

绒山羊主要经济性状相关基因研究进展

李托¹, 李陇平^{2*} (1. 榆林学院生命科学学院, 陕西榆林 719000; 2. 榆林学院陕西省陕北绒山羊工程技术研究中心, 陕西榆林 719000)

摘要 随着分子生物学和生物信息学的发展及应用, 目前已有诸多研究从影响绒山羊产羔率、繁殖力、产绒性状等主要经济性状相关基因方面着手, 对相关基因进行了筛选和鉴定。对绒山羊繁殖性能、生长性状、产绒性状尤其是毛囊发育等主要经济性状相关基因的研究进行了综述, 为后续开展绒山羊育种工作, 建立高品质羊群提供借鉴和参考。

关键词 绒山羊; 繁殖性能; 生长性状; 毛囊发育; 经济性状

中图分类号 S826 **文献标识码** A

文章编号 0517-6611(2020)04-0015-03

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2020.04.004



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Research Advances on Related Genes to Main Economic Traits in Cashmere Goat

LI Tuo¹, LI Long-ping² (1. College of Life Science, Yulin University, Yulin, Shaanxi 719000; 2. Shaanxi Province Engineering & Technology Research Center of Cashmere Goat, Yulin University, Yulin, Shaanxi 719000)

Abstract With the development and application of molecular biology and bioinformatics, many studies had been carried out to screen and identify the related genes affecting main economic traits on cashmere goat, such as lamb production rate, wool production character, especially hair follicle development. The advances on the genes related to main economic traits in cashmere goat were summarized, and the further research was discussed to provide references for the future breeding of cashmere goats and the establishment of high quality sheep.

Key words Cashmere goat; Breeding performance; Growth traits; Hair follicle development; Economic traits

绒山羊是以绒肉兼用、产绒为主的山羊品种, 在我国养羊业中占有重要比例, 在区域经济发展和农牧民增收方面有不可替代的作用, 因此受到人们重视。近年, 在绒山羊育种、营养与饲料、疫病防控, 尤其是产绒方面开展的相关研究越来越多。随着分子生物学和生物信息学的发展和应用, 目前已有诸多研究者改变传统的研究思路, 从影响绒山羊产羔率、繁殖力、产绒性状等主要经济性状相关基因方面着手进行了筛选和鉴定, 例如 KAP 家族基因与毛囊的生长发育有密切关系, 对羊绒特性有重要影响; *Hox* 基因家族参与毛囊形态发生等, 这些相关基因的发现为调控羊绒生长提供了理论依据, 在加快绒山羊育种改良上开辟了新途径。笔者主要对与绒山羊经济性状相关基因的研究情况进行总结并展望, 旨在为进一步挖掘与绒山羊主要经济性状相关功能基因及调控机制的研究提供参考和理论指导。

1 繁殖性能相关基因

1.1 BMP15 早期的研究发现骨形态发生蛋白 15 (BMP15) 可以促进颗粒细胞增殖、卵母细胞成熟等, 在雌性动物的繁殖性能方面有重要作用^[1-3], 之后又有研究表明 BMP15 基因在雄性动物睾丸及其他组织中表达^[4-5]。胡姗等^[6]通过 RT-PCR 检测了陕北白绒山羊 BMP15 基因的表达量, 发现在公羊睾丸中有一定的表达, 之后又在雄性生殖干细胞中过表达 BMP15, 发现 c-Kit 表达量增加而 PLZF 表达量降低, 推测 BMP15 对雄性生殖干细胞的增殖分化有一定影响。还有研究表明 BMP15 基因突变位点对产羔数有显著性影响^[7]。

1.2 GPx5 研究发现谷胱甘肽过氧化物酶家族中的第 5 种

酶 GPx5 也与绒山羊繁殖性能有关。范晓梅等^[8]在内蒙古绒山羊的初情期、成熟期、老龄期这 3 个生理生殖阶段, 对附睾和睾丸中 GPx5 的表达情况进行了检测, 发现在这 3 个生殖生理阶段, 睾丸中均不表达 GPx5, 却在附睾中表达, 且表达存在一定差异。在初情期 GPx5 有相对较高的基因表达量及明显的蛋白印迹。免疫组化结果显示初情期附睾腔中已出现少量精子, 精子上有明显的 GPx5 蛋白阳性信号, 提示 GPx5 在附睾腔和精子结合而发挥作用。

