

## 马毛色遗传机理研究进展

赵若阳, 赵一萍, 李蓓, 格日乐其木格, 张心壮, 陶克涛, 图格琴,  
旭仁其木格, 青柏, 李超, 白东义, 芒来

内蒙古农业大学动物科学学院, 内蒙古自治区马属动物遗传育种与繁殖重点实验室, 呼和浩特 010018

**摘要:** 动物毛色是人类正向选择产生的表型之一, 在遗传与进化过程中扮演着重要角色。其中马的毛色丰富多变, 单从表型无法准确判别其属于哪种毛色, 造成马品种登记时毛色性状记录不准确, 因此研究马毛色形成机理在育种工作中具有重要意义。随着基因组学及测序技术的日益成熟, 马毛色形成遗传机理的研究不断深入, 并发现不同毛色性状与特定疾病之间的相关性。本文从遗传学的角度对马的毛色进行归类, 对与其形成的相关基因、作用机理及应用等研究进展进行了综述, 以期对马毛色形成机理的系统性研究和马匹选育提供借鉴和参考。

**关键词:** 马; 毛色; 遗传机理; 基因调控

## Overview of the genetic control of horse coat color patterns

Ruoyang Zhao, Yiping Zhao, Bei Li, Gerelchimeg Bou, Xinzhuang Zhang, Togtokh Mongke, Tugeqin Bao, Shurenchimeg Gereliin, Tsimbai Gereltuun, Chao Li, Dongyi Bai, Manglai Dugarjaviin

*College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University; Inner Mongolia Key Laboratory of Equus Genetics, Breeding and Reproduction, Hohhot 010018, China*

**Abstract:** Mammalian coat color is one of the first phenotypic changes resulting from positive selection by humans, and it serves important roles in genetic and evolutionary processes. Among them, horses show a broad variety of coat color patterns, based on which it is difficult to distinguish the real phenotypes, resulting in confused records in horse breed registration. Thus, research in the genetic mechanisms on the development of coat color patterns is significant in horse reproduction and breeding. With the recent establishment of genomics and sequencing technologies, there are significant advances in

收稿日期: 2017-11-09; 修回日期: 2018-04-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31472070, 31360538), 国家重点研发计划项目(编号: 2017YFE0108700), 内蒙古自治区自然科学基金重大项目(编号: 2017ZD06), 内蒙古自治区科学技术厅项目(编号: 201603002, 201603008)和内蒙古自治区研究生科研创新计划项目(编号: B20171012911)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 31472070, 31360538), the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFE0108700), the Natural Science Foundation Major Project of Inner Mongolia (No. 2017ZD06), Inner Mongolia Science And Technology Department Construction Project (Nos. 201603002, 201603008), Graduate Scientific Research Innovation Project of Inner Mongolia (No. B20171012911)]

作者简介: 赵若阳, 在读博士生, 专业方向: 动物遗传育种与繁殖。E-mail: zhaoruoyang@foxmail.com

通讯作者: 芒来, 双博士, 教授, 研究方向: 马属动物遗传育种与繁殖。E-mail: dmanglai@163.com

白东义, 博士, 讲师, 研究方向: 马属动物遗传育种与繁殖。E-mail: baidongyi1983@163.com

DOI: 10.16288/j.yczs.17-371

网络出版时间: 2018/4/28 16:10:56

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20180428.1610.002.html>

research in the genetics of horse coat colors, which demonstrate that special coat colors could be associated with certain diseases. In this review, we classify horse coat colors from the perspective of genetics, and summarize the recent research progresses of the associated genes and molecular mechanisms on horse coat color development and its application, thereby providing references to further systematic research on horse coat color patterns and their practical uses in horse breeding.

**Keywords:** horse; coat color pattern; genetic mechanism; gene regulation

马(*Equus caballus*)属于马科, 马属, 草食性动物。据 2016 年联合国国家畜多样性信息系统(DAD-IS)数据显示, 全世界约有 800 多个马品种。5000~6000 年前, 马被人类驯服, 在古代农业生产、交通运输和军事活动中发挥了关键作用, 随着科技的进步, 马役用价值被机器取代, 现今逐渐用于休闲骑乘、观光旅游等。动物毛色多样性由于人类正向选择而产生<sup>[1]</sup>, 是品种登记不可或缺的内容。对史前马化石的相关研究表明, 许多影响马毛色的等位基因驯化前就已经在祖先群体中表现出多态性, 驯化过程引发了不同等位基因频率的改变, 产生了种类繁多的马毛色表型<sup>[2]</sup>, 单从表型无法准确判别马毛色, 使马品种登记混乱。于是, 究竟哪些基因参与决定马的毛色以及表达过程如何被调控引起了科研人员极大的兴趣。此外, 马毛色与健康状况相关联, 对马品种选育也有着重要意义。某些特殊毛色马存活率不高<sup>[3]</sup>, 如何在选育工作中利用基因筛查淘汰此类个体同样也是关注的焦点。因此, 毛色相关候选基因的筛选与确定是马毛色研究在遗传学领域的关键, 研究其在生物学通路中的作用与疾病的相关性可为马匹选育工作提供依据。

## 1 马的毛色分类

马毛分三类, 即被毛、长毛和触毛。被毛是指马体表面的短毛, 一年更换两次, 春夏短而稀, 秋冬长而密; 长毛有鬃毛、尾毛等; 触毛分布于嘴唇、鼻孔、眼睛周围。马的毛色主要指被毛和长毛的颜色<sup>[4]</sup>。以往的毛色分类学中, 人们通常只关注马被毛多样的颜色表型, 并未深究其形成的分子机理。马毛色的命名直接以肉眼观察为主, 或简单地以首次发现这类毛色马的人名或主产地来命名, 会导致关于马毛色的词汇在不同的语言中无法统一, 在马

种选育登记时造成混淆。科研人员发现, 动物繁复的毛色从基因角度分类有章可循。马的毛色并不符合人们固有的认知: 白色作为底色, 其他颜色叠加形成; 恰好相反, 是由若干较深且单一的颜色被影响色素合成的修饰基因和突变位点作用而形成<sup>[5]</sup>。修饰基因对主基因有不同程度的影响, 但是单独存在时不发挥作用<sup>[6]</sup>。研究表明, 哺乳动物中存在着决定毛色呈黑色的主基因, 而且有多种修饰基因存在, 可抑制色素合成形成灰色、褐色或黄色<sup>[7]</sup>。这些修饰基因能降低色素表达量, 但当主基因决定白化时, 任何修饰基因都不起作用。另外, 某些修饰基因还可抑制主基因的表达, 如鸡(*Gallus gallus*)中存在能抑制色素合成的显性修饰基因<sup>[8]</sup>, 并且对主基因有上位效应。

因此, 从遗传机理的角度对马的毛色进行分类是相对科学的方法。将马的毛色分为基础毛色、淡化毛色及白斑和褪色(包括白色)3 大类型。

基础毛色(base color)在马群中比较普遍, 可分为骝毛(bay)、褐骝毛(seal brown)、栗毛(chestnut)和黑毛(black) (图 1: A~D)。马群体中常见的颜色为骝色, 骝毛马躯干颜色不一, 由浅黄色到黑褐色, 马鬃、马尾、耳尖和腿的下半部分为黑色。与骝毛马相比, 褐骝毛马躯干偏红褐色, 另外一些褐色区域分布于肋部和腿的上半部、鼻口部和眼周, 其他部位为黑色。栗毛马通体为红褐色。黑毛马全身皆为黑色, 胎毛褪去后出现永久黑色, 没有白斑。

