生理功能的调控,对动物生产性能、抗氧化能力、免疫功能及肠道健康等方面有着积极的效应。在上述对其生理功能调控机制的研究中,蛋氨酸对抗氧化应激功能的机制研究目前较为完善,但对机体发育、免疫及肠道健康方面的分子机制研究还不十分完善,有待进一步深入研究;由于蛋氨酸过量具有毒性作用,因此不同动物蛋氨酸的需要量也有待进一步研究。

参考文献

- Xu Q Y, Hu L Y, Wang M Z. Metabolic pathway and turnover mechanism of methionine in animals (in Chinese). *Chin J Anim Nutr*, 2017, 29: 3877-3884 [徐巧云, 胡良宇, 王梦芝. 蛋氨酸在动物体内代谢途径与周转机制. *动物营养学报*, 2017, 29: 3877-3884]
- Lu S C. S-adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol*, 2000, 32: 391-395
- Lu S C, Mato J M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*, 2012, 92: 1515-1542
- Hu C J, Jiang Q Y, Kong X F. Research progress on methionine metabolism and physiological functions of livestock and poultry (in Chinese). *Feed Indust*, 2016, 37: 23-27 [胡诚军, 江青艳, 孔祥峰. 畜禽蛋氨酸代谢及其生理功能研究进展. *饲料工业*, 2016, 37: 23-27]
- Brosnan J T, Brosnan M E. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutrition*, 2006, 136: 1636S-1640S
- Miller D, Xu H, White R H. S-inosyl-L-homocysteine hydrolase, a novel enzyme involved in S-adenosyl-L-methionine recycling. *J Bacteriol*, 2015, 197: 2284-2291
- Anderson O S, Sant K E, Dolinoy D C. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutritional Biochem*, 2012, 23: 853-859
- Waterland R A. Assessing the effects of high methionine intake on DNA methylation. *J Nutrition*, 2006, 136: 1706S-1710S
- Wen C, Chen X, Chen G Y, et al. Methionine improves breast muscle growth and alters myogenic gene expression in broilers. *J Animal Sci*, 2014, 92: 1068-1073
- Liu G, Zong K, Zhang L, et al. Dietary methionine affect meat *Quality* and *Myostatin* gene exon 1 region methylation in skeletal muscle tissues of broilers. *Agric Sci China*, 2010, 9: 1338-1346
- Wen C, Chen Y, Wu P, et al. MSTN, mTOR and FoxO4 are involved in the enhancement of breast muscle growth by methionine in broilers with lower hatching weight. *PLoS ONE*, 2014, 9: e114236

