



江苏省农业科学院
Jiangsu Academy of Agricultural Sciences



甜叶菊功能性成分 及其代谢调控

江苏省农业科学院

郭书巧

2018 年08月14日 西安

- 几个基本概念
- 甜叶菊介绍
- 甜叶菊功能性成分
- 功能性成分的代谢调控
- 关于甜叶菊的几点设想



➤ 功能性食品

国际生命科学研究院欧洲分部

一种食品如果可以令人信服地证明对身体某种或多种机能有益处，有足够营养效果改善健康状况或能减少患病，即可被称为功能食品。

Functional Food in the European Union.

European Union. 2008

JRC Scientific and Technical Reports

Functional Food
in the European Union

Alexander J. Stein, Emilio Rodriguez-Cerezo



EUR 23340 EN - 2008

➤ 功能性食品(保健食品, 中国)

具有特定功能、适宜特定人群食用。可调节机体功能，不以治疗为目的（对人体不产生急性或者慢性的危害）。（国家食品药品监督管理局，2005年7月1日实施）

具有以下四个要素：

- ① 必须是食品：具备一般食品是**营养功能和感官功能**。
- ② 不同于一般食品：**具有特定的保健功能**，且功能具体的，明确的。
- ③ 针对需要**调节某方面机体功能**的特定人群而研制产生的。
- ④ **不以治疗为目的**，它不是药品。



➤ 食品中功能性成分（生物活性成分）

功能性成分（功效成分）：能通过激活酶的活性或其他途径，调节**人体机能的物质**（GB16740-1997）。功能性食品中真正起生理调节作用的成分，称为功能性成分，也叫生物活性成分。

这类物质不是维持机体生长发育所必需的营养物质，但对**维护人体健康、调节生理功能**和**预防疾病**发挥重要的作用。

<https://wenku.baidu.com/view/bbc935acb1717fd5360cba1aa8114431b90d8e14.html>

➤ 植物中功能性成分（生物活性成分）

植物中的生物活性成分：指植物能量代谢代谢过程中产生的次级代谢产物。来源于植物的生物活性成分：

酚类

- 黄酮类化合物：黄酮(醇)类、异黄酮类、花青素类、紫檀素类、高异黄酮类等
- 简单酚类：含有一个被羟基取代的苯环化合物
- 醌类：由苯系多环烃碳氢化合物(如萘、蒽等)衍生的芳香二氧化合物

萜类化合物

- 异戊二烯结构单元分为：单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜、三萜、四萜和多萜
- 其含氧衍生物还可分为醇、醛、酮、酯、酸、醚等

