

# 精氨酸代谢途径及其在畜牧生产中的应用研究

李 帅<sup>1,2</sup> 王 丽<sup>1</sup> 梁兴伟<sup>2</sup> 肖 昊<sup>1\*</sup>

(1.广东省农业科学院动物科学研究所,农业部华南动物营养与饲料重点实验室,畜禽育种国家重点实验室,岭南现代农业科学与技术广东省实验室茂名分中心,广东省畜禽育种与营养研究重点实验室,广州 510640;

2.广西大学动物科学技术学院,亚热带农业生物资源保护与利用国家重点实验室,南宁 530004)

**摘 要:** 精氨酸是一种多功能的半必需或条件性必需的碱性氨基酸,是幼龄哺乳动物的必需氨基酸,在肌肉蛋白质合成、肠道免疫调控、伤口修复等生理过程中都发挥重要作用。本文综述了精氨酸的转运、胞内感应、合成和分解代谢机制,阐述了精氨酸及其产物在畜牧生产中的研究进展,探讨了其在畜禽的生长、缓解应激及免疫代谢等方面的作用,为精氨酸在畜禽配合饲料中科学、合理地应用提供了理论参考。

**关键词:** 精氨酸;代谢;免疫;应激

**中图分类号:** S816

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2022)04-2156-11

精氨酸(arginine, Arg)是20种组成普通蛋白质的氨基酸之一,属于极性带正电荷的氨基酸(碱性氨基酸),一种多功能的半必需或条件性必需的氨基酸。在健康成年动物中由于Arg能在很多种细胞中通过瓜氨酸内源合成,因而被认为是一种非必需氨基酸。肠道产生的瓜氨酸在肾脏中合成了大量的Arg<sup>[1]</sup>。然而在很多病理条件下(如败血症、外伤和癌症等)及幼龄动物体内,Arg则通常是一种多功能的半必需或条件性必需的氨基酸。Arg参与了很多动物机体的生理生化反应,是很多合成代谢的前体物质,如蛋白质、核苷酸、尿素、多胺、脯氨酸、谷氨酰胺、肌基丁胺和肌酸。Arg对提高动物机体的生理代谢功能有着重要作用,如改善生殖率、心血管功能、免疫功能等;同时也能促进伤口愈合、增强胰岛素敏感性和维护组织器官的完整。Arg代谢是复杂且高度调控的,其合成代谢和分解代谢对于Arg的生理生化功能有着重要的作用。

## 1 Arg 转运

绝大多数哺乳动物细胞中,满足Arg的需求主要是通过胞外特殊的转运载体摄入。Arg的转运载体包括 $y^+$ 系统(高亲和,非 $Na^+$ 依赖的转运载体)和 $Na^+$ 依赖转运载体(如 $b^{0,+}$ 、 $B^{0,+}$ 和 $y^+L$ ),转运载体具有组织特异性。生理或环境应激,如细菌毒性和炎症因子,能动态调控相对应的转运载体的活性。溶质载体家族7(SCL7)的转运载体分为2个子家族——阳离子转运载体(CAT家族)和糖蛋白关联的氨基酸转运载体。Arg转运载体中最重要的是阳离子转运系统—— $y^+$ 系统,也就是CAT家族包括5个确认的载体——CAT1、CAT2A、CAT2B、CAT3和CAT4<sup>[2]</sup>,主要由溶质载体家族7成员1(SLC7A1)到溶质载体家族7成员4(SLC7A4)基因编码。而异质二聚体转运载体分为7个蛋白,主要由溶质载体家族7成员5(SLC7A5)到主要由溶质载体家族7成员11

收稿日期:2021-09-27

基金项目:国家自然科学基金(31902172);科技创新战略专项资金(高水平农科院建设)——优秀博士(R2017YJ-YB1004)及青年副研究员(R2018PY-QF001);中国科学院亚热带农业生态过程重点实验室开放基金(ISA2019201);财政部和农业农村部:国家现代农业产业技术体系;广东省农业科学院院长基金项目(201912)

作者简介:李 帅(1998—),男,山东烟台人,硕士研究生,从事动物营养与繁殖研究。E-mail: li\_nut@163.com

\* 通信作者:肖 昊,副研究员,硕士生导师,E-mail: xiaohao@gdaas.cn

(*SLC7A11*)编码,其中只有  $y^+L$  氨基酸转运蛋白 2 ( $y^+LAT2$ )溶质载体家族 7 成员 6 (*SLC7A6*)、 $L$ -型氨基酸转运蛋白 1 ( $y^+LAT1$ )溶质载体家族 7 成员 7 (*SLC7A7*)和  $b^{0,+}AT$  溶质载体家族 7 成员 9 (*SLC7A9*)转运阳离子氨基酸。另外,属于溶质载体家族 6(*SLC6*)的  $B^{0,+}AT$  溶质载体家族 6 成员 14 (*SLC6A14*)能在钠和氯化物依赖条件下转运  $Arg^{[3]}$ 。转运载体 *CAT* 和  $y^+LAT$  广泛地分散在很多组织细胞中。*CAT* 是  $Arg$  主要的转运载体,转运进细胞中的  $Arg$  被用于蛋白合成和参与  $Arg$  代谢。*CAT1* 在除了肝脏以外的组织表达;*CAT2A* 主要表达在肝脏中,*CAT2B* 的表达靠细胞因子诱导。而 *CAT3* 在胚胎发育中则广泛表达,但在成年动物的中枢神经系统和胸腺中活性被抑制<sup>[4]</sup>。与 *CAT* 相比, $y^+LAT$  蛋白是胞外中性氨基酸和胞内阳性离子的转换载体<sup>[4]</sup>,负责与  $Arg$  的输出而不是输入。 $b^{0,+}AT$  则在小肠和肾脏的上皮细胞中广泛表达,负责阳性氨基酸和半胱氨酸的吸收或重吸收<sup>[5]</sup>。*SLC6* 家族的  $ATB^{0,+}$ 也都转运阳性及中性氨基酸,在多种组织的上皮细胞顶膜中表达<sup>[4]</sup>。 $y^+$ 系统的表达不仅存在组织特异性,并且在翻译水平上有着动态的调节变化。 $y^+$ 系统在很多细胞类型中存在,但是在肝细胞中缺失。然而  $y^+$ 系统载体能被炎症因子诱导。 $y^+$ 系统载体的表达在很多细胞中是和一氧化氮合酶 (*iNOS*) 共诱导表达的,意味着  $Arg$  摄取的升高也能促进一氧化氮 ( $NO$ ) 的合成。研究发现在大鼠的星形胶质细胞中,被诱导的  $NO$  合成依赖于  $y^+$ 系统载体 (*CAT-2*) 的共同诱导<sup>[6]</sup>。

