

综述

牛科物种甲状腺激素应答(*THRSP*)基因在乳脂合成中的功能作用研究进展

吴宇, 苗永旺

(云南农业大学动物科学技术学院, 昆明 650210)

摘要:甲状腺激素应答(Thyroid hormone responsive, *THRSP*)基因参与动物从头脂肪酸的合成, 主要在肝脏、乳腺和脂肪组织中表达, 在转录水平上受到与脂代谢相关因子的诱导并作为转录激活剂调节下游脂肪合成酶基因的表达。本文对牛科物种 *THRSP* 基因的结构和功能、转录调控机制和调节脂肪酸合成的生物学路径及该基因多态性对泌乳性状的影响等方面的研究进展进行了综述。

关键词: *THRSP* 基因; 乳脂合成; 调控机制; 信号通路; 基因多态性

中图分类号:S823

文献标识码:A

文章编号:1001-9111(2023)03-0070-06

甲状腺激素应答(thyroid hormone responsive, *THRSP*)蛋白属于 Spot14 家族成员, 又称为 Spot14 或 S14, 最初通过研究甲状腺激素对肝脏基因的调控作用鉴定而来。作为一种转录调控蛋白, *THRSP* 主要表达于动物肝脏、乳腺和皮下脂肪等脂质代谢活跃的组织, 通过调控脂肪合成过程中限速酶基因的表达, 在脂肪酸生物合成中发挥重要的调节作用。目前的研究表明: *THRSP* 在乳腺中的表达与奶牛、奶山羊的乳脂性状相关联, 被视为调节牛科物种乳脂合成的重要功能基因。对 *THRSP* 基因的深入研究有助于进一步解析动物的乳脂合成调控机制, 对奶牛或奶山羊的选育具有重要意义。为此, 本文对该基因的研究进展进行了总结归纳, 以期为该基因的深入研究积累资料。

1 *THRSP* 基因的结构和功能

NCBI 数据库数据显示, 普通牛 *THRSP* 基因全长 5907 bp, 定位于 29 号染色体上(BTA 29), 包含 1

个选择性剪接转录本(登录号:NM_001040533.1), 其 mRNA 长 1404 bp, 编码区(coding sequence, CDS)长 453 bp, 编码蛋白 *THRSP* 由 150 个氨基酸残基构成。水牛(*Bubalus bubalis*) *THRSP* 基因全长 5567 bp, 定位于 5 号染色体(BBU 5), 包含 1 个选择性剪接转录本(登录号:XM_006077389.3)。山羊(*Capra hircus*) *THRSP* 基因全长 5173 bp, 定位于 29 号染色体(CHI 29), 包含 1 个选择性剪接转录本(登录号:XM_005699494.3)。绵羊(*Ovis aries*) *THRSP* 基因全长 4546 bp, 定位于 21 号染色体(OAR 21), 包含 1 个选择性剪接转录本(登录号:XM_004019431.5)。牛科物种 *THRSP* 基因的转录区结构高度保守, 由 2 个外显子和 1 个内含子组成, 且只有第 1 外显子编码氨基酸; 除普通牛外, 其它物种的 *THRSP* 基因 CDS 长度都为 471 bp, 编码一个由 156 个氨基酸残基组成的蛋白质; 不同物种的 *THRSP* 非翻译区(UTR)和内含子(Intron)长度不同(图 1)。

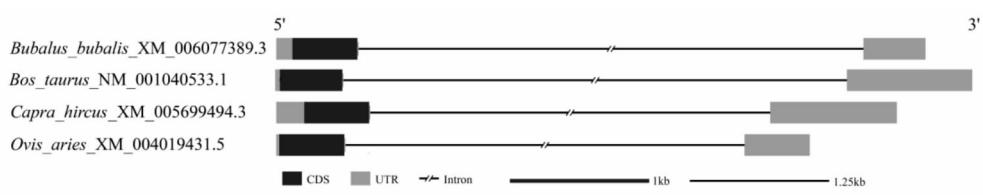


图 1 牛科物种 *THRSP* 基因转录区的结构

Zhu 等通过生物信息学分析发现另一个 Spot14

家族成员——Spot14 相关蛋白(Spot14 - R,

收稿日期:2022-12-29 修回日期:2023-02-16

基金项目:国家自然科学基金项目(32260822, 31460582)

作者简介:吴宇(1996—), 女, 硕士生, 主要从事动物遗传育种与繁殖领域的研究。

* 通讯作者:苗永旺(1964—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事动物遗传学研究。

MIG12),它广泛存在于人类、大鼠、小鼠、牛和鸡等动物的基因组中,与Spot14有显著的序列同源性。序列分析发现Spot14家族成员包括三个高度保守的结构域:N末端的疏水氨基酸区域(Domain 1)、中间的第二个疏水结构域(Domain 2)和C末端的亮氨酸拉链区(Domain 3)(图2)。依赖N末端的亮氨酸拉链结构域,Spot14和Spot14-R在体内可以各自形成同源二聚体(Spot14-Spot14和Spot14-R-Spot14-R)或异源二聚体(Spot14-Spot14-R)以调节基因的表达。在肝脏脂代谢过程中,Spot14-R可以诱导乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)的聚合和激活来调节脂肪酸的合成,诱导肝脏中甘油三酯的沉积。Spot14不能与ACC结合,而是通过与Spot14-R形成异源二聚体来调节

