

# 哺乳动物毛色调控机制及其适应性进化研究进展

章誉兴, 吴宏, 于黎

云南大学生命科学学院, 省部共建生物资源与利用国家重点实验室, 昆明 650091

**摘要:** 哺乳动物类群呈现出的丰富毛色是引人注目的一种生物现象, 是研究和理解哺乳动物适应性进化的理想模型之一。哺乳动物的毛色多态在躲避天敌、捕食、求偶及抵御紫外线等方面都具有重要作用。哺乳动物毛发的色素化过程由体内黑色素的数量、质量和分布状况所决定。黑色素的形成过程复杂, 包括黑素细胞的分化、成熟, 黑素体等细胞器的形态发生及黑色素在黑素细胞中的合成代谢和转运等过程; 而在细胞色素化的每个阶段/时相都伴随着一些重要功能基因的参与, 并通过基因之间的相互作用形成了黑色素生物代谢的复杂调控网络, 进而形成不同的毛色有助于哺乳动物适应不同生存环境。对哺乳动物不同毛色形成机制的探究一直以来都是遗传学及进化生物学的重要研究领域和聚焦热点。本文综述了哺乳动物毛色色素化过程的主要分子机制以及毛色适应性进化的遗传基础, 以为哺乳动物毛色多态及其适应性进化的分子机制研究提供参考。

**关键词:** 毛色; 黑色素生成; 遗传基础; 适应性进化

## Progress on coat color regulation mechanism and its association with the adaptive evolution in mammals

Yuxing Zhang, Hong Wu, Li Yu

*School of Life Sciences of Yunnan University, State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-resource in Yunnan, Yunnan University, Kunming 650091, China*

**Abstract:** The various coat colorations exhibited in different mammalian groups is an attractive biological phenomenon, and is also one of the excellent models for studying and understanding mammalian adaptive evolution. Coat color polymorphism in mammals plays an important role in avoiding predator, predation, courtship, and protection against UV radiation. The coloration of hair or coat in mammal is determined by the quantity, quality and distribution of melanin in the body. Pigmentation in cells is a complicated cell process, including the differentiation and maturation of melanocytes, the morphogenesis of melanosome, the anabolism of melanin and the transportation of melanin in melanocytes. Every stage or phase of pigmentation in cells can always proceed with the participation of some important functional genes. The complex

收稿日期: 2020-11-18; 修回日期: 2021-01-12

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目(编号: 31925006)和国家自然科学基金重大研究计划项目(编号: 91731311)资助[Supported by the National Science Foundation for Distinguished Young Scholars (No. 31925006) and the National Natural Science Foundation of China (No. 917313311)]

作者简介: 章誉兴, 在读硕士研究生, 专业方向: 遗传学。E-mail: yuxingzhang2018@163.com

通讯作者: 于黎, 博士, 研究员, 研究方向: 动物遗传与进化。E-mail: yuli@ynu.edu.cn

吴宏, 博士后, 研究方向: 动物遗传与进化。E-mail: whzxsg@126.com

DOI: 10.16288/j.ycz.20-390

网络出版时间: 2021/2/2 16:58:00

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210202.1335.004.html>

regulatory network formed through interactions between these genes has greatly led to different coat colors. With the coat color polymorphisms, mammals can adapt to various environments. Revealing the genetic basis of different coat colors in mammals has been an important research focus in genetics and evolutionary biology. In this review, we summarize the main advance in molecular mechanisms of pigmentation in cells and the genetic basis of coloration-related adaptations in mammals. Our review is expected to provide new clues for molecular mechanism studies on coat color polymorphism and adaptive evolutions in mammals.

**Keywords:** coat color; melanogenesis; genetic basis; adaptive evolution

哺乳动物类群展现出的丰富多彩的毛色特征是一种普遍且备受关注的生物现象。毛色多态性普遍存在于种内和种间, 比如: 孟加拉虎(*Panthera tigris tigris*)有4种毛色表型, 其中普遍存在的是橙色底黑色条纹, 而其变种白虎是白色底黑棕条纹, 金虎是金色底红棕色条纹以及雪虎是几乎全身雪白的毛色<sup>[1]</sup>。马(*Equus ferus caballus*)的毛色繁多, 可大致分为黑色、骝毛、栗毛等<sup>[2]</sup>。不同品种的家犬(*Canis lupus familiaris*)毛色也分为多种, 例如拉布拉多犬有黑色、巧克力色和黄色<sup>[3]</sup>, 德国牧羊犬有黑色、蓝色和肝脏色等<sup>[4]</sup>。除了种内多态, 毛色多态性还体现在种间, 例如金丝猴属中有几乎全身为金黄色的川金丝猴(*Rhinopithecus roxellana*), 黑色和白色为主的滇金丝猴(*Rhinopithecus bieti*)和越南金丝猴(*Rhinopithecus avunculus*), 黑褐色和金黄色为主的黔金丝猴(*Rhinopithecus brelichi*)以及全身黑色为主的怒江金丝猴(*Rhinopithecus strykeri*)<sup>[5]</sup>。在猫科动物中, 大部分猫科动物类群间都可以毛色、斑点或条纹的差异而进行区分<sup>[6]</sup>。

哺乳动物种内或种间的体色多态很大程度上是自然选择作用的结果; 特定类群所呈现的特殊毛色分布模式往往反映了其对周围环境的协调和适应, 例如躲避天敌、捕食、求偶以及抵御紫外线等<sup>[7]</sup>。亚利桑那州南部的岩小囊鼠(*Chaetodipus intermedius*)为了避免被捕食, 其毛色类型与其栖息地密切相关, 火山熔岩附近区域生活的岩小囊鼠有着深色皮毛, 而生活在较远且遍布浅色花岗岩地区的群体其被毛颜色则相对较浅<sup>[8]</sup>。分布于喀斯特地貌区域的石山叶猴(*Trachypithecus francoisi*)除了头部、尾部有白色、黄色毛发外, 几乎全身被黑色毛发覆盖, 该毛色可能是石山叶猴的一种伪装适应策略<sup>[9]</sup>。大熊猫(*Ailuropoda melanoleuca*)黑白相间的毛色也与伪装

有关, 白色的毛发有助于在积雪的栖息地中隐藏, 而黑色毛发则有助于在森林中隐藏, 这有助于大熊猫在两种不同栖息地中活动<sup>[10]</sup>。不同猫科动物类群所具有的特殊毛色特征与其捕食行为密切相关, 比如鹿和羊, 因其仅具有二色视觉而无法有效区分橙色和绿色, 因此捕食鹿和羊的老虎(*Panthera tigris*)其橙色被毛对于鹿和羊来说是一种非常有效的伪装, 能够与所处的环境融为一体, 使其能不动声色地靠近、捕食猎物<sup>[11]</sup>。Caro等<sup>[12]</sup>对鲸类(*Cetacea*)的着色模式研究发现, 吃鱼、虾和乌贼的鲸类往往具有醒目的斑块化体色(例如: 白侧腹、白头和不对称的白色下颌骨), 这些明显的白色斑块能够迷惑猎物, 使其聚集在一起, 便于鲸类捕食。此外, 性选择作用对于塑造哺乳动物类群间的毛色多态也有着重要影响<sup>[13]</sup>。如雄狮(*Panthera leo*)的鬃毛是性选择的产物, 深色的鬃毛对雌狮更有吸引力<sup>[14]</sup>。Cooper等<sup>[15]</sup>将10只不同亚种的褐狐猴(*Eulemur fulvus*)分别放进笼子里, 在每个笼子中提供经过处理的不同色彩的雄猴照片, 记录每只雌猴看照片的时间, 结果发现雌猴更喜欢色彩鲜艳的雄性。在抵御紫外线方面, 栖息于高海拔地区的藏猪(*Sus scrofa domestica*)通过其黑色的毛发来抵御紫外辐射, 能有效避免紫外辐射引起的DNA损伤<sup>[16]</sup>。

除了自然选择作用外, 由于人类文明的兴起和发展, 体色作为一种重要的经济性状, 不同家养动物类群也受到强烈的人工选择作用而表现出高度的体色多态性。例如驴(*Equus asinus*)的毛色可分为三粉、黑色、白色等<sup>[17]</sup>; 猪也有丰富的毛色表型, 如黑色、红色、黑斑等<sup>[18]</sup>; 绵羊(*Ovis aries*)也具有白色、灰色、棕色等多种毛色<sup>[19]</sup>。

对哺乳动物不同毛色形成机制的探究和揭示一直以来都是遗传学及进化生物学的重要研究领域和

聚焦热点。杨广礼<sup>[20]</sup>、巫小倩等<sup>[21]</sup>、王磊等<sup>[22]</sup>先后对动物的毛色形成机制进行了综述。对哺乳动物的毛色长期研究发现,哺乳动物的毛色、眼睛颜色和肤色由体内黑色素的数量、质量和分布状况决定<sup>[23]</sup>。在哺乳动物中,一般存在真黑素和褐黑素两种黑色素:真黑素(棕黑或深色不溶性聚合物)能使皮肤和毛发表现为黑色或褐色;褐黑素(红黄色可溶性聚合物)能使皮肤和毛发表现为红色和黄色<sup>[24]</sup>。黑色素在哺乳动物的毛色形成中扮演着关键角色,黑色素的形成有着复杂的调控机制,从黑素细胞的分化成熟到黑色素合成及转运的过程中都有着多个基因的参与调控<sup>[25]</sup>。此外,越来越多的研究表明, microRNA (miRNAs)也可以调控黑色素沉积从而影响哺乳动物的毛色<sup>[21,26]</sup>。

本文综述了哺乳动物毛色色素化形成的主要调控机制,进一步阐述了这些重要功能基因产生的不同遗传突变对于哺乳动物适应性进化的重要意义(自然选择与人工选择);同时,也对哺乳动物类群中毛色多态与某些重大遗传疾病之间的关联性进行了探讨,以期为哺乳动物毛色多态、适应性进化以及重要遗传疾病致病机理的分子机制研究提供参考。

## 1 哺乳动物色素化过程调控机制

细胞色素化过程包含多个时相和阶段,主要分为:黑素细胞的发育成熟、黑素细胞中重要细胞器的形态发生、黑色素的合成代谢及黑色素的胞内胞外转运和功能行使等<sup>[27]</sup>。黑素细胞由黑素母细胞分化而来,该细胞起源于胚胎时期神经嵴细胞<sup>[28]</sup>。神经嵴细胞是一种多能细胞,具有分化为黑素细胞、外周神经系统的神经元、神经胶质细胞和肾上腺髓质的嗜铬细胞等多种细胞的潜能<sup>[29]</sup>。神经嵴细胞分化为黑素细胞主要有两种途径:第一种通过背侧迁移途径,即沿着体节和外胚层的间隙迁移。前期神经嵴细胞分化为黑素母细胞,黑素母细胞沿着背侧途径增殖并迁移至胚胎各处。随后,黑素母细胞通过基底膜进入表皮层,其中部分黑素母细胞会进一步迁移至毛囊基质中。位于表皮层的黑素母细胞分化为黑素细胞后负责皮肤色素沉着;而迁移到毛囊基质的黑素母细胞,一部分分化为成熟的黑素细胞,还有一部分黑素母细胞则形成黑素细胞干细胞