## 2 胞内 $Arg$ 感应通路

作为真核细胞生长的主要调节因子,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (*mTOR*) 对细胞内和胞外信号作出反应。*mTOR* 是磷脂酰肌醇-3-羟激酶相关激酶 (*PIKK*) 家族中的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它形成 2 种不同蛋白复合物的催化亚基,即 *mTOR* 复合物 1 (*mTORC1*) 和 2 (*mTORC2*)。2 种复合体执行着不同的生理功能:*mTORC1* 主要控制细胞生长,而 *mTORC2* 参与控制细胞存活和增殖<sup>[7]</sup>。氨基酸通过 *Rag* GTPases 调控 *mTORC1* 的活性,*Rag* GTPases 通过与 *Raptor* 相互作用,引导 *mTORC1* 从胞质转移到溶酶体上。每个氨基酸传感器直接结合 1 个氨基酸或氨基酸衍生的分子,

并通过 *Rag* GTPases 将信号传递给 *mTORC1*。*mTORC1* 亚基 1 的胞质精氨酸传感器 (*CASTOR1*) 直接结合胞质内精氨酸,通过与氨基酸信号复合物 2 (*GATOR2*) 相互作用抑制 *mTORC1*,进而抑制 *GATOR2* 的活性,*CASTOR1* 的同源物 *CASTOR2* 可以与 *CASTOR1* 形成异质二聚体并结合 *GATOR2*,但其与 *GATOR2* 的相互作用对  $Arg$  不敏感<sup>[8]</sup>。*CASTOR1* 不是与 *mTORC1* 通信的唯一  $Arg$  传感器。溶质载体家族 38 成员 9 (*SLC38A9*) 是一种重要的  $Arg$  门控溶酶体氨基酸转运体,允许 *mTORC1* 感知胞质和溶酶体的  $Arg$  水平,*SLC38A9* 通过  $Arg$  调节的鸟嘌呤核苷酸交换因子 (*GEF*) 机制直接影响 *RagA* 或 *RagB* 核苷酸状态<sup>[9-11]</sup>。此外,*SLC38A9* 直接结合  $Arg$  在其第 1 个跨膜螺旋 (*TM1*)<sup>[12]</sup>。与  $Arg$  结合后,*SLC38A9* 的 N 端促进 GTP 结合的 *RagA* 或 *RagB* 激活<sup>[13]</sup>。

一般性调控阻遏蛋白激酶 2 (*GCN2*) 是细胞中一种保守的感知氨基酸缺乏的丝氨酸/苏氨酸激酶,是 *GCN2* 通路中的核心蛋白。激活该通路可降低机体蛋白质的合成,以满足机体对能量或其他需求。氨基酸缺乏时,空载 *tRNA* 增加会激活 *GCN2*,引起真核翻译起始因子  $2\alpha$  激酶 (*eIF2\alpha*) 磷酸化,使蛋白质合成减少<sup>[14]</sup>。当氨基酸受限时,*GCN2* 通路的关键靶点诱导氨基酸转运载体和氨基酸合成酶基因的表达上调,从而促进氨基酸的吸收和合成。星形细胞中,*GCN2* 激活是通过限制可用  $Arg$  来实现的。*GCN2* 通路是由与低 *GCN2* 表达有关的细胞内蛋白质水解提供的氨基酸引起的,说明氨基酸信号可独立调控 *GCN2* 通路相关基因的表达<sup>[15]</sup>。

## 3 $Arg$ 合成代谢

血浆中  $Arg$  的主要来源包括外源饮食和内源蛋白质降解及瓜氨酸合成作用。试验发现,在动物的不同物种,不同营养阶段和发育阶段, $Arg$  的内源合成各有不同。在成年动物和人体中从头合成  $Arg$  的比例只占 5%~15%, $Arg$  的主要内源来源是依赖蛋白质周转。而在新生儿中,从头合成的  $Arg$  比例为 30%。新生儿的生长过程中内源  $Arg$  合成对调节  $Arg$  的平衡有着重要的作用<sup>[16]</sup>。成年动物中, $Arg$  的内源合成主要发生在肠肾轴。由于在肝脏中存在着较高活性的精氨酸酶,可将

Arg 水解成尿素和鸟氨酸,因而肝脏的尿素循环中不能合成 Arg<sup>[17]</sup>。

Arg 的合成主要前体是瓜氨酸,瓜氨酸可在肠上皮细胞的线粒体中通过谷氨酰胺、谷氨酸和脯氨酸转换合成,随后通过小肠释放进入肾脏中合成 Arg。当加入鸟氨酸氨甲酰转移酶或鸟氨酸转氨酶的抑制剂或大面积切除小肠时,肠道瓜氨酸合成被抑制,从而导致 Arg 缺乏<sup>[18]</sup>。同样的,遗传性缺失鸟氨酸氨甲酰转移酶,鸟氨酸转氨酶或吡咯啉-5-羧酸盐合成酶(P5C)也会造成 Arg 缺乏。在新生儿中,大部分的瓜氨酸在肠上皮细胞中直接转换成 Arg<sup>[19]</sup>。肝脏对瓜氨酸的吸收微乎其微,且从体循环中提取 Arg 的相关酶活性也不高。因此在猪机体中几乎所有内脏合成的瓜氨酸和 90% Arg 都不进入肝脏代谢。

作为肠道合成 Arg 或瓜氨酸的主要的前体,肠内的谷氨酰胺、谷氨酸和血浆中的谷氨酰胺大部分在小肠中分解。Windmueller 等<sup>[20]</sup>首次发现,动脉和内腔中的谷氨酰胺被大鼠小肠细胞吸收代谢后释放瓜氨酸,且证实了成年大鼠的小肠是循环瓜氨酸的主要来源地,其中肠上皮细胞主要负责将谷氨酸/谷氨酰胺合成为瓜氨酸或 Arg。除此之外,脯氨酸也是肠道合成瓜氨酸和 Arg 的重要前体。由于小肠对动脉中的脯氨酸没有显著的摄取<sup>[21]</sup>,但总摄入量呈现发育依赖性。因此,在肠细胞中合成瓜氨酸,肠内饮食一定是脯氨酸的主要来源,这与最近发现的瓜氨酸是猪肠内传递脯氨酸的主要产物这一结论<sup>[22]</sup>一致。

肠道瓜氨酸的合成主要有 3 种关键调节酶:P5C、脯氨酸氧化酶和 N-乙酰谷氨酸合成酶(NAG)<sup>[23]</sup>。肠上皮细胞是唯一一种全部表达这 3 种酶的哺乳动物细胞类型,因而肠道在调节瓜氨酸和 Arg 的平衡中起着举足轻重的作用。在婴儿和成年动物中,瓜氨酸也是肠道功能衰竭的重要生物标记物。NAG 是 P5C 合成酶和氨甲酰磷酸合成酶 I 变构激活物,在肠上皮细胞中调节瓜氨酸生成承担着重要的角色<sup>[24]</sup>。P5C 合成酶有 2 种亚型,其中较短亚型主要在小肠中表达,而较长亚型则在大多数细胞中均表达。较短亚型的 P5C 合成酶活性被鸟氨酸抑制,而较长的酶活性不受其影响<sup>[25]</sup>。在哺乳动物中,当摄入较高 Arg 含量的食物时,肠道中谷氨酰胺和谷氨酸合成瓜氨酸途径被抑制。