含氮化合物

- 生物碱、胺类、生氰苷、非蛋白氨基酸、芥子油苷等



南美洲



阿曼拜山脉

菊科多年生药用植物，原产于南美洲巴拉圭与巴西交界处的阿曼拜山脉。





甜菊糖苷目前广泛应用于：

食品、饮料、医药、化妆品、调味品、腌制品
等领域

【性味】味甘；性平

【功能主治】生津止渴；降血压。

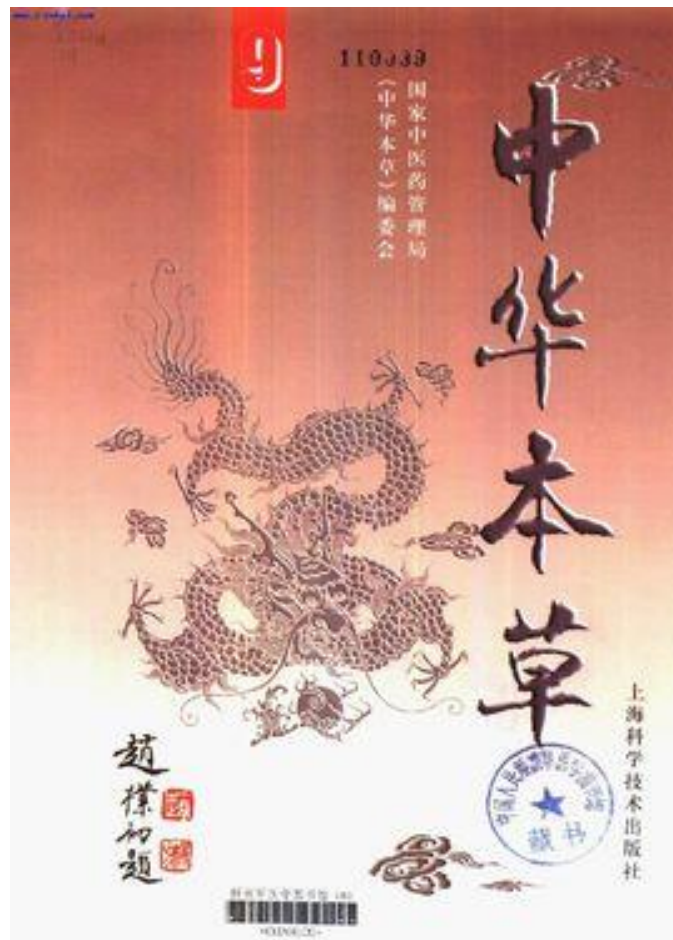
主消渴；高血压病

早泄 小阴经 阳痿 月经不调

更多功能主治 >>>

【用法用量】内服：煎汤，3-10g
；或开水泡，代茶饮。

【各家论述】《新华本草纲要》：
叶：有降低血糖和降血压作用，冲
开水泡饮，治糖尿病。国外民间用
叶及茎泡茶饮，作为口服避孕药。



【化学成份】 **萜类**（二萜、甾醇类）、**酚类**（黄酮类、简单酚类）

本品叶含蛇菊甙（steviolide）。甜叶菊甙（rebaudioside）A、B、C、D、E，甜叶菊素（stere-bin）A、B、C、D、E、F、G、H，醇甙（dulcoside）A、B，还含蛇菊醇（steviol）及其糖甙，主要为蛇菊甙，

此外，还含甾醇类，有豆甾醇（stigmasterol）， β -谷甾醇（ β -sitosterol），菜油甾醇（campesterol），豆甾醇- β -D-葡萄糖糖甙（stigmasterol- β -D-glucoside）， β -谷甾醇- β -D-葡萄糖糖甙（ β -sitosterol- β -D-glucoside）。

另含有黄酮类及其甙类成分：芹菜素-7-O- β -D-葡萄糖糖甙（apigenin-7-O- β -D-glucoside），芹菜素-4-O-葡萄糖糖甙（apigenin-4-O-glucoside），木犀草素-7-O-葡萄糖糖甙（luteolin-7-O-glucoside），山柰酚-3-O-鼠李糖糖甙（daempferol-3-O-rhamnoside），槲皮素（quercetin），槲皮素-3-O-葡萄糖糖甙（quercetin-3-O-glucoside），槲皮素-3-O-阿拉伯糖糖甙（quercetin-3-O-arabinoside），5, 7, 3-三羟基-3, 6, 4-三甲氧基黄酮（5, 7, 3-trihydroxy-3, 6, 4-trimethoxy flavone）。

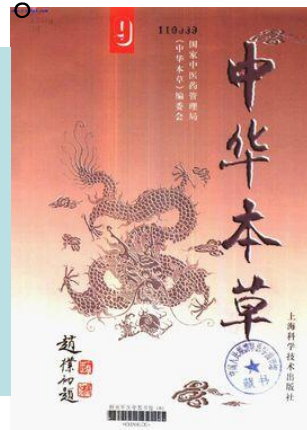
药理作用

➤ 对糖代谢的影响-降血糖

- 糖尿病小鼠喂食甜叶菊提取物 $2.5 \text{ g kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ ，一周后血糖明显降低 Toskulkao 等进行体外实验，研究甜菊苷和甜菊醇对葡萄糖的吸收的影响，甜菊苷在 5 mM 没有对葡萄糖的吸收出现抑制作用，但是 1 mM 甜菊醇却抑制了约 40% 葡萄糖的吸收。
- 糖尿病患者志愿者16人服用甜叶菊叶水提物3d后，对葡萄糖的耐受性提高，血糖水平明显下降。
- 甜叶菊成分蛇菊酸（酚酸？）等在大鼠肾质小管抑制糖的合成和氧的吸收。但甜度成分蛇菊甙（甜菊醇糖苷）等无此效应。
- 蛇菊甙（甜菊醇糖苷）抑制苍术苷对能量代谢的影响，在蛇菊甙作用下苍术甙对糖酶解、精元异生、糖原分解和氧的吸收均减少。

甜菊苷及其相关化合物的混合物通过以下几个途径调节血糖平衡：

- ①刺激胰岛素的分泌和周围组织对胰岛素的敏感性，
- ②促进血液中葡萄糖的代谢；
- ③抑制肠道中葡萄糖的吸收和肝脏中葡萄糖的生成，通过抑制葡萄糖合成关键酶来减少血糖输入。



药理作用

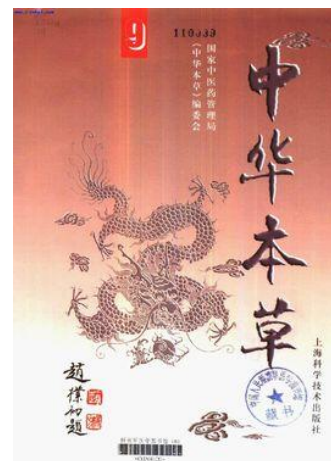


► 对血管扩张作用 一降血压

- 蛇菊甙对正常或肾性高血压大鼠引起血压降低，利尿及尿钠排泄增多，肾血流量及肾小球滤过率增加，这是由于小动脉扩张引起的。
- 服用甜菊苷一年后，收缩压和舒张压明显下降且未见副作用；
- 服用甜菊苷两年后，患者血压显著降低，身体质量指数及血液值等均未产生重大变化；
- 对于血压正常人群并无影响，所以甜菊糖苷适合于各类人群食用。