1.3 ESR 和 PGR 张瑜等^[9]研究分析了贵州白山羊、河北绒山羊、美姑黑山羊、承德黑山羊、河南槐山羊这 5 个山羊群体的雌激素受体 (ESR) 和孕酮受体 (PGR) 基因多态性及与山羊产羔率的相关性, 发现在 5 个群体中 ESR 基因不存在多态性位点, 而 PGR 基因在外显子 146 位点存在 C/G 突变, PCR-SSCP 检测到 3 种基因型, 河北绒山羊 AA 型个体产羔数高于 AB 型个体, 但没有达到显著性差异。管代禄^[10]通过全基因组重测序及基因注释、KEGG 功能富集, 确定 BIRC6 基因可作为影响绒山羊季节性繁殖的重要基因。这些研究为深度揭示绒山羊繁殖性能的遗传机制奠定了基础。

2 生长性状相关基因

2.1 POU1F1 目前, 已有较多绒山羊生长性状相关基因的研究。垂体特异性转录因子 (POU1F1) 是一种由下丘脑产生的转录因子, 具有组织特异性。研究发现, POU1F1 基因多态性与山羊生长性状有关联。Lan 等^[11]报道了 POU1F1 基因突变对山羊初生重有积极影响。之后, 王玺年^[12]以河西绒山羊、陇东绒山羊、辽宁绒山羊和内蒙古绒山羊 4 个群体为研究对象, 分析了 POU1F1 基因多态性及与产绒和生长性状的相关性, 结果显示 POU1F1 基因第 6 外显子处存在 2 个多态性位点, 存在 AA、BB、AB、AC 及 BC 5 种基因型, 且在体重和胸围这 2 个指标上, AB 基因型个体显著高于 BC 基因型。说明 POU1F1 基因多态性位点可作为影响绒山羊生长性状

基金项目 榆林学院高层次人才科研启动基金项目 (16GK21); 榆林学院横向项目 (2017HX-1)。

作者简介 李托 (1986—), 女, 陕西礼泉人, 助教, 硕士, 从事生物技术与动物育种研究。* 通信作者, 讲师, 博士, 从事绒山羊选种育种及健康养殖研究。

收稿日期 2019-06-25

选择的遗传标记,从而指导山羊分子遗传育种。

2.2 GHSR 研究发现生长激素促分泌素受体(*GHSR*)在生长激素分泌、脂肪累积方面有重要功能,可作为影响鸡、牛等机体生长发育的候选基因^[13-14]。鉴于*GHSR*基因在鸡、牛等方面的研究结果,宋桃伟等^[15]研究了*GHSR*基因对贵州白山羊生长性状的影响,在贵州白山羊群体中发现*GHSR*基因有2个多态性位点,存在GG、GA和AA3种基因型。通过与生长性状关联分析,发现不同基因型个体间存在显著差异,GG型个体体重、体斜长和管围都高于AA基因型。这一结果与之前报道的在鸡、牛方面参与体重调节的结果一致^[13-14],可为今后在绒山羊群体中研究生长性状相关基因提供参考。

2.3 GH 张建军等^[16]采用PCR-SSCP和DNA测序技术检测了陇东绒山羊生长激素(*GH*)基因的多态性,分析了*GH*基因对绒山羊生长性状和羊绒性状的影响,结果表明*GH*基因外显子4处存在C/T突变,且与6月龄体重、体尺有显著性相关,而对产绒性状不存在显著影响,说明*GH*基因可作为影响陇东绒山羊生长性状的候选基因。

3 产绒性状相关基因

羊绒是羊皮肤的衍生物,对人类和羊体本身有重要的作用。羊绒的生长分为生长期、退行期和休止期3个时期,是一个复杂的过程,受多个信号通路和调控因子的影响^[17]。不同基因的差异性表达对羊绒生长有一定影响^[18]。绒山羊绒毛主要是由角蛋白构成,角蛋白可以分为角蛋白中间丝蛋白(KRT-IF)和角蛋白辅助蛋白(KAPs)。KAPs依据氨基酸成分可以分为高硫KAP、超高硫KAP和高甘氨酸/酪氨酸KAP,其组成也与绒毛品质密切相关。