在动物体内大约 60% 的 Arg 合成发生在肾脏。肾脏从血液获取的瓜氨酸通过精氨酸琥珀酸合成酶和精氨酸琥珀酸裂解酶生成 Arg。除了肾脏,几乎所有类型的细胞都能将瓜氨酸转换成 Arg,其中包括脂肪细胞、内皮细胞、肠上皮细胞、巨噬细胞、神经元细胞和肌细胞。巨噬细胞和内皮细胞通过 N 系统将瓜氨酸转运到细胞中<sup>[26]</sup>。N 系统是氨基酸 N 侧链的基因选择性转运载体系统(如谷氨酰胺和天冬酰胺)。而在鸡、猫和雪貂由于其肠上皮细胞中 P5C 合成酶的缺乏,而不能分解谷氨酸和谷氨酰胺生成瓜氨酸<sup>[23]</sup>。此外,在鱼中通过 P5C 合成酶的内源合成瓜氨酸也是被抑制的。在鸟类、家禽、食肉动物或水生动物中,脯氨酸转换为瓜氨酸途径转换率也不高<sup>[27]</sup>,由于其自身无法合成 Arg,因此 Arg 在这些物种中是必需氨基酸。

## 4 Arg 分解代谢

在哺乳动物中 Arg 的周转速率非常快,成年、哺乳期及新生猪的 Arg 半衰期分别为 1.06、0.75 和 0.65 h<sup>[28]</sup>。细胞中,Arg 的转运主要依赖于 y<sup>+</sup> 系统(高亲和,非 Na<sup>+</sup> 依赖的转运载体)和 Na<sup>+</sup> 依赖转运载体(如 b<sup>0,+</sup>、B<sup>0,+</sup> 和 y<sup>+</sup>L)。Arg 转运入细胞后,通过很多通路分解成 NO、鸟氨酸、尿素、多胺、脯氨酸、谷氨酸、胍基丁胺和肌酸。Arg 分解代谢酶包括精氨酸琥珀酸合成酶、2 种精氨酸酶同工酶、3 种 NOS 同工酶、精氨酸:甘氨酸脒基转移酶和精氨酸脱羧酶。这些代谢酶有组织特异性,在特定的炎症条件下,其中的一些代谢酶会被诱导激活。Arg 是细胞中 2 条重要代谢途径的前体物质:被 iNOS 代谢为 NO 和瓜氨酸的 Arg-NO 通路;被精氨酸酶水解为鸟氨酸和尿素的 Arg-鸟氨酸通路<sup>[29]</sup>。

### 4.1 精氨酸酶

哺乳动物的精氨酸酶通路在 Arg 代谢中是极其重要的。1932 年 Krebs 和 Henseleit 在肝尿素循环中发现了精氨酸酶。精氨酸酶有 2 种同工酶——精氨酸酶 I 和精氨酸酶 II。它们具有相同的生化功能但其在细胞表达、调节机制和亚细胞结构定位均不相同。精氨酸酶 I 是一种细胞质酶,而精氨酸酶 II 是一种线粒体酶。肝细胞中的精氨酸酶 I 有丰富的表达,而在断奶哺乳动物的上皮细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞和红细

胞中少量表达<sup>[30]</sup>。精氨酸酶 II 以相对低的浓度广泛表达在所有有线粒体存在的肝外细胞中(包括神经、肾脏、血管和肌肉细胞中),在调节 NO、脯氨酸和多胺的合成中起着重要作用<sup>[31]</sup>。精氨酸酶 I 和 II 由 2 种不同的基因编码,具有不同的生物化学和免疫学的功能。研究表明,在内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞中,精氨酸酶活性是多胺合成和细胞增殖的限制因素<sup>[32-33]</sup>。从细胞和组织中释放出精氨酸酶存在于细胞外的流质中(如血浆、伤口、肠腔和羊的尿囊中),将 Arg 水解成鸟氨酸和尿素。当机体处于炎症和受伤状态下,血浆中就存在高活性的精氨酸酶,从而导致 Arg 严重缺失。鼠巨噬细胞中的精氨酸酶可以被前列腺素 E2、淋巴细胞因子和环磷酸腺苷(cAMP)激活<sup>[34]</sup>。其分子机制是转录因子信号转导和转录激活因子-6(STAT-6)和增强子结合蛋白/ $\beta$ (CEBP/ $\beta$ )聚集在精氨酸酶 I 的启动子 3 kb 处,从而激活精氨酸酶 I<sup>[35]</sup>。而 Th2 细胞因子激活精氨酸酶 I mRNA 也是通过这个分子机制。同时,人巨噬细胞的精氨酸酶 I 表达也与 cAMP 表达增加,及白细胞介素-4(IL-4)或转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )协同诱导有关<sup>[36]</sup>。STAT-6 和 CEBP/ $\beta$  与 IL-4 响应元件结合在精氨酸酶 I 的启动子上激活精氨酸酶 I<sup>[37]</sup>。

## 4.2 NOS

NO 是在完整的内皮组织中分离出的,一种对血管舒张具有必要性的分泌因子,在血管生理功能中 Arg 是合成 NO 的前体。巨噬细胞中 NO<sub>2</sub><sup>-</sup> 和 NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 是脂多糖(LPS)或干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )刺激的最终产物<sup>[38-39]</sup>。Arg 因此被认为是活化的巨噬细胞中释放的亚硝酸盐/硝酸盐的生物学前体分子<sup>[40]</sup>。进一步研究表明,NO 是 Arg 氧化到最后产物亚硝酸盐/硝酸盐的中间产物,而 NO 的持续产生使巨噬细胞对病毒、细菌、真菌、原生动、蠕虫和肿瘤细胞具有细胞抑制作用或细胞毒性活性<sup>[41]</sup>。Bredt 等<sup>[42]</sup>研究纯化出了将 Arg 转化成 NO 的酶,被命名为 NOS(也就是神经元 NOS, nNOS)。后来又克隆出了另外 2 种 NOS 同工酶和 iNOS<sup>[43-44]</sup>。

这 2 种 NOS 同工酶在结构、分布、调节和合成能力都各不相同,但是催化相同的反应:合并细胞内的氧,从 Arg 末端的胍基氮基团中释放出 NO 同时生成瓜氨酸<sup>[41]</sup>。所有的 NOS 酶都有 2 个有功能的大的同型二聚体蛋白:一是 N 末端加氧酶和