研究表明其**降血压原理**可归结于三方面的作用：

- ① 降低细胞外 Ca^{2+} 离子的内流（钙的拮抗剂）
- ② 减少 Na^{+} 再吸收
- ③ 刺激血管舒张剂前列腺素的生成。



➤ 抗炎抗肿瘤

- 甜菊苷及甜菊醇对结肠癌细胞（Caco-2）、乳腺炎细胞(S. aureus-infected mouse mammary gland)具有抗炎和免疫调节活性。
- 异甜菊醇（甜菊醇酸性重排产物）同样对 TPA（能够引起局部炎症和皮肤癌）诱发的炎症具有抑制作用。
- 此外异甜菊醇能够阻碍三种人体癌细胞的生长，通过抑制 DNA 聚合酶和 DNA 拓扑异构酶 II 来治疗炎症和癌症。

➤ 抗腹泻

- Tomita 等报道甜叶菊提取物能够杀灭包括肠出血型大肠杆菌 (enterohemorrhagic Escherichia coli) 在内的食物污染菌，而这种菌能够导致严重的出血性腹泻，由此甜菊糖苷具有治疗腹泻的潜质。
- 轮状病毒 (Rotavirus, 简称 RV) 是婴幼儿腹泻的单一主因，除了对人类健康的影响之外，轮状病毒也会感染动物，是家畜的病原体之一。甜菊苷和苦参提取物复配使用，具有抑制轮状病毒的功效，但单一使用其中任何一种效果降低。
- Wang Liansheng 等研究发现给断奶仔猪喂食甜菊苷和瑞鲍迪苷 A 可以明显降低腹泻发病率。

➤ 治疗失忆

(<http://www.stevia.com.cn/article-2327-1.html>)

药理作用

► 甜菊糖苷不被肠道吸收，不参与体内代谢

• 大鼠体内不同部位结扎试验和口服试验表明，蛇菊甙不易被吸收肠道吸收，31d内尿粪累积排泄量为给药量的84.7%，其中粪占60.9%，尿占23.8%。胆汁中排泄量为给药量的6.8±0.5%。

► 利尿

• 蛇菊甙能明显提高对氨基马尿酸清除（CPAH），葡萄糖清除（CG），钠清除等。甜叶菊具有肾清除（CLN）功能，CPW结果提示甜叶菊由肾小管上皮细胞分泌排泄。产生利尿，抑制葡萄糖的肾小管重吸收。

► 无诱变性

• 仓鼠口服蛇菊甙和喂服甜叶菊叶水提取物，均无无诱变性。但其斯替维醇（蛇菊醇，steviol）具高诱变性。

药理作用小结

- 甜菊糖苷具有高甜度、低热值不三高人的负担。
- 甜菊糖苷不被肠道吸收，不参与体内代谢
- 无诱变性，对人体安全
- 对糖代谢的影响—**降血糖**；
- 对血管扩张作用—**降血压**
- **抗炎抗肿瘤、抗腹泻、利尿**



植物功能性成分成分代谢途径

次生代谢途径

功能性成分

甲羟戊酸途径(MVA)

萜类化合物

甜菊糖苷 (甜叶菊的主要成分)
青蒿素、紫杉醇
西红花苷 (西红花的主要成分)

丙酮酸/磷酸甘油途径 (MEP)