- 12 Liu H H. Effects of IGF-1 on duck embryonic muscle development and its molecular mechanism (in Chinese). Dissertation for Doctoral Degree. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2012 [刘贺贺. IGF-1对鸭胚肌肉发育影响及其分子机理研究. 博士学位论文. 成都: 四川农业大学, 2012]
- 13 Yang Z Q, Qing Y, Zhu Q, et al. Genetic effects of polymorphisms in myogenic regulatory factors on chicken muscle fiber traits. *Asian Australas J Anim Sci*, 2015, 28: 782–787
- 14 Estrella N L, Desjardins C A, Nocco S E, et al. MEF2 transcription factors regulate distinct gene programs in mammalian skeletal muscle differentiation. *J Biol Chem*, 2015, 290: 1256–1268
- 15 Wen C, Jiang X, Ding L, et al. Effects of dietary methionine on breast muscle growth, myogenic gene expression and IGF-I signaling in fast- and slow-growing broilers. *Sci Rep*, 2017, 7: 1924
- 16 Jiang X Y. Effect of methionine on growth, pectoral muscle development and meat quality of Green-footed chicken (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2016 [蒋雪樱. 蛋氨酸对青脚麻鸡生长、胸肌发育及肉品质的影响. 硕士学位论文. 南京: 南京农业大学, 2016]
- 17 Han B, Tong J, Zhu M J, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and leucine activate pig myogenic satellite cells through mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Mol Reprod Dev*, 2008, 75: 810–817
- 18 Stitt T N, Drujan D, Clarke B A, et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*, 2004, 14: 395–403
- 19 Amirouche A, Durieux A C, Banzet S, et al. Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. *Endocrinology*, 2009, 150: 286–294
- 20 Reed S A, Sandesara P B, Senf S M, et al. Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy. *FASEB J*, 2012, 26: 987–1000
- 21 Ge Y, Chen J. Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling network in skeletal myogenesis. *J Biol Chem*, 2012, 287: 43928–43935
- 22 Cai S, Ye Q H, Zeng X F. Effects of methionine on reproductive performance of livestock and its mechanism (in Chinese). *Chin J Anim Nutr*, 2018, 30: 881–887 [蔡爽, 叶倩红, 曾祥芳. 蛋氨酸对畜禽繁殖性能的影响及机制. 动物营养学报, 2018, 30: 881–887]
- 23 Zeng X, Wang F, Fan X, et al. Dietary arginine supplementation during early pregnancy enhances embryonic survival in rats. *J Nutrition*, 2008, 138: 1421–1425
- 24 Ramathal C Y, Bagchi I C, Taylor R N, et al. Endometrial decidualization: of mice and men. *Semin Reprod Med*, 2010, 28: 17–26
- 25 Bazer F W, Song G, Kim J, et al. Mechanistic mammalian target of rapamycin (MTOR) cell signaling: effects of select nutrients and secreted phosphoprotein 1 on development of mammalian conceptuses. *Mol Cellular Endocrinol*, 2012, 354: 22–33
- 26 Ikeda S, Sugimoto M, Kume S. Importance of methionine metabolism in morula-to-blastocyst transition in bovine preimplantation embryos. *J Reprod Dev*, 2012, 58: 91–97
- 27 Toledo M Z, Baez G M, Garcia-Guerra A, et al. Effect of feeding rumen-protected methionine on productive and reproductive performance of dairy cows. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0189117
- 28 Drazic A, Winter J. The physiological role of reversible methionine oxidation. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Proteins Proteom*, 2014, 1844: 1367–1382
- 29 Teng Z W. Effects of embryonic methionine on growth performance, antioxidant performance and chest muscle development of Landes goose (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Changchun: Jilin Agricultural University, 2017 [滕战伟. 胚胎给养蛋氨酸对朗德鹅生长性能、抗氧化性能和胸肌发育的影响. 硕士学位论文. 长春: 吉林农业大学, 2017]
- 30 Wang Q F, Zhao S F, Zhang X C. Effects of methionine on rat embryo development (in Chinese). *Inner Mongolia Med J*, 2000, 1: 1–3 [王秋枫, 赵树芬, 张秀池. 蛋氨酸对大鼠胚胎发育影响的研究. 内蒙古医学杂志, 2000, 1: 1–3]
- 31 Leung K Y, Pai Y J, Chen Q, et al. Partitioning of One-Carbon units in folate and methionine metabolism is essential for neural tube closure. *Cell Rep*, 2017, 21: 1795–1808
- 32 Han C X, Miao C. Function and metabolic absorption process of methionine (in Chinese). *Mod J Anim Husbandr Vet Med*, 2013, 9: 75–80 [韩春晓, 苗萃. 蛋氨酸的功能及代谢吸收过程. 现代畜牧兽医, 2013, 9: 75–80]
- 33 Komarnisky L A, Christopherson R J, Basu T K. Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. *Nutrition*, 2003, 19: 54–61
- 34 Stadtman E R, Moskovitz J, Berlett B S, et al. Cyclic oxidation and reduction of protein methionine residues is an important antioxidant mechanism. *Mol Cellular Biochem*, 2002, 234/235: 3–9