(melanocyte stem cells, MSC),负责维持体内平衡<sup>[25]</sup>。第二种是腹侧迁移途径,早期的神经嵴细胞沿腹侧迁移分化为神经元和施万细胞前体(schwann cell precursors, SCPs), SCPs 进一步分化为施万细胞和黑素细胞,黑素细胞的分化与发育受神经调节蛋白 1 (neuregulin-1, NRG1)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1)和血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)调控, NRG1 抑制黑素细胞的分化而 IGF1 和 PDGF 促进 SCPs 分化为黑素细胞<sup>[30,31]</sup>。黑素体是黑素细胞中由高尔基体-内质网-溶酶体形成的不连续的膜状细胞器,是黑色素合成的场所<sup>[32]</sup>。在黑素体中,酪氨酸首先通过酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)的催化作用形成多巴,再进一步氧化生成多巴醌(DOPA quinone, DQ),后经一系列酶促反应最终生成真黑素;当半胱氨酸存在时, DQ 便与半胱氨酸反应生成半胱氨酸多巴,经过闭环和脱羧反应生成褐黑素<sup>[33,22]</sup>。此外,真黑素和褐黑素的合成还与黑素体内的 pH 值有关,低 pH 值有利于褐黑素合成而高 pH 值则有利于真黑素合成<sup>[34]</sup>。黑色素合成后,成熟的黑素体通过各种分子马达运输黑色素到周围的角质细胞中行使色素功能<sup>[35,36]</sup>。与皮肤黑色素生成不同的是,毛囊中黑色素的生成与毛发周期有关,在毛发生长期,毛囊黑素细胞中黑素体合成黑色素,随后成熟的黑素体转运至周围的角质细胞最终形成有色毛干。与表皮黑色细胞相比,毛囊黑色细胞更大,树突更多,有更大的高尔基体和内质网,能产生更大的黑素体<sup>[30]</sup>(图 1)。

### 1.1 黑素细胞发育过程调控

随着第一个毛色基因 *TYRP1* 在小鼠(*Mus musculus*)中被克隆到现在<sup>[37]</sup>,已经发现 171 个毛色相关基因(378 个突变位点)在不同阶段调控毛色/肤色的产生(<http://www.espcr.org/micemut/>)。在黑素细胞的发育过程中, Wnt 信号通路、内皮素 3-内皮素受体 B (EDN3/EDNRB)信号通路以及 KIT/KITL 信号通路与神经嵴细胞分化发育为黑素细胞的过程密切相关<sup>[20,26]</sup>。与此同时, MITF、SOX10、PAX3 等转录因子也参与调控黑素细胞的分化与发育。

Wnt 蛋白是富含半胱氨酸的分泌型糖蛋白,在诱导神经嵴细胞的迁移、增殖和分化过程中起重要作用<sup>[38]</sup>。Wnt 信号通路能够通过不同方式和途径影

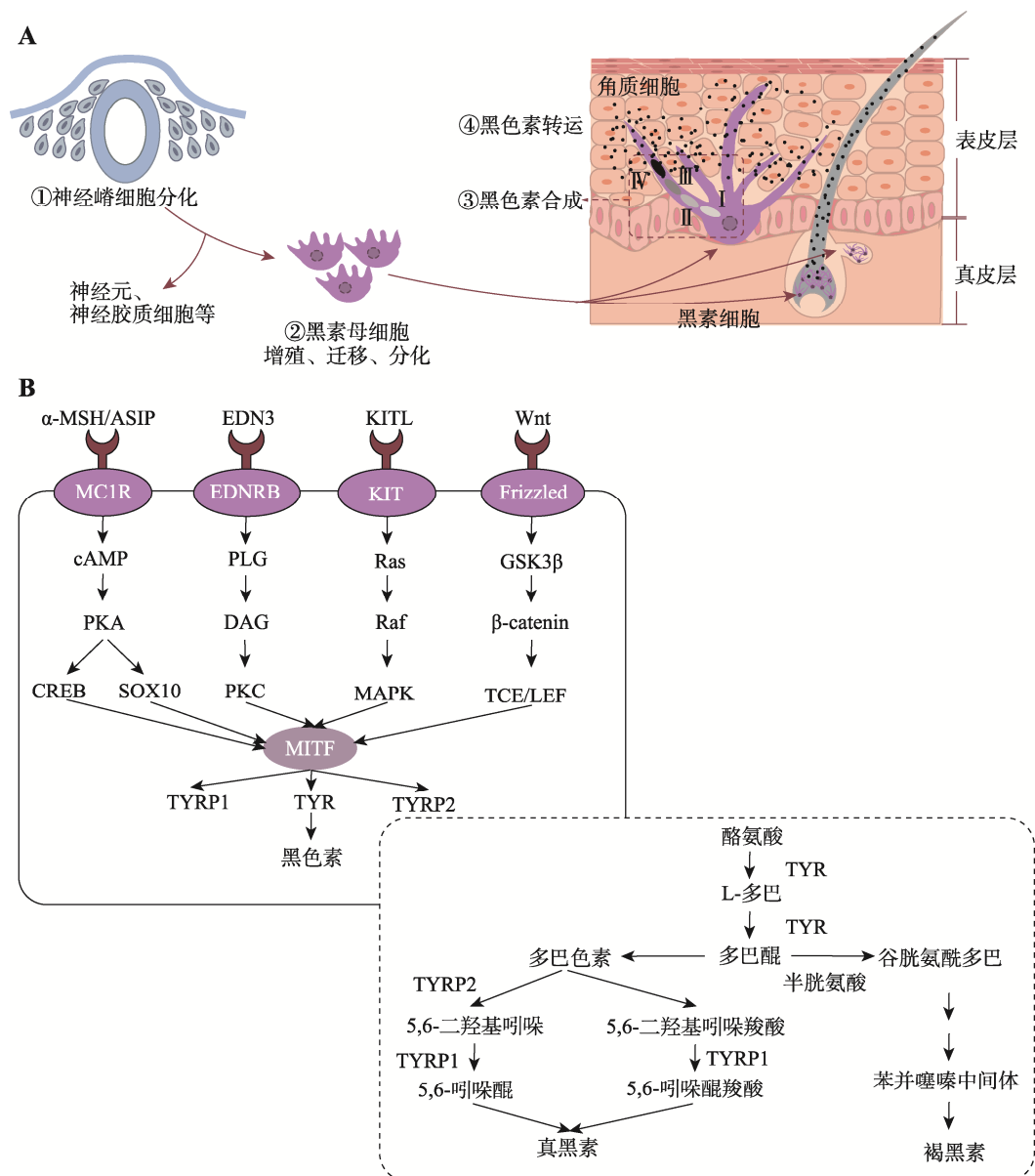


图1 哺乳动物细胞色素化过程及其调控机制

Fig. 1 Pigmentation process and its regulatory mechanism in mammals

A: 黑色素合成的细胞过程; B: 黑色素合成信号通路。根据参考文献[33]修改绘制。

响细胞存活、增殖、分化和迁移<sup>[39]</sup>。Wnt 信号通路通过黑素细胞中  $\beta$ -catenin 的积累而进入细胞核后与淋巴细胞增强因子(lymphoid enhancer factor 1, LEF1)结合而增强小眼畸形转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)的转录表达,最终促进黑素母细胞的增殖分化,进而影响黑色素合成<sup>[40]</sup>。此外, Wnt1A 和 Wnt3A 也是 Wnt 信号通路中重要的调控分子; Wnt1 可促进黑素母细胞分化为黑素细胞, Wnt3a 促进神经嵴细胞向黑素细胞的分化,维

持或上调黑素母细胞中 *MITF* 的表达及其下游基因 *TYR* 和 *TYRP1* 来促进黑色素的生成<sup>[41,42]</sup>。

内皮素(endothelin 3, *EDN3*)及其受体 *EDNRB* 在黑素细胞的发育中有着不可或缺的作用。这两个基因上发生的遗传突变均会导致黑素细胞前体的数量减少和色素稀释<sup>[43]</sup>。*EDN3* 在黑素细胞发育的整个过程中是必需的,它在黑素细胞发育早期可以补偿 *KIT* 的部分作用,辅助影响黑色素的形成,在 *KIT* 基因突变的小鼠中 *EDN3* 的过表达能够减少白斑<sup>[44]</sup>。

KIT/KITL 信号通路是黑素母细胞存活所必需。*KIT* 基因编码酪氨酸激酶受体, 其表达量变化会影响黑素细胞的迁移过程。黑素母细胞迁移时, *KIT* 与其配体 *KITL* 结合后通过 MAPK 使 MITF-M 的 Ser73 磷酸化而导致 MITF-M 功能上调; 与此同时, 转录共刺激分子(CBP/p300)也与 MITF-M 相互作用, 进一步激活 MITF-M 的功能<sup>[45]</sup>。当 *KIT* 基因发生突变不能正常表达时, 会影响黑素细胞的正常迁移, 导致毛根中缺乏黑素细胞而出现毛色稀释, 白色毛发或白色斑点表型<sup>[45,46]</sup>。*KIT* 和 MITF 能共同调控黑素细胞的发育, 二者之间有着复杂的相互作用, MITF 是维持黑素细胞中 *KIT* 表达所必需的, 而 *KIT* 信号传导则可调节黑素细胞中 MITF 的活性和稳定性。MITF 首先在促进黑素母细胞向黑素细胞的分化中起作用, 随后通过影响 *KIT* 表达来促进黑素细胞的存活和迁移<sup>[47]</sup>。