莽草酸途径

酚类化合物

简单酚类
类黄酮等

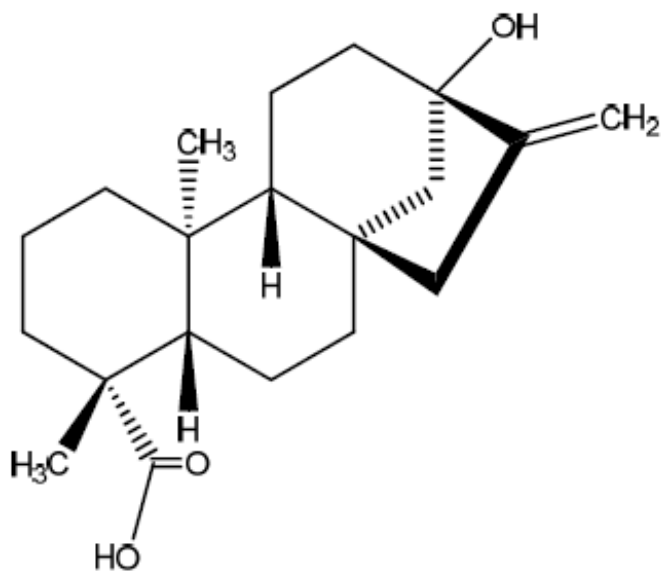
氨基酸的次生代谢

生物碱

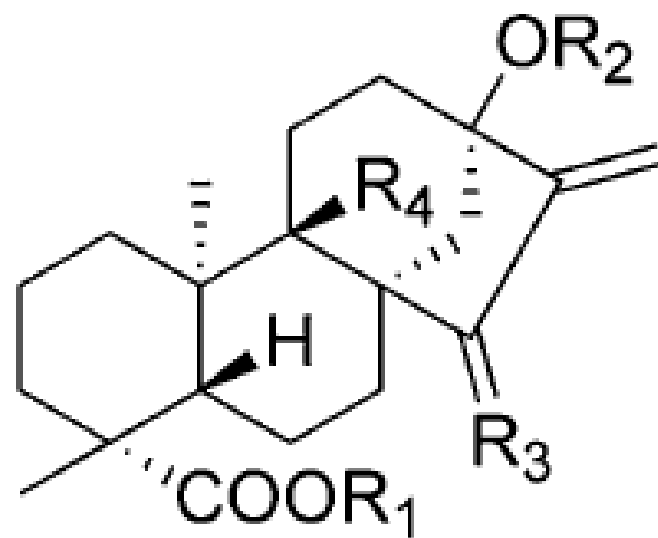
生物碱
含氰苷
芥子油苷
非蛋白氨基酸

丙二酸途径

甜菊醇糖苷是从甜叶菊叶片提取的甜菊苷混合物。



steviol



steviol glycosides

甜菊醇和甜菊糖苷的结构

EFSA Journal 2010;8(4):1537

Table 1. List of Known Steviol Glycosides Extracted from *Stevia rebaudiana*^a

trivial name	AG ^b		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	formula	mass ^c	ref ^d
steviol	A	H		H	H ₂	H	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	318.22	84
steviolmonoside	A	H		Glcβ1–	H ₂	H	C ₂₆ H ₄₀ O ₈	480.27	71
steviol-19-O-β-D-glucoside	A	Glcβ1–		H	H ₂	H	C ₂₆ H ₄₀ O ₈	480.27	85
rubusoside	A	Glcβ1–		Glcβ1–	H ₂	H	C ₃₂ H ₅₀ O ₁₃	642.33	71
<i>rebaudioside A family [Glcβ(1–2)[±Glcβ(1–3)]Glcβ1–]</i>									
steviolbioside	A	H		Glcβ(1–2)Glcβ1–	H ₂	H	C ₃₂ H ₅₀ O ₁₃	642.33	70
stevioside	A	Glcβ1–		Glcβ(1–2)Glcβ1–	H ₂	H	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	804.38	58
–	A	Glcβ(1–2)Glcβ1–		Glcβ1–	H ₂	H	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	804.38	82
rebaudioside E	A	Glcβ(1–2)Glcβ1–		Glcβ(1–2)Glcβ1–	H ₂	H	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₃	966.43	86
rebaudioside B	A	H		Glcβ(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	804.38	70
rebaudioside A	A	Glcβ1–		Glcβ(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₃	966.43	70
rebaudioside D	A	Glcβ(1–2)Glcβ1–		Glcβ(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₈	1128.48	86
rebaudioside I	A	Glcβ(1–3)Glcβ1–		Glcβ(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₈	1128.48	71
rebaudioside M	A	Glcβ(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–		Glcβ(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₅₆ H ₉₀ O ₃₃	1290.54	71
–	A	Glcβ1–		Glcβ(1–6)Glcβ(1–2)Glcβ1–	H ₂	H	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₃	966.43	72
rebaudioside L	A	Glcβ1–		Glcβ(1–6)Glcβ(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₈	1128.48	71
<i>rebaudioside C family [Rhaα(1–2)[±Glcβ(1–3)]Glcβ1–]</i>									
dulcoside A	A	Glcβ1–		Rhaα(1–2)Glcβ1–	H ₂	H	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₇	788.38	87
dulcoside B	A	H		Rhaα(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₇	788.38	71
rebaudioside C	A	Glcβ1–		Rhaα(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₂	950.44	88
[dulcoside B]									87
rebaudioside H	A	Glcβ1–		Glcβ(1–3)Rhaα(1–2)[Glcβ(1–3)]Glcβ1–	H ₂	H	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₇	1112.49	71