ACC的活性以调节脂肪酸的合成。Spot14-R的功能具有抑制作用,过表达Spot14能增加Spot14-Spot14-R异二聚体水平,使同二聚体Spot14-R-Spot14-R形成减少,导致ACC的聚合和活性降低,而敲低Spot14结果恰好相反。此外,肝脏中Spot14-R能补偿由于Spot14的缺失而导致的肝脏从头脂肪合成减少,因为在Spot14的缺失的小鼠肝脏中Spot14-R以高水平表达且从头脂肪合成不受影响。但鉴于Spot14-R不在乳腺中表达,因此Spot14和Spot14-R的相互作用可能是在肝脏中的一种调控机制,而该机制不适用于Spot14在乳腺中对脂肪酸合成的正调节作用。对Spot14和Spot14-R相互作用的研究为进一步解析Spot14功能及作用机制提供有用的参考。

(A) Spot14	Domain 1	Domain 2
<i>Bos_taurus_NP_001035623.1</i>	-----MQVLTKRYEKNCLLTVMDRLAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQLSTHGHQAQAGASDLYSYFTMLKAIRDMDEHGLL	75
<i>Bubalus_bubalis_XP_006077451.1</i>	MEDKAIMQVLTKRYEKNCLLTVMDRLAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQLSTHGHQAQAGDSLYNYFTMLKAIRDMDEHGLL	81
<i>Bos_indicus_XP_019810527.1</i>	MEDKAIMQVLTKRYEKNCLLTVMDRLAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQLSTHGHQAQAGDSLYNYFTMLKAIRDMDEHGLL	81
<i>Bos_taurus_hybrid_XP_027387493.1</i>	MEDKAIMQVLTKRYEKNCLLTVMDRLAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQLSTHGHQAQAGASDLYNYFTMLKAIRDMDEHGLL	81
<i>Bos_mutus_XP_005908129.1</i>	MEDKAIMQVLTKRYEKNCLLTVMDRLAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQLQPMSTHGHQAQAGASDLYNYFTMLKAIRDMDEHGLL	81
<i>Ovis_aries_XP_004019480.1</i>	MEDKAIMQVLTKRYEKNCLLTVMDRLAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQLQPMSTHGHQAQAGASDLYNYFTMLKAIRDMDEHGLL	81
<i>Capra_hircus_XP_005699551.2</i>	MEDKAIMQVLTKRYEKNCLLTVMDRLAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQLQPMSTHGHQAQAGASDLYNYFTMLKAIRDMDEHGLL	81
<i>Homo_sapiens_NP_003242.1</i>	-----MQVLTKRYEKNCLLTVMDRYAAEVHNMEQVVMIPSLLRDMQPLSGPGGQQAQAEADLYTYFTMLKAICVDVDHGLL	75
<i>Rattus_norvegicus_NP_036835.2</i>	-----MQVLTKRYEKNCLLTVMDRYSAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQPLSGPGGQQAQAEADLYTYFTMLKAICVDVDHGLL	75
<i>Mus_musculus_NP_033407.1</i>	-----MQVLTKRYEKNCLLTVMDRYSAVVRNMEQVVMIPSLLRDMQPLSGPGGQQAQAEADLYTYFTMLKS1CVEVDHGLL	75
(B) Spot14-R	Domain 3	
<i>Bos_taurus_NP_001069851.1</i>	PRQEWAQAKVAGGKAEGAETEAGEEMEEAEEESVLGQLDLEAFHLHFASLHHILTHLTIAKEEVTRRYQEKMGGQAV	150
<i>Bubalus_bubalis_XP_025131786.1</i>	PRQWQAKVAGGKADGAETEAGEEMEEAEEESVLGQLDLEAFHLHFASLHHILTHLTIAKEEVTRRYQEKMGGQAM	156
<i>Bos_indicus_XP_019811679.1</i>	PRQEWQAKVAGGKAEGAETEAGEEMEEAEEESVLGQLDLEAFHLHFASLHHILTHLTIAKEEVTRRYQEKMGGQAV	156
<i>Bos_taurus_hybrid_XP_027389940.1</i>	PRQEWAQAKVAGGKAEGAETEAGEEMEEAEEESVLGQLDLEAFHLHFASLHHILTHLTIAKEEVTRRYQEKMGGQAV	156
<i>Bos_mutus_XP_005889487.1</i>	PRQEWAQAKVAGGKADGAETEAGEEMEEAEEESVLGQLDLEAFHLHFASLHHILTHLTIAKEEVTRRYQEKMGGQAM	156
<i>Ovis_aries_XP_004022053.1</i>	PRQEWAQAKVAGGKAEGAETEAGEEMEEAEEESVLGQLDLEAFHLHFASLHHILTHLTIAKEEVTRRYQEKMGGQAM	156
<i>Capra_hircus_XP_017899460.1</i>	PRQEWAQAKVAGGKAEGAETEAGEEMEEAEEESVLGQLDLEAFHLHFASLHHILTHLTIAKEEVTRRYQEKMGGQAV	146
<i>Homo_sapiens_NP_067065.1</i>	PREEWQAKVAGNEGSSEANEEAETEAEEDRLSLEEDLDEAFHLHFSSLLHHILTHLTIAKEEVTRKYQEWTGQVW	150
<i>Rattus_norvegicus_NP_996833.1</i>	PREEWQAKVAGNETSEAENDAAETEEAEDRISEELDLEAFHLHFCSLLHHILTHLTIAKEEVTRKYQEWTGQVW	150
<i>Mus_musculus_NP_080800.1</i>	PREEWQAKVAGNETSEAENDAAETEEAEDRISEELDLEAFHLHFCSLLHHILTHLTIAKEEVTRKYQEWTGQVW	150
Domain 1	Domain 2	Domain 3
<i>Bos_taurus_NP_001069851.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Bubalus_bubalis_XP_025131786.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Bos_indicus_XP_019811679.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Bos_taurus_hybrid_XP_027389940.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Bos_mutus_XP_005889487.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Ovis_aries_XP_004022053.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Capra_hircus_XP_017899460.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Homo_sapiens_NP_067065.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Rattus_norvegicus_NP_996833.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPELDNDVGVEVGSSGCMEERTPPAPSPGSANGFFF	81
<i>Mus_musculus_NP_080800.1</i>	MMQICDTYQKHSLSFNMAMNRFIGAVNNMDQTVMPVSLLRDPVLAPEID-EVSVEVGSSGCLEERTTPAPSPGSANGFFF	80
Domain 2	Domain 3	
<i>Bos_taurus_NP_001069851.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--AAGSEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADTGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
<i>Bubalus_bubalis_XP_025131786.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--AAGSEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADTGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
<i>Bos_indicus_XP_019811679.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--XGSEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADTGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
<i>Bos_taurus_hybrid_XP_027389940.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--AAGSEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADTGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
<i>Bos_mutus_XP_005889487.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--AAGSEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADTGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
<i>Ovis_aries_XP_004022053.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--AAGSEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADTGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
<i>Capra_hircus_XP_017899460.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--AAGSEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADTGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
<i>Homo_sapiens_NP_067065.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPP--PASEEGSAWKSKDILWDLNSLLEGADAGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	161
<i>Rattus_norvegicus_NP_996833.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPPSSPPAGSEE-GTWKPKDILWDLNSLHLESTIDAGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	161
<i>Mus_musculus_NP_080800.1</i>	APSDMYSHVLLKSIRNDIEWGVHQPPSSPPAGSEE-STWKPKDILWDLNSLHLESDAGEEDLEQQFHYLRLGLHTVLSKL	160
Domain 3		
<i>Bos_taurus_NP_001069851.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	182
<i>Bubalus_bubalis_XP_025131786.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	182
<i>Bos_indicus_XP_019811679.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	182
<i>Bos_taurus_hybrid_XP_027389940.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	182
<i>Bos_mutus_XP_005889487.1</i>	TRKASILTNRYKQEIGFSNWGH	182
<i>Ovis_aries_XP_004022053.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	182
<i>Capra_hircus_XP_017899460.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	182
<i>Homo_sapiens_NP_067065.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	183
<i>Rattus_norvegicus_NP_996833.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	183
<i>Mus_musculus_NP_080800.1</i>	TRKANILTNRYKQEIGFSNWGH	182

