

# 微量元素对动物基因表达的调控

王彩莲

(甘肃省农业科学院畜牧与绿色农业研究所, 甘肃 兰州 730070)

**摘要:** 微量元素作为动物的必需营养素, 不仅在新陈代谢过程中起着十分重要的作用, 而且在一定程度上影响动物基因表达的调控。综述了微量元素对基因表达调控的主要方式、调控功能以及铁、锌、硒、铅、钴等元素对部分基因表达的主要影响。

**关键词:** 微量元素; 动物; 基因表达; 调控

**中图分类号:** Q344.13 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1463(2013)01-0036-04

**doi:**10.3969/j.issn.1001-1463.2013.01.015

## Regulation of Trace Elements on Animal Gene Expression

WANG Cai-lian

(Institute of Animal & Pasture and Green Agricultural, Gansu Academy Agricultural Sciences, Lanzhou Gansu 730070, China)

**Abstract:** As animal's essential nutrients, trace elements play a very important role not only as substrates, coenzyme or cofactors during the process of metabolism, but also as an influence on many gene expressions. In recent years, the studies of trace elements in the regulation of gene expression are more and deeper. In this article, the main way and the regulation function of trace elements in regulation of gene expression, and the main influence of some trace elements on the gene expression are reviewed.

**Key words:** Trace element; Animal; Gene expression; Regulation

微量元素作为一类极为重要的微营养素, 在动物体内分布甚广, 并参与动物机体许多重要的生理过程, 如物质代谢、免疫功能、激素调节、基因的表达调控等。国内外在该领域的研究发展很快, 尤其在微量元素营养生化方面, 对其生物功能的研究突飞猛进。关于微量元素参与基因调控的概念早在30多年前就已提出<sup>[1]</sup>, 但至今才对这种调控作用的生物学范畴和潜在意义做出较为恰当的评价, 现综述如下。

### 1 微量元素调控和影响基因表达的主要方式

#### 1.1 作为金属酶的辅助因子参与基因表达

最典型例子是锌离子。锌离子是DNA聚合酶的一个重要组成成分, 在DNA聚合酶的结构和功能上均有重要作用。Michelsen等在加锌和不加锌的条件下分别检测了DNA聚合酶的活性, 发现不加锌大鼠细胞核中DNA聚合酶活性显著低于正常饲养水平的大鼠; 给缺锌大鼠饲料中加入0.01 ~ 0.05 mol/L Zn<sup>2+</sup>, 可使DNA聚合酶恢复部分活性。真核生物的3种转录酶(RNA聚合酶)都是含锌酶<sup>[2]</sup>。

#### 1.2 作为诱导物对基因表达进行调控

作为基因表达过程中的诱导物, 微量元素能引发蛋白与核酸结合, 从而对基因表达进行调控, 这类微量元素多数为二价过渡元素, 如镉、铅、铜、汞、镍、锌等。各金属元素对基因调控的反应体系由3种必需成分构成, 分别为诱导金属、金属效应元件和金属效应元件结合蛋白。诱导基因表达由强到弱的顺序为铜、锌、镉、汞, 在诱导免疫球蛋白IgM基因的表达中, 由强到弱的顺序则为汞、镉、铅、铜、镍、锌、镁。

#### 1.3 作为维持特殊构型的结构物质参与基因表达

微量元素(如锌)可作为结构物质, 在蛋白(结合蛋白)与基因发生互作时能够保证维持一定的特殊构型, 其中锌是一个比较典型的例子。目前认为, 锌蛋白与DNA相互作用的模式为转录因子以4种基因序列和DNA启动子或增强子结合, 锌指结构就是其中的一种。研究表明, 大鼠糖皮质激素受体蛋白有795个氨基酸, DNA结合域在氨基酸残基440 ~ 525位, 此处富含Cys锌指, DNA的结合根

收稿日期: 2012-11-27

基金项目: 甘肃省农业科学院农业科技创新专项“季节性变化对欧拉羊瘤胃发酵及其瘤胃微生物酶活影响的研究”(2012GAAS15-21)部分内容

作者简介: 王彩莲(1974—), 女, 甘肃泾川人, 助理研究员, 主要从事反刍动物营养生理和绵羊育种的研究工作。联系电话: (0)13893451396。E-mail: wangcl1974@163.com