图 1 酚类主要代谢途径

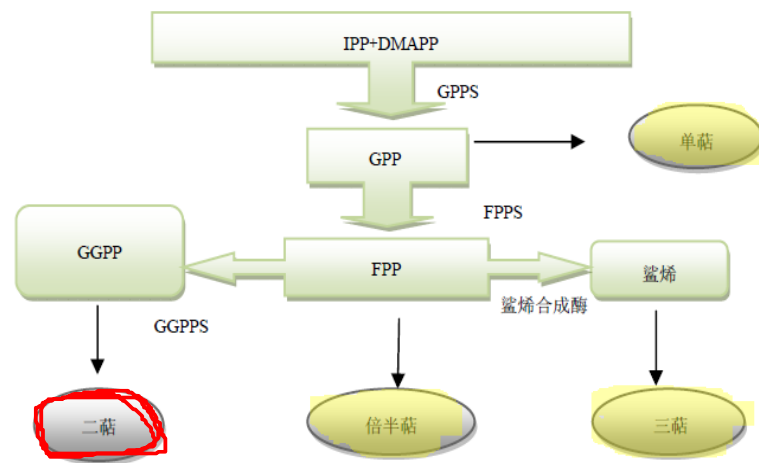
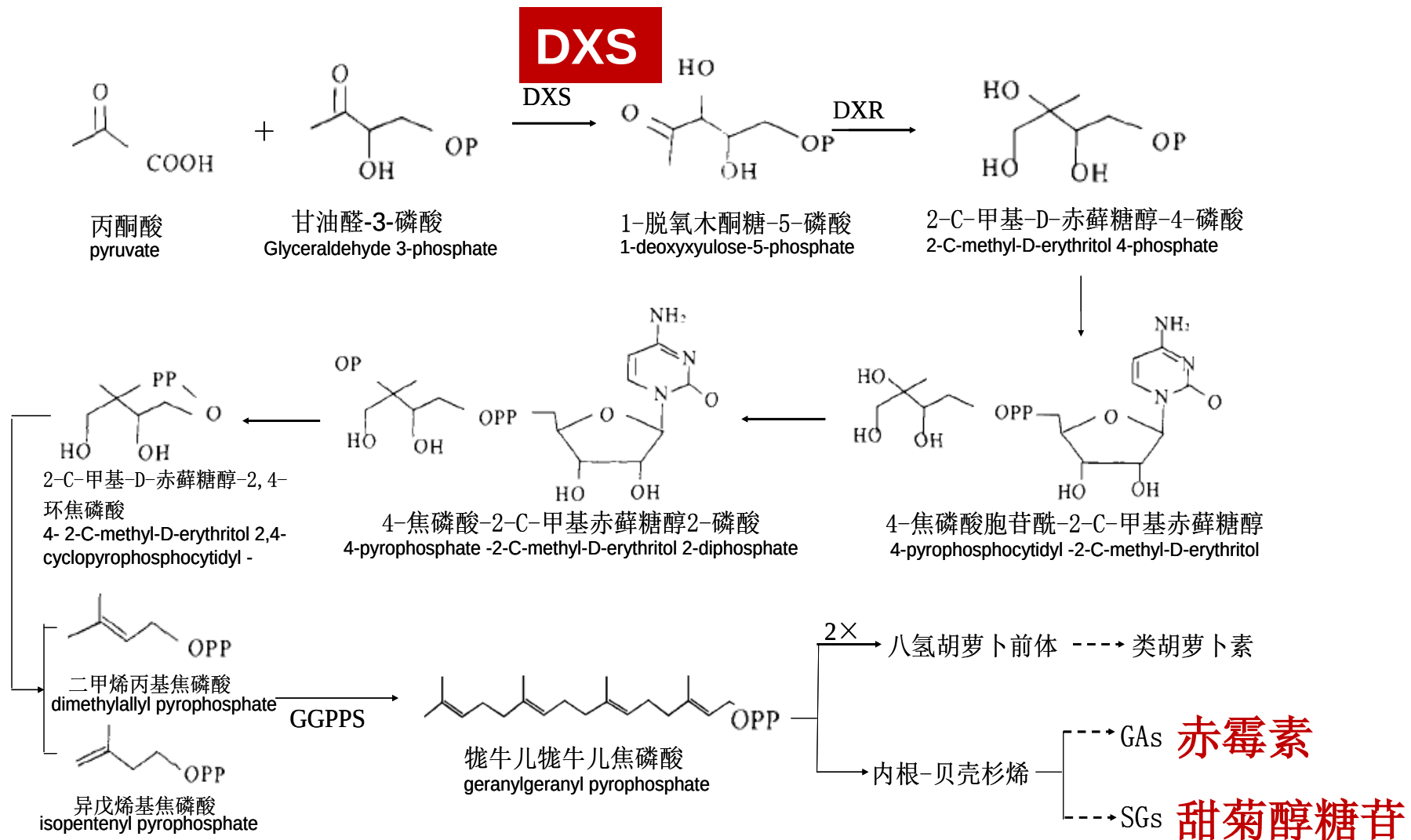