有一类修饰基因可以不同程度地抑制皮肤或毛囊中真黑素、褐黑素合成。这些基因自由组合, 独立或共同发挥作用形成了马的淡化毛色(dilution), 包括奶酪色毛(cream)、珍珠色毛(pearl)、香槟色毛(champagne)、银斑毛(silver)和深兔褐毛(dun)等<sup>[5]</sup>。奶酪色毛马近似白色, 通常眼睛为蓝色。珍珠色毛马起源于利比里亚, 躯体由浅粉色到杏黄色, 伴有

基础毛色



淡化毛色



白斑和褪色

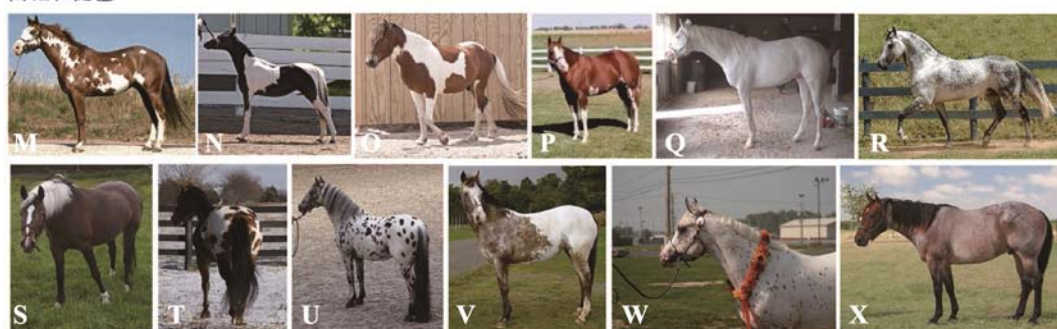


图 1 马的毛色分类

Fig. 1 Classification of horse coat colors

A: 骝毛; B: 褐骝毛; C: 栗毛; D: 黑毛; E: 银鬃毛; F: 奶酪色毛; G: 珍珠色毛; H: 香槟色毛; I: 银斑毛; J: 黄兔褐毛; K: 淡粉色毛; L-1~5: 兔褐毛及别征; M: 分背花毛; N: 越背花毛; O: 越背花毛; P: 沙边毛; Q: 白毛; R: 青毛; S~W: 豹点毛; X: 沙毛。以上图片均引自 <https://en.wikipedia.org/wiki/>, 符合 CC BY 2.0、CC BY 2.5 和 CC BY-SA 3.0 开放版权协议或属于公共领域。

蓝色眼睛, 大量出现于美国花马(Paints)和夸特马(Quarter)中。香槟色毛马被毛和皮肤变淡呈金色, 通常有着琥珀色的眼睛。银斑毛马毛色呈银色或巧克力色, 通常四肢与尾毛的颜色比身体浅(图 1 E~K)。兔褐毛马是一种野生毛色, 其特征是背部有一条引人注目的深色背线(图 1: L-1~5)。

另一类修饰基因可在基础毛色及淡化毛色之上进行调控形成更为特殊的毛色表型, 如白斑(white spotting)、褪色(depigmentation)等<sup>[9~11]</sup>。分背花毛马的白斑只出现在肋中部、颈部及腹侧, 而不越过背中线(图 1 M)。越背花毛马则相反, 躯干有横贯背部与四肢的白色斑块(图 1 N, O), 大约占皮肤的 10%。

沙边毛马四肢有白斑并向上延伸, 面部白斑穿过眼睛, 且白斑周围有不规则的边界(图 1 P)。白毛马被毛通体为白色, 皮肤呈粉色, 眼睛为黑色或棕色(图 1 Q)。豹点毛马属于一类特殊的白斑模型, 全身或局部具有大小不一的圆形或椭圆形斑点, 斑点含有色素或为白色, 分布没有规律(图 1: S~W), 多个马种皆有此类表型, 如阿帕卢萨马(Appaloosa)、诺里克马(Noriker)、美国微型马(American miniature horse)、英国斑点矮马(British spotted pony)和美国矮马(pony of the Americas)<sup>[12, 13]</sup>。随年龄增加, 青毛马白色被毛逐渐增多, 最终颜色趋近于白色(图 1 R)。以往的分类将青毛马(grey)按表型直接归入白斑表



型, 但因其色素合成是随时间推移而衰减的, 准确分类应将其归到褪色表型中。沙毛马(roan)通常表型为白毛与有色毛混杂均匀地分布于全身, 头部、身体、尾部和四肢的下半部分没有白毛(图 1 X)。少数个体携带可产生腿部白斑表型的基因后与沙边毛马表型极为相似, 难以用肉眼区分<sup>[4,7]</sup>。与青毛马相比, 典型的沙毛马白色毛的数量不会随着年龄增长而改变。还有一类特殊白斑表型出现在马的四肢或头部, 因白色斑块形状特别, 被称作马的别征, 在马品种毛色登记时单独作为一项进行登记。白斑出现于头部, 称为“额刺毛”或“星”; 出现于四肢则按斑块大小和位置命名, 如“踏雪”、“管白”等等<sup>[4]</sup>。

## 2 马毛色形成的遗传机理

### 2.1 产生基础毛色表型的遗传机理

基础毛色由两个基因座 *extension*(E)和 *agouti*(A)相互作用, 最终影响黑色素细胞的功能形成<sup>[14,15]</sup>。黑色素小体(包括真黑素小体和棕黑素小体)是色素生成的细胞器, 不同的基因座决定着真黑、棕黑素小体是否产生相应的色素, 即真黑素(黑色、棕色相关色素)或棕黑素(红色、黄色相关色素)。E 基因座编码黑色素细胞皮质激素受体 1 (melanocortin-1 receptor, MC1R), 而 A 基因座编码 MC1R 的拮抗剂——刺鼠信号蛋白(agouti-signalling protein, ASIP)。MC1R 结合  $\alpha$ -促黑色素( $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)诱导剂产生真黑素, 通过与拮抗剂 ASIP 竞争结合产生棕黑素, 二者的相互作用决定合成真黑素与棕黑素的含量<sup>[16]</sup>。最新研究表明, E 和 A 基因座不仅影响马的毛色, 同时还影响马的行为<sup>[17]</sup>。

骊毛马由基因座 A、E 共同决定, 显性遗传, 位于 A 基因座的 *agouti* 基因限制真黑素只在马的腿部下半部、鬃、耳尖和尾部合成。若 A 基因座上的 A 等位基因突变为 A<sup>t</sup>(A<sup>t</sup>/–)则产生了褐骊毛表型<sup>[5]</sup>。E 基因座上野生型等位基因 E 隐性突变为 e (e/e), MC1R 基因功能缺失产生栗毛马<sup>[18]</sup>。Wagner 等<sup>[19]</sup>发现, 在黑森林马品种(Black Forest Breed)中还存在另一类隐性等位基因 e<sup>a</sup> (e/e<sup>a</sup>), 此突变导致该基因编码的 84 位氨基酸由天冬氨酸变为天冬酰胺。E 基因座不同类型的基因型(e/e 或 e/e<sup>a</sup>)均可产生栗色表型,