3.1 KAP 与绒山羊产绒性状研究较多的就是KAPs家族基因。研究表明,KAPs基因核苷酸序列变异与山羊的产绒性状密切相关。Cockett等^[19]研究发现KAP6基因和羊毛直径有关。刘桂芬等^[20]研究表明KAP1.1、KAP1.3与羊毛细度相关。Fang等^[21]采用PCR-RFLP方法在816只新疆绒山羊群体中检测了KAP13.1基因多态性,并分析了不同基因型与羊绒性状的相关性,结果发现KAP13.1基因多态性与羊绒纤维直径有关。王杰等^[22]以藏山羊为研究对象,对KAP6.2基因位点多态性及产绒性状进行了研究,表明KAP6.2的不同基因型分别与羊绒的长度和细度有一定关系。另外,Zhang等^[23]研究表明,KAP1.1基因核苷酸序列变异影响产绒量,与上述刘桂芬等^[20]的研究结果一致。还有研究显示^[24],KAP6.2在陕北白绒山羊中存在24 bp的缺失突变,但是内蒙古白绒山羊却没有,提示该基因的缺失突变可能是导致陕北白绒山羊羊绒多型性的直接原因。同样,在KAP9.2基因上也存在30 bp的缺失^[25]。Wang等^[26]对陕北白绒山羊、内蒙古绒山羊和广州奶山羊3个群体中KAP9.2基因进行了研究,通过DNA测序和酶切鉴定,发现存在TT、TC和CC3种基因型,又采用qPCR方法检测了不同基因型个体中KAP9.2的表达量,发现KAP9.2在CC型个体中的表达量显著低于TT型个体,表明C等位基因是影响产绒量的优势候选基因。孙福亮等^[27]采用DNA测序和PCR-SSCP技术,研究了新吉

细毛羊KAP13.1基因多态性与产绒量和拉伸长度的相关性,结果显示NN基因型个体的产毛量和拉伸长度显著高于MM型($P<0.05$),而其他性状在不同基因型间差异不显著。该结果与上述Fang等^[21]的研究结果一致,提示KAP13.1基因可作为影响羊产毛量和拉伸长度性状的候选基因。2017年,金梅等^[28]对KAPs家族基因与辽宁绒山羊绒毛纤维直径的关系进行了进一步研究,通过RT-PCR,原位杂交及qPCR技术分别检测了KAP6.2、KAP7.1、KAP8.1以及KAP8.2在绒毛兴盛期和退行期2个时期的相对表达量。检测结果表明,这几个基因在绒山羊皮肤、初级/次级毛囊、内根鞘中都有特异性表达。兴盛期,KAP7.1、KAP8.2在次级毛囊中的表达量高于初级毛囊;而退行期,这2个基因表达情况刚好与兴盛期相反,推测可能对绒毛直径及毛囊周期性变化有影响。近期,还有人就KAPs家族基因对绒山羊羊绒性状的影响进行研究。车俊杰等^[29]以辽宁绒山羊、中卫山羊、柴达木绒山羊、河西绒山羊和陇东绒山羊5个山羊群体为研究对象,利用生物信息学分析发现了绒山羊KAP26-1基因,后又采用PCR-SSCP技术检测KAP26-1基因的核苷酸序列变异,发现了6个SNPs突变位点,说明绒山羊KAP26-1基因核苷酸序列有较为丰富的变异,这些变异可能对产绒性能有影响。这表明,研究山羊KAPs基因的核苷酸序列变异及其与产绒性状的相关性对山羊生产实践具有重要的意义。高丽霞等^[30]通过分析角蛋白5基因(*KRT5*)在内蒙古绒山羊皮肤毛囊发育周期中的表达模式,发现*KRT5*在毛囊发育兴盛期的表达量高,而在毛囊发育休止期表达量降低,以此推测*KRT5*基因与毛囊发育有关,可促进毛囊周期性发育。