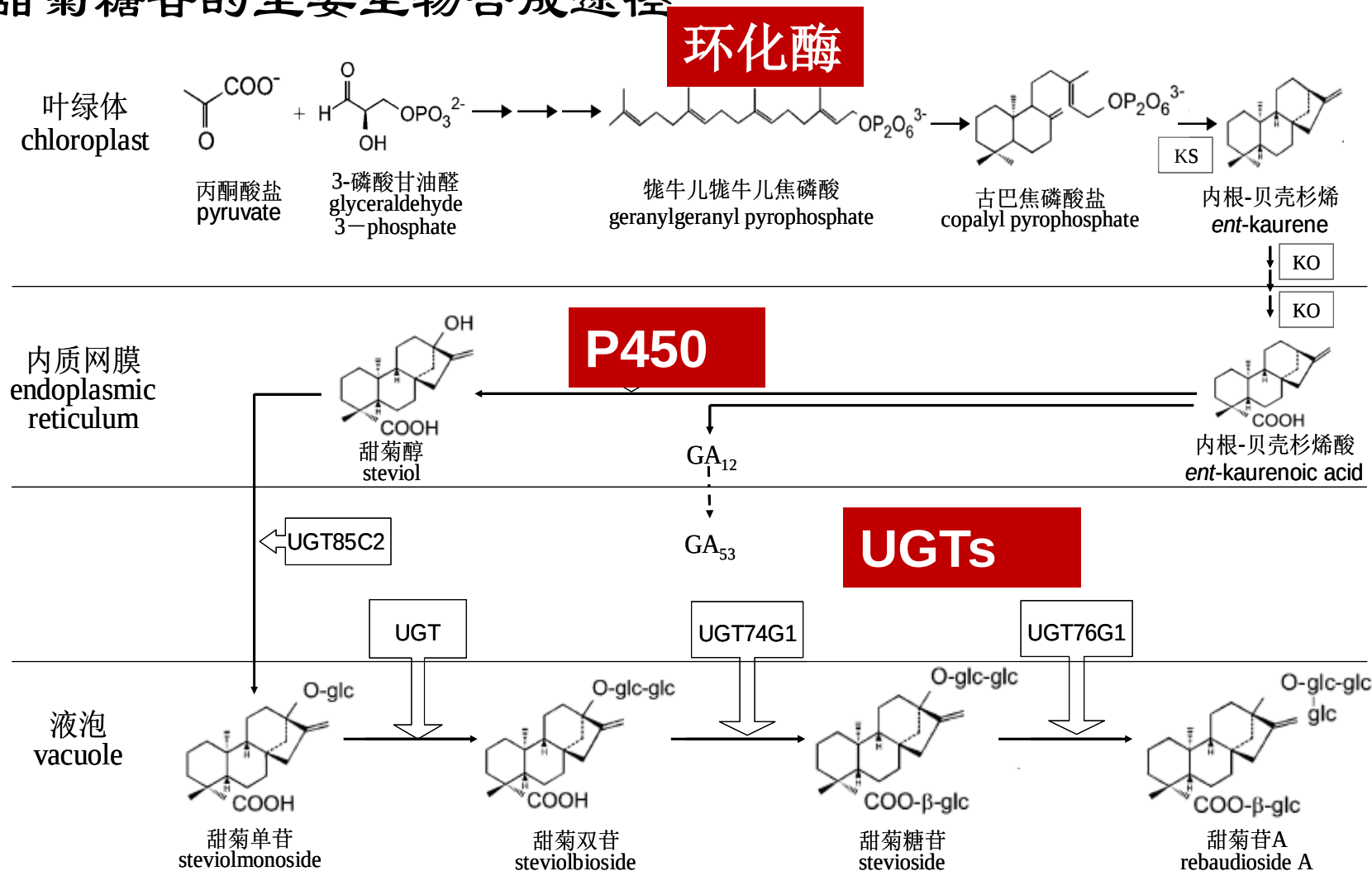
图1 异戊二烯代谢流程图(实线箭头表示中间有一系列酶促反应)

Fig. 1 Isoprene metabolic flow chart (solid arrows refer to a series of enzymatic reactions)

MEP



甜菊糖苷的主要生物合成途径



1	Pathway	Level 1	Level 2	Genes	KOs		
2	Phenylpropanoid biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL10015.Contig1_All	K00430+K09754+K09755+K1836		
3	Stilbenoid, diarylheptanoid and	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL10947.Contig1_All	K09754+K00588+K13065+K0051		
4	Flavonoid biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL10810.Contig1_All	K00660+K09754+K00588+K1306		
5	Tropane, piperidine and pyridin	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL14496.Contig1_All	K08081+K18606+K00815+K1445		
6	Isoquinoline alkaloid biosynthe	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL10851.Contig1_All	K01592+K00815+K14455+K1584		
7	Streptomycin biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL10214.Contig1_All	K01835+K00844+K01858+K0109		
8	Novobiocin biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL18076.Contig11_All	K00815+K00817		
9	Butirosin and neomycin biosynth	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL10634.Contig1_All	K00844		
10	Glucosinolate biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL14699.Contig1_All	K12153+K13027+K11820		
11	Caffeine metabolism	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL14764.Contig1_All	K00106+K00365		
12	Flavone and flavonol biosynthes	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL15004.Contig1_All	K10757+K05279+K05280		
13	Betalain biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL10504.Contig1_All	K15777+K00505		
14	Anthocyanin biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL11056.Contig2_All	K12338+K12930		
15	Aflatoxin biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL17233.Contig1_All	K11262+K17644		
16	Isoflavonoid biosynthesis	Metabolism	Biosynthesis of other s	CL3592.Contig1_All	K13260		
17	Penicillin and cephalosporin bi	Metabolism	Biosynthesis of other s	Unigene51246_All	K00273		

萜类合成途径统计结果: metabolism\terpenoids.xls (对应 ko00900)

[illegible]