MITF 属于 MiT 转录因子家族成员, 参与多种细胞类型的分化发育, 例如黑素细胞、破骨细胞和肥大细胞等<sup>[48]</sup>。MITF 基因有多个启动子, 存在多个具有不同 5'外显子的同工型, 其中 MITF-M 几乎只在黑素细胞和黑素细胞瘤中表达。MITF 具有螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链结构(bHLHZip), 它可以识别并与 E-box(5'-CACGTG-3')、M-box(5'-TCATGTG-3') 序列相互作用, 形成专一的二聚体, 对胚胎神经嵴细胞向黑素细胞的分化选择过程至关重要。MITF 在黑素细胞发育过程中扮演着交通枢纽角色, 可以和多种转录因子结合进而调节上游或下游信号通路。在上游信号通路中, MITF-M 启动子与 LEF1/TCF 结合激活 MITF 表达, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路转导促进黑素细胞谱系的建立<sup>[49]</sup>。CREB 是一种 bZIP 转录因子, 可识别 MITF 启动子中的 TGACGTCA 基序促进 MITF-M 的表达, 进而响应 MC1R 下游的 cAMP 浓度变化, 最终促进黑色素的沉着。SOX10 能响应 cAMP 信号而激活 MITF-M, 而 PAX3 通过与 MITF 基因的启动子结合来调节 MITF 的表达; 因此, PAX3 与 SOX10 对 MITF 的表达有协同作用, 这对黑色素细胞的发育和黑素细胞干细胞活化的调节是必需的。FOXO3 通过抑制 PAX3 与 MITF 启动子的结合, 降低 MITF 的表达最终维持黑素细胞的存活<sup>[48-50]</sup>。在下游信号通路中, MITF 能够识别并结合 TYR 家族启动子中的 E-box 序列, 指导该家族成员(TYR、

TYRP1、DCT)在黑素细胞中的特异性表达, 从而产生黑色素<sup>[51]</sup>(图 1)。

## 1.2 黑素体形态发生的调控

黑素体在黑素细胞中的形态发生和成熟主要包括 4 个阶段(I-IV 期)。I 期黑素体是圆形无定型的基质小囊泡, 细胞器腔内开始出现早期的蛋白原纤维。II 期黑素体包含有序的结构化纤维基质, 黑素体呈椭圆形, 无色素沉着。III 期 TYR 催化 L-酪氨酸氧化形成多巴, 多巴经过氧化形成多巴醌, 后者再经过一系列反应在黑素体中生成黑色素。IV 期黑色素沉积在蛋白纤维上并充满整个黑素体<sup>[52-55]</sup>。

在黑素体形成前期(I-II 期)中, PMEL 基因编码一种黑素细胞特异性蛋白, 并形成生理淀粉样蛋白纤维。前黑素体蛋白(PMEL)首先在内质网中合成, 经过高尔基体和高尔基体网状结构加工修饰后进入黑素体(I 期)。其进入方式有两种: (1) PMEL 与衔接蛋白-1(AP1)首先形成复合物, 之后通过网格蛋白包被的囊泡直接分选进入黑素体; (2) AP2 与 PMEL 形成的复合物通过间接途径先分选至质膜, 再重新回到黑素体<sup>[56]</sup>, 在 II 期形成纤维状结构, 黑色素最终沉积在黑素体的管腔中。PMEL 基因失活会导致黑素体的形态发生改变, 导致毛色被稀释<sup>[57]</sup>。除 PMEL 外, MART1、GPNMB 也是黑素体形成过程中重要的功能基因。MART1 能与 PMEL 形成复合物, 维持 PMEL 在黑素体中稳定表达。将 MART1 进行 siRNA 处理后, 黑素细胞中 PMEL 的稳定性受影响, 影响其加工与运输<sup>[58]</sup>。MART1 基因敲除的小鼠体系中, 小鼠的毛色淡化, 黑素细胞中的黑素体形态结构也发生改变<sup>[59]</sup>。GPNMB 是一种糖基化的跨膜蛋白, 与 PMEL 的氨基酸序列具有高同源性且在黑素体形成的整个过程中表达, 将 GPNMB 在黑素细胞中敲除后黑素细胞中黑素体减少, 表明 GPNMB 可促进早期黑素体的形成<sup>[60]</sup>。

在黑素体合成后期(III-IV 期)中, TYRP1 和 TYR 从循环内体(recycling endosome)到黑素体中的运输有两条不同的路径, TYR 依赖于 AP-3 运输, 而 TYRP1 依赖于 BLOC-1 或 BLOC-2 运输<sup>[61]</sup>。在该过程中, Mahanty 等<sup>[62]</sup>研究表明, Rab9A、BLOC-3、Rab32/38 或 VARP 通过调节 STX13 介导的循环内体来控制 TYRP1 和 TYR 在黑素体中的转运从而影响黑素体的

成熟。在黑素体成熟过程中, *OCA2*、*SLC45A2*、*SLC24A5* 基因编码的蛋白维持着黑素体内的环境稳态。TYR 在 pH 为中性时活性最高, 有利于黑色素的合成<sup>[63]</sup>。*OCA2* 和 *SLC45A2* 基因编码的蛋白均作为一个  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换器, 将  $\text{H}^+$  从黑素体中泵出去, 将  $\text{Na}^+$  泵进来维持体内的 pH 保持在中性。*SLC24A5* 编码的离子泵偶联 V-ATPase 可调控黑素体内的阳离子浓度( $\text{K}^+/\text{Na}^+/\text{Ca}^+/\text{H}^+$ )<sup>[64]</sup>(图 1)。

### 1.3 黑色素合成的调控

黑素皮质受体 1(*MC1R*)属于 G 蛋白偶联受体家族, 主要在黑素细胞中表达, 是调节哺乳动物毛色的重要受体。*MC1R* 通过与  $\alpha$ -MSH 和 ACTH 结合, 激活细胞膜上腺苷酸环化酶系统使三磷酸腺苷(ATP)转变为环腺苷酸(cAMP); 之后 *MITF* 启动子区的 cAMP 反应元件(cAMP-response element, CRE)与 cAMP 效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)结合而上调 *MITF* 基因的表达, 最终激活 TYR 而促进真黑素产生<sup>[65]</sup>。此外, 角质细胞由于 UVB 照射导致的 DNA 损伤可激活 P53 反应机制而上调促黑皮质激素基因(Pro-opiomelanocortin, *POMC*)的转录表达。该基因是  $\alpha$ -MSH 和 ATCH 的前体,  $\alpha$ -MSH 与 *MC1R* 结合激活 cAMP, 进一步激活 PKA 导致 *MITF* 表达上调最终促进黑色素的合成<sup>[66]</sup>。*ASIP* 是 *MC1R* 的拮抗剂, *ASIP* 可与  $\alpha$ -MSH 竞争性地结合 *MC1R* 而抑制 TYR 表达, 从而阻碍真黑素的合成而激活褐黑素合成<sup>[67]</sup>。

酪氨酸酶 TYR 是黑色素合成代谢过程中的关键酶, 它能催化酪氨酸羟基化为多巴并随后形成 DQ。哺乳动物的毛色类型与真黑素和褐黑素二者的比例有关, 多巴醌是生成这两种黑色素的共同前体物, 因此 TYR 控制着黑色素的生成, 在毛色形成过程中扮演着不可缺少的角色。除了 TYR, 其酪氨酸酶基因家族还有 TYRP1 和 TYRP2, 二者在催化真黑素合成过程中也扮演着重要角色, 催化多巴醌进一步合成真黑素<sup>[68]</sup>(图 1)。

### 1.4 黑色素的胞外转运调控

黑素体成熟后被转移至表皮或毛囊中的角质细胞中, 以此吸收紫外线保护细胞核免受损害<sup>[69]</sup>。目前, 成熟黑素体的转运主要有 4 种模型和假说: (1)吞噬

作用模型中, 黑素细胞通过延长树突与角质细胞接触, 角质细胞将黑素细胞的树突包围、掐断并吞噬; (2)膜融合模型中, 黑素细胞丝状伪足与角质细胞膜融合形成瞬时膜导管, 黑素体通过该瞬时膜导管转移至角质细胞中; (3)脱落-吞噬作用模型中, 黑素体沿着黑素细胞伸出的丝状伪足迁移至顶端聚集成色素小球并脱落, 之后角质细胞将色素小球包裹并吞噬; (4)胞吐-内吞模型中, 黑素体膜与黑素细胞质膜融合被分泌至细胞间隙, 随后周围的角质细胞通过吞噬作用将黑素体吞噬内化<sup>[70]</sup>。角质细胞中黑素体的数量、分布能影响毛发、皮肤的色素沉着。*RAB27A*、*MYO5A*、*MLPH* 等基因编码的蛋白复合物是黑素体转运所必需的, 可协调黑素体沿微管的长距离转运和沿肌动蛋白丝的短距离转运, 并在随后的色素沉着中也起到关键作用<sup>[71,72]</sup>, 这些基因的遗传突变均会导致小鼠的毛色被稀释<sup>[73]</sup>。在模型(1)、(2)和(4)中, 黑素体的转移均需要角质细胞的吞噬完成, 该作用受蛋白酶激活受体 2 (recombinant protease activated receptor 2, *Par-2*)调节, *Par-2* 的活化可增强吞噬作用和皮肤色素沉着<sup>[74]</sup>。

### 1.5 miRNA 调节黑色素合成

除毛色相关基因调节哺乳动物的色素化过程外, 研究发现 miRNA 的表达模式也与黑色素合成有关<sup>[21]</sup>。miRNA 是一类长约 22 nt 的非编码 RNA, 它们能与细胞中其他因子结合形成沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC), 引起靶基因 RNA 的降解或翻译抑制而表现出细胞功能活性<sup>[75]</sup>。miRNA 不仅可以通过与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、TGF- $\beta$  信号通路和 cAMP 信号通路中关键基因 RNA 结合而调控黑色素沉积, 还能够通过调控 *MITF*、*TYR*、*DCT* 等基因表达模式而影响黑色素合成代谢<sup>[21,26]</sup>。

## 2 毛色适应性进化的遗传基础

### 2.1 毛色表型与伪装行为的适应性进化

一般而言, 哺乳动物成年个体的毛色是相对稳定的, 不会出现明显的变化, 但也有特例。由于真黑素/褐黑素的含量变化, 使其毛色能够随着季节而变化。例如雪鞋兔(*Lepus americanus*)为了适应冬季

