

王利平,苑梦雅,刘相莹,等.牛及其他各物种 *SLC11A1* 基因的结构多态与疾病相关性的研究进展[J].江苏农业科学,2019,47(7):1-5.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.07.001

牛及其他各物种 *SLC11A1* 基因的结构多态与疾病相关性的研究进展

王利平^{1,2},苑梦雅¹,刘相莹¹,李国治¹,熊和丽¹,席冬梅¹,邓卫东¹

(1. 云南农业大学动物科学技术学院,云南昆明 650201; 2. 新乡学院,河南新乡 453000)

摘要: *SLC11A1* 基因与许多种胞内病原菌如沙门氏杆菌、结核分枝杆菌和利什曼原虫等病原菌的抗性和易感性有关,作为牛综合抗病的优良候选基因之一,它对于疾病的抵抗性是属于非病原特异性的。综述 *SLC11A1* 基因的结构特点、作用机制、表达调控,重点综述牛和其他不同物种 *SLC11A1* 基因结构多态与疾病的相关性,有望对牛的抗病育种提出理论依据。

关键词: *SLC11A1* 基因;结构特征;作用机制;疾病抗性;易感性

中图分类号: S858.23 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2019)07-0001-04

抗病或感病是指动物在生长发育过程中受到各种病原物侵袭时的表现。随着分子生物学技术的发展,通过筛选鉴定抗病相关基因及其分子标记的方式,培育出抗病力较强的畜禽品种,从而达到提高当下畜牧生产水平的目的。溶质转运蛋白家族是一类膜转运蛋白,也是一类 pH 值依赖性二价阳离子反向转运蛋白,鉴于其亚细胞位于巨噬细胞静止晚期细胞内腔,因此会伴随着巨噬细胞吞噬病原体之后转移到吞噬体膜^[1-3]。该家族包括 *SLC11A1* 和 *SLC11A2* 共 2 类^[4]。*SLC11A1* 基因比较保守,主要在免疫系统组织器的巨噬细胞、血液外周白细胞、嗜中性粒细胞以及脾脏、肺脏中表达,影响动物的天然免疫。最近,西北农林科技大学的张涌教授团队应用基因打靶编辑技术把 *SLC11A1* 基因插入牛的胎儿成纤维细胞,通过体细胞转移,最终得到对结核杆菌病具有较强抵抗力的转基因牛,又一次证明了 *SLC11A1* 基因在抗病育种中是一个良好的候选基因^[5-6]。

1 溶质载体转运蛋白家族基因 *SLC11A1* 的发现

溶质载体转运蛋白家族 11 成员 1 (Solute carrier family 11 member 1; *SLC11A1*),又名天然抗性相关巨噬细胞蛋白 1 基因 (natural resistance associated macrophage protein 1, *NRAMP1*),最初在小鼠中发现并被克隆。*Ity*、*Lsh* 和 *Bcg*^[7] 也是该基因的名称,来源于该基因能够控制早期感染的鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*)、杜氏利氏曼菌 (*Leishmaniadonovani*) 以及与之相关的各种分枝杆菌包括牛分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium lepraemurium*)。

收稿日期:2017-12-04

基金项目:国家自然科学基金(编号:31460583)。

作者简介:王利平(1980—),女,河南漯河人,博士,讲师,研究方向为动物遗传资源开发利用与分子育种。E-mail: 93612020@qq.com。

通信作者:邓卫东,博士,教授,博士生导师,研究方向为动物遗传资源开发利用与评价。E-mail:1692425306@qq.com。

2 溶质载体转运蛋白家族基因 *SLC11A1* 的功能

尽管关于 *SLC11A1* 基因作用机制的研究尚未有一致结论,但以下 5 个方面已经基本达成共识(图 1):(1) *SLC11A1* 基因把溶酶体的金属离子耗尽之后发挥作用,导致被吞噬的胞内病原体缺乏繁殖所必需的镁、铁和其他金属离子^[8];(2) 巨噬细胞中的“多向性效应”可在吞噬体单向转运二价金属离子时被激活,包括抗原递呈、蛋白激酶 C 产生、NO 产生等功能的上调,其中脂多糖增多、IFN- γ (γ -干扰素)、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)、IL-1 β (白细胞介素 1 β)表达增强,皆是引起上调作用的刺激因子^[9-10]。(3) 细菌被吞噬细胞内吞后,Fe²⁺等金属离子作为辅助因子能够合成自身的防御酶系来抗衡内吞小体产生的活性氧或氮的中间产物 NO 和 NO₂ 等,这些金属离子可以被 *SLC11A1* 基因运出内吞小体造成细菌无法合成防御酶系,因此活性氧可以杀死细菌^[11];(4) 铁离子能通过 *SLC11A1* 基因转运到吞噬体,参与 Fenton (芬顿) 和 Haber-Weiss (哈伯·韦斯) 反应,产出大量活性离子杀灭微生物^[12];(5) *SLC11A1* 基因受到金属转运蛋白基因 *Fpn1*、*Dmt1* 和 *TfR* 的表达调控的影响,胞内金属离子的浓度降低,病原微生物的生长受到限制,有利于诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 的转录,产生更多的活性氧来发挥抗病作用^[13-14]。