据锌离子的有无呈可逆地变化。如同锌指结构一样, 锌在转录因子的DNA结合区域折叠中起关键作用, 此外还有锌簇结构和锌扭结构。

## 2 微量元素在基因表达过程中的调控功能

### 2.1 调控基因转录

调控基因转录的微量元素通过两种途径调控基因转录, 一是微量元素结合在位于应答性基因起始位置上游的启动子序列中的一个或几个金属调节元件(MRE)位点上, 对基因转录进行调控; 二是微量元素通过反式作用金属调节蛋白(转录因子)调控基因转录。

### 2.2 影响 mRNA 的稳定性及其翻译、定位

微量元素转录后影响mRNA的稳定性、翻译、定位等, 进而影响基因表达。mRNA分子结构往往是通过其结构元件与相应蛋白分子的相互作用来实现调控, RNA和蛋白质可逆性相互反应的典型模式是铁蛋白的翻译控制, 这种调节作用的基础依赖于铁离子的多少来调控阻抑蛋白对mRNA结合位点的控制, 可见铁营养状况影响5-氨基乙酰丙酸合成酶mRNA的稳定性及铁蛋白mRNA的翻译速度。有研究表明, 硒不影响基因转录即mRNA的生成量, 但对mRNA的稳定性有一定影响, 其机理尚不清楚。

## 3 部分微量元素对基因表达的调控作用

机体组织几乎含有自然界存在的各种元素, 而且与地球表层元素组成基本一致。已发现20多种矿物元素是构成机体组织、维持生理功能、生化代谢所必需的微量元素, 其中部分微量元素已被确认参与哺乳动物基因表达的调控。

### 3.1 铁对基因表达的调控

铁可通过控制转铁蛋白和铁蛋白mRNA稳定性和mRNA翻译来调控基因的表达。转铁蛋白受体和铁蛋白在细胞铁代谢过程中具有十分重要的功能<sup>[3]</sup>, 在铁缺乏的情况下, 铁反应蛋白(IRP)就会结合到二价金属离子转运蛋白1(DMT1)和转铁蛋白受体-1(TfR-1) mRNA 3'端非翻译区的铁反应元件(IRE)上, 以便保护mRNA, 防止被核糖核酸酶降解, 使mRNA的稳定性增强, mRNA翻译成蛋白质数量(即DMT1和TfR-1合成)增加, 进而使小肠上皮细胞对食物中铁的吸收、外围组织需铁细胞对铁的摄入增加; 在铁充足的情况下, IRP形成铁-硫簇结构, 失去了与IRE结合的能力, 使IRP与DMT1和TfR-1的mRNA解离, 导致mRNA被核糖核酸酶降解, mRNA的翻译和DMT1和TfR-1的合成下降, 最终导致机体对铁的吸收和细胞对铁的摄入降低。据报道, 日粮中缺铁将导致肉鸡血清中转铁蛋白

含量迅速增加, 肝脏中转铁蛋白基因含量增加到正常水平的2.5倍, 因此认为缺铁所引起的转铁蛋白基因表达的加强是通过增加转录水平来实现。

此外, 铁浓度的变化也会对铁蛋白和 $\gamma$ -氨基 $\delta$ -酮戊酸合成酶(eALAS)基因的表达产生影响。在铁缺乏的情况下, IRP就会结合到铁蛋白基因mRNA 5'端非翻译区的IRE上, 阻止mRNA与核糖体结合, 抑制翻译的启动, 减少铁蛋白的表达与铁的贮存。进一步铁缺乏时, IRP也会以同样的方式结合到eALAS基因mRNA 5'端非翻译区的IRE上, 减少eALAS基因的表达, 导致血红素合成下降; 在铁充足的情况下, IRP会从mRNA上离开并启动这两种mRNA的翻译, 使eALAS表达、血红素合成、红细胞系铁的利用增加, 铁蛋白与铁贮存增大。