催化区域,与一个铁-原卟啉 IX(亚铁血红素)非肽基的基团和辅因子四氢生物蝶呤相结合;二是 C-末端还原酶区域,其与黄素单核苷酸和黄素腺嘌呤二核苷酸的位点结合。这个催化反应包括 2 个单加氧步骤:Arg 被氧气(O<sub>2</sub>)和还原型辅酶 II(NADPH)羟基化形成 N<sup>ω</sup>-羟基-L-Arg;N<sup>ω</sup>-羟基-L-Arg 氧化生成 NO 和瓜氨酸。在缺乏 Arg 和四氢生物蝶呤(BH<sub>4</sub>)的情况下,所有的 NOS 亚型也能合成超氧化物<sup>[29]</sup>。由 NOS 生成的超氧化物能与 NO 反应生成过氧硝酸盐。神经型一氧化氮合酶(nNOS)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)都是钙依赖的持续表达的酶,而 iNOS 则是通过可诱导转录调节的,且在细胞内钙离子含量很低的情况下,钙调蛋白能与 iNOS 结合,因而 iNOS 合成 NO 不依赖钙。促炎细胞因子(如 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ )、微生物产品(如 LPS)和缺氧等情况能引起巨噬细胞中的 iNOS 转录,而其他细胞因子[如 IL-4、白细胞介素-10(IL-10)、TGF- $\beta$ ]则抑制 iNOS 转录<sup>[45]</sup>。细胞因子的叠加或协同作用能诱导或抑制 iNOS 基因的表达。NO 合成也受到 Arg 浓度或 iNOS 蛋白表达水平限制。NOS 还能被内生的不对称二甲基 Arg 或合成的 Arg 类似物抑制,如 N<sup>ω</sup>-一甲基-L-Arg、N<sup>ω</sup>-硝基-L-Arg 或 N<sup>ω</sup>-硝基-L-精氨酸甲基酯。由 iNOS 合成的 NO 能刺激靶细胞中可溶性的鸟苷酸环化酶生成可循环的 GMP。除此之外,NO 也是 1 个半衰期为 3~5 s 的原子团,其在氧离子存在下与大量分子[如活性氮如三氧化二氮(N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、过氧亚硝基或硝基离子]发生反应,亚硝酸化蛋白使得蛋白结构改变或功能受损<sup>[46]</sup>。

## 4.3 NOS 与精氨酸酶相互作用

在氧化和氮化应激下,NOS 和精氨酸酶有拮抗也有协同反应。Arg 或辅助因子四氢生物蝶呤摄取不足将导致超氧化物的产生,而不会产生 NO,因此增加了氧化应激及过氧硝酸盐的含量<sup>[43]</sup>。一般来说,虽然 iNOS 和精氨酸酶的表达相互排斥,但是细胞内这 2 种 Arg 代谢通路有很多交叉抑制的相互作用。精氨酸酶抑制剂是 NO 合成的中间产物,同时也被认为是所有精氨酸酶亚型的潜在抑制剂<sup>[47]</sup>。Caco-2 细胞和粗细胞裂解液制剂中也证实了 NO 是鸟氨酸脱羧酶(ODC)的有效抑制剂,通过将 ODC 亚硝基化来持续降低多胺的合成<sup>[48]</sup>。精氨酸酶也能抑制 NO 的合成。

iNOS的表达受到 Arg 有效性的翻译控制。另外,多胺或多胺醛代谢物能抑制 NO 合成;精胺抑制了 iNOS 和 CAT-2B Arg 转运载体的诱导作用,同时 ODC 调节的多胺生成抑制作用提高了 LPS 诱导的 iNOS 的表达和 NO 合成<sup>[49]</sup>。精胺也能抑制幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 诱导的 iNOS 的蛋白转录, siRNA 调节的 ODC 抑制作用能提高 NO 调控的杀菌作用<sup>[50]</sup>。

## 5 Arg 及其代谢物在畜牧生产中应用的研究进展

### 5.1 Arg 提高畜禽生长性能

Arg 在改善畜禽消化吸收能力、增加增重率 (WGR)、提高畜禽生长性能方面具有重要作用。Wu 等<sup>[24]</sup>研究发现,在 7~21 日龄的哺乳仔猪的饲料中添加 0.2% 和 0.4% Arg,血浆中 Arg 的浓度分别增加 30% 和 61%,体重分别提高 28% 和 66%。Yao 等<sup>[51]</sup>发现,饲料中添加 1% Arg 增强了早期断奶仔猪肠道的生长发育能力,并提高了十二指肠、空肠和回肠黏膜血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达水平,从而提高小肠吸收养分的能力。

Arg 对动物的生长性能的影响主要是通过刺激其下丘脑、胰腺和肾上腺等调节相关激素[如催乳素和生长激素 (GH)、胰岛素 (INS) 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 等]的分泌来实现的。Arg 可通过提高断奶仔猪平均日增重、血浆中 Arg 的浓度、小肠长度以及十二指肠、空肠和回肠的绒毛高度等促进断奶仔猪的生长<sup>[52]</sup>。Morakot 等<sup>[53]</sup>也发现,妊娠后期添加 Arg 能显著降低新生仔猪死亡率,增加初生体重,提高母猪初乳中免疫球蛋白 G 的浓度。另外,1.0% Arg 的饲料对生长肥育猪的脂肪代谢也起着重要的调节作用<sup>[54]</sup>。

本研究室研究发现,提高 Arg 浓度能有效缓解雷帕霉素 (Rap) 对细胞增殖的抑制作用,Rap 通过调控 PKC $\alpha$ -Erk/cFos-CAT2 信号通路促进猪肠上皮细胞对 Arg 的摄取,且提高 Arg 浓度可促进肠道细胞对 Arg 的摄取。Tan 等<sup>[55]</sup>将不同水平的 Arg 添加到 1~3 周龄肉仔鸡饲料中,发现 Arg 水平显著影响鸡的体重和平均日增重,且添加量与平均日增重呈二次函数关系,说明添加适量的 Arg 有利于提高肉鸡的生长性能。

Arg 在体内通过氧化脱亚胺酶途径代谢形成 NO,后经过精氨酸酶途径生成鸟氨酸和多胺<sup>[56]</sup>。

鸟氨酸在鸟氨酸脱羧酶等的作用下可转化成多胺,多胺能调节畜禽体内细胞生长增殖,其可和核酸分子相互结合,来提高核酸的稳定性,促进蛋白质的翻译,合成肌肉蛋白质,从而达到稳定细胞结构及促进细胞增殖的功能,改善和提高畜禽发育和生长性能。Wang 等<sup>[57]</sup>发现,口服 Arg 和腐胺 (5 mg/kg BW) 可提高仔猪的最终体重和平均日增重,多胺或其前体可促进早期断奶仔猪的肠道黏膜增长,维持肠道形态以及紧密连接和钾通道蛋白的表达。

由此可见,在畜禽饲料中添加适宜浓度 Arg,可有效提高畜禽的初生重、平均日增重和平均日增重,有效调节激素代谢,促进畜禽生长发育。实际应用 Arg 添加剂时,应先折算其有效含量和效价。考虑到氨基酸平衡,防止出现拮抗作用,在饲料中添加 Arg 时应综合、平衡考虑,避免因盲目添加而影响生产性能和造成浪费。