3 多物种 *SLC11A1* 基因多态对疾病易感性和抗性的关联

早期研究表明, *SLC11A1* 基因具有控制鼠伤寒沙门氏菌^[15]、杜氏利氏曼菌^[16] 以及各种分枝杆菌包括麻风分枝杆菌、牛分枝杆菌早期感染的功能^[17-18]。*SLC11A1* 基因多态与抗病性在人及多种动物(猪、家禽等)上有大量报道,相对应的疾病有伤寒病、结核病、乳腺炎、布氏杆菌病、大肠杆菌病等^[19-22]。

3.1 小鼠 *SLC11A1* 基因蛋白产物与抗病性的关联

在小鼠巨噬细胞中, *SLC11A1* 基因表达通过含有 LAMP1 蛋白的溶酶体可被快速转移到含有活体细菌(如沙门氏菌等胞内病原微生物)的吞噬小体中发挥作用^[23-24]。通过基因缺失、体外及转基因鼠体内等不同试验表明, *SLC11A1* 基因与

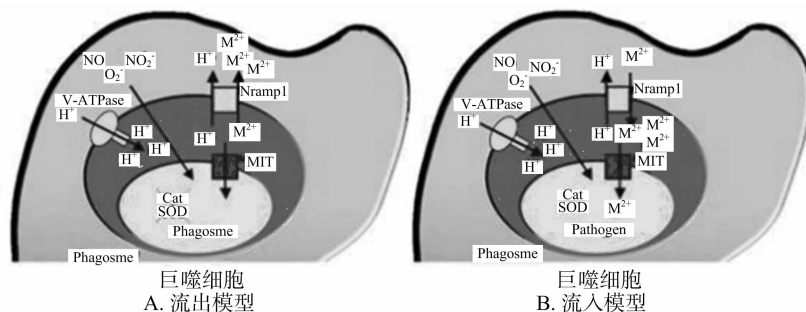


图1 巨噬细胞内 *SLC11A1* 介导的二价金属离子流出和流入模型^[14]

小鼠对沙门氏伤寒菌、结核杆菌、利什曼菌、大肠杆菌等胞内病原微生物的抗性和易感性相关^[8,24-25]。Vidal 等在小鼠对病原微生物的抗性和易感性研究中发现,因为基因突变导致 *SLC11A1* 基因功能丧失的小鼠早期感染时表现为免疫力降低,在感染后期免疫功能得到恢复,这一现象证明了 *SLC11A1* 基因在巨噬细胞与病原微生物相互作用的早期免疫阶段发挥着重要作用^[8]。

3.2 人 *SLC11A1* 基因变异与疾病的关联

与人结核病相关的 *SLC11A1* 基因的 3 个多态位点已被发现,分别为 3'非编码区(3'UTR)的 TGTG 缺失、第 543 密码子位点的单碱基转换(D543N)、内含子 4 的 G→C 点突变。韩国肺结核患者与 *SLC11A1* 的 3'UTR 多态性显著相关^[26]。*SLC11A1* 内含子 4 的点突变和 3'UTR 区域多态性与人结核性胸膜炎紧密相关^[27]。对我国汉族结核病人群的研究发现,痰涂片检测阳性的结核均与 *SLC11A1* 基因 INT4 和 D543N 位点多态性显著相关,杂合子个体较纯合子个体感染结核病的概率更高。由于汉族人 3'UTR 区域的 TGTG 缺失基因频率明显高于白种人,因此部分汉族人相比白种人更容易患结核病^[28]。另有报道 *SLC11A1* 基因多态性与非结核性分枝杆菌肺病易感性存在相关性^[29]。在我国北方汉族人肺结核成人患者的研究中也表明,D543N 与 3'UTR 位点多态性可能是肺结核易感的原因^[30-31]。人 *SLC11A1* 基因可能与鸟型分枝杆菌复合感染易感性有关,通过基因分型发现患者中 D543N 和 3'UTR 区域 2 个位点杂合子相对较多^[32]。研究人的 *SLC11A1* 基因启动子区还发现了 (GT)_n 微卫星的多态性位点,并认为它们可通过影响 DNA 的构象来影响基因的转录和表达水平^[33]。