### 3.2 锌对基因表达的调控

锌作为动物体的一种必需微量元素, 具有增强机体免疫功能、促进细胞增值分化、参与核蛋白质代谢、维持细胞周期正常进行等生物学功能。近年来的研究表明, 锌主要是通过通过对基因的转录和表达的影响而产生一系列生物学效应。目前, 在各类生物体中已发现500多种与 $Zn^{2+}$ 相关的基因调节蛋白, 但证实结合有 $Zn^{2+}$ 的却不多, 其中研究的比较清楚的有5种, 分别为转录因子III A(TF III A)、糖皮质激素受体(GR)、雌激素受体(ER)、GAL4和基因32蛋白(G32P)。除了基因调节蛋白外, 金属硫蛋白通过 $Zn^{2+}$ 在各种DNA结合蛋白之间的转移和再分配也参与转录调节<sup>[4]</sup>。

Shay等的研究发现, 饲料中锌充足(+Zn)的大鼠, 小肠许多蛋白mRNA表达比饲料缺锌(-Zn)的大鼠充分, 小肠中胰 $\alpha$ -淀粉酶的mRNA表达(+Zn)组是(-Zn)的7倍, 还发现(+Zn)组使大鼠组织中载脂蛋白A、二磷酸果糖酶B、细胞色素b和c、脂肪酸结合蛋白的mRNA表达增加<sup>[5]</sup>。VD依赖性钙结合蛋白(VD-CABP)在锌充足的条件下基因表达增加, 在缺锌的大鼠中发现1,25二羟基VD<sub>3</sub>对钙浓度的反应性减弱, 可能与锌影响VD-CABP表达有关。此外, McNall发现低锌日粮限制动物生长的直接原因是由于低锌限制了体内IGF-1、HG受体、GH结合蛋白等基因的表达<sup>[6]</sup>。杨立琛对缺锌与小鼠HOX基因表达的关系进行了研究, 表明缺锌会导致HOX基因表达下降<sup>[7]</sup>。孙秀发等通过实验证实, 缺锌或缺维生素A会导致小鼠胚胎HOX3.5基因表达量下降<sup>[8]</sup>。

### 3.3 硒对基因表达的调控

硒是动物和人体必需的微量元素, 具有重要的生理功能及药理作用, 可参与机体抗氧化、免

疫和甲状腺激素代谢等多种生物学功能。硒通常以半胱氨酸硒的形式存在于硒蛋白中,而硒蛋白翻译过程中,UGA密码子不是作为终止信号,而是作为半胱氨酸硒(SeCys)的编码信号,可在蛋白质中插入半胱氨酸硒。研究表明,硒通过影响Se-Cys-tRNA-Se的合成和tRNA-Sec反密码子的甲基化而影响翻译。日粮中硒充足的大鼠Se-Cys-tRNA-Sec比缺硒总量高,tRNA-Sec反密码子摇摆位置甲基化增加,使tRNA-Sec处于更开放更稳定的构型。缺硒时所有硒蛋白合成减少,但减少程度各不相同,主要取决于不同硒蛋白mRNA稳定性。

硒是谷胱甘肽过氧化物酶(GPX<sub>1</sub>)的辅助因子,缺硒时GPX<sub>1</sub>的活性及含量呈指数下降。动物体内有多种谷胱甘肽过氧化物酶,到目前为止至少已发现4种谷胱甘肽过氧化物酶,分别为细胞GPX<sub>1</sub>、胃肠道谷胱甘肽过氧化物酶、血浆谷胱甘肽过氧化物酶GPX<sub>3</sub>和磷脂氢化过氧化物酶GPX<sub>4</sub><sup>[9]</sup>。Bermano研究发现,在硒严重缺乏的条件下,肝脏和心脏的GPX<sub>1</sub>的活力和mRNA的含量几乎为零,GPX<sub>4</sub>在肝脏活力下降75%,在心脏下降60%,而mRNA的含量没有改变<sup>[10]</sup>。同时认为,硒的缺乏会引起肝脏GPX<sub>1</sub>和GPX<sub>4</sub>的mRNA和活力改变,这种改变不是由于基因转录的改变,而是由于谷胱甘肽过氧化物酶mRNA3'不翻译区域对mRNA的稳定性和翻译具有调控作用,导致硒缺乏会对不同谷胱甘肽过氧化物酶活力有不同的影响。但在肝肿瘤细胞中,硒缺乏不影响GPX<sub>4</sub>mRNA的降解时间,而加速了GPX<sub>1</sub>mRNA的降解<sup>[10]</sup>。硒对心肌肌球蛋白重链基因表达有一定的调控作用。李荣文等用克山病区日粮和非克山病区日粮及补Se、VA日粮饲喂大鼠,发现病区粮饲喂大鼠心肌组织心肌肌球蛋白重链mRNA( $\alpha$ -CMHC mRNA)含量降低,而 $\beta$ -CMHC mRNA含量增加<sup>[11]</sup>。Weiss等报道,缺硒时中国小仓鼠卵巢GPX<sub>1</sub>mRNA的含量急剧下降,添加到充足(100 nmol/L)时,GPX<sub>1</sub>活力将达到平均水平<sup>[12]</sup>。