### 5.2 Arg 提高畜禽繁殖性能

NO 和多胺是 Arg 的代谢产物,NO 是血管舒张的信号分子,多胺是合成 DNA 和蛋白质的关键调控物。Arg 作为合成 NO 和多胺的前体物,可促进哺乳动物妊娠早期胎盘的快速生长<sup>[58]</sup>。NO 可调节子宫胎盘血流量,防止出现宫内生长受限<sup>[59]</sup>。有研究表明,NO 通过扩张血管来增加胎盘-胎儿血流量<sup>[60]</sup>。研究发现,在母猪妊娠第 70~110 天饲料中添加 1.5% Arg,其总产仔数与仔猪存活率较对照组分别提高 8.03%、8.59%<sup>[61]</sup>。Lende 等<sup>[62]</sup>在母猪妊娠第 14~30 天、第 105 天分娩时添加 1% Arg,发现母猪分娩率提高 15%,窝产仔数和产活仔数均增加 8%。Lassala 等<sup>[63]</sup>发现 Arg 可提高营养不良母羊的单胎儿和多胎母羊胎儿出生体重。

Arg 分解代谢产生的 NO 可以参与调控雄性动物睾丸的微循环,改善精子活力和提高受精能力。Hong 等<sup>[64]</sup>发现,在公猪饲料中添加 1% Arg,精子活力及有效精子量分别提高 7.57%、37.81%,异常精子量降低 43.90%,提高了公猪精液品质。因此,Arg 及其代谢产物可促进雌性动物胎盘血管生成和发育,也能有效提高雄性动物的精子活力,在生产中适量添加 Arg 可有效提高畜禽繁殖性能。

### 5.3 Arg 改善畜禽的应激反应

应激导致畜禽采食量降低、生长发育迟缓、免

疫功能低下甚至死亡等情况,给畜禽生产业造成损失。间歇性热应激破坏仔猪肠道形态,饲料 1% 的 Arg 可提高生长肥育猪的肠闭合蛋白 (*Occludin*) 和  $\beta$ -防御素的表达水平,缓解机体热应激<sup>[65]</sup>。Arg 在预防早期断奶应激引起的肠道功能障碍和代谢紊乱方面起着重要作用。早期断奶应激会导致去势雄性仔猪体重增加率显著降低 (15.6%), 并且补充 Arg 可将仔猪的生长速度提高 5.6%<sup>[66]</sup>。

Arg 可有效促进动物机体胰岛素、胰岛素样生长因子的正常分泌,然后通过进一步上调有关因子的基因结合表达,增强血浆蛋白中的谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性,降低动物体内 *IL-6* 和 *TNF* 的 mRNA 表达的水平,从而有助于缓解氧化应激反应<sup>[67]</sup>。患脓毒症的猪补充 Arg 可抑制其肺动脉血压升高,改善微循环、肌肉和肝脏蛋白质代谢,缓解应激并恢复肠道运动<sup>[68]</sup>。

Arg 通过 mTOR 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路以及细胞内蛋白质周转的机制对 LPS 诱导的肠道细胞损伤具有修护作用<sup>[69]</sup>。适量添加 Arg 可有效改善畜禽胃肠黏膜的结构和免疫功能。机理是 Arg 浓度的升高通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 途径机制,加快 LPS 处理的肠上皮细胞中的脱氧核糖核 (DNA) 合成、细胞周期进程及线粒体活性的增强<sup>[70]</sup>。本研究室研究发现,抑制 mTOR 信号通路能显著抑制细胞呼吸代谢,增加 Arg 浓度后除极显著提高 ATP 生成耗氧率以外,对细胞线粒体呼吸代谢其他指标无显著影响,说明 Arg 通过 mTOR 信号通路来调控猪肠道上皮细胞能量代谢。

Arg 是家禽的必需氨基酸,因家禽自身无法合成 Arg,则必须从饲料中摄取。Ruan 等<sup>[71]</sup> 研究发现,在黄羽雏鸡饲料中分别添加不同含量的 Arg,结果表明,12.1 g/kg Arg 对增强黄羽雏鸡肠道谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性和总抗氧化能力 (T-AOC) 的效果明显,可上调谷胱甘肽过氧化物酶 1 (*GPx1*)、血红素加氧酶 1 (*HMOX1*)、核因子红系相关因子 2 (*NRF2*) 的基因表达,增加淋巴细胞的数量,提高肠道的抗氧化能力,显著提高雏鸡的平均日增重。Tan 等<sup>[55]</sup> 在患球虫病的肉鸡饲料中添加 Arg, 结果发现,Arg 通过抑制 TLR4 通路减轻肠道炎症,并通过激活 mTORC1 通路促进修复患病肉鸡的肠道损伤。Corl 等<sup>[72]</sup> 发现,在猪

病毒性肠炎期间,Arg 可通过 P70 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70S6k) 刺激增加肠黏膜蛋白质合成,同时通过 mTOR/p70S6k 非依赖性机制靶点改善肠上皮的通透性。

Laika 等<sup>[73]</sup> 的研究表明,饲料中添加不同生长期标准建议量的 105% 和 110% 的 Arg 可以防止感染球虫的肉鸡在育肥期 (28~42 日龄) 的平均日增重降低;球虫攻击增加了饲料转化率 (FCR), 补充 110% Arg 提高了生长和育肥期的 FCR, 添加过量的 Arg 可缓解球虫感染应激,提高肉鸡生长性能。Salama 等<sup>[74]</sup> 发现,增加 Arg 改变了体外热应激牛乳腺上皮细胞中 mTOR、mRNA 和 micro RNA 丰度的机制靶标,可以减轻热应激对细胞功能的负面影响,提高奶牛乳蛋白含量和产量。Zhang 等<sup>[75]</sup> 发现,添加 100  $\mu\text{mol/L}$  Arg 可增加 LPS 诱导的绵羊上皮细胞 (IOECs) 的活力;Arg 显著降低了 LPS 攻击的 IOECs 内脱氢酶 (LDH) 的释放和丙二醛 (MDA) 的产生;用 Arg 处理 IOEC 可显著减少 LPS 诱导的细胞凋亡。结果表明,Arg 能促进 Nrf2 蛋白表达,上调 II 期代谢酶 [ 醌氧化还原酶 1 (*NQO1*) 和血红素氧合酶-1 (*HO-1*) ] 以及抗氧化酶 [ *GPx1*、*CAT* 和超氧化物歧化酶 2 (*SOD2*) ] 的表达,以减轻氧化应激。另外,Arg 的代谢产物 NO 及 NOS 在调节神经及内分泌系统应激反应中也发挥着重要作用<sup>[76]</sup>。

以上研究结果表明,Arg 可直接激活 mTOR 通路,或通过调节肠道菌群组成间接激活 mTOR 通路,加快肠道蛋白质合成,促进肠道损伤结构修复,增强肠道屏障功能,缓解肠道炎症反应。Arg 可激活核因子 NF-E2 相关因子/抗氧化反应元件 (Nrf2/ARE) 通路,上调机体 *GPX*、*SOD* 及 *CAT* 等抗氧化基因表达,提高机体内抗氧化蛋白含量,降低炎症因子表达及释放,缓解氧化应激,促进畜禽生长发育。

#### 5.4 Arg 调控肠道免疫反应

肠道作为畜禽体内的消化、吸取营养物质的主要场所,也属于体内主要的免疫器官,能有效地降低或防止病原体及其他代谢物逸出肠道对机体造成的损害。补充 Arg 可改善肠道损伤和肠道免疫力,增强免疫状态,从而降低动物和人类的发病率和死亡率<sup>[77]</sup>。