3.3 鸡 *SLC11A1* 基因多态与疾病的关联

Hu 等对鸡 *SLC11A1* 基因与沙门氏伤寒菌感染的关联进行研究,*SLC11A1* 基因在易感系鸡的编码区存在 11 处突变,其中有 3 处是有益突变,而位于第 69 位(Arg→Gln)的突变只在伤寒沙门氏菌感染易感鸡群中发现^[34]。Girard - Santosuosso 等对 L2 血清型的鸡(312 只)和 13 周龄的商品鸡(373 只)进行研究,将肠炎沙门氏菌静脉注射进这些鸡体内,试验人员在 3 d 后分别对生殖器官、肝脏和脾脏含沙门氏菌的数量进行分析,试验结果显示,商品代鸡 *SLC11A1* 基因的遗传多态性引起内脏组织对肠炎沙门氏菌的抵抗力有遗传上的差异^[35]。Liu 等在鸡 *SLC11A1* 基因组水平上发现了 37 处 SNPs(单核苷酸多态),并在 2 种来航鸡的杂交后代公鸡中发现,*SLC11A1* 基因的 SNPs 与接种鸡肠炎沙门氏菌(SE)疫苗后的抗体水平显著相关($P < 0.05$);在公鸡的后代中,*SLC11A1*

基因的 SNPs 突变数量与脾脏的细菌附着量显著相关($P < 0.05$)。研究表明,*SLC11A1* 基因高度保守区 SNPs 的多态与青年鸡接种 SE 疫苗及病原致病菌攻击后的免疫反应有相关性^[36]。胡国顺等分析 2 个鸡种 *SLC11A1* 基因的 SNPs 与免疫性状的相关性,在如皋鸡和隐性白羽鸡 *SLC11A1* 基因的第 9 个外显子处发现了 2 处突变,在 2 个鸡品种中,经过免疫功能和基因型的关联分析,结果显示,BB 型和 AB 型要显著高于 AA 型的 H/L(异嗜性细胞与淋巴细胞比率),而 AA 型的淋巴细胞转化率和 IgM 含量显著高于 BB 型,说明该基因与免疫抗病性关联,可以作为抗病育种的一个优秀候选基因^[37]。

3.4 猪 *SLC11A1* 基因多态与疾病的关联

吴宏梅等采用 PCR - RFLP 方法分析了松辽黑猪和大白猪中 *SLC11A1* 基因多态位点,发现所研究的 2 个品种猪 *SLC11A1* 基因位于第 6 内含子的 Nde I 酶切片段多态变异和猪中性粒细胞还原力与单核细胞的细胞毒作用百分率之间显著相关^[38]。刘艳冬等研究了香猪 *SLC11A1* 基因多态性与仔猪腹泻的关系,基因型与腹泻指数结果表明,不同品种猪表现出多态性不一,*SLC11A1* 基因第 6 内含子区的变异影响免疫功能^[39]。以上研究结果认为,猪的免疫功能受到 *SLC11A1* 基因遗传多态性的影响,在猪分子抗病育种方面能够起到一个主要候选基因的作用。

3.5 绵羊和山羊 *SLC11A1* 基因多态与疾病易感性和抗性的关联

Matthews 等研究发现,绵羊 *SLC11A1* 基因多态性与伤寒沙门氏菌易感性和抗性有关^[40]。Worley 等研究山羊 *SLC11A1* 基因外显子 10 编码的蛋白质表明,在第 7 和第 8 个跨膜结构域之间有 2 个糖基化位点,其中 1 个糖基化位点在多数反刍动物中是高度保守的,由第 10 外显子的第 16 ~ 24 个碱基编码,另 1 个糖基化位点在山羊和绵羊中这部分序列相似,与牛、野牛及赤鹿都有很大差异,由第 58 ~ 66 个碱基编码。这些序列的保守性暗示了它在维持巨噬细胞和维护机体功能上的重要作用^[41]。