#### 3.4 其它元素对基因表达的调控

铅抑制成骨细胞BGP基因及其表达可能是铅抑制BGP的机理之一。Klein等在研究铅对大鼠成骨细胞瘤细胞(ROS)1720基因表达调节作用时发现,骨钙素(V-羧基谷氨酸蛋白,BGP)的mRNA被抑制水平与铅浓度呈剂量反应关系,且BGP的浓度下降亦与之平行<sup>[13]</sup>。

钴对血色素氧化酶和促红细胞生成素基因有调节作用,促红细胞生成素基因启动子上游-290

和-250处有2个潜在的MRE,而血色素氧化酶基因启动子-575处有1个潜在的MRE。钴还可代替锌构成具有相同理化性质和活性的RNA聚合酶。钴以Co<sup>+3</sup>-原卟啉IX形式能有效解除小麦菌液Fn翻译抑制,在许多实验中,二价钴可代替其它二价金属(Cu、Zn、Fe等)起诱导金属作用。

镉可提高金属硫蛋白基因的转录速度。在采食镉1h内MT转录速度明显增加,而在6~8h内其mRNA水平达到最高。其它微量元素如砷、汞、铍、矾等也以不同方式影响各种不同基因的表达。

#### 4 结语

综上所述,微量元素可通过摄入量的变化影响金属元素效应元件与效应元件结合蛋白的结合反应,从而起到基因转录或转录后的正向或负向调节作用。金属调控理论的发展,扩展了人们对必需微量元素作为营养成分、结构成分参与催化、调控等生命活动的重要意义的认识。微量元素对基因调控的反应体系与细胞内金属元素的含量息息相关,而后者又与许多疾病(如贫血、恶性肿瘤、感音神经性耳聋、自身免疫性疾病等)的防治密切相关。利用MT嵌合基因的可诱导性进行植物选种、基因工程制备药物(如激素)等研究已展示出微量元素调控作用,在工农业方面也具有极为广阔的应用前景,因此,对微量元素调控作用的研究进展可能预示微量元素营养学领域的一场革命。

#### 参考文献:

- [1] 李津婴,赵法,郭俊生.必需微量金属元素在基因表达中的调控作用[J].环境卫生学杂志,1996,23(5):270-274.
- [2] MICHELSEN J W, SCHMEICHEL K L, BECKERLE M C, *et al.* The LIM motif defines a specific zinc-binding protein domain [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1993, 90 (10): 4404-4408.
- [3] 石文艳,潘晓亮,万鹏程.铁元素的生理功能及其研究进展[J].畜牧兽医科技信息,2005(3):15-18.
- [4] 高庆,张克英,陈代文.日粮微量元素对基因表达的影响[J].中国畜牧兽医,2004,31(3):12-15.
- [5] SHAY N F, COUSINS R J. Cloning of rat intestinal mRNAs affected by zinc deficiency[J]. J. Nutr., 1993, 123 (1): 35-41.
- [6] McNall A D, FOSMIRE G J. Zinc status does not affect aluminum deposition in tissues of rats[J]. Biol. Trace Elem. Res., 1996, 53(3): 7-18.
- [7] 杨丽琛,孙秀发,朱清华.锌缺乏及补锌对小鼠胚胎HOX3.5基因表达的影响[J].卫生研究,2001,30(6):331-333.
- [8] 孙秀发,朱清华,刘恭平,杨丽琛.维生素A和锌营养水平与小鼠胚胎HOX基因表达的相关性[J].中华预防