- 35 Kim G, Weiss S J, Levine R L. Methionine oxidation and reduction in proteins. *Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subjects*, 2014, 1840: 901–905
- 36 Pérez J A M, Fregosoaguilar T A. Chemistry of Natural Antioxidants and Studies Performed with Different Plants Collected in Mexico. In: Morales-Gonzalez J A. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases*. London: InTech, 2013
- 37 Salmon A B, Kim G, Liu C, et al. Effects of transgenic methionine sulfoxide reductase A (MsrA) expression on lifespan and age-dependent changes in metabolic function in mice. *Redox Biol*, 2016, 10: 251–256
- 38 Kim S K, Kim Y C. Effects of betaine supplementation on hepatic metabolism of sulfur-containing amino acids in mice. *J Hepatol*, 2005, 42: 907–913
- 39 Reeds P, Jahoor F. The amino acid requirements of disease. *Clinical Nutrition*, 2001, 20: 15–22
- 40 Chen Y, Dong H, Thompson D C, et al. Glutathione defense mechanism in liver injury: insights from animal models. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 38–44
- 41 Ribas V, Garca-Ruiz C, Fernndez-Checa J C. Glutathione and mitochondria. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 151
- 42 Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radical Biol Med*, 2014, 66: 75–87
- 43 Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J*, 2004, 45: 776
- 44 You B R, Park W H. Auranofin induces mesothelioma cell death through oxidative stress and GSH depletion. *Oncol Rep*, 2016, 35: 546–551
- 45 Shin H R, You B R, Park W H. PX-12-induced HeLa cell death is associated with oxidative stress and GSH depletion. *Oncol Lett*, 2013, 6: 1804–1810
- 46 Yin J, Ren W, Yang G, et al. L-Cysteine metabolism and its nutritional implications. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60: 134–146
- 47 Pasantes-Morales H. Taurine Homeostasis and Volume Control. In: *Glial Amino Acid Transporters*. Cham: Springer, 2017. 33–53
- 48 Spriet L L, Whitfield J. Taurine and skeletal muscle function. *Curr Opin Clinical Nutr Metabolic Care*, 2015, 18: 96–101
- 49 Townsend D M, Tew K D, Tapiero H. Sulfur containing amino acids and human disease. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58: 47–55
- 50 Fang Y Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 2002, 18: 872–879
- 51 Tyagi N, Ovechkin A V, Lominadze D, et al. Mitochondrial mechanism of microvascular endothelial cells apoptosis in hyperhomocysteinemia. *J Cell Biochem*, 2006, 98: 1150–1162
- 52 Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J*, 2004, 18: 1165–1167
- 53 W Y N. Methionine restriction to improve lipid metabolism and redox status in mice with high fat diet by endogenous hydrogen sulfide (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Wuxi: Jiangnan University, 2017 [王雅楠. 蛋氨酸限制通过内源性硫化氢改善高脂饮食小鼠脂代谢和氧化还原状态的研究. 硕士学位论文. 无锡: 江南大学, 2017]
- 54 Hou Y Q, Guo Y M, Zhou Y P. Protein, amino acid nutrition and animal body immune function (in Chinese). *Feed Ind*, 2000, 8: 5–7 [侯永清, 侯于明, 周毓平. 蛋白质、氨基酸营养与动物机体免疫机能. 饲料工业, 2000, 8: 5–7]
- 55 Zhou Z, Riboni M V, Bulgari O, et al. Physiological and molecular mechanisms associated with performance, immunometabolic status, and liver function in transition dairy cows fed rumen-protected methionine or choline. *J Animal Sci*, 2016, 94: 22–23
- 56 Sutter B M, Wu X, Laxman S, et al. Methionine inhibits autophagy and promotes growth by inducing the SAM-responsive methylation of PP2A. *Cell*, 2013, 154: 403–415
- 57 Laxman S, Sutter B M, Tu B P. Methionine is a signal of amino acid sufficiency that inhibits autophagy through the methylation of PP2A. *Autophagy*, 2014, 10: 386–387
- 58 Tang Y, Tan B, Xiong X, et al. Methionine deficiency reduces autophagy and accelerates death in intestinal epithelial cells infected with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Amino Acids*, 2015, 47: 2199–2204
- 59 Russell R C, Yuan H X, Guan K L. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell Res*, 2014, 24: 42–57
- 60 Lee B C, Dikiy A, Kim H Y, et al. Functions and evolution of selenoprotein methionine sulfoxide reductases. *Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subjects*, 2009, 1790: 1471–1477
- 61 Wassef R, Haenold R, Hansel A, et al. Methionine sulfoxide reductase a and a dietary supplement S-methyl-L-cysteine prevent Parkinson's-like symptoms. *J Neurosci*, 2007, 27: 12808–12816
- 62 Wood J M, Decker H, Hartmann H, et al. Senile hair graying: H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair. *FASEB J*, 2009, 23: 2065–2075
- 63 Kim H Y, Gladyshev V N. Methionine sulfoxide reductases: selenoprotein forms and roles in antioxidant protein repair in mammals. *Biochem J*,