3.6 狗 *SLC11A1* 基因与疾病易感性和抗性的关联

Altet 等发现狗的 *SLC11A1* 基因序列与狗对利什曼原虫是否易感有关,发现的 2 处突变是在易感狗的 *SLC11A1* 基因序列中:外显子 11 处的完全缺失和启动子处富集 G 区^[42]。Sanchez - Robert 等对犬 *SLC11A1* 基因的研究发现,单倍型 TAG - 8 - 141 与利什曼原虫易感性有关^[43]。

4 牛 *SLC11A1* 基因的变异及其功能

4.1 牛 *SLC11A1* 基因的结构与变异

Feng 等首次报道牛 *SLC11A1* 基因全长为 10 925 bp,开放

阅读框长 1 647 bp, 含有 15 个外显子, 编码 548 个氨基酸; *SLC11A1* 的氨基 N 端和羧基 C 端都位于细胞质内, 在跨膜区 (TMD)7 和 TMD8 区域的细胞质外有 1 个糖基化位点, 呈现环状结构 (loop), 在 TMD8 和 TMD9 之间细胞质内含有 1 个由 20 个氨基酸组成的离子转运基序 (图 2), 在不同物种间这个离子转运基序高度保守^[19]。 *SLC11A1* 蛋白 N 端含有多个磷酸化位点和 SH3 (Src 基因同源性构域) 结合位点。多态性研究发现, 不同品种家养牛和水牛 *SLC11A1* 基因第 4、5 内含子和第 5 外显子分别有 2、10、3 个碱基点突变^[21]。 Xiao 等报道, 牛 *SLC11A1* 蛋白含有 12 个跨膜结构域^[44]。

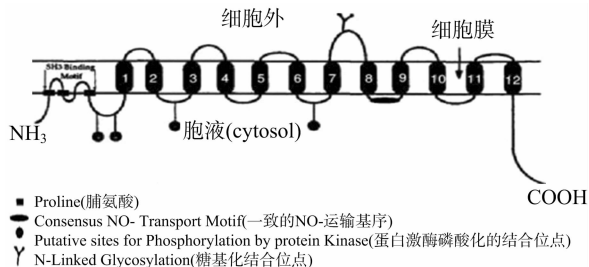


图2 牛 *SLC11A1* 基因结构示意图^[21]

4.2 牛 *SLC11A1* 基因结构多态性与疾病的关联

对奶牛的研究发现, 3' UTR 有微卫星位点 GT 重复多态性, 其中 (GT) 14 纯合子、杂合子 (GT) 13/(GT) 14、(GT) 13/(GT) 15 基因型具有遗传易感性^[45], 且 (GT) 13 纯合子基因型含有布氏杆菌遗传抗性。有研究对荷斯坦奶牛与瘤牛基因组进行比较表明, 布鲁氏菌的抗性和敏感性受不同基因型影响差异显著, 造成这些差异的原因是荷斯坦牛及瘤牛 *SLC11A1* 基因 3' UTR 区基因序列的遗传多态性^[20]。有研究从感染牛结核分枝杆菌的牛群中取样, 检测 *SLC11A1* 基因表达量, 发现病畜 *SLC11A1* 基因表达量较健康牛表达量显著升高^[46]。水牛 *SLC11A1* 基因 3' UTR 位点的多态性和布鲁氏菌易感性有关, 在 2007 年被 Capparelli 等发现, 并揭示出抗性型水牛中巨噬细胞和单核细胞 *SLC11A1* 的表达量显著高于敏感型水牛^[47]。Ganguly 等证实水牛 *SLC11A1* 基因 3' UTR 区 GT 重复多态与结核杆菌的抗性有关^[48]。郭洋等研究了 771 头中国荷斯坦牛 *SLC11A1* 基因第 10 外显子、第 9 和第 11 内含子的多态性, 发现不连锁的 4 个 SNPs 分别为内含子 9 的 6067 (A/G)、6358 (C/T), 外显子 10 的 7155 (A/G) 和内含子 11 的 7809 (A/T); 其中, 6067 (A/G)、6358 (C/T) 和 7809 (A/T) 为新 SNPs^[49]。乳腺炎的发病率和不同基因型的关联性分析表明, *SLC11A1* 基因的 6358 (C/T) 和 7155 (A/G) 对体细胞数和产奶量有显著影响 ($P < 0.05$), 初步证明这 2 个基因型是对疾病抗性比较优良的基因型; 单倍型分析结果表明, 群体中共有 16 种单倍型的随机组合, CAAA 单倍型组合被初步确定是较优良的单倍型, 含有此单倍型的个体体细胞数低、产奶量高, 可在奶牛乳腺炎的抗病育种筛选中作为候选基因标记^[49]。Nam 等应用定量 PCR (RT-PCR) 方法研究奶牛乳腺炎抗性与易感牛群外周血单核细胞中 *SLC11A1* 基因 mRNA 表达的不同, 第 1 次报道出乳房炎抗性牛群 *SLC11A1* 基因 mRNA 的表达高于易感性牛群, 乳腺炎高抗性牛可依据这种差异被筛选出来^[50]。