的冰雪环境以此达到躲避天敌的伪装目的, 它们在冬季褪去棕色的外衣转变为白色<sup>[76]</sup>。随着全球变暖, 部分地区降雪减少, 雪鞋兔为躲避捕食者, 它们打破在冬季换装的规律, 仍保留其棕色毛发。Jones 等<sup>[77]</sup>研究发现北美雪鞋兔不同毛发颜色的转换与 *ASIP* 基因的顺式调控作用相关。白色毛发和棕色毛发中 *ASIP* 基因的表达量存在显著差异, 白色雪鞋兔 5' 非编码区存在 1Kb 左右的碱基插入, 而北美雪鞋兔的棕色表型则是黑尾长耳大野兔基因适应性渗透的结果。北极狐(*Alopex lagopus*)的毛色也能够随季节而变化, 在冬季其毛色由棕灰色毛发蜕变为白色毛发以便更好地在雪地里伪装。有学者通过白色北极狐和其蓝色变种来研究其毛色变化机制, 发现 *MC1R* 基因的遗传突变在其毛色调控中发挥了主要作用, 其中两个非同义突变位点(p.C5G、p.C280F)影响黑色素的合成水平<sup>[78]</sup>。非洲条纹鼠(*Rhabdomys pumilio*)背部有两对深色浅色交替分布的条纹, 其背部的条纹可能有利于躲避捕食者<sup>[79]</sup>, 研究发现背部的深浅条纹受 *Alx3* 调控, *Alx3* 在浅色条纹中高水平表达, *Alx3* 通过与 *MITF* 的启动子结合, 抑制 *MITF* 活性, 干扰黑素细胞分化以及黑色素的合成<sup>[80]</sup>。岩小囊鼠的毛色与其栖息地背景高度匹配, 火山熔岩附近区域生活的岩小囊鼠有着深色皮毛, 而生活在较远且遍布浅色花岗岩地区的群体其被毛颜色则相对较浅<sup>[8]</sup>。Nachman 等<sup>[81]</sup>对不同来自栖息地的岩小囊鼠的 *ASIP* 和 *MC1R* 基因进行测序分析发现, 栖息于亚利桑那州中南部 Pinacate 地区熔岩中的岩小囊鼠其黑色毛发受 *MC1R* 基因调控(p.R18C、p.R109W、p.R160W 和 p.Q233H) (表 1)。

## 2.2 毛色表型与捕食行为的适应性进化

白灵熊(*Ursus americanus kermodei*) *MC1R* 的错义突变(p.Y298C)使白灵熊呈现出白色毛发<sup>[82]</sup>, 这让它在森林和灌丛中显得格格醒目。但白灵熊主要以鲑鱼为食, 白色毛发更能与天空背景融为一体, 便于捕食鲑鱼, 有报道也证实了在白天白色毛发的白灵熊比黑熊更容易捕食到鲑鱼<sup>[83]</sup>。非洲野犬(*Lycaon pictus*)毛色多样, 通常由黑色、白色和黄色组成形态各异的斑纹。其多样的毛色可能与伪装有关, 有利于其捕食高角羚(*Aepyceros melampus*)等猎物。Chavez 等<sup>[84]</sup>研究发现其毛色受 *MYO5A*、*HPS6* 和

*PAH* 三个基因的调节, 其中 *MYO5A* 和 *HPS6* 通过调节黑素体的转运从而调节黑、白毛色, 而 *PAH* 通过调节黑色素的合成从而调节黄、黑色毛发。Allen 等<sup>[85]</sup>表明猫科(*Felidae*)动物的毛色与其生存环境息息相关, 其斑点图案有助于在树木、灌木丛中伪装, 便于捕食猎物。Kaelin 等<sup>[86]</sup>发现 *Taqpep* 和 *EDN3* 基因共同调控猫科动物的斑纹形成, *Taqpep* 在毛囊发育前期决定深浅斑纹形成区域, *EDN3* 负责该区域黑、黄毛色的形成(表 1)。

## 2.3 毛色表型与抵御紫外线辐射的适应性进化

紫外线对皮肤有穿透作用, 皮肤在紫外线强烈照射下会导致皮肤变黑、老化、炎症甚至引发皮肤癌<sup>[87]</sup>。强紫外线照射能诱导环丁烷嘧啶二聚体(cyclobutane pyrimidine dimers, CPD)和嘧啶(6-4)嘧啶酮光产物(6,4-photoproducts,(6-4)PP)的产生而造成 DNA 损伤<sup>[88]</sup>, 也会诱导皮肤中活性氧自由基(ROS)过量产生对细胞及 DNA 结构造成损伤而导致细胞癌变<sup>[89]</sup>。对哺乳动物而言毛发中黑色素的沉积是哺乳动物抵御紫外线损伤的第一道防线, 黑色素能够减少紫外线对皮肤的穿透作用而有效降低紫外辐射对细胞的损伤<sup>[90]</sup>。青藏高原高海拔地区有较强的紫外辐射, Li 等<sup>[16]</sup>认为栖息于青藏高原的藏猪的黑色毛发可能用于抵御紫外辐射, 避免紫外辐射引发的 DNA 损伤, 作者基于基因组分析从藏猪中筛选出了多个与抵御紫外线相关的适应性进化基因, 其中包含与黑色素合成有关的 *MC1R* 基因。Guo 等<sup>[91]</sup>通过全基因组分析筛选出调控波尔山羊、美姑山羊、金堂黑山羊、南江黄羊、臧山羊和西藏绒山羊 6 种山羊毛色、高海拔适应、生长繁殖的正选择基因, 其中在西藏绒山羊中筛选出可能调控其黑色毛发的 *KITLG* 基因, *KITLG* 可能通过调控黑素细胞的分化和迁移来调控黑色素的生成, 从而帮助西藏绒山羊抵御青藏高原强烈的紫外线辐射(表 1)。

## 2.4 毛色表型与人工选择下的适应性进化

家养动物类群的毛色也是人类高度关注的经济表型性状, 家养动物的毛色高度多样化很大程度上反应了人们的喜好差异, 或者某些特殊毛色因为和某些关键驯化性状偶联, 包括温顺、产崽率以及生长发育速率等而被搭载选择, 导致群体/品系固定。

表 1 毛色表型与适应性进化遗传基础研究总结

Table 1 Summary of studies on coat polymorphism and the genetic basis of adaptive evolution

适应性状	物种		表型特征	基因	参考文献
躲避天敌	雪鞋兔( <i>Lepus americanus</i> )		棕色	<i>ASIP</i>	[76,77]
	北极狐( <i>Alopex lagopus</i> )		白色	<i>MC1R</i>	[78]
	非洲条纹鼠( <i>Rhabdomys pumilio</i> )		深浅交替分布的条纹	<i>Alx3</i>	[79,80]
	岩小囊鼠( <i>Chaetodipus intermedius</i> )		深色毛发	<i>MC1R</i>	[8,81]
捕食	白灵熊( <i>Ursus americanus kermodei</i> )		白色	<i>MC1R</i>	[82,83]
	非洲猎犬( <i>Lycaon pictus</i> )		黑色、白色、黄色	<i>MYO5A</i> 、 <i>HPS6</i> 、 <i>PAH</i>	[84]
	猫科动物( <i>Felidae</i> )		黑、黄斑纹	<i>Taqpep</i> 、 <i>EDN3</i>	[85,86]
紫外辐射	猪( <i>Sus scrofa domesticus</i> )	藏猪	黑色	<i>MC1R</i>	[16]
	山羊( <i>Capra aegagrus hircus</i> )	西藏绒山羊	黑色	<i>KITLG</i>	[91]
人工选择	猪( <i>Sus scrofa domesticus</i> )	通城猪	两头乌	<i>MITF</i> 、 <i>EDNRB</i>	[96]
		滇南小耳猪	六白	<i>EDNRB</i> 、 <i>CNTLN</i> 、 <i>PINK1</i>	[97]
	水牛( <i>Bubalus bubalis</i> )		白色	<i>ASIP</i>	[98]
			白色斑点	<i>MITF</i>	[99]
	家犬( <i>Canis lupus familiaris</i> )		白色、浅黄色、紫貂色	<i>ASIP</i>	[100,101]
			棕色	<i>TYRP1</i>	[100,101]
			黑色	<i>CBD103</i>	[100,101]
			毛色稀释	<i>MLPH</i>	[100,101]
			斑点	<i>SILV</i> 、 <i>MITF</i>	[100,101]
			黄色	<i>MC1R</i>	[102]
	家马( <i>Equus ferus caballus</i> )		黑色、栗色、骟毛	<i>MC1R</i> 、 <i>ASIP</i>	[103~105]
			奶酪色、珍珠色、白斑	<i>SLC45A2</i> 、 <i>PMEL</i> 、 <i>KIT</i> 、 <i>EDNRB</i> 、 <i>MITF</i>	[103~105]
	家兔( <i>Oryctolagus cuniculus</i> f. <i>domesticus</i> )		灰色	<i>TYR</i>	[106]
	獭兔( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )		白色、黑色、棕色、灰色、灰黄色	<i>KIT</i>	[111]
	绵羊( <i>Ovis aries</i> )		黑色、白色	<i>TYR</i> 、 <i>TYRP1</i>	[107]
	山羊( <i>Capra aegagrus hircus</i> )	南江黄羊	黄色/黄褐色, 背脊有黑色条带	<i>RALY</i> 、 <i>EIF2S2</i>	[91]
		美姑山羊	黑色	<i>IRF4</i> 、 <i>EXOC2</i>	[91]
	美洲驼( <i>Lama glama</i> )		白色斑点	<i>MITF</i>	[108]
	阿拉伯骆驼( <i>Camelus dromedarius</i> )		白斑	<i>KIT</i>	[109]
	羊驼( <i>Vicugna pacos</i> )		棕色	<i>miR-211</i> 、 <i>miR-184</i> 、 <i>miR-486</i> 、 <i>miR-885</i> 、 <i>miR-451</i> 、 <i>miR-451</i>	[113]
			白色	<i>miR-202</i> 、 <i>miR-542-5p</i> 、 <i>miR-424</i> 、 <i>miR-370</i> 、 <i>miR-22-3p</i> 、 <i>miR-143-5p</i> 、 <i>miR-101a-3p</i> 、 <i>miR-144a-3p</i> 、 <i>miR-380-3p</i>	[113~116]
	蓝狐( <i>Alopex lagopus</i> )		白色	<i>KIT</i>	[110]
	驴( <i>Equus asinus</i> )		黑色、栗色	<i>TBX3</i>	[112]



例如, 敲除 *Agouti* 基因的黑色鹿鼠(*Peromyscus maniculatus*)与正常黄色鹿鼠相比, *non-Agouti* 基因的鹿鼠表现得更温顺, 攻击性也较低<sup>[92]</sup>; 几乎所有 *KIT/KITL* 突变的纯合白斑小鼠都是不育的<sup>[93]</sup>; *A<sup>vy</sup>* 基因型小鼠有黄色、黑斑、鼠灰色 3 种表型, 而鼠灰色小鼠体重增加速率明显低于其他两种表型<sup>[94]</sup>。