Bronte 等<sup>[78]</sup> 发现,在体外培养细胞时添加 Arg 的浓度超出 100 mol/L 时,其在一定程度上能

刺激 T 细胞的增殖,将 Arg 加入培养液,能增加细胞毒性 T 细胞(CD8<sup>+</sup>)和记忆性 T 细胞亚群的数量,辅助性 T 细胞(CD4<sup>+</sup>)的数量不变。仔猪断奶使其肠道易遭受细菌或毒素的侵袭,大肠杆菌 LPS 导致肠绒毛萎缩,降低绒毛高度/隐窝深度比(VCR);饲料中添加 0.5% 和 1.0% 的 Arg 可减轻 LPS 对空肠形态的破坏;饲料中添加 0.5% Arg 提高了肠道 IgA 分泌细胞、CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量,降低了由 LPS 造成的淋巴细胞凋亡<sup>[79]</sup>。另外,饲料中添加 0.5% Arg 也可增加猪淋巴细胞的数量,提升血清中白细胞介素-2(IL-2)和干扰素(IFN)的表达水平<sup>[80]</sup>。因此,在畜禽生产中,Arg 添加量要遵循适度原则。适量添加 Arg 可改善畜禽机体的免疫功能,添加量不足则不能刺激免疫细胞增殖;添加过量则会对畜禽机体产生负面影响。

## 6 小结与展望

随着营养学研究的深入及饲料工业的快速发展,对功能性氨基酸的利用越发广泛,作为动物机体重要的功能性氨基酸,Arg 具有提高畜禽的生长性能、抗氧化和免疫能力等作用,可保护和改善其健康状态。Arg 参与畜禽体内的氮素循环、增强胃肠道的发育,同时具有抵御肿瘤和免疫调控的作用<sup>[77]</sup>。科学添加 Arg 可预防畜禽疾病并降低生产成本、提高效益,促进养殖业健康可持续发展。但 Arg 如何参与其他通路调节肠道炎症反应,如何促进并稳定 NOS 各种亚型,抑制超氧化物产生,以及 Arg 在不同肠段中的昼夜节律是否有不同,尚不十分清楚。同时由于各试验研究过程中 Arg 的添加量、动物的健康情况、动物品种以及试验模型等的差异,研究结果也不尽相同。对于 Arg 适用的范围、添加的剂量和其作用机制仍然存在问题,尚需进一步深入研究,以期让 Arg 在畜禽生产中发挥出最优的营养生理作用,促进畜禽生产健康绿色发展。

## 参考文献:

- [ 1 ] BROSNAN M E, BROSNAN J T. Renal arginine metabolism [ J ]. The Journal of Nutrition, 2004, 134( Suppl. 10 ): 2791S-2795S.
- [ 2 ] CLOSS E I, BOISSEL J P, HABERMEIER A, et al. Structure and function of cationic amino acid transporters ( CATs ) [ J ]. The Journal of Membrane Biology, 2006, 213( 2 ): 67-77.
- [ 3 ] SLOAN J L, MAGER S. Cloning and functional expression of a human Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup>-dependent neutral and cationic amino acid transporter B<sup>0+</sup> [ J ]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274( 34 ): 23740-23745.
- [ 4 ] CLOSS E I, SIMON A, VÉKONY N, et al. Plasma membrane transporters for arginine [ J ]. The Journal of Nutrition, 2004, 134( Suppl. 10 ): 2752S-2759S.
- [ 5 ] FOTIADIS D, KANAI Y, PALACÍN M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters [ J ]. Molecular Aspects of Medicine, 2013, 34( 2/3 ): 139-158.
- [ 6 ] STEVENS B R, KAKUDA D K, YU K, et al. Induced nitric oxide synthesis is dependent on induced alternatively spliced CAT-2 encoding L-arginine transport in brain astrocytes [ J ]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271( 39 ): 24017-24022.
- [ 7 ] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [ J ]. Cell, 2017, 169( 2 ): 361-371.
- [ 8 ] CHANTRANUPONG L, SCARIA S M, SAXTON R A, et al. The CASTOR proteins are arginine sensors for the mTORC1 pathway [ J ]. Cell, 2016, 165( 1 ): 153-164.
- [ 9 ] JUNG J, GENAU H M, BEHREND S C. Amino acid-dependent mTORC1 regulation by the lysosomal membrane protein SLC38A9 [ J ]. Molecular and Cellular Biology, 2015, 35( 14 ): 2479-2494.
- [ 10 ] WANG S Y, TSUN Z Y, WOLFSON R L, et al. Metabolism. Lysosomal amino acid transporter SLC38A9 signals arginine sufficiency to mTORC1 [ J ]. Science, 2015, 347( 6218 ): 188-194.
- [ 11 ] WYANT G A, ABU-REMAILEH M, WOLFSON R L, et al. mTORC1 activator SLC38A9 is required to efflux essential amino acids from lysosomes and use protein as a nutrient [ J ]. Cell, 2017, 171( 3 ): 642-654.e12.
- [ 12 ] LEI H T, MA J M, SANCHEZ MARTINEZ S, et al. Crystal structure of arginine-bound lysosomal transporter SLC38A9 in the cytosol-open state [ J ]. Nature Structural & Molecular Biology, 2018, 25( 6 ): 522-527.
- [ 13 ] SHEN K, SABATINI D M. Ragulator and SLC38A9 activate the Rag GTPases through noncanonical GEF mechanisms [ J ]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2018, 115