Bagheri 等研究了 135 头荷斯坦奶牛的 *SLC11A1* 基因结

构和基因型的关系, 发现该基因外显子 11 上有 1 个位点突变, 这个点突变构成的 3 个基因型都与荷斯坦奶牛的乳腺炎发病率显著相关, 此结果表明 *SLC11A1* 基因是一个与乳腺炎相关的抗病基因^[51]。

Liu 等在云南奶牛 *SLC11A1* 基因克隆及其抗结核的关联研究中确认了该基因编码蛋白抗结核的效果, 通过克隆全部 15 个外显子和 14 个内含子, 分析 136 头感染结核杆菌的荷斯坦牛和 96 头未感染结核杆菌牛 *SLC11A1* 基因的多态, 研究表明, *SLC11A1* 基因的多态变异和结核杆菌发病率显著相关^[22]。

最近, 西北农林科技大学的张涌教授团队应用基因打靶编辑技术把 *SLC11A1* 基因插入牛的胎儿成纤维细胞, 通过体细胞转移, 最终得到对结核杆菌病具有较强抵抗力的转基因牛^[6], 进一步表明 *SLC11A1* 基因是抗病育种研究中的一个重要候选基因。

5 展望

通过对小鼠、猪、鸡、人、牛的研究系统表明, 溶质载体转运蛋白家族基因 *SLC11A1* 与结核杆菌、大肠杆菌等细菌抗性 or 易感性有关。 *SLC11A1* 基因比较保守, 主要在肺脏、脾脏、血液外周白细胞等以及嗜中性粒细胞和巨噬细胞中表达, 对动物的先天性免疫存在一定影响, 对疾病的抗性具有非病原特异性, 因此可以作为牛综合抗病的良好候选基因之一。

参考文献:

- [1] Goswami T, Bhattacharjee A, Babal P, et al. Natural - resistance - associated macrophage protein 1 is an H1/bivalent cation antiporter [J]. Biochemical Journal, 2001, 354(3): 511 - 519.
- [2] Delaby C, Rondeau C, Pouzet C A, et al. Subcellular localization of Iron and Heme metabolism related proteins at early stages of erythrophagocytosis [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e42119.
- [3] Cellier M M. Developmental control of *NRAMP1* (*SLC11A1*) expression in professional phagocytes [J]. Biology, 2017, 6(2): 28.
- [4] Blackwell J M, Goswami T, Evans C A, et al. *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*) and disease resistance [J]. Cellular Microbiology, 2001, 3(12): 773 - 784.
- [5] Blackwell J M, Searle S, Mohamed H, et al. Divalent cation transport and susceptibility to infectious and autoimmune disease: continuation of the *Itly/Lsh/Bcg/Nramp1/Slc11a1* gene story [J]. Immunology Letters, 2003, 85(2): 197 - 203.
- [6] Gao Y P, Wu H B, Wang Y S, et al. Single Cas9 nickase induced generation of *NRAMP1* knockin cattle with reduced off - target effects [J]. Genome Biology, 2017, 18(1): 13.
- [7] Vidal S M, Malo D, Vogan K, et al. Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate gene for *Bcg* [J]. Cell, 1993, 73(3): 469 - 485.
- [8] Vidal S M, Pinner E, Lepage P, et al. Natural resistance to intracellular infections: *Nramp1* encodes a membrane phosphoglycoprotein absent in macrophages from susceptible (*Nramp1* D169) mouse strains [J]. J Immunol, 1996, 157(8): 3559 - 3568.
- [9] Vidal S, Belouchi A M, Cellier M, et al. Cloning and characterization of a second human *NRAMP* gene on chromosome 12q13 [J]. Mamm Genome, 1995, 6(4): 224 - 230.
- [10] Zhang G L, Wu H, Ross C R, et al. Cloning of porcine *NRAMP1* and