- 2007, 407: 321–329
- 64 Lee B C, Péterfi Z, Hoffmann F K W, et al. MsrB1 and MICALs regulate actin assembly and macrophage function via reversible stereoselective methionine oxidation. *Mol Cell*, 2013, 51: 397–404
- 65 Lee B C, Lee S G, Choo M K, et al. Selenoprotein MsrB1 promotes anti-inflammatory cytokine gene expression in macrophages and controls immune response *in vivo*. *Sci Rep*, 2017, 7: 5119
- 66 Hote P T, Sahoo R, Jani T S, et al. Ethanol inhibits methionine adenosyltransferase II activity and S-adenosylmethionine biosynthesis and enhances caspase-3-dependent cell death in T lymphocytes: relevance to alcohol-induced immunosuppression. *J Nutritional Biochem*, 2008, 19: 384–391
- 67 Yang M L, Gee A J P, Gee R J, et al. Lupus autoimmunity altered by cellular methylation metabolism. *Autoimmunity*, 2013, 46: 21–31
- 68 Ara A I, Xia M, Ramani K, et al. S-adenosylmethionine inhibits lipopolysaccharide-induced gene expression via modulation of histone methylation. *Hepatology*, 2008, 47: 1655–1666
- 69 Zhou Y W, Tan B J, Li Y Y, et al. Progress in research on methionine nutrition in poultry (in Chinese). *Feed Expo (Tech Ed)*, 2008, 2: 28–31 [周彦文, 谭本杰, 李玉艳, 等. 家禽蛋氨酸营养研究进展. 饲料博览(技术版), 2008, 2: 28–31]
- 70 Riedijk M A, Stoll B, Chacko S, et al. Methionine transmethylation and transsulfuration in the piglet gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 3408–3413
- 71 Li H, Fang Z F, Wan H F, et al. Effects of DL-methionine or DL-2-hydroxy-4-methylthiobutyric acid on the performance of sows and intestinal development of piglets (in Chinese). In: Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine Animal Nutrition Branch. Proceedings of the 11th National Animal Nutrition Symposium of Animal Nutrition Society of China Animal Husbandry and Veterinary Society. Beijing: Animal Nutrition Branch of China Animal Husbandry and Veterinary Association, 2012. 1 [李豪, 方正锋, 万海峰, 等. 饲料添加DL-蛋氨酸或DL-2-羟基-4-甲硫基丁酸对母猪生产性能和仔猪肠道发育的影响. 见: 中国畜牧兽医学动物营养学分会. 中国畜牧兽医学动物营养学分会第十一次全国动物营养学术研讨会论文集. 北京: 中国畜牧兽医学动物营养学分会, 2012. 1]
- 72 Yu W, Zhao R Y, Zhao Y, et al. Effects of methionine hydroxyl analogues on intestinal redox status in broilers (in Chinese). *Food Ind Sci Technol*, 2012, 33: 99–103 [于玮, 赵瑞英, 赵琰, 等. 蛋氨酸羟基类似物对肉鸡肠道氧化还原状态的影响. 食品工业科技, 2012, 33: 99–103]
- 73 Zhao Y. Effects of methionine hydroxyl analogues on intestinal redox status and bone development in broilers (in Chinese). Master Dissertation. Wuxi: Jiangnan University, 2013 [赵琰. 蛋氨酸羟基类似物对肉鸡肠道氧化还原状态和骨骼发育的影响. 硕士学位论文. 无锡: 江南大学, 2013]
- 74 Guo Y M, Liu D, Zhang B K. Intestinal barrier function and nutritional regulation in poultry (in Chinese). *Chin J Anim Nutr*, 2014, 26: 3091–3100 [芮于明, 刘丹, 张炳坤. 家禽肠道屏障功能及其营养调控. 动物营养学报, 2014, 26: 3091–3100]
- 75 Martín-Venegas R, Brufau M T, Guerrero-Zamora A M, et al. The methionine precursor DL-2-hydroxy-(4-methylthio)butanoic acid protects intestinal epithelial barrier function. *Food Chem*, 2013, 141: 1702–1709
- 76 Han Y. Toxic effect of methionine in Peking duck. *China Feed*, 2006
- 77 Xue J J, Xie M, Tang J, et al. Effects of excess DL- and L-methionine on growth performance of starter Pekin ducks. *Poultry Sci*, 2018, 97: 946–950
- 78 Xie M, Hou S S, Liu F Z. Research progress on methionine toxicity and its mechanism of poisoning (in Chinese). *Feed Expo*, 2002, 4: 14–15 [谢明, 侯水生, 刘福柱. 蛋氨酸毒性及其中毒机制的研究进展. 饲料博览, 2002, 4: 14–15]
- 79 Nagao K, Oki M, Tsukada A, et al. Alleviation of body weight loss by dietary methionine is independent of insulin-like growth factor-I in protein-starved young chickens. *Animal Sci J*, 2011, 82: 560–564
- 80 Greaves J P. The toxic effect of methionine. *Nutrit Rev*, 2010, 23: 202–204
- 81 Selhub J, Troen A M. Sulfur amino acids and atherosclerosis: a role for excess dietary methionine. *Ann NY Acad Sci*, 2016, 1363: 18–25
- 82 Orgeron M L, Stone K P, Wanders D, et al. The impact of dietary methionine restriction on biomarkers of metabolic health. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, 121: 351–376
- 83 Yin J, Ren W, Chen S, et al. Metabolic regulation of methionine restriction in diabetes. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62: 1700951

Methionine regulates the major physiological functions of animals

FENG Yan, YANG Lin, ZHU YongWen & WANG WenCe

Guangdong Provincial Key Laboratory of Animal Nutrition and Regulation, College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China

Methionine is an essential amino acid in animals and it is also a limited amino acid in the diet. Methionine can be used as a substrate to participate in protein synthesis. It can also be used as a methyl donor involved in the methylation of DNA, RNA and protein, or through the transfer of sulfhydryl pathways to play anti-oxidative roles and participate in the formation of polyamines. These metabolic pathways have important regulatory effects on animal performance, antioxidant capacity, immune function, and intestinal health. This article reviews the mechanism of methionine modulating physiological functions in recent years in order to provide reference for the study and scientific application of methionine metabolism mechanism.

methionine, metabolic mechanism, antioxidant, intestinal health, immunity

doi: [10.1360/N052018-00132](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N052018-00132)