但可能影响栗色的深浅<sup>[20]</sup>。栗色表型对于其他基础毛色类型具有上位性, 因此非栗色基础毛色马的 E 基因座上一定存在一个野生型等位基因 E (E/–)。马 22 号染色体 *agouti* 基因外显子 2 上 11 bp 的缺失 (g.2174-2184del)产生移码突变, 导致 ASIP 蛋白变性失去功能, A 等位基因隐性突变为 a 导致产生黑毛马(a/a)<sup>[20,21]</sup>, 基因型表型详见表 1。

### 2.2 淡化毛色表型形成的遗传机理

多种毛色淡化相关基因表达不同程度地抑制了马基础毛色的色素合成途径, 因而形成奶酪色毛、珍珠色毛、香槟色毛、银斑毛等(图 2)。抑制色素合成的途径主要有两种, 即直接抑制色素合成通路或间接抑制色素小体的运输, 可以分别或同时影响真黑素和棕黑素的合成。

*Cream* (Cr)基因座决定了多类淡化毛色, 半显性遗传。杂合子中棕黑素合成被抑制, 毛色由棕红变黄, 产生了以下毛色: 银鬃毛(palomino), 在帕洛米诺马中常见, 浅栗色被毛伴有淡黄色或奶油色的长毛; 黄兔褐毛(buckskin), 被毛呈浅金色。显性纯合子颜色更浅, 如奶酪色毛(cremello)和淡粉色毛(perlino), 若真黑素合成同时受阻, 还会产生烟酪色毛(smoky cream)<sup>[4,5]</sup>。研究表明, 溶质载体 45 家族 A2(solute carrier 45 family A2, *SLC45A2*)是该表型的候选基因, 可编码膜相关转运蛋白(membrane-associated transporter protein, MATP), *SLC45A2* 基因外显子 2 中第 457 个碱基 G 替换为 A, 导致编码的 MATP 蛋白功能缺失产生了这类表型<sup>[22,23]</sup>。但该基因的确切功能目前尚不明确。

珍珠色毛由 *Pearl*(Pr)基因座决定, 研究表明, 产生此类表型的候选基因也是 *SLC45A2*, 具体突变位点目前尚未确定<sup>[24]</sup>。与奶酪色毛不同, 珍珠色毛隐性遗传<sup>[5]</sup>, 只有在隐性纯合子中真黑素与褐黑素合成才会受阻, 被毛颜色变浅; 在杂合子中, 被毛颜色不变, 但皮肤会出现若干浅色斑点。

香槟色毛由 *Champagne* (CH)基因座决定, 显性遗传。纯合或杂合个体中, 真黑素和棕黑素合成均可受到抑制, 因此单从表型无法判别是纯合子还是杂合子。CH 基因座定位于马 14 号染色体, 候选基因溶质载体 36A 家族成员 1 (solute carrier 36 family

A1, *SLC36A1*)外显子 2 中的一个单核苷酸突变位点, 导致编码的溶酶体氨基酸转运蛋白(lysosomal amino acid transporter 1, LYAAT1/PAT1) 第 63 位氨基酸由苏氨酸替换为精氨酸, 从而产生了香槟色毛<sup>[25]</sup>。有研究者认为 *SLC36A1* 基因协助调节胞内 pH, 并参与黑色素小体的成熟。徐苹等<sup>[26]</sup>通过对中国家马的研究, 发现 *SLC36A1* 基因有 9 种单倍型, 但仍未确定突变位点与香槟色毛之间的确切关系。

表 1 马毛色基因型及表型

Table 1 Loci, alleles and phenotypes of horse coat color patterns

毛色类别	基因座	等位基因	等位基因型及表型
基础毛色	E	E	E/-: 在皮肤及毛发中有黑色素合成
		e	e/e: 栗毛(chestnut)
	A	A	A/-: 加 E/-产生骝毛(bay)
		a	A <sup>l</sup> /-: 加 E/-产生褐骝毛(seal Brown)
		A <sup>t</sup>	a/a: 加 E/-产生黑毛(black)
淡化毛色	Cr	Cr	C/C: 无此类表型
		C	C/Cr: 银鬃毛(palomino), 黄兔褐毛(buckskin)
			Cr/Cr: 奶酪色毛(cremello), 淡粉色毛(perlino)
	Prl	Prl	Prl/-: 无此类表型
		prl	prl/prl: 珍珠色毛(pearl)
	Ch	Ch	CH/-: 香槟色毛(champagne)
		ch	ch/ch: 无此类表型
	Z	Z	Z/-: 银斑毛(silver)
		z	z/z: 无此类表型
	D	D	D/-: 兔褐毛(dun)
		d	d/d: 无此类表型
白斑和褪色	O	O	O/o: 分背花毛(overo)
		o	o/o: 无此类表型
			O/O: 致死
	TO	TO	TO/-: 越背花毛(tobiano)
		to	to/to: 无此类表型
	Sb	Sb	Sb/-: 沙边毛(sabino)
		sb	sb/sb: 无此类表型
	W	W	W/W: 致死
		w	W/w: 白毛(white)
			w/w 无此类表型
	LP	Lp	Lp/Lp: 少量白斑
		lp	Lp/lp: 豹点毛(leopard complex spotting)
			lp/lp: 无此类表型
	G	G	G/-: 青毛(grey)
		g	g/g: 无此类表型
	Rn	Rn	Rn/Rn: 致死
		rn	Rn/rn: 沙毛(roan)
			rn/rn: 无此类表型