- its induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1 beta; role of CD14 and mitogen-activated protein kinases[J]. *Infection and Immunity*, 2000, 68(3): 1086-1093.
- [11] De Voss J J, Rutter K, Schroeder B G, et al. Iron acquisition and metabolism by mycobacteria[J]. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181(15): 4443-4451.
 - [12] Skamene E, Schurr E, Gros P. Infection genomics: *Nramp1* as a major determinant of natural resistance to intracellular infections[J]. *Annu Rev Med*, 1998, 49: 275-287.
 - [13] Fritsche G, Nairz M, Theurl I, et al. Modulation of macrophage iron transport by *Nramp1* (*Slc11a1*) [J]. *Immunobiology*, 2008, 212(9/10): 751-757.
 - [14] Nevo Y, Nelson N. The *NRAMP* family of metal-ion transporters [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1763(7): 609-620.
 - [15] Lissner C R, Swanson R N, O'Brien A D. Genetic control of the innate resistance of mice to *Salmonella typhimurium*; expression of the *Ity* gene in peritoneal and splenic macrophages isolated *in vitro* [J]. *Journal of Immunology*, 1983, 131(6): 3006-3013.
 - [16] Crocker P R, Blackwell J M, Bradley D J. Expression of the natural resistance gene *Lsh* in resident liver macrophages [J]. *Infect Immun*, 1984, 43(3): 1033-1040.
 - [17] Gros P, Skamene E, Forget A. Genetic control of natural resistance *Mycobacterium bovis* in mice [J]. *J Immunol*, 1981, 127(6): 2417-2421.
 - [18] Goto Y, Nakamura R M, Takahashi H, et al. Genetic control of resistance to *Mycobacterium* intracellular infection in mice [J]. *Infect Immun*, 1984, 46(1): 135-140.
 - [19] Feng J, Li Y, Hashad M, et al. Bovine natural resistance associated macrophage protein 1 (*Nramp1*) gene [J]. *Genome Res*, 1996, 6(10): 956-964.
 - [20] Paixão T A, Ferreira C, Borges A M, et al. Frequency of bovine *Nramp1* (*Slc11a1*) alleles in Holstein and Zebu breeds [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2006, 109(1/2): 37-42.
 - [21] Martínez R, Dunner S, Barrera G, et al. Novel variants within the coding region of *Slc11a1* gene identified in *Bos taurus* and *Bos indicus* breeds [J]. *J Anim Breed Genet*, 2008, 125(1): 57-62.
 - [22] Liu K H, Zhang B, Teng Z C, et al. Association between *SLC11A1* (*NRAMP1*) polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Chinese Holstein cattle [J]. *Tuberculosis*, 2017, 103: 10-15.
 - [23] Gruenheid S, Pinner E, Desjardins M, et al. Natural resistance to infection with intracellular pathogens: the *NRAMP1* protein is recruited to the membrane of the phagosome [J]. *J Exp Med*, 1997, 185(4): 717-730.
 - [24] Govoni G, Gros P. Macrophage *NRAMP1* and its role in resistance to microbial infections [J]. *Inflammation Research*, 1998, 47(7): 277-284.
 - [25] Barton C H, Whitehead S H, Blackwell J M. *Nramp* transfection transfers *Ity/Lsh/Bcg*-related pleiotropic effects on macrophage activation; influence on oxidative burst and nitric oxide pathways [J]. *Molecular Medicine*, 1995, 1(3): 267-279.
 - [26] Kim J H, Lee S Y, Lee S H, et al. *NRAMP1* genetic polymorphisms as a risk factor of tuberculous pleurisy [J]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(4): 370-375.