注:(A)为Spot14蛋白结构,(B)为Spot14-R蛋白结构域。Domain1为N末端的疏水结构域;Domain2为中间的第二个疏水结构域;Domain3为C末端的亮氨酸拉链区。

图2 Spot14家族的保守结构域(修改自Christopher等)

2 THRSP 基因在脂合成中的作用

前期对 *THRSP* 基因功能的研究主要集中于乳腺癌、体脂合成以及肉质性状等方面,而在反刍动物脂合成中的作用研究之后几年才有报道。研究表明,*THRSP* 基因在脂肪组织(如肝脏、乳腺白色和棕色脂肪等)中的 mRNA 水平显著高于大脑、肺、心脏和肾脏等非脂肪组织,并受到三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronin, T3)和饮食的协调调节,它通过调节脂肪酶基因的表达,参与肝脏、乳腺、皮下脂肪等组织中脂肪酸(FA)的从头合成。对禽类的研究表明,鸡的 *THRSP* 基因位于与皮脂、腹脂沉积相关的数量性状基因座(QTL)附近,与腹脂率、脂肪带宽及体重相关联;鸭的 *THRSP* 基因参与肝脏脂肪酸的合成和脂肪沉积;朗德鹅 *THRSP* 基因在肝脏中高表达,与肥肝的形成有关。在猪中,*THRSP* 调节脂肪酸合成相关基因的表达,促进猪的脂肪沉积和背膘厚。Schering 等研究表明杂交牛(夏洛莱牛×荷斯坦牛)*THRSP* 基因的表达与肌内脂肪(IMF)含量相关,在肌内脂肪含量高的组织中伴随着 *THRSP* 基因的高表达。Oh 等研究表明 *THRSP* 不同基因型与韩国牛肌肉脂肪酸组成、大理石纹评分及胴体性状相关,可以作为遗传改良牛肉品质和风味的分子标记。