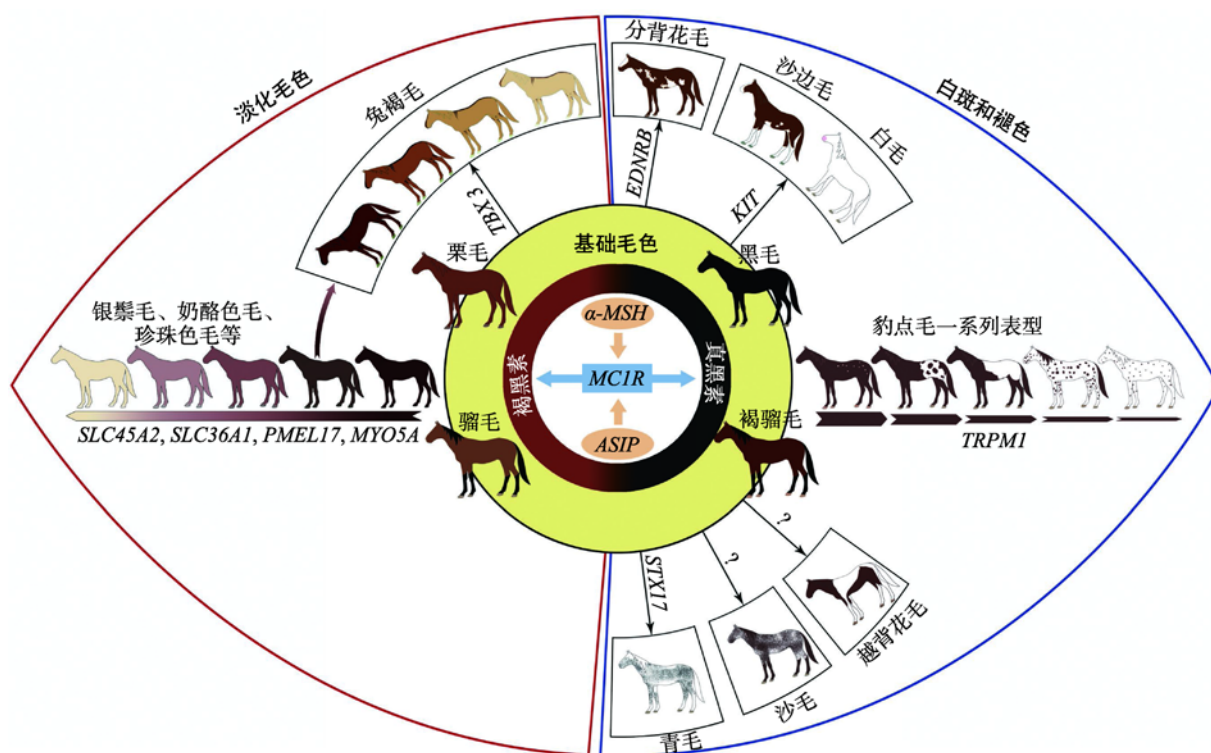


图 2 基础毛色、淡化毛色及白斑和褪色表型形成的遗传机理

Fig. 2 The genetic mechanism of horse coat color development

银斑毛马由 *Silver* (*Z*) 基因座决定, 真黑素合成受抑制, 褐黑素合成不受影响, 马毛色变淡呈现“斑驳纹”, 显性遗传, 显性纯合子的颜色比杂合子更浅<sup>[27]</sup>。马 *Z* 基因座定位于 6 号染色体 4.9 Mb 区间内<sup>[28]</sup>, 分别编码功能性候选基因前黑素小体蛋白 17 (pre-melanosomal protein 17, *PMEL17*) 和 *SILV* (silver homolog)<sup>[27,29]</sup>。该毛色的形成是由于 *PMEL17* 基因外显子 11 上第 1457 个碱基由 C 替换为 T, 导致编码的第 618 位氨基酸由精氨酸错义突变为半胱氨酸<sup>[27]</sup>, 影响了前黑素小体的合成<sup>[30,31]</sup>。此外, 马先天性瞳孔异常 (multiple congenital ocular anomalies, MCOA) 与银斑毛表型相关。普遍认为, MCOA 的主要表型为虹膜睫状体囊肿<sup>[32,33]</sup>。Andersson 等<sup>[31]</sup>认为, 马为杂合子时, MCOA 表现为虹膜睫状体囊肿; 为纯合子时, 表现为瞳孔异常<sup>[34,35]</sup>。

兔褐毛马由 *Dun* (*D*) 基因座决定, 显性遗传。不同于其他毛色淡化相关基因的作用, 色素合成受阻后, 马背中线凸显出一道黑色条纹并伴随出现其他原始别征<sup>[36]</sup>。与 *CH* 基因座类似, *D* 基因座可同时抑制真黑素和褐黑素合成, 纯合子与杂合子无

法从表型上进行区分。Imsland 等<sup>[37]</sup>研究发现, *T-box 3* (*TBX3*) 基因是此表型的候选基因, 兔褐毛马背中线处毛囊中局部高表达 *TBX3* 转录因子, 导致毛囊黑色素细胞分布不均匀, 使色素在毛囊中不对称沉积, 毛干中分布了大量黑色素细胞和色素颗粒, 背中线颜色深于体侧从而产生兔褐毛表型<sup>[37]</sup>。

除上述几种较为常见的淡化毛色外, 还存在一些特殊的毛色淡化类型。如 Coat Color Dilution Lethal (CCDL), 又称 Lavender Foal syndrome (LFS), 是一种隐性遗传病, 纯合子个体色素合成减少产生一类较柔和的毛色, 如浅灰色、青灰色、浅栗色, 有时为淡紫色。此类毛色个体在出生后可能由于神经障碍疾病致死<sup>[38]</sup>。受此疾病影响的马驹通常存在各式各样的神经性问题, 如强直性癫痫、角弓反张、躯干僵硬和眼球震颤等<sup>[3]</sup>, 同时还经常伴随着轻度白细胞减少症<sup>[3, 39]</sup>。这些神经上的损伤致使马驹不能正常站立与饲喂, 如果出生后没有立即死亡, 也会对其采取安乐死。据报道, LFS 最常出现于阿拉伯马的埃及亚群中<sup>[38]</sup>。Brooks 等<sup>[40]</sup>于 2010 年完成了对 *LFS* 基因的定位与突变检测, 结果表明马 1 号

染色体上肌球蛋白 VA (*myosin VA*, *MYO5A*) 基因外显子 30 缺失(g.138235715del), 产生移码突变, 导致转录提前终止, 致使翻译的蛋白羧基端缺失, 球状尾部的促分泌囊泡-特异结合域受损伤, 阻碍了转运细胞器(位于囊泡分泌特异性结合位点)结合到正确的受体上<sup>[41,42]</sup>, 最终囊泡运输功能异常, 树突细胞如黑色素细胞和神经元细胞等无法发挥作用。

### 2.3 引起白斑及褪色表型的遗传机理

对马匹白斑性状遗传规律的研究开展较早<sup>[43]</sup>。白斑表型可出现在任何一种基础毛色或淡化毛色马上(图 2)。这类表型的成因一般是早期胚胎发育时黑色素细胞分化与增殖缺陷, 影响了色素合成<sup>[44]</sup>。而褪色表型大多是由于马匹衰老过程中, 色素细胞不断凋亡, 色素合成持续减少所致<sup>[45]</sup>。一些白斑和褪色表型相似, 仅以外表判断并不准确, 在生产活动中会经常导致马毛色登记出现错误, 因此 DNA 检测可在育种登记时可作为准确鉴定马毛色的有效手段<sup>[46]</sup>。马体上白斑类型多种多样, 而大多数表型是修饰基因导致的<sup>[44]</sup>。与其他物种类似, 不同的白斑表型伴随着相应的有害多效性效应<sup>[46, 47]</sup>。

分背花毛由 *Overo*(O) 基因座决定, 显性纯合致死, 这种现象称 lethal white foal syndrome (LWFS 或 OLWS)。患该疾病的马驹生下来毛色接近白色并伴有肠神经节细胞缺乏症, 肠道功能受阻导致其出生不久即死亡<sup>[48,49]</sup>。在夸特马(Quarter Horse)群体中具此表型的马可能还伴随着失聪等症状<sup>[50]</sup>。利用候选基因法证实此现象是由于 B 型内皮素受体(endothelin receptor type B, *EDNRB*)外显子 1 上第 353、354 个二核苷酸 AG 发生错义突变, 导致编码的第 118 位氨基酸由异亮氨酸变为赖氨酸, 破坏了黑色素细胞和肠神经节细胞的功能导致<sup>[51-53]</sup>。目前准确调控机理尚不明确, 但利用 DNA 方法可以检测出此突变<sup>[54]</sup>。

越背花毛存在于多个马品系, 由 *Tobiano* (TO) 基因座决定, 显性遗传。通常纯合子体表的白斑中散布着含色素的杂点, 被称作“ink spots”或“paw prints”, 但这一表型特征不能直接作为判别纯合或杂合个体的依据<sup>[5]</sup>。Smith 等<sup>[55]</sup>在矮种马家族首次发现 TO 基因座与血红蛋白基因座(*Albumin*, ALB)连锁。