 - [27] 段鸿飞, 周新华, 马 珂, 等. *NRAMP1* 基因 3'UTR 多态现象与汉族结核病易感性的研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(5): 286-289.
 - [28] 邵凌云, 翁心华, 胡忠义, 等. 中国汉族人群结核易感相关基因多态性研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2004, 22(5): 302-305.
 - [29] Koh W J, Kwon O J, Kim E J, et al. *NRAMP1* gene polymorphism and susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung diseases [J]. *Chest*, 2005, 128(1): 94-101.
 - [30] 纪春梅, 安雅臣, 李 军, 等. 人自然抵抗相关巨噬细胞蛋白 1 基因 *D543N* 和 3'UTR 位点多态性与中国北方汉族成人肺结核易感性的关系 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(24): 10-13.
 - [31] 李洪涛, 张天托, 黄勤欢, 等. 东亚人群 *NRAMP1* 基因多态性与结核易感性的 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(5): 428-432.
 - [32] Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, et al. Pulmonary mycobacterium avium complex infection; association with *NRAMP1* polymorphisms [J]. *The European Respiratory Journal*, 2007, 30(1): 90-96.
 - [33] Henry K B, Peyssonnaud C, Giatromanolaki A, et al. HIF-1 regulates heritable variation and allele expression phenotypes of the macrophage immune response gene *SLC11A1* from a Z-DNA-forming microsatellite [J]. *Blood*, 2007, 110(8): 3039-3048.
 - [34] Hu J, Bumstead N, Skamene E, et al. Structural organization, sequence, and expression of the chicken *NRAMP1* gene encoding the natural resistance-associated macrophage protein 1 [J]. *DNA Cell Biol*, 1996, 15(2): 113-123.
 - [35] Girard-Santosuosso O, Lantier F, Lantier I, et al. Heritability of susceptibility to *Salmonella enteritidis* infection in fowls and test of the role of the chromosome carrying the *NRAMP1* gene [J]. *Genet Sel Evol*, 2002, 34(2): 211-219.
 - [36] Liu W, Kaiser M G, Lamont S J. Natural resistance-associated macrophage protein 1 gene polymorphisms and response to vaccine against or challenge with *Salmonella enteritidis* in young chicks [J]. *Poultry Science*, 2003, 82(2): 259-266.
 - [37] 胡国顺, 常国斌, 王克华, 等. 鸡 *Nramp1* 基因多态性与部分免疫指标相关性分析 [J]. *中国畜牧杂志*, 2011, 17(15): 5-8.
 - [38] 吴宏梅, 王立贤, 程驾学, 等. 猪 *Nramp1* 基因多态性与免疫功能的相关性 [J]. *中国农业科学*, 2008, 41(1): 215-220.
 - [39] 刘艳冬, 许厚强, 稽辛勤, 等. 香猪 *NRAMP1* 基因多态性与仔猪腹泻的研究 [J]. *中国畜牧兽医*, 2010, 37(4): 125-127.
 - [40] Matthews G D, Crawford A M. Cloning, sequencing and linkage mapping of the *NRAMP1* gene of sheep and deer [J]. *Animal Genetics*, 1998, 29(1): 1-6.
 - [41] Worley K, Carey J, Veitch A, et al. Detecting the signature of selection on immune genes in highly structured populations of wild sheep (*Ovis dalli*) [J]. *Molecular Ecology*, 2006, 15(3): 623-637.
 - [42] Altet L, Francino O, Solano-Gallego L, et al. Mapping and sequencing of the canine *NRAMP1* gene and identification of mutations in leishmaniasis-susceptible dogs [J]. *Infection and Immunity*, 2002, 70(6): 2763-2771.
 - [43] Sanchez-Robert E, Altet L, Sanchez A, et al. Polymorphism of *Slc11a1* (*Nramp1*) gene and canine leishmaniasis in a case-control study [J]. *Journal of Heredity*, 2005, 96(7): 755-758.
 - [44] Xiao S Y, Wang Y X, Yang L, et al. Study on structure and assembly of the third transmembrane domain of *Slc11a1* [J]. *Journal of Peptide Science*, 2010, 16(5): 249-255.
 - [45] Barthel R, Feng J, Piedrahita J A, et al. Stable transfection of the