# 甘肃旱作区玉米育种的实践与思考

陆登义

(甘肃省玉米工程技术中心, 甘肃 白银 730900)

**摘要:** 分析了玉米在甘肃旱作区农业发展中的地位 and 玉米育种存在的问题, 从旱作区玉米育种目标与实际紧密结合、完善与发展旱作玉米技术体系、根据干旱特点确定旱作区玉米的抗旱策略等方面论述了旱作区玉米育种的主要思路。

**关键词:** 玉米育种; 实践; 思考; 旱作区; 甘肃省

**中图分类号:** S513 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1463(2013)01-0039-03

doi:10.3969/j.issn.1001-1463.2013.01.016

## Practice and Thinking on the Corn Breeding in the Dry Farming Region of Gansu

LU Deng-yi

(Gansu Corn Engineering Technology Center, Baiyin Gansu 730900, China)

**Abstract:** The main ideas and problems of the corn breeding was analyzed in the dry farming region of Gansu, this paper discusses the main ideas of corn breeding in the dry farming region from the close combination of the corn breeding objectives in the dry farming region with the actual, improvement and development of technology system of dry farming corn, according drought characteristics determine the corn drought strategy in the dry farming region.

**Key words:** Corn breeding; Practice; Thinking; The dry farming region; Gansu province

《国家粮食安全中长期规划纲要(2008—2020年)》提出,到2020年全国需要新增粮食生产能力500亿kg。甘肃省提出,到2015年新增粮食生产能力25亿kg。在我国1.22亿hm<sup>2</sup>耕地中,旱地面积占55.1%,水田和水浇地增产潜力有限,挖掘旱地增产潜力是提高我国粮食产量的一条新途径。

### 1 旱作农业在甘肃粮食生产中的地位

#### 1.1 旱作区已成为甘肃粮食主产区和新的商品粮基地

在甘肃省耕地面积中,旱地面积占70%以上,既是粮食主产区,也是主要的中低产田区域。粮食作物播种面积274万hm<sup>2</sup>,其中旱地小麦、玉米

播种面积分别为79万hm<sup>2</sup>和51万hm<sup>2</sup>,分别占总播种面积的86.2%和78.3%,且不包括甘肃旱地主要作物马铃薯的播种面积。因此,甘肃省新增25亿kg粮食目标的实现,主要取决于旱地产量能否得到提高。

自2007年起,甘肃省政府投入1000万元专项资金推广玉米全膜双垄沟播技术,当年推广3.33万hm<sup>2</sup>;2008年资金增加到5000万元,面积扩大到20万hm<sup>2</sup>,以后逐年增加投入扩大面积,2010、2011年省财政筹措专项资金达到2.4亿元,推广面积达69.87万、73.33万hm<sup>2</sup>。在降水量350~550mm的玉米全膜双垄沟播高产田创建示范片区,产量达9000kg/hm<sup>2</sup>以上,降水利用率平均达70%以上,

收稿日期:2012-08-09

作者简介:陆登义(1962—),男,甘肃武威人,研究员,主要从事玉米育种研究工作。联系电话:(0)13893009619。

医学杂志,2001,35(6):378-380.

[9] 于显,吕林,张亿一,等. 硒对硒蛋白-谷胱甘肽过氧化物酶基因表达及其酶活性的调节[J]. 动物营养学报,2007,19(1):469-474.

[10] BERMANO G, NICOL F, DYER G A. Tissue-specific regulation of selenocysteine gene expression during selenium deficiency in rats[J]. Biochemical Journal, 1995, 311: 425-430.

[11] 李荣文,朱筱娟,刘晓茹,等. Se和VE对大鼠心肌

肌球蛋白重链基因表达影响的研究[J]. 营养学报,1997,19(1):287-289.

[12] WEISS S L, SUNDE R A. Selenium regulation of glutathione peroxidases expression requires the 3' untranslated region in Chinese hamster ovary cells[J]. Journal of Nutrition, 1997, 127: 1304-1310.

[13] 魏玉杰,何庆祥,张梅秀,等. RNAi技术及其应用综述[J]. 甘肃农业科技,2008(11):27-30.

(本文责编:王颢)