进一步研究表明, 此表型与马 3 号染色体上保守的单倍型——*Albumin*(ALB)-B 和 *Vitamin D binding factor* (GC)-S 相关联<sup>[56]</sup>。Bowling 等<sup>[56]</sup>最早提出一种假设, 由于马 3 号染色体上发生了倒位现象, 导致这个区域无法发生重组, 以此解释发生于 TO、ALB 和 GC 基因座之间的强连锁不平衡现象。然而 20 世纪末, Raudsepp 等<sup>[57]</sup>的研究并未检测到这样的倒位。随后, Brooks 等<sup>[10]</sup>利用 FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 技术证实越背花毛马 3 号染色体上确实存在臂间倒位。倒位发生在原癌基因 *KIT* (与多个物种的白斑表型相关) 上, 跨度大约 47 Mb, 但未影响任何编码序列<sup>[10]</sup>。小鼠中相似的染色体倒位却可以导致某些受体异常表达, 最终导致黑色素细胞迁移受阻<sup>[58,59]</sup>。因此这一倒位现象的研究一直以来颇具争议, 后续在美洲和欧洲马种中的研究表明, 倒位与越背花毛表型相关<sup>[60]</sup>。目前产生这一表型的确切分子机理仍无定论。

沙边毛由 *Sabino*(SB) 基因座决定, 其中 *Sabino-1* (SB-1) 型是目前可阐明机理的一种突变类型, 不完全显性遗传。杂合子有着典型的沙边毛表型, 纯合子为白色或接近白色, 只有背部有少量色素沉积。在美国, 很多浅色马种均为 SB-1 型, 尤其是 Tennessee Walking 马和 Missouri Foxtrotter 马<sup>[5]</sup>。*KIT* 基因为该表型的候选基因, 对其基因组 DNA 进行测序揭示了内含子 16 上第 1037 个碱基单碱基替换导致其转录时发生外显子跳读, 外显子 17 缺失, 合成的蛋白功能受损<sup>[9]</sup>。外显子跳读并不完全时虽也能合成一些正常的产物, 但削弱了 3'端竞争性位点的剪接能力, 仍可以影响蛋白功能。含同类突变的小鼠品系造血功能、配子发生及色素合成均受到影响, 而 SB-1 型马却没有生理缺陷<sup>[61]</sup>。沙边毛马具有遗传多样性, SB-1 型的分子机理不能完全解释所有的沙边毛表型<sup>[9]</sup>。*KIT* 基因座上的其他突变位点, 或另外一些基因座也可导致产生沙边毛马。例如, Clydesdale 马和 Shire draft 马虽从外表鉴定属于沙边毛表型, 但对这些群体中抽样检测并没有发现 SB-1 型突变位点<sup>[9]</sup>。

白毛由 *White*(W) 基因座决定, 显性遗传, 具有家系特性, 在美国内布拉斯加州的马种中首次发现了显性纯合致死现象<sup>[62]</sup>。Mau 等<sup>[63]</sup>于 2004 年确定了瑞士 Franches-Montagnes 马 *KIT* 基因的遗传图距,



随后在 *KIT* 基因中发现存在许多新的突变位点共同影响白毛表型<sup>[11,42]</sup>。在不同马品种中, 共计有 12 种 W 位点突变类型, 这些突变可使表型从只有少量白色斑点出现过渡到全身白色, 每种突变发生的概率基本一致<sup>[44]</sup>。因此, DNA 检测不适用于白毛表型。迄今为止, 没有在任何马个体中发现同时存在两个显性等位基因, 这也证实 1969 年 Pulos 和 Hutt 提出的显性纯合致死的假设是成立的<sup>[62]</sup>。在只含有一个显性等位基因的马个体中并没有发现造血功能异常等多效性效应<sup>[13]</sup>。

豹点毛是少数古老的毛色表型之一, 起源于欧洲西部和东部野生型半家养马种, 由 *Leopard complex spotting* (LP) 基因座决定, 在距今 25 000 年左右的马 DNA 样品中能够被检测到<sup>[64]</sup>。数个修饰基因参与可使被毛从出现少量斑点过渡到全白 (Few spots, Snowcap, Leopard complex spotting, Blanket) (图 1: S~W)。在这些修饰基因中, 与典型豹点毛 (图 1 U) 相关的基因型称为 PATN1 型, 定位于马 3 号染色体<sup>[65]</sup>。除了被毛图案, LP 基因座也可决定花斑皮肤、条纹马蹄和白色巩膜等其他表型。在阿帕卢萨马群体中, 显性纯合 LP 基因型与先天静止性夜盲症 (congenital stationary night blindness, CSNB) 相关<sup>[66]</sup>, 这类毛色马在弱光条件下表现出视觉障碍。LP 基因座最初定位于马 1 号染色体上, 瞬时受体势 M 亚基 1 (transient receptor potential melastatin-1, *TRPM1*) 基因被作为后续研究的功能候选基因<sup>[67,68]</sup>。利用实时荧光定量 PCR 分析和精准物理图谱皆证明 *TRPM1* 基因是 LP 和 CSNB 表型的候选基因<sup>[69,70]</sup>。目前在已知编码区内未检测到确切突变位点, 但此表型能够在 *TRPM1* 基因内或相邻的 3 个 SNP 位点 (g.10828-1765T C, g.108288853C T 和 g.108337089T G) 进行 DNA 检测验证<sup>[71]</sup>。Thomas 等<sup>[65]</sup>研究表明, *TRPM1* 基因是不完全显性遗传, 在所研究对象中有 97% 的豹点毛马是杂合子, 且含至少一个显性等位基因。另外, 在马 3 号染色体 *RFWD3* (*RING finger and WD repeat domain 3*) 基因上的 3'-UTR 区, 一个多肽位点 (ECA3:23 658 447T>G) 与 PATN1 型相关联可能产生豹点毛表型<sup>[65]</sup>。

青毛马由 *Grey* (G) 基因座决定, 褪色的比例和部位在不同个体中皆不同。基因座定位于马 25 号染

色体内<sup>[72~74]</sup>。遗传图谱最终确定褪色产生的原因是突触融合蛋白 17 基因 (syntaxin 17, *STX17*) 内含子 6 上有一个 4.6 kb 的重复<sup>[45,75,76]</sup>。这一重复作为顺式作用元件调控 *STX17* 和核受体 NR4A 家族成员 3 基因 (nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3, *NR4A3* 或 *nur77*) 表达上调, 导致黑色素干细胞的异常增生和持续损耗<sup>[5,71]</sup>。纯合子中发生的上述序列重复还与褪色速率加快、被毛色素含量减少、皮肤褪色面积增多和黑色素瘤发生率升高密切相关<sup>[21,72,77]</sup>。

沙毛马虽然表型与沙边毛相近, 但遗传机理不同。*Roan* (RN) 基因座定位于马 3 号染色体上, 与 *KIT* 基因相邻<sup>[48,78]</sup>。与 W 基因座类似, 显性纯合致死<sup>[7]</sup>。精确的突变位点尚未找到, 所以目前只能进行纯合性检测<sup>[46]</sup>。