人工选择是家养动物表型进化的主要驱动力, 家养动物相较于野生哺乳动物类群往往呈现出了更多的毛色多态性。在中国家猪品系中, 有黑色、白色和黑白花色等多种表型, 其中黑色家猪在中国较为常见, 该毛色也被认为是驯化出来的性状。Li 等<sup>[95]</sup>认为黑色家猪的驯化与中国特殊的祭祀文化有关。与野猪(*Sus scrofa*)种群相比, 中国家猪在瓶颈效应与人工选择共同作用下导致了中国家猪 *MC1R* 基因区遗传多样性的显著下降, 最终使 *MC1R* 的两个错义突变(p.V95M 和 p.L102P)在家猪中固定。除了黑或白的纯色家猪, 黑眼圈白毛、乌云盖雪、两头乌等家猪品系均在中国有分布。通过全基因组关联分析发现两头乌群体与非两头乌群体间在 *MITF* 和 *EDNRB* 基因处有显著信号和遗传差异<sup>[96]</sup>。对中国滇南小耳猪的全基因组测序和分析, 发现其六白毛色表型(四蹄、头和尾尖白色)与 *EDNRB*、*CNTLN*、*PINK1* 等基因区的遗传突变相关。其中, *EDNRB* 基因上游调控序列中的 CEBPB 识别基序发生突变, 影响了该基因的表达; *PINK1* 基因上一个高度保守的非同义替换位点突变(p.E396D)可能消除 *PINK1* 功能, 通过介导黑素细胞的凋亡而影响黑色素的合成<sup>[97]</sup>。与黑色家猪相似, 受葬礼文化或宗教的影响, 白色水牛(*Bubalus bubalis*)在中国等亚洲国家也受到特别的偏爱。基于全基因组测序分析发现, *ASIP* 基因上游 LINE-1 转座子的插入使 *ASIP* 基因强表达, 使黑色素合成受阻导致水牛表现出白色<sup>[98]</sup>。Yusnizar 等<sup>[99]</sup>研究发现在水牛中 *MITF* 基因突变(c.328C>T; c.840+2T>A)会造成白斑表型。此外, 狗(*Canis lupus familiaris*)是最早被驯化的家养动物, 目前已有超过 400 个不同性状的家犬品系, 毛色丰富的家犬受多种色素相关基因如 *MC1R*、*TYRP1*、*ASIP*、*MLPH* 和 *MITF* 等调控<sup>[100,101]</sup>。例如昆明犬有狼青、黑背和草黄 3 种毛色表型, 通过对昆明犬 *MC1R*、*CBD103* 和 *ASIP* 三个色素调控基因进行测序和进化分析, 发现

*MC1R*(p.S90G、p.A105T、p.P159Q、p.M264V)在昆明犬狼青和黑背这两个群体中具有高度杂合性, *MC1R* 可能通过平衡选择作用导致昆明犬的毛色差异<sup>[102]</sup>。另外, 家马(*Equus ferus caballus*)大约包含 900 个品种, 其黑色、栗色和鬃毛等基础毛色主要受 *MC1R*、*ASIP* 基因调节, 而奶酪色、珍珠毛色等淡化毛色则由 *SLC45A2*、*PMEL17*、*KIT*、*EDNRB* 等相关基因的不同突变类型调节<sup>[103~105]</sup>。家兔(*Oryctolagus cuniculus f. domesticus*)*TYR* 基因 3'UTR 的缺失使黑色素含量减少, 导致灰色毛色<sup>[106]</sup>。Yao 等<sup>[107]</sup>发现 *TYR* 基因和 *TYRP1* 基因在黑色绵羊和白色绵羊中表现出显著差异。美洲驼(*Lama glama*)中 *MITF* 基因的突变(c.532T>C)造成白色斑点<sup>[108]</sup>。阿拉伯骆驼(*Camelus dromedarius*)*KIT* 中的一个移码突变导致基因转录-翻译提前终止, 而出现白斑表型<sup>[109]</sup>。蓝狐 *KIT* 基因中第 12 内含子的第一个碱基由 G 突变为 T, 改变 mRNA 剪切方式从而导致该基因的第 12 号外显子缺失, 蓝狐出现了显性白色表型<sup>[110]</sup>。*KIT* 基因在不同毛色的獭兔(*Oryctolagus cuniculus*)中差异表达, 在黑色毛发中表达量最高, 并且 *KIT* 基因对其他毛色相关基因如 *TYR*、*MITF*、*PMEL* 和 *DCT* 的表达也有影响<sup>[111]</sup>。野驴的毛色主要为灰色, 在人工选择下出现了黑色和栗色的家驴, Wang 等<sup>[112]</sup>基于全基因组数据分析发现家驴的黑色和栗色毛色的出现是由 *TBX3* 基因的转录因子结合位点下游约 18.6 kb 处有 1 bp 缺失所导致。Guo 等<sup>[91]</sup>通过全基因组分析在南江黄羊(*RALY* 和 *EIF2S2*)和美姑山羊(*IRF4* 和 *EXOC2*)中筛选出了分别调控其黄色/黄褐色、黑色毛发的正选择基因。除了基因突变以外, 在羊驼(*Vicugna pacos*)中, Tian 等<sup>[113]</sup>基于 Illumina 测序技术对白色羊驼和棕色羊驼皮肤中的 miRNA 全面分析, 发现分别有 35 个和 13 个 miRNA 在白色羊驼和棕色羊驼中高表达。Ji 等<sup>[114]</sup>研究发现 *miR-143-5p* 可通过靶向 *TAK1* 的 3'UTR 区域调节 TGF- $\beta$  激活酶 1 信号通路的表达, 抑制 *TAK1* 表达从而促进羊驼黑素细胞的增殖和迁移。Zhu 等<sup>[115]</sup>通过实验验证发现 *miR-101a-3p* 和 *miR-144a-3p* 通过与靶基因 *MITF* 的 3'UTR 结合, 调节 *MITF* 及其下游基因(*TYR*、*TYRP1* 和 *DCT*)的表达, 抑制黑色素的形成。Liu 等<sup>[116]</sup>研究发现 *SOX6* 是 *miR-380-3p* 的靶基因, *miR-380-3p* 通

过下调 *SOX6* 影响  $\beta$ -catenin 和 *MITF* 的转录和翻译, 进而影响下游基因 *TYR*、*TYRP1* 和 *DCT* 的表达抑制黑色素的形成(表 1)。综上所述, 在人工选择过程中, 家养动物的毛色受多个基因的调控, 但在黑素细胞发育、黑色素合成过程中主要受 *MITF*、*KIT*、*MC1R*、*ASIP* 等主效基因调控, 此外在黑色素转运过程中相关基因突变(如 *SLC45A2*)也能够导致家养动物毛色改变(表 1)。

毛色相关基因的突变一方面能够导致毛色表型呈现多样化, 实现对周围生存环境的适应或应对极端的人工选择压力, 另一方面, 越来越多的研究也发现哺乳动物中一些毛色相关基因的突变往往会偶联着一些比较明显的生理缺陷和病症。比如: 在视觉上, *TYR* 基因外显子 2 的第 975 位胞嘧啶缺失, 导致密码子提前终止使猫(*Felis catus*)患有白化病, 表现为粉红色眼睛和白色毛发<sup>[117]</sup>; 日本黑牛(*Bos taurus*) *LYST* 基因(p.H2015R)突变引起 Chediak-Higashi 综合征, 表现为眼皮肤白化病, 伴有免疫缺陷, 并且毛色变浅<sup>[118]</sup>。在听觉上, 斑点狗 *MITF* 基因的非编码区突变与先天性神经性耳聋(canine congenital sensorineural deafness, CCSD)有关<sup>[119]</sup>。毛色相关基因的突变还与癌症偶联, 黑色素瘤是由黑素细胞恶变引发的肿瘤, 紫外线在黑色素瘤的发展中起着重要作用<sup>[81]</sup>。灰色马匹的毛色会随着年龄的增长而逐渐变白, 该表型与 *STX17* 内含子 6 的 4.6 kb 重复有关, *STX17* 的突变可能通过调节黑素体的产生或是运输而影响黑色素的沉着, 从而导致马毛色变白。体内缺乏黑色素的马匹因而不能有效抵御紫外线的照射, 增加了其患黑色素瘤的风险<sup>[120,121]</sup>。毛色相关基因突变还能够引发皮肤疾病, 例如 *MLPH* 基因第 2 外显子的突变会导致杜宾犬毛色被稀释, 同时, 还伴随着色素稀释性脱毛(color dilution alopecia, CDA), 表现为毛发逐渐脱落, 并有时伴有毛囊炎<sup>[122]</sup>。此外, 毛色相关基因的突变对哺乳动物的存活也有影响。*EDNRB* 除了参与黑素细胞的发育调控外, 在肠神经元发育中也具有重要作用。在家马中, *EDNRB* 基因的突变与致死性白色马驹综合症密切相关, *EDNRB* 基因编码的第 118 位氨基酸由异亮氨酸变为赖氨酸, 会导致患病的小马驹毛色全白或几乎全白, 并且在几天内因肠神经节病变而死亡<sup>[123]</sup>。同样, 在小鼠中敲除 *EDNRB* 基因会引起小

鼠出现白斑表型并伴随着巨结肠<sup>[124]</sup>。

### 3 结语与展望

目前, 关于哺乳动物毛色性状的遗传学和进化生物学研究主要基于全基因组或 CDS 区上的点突变位点遗传标记来展开。通过对某物种/群体的基因组进行测序分析, 筛选出单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点进行保守性分析、功能富集等推测出影响该物种毛色变化的毛色相关基因。但对基于小片段插入或缺失(insertion-deletions, Indels)或大片段的基因组结构性变异(structural variations, SVs)展开的毛色多态性分子机制研究则相对较少; 同时, 大多数的研究都主要集中于模式物种类群, 迄今为止在小鼠中已经发现有 171 个毛色相关基因(378 个突变位点) (<http://www.espcr.org/micemut/>), 但是对非模式物种毛色的研究还相对欠缺。此外, 在以往的研究中, 人们一般仅通过生物信息学手段在全基因组范围内扫描和筛选出信号显著的遗传区域从而推测某些突变点与毛色表型之间的关联性, 缺乏后续完整可靠的功能实验加以验证和支撑。

随着全基因组测序技术的不断发展和普及, 针对模式和非模式物种, 基于更多种类分子标记如插入缺失、拷贝数变异(copy number variations, CNVs)与基因组结构性变异的比较基因组学或群体基因组学研究将是哺乳动物毛色多样化研究的重要发展方向; 此外, 基因组编辑(如 CRISPR/Cas9)等技术的日趋完善和成熟, 有望从细胞水平或个体水平来深入探究候选基因不同突变类型在细胞层面或个体层面导致的细胞色素化或毛色差异, 而不再仅局限于分析某不同毛色的物种中毛色相关基因在其组织中的相对表达量差异, 可通过编辑细胞对非模式物种的毛色相关基因进行研究。

目前, 对哺乳动物的毛色研究主要体现在两方面: 从进化生物学角度探究哺乳动物毛色形成模式的作用和从分子生物学角度探究哺乳动物毛色形成的分子机制, 但将二者结合进行研究的相对较少。我们既需要在已知哺乳动物毛色进化意义的情况下, 进一步从分子水平层面探究其分子机制(如岩小囊