3.2 Hoxc13和MSX 研究表明Hoxc13基因在毛囊分化和毛发生长中发挥重要作用^[31]。已有研究表明Hoxc13基因可通过调控角蛋白分化和角蛋白关联蛋白基因表达而控制毛发生长^[32-34]。Wang等^[35]以陕北白绒山羊为研究对象,对羊绒退行期和生长期2个时期KAP9.2和Hoxc13基因表达情况进行了检测,发现这2个基因表达趋势相似,提示Hoxc13和KAP9.2有相互作用,为下一步研究羊绒生长奠定了基础。雒志新^[36]研究发现在陕北白绒山羊毛乳头细胞中过表达Hoxc13基因,对角蛋白KRT38、KRT84基因启动子的转录活性有正向影响,同时还发现Hoxc13和Foxn1存在互作关系,该结果进一步揭示了Hoxc13基因调控角蛋白表达的分子机制。在Hox家族中还有一类基因,称为MSX基因,一般分为MSX1、MSX2、MSX3这3个亚型。郝斐等^[37]研究了MSX2基因对阿尔巴斯绒山羊真皮毛乳头细胞增殖力的调控作用,发现毛乳头细胞增殖能力随MSX2基因表达量的增加而提高,说明MSX2基因对毛乳头细胞增殖有积极调控作用。

3.3 FGF5 除此之外,目前研究较多的与羊绒性状有关的基因,还有成纤维细胞生长因子5(fibroblast growth factor-5, FGF5),它是一种影响毛囊周期性活动及被毛生长很重要的生长因子,在绒山羊毛囊生长旺期和退行期均有表达^[38],通过影响毛囊生长期的长短而影响被毛的长度。He等^[39]对陕北白绒山羊FGF5基因亚型进行研究,通过分离、鉴定和表

达谱分析,发现 *FGF5* 和 *FGF5* 亚型在绒山羊羊绒生长期表达存在差异。在羊绒休止期,*FGF5* 的表达出现峰值,而在生长期较低,该结果揭示 *FGF5* 是抑制羊绒生长的基因。另外,还有研究表明褪黑激素 (MT) 能够促进绒山羊毛囊相关基因表达^[40-41],还能促进初级毛囊内外根鞘的生长,对初级毛囊生长有正向作用^[42]。类胰岛素样生长因子-1 (*IGF-1*) 及其受体也具有促进绒山羊次级毛囊生长的作用^[43]。

4 展望

在绒山羊主要经济性状相关基因方面的研究越来越多,这些研究为丰富绒山羊功能基因组数据、分子育种改良提供了基础资料。笔者对近年来的相关研究进行了总结,就目前来看,一般采用 DNA 测序、多态性分析技术鉴定影响绒山羊主要经济性状的相关基因,再结合基因编辑技术对相关基因进行敲除或过表达,从而验证其功能。对于更深入的基因功能研究较少,比如绒山羊皮肤毛囊的周期性生长和发育是一个由多种基因参与、紧密联系且相互制约的复杂生理生化过程,还需要进一步研究。另外,随着分子生物学、新一代测序技术以及生物信息学技术的快速发展,将会有更多与绒山羊经济性状相关的基因被发现,如何更深入、具体地研究这些相关基因的功能是接下来相关研究者需要解决的问题。

参考文献

[1] MONTGOMERY G W, GALLOWAY S M, DAVIS G H, et al. Genes controlling ovulation rate in sheep [J]. *Reproduction*, 2001, 121(6): 843-852.

[2] EPIFANO O, DEAN J. Genetic control of early folliculogenesis in mice [J]. *Trends in endocrinology & metabolism*, 2002, 13(4): 169-173.

[3] MOORE R K, SHIMASAKI S. Molecular biology and physiological roles of the oocyte factory, BMP-15 [J]. *Molecular and cellular endocrinology*, 2005, 234(1/2): 67-73.

[4] LAN Z J, GU P L, XU X P, et al. GCNF-dependent repression of BMP-15 and GDF-9 mediates gamete regulation of female fertility [J]. *EMBO Journal*, 2003, 22(16): 4070-4081.

[5] PENNETIER S, UZBEKOVA S, PERREAU C, et al. Spatio-temporal expression of the germ cell marker genes *MATER*, *ZAR1*, *GDF9*, *BMP15*, and *VASA* in adult bovine tissues, oocytes, and preimplantation embryos [J]. *Biology of reproduction*, 2004, 71(4): 1359-1366.