现已有数据显示,*THRSP* 基因在乳脂合成中发挥重要作用。Zhu 等和 Rudolph 等研究表明 *THRSP* 基因是泌乳期小鼠乳腺中从头脂质合成所必需的,与野生型小鼠相比,*THRSP* 缺失小鼠乳腺中 FAS 的活性降低且乳中甘油三酯和从头合成中链脂肪酸(MCFA)减少。Kinlaw 等和 Martel 等在人乳腺癌细胞中研究发现,*THRSP* 可参与上皮细胞增殖、生长及乳脂合成,敲除 *THRSP*,会对脂肪酸的从头合成造成损害,并阻碍细胞生长。Harvatin 等和 Cui 等研究显示,*THRSP* 基因在奶牛乳腺中高表达,且泌乳期表达量显著高于干奶期,奶牛乳腺上皮细胞中的 *THRSP* 过表达,可增加甘油三酯的水平并能增强脂肪酸合酶(Fatty acid synthase, FAS)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)和固醇调节元件结合蛋白 1(Sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1)的等重要脂合成基因的表达;而在乳腺上皮细胞中将 *THRSP* 的敲降,则结果相反。刘智宇等^[1]和孙霞等^[2]发现 *THRSP* 基因在乳腺中的表达量与奶牛乳品质相关联,表现为高乳品质奶牛 *THRSP* 的 mRNA 和蛋白在乳腺中的表达量高于低乳品质奶牛。Yao 等^[3]对山羊 *THRSP* 基因进行多组织表达检测表明,*THRSP* 基因在皮下脂肪、肌肉、肝

脏、肺、乳腺、瘤胃、小肠、肾脏、心脏和脾脏中普遍表达,其中皮下脂肪的 *THRSP* 表达最高,其次是肌肉、肝脏和肺,且在乳腺中的表达量在泌乳高峰期显著高于干奶期。在乳腺上皮细胞中过表达 *THRSP*,可上调 FAS、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)、二酰基甘油酰基转移酶 2(Diacylglycerol O-acetyltransferase 2, DGAT2)和甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial, GPAM)的表达水平,但对乙酰辅酶 A 羧化酶 α (acetyl CoA carboxylase α , ACACA)和 SREBF1 的表达没有显著影响^[4]。鉴于 *THRSP* 基因在乳腺中发挥重要的生物学功能,该基因已成为研究牛科物种泌乳性状的重要功能候选基因。

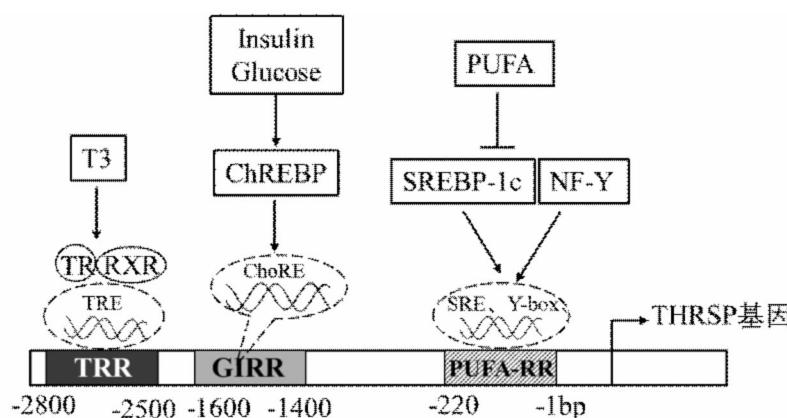
3 *THRSP* 基因的转录调控机制

THRSP 基因的转录调节模式与许多脂肪酶基因类似。*THRSP* 基因的表达受甲状腺激素、葡萄糖、胰岛素等脂肪酸合成刺激因子快速诱导,被多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)、胰高血糖素等抑制,并在转录水平上受到转录因子如固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate responsive element binding protein, ChREBP)的严格调控^[5-8]。

THRSP 基因 5' 调控区由 T3 调节区(T3 regulatory region, TRR)、葡萄糖调节区(glucose regulatory region, GIRR)及近端被 PUFA 靶向的顺式调节区(PUFA regulatory region, PUFA-RR)组成(图 3)。以上调节因子通过与对应的受体(如类视黄醇 X 受体 RXR 和甲状腺激素受体 TR)或转录因子(如 SREBP-1c 和 ChREBP)结合,直接作用于 *THRSP* 各调节区内的调节元件(如甲状腺激素反应元件 TRE、碳水化合物反应元件 ChoRE、固醇反应元件 SRE、Y-box 等),在转录水平上调节 *THRSP* 基因的表达^[9-13]。*THRSP* 基因的转录调节涉及多个顺式作用元件的相互作用,与 PUFA-RR 结合的 SREBP-1c NF-Y 复合物能与远端 TRR 内的 3 个 TRE 相互作用,促进 T3 对 *THRSP* 基因启动子活性的调节^[10]。此外,SREBP-1c 还能与启动子募集的部分共激活因子(CBP、GCN5 类似物和 p/CAF 等)相互作用,诱导 *THRSP* 基因启动子活性显著增加,这种相互作用依赖于与 TRR 结合的 TR RXR 以配体依赖性方式将共激活剂募集到 *THRSP* 基因启动子上^[10,14-15]。PUFA-RR 结合 SREBP-1c 和 NF-Y 是 T3 介导的 *THRSP* 基因的反式激活所必需的,删除 PUFA-RR 或突变 SRE 或 Y-box 导致 *THRSP* 活性显著降低,并消