- (38):9545-9550.
- [14] KIMBALL S R, ANTHONY T, ZHANG P. The eIF2  $\alpha$  kinase GCN2 is activated in mouse liver by imbalanced mixtures of dietary essential amino acids [J]. *The FASEB Journal*, 2002, 16: A789.
- [15] DEVAL C, CHAVEROUX C, MAURIN A C, et al. Amino acid limitation regulates the expression of genes involved in several specific biological processes through GCN2-dependent and GCN2-independent pathways [J]. *The FEBS Journal*, 2009, 276(3): 707-718.
- [16] WU G, DAVIS P K, FLYNN N E, et al. Endogenous synthesis of arginine plays an important role in maintaining arginine homeostasis in postweaning growing pigs [J]. *The Journal of Nutrition*, 1997, 127(12): 2342-2349.
- [17] WATFORD M. The urea cycle: a two-compartment system [J]. *Essays in Biochemistry*, 1991, 26: 49-58.
- [18] RHOADS J M, PLUNKETT E, GALANKO J, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2005, 146(4): 542-547.
- [19] WU G, KNABE D A. Arginine synthesis in enterocytes of neonatal pigs [J]. *The American Journal of Physiology*, 1995, 269(3Pt.2): R621-R629.
- [20] WINDMUELLER H G, SPAETH A E. Source and fate of circulating citrulline [J]. *The American Journal of Physiology*, 1981, 241(6): E473-E480.
- [21] WU G, BORBOLLA A G, KNABE D A. The uptake of glutamine and release of arginine, citrulline and proline by the small intestine of developing pigs [J]. *The Journal of Nutrition*, 1994, 124(12): 2437-2444.
- [22] MURPHY J M, MURCH S J, BALL R O. Proline is synthesized from glutamate during intragastric infusion but not during intravenous infusion in neonatal piglets [J]. *Journal of Nutrition*, 1996, 126(4): 878-886.
- [23] WU G Y, BAZER F W, DAVIS T A, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease [J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 153-168.
- [24] WU G Y, KNABE D A, KIM S W. Arginine nutrition in neonatal pigs [J]. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134(Suppl.10): 2783S-2790S.
- [25] HU C A A, KHALIL S, ZHAORIGETU S, et al. Human  $\Delta^1$ -pyrroline-5-carboxylate synthase: function and regulation [J]. *Amino Acids*, 2008, 35(4): 665-672.
- [26] MORRIS S M, Jr, SWEENEY W E, Jr, KEPKA D M, et al. Localization of arginine biosynthetic enzymes in renal proximal tubules and abundance of mRNA during development [J]. *Pediatric Research*, 1991, 29(2): 151-154.
- [27] LI P, MAI K S, TRUSHENSKI J, et al. New developments in fish amino acid nutrition: towards functional and environmentally oriented aquafeeds [J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 43-53.
- [28] WU G Y, BAZER F W, CUDD T A, et al. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals [J]. *The Journal of Nutrition*, 2007, 137(Suppl. 2): 1673S-1680S.
- [29] RATH M, MÜLLER I, KROPF P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages [J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 532.
- [30] LI H, MEININGER C J, KELLY K A, et al. Activities of arginase I and II are limiting for endothelial cell proliferation [J]. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2002, 282(1): R64-R69.
- [31] ODENLUND M, HOLMQVIST B, BALDETORP B, et al. Polyamine synthesis inhibition induces S phase cell cycle arrest in vascular smooth muscle cells [J]. *Amino Acids*, 2009, 36(2): 273-282.
- [32] KEPKA-LENHART D, MISTRY S K, WU G, et al. Arginase I: a limiting factor for nitric oxide and polyamine synthesis by activated macrophages? [J]. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2000, 279(6): R2237-R2242.
- [33] WEI L H, WU G, MORRIS S M, Jr, et al. Elevated arginase I expression in rat aortic smooth muscle cells increases cell proliferation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(16): 9260-9264.
- [34] CORRALIZA I M, SOLER G, EICHMANN K, et al. Arginase induction by suppressors of nitric oxide synthesis (IL-4, IL-10 and PGE2) in murine bone-marrow-derived macrophages [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1995, 206(2): 667-673.
- [35] PAULEAU A L, RUTSCHMAN R, LANG R, et al. Enhancer-mediated control of macrophage-specific arginase I expression [J]. *Journal of Immunology*, 2004, 172(12): 7565-7573.
- [36] ERDELY A, KEPKA-LENHART D, CLARK M, et

- al. Inhibition of phosphodiesterase 4 amplifies cytokine-dependent induction of arginase in macrophages [J]. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2006, 290 ( 3 ) : L534 – L539.
- [37] SHELDON K E, SHANDILYA H, KEPKA-LENHART D, et al. Shaping the murine macrophage phenotype; IL-4 and cyclic AMP synergistically activate the arginase I promoter [J]. *Journal of Immunology*, 2013, 191 ( 5 ) : 2290–2298.
- [38] STUEHR D J, MARLETTA M A. Induction of nitrite/nitrate synthesis in murine macrophages by BCG infection, lymphokines, or interferon-gamma [J]. *Journal of Immunology*, 1987, 139 ( 2 ) : 518–525.
- [39] STUEHR D J, MARLETTA M A. Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1985, 82 ( 22 ) : 7738–7742.
- [40] HIBBS J B, Jr, TAINTOR R R, VAVRIN Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite [J]. *Science*, 1987, 235 ( 4787 ) : 473–476.
- [41] MACMICKING J, XIE Q W, NATHAN C. Nitric oxide and macrophage function [J]. *Annual Review of Immunology*, 1997, 15 : 323–350.
- [42] BREDT D S, HWANG P M, GLATT C E, et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase [J]. *Nature*, 1991, 351 ( 6329 ) : 714–718.
- [43] XIE Q W, CHO H J, CALAYCAY J, et al. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages [J]. *Science*, 1992, 256 ( 5054 ) : 225–228.
- [44] LYONS C R, ORLOFF G J, CUNNINGHAM J M. Molecular cloning and functional expression of an inducible nitric oxide synthase from a murine macrophage cell line [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267 ( 9 ) : 6370–6374.
- [45] MODOLELL M, CORRALIZA I M, LINK F, et al. Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines [J]. *European Journal of Immunology*, 1995, 25 ( 4 ) : 1101–1104.
- [46] IGNARRO L J. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1990, 30 : 535–560.
- [47] HECKER M, NEMATOLLAHI H, HEY C, et al. Inhibition of arginase by NG-hydroxy-L-arginine in alveolar macrophages; implications for the utilization of L-arginine for nitric oxide synthesis [J]. *FEBS Letters*, 1995, 359 ( 2/3 ) : 251–254.
- [48] BAUER P M, FUKUTO J M, BUGA G M, et al. Nitric oxide inhibits ornithine decarboxylase by S-nitrosylation [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999, 262 ( 2 ) : 355–358.
- [49] SOUTHAN G J, SZABO C, THIEMERMANN C. Inhibition of the induction of nitric oxide synthase by spermine is modulated by aldehyde dehydrogenase [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1994, 203 ( 3 ) : 1638–1644.
- [50] BUSSIÈRE F I, CHATURVEDI R, CHENG Y L, et al. Spermine causes loss of innate immune response to *Helicobacter pylori* by inhibition of inducible nitric-oxide synthase translation [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280 ( 4 ) : 2409–2412.
- [51] YAO K, GUAN S, LI T J, et al. Dietary L-arginine supplementation enhances intestinal development and expression of vascular endothelial growth factor in weanling piglets [J]. *British Journal of Nutrition*, 2011, 105 ( 5 ) : 703–709.
- [52] WU X, RUAN Z, GAO Y L, et al. Dietary supplementation with L-arginine or N-carbamylglutamate enhances intestinal growth and heat shock protein-70 expression in weanling pigs fed a corn- and soybean meal-based diet [J]. *Amino Acids*, 2010, 39 ( 3 ) : 831–839.
- [53] NUNTAPAITOON M, MUNS R, THEIL P K, et al. L-arginine supplementation in sow diet during late gestation decrease stillborn piglet, increase piglet birth weight and increase immunoglobulin G concentration in colostrum [J]. *Theriogenology*, 2018, 121 : 27–34.
- [54] TAN B, YIN Y L, LIU Z Q, et al. Dietary L-arginine supplementation increases muscle gain and reduces body fat mass in growing-finishing pigs [J]. *Amino Acids*, 2009, 37 ( 1 ) : 169–175.
- [55] TAN J Z, APPLIGATE T J, LIU S S, et al. Supplemental dietary L-arginine attenuates intestinal mucosal disruption during a coccidial vaccine challenge in broiler chickens [J]. *British Journal of Nutrition*, 2014, 112 ( 7 ) : 1098–1109.
- [56] RHOADS J M, CHEN W, GOOKIN J, et al. Arginine stimulates intestinal cell migration through a focal ad-