[6] 胡珊. *BMP15* 基因对绒山羊 mGSCs 增殖分化的影响 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.

[7] 刘世佳, 潘香羽, 李发弟, 等. 绵羊 *BMP15* 基因特征、组织表达及其与产羔数性状的相关性分析 [J]. *甘肃农业大学学报*, 2015, 50(3): 40-48.

[8] 范晓梅, 栗瑞兰, 张通, 等. *GPx5* 在内蒙古绒山羊附睾中的表达 [J]. *中国农业大学学报*, 2017, 22(10): 84-90.

[9] 张瑜, 张英杰, 刘月琴. *ESR* 和 *PCR* 基因在 5 个山羊品种中的多态性分析 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2016(23): 78-81, 297.

[10] 管代祿. 全基因组重测序筛选山羊经济性状候选基因 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.

[11] LAN X Y, PAN C Y, CHEN H, et al. An *AluI* PCR-RFLP detecting a silent allele at the goat *POU1F1* locus and its association with production traits [J]. *Small ruminant research*, 2007, 73(1/2/3): 8-12.

[12] 王玺年. 绵羊羔羊肉生产杂交组合优化及山羊 *Pit-1* 基因多态性分析 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2013.

[13] 方梅霞. Ghrelin 及其受体 *GHSR* 基因多态性与鸡生产性能的相关性 [D]. 广州: 华南农业大学, 2005.

[14] ZHANG B, GHEN H, GUO Y K, et al. Associations of polymorphism within the *GHSR* gene with growth traits in Nanyang cattle [J]. *Molecular biology reports*, 2009, 36(8): 2259-2263.

[15] 宋桃伟, 罗卫星, 蔡惠芬, 等. 山羊 *GHSR* 基因多态性及其与体重和体尺性状的相关性研究 [J]. *畜牧兽医学报*, 2013, 44(11): 1717-1723.

[16] 张建军, 徐建峰, 白雅琴, 等. 陇东绒山羊 *GH* 基因 SNP 与部分经济性状的相关性分析 [J]. *畜牧与兽医*, 2015, 47(9): 48-51.

[17] HÉBERT J M, ROSENQUIST T, GÖTZ J, et al. *FGF5* as a regulator of the

hair growth cycle: Evidence from targeted and spontaneous mutations [J]. *Cell*, 1994, 78(6): 1017-1025.

[18] ZHAO J S, LI H G, LIU K D, et al. Identification of differentially expressed genes affecting hair and cashmere growth in the Laiwu black goat by microarray [J]. *Molecular biology reports*, 2016, 14(4): 3823-3831.

[19] COCKETT N E, SHAY T L, SMIT M. Analysis of the sheep genome [J]. *Physiological genomics*, 2001, 7(2): 69-78.

[20] 刘桂芬, 田可川, 张恩平, 等. 优质细毛羊毛毛细度的候选基因分析 [J]. *遗传*, 2007, 29(1): 70-74.

[21] FANG Y, LIU W J, ZHANG F Q, et al. The polymorphism of a novel mutation of *KAP13.1* gene and its associations with cashmere traits on Xinjiang local goat breed in China [J]. *Asian journal of animal and veterinary advances*, 2010, 5(1): 34-42.

[22] 王杰, 代怡婧, 王永, 等. 高原型藏山羊 *KAP6.1* 和 *6.2* 位点与产绒性状的关系研究 [J]. *西南民族大学学报 (自然科学版)*, 2010, 36(6): 962-966.

[23] ZHANG Y N, HE Y X, XUE P, et al. Sequence variant in the *KAP1.1* gene associate with cashmere trait in two cashmere goat breeds [J]. *African journal of agricultural research*, 2011, 6(12): 2889-2894.

[24] ZHAO M, WANG X, CHEN H, et al. The PCR-SSCP and DNA sequencing methods detecting a large deletion mutation at *KAP6.2* locus in the cashmere goat [J]. *Small ruminant research*, 2008, 75(2/3): 243-246.