除T3介导的*THRSP*启动子活性激活^[10-11];而PUFA对SREBP-1c的抑制,可以促进其它因子如GA-

TA相关蛋白与GATA元件结合,抑制*THRSP*启动子活性^[6,16]。



注:“→”表示促进作用,“?”表示抑制作用。T3,三碘甲状腺原氨酸;TR,甲状腺激素受体;RXR,类视黄醇X受体;Insulin,胰岛素;Glucose,葡萄糖;ChREBP,碳水化合物反应元件结合蛋白;ChoRE,碳水化合物反应元件;PUFA,多不饱和脂肪酸;SREBP-1c,固醇调节元件结合蛋白-1c;NF-Y,核因子Y;TRE,甲状腺激素反应元件;ChoRE,碳水化合物反应元件;SRE,固醇反应元件;Y-box,Y盒。TR和RXR需形成异二聚体才能和TRE结合以调节THRSP的转录。

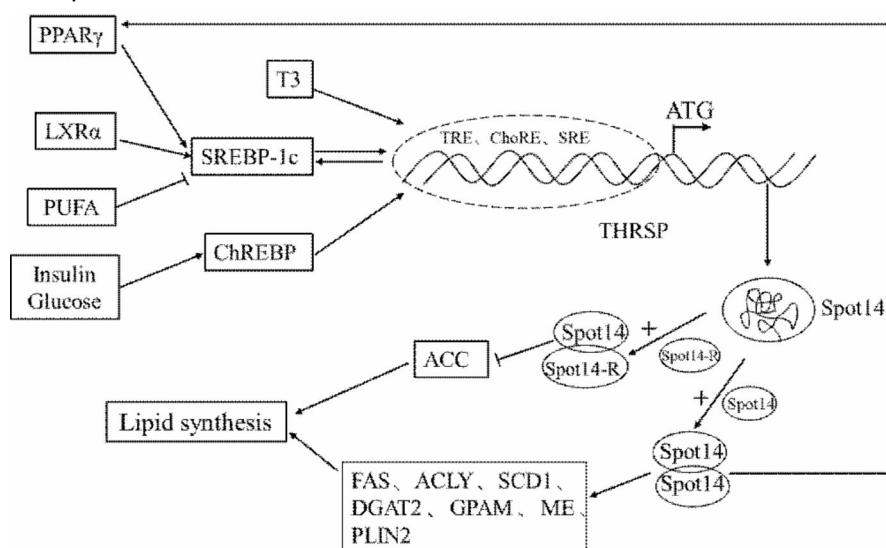
图3 *THRSP*基因转录调控区结构图(修改自Jump等^[10])

4 *THRSP*基因调节脂质合成的信号通路

在脂代谢信号通路网络中,*THRSP*是ChREBP、肝X受体α(Liver X receptor α, LXRx)和SREBP-1c等多条脂质合成信号通路的聚集点。T3、葡萄糖、胰岛素、SREBP-1c和ChREBP等通过与启动子中的顺式作用元件结合,诱导*THRSP*基因的转录激活^[4-7],而LXRα、PPARγ和PUFA对*THRSP*的调节则是由SREBP-1c介导的^[5,15-16]。ChREBP和SREBP-1c是脂肪生成的调节剂,调节多个与脂质合成相关基因的表达(图中只列出对*THRSP*的调节)^[6,17-18]。在乳腺组织中,SREBP-1c的活性受到PPARγ的调节,PPARγ是调节脂肪合成的重要核受

体^[46-48]。

Spot14在体内形成Spot14·Spot14或Spot14·Spot14-R二聚体,调节下游脂肪合成相关基因的表达。Spot14·Spot14本身不能结合ACC,而是以Spot14·Spot14-R以异二聚体调节ACC的聚合和活性。过表达*THRSP*基因,导致奶牛或山羊乳腺上皮细胞中FAS、PPARγ、SREBP-1c、SCD1、DGAT2、GPAM的mRNA丰度上调^[1-3];敲降*THRSP*,则显著下调乳腺上皮细胞中与脂肪生成途径有关的ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、FAS和苹果酸酶(Malic enzyme, ME)等的mRNA表达水平^[22](图4)。