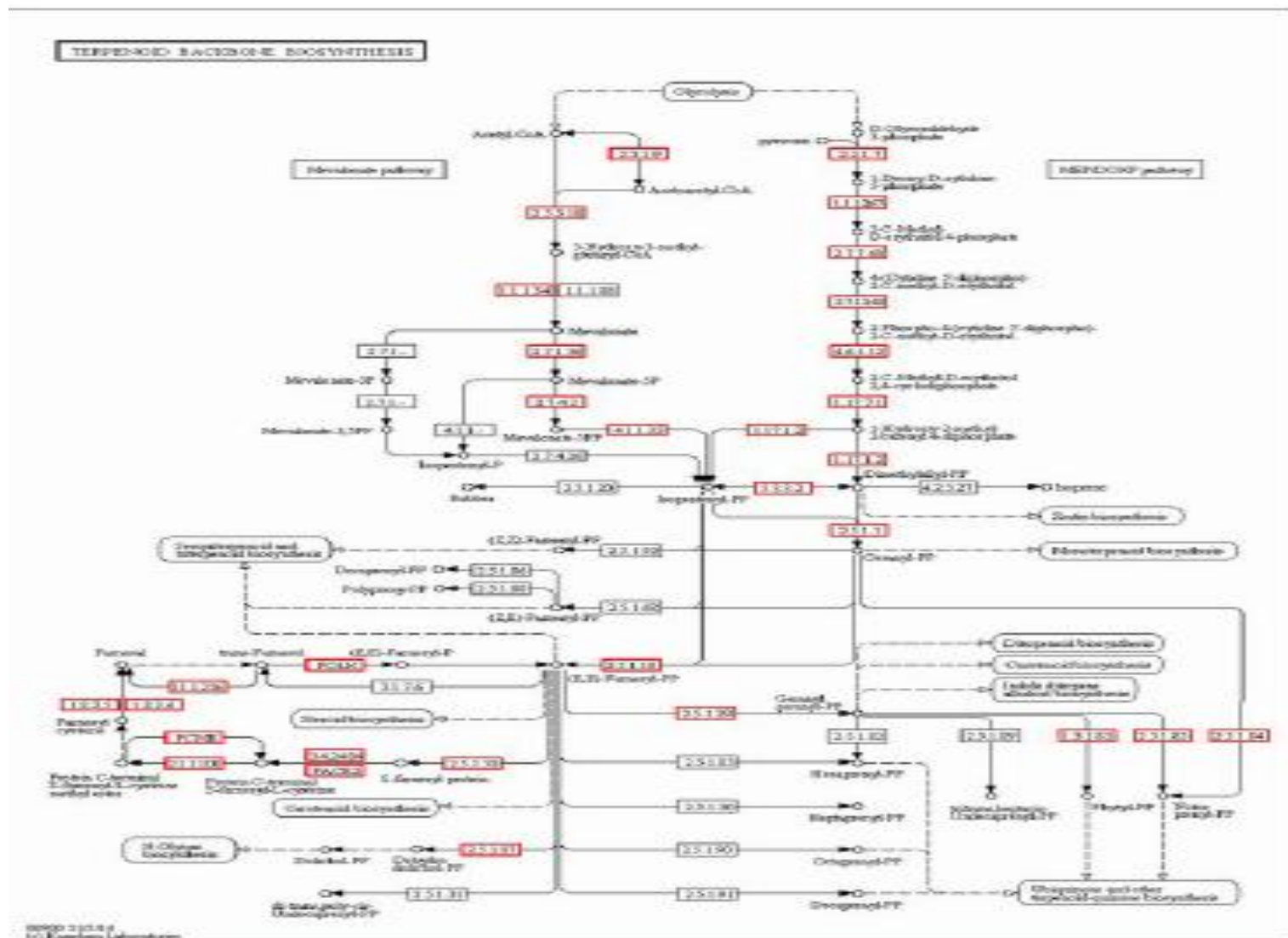
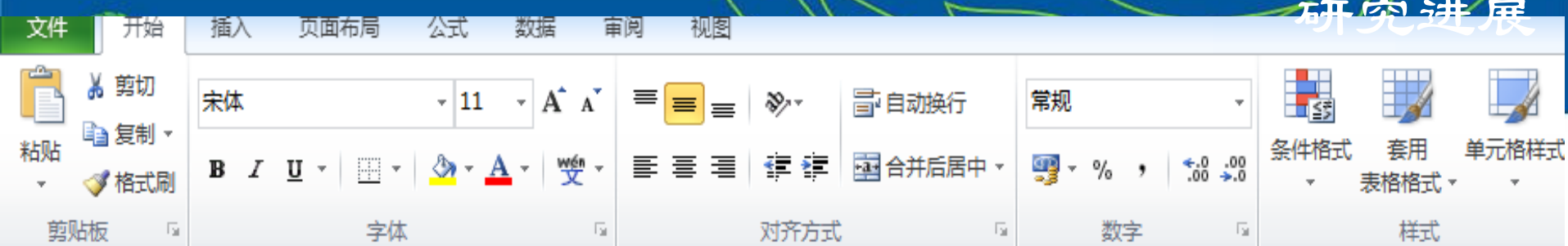