[25] YU H, WANG X, CHEN H, et al. The polymorphism of a novel 30 bp-deletion mutation at *KAP9.2* locus in the cashmere goat [J]. *Small ruminant research*, 2008, 80(1/2/3): 111-115.

[26] WANG X, ZHAO Z D, XU H R, et al. Variation and expression of *KAP9.2* gene affecting cashmere trait in goats [J]. *Molecular biology reports*, 2012, 39(9): 10525-10529.

[27] 孙福亮, 曹阳, 鲁承, 等. 新吉细毛羊 *KAP13.1* 基因多态性及其对部分经济性状的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2014, 34(12): 2022-2026.

[28] 金梅, 王瑞, 王婧, 等. *HGT KAPs* 基因家族在辽宁绒山羊皮肤毛囊中的表达研究 [J]. *中国畜牧杂志*, 2017, 53(2): 40-45.

[29] 车陇杰, 王继卿, ZHOU H T, 等. 山羊 *KRTAP26-1* 基因鉴定及其遗传特征研究 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(2): 710-717.

[30] 高丽霞, 刘志红, 李金泉. 角蛋白 5 基因在内蒙古绒山羊皮肤毛囊发育周期中的表达模式分析 [J]. *中国畜牧杂志*, 2018, 54(7): 27-30.

[31] JAVE-SUÁREZ L F, SCHWEIZER J. The *HOXC13*-controlled expression of early hair keratin genes in the human hair follicle does not involve *TALE* proteins *MEIS* and *PREP* as cofactors [J]. *Archives of dermatological research*, 2006, 297(8): 372-376.

[32] PRUETT N D, TKATCHENKO T V, JAVE-SUAREZ L, et al. *Krtap16*, characterization of a new hair keratin-associated protein (*KAP*) gene complex on mouse chromosome 16 and evidence for regulation by *Hoxc13* [J]. *The journal of biological chemistry*, 2004, 279(49): 51524-51533.

[33] QIU W M, LEI M X, TANG H, et al. *Hoxc13* is a crucial regulator of murine hair cycle [J]. *Cell tissue research*, 2016, 364(1): 149-158.

[34] GAO Y, WANG X L, YAN H L, et al. Comparative transcriptome analysis of fetal skin reveals key genes related to hair follicle morphogenesis in cashmere goats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): 1-20.

[35] WANG X, XU H R, LI T, et al. Expression analysis of *KAP9.2* and *Hoxc 13* genes during different cashmere growth stages by qRT-PCT method [J]. *Molecular biology reports*, 2014, 41(9): 5665-5668.

[36] 雒志新. *Hoxc13* 对山羊角蛋白家族相关基因的调控机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018.

[37] 郝斐, 闫玮, 郭晓东, 等. *MSX2* 基因在山羊真皮乳头细胞增殖中的调控作用 [J]. *华北农学报*, 2018, 33(3): 38-43.

[38] 高爱琴, 李宁, 李金泉, 等. 不同发育阶段绒山羊皮肤中 *FGF5* 基因 mRNA 表达的 RT-PCR 检测 [J]. *华北农学报*, 2008, 23(1): 36-37.

[39] HE X L, YUAN C, CHEN Y L. Isolation, characterization, and expression analysis of *FGF5* isoforms in cashmere goat [J]. *Small ruminant research*, 2014, 116(2/3): 111-117.

[40] ZHANG Q L, LI J P, CHEN Y, et al. Growth and viability of Liaoning cashmere goat hair follicles during the annual hair follicle cycle [J]. *Genetics molecular research*, 2014, 13(2): 4433-4443.

[41] 刘斌, 杨军, 阿云嘎, 等. 外源褪黑激素促进绒山羊皮肤毛囊相关基因表达差异的研究 [J]. *畜牧兽医学报*, 2016, 47(11): 2210-2217.

[42] 张铁佳, 王岩, 王琳, 等. 褪黑激素对内蒙古绒山羊初级毛囊体外培养影响的研究 [J]. *中国农业大学学报*, 2016, 21(11): 64-69.

[43] 郭翠华, 贾存灵, 张微, 等. 辽宁绒山羊 *IGF-1* 基因 5' 调控区多态性与产绒性状相关 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(5): 556-573.