注:“→”表示促进作用,“?”表示抑制作用,“+”代表二聚化。

图4 *THRSP*基因参与脂肪酸合成的信号通路

5 THRSP 多态性研究进展

目前已对一些物种 *THRSP* 基因的多态性进行研究,发现了一些有功能的 SNPs。研究表明,*THRSP* 在家禽中的多态性位点与鸡的腹脂率和体重、鸭的瘦肉率和肝脏重、鹅的体重相关联^[23];在猪 *THRSP* 基因 5' 侧翼区内检测到的 SNPs 与平均日增重、背膘厚及眼肌面积相关^[24],同时还能影响 *THRSP* 及其靶基因的转录活性^[25-26];秦婕等^[27-28] 和 Chen 等^[29] 在山羊 *THRSP* 基因的 5' 侧翼区和外显子 1 中发现的 SNPs 与脂肪沉积有显著关系。An 等^[30] 对不同品种山羊 *THRSP* 基因多态性与生长性状进行关联研究,结果表明,不同的 *THRSP* 基因型与波尔山羊的体重和胸围相关。Ghasemi 等^[31] 在最近的一项研究中表明,马尔霍兹山羊的 *THRSP* 外显子 1 是多态的,且该区域的多态性对产羔数有显著影响。Sun 等^[32] 对绵羊 *THRSP* 基因 SNPs 进行鉴定,共发现 4 个 SNPs:g. 205A > C、c. 52C > T、c. 364A > T 和 c. 1031C > T,使用 F 检验的方法分析发现,c. 1031C > T 可能与绵羊脂肪沉积相关。张小白等^[33]、Zhang 等^[34] 和 Oh 等分析了牛 *THRSP* 基因的多态性与肉和胴体性状以及肉中脂肪酸组成的关系,结果表明,不同的 *THRSP* 基因型与秦川牛、夏南牛、南阳牛、郏县红牛和鲁西牛的胴体长和眼肌面积,与秦川牛肉的系水力和嫩度,与韩牛肉中的不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸相关。

近年的研究表明,*THRSP* 基因多态性与泌乳性状相关联。Fontanesi 等^[35] 在意大利荷斯坦奶牛中发现 *THRSP* 基因的 rs42714482(A > G)位点与乳脂率、乳蛋白量、产奶量及乳汁体细胞计数(Somatic cell count, SCC)相关。SCC 与牛乳腺炎、产奶量和乳成分显著相关,是衡量乳品质高低的重要指标,SCC 越低,乳品质越好^[36];Tal-Stein 等^[37] 发现意大利荷斯坦奶牛的 *THRSP* 基因附近有与乳汁体细胞计数或临床乳腺炎有关的 QTL,这表明 *THRSP* 可能参与奶牛乳腺炎症反应及乳合成。Chessa 等^[38] 的研究发现西门塔尔牛 *THRSP* 基因的 rs42714483(C > T)位点与乳蛋白量显著相关($P = 0.004$)。Mancini 等^[39] 采用混合模型的分析方法检测发现,意大利褐牛 *THRSP* 基因的 SNP 与乳脂肪产量的增加有关。Polasik 等^[40] 对娟姗牛和波兰荷斯坦奶牛 *THRSP* 基因多态性与乳脂肪酸组成进行关联研究表明,*THRSP* 基因的 rs42714482 位点与牛奶中脂肪酸(如棕榈酸、硬脂酸、肉豆蔻酸和棕榈油酸等)的组成和含量相关,*THRSP* 基因的 SNP 可作为牛奶中脂肪酸组成的潜在标记。

综上所述,*THRSP* 基因 SNPs 与生长、肉质、泌乳等性状以及乳腺炎症等有显著的相关性,可为动物生长、生产以及抗病性状的遗传改进提供有效的分子标记。

6 未解决的问题及展望

现有的研究结果表明,*THRSP* 基因在调节脂质代谢的过程中发挥重要作用,同时还与细胞增殖和生长、乳腺炎症等有关。但是当前对 *THRSP* 基因依然有很多问题需要解决:第一,*THRSP* 基因在奶牛乳腺炎发病中的作用及具体机制尚不清楚;第二,目前的数据揭示出 *THRSP* 基因发挥转录因子的作用对脂质合成基因的表达具有调控作用,但详细的作用机制也不清楚;第三,目前对牛科物种 *THRSP* 基因的研究主要为编码区,而转录调控区的研究涉及较少;第四,目前牛科物种 *THRSP* 基因 SNPs 对泌乳性状的影响多数只涉及编码区,而转录调控区 SNPs 对泌乳性状的影响鲜有报道。因此,在牛科物种中还需对 *THRSP* 基因的功能和转录调控机制做深入的研究,阐明其在泌乳性状、乳腺细胞的增殖和乳腺疾病等方面发挥作用的具体机制。此外,深入挖掘牛科家畜 *THRSP* 编码区和调控区与泌乳性状有关联的功能 SNPs 也是十分必要的,可为牛科家畜的选育提供有用的分子标记。

参考文献:

- [1] 刘智宇,李庆章,高学军,等. *THRSP* 在不同乳品质奶牛乳腺中的表达及其对乳脂合成的影响[J]. 中国乳品工业, 2014, 42(9): 19-21.
- [2] 孙霞,曲波,李庆章,等. *THRSP* 在泌乳期高、低乳品质奶牛乳腺组织中的蛋白表达及定位[J]. 中国乳品工业, 2015, 43(4): 7-9.
- [3] YAO D W, LUO J, HE Q Y, et al. Thyroid hormone responsive (*THRSP*) promotes the synthesis of medium-chain fatty acids in goat mammary epithelial cells [J]. Journal of Dairy Science, 2016, 99(4): 124-3 133.
- [4] KUEMMERLE N B, KINLAW W B. *THRSP* (thyroid hormone responsive) [J]. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology, 2011, 15(6): 480-482.
- [5] JUMP D B, CLARKE S D, MACDOUGALD O, et al. Polyunsaturated fatty acids inhibit S14 gene transcription in rat liver and cultured hepatocytes [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993, 90(18): 8 454-8 458.
- [6] MA L, TSATSOS N G, TOWLE H C. Direct role of ChREBP · Mlx in regulating hepatic glucose-responsive genes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(12): 12 019-12 027.
- [7] SHIMOMURA I, SHIMANO H, KORN B S, et al. Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for the entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver[J]. Journal of Biological Chemistry, 1998, 273

- (52): 35 299-35 306.
- [8] LIU H C, TOWLE H C. Functional synergism between multiple thyroid hormone response elements regulates hepatic expression of the rat S14 gene [J]. Molecular Endocrinology, 1994, 8 (8): 1021-1037.
- [9] JUMP D B, THELEN A P, MATER M K. Functional Interaction between Sterol Regulatory Element-binding Protein-1c, Nuclear Factor Y, and 3,5,3'-Triiodothyronine Nuclear Receptors [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(37): 34 419-34 427.
- [10] JUMP DB, BADIN MV, THELEN A. The CCAAT Box Binding Factor, NF-Y, Is Required for Thyroid Hormone Regulation of Rat Liver S14 Gene Transcription [J]. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(44): 27 778-27 786.
- [11] KOO S H, TOWLE H C. Glucose regulation of mouse S14 gene expression in hepatocytes: involvement of a novel transcription factor complex [J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275 (7): 5200-5207.
- [12] KOO S H, DUTCHER A K, TOWLE H C. Glucose and Insulin Function through Two Distinct Transcription Factors to Stimulate Expression of Lipogenic Enzyme Genes in Liver [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276 (12): 9 437-9 445.
- [13] ITO M, ROEDER R G. The TRAP/SMCC/Mediator complex and thyroid hormone receptor function [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2001, 12 (3): 127-134.
- [14] GLASS C K, ROSENFIELD M G. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors [J]. Genes & development, 2000, 14 (2): 121-141.
- [15] MATER M K, THELEN A P, PAN D A, et al. Sterol response element-binding protein 1c (SREBP1c) is involved in the polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic S14 gene transcription [J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274 (46): 32 725-32 732.
- [16] WU J, WANG C, LI S, et al. Thyroid hormone - responsive SPOT 14 homolog promotes hepatic lipogenesis, and its expression is regulated by Liver X receptor α through a sterol regulatory element - binding protein 1c - dependent mechanism in mice [J]. Hepatology, 2013, 58 (2): 617-628.
- [17] RUDOLPH M C, MONKS J, BURNS V, et al. Sterol regulatory element binding protein and dietary lipid regulation of fatty acid synthesis in the mammary epithelium [J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2010, 299 (6): E918-E927.
- [18] HORTON J D, GOLDSTEIN J L, BROWN M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver [J]. The Journal of clinical investigation, 2002, 109 (9): 1 125-1 131.
- [19] TAKAHASHI N, KAWADA T, YAMAMOTO T, et al. Overexpression and ribozyme-mediated targeting of transcriptional coactivators CREB-binding protein and p300 revealed their indispensable roles in adipocyte differentiation through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(19): 16 906-16 912.
- [20] YU S, MATSUSUE K, KASHIREDDY P, et al. Adipocyte-specific gene expression and adipogenic steatosis in the mouse liver due to peroxisome proliferator-activated receptor γ 1 (PPAR γ 1) overexpression [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278 (1): 498-505.
- [21] BIONAZ M, LOOR J J. Gene networks driving bovine milk fat synthesis during the lactation cycle [J]. BMC genomics, 2008, 9 (1): 1-21.
- [22] BROWN S B, MALONEY M, KINLAW W B. "Spot 14" protein functions at the pretranslational level in the regulation of hepatic metabolism by thyroid hormone and glucose [J]. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272 (4): 2 163-2 166.
- [23] 单少华, 马海燕, 孔繁花. 朗德鹅 Spot14 基因多态性与产肝性能的关联性分析 [J]. 畜牧与兽医, 2014 (2): 32-36.
- [24] WANG X, CHENG J, QIN W, et al. Polymorphisms in 5' proximal regulating region of *THRSP* gene are associated with fat production in pigs [J]. 3 Biotech, 2020, 10 (6): 1-9.
- [25] 谢亚男. 猪 *THRSP* 基因启动子 SNP 及其对基因表达的影响 [D]. 合肥:安徽农业大学, 2014.
- [26] 胡利影. 猪 *THRSP* 基因启动子变异对 *THRSP* 表达及其靶基因转录水平的影响 [D]. 合肥:安徽农业大学, 2016.
- [27] 秦婕, 陈宏权, 谢亚男, 等. 山羊 *THRSP* 基因 5' 调控区与外显子 I 多态性研究 [J]. 安徽农业大学学报, 2012, 39 (3): 336-340.
- [28] 秦婕. 山羊 *THRSP* 基因多态性与体脂沉积及生态因子的关联性 [D]. 合肥:安徽农业大学, 2012.
- [29] CHEN H Q, QIN J, ZHU Y J, et al. The polymorphisms of goat *THRSP* gene associated with ecological factors in Chinese indigenous goat breeds with different lipogenesis ability [J]. Asian Journal of Animal and Veterinary Advances, 2012, 7 (9): 802-811.
- [30] AN X, ZHAO H, BAI L, et al. Polymorphism identification in the goat *THRSP* gene and association analysis with growth traits [J]. Archives Animal Breeding, 2012, 55 (1): 78-83.
- [31] GHASEMI M, ZAMANI P, ABDOLI R, et al. Association of the *THRSP* gene exon 1 polymorphism with body weight traits and litter size in Markhoz goats [J]. Animal Production Research, 2022, 11 (2): 81-92.
- [32] SUN Q, LIU Q, DI R, et al. Polymorphism and Comparative Expression Analysis of *THRSP* Gene in Fat-Tailed and Thin-Tailed Sheep Breeds [J]. Pakistan Journal of Zoology, 2021, 53 (2): 545-553.
- [33] 张小白, 翁林森, 王洪宝, 等. 五个牛品种 *THRSP* 基因 257C/G 突变的遗传多态性研究 [J]. 中国农业科技导报, 2009 (5): 66-70.
- [34] ZHANG X B, ZAN L S, WANG H B, et al. Correlation of C184T mutation in *THRSP* gene with meat traits in the Qinchuan cattle [J]. Scientia Agricultura Sinica, 2009, 42 (11): 4 058-4 063.
- [35] FONTANESI L, DG CALÒ, GALIMBERTI G, et al. A candidate gene association study for nine economically important traits in Italian Holstein cattle [J]. Animal Genetics, 2014, 45 (4): 576-580.