鼠<sup>[81]</sup>);也需要在已知其分子机制情况下探究其毛色形成的演化意义(如黑色家猪<sup>[95]</sup>)。

此外,人工选择在促进了家养动物毛色多样性的同时,也伴随着部分生理缺陷或疾病的产生,导致出现视觉障碍、听觉障碍、癌症等<sup>[117,119,121]</sup>。而在人类中,也发现了由毛色相关基因突变引发的类似疾病,比如 *TYR* 基因突变常引起眼皮肤白化病 I 型(OCA1),表现为皮肤、头发和眼睛中的黑色素减少或者丧失,还会伴随着眼球震颤、视力下降的症状<sup>[106]</sup>。其他毛色相关基因如 *OCA2*、*TYRP1* 和 *SLC45A2* 能分别导致眼皮肤白化病 II、III 和 IV 型的产生<sup>[125~127]</sup>。因此,对不同哺乳动物类群毛色多态性分子调控机制的揭示,也能够为人们探究人群中某些重大遗传疾病的发病机理提供重要线索和启发。

## 参考文献(References):

- [1] Xu X, Dong GX, Schmidt-Küntzel A, Zhang XL, Zhuang Y, Fang R, Sun X, Hu XS, Zhang TY, Yang HD, Zhang DL, Marker L, Jiang ZF, Li RQ, Luo SJ. The genetics of tiger pelage color variations. *Cell Res*, 2017, 27(7): 954–957.
- [2] Li JF. Classification of the coat color of domestic animals of the genus Equus. *J Zhengzhou Coll Animal Husbandry Eng*, 1985, (1): 44–47.  
李积福. 马属家畜的毛色分类. 郑州牧业工程高等专科学校学报, 1985, (1): 44–47.
- [3] Yan ZQ. The coat color inheritance of Labrador retrievers. *Anim Husb Veter Med*, 2003, 35(5): 23–24.  
颜泽清. 拉布拉多犬的毛色遗传. 畜牧与兽医, 2003, 35(5): 23–24.
- [4] Xun XG, Ding XL, Ma DJ, Sun L. German shepherd dog's coat patterns, colors, lengths and types. *J Anim Sci Veter Med*, 2014, 33(3): 33–43.  
寻欣国, 丁晓麟, 马大君, 孙磊. 德国牧羊犬的被毛模式, 颜色, 长度和类型. 畜牧兽医杂志, 2014, 33(3): 33–43.
- [5] Geissmann T, Lwin N, Aung SS, Aung TN, Aung ZM, Hla TH, Grindley M, Momberg F. A new species of snub-nosed monkey, genus *Rhinopithecus* Milne-Edwards, 1872 (*Primates*, *Colobinae*), from northern Kachin state, northeastern Myanmar. *Am J Primatol*, 2011, 73(1): 96–107.
- [6] Kaelin CB, Xu X, Hong LZ, David VA, McGowan KA, Schmidt-Küntzel A, Roelke ME, Pino J, Pontius J, Cooper GM, Manuel H, Swanson WF, Marker L, Harper CK, Van Dyk A, Yue B, Mullikin JC, Warren WC, Eizirik E, Kos L, O'Brien SJ, Barsh GS, Menotti-Raymond M. Specifying and sustaining pigmentation patterns in domestic and wild cats. *Science*, 2012, 337(6101): 1536–1541.
- [7] Protas ME, Patel NH. Evolution of coloration patterns. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2008, 24: 425–446.
- [8] Hoekstra HE, Drumm KE, Nachman MW. Ecological genetics of adaptive color polymorphism in pocket mice: geographic variation in selected and neutral genes. *Evolution*, 2004, 58(6): 1329–1341.
- [9] Liu ZJ, Zhang LY, Yan ZZ, Ren ZJ, Han FM, Tan XX, Xiang ZY, Dong F, Yang ZM, Liu GJ, Wang ZM, Zhang JL, Que TC, Tang CH, Li YF, Wang S, Wu JY, Li LG, Huang CM, Roos C, Li M. Genomic mechanisms of physiological and morphological adaptations of limestone langurs to karst habitats. *Mol Biol Evol*, 2020, 37(4): 952–968.
- [10] Caro T, Walker H, Rossman Z, Hendrix M, Stankowich T. Why is the giant panda black and white? *Behav Ecol*, 2017, 28(3): 657–667.
- [11] Fennell JG, Talas L, Baddeley RJ, Cuthill IC, Scott-Samuel NE. Optimizing colour for camouflage and visibility using deep learning: the effects of the environment and the observer's visual system. *J R Soc Interface*, 2019, 16(154): 20190183.
- [12] Caro T, Beeman K, Stankowich T, Whitehead H. The functional significance of colouration in cetaceans. *Evol Ecol*, 2011, 25(6): 1231.
- [13] Wellenreuther M, Svensson EI, Hansson B. Sexual selection and genetic colour polymorphisms in animals. *Mol Ecol*, 2014, 23(22): 5398–5414.
- [14] West PM, Packer C. Sexual selection, temperature, and the lion's mane. *Science*, 2002, 297(5585): 1339–1343.
- [15] Cooper VJ, Hosey GR. Sexual dichromatism and female preference in *Eulemur fulvus* subspecies. *Int J Primatol*, 2003, 24(6): 1177–1188.
- [16] Li MZ, Tian SL, Jin L, Zhou GY, Li Y, Zhang Y, Wang T, Yeung CKL, Chen L, Ma JD, Zhang JB, Jiang A, Li J, Zhou CW, Zhang J, Liu YK, Sun XQ, Zhao HW, Niu ZX, Lou P, Xian LJ, Shen XY, Liu SQ, Zhang SH, Zhang MW, Zhu L, Shuai SR, Bai L, Tang GQ, Liu HF, Jiang YZ, Mai MM, Xiao J, Wang X, Zhou Q, Wang ZQ, Stothard P, Xue M, Gao XL, Luo ZG, Gu YR, Zhu HM, Hu XX, Zhao YF, Plastow GS, Wang JY, Jiang Z, Li K, Li N, Li XW, Li RQ. Genomic analyses identify distinct patterns of selection in domesticated pigs and Tibetan wild boars. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1431–1438.

- [17] Yang Z. Introduce the classification of donkey fur color. *Chin J Vet Med*, 1963, (4): 27.  
杨再. 介绍驴的毛色分类. 中国兽医杂志, 1963, (4): 27.
- [18] Zhang J, Chen W, Wang H, Ceng YQ. Advances in studies on the genetic mechanism of pigmentation. *Swine Ind Sci*, 2013, 30(1): 100–103.  
张建, 陈伟, 王慧, 曾勇庆. 猪毛色遗传机制的研究进展. 猪业科学, 2013, 30(1): 100–103.
- [19] Sun XY, Fu L, Chen CC, Ren HX. Physiological activity of natural polysaccharides and its application in poultry. *Heilongjiang Anim Sci Veter Med*, 2019, (9): 41–44.  
孙晓燕, 付琳, 陈灿灿, 任航行. 绵羊毛色相关基因 MC1R 和 ASIP 的研究进展. 黑龙江畜牧兽医, 2019, (9): 41–44.
- [20] Yang GL. Study on the regulation mechanism of fur color formation in animals. *Heilongjiang Anim Sci Veter Med*, 2014, (5): 45–48.  
杨广礼. 动物毛色形成的调控机制研究. 黑龙江畜牧兽医, 2014, (5): 45–48.
- [21] Wu XQ, Liu CD, Du JJ, Luo J, Zhu L, Zhang SH. Research progress of the role of microRNA in the regulation of animal coat and skin color. *Acta Vet Et Zootech Sin*, 2016, 47(6): 1086–1092.  
巫小倩, 刘辰东, 堵晶晶, 罗嘉, 朱砺, 张顺华. microRNA 调控动物毛色和肤色的研究进展. 畜牧兽医学报, 2016, 47(6): 1086–1092.
- [22] Wang L, Liu J. Research progress on molecular mechanism in the formation of melanin. *J Xinjiang Univ(Nat Sci Ed)*, 2019, 36(4): 468–474.  
王磊, 刘军. 黑色素形成分子机制研究进展. 新疆大学学报(自然科学版), 2019, 36(4): 468–474.
- [23] Bonaventure J, Domingues MJ, Larue L. Cellular and molecular mechanisms controlling the migration of melanocytes and melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013, 26(3): 316–325.
- [24] Lamoreux ML, Wakamatsu K, Ito S. Interaction of major coat color gene functions in mice as studied by chemical analysis of eumelanin and pheomelanin. *Pigment Cell Res*, 2001, 14(1): 23–31.
- [25] Vandamme N, Berx G. From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(10): 1919–1934.
- [26] WU DBL, Wu TC, Li YR, Li C, Wu JH, Hu SL, Liu B, Gao SX. Research progress on molecular basis and applicability of coat color formation in livestock. *Chin Anim Husb Vet Med*, 2019, 46(9): 2665–2675.  
勿都巴拉, 吴铁成, 李玉荣, 丽春, 吴江鸿, 胡斯乐, 刘斌, 高树新. 家畜毛色形成分子基础及应用研究进展. 中国畜牧兽医, 2019, 46(9): 2665–2675.
- [27] Cieslak M, Reissmann M, Hofreiter M, Ludwig A. Colours of domestication. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2011, 86(4): 885–899.
- [28] D'Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1144.
- [29] Mohlin S, Kunttas E, Persson CU, Abdel-Haq R, Castillo A, Murko C, Bronner ME, Kerosuo L. Maintaining multipotent trunk neural crest stem cells as self-renewing crestospheres. *Dev Biol*, 2019, 447(2): 137–146.
- [30] Slominski A, Wortsman J, Plonka PM, Schallreuter KU, Paus R, Tobin DJ. Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(1): 13–21.
- [31] Larue L, de Vuyst F, Delmas V. Modeling melanoblast development. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(6): 1067–1079.
- [32] Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *Faseb J*, 2007, 21(4): 976–994.
- [33] Pillaiyar T, Manickam M, Jung SH. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. *Cell Signal*, 2017, 40: 99–115.
- [34] Maloy S, Hughes K. *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*. San Diego: Academic Press, 2013: 58–60.
- [35] Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res*, 2001, 14(4): 236–242.
- [36] Coudrier E. Myosins in melanocytes: to move or not to move? *Pigment Cell Res*, 2007, 20(3): 153–160.
- [37] Caro T, Mallarino R. Coloration in Mammals. *Trends Ecol Evol*, 2020, 35(4): 357–366.
- [38] Bellei B, Pitisci A, Catricalà C, Larue L, Picardo M. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is stimulated by  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone in melanoma and melanocyte cells: implication in cell differentiation. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2011, 24(2): 309–325.
- [39] Hwang I, Park JH, Park HS, Choi KA, Seol KC, Oh SI, Kang S, Hong S. Neural stem cells inhibit melanin production by activation of Wnt inhibitors. *J Dermatol Sci*, 2013, 72(3): 274–283.
- [40] Tsang TF, Chan B, Tai WCS, Huang GX, Wang JR, Li XA, Jiang ZH, Hsiao WLW. Gynostemma pentaphyllum saponins induce melanogenesis and activate cAMP/PKA and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways. *Phytomedicine*, 2019, 60: 153008.
- [41] Lim XH, Nusse R. Wnt signaling in skin development, homeostasis, and disease. *Cold Spring Harb Perspect*