此外, 马头部或腿部的白色别征由多种基因和复杂的遗传过程参与决定, 在 Franches-Montagnes 马种中发现这类表型与 *KIT* 基因具相关性<sup>[21]</sup>。

### 3 展 望

迄今为止, 马遗传学研究中发现的候选基因多与毛色相关, 育种过程中获得了大量毛色变异个体, 因表型稀有具观赏性, 其种质资源得以保留, 这为后续的理论研究提供了非常好的样本。但事实表明, 这类表型伴随着许多对马匹健康不利的遗传多效性效应, 并不符合选育标准。阐明这些表型的遗传机理可为马种选育提供可靠的依据, 现今已可以运用已知的毛色遗传机理制定更加合理的育种方案。国外的一些实验室已经开展了相关工作, 并用于家畜疾病筛查诊断 (<http://www.horsetesting.com>), 可以在配种前对亲本马匹进行毛色相关基因检测, 鉴定并推测出不同亲本交配后代的基因型或比例, 进而优化配种方案, 尽量排除致病基因的纯合, 筛选得到更加健康的后代<sup>[46]</sup>。

随着科学技术的飞速发展, 不断挖掘马毛色相关新基因及突变位点, 通过马基因组测序技术, 基因图谱确定复杂性状有望成为现实。当越来越多毛色表型的遗传机理得以阐明, 进一步解析色素相关基因之间的联系以及与其他生物学通路的关联, 人们对基因功能间相互关系的理解也将更加深入。



## 参考文献(References):

- [1] Fang MY, Larson G, Ribeiro HS, Li N, Andersson L. Contrasting mode of evolution at a coat color locus in wild and domestic pigs. *PLoS Genet*, 2009, 5(1): e1000341. [DOI]
- [2] Ludwig A, Pruvost M, Reissmann M, Benecke N, Brockmann GA, Castaños P, Cieslak M, Lippold S, Llorente L, Malaspinas AS, Slatkin M, Hofreiter M. Coat color variation at the beginning of horse domestication. *Science*, 2009, 324(5926): 485. [DOI]
- [3] Fanelli HH. Coat colour dilution lethal ('lavender foal a'): syndrome tetany syndrome of Arabian foals. *Equine Veterinary Education*, 2010, 17(5): 260–263. [DOI]
- [4] 韩国才. 相马. 北京: 中国农业出版社, 2014. [DOI]
- [5] Spontenberg DP. *Equine Color Genetics*. 3rd ed. Wiley-Blackwell Publishers, 2009. [DOI]
- [6] Sundström E, Imsland F, Mikko S, Wade C, Sigurdsson S, Pielberg GR, Golovko A, Curik I, Seltenhammer MH, Sölkner J, Lindblad-Toh K, Andersson L. Copy number expansion of the STX17 duplication in melanoma tissue from Grey horses. *BMC Genomics*, 2012, 13(1): 365. [DOI]
- [7] Castle WE. Coat color inheritance in horses and in other mammals. *Genetics*, 1954, 39(1): 35–44. [DOI]
- [8] Scrimshaw NS, Goodland RL, Hutt FB. Variations in the ascorbic acid blood level of hens. *Poult Sci*, 1949, 28(1): 45–51. [DOI]
- [9] Brooks SA, Bailey E. Exon skipping in the *KIT* gene causes a Sabino spotting pattern in horses. *Mamm Genome*, 2005, 16(11): 893–902. [DOI]
- [10] Brooks SA, Lear TL, Adelson DL, Bailey E. A chromosome inversion near the *KIT* gene and the Tobiano spotting pattern in horses. *Cytogenet Genome Res*, 2007, 119(3–4): 225–230. [DOI]
- [11] Haase B, Brooks SA, Tozaki T, Burger D, Poncet PA, Rieder S, Hasegawa T, Penedo C, Leeb T. Seven novel *KIT* mutations in horses with white coat colour phenotypes. *Anim Genet*, 2009, 40(5): 623–629. [DOI]
- [12] Bellone RR. Pleiotropic effects of pigmentation genes in horses. *Anim Genet*, 2010, 41 Suppl 2: 100–110. [DOI]
- [13] Haase B, Obexer-Ruff G, Dolf G, Rieder S, Burger D, Poncet PA, Gerber V, Howard J, Leeb T. Haematological parameters are normal in dominant white Franches-Montagnes horses carrying a *KIT* mutation. *Vet J*, 2010, 184(3): 315–317. [DOI]
- [14] Furumura M, Sakai C, Abdel-Malek Z, Barsh GS, Hearing VJ. The interaction of agouti signal protein and melanocyte stimulating hormone to regulate melanin formation in mammals. *Pigment Cell Res*, 1996, 9(4): 191–203. [DOI]
- [15] Rees JL. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet*, 2003, 37(1): 67–90. [DOI]
- [16] Sakamoto T, Fawcett JA, Innan H. Evaluating the potential roles of the *Gray* and *Extension* loci in the coat coloration of Thoroughbred racing horses. *J Equine Sci*, 2017, 28(2): 61–65. [DOI]
- [17] Jacobs LN, Staiger EA, Albright JD, Brooks SA. The *MC1R* and *ASIP* coat color loci may impact behavior in the horse. *J Hered*, 2016, 107(3): 214–219. [DOI]
- [18] Marklund L, Moller MJ, Sandberg K, Andersson L. A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (*MC1R*) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mamm Genome*, 1996, 7(12): 895–899. [DOI]
- [19] Wagner HJ, Reissmann M. New polymorphism detected in the horse *MC1R* gene. *Anim Genet*, 2015, 31(4): 289–290. [DOI]
- [20] Li B, He XL, Zhao YP, Wang XJ, Mang L, Zhang YR. Molecular basis and applicability in equine color genetics. *Hereditas(Beijing)*, 2010, 32(11): 1133–1140. 李蓓, 何小龙, 赵一萍, 王晓静, 芒来, 张焱如. 马毛色遗传的分子基础与应用. 遗传, 2010, 32(11): 1133–1140. [DOI]
- [21] Rieder S, Hagger C, Obexer-Ruff G, Leeb T, Poncet PA. Genetic analysis of white facial and leg markings in the Swiss Franches-Montagnes Horse Breed. *J Hered*, 2008, 99(2): 130–136. [DOI]
- [22] Locke MM, Ruth LS, Millon LV, Penedo MCT, Murray JD, Bowling AT. The cream dilution gene, responsible for the palomino and buckskin coat colours, maps to horse chromosome 21. *Anim Genet*, 2001, 32(6): 340–343. [DOI]
- [23] Mariat D, Taourit S, Guérin G. A mutation in the *MATP* gene causes the cream coat colour in the horse. *Genet Sel Evol*, 2003, 35(1): 119–133. [DOI]
- [24] M Reissmann, Musa L, Zakizadeh S, Ludwig A. Distribution of coat-color-associated alleles in the domestic horse population and Przewalski's horse. *J Appl Genet*, 2016, 57(4): 519–525. [DOI]
- [25] Cook D, Brooks S, Bellone R, Bailey E. Missense mutation in exon 2 of *SLC36A1* responsible for champagne