(下转第 81 页)

Research Progress on the Effects of Trace Elements Iron, Copper, Zinc and Selenium on Beef Cattle

LIU Hong-kai¹, WANG Hao-cheng¹, TONG Yao-yi¹, GUO Wen-wei¹,
GAO Jun-ping¹, YUE Chun-wang^{1*}, SUN Mao-hong^{1*}, GAO Yong²

(1. College of Animal Science and Technology, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000 China;

2. Three Steps Fattening Feed R & D Center Co. LTD, Beijing 102206 China)

Abstract: Trace elements play an important role in the nutrition of beef cattle diets. This paper reviews the research progress on the physiological functions, interactions, growth promotion effects and appropriate dosages of iron, copper, zinc and selenium that need to be supplemented in beef cattle diets, which would provide a basis for the fine breeding of beef cattle and the formulation of diets.

Key words: beef cattle; diet formulation; trace element; production performance

.....

(上接第 75 页)

- [36] 张莹蕾, 汪银锋, 李素平. 牛奶体细胞数的研究进展[J]. 河南畜牧兽医(综合版), 2008, 29(023):9-10.
- [37] TAL-STEIN R, FONTANESI L, DOLEZAL M, et al. A genome scan for QTL affecting milk somatic cell count in Israeli and Italian Holstein cows by means selective DNA pooling with multiple marker mapping [J]. Journal of Dairy Science, 2010, 93: 4 913-4 927.
- [38] CHESSA S, NICOLAZZI E L, NICOLOSO L, et al. Analysis of candidate SNPs affecting milk and functional traits in the dual-purpose Italian Simmental cattle[J]. Livestock Science, 2015, 173:1-8.
- [39] MANCINI G, NICOLAZZI E L, VALENTINI A, et al. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and milk production traits in Italian Brown cattle[J]. Livestock Science, 2013, 157(1): 93-99.
- [40] POLASIK D, J GOLI? CZAK, PROSKURA W, et al. Association between *THRSP* Gene Polymorphism and Fatty Acid Composition in Milk of Dairy Cows[J]. Animals, 2021, 11(4):1144.

Research Progress on the Functional Role of Thyroid Hormone Response (*THRSP*) Gene in Milk Fat Synthesis in Bovine Species

WU Yu, MIAO Yong-wang^{*}

(College of Animal Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming, Yunnan 650210 China)

Abstract: Thyroid hormone responsive (*THRSP*) gene is involved in animal de novo fatty acid synthesis, mainly expressed in liver, mammary gland and adipose tissues, induced by factors related to lipid metabolism at the transcriptional level, and acts as transcriptional activators to regulate the expression of downstream lipid synthase genes. This paper reviews the research progress on the structure and function of *THRSP* gene, the mechanism of transcriptional regulation, the biological pathway for regulating fatty acid synthesis, and the effects of polymorphisms of the gene on lactation traits in bovine species.

Key words: *Thrsp* gene; milk fat synthesis; regulatory mechanism; expression and function; polymorphism