于金慧,尤升波,高建伟,等. 芹菜功能性成分及生物活性研究进展[J]. 江苏农业科学,2019,47(7):5-10.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.07.002

芹菜功能性成分及生物活性研究进展

于金慧¹, 尤升波¹, 高建伟², 马德源¹, 黄超¹, 石士涛¹, 毕玉平¹

(1. 山东省农业科学院生物技术研究中心, 山东济南 250100; 2. 山东省农业科学院蔬菜花卉研究所, 山东济南 250100)

摘要:近年来,人们对健康的意识增强,功能性产品的消费也日益增长。芹菜作为一种药食两用的原料,具有降压、抗动脉硬化等功效。芹菜的功效价值有待于进一步开发。基于前人的研究结果,对芹菜的营养价值、目前研究的功能性成分和相关生物活性进行综述,并汇总目前以芹菜为原料制成的产品,总体来看,芹菜是一种具有开发价值和应用潜力的原材料。本研究旨在为芹菜相关产品的进一步深加工和系列高附加值产品的开发提供借鉴和参考。

关键词:芹菜;芹菜素;瑟丹内酯;保肝;抗氧化

中图分类号:S184 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2019)07-0005-06

芹菜,属伞形科植物,它的新鲜植株既可作为蔬菜食用,也可药用,是药食两用的重要原料。芹菜药用历史悠久,药用价值最早记载于《新修本草》中,芹菜的植株和种子均可入药,具有散气、消肿、开通阻滞、降低血压、延缓衰老等功效^[1]。《本草纲目》中记载“旱芹,其性滑利”。《本草推陈》指出,芹可治肝阳头痛、面红目赤、头重脚轻、步行飘摇等症。《卫生通讯》中也详述了芹具有清胃涤热,通利血脉,利口齿咽喉,明目通鼻,醒脑健胃,润肺止咳等功效。现代研究表明,芹菜含有人体需要的多种营养成分,而且其中的黄酮类、丁基苯酞类、氨基酸、不饱和脂肪酸等活性物质具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗高血压、降血脂等功效。由此看来,以芹菜为原料

开发具有抗氧化、抗高血压、降血脂等功效的功能性产品是可行的。因此,笔者对芹菜相关的系列研究进行综述,旨在为后期的产品开发提供借鉴和参考。

1 芹菜概述

芹菜(*Apium graveolens* L.)为伞形科中1年或2年生草本植物,原产于地中海地区和中东,目前世界各地普遍栽培。Peter认为根据形态可以将芹菜分为3种类型:本芹(*A. graveolens* var. *secalinum*)、西芹(*A. graveolens* var. *dulce*)和根芹(*A. graveolens* var. *rapaceum*)^[2]。实际上,我国芹菜栽培品种有本芹、西芹、本芹与西芹的杂交改良型和根芹,其中,根芹作为稀特菜类较少种植^[3]。国内外有关芹菜种质资源的研究相对较少,特别是我国芹菜的命名和来源较为混乱,且芹菜栽培品种繁多,研究人员对我国芹菜种质资源的遗传背景了解很少。近年来,学者们也开展了芹菜品种亲缘关系方面的研究^[4-8],这对芹菜种质资源的分类和保存具有重要意义。

2 芹菜的营养成分

芹菜营养丰富,但是不同的品种之间有些差异。前期对芹菜营养成分的文献资料^[2,9]研究表明,芹菜不同品种之间的营养成分有一定的差异(表1),而同一品种不同部位的营养成分也有着明显的差别(表2)。

收稿日期:2017-12-04

基金项目:国家国际科技合作专项(编号:2012DFA30450);山东省农业科学院青年基金(编号:2015YQN32);山东省科技发展计划(编号:2012GNC11016);山东省现代农业产业技术体系建设专项资金(编号:SDAIT-26-09);山东省现代农业产业技术体系蔬菜创新团队建设项目(编号:SDAIT-02-022-04)。

作者简介:于金慧(1985—),女,山东济宁人,博士,助理研究员,主要从事功能性成分及其生物活性研究。E-mail: faith_2002@163.com。

通信作者:毕玉平,博士,研究员,主要从事微藻培养及次生代谢产物积累及活性研究。E-mail: yupingbi@vip.sina.com。

bovine *NRAMP1* gene into murine RAW264.7 cells; effect on *Brucella abortus* survival[J]. Infection and Immunity, 2001, 69(5): 3110-3119.

[46] Pereira - Suarez A L, Estrada - Chavez C, Arriaga - Diaz C, et al. Coexpression of *NRAMP1*, iNOS, and nitrotyrosine in bovine tuberculosis[J]. Veterinary Pathology, 2006, 43(5): 709-717.

[47] Capparelli R, Alfano F, Amoroso M G, et al. Protective effect of the *NRAMP1* BB genotype against brucella abortus in the water buffalo (*Bubalus bubalis*) [J]. Infection and Immunity, 2007, 75(2): 988-996.

[48] Ganguly I, Sharma A, Singh R, et al. Association of microsatellite (GT)_n polymorphism at 3' UTR of *NRAMP1* with the macrophage function following challenge with *Brucella* LPS in buffalo (*Bubalus*

bubalis) [J]. Veterinary Microbiology, 2008, 129(1/2): 188-196.

[49] 郭洋, 王洪梅, 侯明海, 等. 中国荷斯坦牛 *SLC11A1* 基因多态性与乳腺炎的相关性研究[J]. 中国农业科学, 2011, 44(19): 4072-4080.

[50] Nam H M, Lim S K, Kim J M, et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase - negative staphylococci isolated from bovine mastitis between 2003 and 2008 in Korea [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2010, 20(10): 1446-1449.

[51] Bagheri M, Moradi - Sharhrbabak M, Miraie - Ashtiani R, et al. Case - control approach application for finding a relationship between candidate genes and clinical mastitis in Holstein dairy cattle [J]. Journal of Applied Genetics, 2016, 57(1): 107-112.