- dilution in horses. *PLoS Genet*, 2008, 4(9): e1000195. [DOI]
- [26] Xu P, Huang JP, Wang FQ, Dang RH, Lei CC. Polymorphisms of SLC36A1 Gene in Yushu Horse and Deba pony. *Acta Ecol Anim Domest*, 2013, 34(7): 15–19. 徐苹, 黄洁萍, 王凤巧, 党瑞华, 雷初朝. 玉树马和德保矮马 SLC36A1 基因多态性研究. *家畜生态学报*, 2013, 34(7): 15–19. [DOI]
- [27] E Brunberg, Andersson L, Cothran G, Sandberg K, Mikko S, Lindgren G. A missense mutation in *PMEL17* is associated with the Silver coat color in the horse. *BMC Genet*, 2006, 7(1): 46. [DOI]
- [28] LS Andersson, Juras R, Ramsey DT, Eason-Butler J, Ewart S, Cothran G, Lindgren G. Equine Multiple Congenital Ocular Anomalies maps to a 4.9 megabase interval on horse chromosome 6. *BMC Genet*, 2008, 9: 88. [DOI]
- [29] Reissmann M, Bierwolf J, Brockmann GA. Two SNPs in the *SILV* gene are associated with silver coat colour in ponies. *Anim Genet*, 2007, 38(1): 1–6. [DOI]
- [30] Hoashi T, Watabe H, Muller J, Yamaguchi Y, Vieira WD, Hearing VJ. MART-1 is required for the function of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 and the maturation of melanosomes. *J Biol Chem*, 2005, 280(14): 14006–14016. [DOI]
- [31] Yasumoto KL, Watabe H, Valencia JC, Kushimoto T, Kobayashi T, Appella E, Hearing VJ. Epitope mapping of the melanosomal matrix protein gp100 (PMEL17): rapid processing in the endoplasmic reticulum and glycosylation in the early Golgi compartment. *J Biol Chem*, 2004, 279(27): 28330–28338. [DOI]
- [32] Ewart SL, Ramsey DT, Xu J, Meyers D. The horse homolog of congenital aniridia conforms to codominant inheritance. *J Hered*, 2000, 91(2): 93–98. [DOI]
- [33] BH Grahn, Pinard C, Archer S, Bellone R, Forsyth G, Sandmeyer LS. Congenital ocular anomalies in purebred and crossbred Rocky and Kentucky Mountain horses in Canada. *Can Vet J*, 2008, 49(7): 675–681. [DOI]
- [34] Andersson LS, Wilbe M, Viluma A, Cothran G, Ekesten B, Ewart S, Lindgren G. Equine multiple congenital ocular anomalies and silver coat colour result from the pleiotropic effects of mutant *PMEL*. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75639. [DOI]
- [35] Depecker M, Ségard E, Cadore JL. Phenotypic description of multiple congenital ocular anomalies in Comtois horses. *Equ Vet Educ*, 2013, 25(10): 511–516. [DOI]
- [36] Adalsteinsson S. Inheritance of yellow dun and blue dun in the Icelandic toelter horse. *J Hered*, 1978, 69(3): 146–148. [DOI]
- [37] Imsland F, McGowan K, Rubin CJ, Henegar C, Sundström E, Berglund J, Schwochow D, Gustafson U, Imsland P, Lindblad-Toh K, Lindgren G, Mikko S, Millon L, Wade C, Schubert M, Schubert L, Penedo MCT, Barsh GS, Andersson L. Regulatory mutations in *TBX3* disrupt asymmetric hair pigmentation that underlies Dun camouflage color in horses. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 152–158. [DOI]
- [38] Bowling AT. Horse genetics. Wallingford, UK: *Cab International*, 1996. [DOI]
- [39] Pence P, Parker P, Harper C, Harpe A, Naser J. Clinical, clinicopathologic, postmortem examination findings and familial history of 3 Arabians with lavender foal syndrome. *J Vet Intern Med*, 2006, 20(6): 1491–1494. [DOI]
- [40] Brooks SA, Gabreski N, Miller D, Brisbin A, Brown HE, Streeter C, Mezey J, Cook D, Antczak DF. Whole-genome SNP association in the horse: identification of a deletion in myosin va responsible for lavender foal syndrome. *PLoS Genet*, 2010, 6(4): e1000909. [DOI]
- [41] Pashkova N, Catlett NL, Novak JL, Wu G, Lu R, Cohen RE, Weisman LS. Myosin V attachment to cargo requires the tight association of two functional subdomains. *J Cell Biol*, 2005, 168(3): 359–364. [DOI]
- [42] Catlett N, Duex J F, Weisman L. Two distinct regions in a yeast myosin-V tail domain are required for the movement of different cargoes. *J Cell Biol*. 2000, 150(3): 513–26. [DOI]
- [43] Haase B, Brooks SA, Schlumbaum A, Azor PJ, Bailey E, Alaeddine F, Mevissen M, Burger D, Poncet PA, Rieder S, Leeb T. Allelic heterogeneity at the equine *KIT* locus in dominant white (W) horses. *PLoS Genet*, 2007, 3(11): e195. [DOI]
- [44] Bai DY, Yang LH, Unerhu U, Zhao YP, Zhao QN, Hasigaowa H, Mang L. Effects of Kit gene on coat depigmentation in white horses. *Hereditas (Beijing)*, 2011, 33(11): 1171–1178. 白东义, 杨丽华, 乌尼尔夫, 赵一萍, 赵启南, 哈斯高娃, 芒来. Kit 基因对白马被毛褪色的影响. *遗传*, 2011, 33(11): 1171–1178. [DOI]
- [45] Pielberg G, Mikko S, Sandberg K, Andersson L. Comparative linkage mapping of the Grey coat colour gene in horses. *Anim Genet*, 2005, 36(5): 390–395. [DOI]
- [46] Rieder S. Molecular tests for coat colours in horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2009, 126(6): 415–424. [DOI]