- Biol*, 2013, 5(2): a008029.
- [42] Guo HY, Yang K, Deng F, Ye JX, Xing YZ, Li YH, Lian XH, Yang T. Wnt3a promotes melanin synthesis of mouse hair follicle melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(4): 799–804.
- [43] Dupin E, Le Douarin NM. Development of melanocyte precursors from the vertebrate neural crest. *Oncogene*, 2003, 22(20): 3016–3023.
- [44] Aoki H, Motohashi T, Yoshimura N, Yamazaki H, Yamane T, Panthier JJ, Kunisada T. Cooperative and indispensable roles of endothelin 3 and KIT signalings in melanocyte development. *Dev Dyn*, 2005, 233(2): 407–417.
- [45] Shibahara S, Takeda K, Yasumoto K, Udono T, Watanabe K, Saito H, Takahashi K. Microphthalmia-associated transcription factor (MITF): multiplicity in structure, function, and regulation. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2001, 6(1): 99–104.
- [46] Jiang S, Yu XJ, Dong CS. MiR-137 affects melanin synthesis in mouse melanocyte by repressing the expression of c-Kit and Tyrp2 in SCF/c-Kit signaling pathway. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2016, 80(11): 2115–2121.
- [47] Hou L, Panthier JJ, Arnheiter H. Signaling and transcriptional regulation in the neural crest-derived melanocyte lineage: interactions between KIT and MITF. *Development*, 2000, 127(24): 5379–5389.
- [48] Kawakami A, Fisher DE. The master role of microphthalmia-associated transcription factor in melanocyte and melanoma biology. *Lab Invest*, 2017, 97(6): 649–656.
- [49] Goding CR, Arnheiter H. MITF-the first 25 years. *Genes Dev*, 2019, 33(15–16): 983–1007.
- [50] Wan P, Hu YQ, He L. Regulation of melanocyte pivotal transcription factor MITF by some other transcription factors. *Mol Cell Biochem*, 2011, 354(1–2): 241–246.
- [51] Levy C, Khaled M, Fisher DE. MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene. *Trends Mol Med*, 2006, 12(9): 406–414.
- [52] Bissig C, Rochin L, van Niel G. PMEL Amyloid Fibril Formation: The Bright Steps of Pigmentation. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1438.
- [53] Ishishita S, Takahashi M, Yamaguchi K, Kinoshita K, Nakano M, Nunome M, Kitahara S, Tatsumoto S, Go Y, Shigenobu S, Matsuda Y. Nonsense mutation in PMEL is associated with yellowish plumage colour phenotype in Japanese quail. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16732.
- [54] Sun LJ, Hu L, Zhang P, Li HJ, Sun JY, Wang HF, Xie X, Hu J. Silencing of PMEL attenuates melanization via activating lysosomes and degradation of tyrosinase by lysosomes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2536–2542.
- [55] D'Alba L, Shawkey MD. Melanosomes: biogenesis, properties, and evolution of an ancient organelle. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 1–19.
- [56] Valencia JC, Watabe H, Chi A, Rouzaud F, Chen KG, Vieira WD, Takahashi K, Yamaguchi Y, Berens W, Nagashima K, Shabanowitz J, Hunt DF, Appella E, Hearing VJ. Sorting of Pmel17 to melanosomes through the plasma membrane by AP1 and AP2: evidence for the polarized nature of melanocytes. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 6): 1080–1091.
- [57] Hellström AR, Watt B, Fard SS, Tenza D, Mannström P, Narfström K, Ekestén B, Ito S, Wakamatsu K, Larsson J, Ulfendahl M, Kullander K, Raposo G, Kerje S, Hallböök F, Marks MS, Andersson L. Inactivation of Pmel alters melanosome shape but has only a subtle effect on visible pigmentation. *PLoS Genet*, 2011, 7(9): e1002285.
- [58] 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.
- [59] Aydin IT, Hummler E, Smit NPM, Beermann F. Coat color dilution in mice because of inactivation of the melanoma antigen MART-1. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25(1): 37–46.
- [60] Zhang P, Liu W, Zhu CS, Yuan XY, Li DG, Gu WJ, Ma HM, Xie X, Gao TW. Silencing of GPNMB by siRNA inhibits the formation of melanosomes in melanocytes in a MITF-independent fashion. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42955.
- [61] Dennis MK, Mantegazza AR, Snir OL, Tenza D, Acosta-Ruiz A, Delevoye C, Zorger R, Sitaram A, de Jesus-Rojas W, Ravichandran K, Rux J, Sviderskaya EV, Bennett DC, Raposo G, Marks MS, Setty SRG. BLOC-2 targets recycling endosomal tubules to melanosomes for cargo delivery. *J Cell Biol*, 2015, 209(4): 563–577.
- [62] Mahanty S, Ravichandran K, Chitrala P, Prabha J, Jani RA, Setty SRG. Rab9A is required for delivery of cargo from recycling endosomes to melanosomes. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(1): 43–59.
- [63] Ancans J, Tobin DJ, Hoogduijn MJ, Smit NP, Wakamatsu K, Thody AJ. Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/pheomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells. *Exp Cell Res*, 2001, 268(1): 26–35.

- [64] Ginger RS, Askew SE, Ogborne RM, Wilson S, Ferdinando D, Dadd T, Smith AM, Kazi S, Szerencsei RT, Winkfein RJ, Schnetkamp PPM, Green MR. SLC24A5 encodes a trans-Golgi network protein with potassium-dependent sodium-calcium exchange activity that regulates human epidermal melanogenesis. *J Biol Chem*, 2008, 283(9): 5486–5495.
- [65] Herraiz C, Garcia-Borrón JC, Jimenez-Cervantes C, Olivares C. MC1R signaling. Intracellular partners and pathophysiological implications. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (10 Pt A):2448–2461.
- [66] D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(6): 12222–12248.
- [67] Haitina T, Ringholm A, Kelly J, Mundy NI, Schiöth HB. High diversity in functional properties of melanocortin 1 receptor (MC1R) in divergent primate species is more strongly associated with phylogeny than coat color. *Mol Biol Evol*, 2007, 24(9): 2001–2008.
- [68] Serre C, Busuttill V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(4): 328–347.
- [69] Boissy RE. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol*, 2003, 12(Suppl.2): 5–12.
- [70] Wu XF, Hammer JA. Melanosome transfer: it is best to give and receive. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 29: 1–7.
- [71] Matesic LE, Yip R, Reuss AE, Swing DA, O'Sullivan TN, Fletcher CF, Copeland NG, Jenkins NA. Mutations in *Mlph*, encoding a member of the Rab effector family, cause the melanosome transport defects observed in leaden mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(18): 10238–10243.
- [72] Yoshida-Amano Y, Hachiya A, Ohuchi A, Kobinger GP, Kitahara T, Takema Y, Fukuda M. Essential role of RAB27A in determining constitutive human skin color. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41160.
- [73] Yamaguchi YJ, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors*, 2009, 35(2): 193–199.
- [74] Tadokoro R, Takahashi Y. Intercellular transfer of organelles during body pigmentation. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 45: 132–138.
- [75] Ge GH, Ta Y, Yang Q, Yang DH, Pu HZ, Zhang SH, Zhu L. Research progress of microRNA regulating hair follicle growth and development and hair color in animals. *Acta Ecol Anim Domas*, 2017, 38(9): 1–6.  
葛桂华, 谭娅, 杨琼, 杨大洪, 蒲红州, 张顺华, 朱砺. MicroRNA 调控动物毛囊生长发育及毛色的研究进展. 家畜生态学报, 2017, 38(9): 1–6.
- [76] Mills LS, Bragina EV, Kumar AV, Zimova M, Lafferty DJR, Feltner J, Davis BM, Hackländer K, Alves PC, Good JM, Melo-Ferreira J, Dietz A, Abramov AV, Lopatina N, Fay K. Winter color polymorphisms identify global hot spots for evolutionary rescue from climate change. *Science*, 2018, 359(6379): 1033–1036.
- [77] Jones MR, Mills LS, Alves PC, Callahan CM, Alves JM, Lafferty DJR, Jiggins FM, Jensen JD, Melo-Ferreira J, Good JM. Adaptive introgression underlies polymorphic seasonal camouflage in snowshoe hares. *Science*, 2018, 360(6395): 1355–1358.
- [78] Våge DI, Fuglei E, Snipstad K, Beheim J, Landsem VM, Klungland H. Two cysteine substitutions in the MC1R generate the blue variant of the Arctic fox (*Alopex lagopus*) and prevent expression of the white winter coat. *Peptides*, 2005, 26(10): 1814–1817.
- [79] Mallarino R, Pillay N, Hoekstra HE, Schradin C. African striped mice. *Curr Biol*, 2018, 28(7): R299–R301.
- [80] Mallarino R, Henegar C, Mirasierra M, Manceau M, Schradin C, Vallejo M, Beronja S, Barsh GS, Hoekstra HE. Developmental mechanisms of stripe patterns in rodents. *Nature*, 2016, 539(7630): 518–523.
- [81] Nachman MW, Hoekstra HE, D'Agostino SL. The genetic basis of adaptive melanism in pocket mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(9): 5268–5273.
- [82] Ritland K, Newton C, Marshall HD. Inheritance and population structure of the white-phased "Kermode" black bear. *Curr Biol*, 2001, 11(18): 1468–1472.
- [83] Klinka DR, Reimchen TE. Adaptive coat colour polymorphism in the Kermode bear of coastal British Columbia. *Biol J Linn Soc* 2009, 98(3): 479–488.
- [84] Chavez DE, Gronau I, Hains T, Kliver S, Koepfli KP, Wayne RK. Comparative genomics provides new insights into the remarkable adaptations of the African wild dog (*Lycaon pictus*). *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8329.
- [85] Allen WL, Cuthill IC, Scott-Samuel NE, Baddeley R. Why the leopard got its spots: relating pattern development to ecology in felids. *Proc Biol Sci*, 2011, 278(1710): 1373–1380.
- [86] Kaelin CB, Xu X, Hong LZ, David VA, McGowan KA, Schmidt-Küntzel A, Roelke ME, Pino J, Pontius J, Cooper GM, Manuel H, Swanson WF, Marker L, Harper CK, Van Dyk A, Yue BS, Mullikin JC, Warren WC, Eizirik E, Kos L, O'Brien SJ, Barsh GS, Menotti-Raymond M. Specifying and sustaining pigmentation patterns in domestic and wild cats. *Science*, 2012, 337(6101): 1536–1541.