- hesion kinase dependent mechanism[J].Gut,2004,53(4):514-522.
- [57] WANG J,LI G R,TAN B E, et al.Oral administration of putrescine and proline during the suckling period improves epithelial restitution after early weaning in piglets[J].Journal of Animal Science,2015,93(4):1679-1688.
- [58] ISHIKAWA T,HARADA T,KOI H, et al.Identification of arginase in human placental villi[J].Placenta,2007,28(2/3):133-138.
- [59] WU G,BAZER F W,WALLACE J M, et al.Board-invited review:intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences[J].Journal of Animal Science,2006,84(9):2316-2337.
- [60] WU G,BAZER F W,CUDD T A, et al.Maternal nutrition and fetal development[J].Early Human Development,1980,4(2):99-120.
- [61] ZHANG Y F,YANG J Y,MENG X P, et al.*L*-arginine protects against T-2 toxin-induced male reproductive impairments in mice[J].Theriogenology,2019,126:249-253.
- [62] LENDE T,KNOL E F,LEENHOUWERS J I.Prenatal development as predisposing factor for perinatal losses in pigs[J].Reproduction (Cambridge, England) Supplement,2001,58:247-261.
- [63] LASSALA A,BAZER F W,CUDD T A, et al.Parenteral administration of *L*-arginine enhances fetal survival and growth in sheep carrying multiple fetuses[J].The Journal of Nutrition,2011,141(5):849-855.
- [64] HONG J S,FANG L H,JEONG J H, et al.Effects of *L*-arginine supplementation during late gestation on reproductive performance,piglet uniformity,blood profiles,and milk composition in high prolific sows[J].Animals,2020,10(8):1313.
- [65] YI H B,XIONG Y X,WU Q W, et al.Effects of dietary supplementation with *L*-arginine on the intestinal barrier function in finishing pigs with heat stress[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2020,104(4):1134-1143.
- [66] HE Q H,TANG H R,REN P P, et al.Dietary supplementation with *L*-arginine partially counteracts serum metabolome induced by weaning stress in piglets[J].Journal of Proteome Research,2011,10(11):5214-5221.
- [67] WILEMAN S M,MANN G E,BAYDOUN A R.Induction of *L*-arginine transport and nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells:synergistic actions of pro-inflammatory cytokines and bacterial lipopolysaccharide[J].British Journal of Pharmacology,1995,116(8):3243-3250.
- [68] LUIKING Y C,POEZE M,RAMSAY G, et al.The role of arginine in infection and sepsis[J].Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,2005,29(1 Suppl):S70-S74.
- [69] XIAO H,ZENG L M,SHAO F Y, et al.The role of nitric oxide pathway in arginine transport and growth of IPEC-1 cells[J].Oncotarget,2017,8(18):29976-29983.
- [70] TAN B,XIAO H,XIONG X, et al.*L*-arginine improves DNA synthesis in LPS-challenged enterocytes[J].Frontiers in Bioscience (Landmark Edition),2015,20:989-1003.
- [71] RUAN D,FOUAD A M,FAN Q L, et al.Dietary *L*-arginine supplementation enhances growth performance,intestinal antioxidative capacity,immunity and modulates gut microbiota in yellow-feathered chickens[J].Poultry Science,2020,99(12):6935-6945.
- [72] CORL B A,ODLE J,NIU X M, et al.Arginine activates intestinal p70(S6k) and protein synthesis in piglet rotavirus enteritis[J].The Journal of Nutrition,2008,138(1):24-29.
- [73] LAIKA M,JAHANIAN R.Increase in dietary arginine level could ameliorate detrimental impacts of coccidial infection in broiler chickens[J].Livestock Science,2017,195:38-44.
- [74] SALAMA A A K,DUQUE M,WANG L, et al.Enhanced supply of methionine or arginine alters mechanistic target of rapamycin signaling proteins,messenger RNA,and microRNA abundance in heat-stressed bovine mammary epithelial cells *in vitro*[J].Journal of Dairy Science,2019,102(3):2469-2480.
- [75] ZHANG H,PENG A L,YU Y, et al.*L*-arginine protects ovine intestinal epithelial cells from lipopolysaccharide-induced apoptosis through alleviating oxidative stress[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2019,67(6):1683-1690.
- [76] ORLANDO G F,WOLF G,ENGELMANN M.Role of neuronal nitric oxide synthase in the regulation of the neuroendocrine stress response in rodents:insights from mutant mice[J].Amino Acids,2008,35(1):17-27.
- [77] WU M M,XIAO H,SHAO F Y, et al.Arginine accelerates intestinal health through cytokines and intestinal microbiota[J].International Immunopharmacology,

- 2020,81:106029.
- [78] BRONTE V, ZANOVELLO P. Regulation of immune responses by *L*-arginine metabolism [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5(8):641–654.
- [79] ZHU H L, LIU Y L, XIE X L, et al. Effect of *L*-arginine on intestinal mucosal immune barrier function in weaned pigs after *Escherichia coli* LPS challenge [J]. *Innate Immunity*, 2013, 19(3):242–252.
- [80] HAN J, LIU Y L, FAN W, et al. Dietary *L*-arginine supplementation alleviates immunosuppression induced by cyclophosphamide in weaned pigs [J]. *Amino Acids*, 2009, 37(4):643–651.

## Metabolic Pathways and Application Research of Arginine in Animal Husbandry Production

LI Shuai<sup>1,2</sup> WANG Li<sup>1</sup> LIANG Xingwei<sup>2</sup> XIAO Hao<sup>1\*</sup>

(1. *Guangdong Key Laboratory of Animal Breeding and Nutrition, Lingnan Modern Agricultural Science and Technology Maoming Sub-Center of Guangdong Provincial Laboratory, State Key Laboratory of Livestock and Poultry Breeding, Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science in South China, Ministry of Agriculture, Institute of Animal Science, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou 510640, China*; 2. *State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Subtropical Agro-Bioresources, College of Animal Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530004, China*)

**Abstract:** Arginine is a multifunctional semi-essential or conditionally essential basic amino acid. It is an essential amino acid for young mammals. It plays an important role in muscle protein synthesis, intestinal immune regulation, wound repair and other physiological processes. This paper reviews the transport mechanism, arginine sensor, synthesis and catabolism mechanism of arginine, expounds the research progress of arginine and its products in animal husbandry production, and discusses its role in the growth, stress relief and immune metabolism of livestock and poultry. It provides a theoretical reference for the scientific and rational application of arginine in compound feed for livestock and poultry. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2022, 34(4): 2156-2166]

**Key words:** arginine; metabolism; immunity; stress