- [47] Santschi EM, Vrotsos PD, Purdy AK, Mickelson JR. Incidence of the endothelin receptor B mutation that causes lethal white foal syndrome in white-patterned horses. *American Journal of Veterinary Research*, 2001, 62(1): 97–103. [DOI]
- [48] L Andersson, Sandberg K. A linkage group composed of three coat color genes and three serum protein loci in horses. *J Hered*, 1982, 73(2): 91–94. [DOI]
- [49] McCabe L, Griffin LD, Kinzer A, Chandler M, Beckwith JB, McCabe ER. Overo lethal white foal syndrome: equine model of aganglionic megacolon (Hirschsprung disease). *Am J Med Genet*, 1990, 36(3): 336–340. [DOI]
- [50] Magdesian KG, Williams DC, Aleman M, Lecouteur RA, Madigan JE. Evaluation of deafness in American Paint Horses by phenotype, brainstem auditory-evoked responses, and endothelin receptor B genotype. *J Am Vet Med Assoc*, 2009, 235(10): 1204–1211. [DOI]
- [51] Metallinos DL, Bowling AT, Rine J. A missense mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with Lethal White Foal Syndrome: an equine version of Hirschsprung Disease. *Mamm Genome*, 1998, 9(6): 426–431. [DOI]
- [52] Santschi EM, Purdy AK, Valberg SJ, Vrotsos PD, Kaese H, Mickelson JR. Endothelin receptor B polymorphism associated with lethal white foal syndrome in horses. *Mamm Genome*, 1998, 9(4): 306–309. [DOI]
- [53] Yan GC, Croaker D, Zhang AL, Manglick P, Cartmill T, Cass D. A dinucleotide mutation in the endothelin-b receptor gene is associated with Lethal White Foal Syndrome (LWFS); A Horse Variant of Hirschsprung Disease (HSCR). *Hum Mol Genet*, 1998, 7(6): 1047–1052. [DOI]
- [54] Ayala-Valdovinos MA, Galindo-García J, Sánchez-Chiprés D, Duifhuis-Rivera T. New test for endothelin receptor type B (*EDNRB*) mutation genotyping in horses. *Mol Cell Probes*, 2016, 30(3): 182–184. [DOI]
- [55] A Trommershausen-Smith. Linkage of tobiano coat spotting and albumin markers in a pony family. *J Hered*, 1978, 69(4): 214–216. [DOI]
- [56] Bowling AT. Equine linkage group II: phase conservation of To with Alb and GcS. *J Hered*, 1987, 78(4): 248–250. [DOI]
- [57] Raudsepp T, Kijas J, Godard S, Guerin G, Andersson L, Chowdhary BP. Comparison of horse chromosome 3 with donkey and human chromosomes by cross-species painting and heterologous FISH mapping. *Mamm Genome*, 1999, 10(3): 277–282. [DOI]
- [58] Nagle DL, Kozak CA, Mano H, Chapman VM, Bućan M. Physical mapping of the Tec and Gabrb1 loci reveals that the Wsh mutation on mouse chromosome 5 is associated with an inversion. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(11): 2073–2079. [DOI]
- [59] Stephenson DA, Lee KH, Nagle DL, Yen CH, Morrow A, Miller D, Chapman VM, Bućan M. Mouse rump-white mutation associated with an inversion of chromosome 5. *Mamm Genome*, 1994, 5(6): 342–348. [DOI]
- [60] Haase B, Jude R, Brooks SA, Leeb T. An equine chromosome 3 inversion is associated with the tobiano spotting pattern in German horse breeds. *Anim Genet*, 2008, 39(3): 306–309. [DOI]
- [61] Geissler EN, McFarland EC, Russell ES. Analysis of pleiotropism at the dominant white-spotting (W) locus of the house mouse: a description of ten new W alleles. *Genetics*, 1981, 97(2): 337–361. [DOI]
- [62] WL Pulos, Hutt FB. Lethal dominant white in horses. *J Hered*, 1969, 60(2): 59–63. [DOI]
- [63] Mau C, Poncet P. A, Bucher B, Stranzinger G, Rieder S. Genetic mapping of dominant white (W), a homozygous lethal condition in the horse (*Equus caballus*). *J Anim Breed Genet*, 2004, 121(6): 374–383. [DOI]
- [64] Pruvost M, Bellone R, Benecke N, Sandoval-Castellanos E, Cieslak M, Kuznetsova T, Morales-Muñiz A, O'Connor T, Reissmann M, Hofreiter M, Ludwig A. Genotypes of predomestic horses match phenotypes painted in Paleolithic works of cave art. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(46): 18626–18630. [DOI]
- [65] HM Holl, Brooks SA, Archer S, Brown K, Malvick J, Penedo MCT, Bellone RR. Variant in the RFWD3 gene associated with PATN1, a modifier of leopard complex spotting. *Anim Genet*, 2015, 47(1): 91–101. [DOI]
- [66] LS Sandmeyer, Breaux CB, Archer S, Grahn BH. Clinical and electroretinographic characteristics of congenital stationary night blindness in the Appaloosa and the association with the leopard complex. *Vet Ophthalmol*, 2007, 10(6): 368–375. [DOI]
- [67] R Bellone, Lear T, Adelson DL, Bailey E. Comparative mapping of oculocutaneous albinism type II (*OCA2*), transient receptor potential cation channel, subfamily M member 1 (*TRPM1*) and two equine microsatellites, ASB08 and 1CA43, among four equid species by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 114(1): 93A. [DOI]
- [68] Terry RB, Archer S, Brooks S, Bernoco D, Bailey E.



- Assignment of the appaloosa coat colour gene (LP) to equine chromosome 1. *Anim Genet*, 2004, 35(2): 134–137. [DOI]
- [69] Bellone RR, Brooks SA, Sandmeyer L, Murphy BA, Forsyth G, Archer S, Bailey E, Grahm B. Differential gene expression of *TRPM1*, the potential cause of congenital stationary night blindness and coat spotting patterns (LP) in the Appaloosa horse (*Equus caballus*). *Genetics*, 2008, 179(4): 1861–1870. [DOI]
- [70] Bellone RR, Forsyth G, Leeb T, Archer S, Sigurdsson S, Imsland F, Mauceli E, Engensteiner M, Bailey E, Sandmeyer L, Grahm B, Lindblad-Toh K, Wade CM. Fine-mapping and mutation analysis of *TRPM1*: a candidate gene for leopard complex (LP) spotting and congenital stationary night blindness in horses. *Brief Funct Genomics*, 2010, 9(3): 193–207. [DOI]
- [71] RR Bellone, Archer S, Wade CM, Cuka-Lawson C, Haase B, Leeb T, Forsyth G, Sandmeyer L, Grahm B. Association analysis of candidate SNPs in *TRPM1* with leopard complex spotting (LP) and congenital stationary night blindness (CSNB) in horses. *Anim Genet*, 2010, 41(S2): 207. [DOI]
- [72] Henner J, Poncet PA, Guérin G, Hagger C, Stranzinger G, Rieder S. Genetic mapping of the (G)-locus, responsible for the coat color phenotype "progressive greying with age" in horses (*Equus caballus*). *Mamm Genome*, 2002, 13(9): 535–537. [DOI]
- [73] MM Locke, Penedo MC, Bricker SJ, Millon LV, Murray JD. Linkage of the grey coat colour locus to microsatellites on horse chromosome 25. *Anim Genet*, 2002, 33(5): 329–337. [DOI]
- [74] Swinburne JE, Hopkins A, Binns MM. Assignment of the horse grey coat colour gene to ECA25 using whole genome scanning. *Anim Genet*, 2015, 33(5): 338–342. [DOI]
- [75] Pielberg GR, Golovko A, Sundström E, Curik I, Lennartsson J, Seltenhammer MH, Druml T, Binns M, Fitzsimmons C, Lindgren G, Sandberg K, Baumung R, Vetterlein M, Strömberg S, Grabherr M, Wade C, Lindblad-Toh K, Pontén F, Heldin CH, Sölkner J, Andersson L. A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nat Genet*, 2008, 40(8): 1004–1009. [DOI]
- [76] Sundström E, Imsland F, Mikko S, Wade C, Sigurdsson S, Pielberg G R, Golovko A, Curik I, Seltenhammer MH, Sölkner J, Lindblad-Toh K, Andersson L. Copy number expansion of the STX17 duplication in melanoma tissue from Grey horses. *BMC Genomics*, 2012, 13: 365. [DOI]
- [77] Valentine BA. Equine melanocytic tumors: a retrospective study of 53 horses(1988 to 1991). *J Vet Intern Med*, 1995, 9(5): 291–297. [DOI]
- [78] Marklund S, Moller M, Sandberg K, Andersson L. Close association between sequence polymorphism in the *KIT* gene and the roan coat color in horses. *Mamm Genome*, 1999, 10(3): 283–288. [DOI]

(责任编辑: 吴东东)