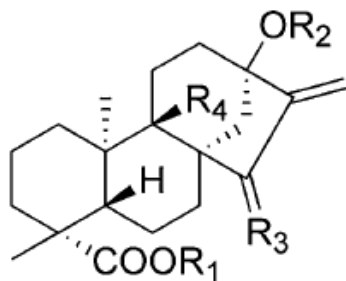
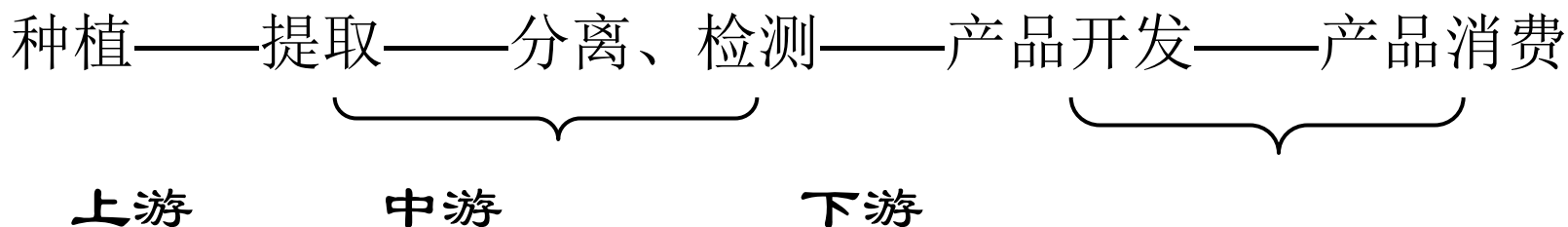
图 2-2 KEGG 数据库中 Terpenoid backbone biosynthesis 的详细信息



A1		GeneID										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
103	Unigene26164_All	gi 190692	318.5	#####	UDP-glucosp	Q9LTA3	219	1.00E-67	UDP-glycc	--	--	--
104	Unigene26956_All	gi 214357	181.8	#####	UDP-glucosp	Q940V3	318	#####	UDP-glycc	BS_yojK	50.8	0
105	Unigene36178_All	gi 224140	175.3	1.00E-51	hypothetisp	Q9LTA3	145	5.00E-41	UDP-glycc	--	--	--
106	Unigene36862_All	gi 190692	136	1.00E-37	UDP-glucosp	Q940V3	114	2.00E-30	UDP-glycc	--	--	--
107	Unigene37152_All	gi 224140	388.7	#####	hypothetisp	Q940V3	229	4.00E-70	UDP-glycc	BS_yojK	48.5	0
108	Unigene38941_All	gi 379936	95.9	2.00E-23	UDP-glyccsp	Q9ZQ96	70.5	7.00E-15	UDP-glycc	--	--	--
109	Unigene45907_All	gi 296082	139	1.00E-40	unnamed psp	Q9SGA8	77	5.00E-17	UDP-glycc	--	--	--
110	Unigene46296_All	gi 566166	119.8	1.00E-30	UDP-glucosp	Q9SGA8	88.2	8.00E-20	UDP-glycc	--	--	--
111	Unigene47855_All	gi 501524	67.8	2.00E-13	UDP-glyccsp	Q9FI98	45.1	0.000005	UDP-glycc	--	--	--
112	Unigene51150_All	gi 214357	137.9	1.00E-38	UDP-glucosp	Q940V3	104	9.00E-27	UDP-glycc	--	--	--
113	Unigene52461_All	gi 190692	185.7	3.00E-56	UDP-glucosp	Q940V3	139	4.00E-39	UDP-glycc	--	--	--
114	Unigene54236_All	gi 460408	75.5	1.00E-15	PREDICTELsp	Q9ZQ96	69.3	5.00E-14	UDP-glycc	--	--	--
115	Unigene56266_All	gi 214357	94	1.00E-21	UDP-glucosp	Q940V3	66.2	2.00E-12	UDP-glycc	--	--	--
116	Unigene57056_All	gi 379936	385.2	#####	UDP-glyccsp	Q9FI98	276	3.00E-87	UDP-glycc	slr1125	54.7	--
117	Unigene58566_All	gi 214357	96.7	1.00E-22	UDP-glucosp	Q940V3	70.9	5.00E-14	UDP-glycc	--	--	--
118	Unigene62204_All	gi 470146	230.3	8.00E-72	PREDICTELsp	Q9FI98	189	1.00E-56	UDP-glycc	--	--	--
119	Unigene77531_All	gi 214357	120.9	1.00E-32	UDP-glucosp	Q940V3	82	5.00E-19	UDP-glycc	--	--	--
120	Unigene78336_All	gi 379936	97.8	2.00E-23	UDP-glyccsp	POC7P7	75.1	8.00E-16	UDP-glycc	--	--	--
121	Unigene125369_All	gi 379936	107.5	3.00E-27	UDP-glyccsp	Q9LMF1	73.9	8.00E-16	UDP-glycc	--	--	--
122												
123												
124												

4、甜叶菊中编码UGT的基因筛选

甜叶菊研究的几点思考



甜菊糖苷有50多种

甜菊糖苷组分的生产

酶改法 发酵法

植物生物反应器对甜叶菊有效活性成分合成影响。

基因编辑技术对甜叶菊中甜菊糖苷成分、含量的影响。



谢谢各位！