- [87] Del Bino S, Bernerd F. Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. *Br J Dermatol*, 2013, 169(Suppl.3): 33–40.
- [88] Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, Ito S, Smuda C, Passeron T, Choi W, Batzer J, Yamaguchi Y, Beer JZ, Hearing VJ. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res*, 2007, 20(1): 2–13.
- [89] Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*, 2015, 5(2): 545–589.
- [90] Visscher MO. Skin Color and Pigmentation in Ethnic Skin. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2017, 25(1): 119–125.
- [91] Guo JZ, Tao HX, Li PF, Li L, Zhong T, Wang LJ, Ma JY, Chen XY, Song TZ, Zhang HP. Whole-genome sequencing reveals selection signatures associated with important traits in six goat breeds. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10405.
- [92] Hayssen V. Effects of the nonagouti coat-color allele on behavior of deer mice (*Peromyscus maniculatus*): a comparison with Norway rats (*Rattus norvegicus*). *J Comp Psychol*, 1997, 111(4): 419–423.
- [93] Ohta H, Tohda A, Nishimune Y. Proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells in the W/W<sup>V</sup> mutant mouse testis. *Biol Reprod*, 2003, 69(6): 1815–1821.
- [94] Wolff GL. Body composition and coat color correlation in different phenotypes of “viable yellow” mice. *Science*, 1965, 147(3662): 1145–1147.
- [95] Li J, Yang H, Li JR, Li HP, Ning T, Pan XR, Shi P, Zhang YP. Artificial selection of the melanocortin receptor 1 gene in Chinese domestic pigs during domestication. *Heredity (Edinb)*, 2010, 105(3): 274–281.
- [96] Wang C, Wang HY, Zhang Y, Tang ZL, Li K, Liu B. Genome-wide analysis reveals artificial selection on coat colour and reproductive traits in Chinese domestic pigs. *Mol Ecol Resour*, 2015, 15(2): 414–424.
- [97] Lü MD, Han XM, Ma YF, Irwin DM, Gao Y, Deng JK, Adeola AC, Xie HB, Zhang YP. Genetic variations associated with six-white-point coat pigmentation in Diannan small-ear pigs. *Sci Rep*, 2016, 6: 27534.
- [98] Liang D, Zhao PJ, Si JF, Fang LZ, Pairo-Castineira E, Hu XX, Xu Q, Hou YL, Gong Y, Liang ZW, Tian B, Mao HM, Yindee M, Faruque MO, Kongvongxay S, Khamphoumee S, Liu GE, Wu DD, Barker JSF, Han JL, Zhang Y. Genomic analysis revealed a convergent evolution of LINE-1 in coat color A case study in water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Mol Biol Evol*, 2020, msaa279.
- [99] Yusnizar Y, Wilbe M, Herlino AO, Sumantri C, Noor RR, Boediono A, Andersson L, Andersson G. Microphthalmia-associated transcription factor mutations are associated with white-spotted coat color in swamp buffalo. *Anim Genet*, 2015, 46(6): 676–682.
- [100] Leegwater PA, Van Hagen MA, Van Oost BA. Localization of white spotting locus in Boxer dogs on CFA20 by genome-wide linkage analysis with 1500 SNPs. *J Hered*, 2007, 98(5): 549–552.
- [101] Schmutz SM, Berryere TG. Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Anim Genet*, 2007, 38(6): 539–549.
- [102] Wang GD, Cheng LG, Fan RX, Irwin DM, Tang SS, Peng JG, Zhang YP. Signature of balancing selection at the MC1R gene in Kunming dog populations. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55469.
- [103] 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.
- [104] Negro S, Imsland F, Valera M, Molina A, Solé M, Andersson L. Association analysis of KIT, MITF, and PAX3 variants with white markings in Spanish horses. *Anim Genet*, 2017, 48(3): 349–352.
- [105] Zhao RY, Zhao YP, Li B, Bou G, Zhang XZ, Tao KT, Mongke T, Bao T, Gereliin S, Gereltuun T, Li C, Bai DY, Dugarjaviin M. Overview of the genetic control of horse coat color patterns. *Hereditas(Beijing)*, 2018, 40(5): 357–368.
- 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. 马毛色遗传机理研究进展. *遗传*, 2018, 40(5): 357–368.
- [106] Song YN, Xu YX, Deng JC, Chen M, Lu Y, Wang Y, Yao HB, Zhou LN, Liu ZQ, Lai LX, Li ZJ. CRISPR/Cas9-mediated mutation of tyrosinase (Tyr) 3' UTR induce graying in rabbit. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1569.
- [107] Yao LD, Bao A, Hong WJ, Hou CX, Zhang ZL, Liang XP, Aniwashi J. Transcriptome profiling analysis reveals key genes of different coat color in sheep skin. *PeerJ*, 2019, 7: e8077.
- [108] Anello M, Daverio MS, Silbestro MB, Vidal-Rioja L, Di Rocco F. Characterization and expression analysis of KIT and MITF-M genes in llamas and their relation to white coat color. *Anim Genet*, 2019, 50(2): 143–149.
- [109] Holl H, Isaza R, Mohamoud Y, Ahmed A, Almathen F, Youcef C, Gaouar S, Antczak DF, Brooks S. A

- frameshift mutation in KIT is associated with white spotting in the Arabian camel. *Genes(Basel)*, 2017, 8(3): 102.
- [110] Yan SQ, Hou JN, Bai CY, Jiang Y, Zhang XJ, Ren HL, Sun BX, Zhao ZH, Sun JH. A base substitution in the donor site of intron 12 of KIT gene is responsible for the dominant white coat colour of blue fox (*Alopex lagopus*). *Anim Genet*, 2014, 45(2): 293–296.
- [111] Hu SS, Chen Y, Zhao BH, Yang NS, Chen S, Shen JY, Bao GL, Wu XS. KIT is involved in melanocyte proliferation, apoptosis and melanogenesis in the Rex Rabbit. *PeerJ*, 2020, 8: e9402.
- [112] Wang CF, Li HJ, Guo Y, Huang JM, Sun Y, Min JM, Wang JP, Fang XD, Zhao ZC, Wang S, Zhang YL, Liu QF, Jiang Q, Wang XG, Guo YJ, Yang CH, Wang YC, Tian F, Zhuang GL, Fan YN, Gao QC, Li YH, Ju ZH, Li JB, Li RL, Hou MH, Yang GW, Liu GQ, Liu WQ, Guo J, Pan SS, Fan GY, Zhang W, Zhang RT, Yu J, Zhang XH, Yin Q, Ji CL, Jin YC, Yue GD, Liu M, Xu JK, Liu SM, Jordana J, Noce A, Amills M, Wu DD, Li SC, Zhou XS, Zhong JF. Donkey genomes provide new insights into domestication and selection for coat color. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6014.
- [113] Tian X, Jiang JB, Fan RW, Wang HD, Meng XL, He XY, He JP, Li HQ, Geng JJ, Yu XJ, Song YF, Zhang DL, Yao JB, Smith GW, Dong CS. Identification and characterization of microRNAs in white and brown alpaca skin. *BMC Genomics*, 2012, 13: 555.
- [114] Ji KY, Zhang PQ, Zhang JZ, Fan RW, Liu Y, Yang SS, Hu SP, Liu XX, Dong CS. MicroRNA 143-5p regulates alpaca melanocyte migration, proliferation and melanogenesis. *Exp Dermatol*, 2018, 27(2): 166–171.
- [115] Zhu ZW, Ma YY, Li Y, Cheng ZX, Li HF, Zhang LH, Xu DM, Li PF. Comparison of miRNA-101a-3p and miRNA-144a-3p regulation with the key genes of alpaca melanocyte pigmentation. *BMC Mol Biol*, 2019, 20(1): 19.
- [116] Liu XX, Du B, Zhang PQ, Zhang JZ, Zhu ZW, Liu B, Fan RW. miR-380-3p regulates melanogenesis by targeting SOX6 in melanocytes from alpacas (*Vicugna pacos*). *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 962.
- [117] Imes DL, Geary LA, Grahm RA, Lyons LA. Albinism in the domestic cat (*Felis catus*) is associated with a tyrosinase (TYR) mutation. *Anim Genet*, 2006, 37(2): 175–178.
- [118] Kunieda T, Nakagiri M, Takami M, Ide H, Ogawa H. Cloning of bovine LYST gene and identification of a missense mutation associated with Chediak-Higashi syndrome of cattle. *Mamm Genome*, 1999, 10(12): 1146–1149.
- [119] Stritzel S, Wöhlke A, Distl O. A role of the microphthalmia-associated transcription factor in congenital sensorineural deafness and eye pigmentation in Dalmatian dogs. *J Anim Breed Genet*, 2009, 126(1): 59–62.
- [120] Rosengren Pielberg G, 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.
- [121] Teixeira RBC, Rendahl Ak, Anderson SM, Mickelson JR, Sigler D, Buchanan BR, Coleman RJ, McCue ME. Coat color genotypes and risk and severity of melanoma in gray quarter horses. *J Vet Intern Med*, 2013, 27(5): 1201–1208.
- [122] Philipp U, Hamann H, Mecklenburg L, Nishino S, Mignot E, Günzel-Apel AR, Schmutz SM, Leeb T. Polymorphisms within the canine MLPH gene are associated with dilute coat color in dogs. *BMC Genet*, 2005, 6: 34.
- [123] 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.
- [124] Baynash AG, Hosoda K, Giaid A, Richardson JA, Emoto N, Hammer RE, Yanagisawa M. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell*, 1994, 79(7): 1277–1285.
- [125] Zühlke C, Stell A, Käsmann-Kellner B. Genetics of oculocutaneous albinism. *Ophthalmologe*, 2007, 104(8): 674–680.
- [126] Wang Y, Wang Z, Chen MP, Fan N, Yang J, Liu L, Wang Y, Liu XY. Mutational analysis of the TYR and OCA2 genes in four Chinese families with oculocutaneous albinism. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125651.
- [127] Lin Y, Chen XH, Yang Y, Che FY, Zhang SJ, Yuan LJ, Wu YM. Mutational analysis of TYR, OCA2, and SLC45A2 genes in Chinese families with oculocutaneous albinism. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(7): e00687.

(责任编辑: 吕雪梅)